

Abteilung für Gefäßchirurgie des Klinikums rechts der Isar,
Technische Universität München

(Vorstand: Univ. -Prof. Dr. H.-H.G.U. Eckstein)

**Bedeutung der transkraniellen Dopplersonographie
und der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie
zum Nachweis von Mikroembolien
und deren neuropsychologische Auswirkungen
im Rahmen der Carotisthrombendarteriektomie**

Marco Christian Till HEINZ

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

genehmigten Dissertation.
Doktors der Medizin

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ. - Prof. Dr. H.-H.G.U. Eckstein
2. Univ. - Prof. Dr. H. Berger

Die Dissertation wurde am 17.03.2005 bei der Technischen Universität eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

dedicato alla mia famiglia

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	5
1. Einleitung	7
1.0. Epidemiologie des Schlaganfall	7
1.1. Carotisthrombendarteriektomie	7
1.1.1. Geschichtlicher Überblick zur Carotisthrombendarteriektomie	8
2.1.2. Benefit der Carotisthrombendarteriektomie	8
2.1.3. Zerebrovaskuläre Komplikationen bei Carotisthrombendarteriektomie	8
1.2. Bildgebung	9
2.2.1. Computertomographie	9
2.2.2. Magnetresonanztomographie	10
1.3. Transkranielle Dopplersonographie	12
1.3.1. Allgemeines und Geschichte der Transkraniellen Dopplersonographie	12
1.3.2. Messung der zerebralen Flußgeschwindigkeiten	12
1.3.3. Mikroemboliedetektion mittels Transkranieller Dopplersonographie	13
1.4. Neuropsychologische Untersuchung	14
2. Fragestellung	16
3. Material und Methodik	17
3.1. Carotisthrombendarteriektomie	18
3.1.1. Operationsvorgehen	18
3.1.2. Neurologische Untersuchung	20
3.2. Bildgebung	20
3.2.1. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	20
3.2.2. T1-gewichtete Magnetresonanztomographie	21
3.3. Transkranielle Dopplersonographie	21
3.3.1. Einstellungen in der Transkraniellen Dopplersonographie	21
3.3.2. Untersuchungsdauer und Untersuchungsphasen der Transkraniellen Dopplersonographie	22
3.3.3. Auswertung der Transkraniellen Dopplersonographie	22
3.4. Neuropsychologische Untersuchung	22
3.4.1. Wortliste	23
3.4.2. Zahlenverbindungstest	23
3.4.3. Zahlenspanne	24
3.4.4. Blockspanne	24
3.4.5. Mosaiktest	25
3.4.6. Regensburger Wortflüssigkeitstest	25
3.4.7. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest	25
3.4.8. Auswertung der Neuropsychologischen Untersuchung	26

3.5. Archivierung und Statistik	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Carotisthrombendarteriektomie	27
4.1.1. Operationsvorgehen	28
4.1.2. Neurologische Untersuchung	28
4.2. Bildgebung	29
4.2.1. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	29
4.2.2. T1-gewichtete Magnetresonanztomographie	30
4.3. Transkranielle Dopplersonographie	32
4.3.1. Flussgeschwindigkeiten	32
4.3.2. Mikroemboliedetektion	34
4.4. Neuropsychologische Untersuchung	36
5. Diskussion	38
5.1. Carotisthrombendarteriektomie	38
5.1.1. Zentralneurologische Komplikationen	38
5.1.2. Weitere Komplikationen	39
5.2. Bildgebung	39
5.2.1. Inzidenz frischer Ischämien nach CEA	40
5.2.2. Zeitpunkt der Untersuchung	41
5.2.3. Funktioneller Zustand der frischen Ischämie	41
5.2.4. Inzidenz der Schrankenstörungen	42
5.3. Transkranielle Dopplersonographie	43
5.3.1. Flussgeschwindigkeiten	43
5.3.2. Flussgeschwindigkeiten und die Notwendigkeit eines Shunts	45
5.3.3. Mikroemboliedetektion	46
5.3.4. MES in Abhängigkeit von Symptomatik und Stenosegrad	46
5.3.5. MES in Abhängigkeit der Operationsphasen	47
5.3.6. MES: Gasförmig oder fest	48
5.3.7. Bedeutung der TCD-Untersuchung im Rahmen der CEA	49
5.4. Neuropsychologische Untersuchung	51
6. Zusammenfassung	53
7. Verzeichnisse	55
7.1. Verzeichnis der Abbildungen	55
7.2. Verzeichnis der Tabellen	55
8. Referenzen / Literaturverzeichnis	56
9. Publikationen	63

Verzeichnis der Abkürzungen

a	(annus) Jahr
ACC	Arteria carotis cummunis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADC	apparent diffusion coefficient
ASA	American Society of Anesthesiologists
BS	Blockspanne
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carotisthrombendarteriektomie
CT	Computertomogramm
dB	Dezibel
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
HITS	high intensity transient signals
KM	Kontrastmittel
LA	Lebensalter
MES	mikroembolische Signale
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Mosaiktest
MWI	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
PRIND	prolonged ischemic neurological deficit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SA	Standardabweichung
SSEP	somato-sensorisch evozierten Potenzialen
T1W	T1-gewichtete Magnetresonanztomographie
TCD	transkranielle Dopplersonographie

TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transient ischemic Attack
V_{max}	max. Flussgeschwindigkeit
WL	Wortliste
ZS	Zahlenspanne
ZVT	Zahlenverbindungstest

1. Einleitung

1.0. Epidemiologie des Schlaganfalls

Der akute Schlaganfall stellt nach den kardiovaskulären Erkrankungen und den Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Morbidität und Langzeitinvalidität in den westlichen Industrieländern dar [5, 16].

Etwa 4,5 Millionen Menschen sterben jährlich weltweit an einem Schlaganfall.

Die Erkrankung betrifft sowohl jüngere als auch ältere Patienten, jedoch steigt die Inzidenz mit Zunahme des Lebensalters: Beträgt sie bei einem Lebensalter von unter 65 Jahren ca. 300/100.000 so erreicht sie bei Patienten, die älter als 85 Jahre als sind, einen Wert von über 2400/100.000 Einwohnern. Männer und Frauen sind nahezu gleich häufig betroffen.

Die Prävalenz des Schlaganfalles liegt in den westlichen Industrieländern bei 400-700/100.000 Einwohnern. Überträgt man diese Zahlen allein auf die Bundesrepublik Deutschland, so erkranken hier jährlich ca. 250.000 neu an einem Schlaganfall und mindestens 500.000 Patienten leiden an den Folgen dieser Erkrankung.

Ca. 80 % aller akuten Schlaganfälle sind durch eine zerebrale Ischämie bedingt, die überwiegend durch einen thrombotischen oder embolischen Verschluss einer Gehirnarterie entstehen. Häufigste Ursache dieser Infarkte sind kardiale Erkrankungen, jedoch sind mindestens 20 % der zerebralen Durchblutungsstörungen auf eine Stenose oder Okklusion der extrakraniellen supraaortalen Gefäße zurückzuführen. Prädilektionsstelle hierfür ist die Carotidbifurkation beim Gefäßabgang der ACI von der ACC.

Neben konservativen Maßnahmen wie der medikamentösen Therapie stehen zur Zeit zwei invasive Therapieverfahren zur Verfügung, um diese Stenosen zu versorgen:

- die Carotidthrombendarteriektomie (CEA)
- die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stenteinlage, auf die im Rahmen dieser Studie nicht weiter eingegangen wird.

1.1. Carotidthrombendarteriektomie

Ziel der Carotidthrombendarteriektomie ist die Entfernung des stenosierenden, meist arteriosklerotischen Plaques im Bereich der Carotidbifurkation zur Beseitigung der

Emboliequelle und zur gleichzeitigen Wiederherstellung der regulären Flussverhältnisse in den gehirnversorgenden Gefäßen.

1.1.1. Geschichtlicher Überblick zur Carotisthrombendarteriektomie

Die CEA wurde erstmals 1954 durchgeführt [28]. Seit den 60-iger Jahren nahm die Anzahl dieser prophylaktischen Operationen gegen den ischämischen Schlaganfall kontinuierlich zu, obgleich damals zum einen der wahre Nutzen der Operation statistisch nicht bewiesen war und zum anderen die perioperative Komplikationsrate zwischen den verschiedenen Zentren sehr variierte. Erst mit Erhalt der Ergebnisse großer prospektiv-randomisierter Studien zur operativen Behandlung der Carotisstenosen ist der signifikante Behandlungsbefit sowohl bei symptomatischen [2][6] als auch bei asymptomatischen [3] Patienten statistisch belegt.

2.1.2. Benefit der Carotisthrombendarteriektomie

Zur Therapie symptomatischer Carotisstenosen existieren zwei große prospektiv-randomisierte Studien mit den Endpunkten ipsilateraler Schlaganfall und Tod: Nach der NASCET-Studie [2] führt die CEA im Falle hochgradiger (70-99 %) Stenosen bei einer perioperativen Komplikationsrate von unter 6 % zu einer Verminderung des ipsilateralen Schlaganfallsrisikos von 17 % innerhalb der ersten zwei Jahre. Nach der europäischen ECST-Studie [6] kommt es postoperativ zu einer Verringerung des Risikos eines ipsilateralen Schlaganfalles von 9,6 % innerhalb der ersten drei Jahre. Neuere Ergebnisse im Rahmen der NASCET-Studie [13] über symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von 50 - 69 % zeigen ebenfalls eine geringe Reduktion des Schlaganfallsrisikos in einem Zeitraum von 5 Jahre nach CEA.

Zur Therapie asymptomatischer Carotisstenosen existiert eine grosse prospektiv-randomisierte Studie: Bei einem Stenosegrad von über 60 % kommt es nach CEA bei einer geforderten Komplikationsrate von < 3 % zu einer Verbesserung der Schlaganfallsrate von 5,1 % nach einem Zeitraum von 5 Jahren verglichen mit 11,0 % in der Kontrollgruppe [3].

Symptomatische Stenosen unter 50 % und asymptomatische Stenosen unter 60 % stellen keine Indikation für eine CEA dar [13], da bei dieser Patientengruppe unter Berücksichtigung der perioperativen Komplikationsrate kein Nutzen durch eine Operation entsteht.

2.1.3. Zerebrovaskuläre Komplikationen bei Carotisthrombendarteriektomie

Die häufigsten Komplikationen der CEA sind intra- und postoperative zerebrale Ischämien, sowie intraoperative periphere Nervenläsionen.

Die perioperative Schlaganfallsrate bei CEA liegt in großen randomisierten Studien zwischen 2,3 % und 9,9 % [3][4][6]. Schwerwiegende Schlaganfälle mit einem Rankin-Grad über 3 (stark invalidisierend), sog. major strokes, oder Tod des Patienten treten nach randomisierten Studien bei 2,5 % bis 5,9 % der Patienten auf [2][4][6].

Pathogenetisch spielen die thrombembolischen Ereignisse bei der CEA die wichtigste Rolle. Während ein weitaus kleinerer Anteil der perioperativen Ischämien aus hämodynamischer Minderperfusion resultiert, sind ca. 80 % der Ischämien thrombembolischen Ursprungs. Hiervon ereignen sich mehr als die Hälfte (59 %) bereits während der Operation [41].

Inwieweit einzelne Operationsabschritte für die Entstehung dieser intraoperativen Embolien verantwortlich sind, ist nicht vollständig geklärt [9].

Durch die intraoperative Mikroemboliedetektion und den Einsatz neuer bildgebender Verfahren wie der DWI stehen jetzt Verfahren zur Verfügung, die intraoperative Embolien synchron und metachron nachweisen.

1.2. Bildgebung

Zerebrale Infarkte - ischämischer und hämorrhagischer Genese - lassen sich sowohl im CT als auch in der MRT darstellen. Die beiden Verfahren unterscheiden sich jedoch bei diesem Nachweis in Sensitivität und Spezifität sowie in der zeitlichen Latenz zwischen Embolieereignis und Nachweisbarkeit der pathologischen Veränderung.

2.2.1. Computertomographie

Aufgrund des großen Unterschieds in Bezug auf die Hounsfield-Einheiten (HU) zwischen zerebralem Parenchym (32 - 39 HU) und dem Hämoglobin (56 - 76 HU) ist das CT bei hämorrhagischen Infarkten die Untersuchung der Wahl. Intrazerebrale Blutungen stellen sich bereits in der akuten Phase in Form hyperdenser Strukturen dar.

Im Gegensatz dazu bleiben ischämische Läsionen jedoch zu 30 – 70 % in der Akutphase weiterhin unerkannt [20][72]. Typische Zeichen für das ischämisch bedingte zytotoxische Ödem im CT, wie die Trübung der Capsula interna und der Verlust der Demarkation zwischen grauer und weißer Substanz sowie die durch das Ödem verursachte Schwellung der Gyri, treten erst frühestens 3 Stunden nach dem ischämischen Anfall auf und sind meist nur schwer vom Normalbefund zu differenzieren [17][67][68][72]. Ausnahme bildet der thrombotische Verschluss des ACM-Hauptstamms, der bereits zum Zeitpunkt der Ischämie ein seltenes, aber

eindeutiges Infarktzeichen in Form einer unilateralen hyperdensen Struktur in der ACM erkennen lässt [44].

Im postakuten Verlauf eignet sich jedoch das schnelle und im Vergleich zur MRT kostengünstigere computertomographische Bildgebungsverfahren, die ischämisch bedingten morphologischen Veränderungen darzustellen: Störungen der Blut-Hirn-Schranke werden nach 1 bis 3 Tagen sichtbar und geben Auskunft über Größe und Umfang der zerebralen Ischämie.

2.2.2. Magnetresonanztomographie

Neben dem CT, mit dem ausschließlich morphologische Änderungen sichtbar gemacht werden, ist es mit der MRT möglich, auch funktionelle Veränderungen darzustellen:

Das zytotoxische Ödem, das aufgrund des Ausfalls der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe und der daraus resultierenden Ansammlung intrazellulärer Flüssigkeit entsteht, verursacht eine Beeinträchtigung der mikroskopischen Protonendiffusion. Dieser Pathomechanismus führt vermutlich zur Senkung des Diffusionskoeffizienten (ADC), der in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI) sichtbar gemacht wird [24][40][42]. Areale mit verminderter Diffusion – i.e. ischämische Läsionen - erscheinen verglichen mit dem ihm umgebenden Gewebe in der DWI hyperintens.

Im Gegensatz zu den konventionellen MRT-Sequenzen (T1-, T2-gewichtet, Protonendichte gewichtet), die sich ebenso wenig wie das konventionelle CT für die Darstellung zerebraler Ischämien in der Akutphase eignen, treten derartige Läsionen in der DWI-Sequenz frühzeitig auf. Studien an Rattenmodellen zeigen, dass die DWI zerebrale ischämische Veränderungen nach 14 Minuten wiedergibt, und dass solche Veränderungen in der überarbeiteten ADC-Sequenz bereits nach 5 Minuten erscheinen [51][57]. Im klinischen Einsatz wurden erste ischämische Veränderungen 2 bis 3 Stunden nach Beginn der Symptome beschrieben [48], in Einzelfällen bereits schon nach 39 Minuten [74].

Weitere Vorteile der DWI sind die geringe Anzahl falsch-negativer Ergebnisse und die klare Differenzierung zwischen ischämischen und nicht ischämischen sowie akuten und chronischen Läsionen:

- In Bezug auf die Sensitivität ist die DWI mit einer Genauigkeit von 98 % der T2-, PD- und FLAIR-gewichteten Sequenz (71 %, 80 % bzw. 91 %) überlegen [70].
- Akute Läsionen sind in der DWI nur innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Anfall sichtbar und lassen sich auf diese Weise von älteren Ischämien differenzieren [18][63].

Die DWI dient der Diagnostik im akuten Stadium der ersten Tage. Aufgrund der Signalabnahme in der DWI nach den ersten zwei Wochen wird der weitere Verlauf der morphologischen Umstrukturierung ischämischer Läsionen später mittels konventioneller MRT oder CT +/- Kontrastmittel verfolgt.

Allerdings sind in der Literatur auch DWI-Läsionen beschrieben, die sich bereits nach wenigen Stunden vollständig zurückbilden und in der Bildgebung nicht mehr erfassbar sind. In follow-up-Untersuchungen an Tiermodellen zeigten sich in Regionen einer vollständigen und schnellen Rückbildung der DWI-Läsionen histopathologische Schädigungen der Neurone. Beim ischämischen Schlaganfall mit persistierenden neurologischen Defizit tritt diese Rückbildung nicht ein und die DWI-Läsionen sind über Tage noch nachweisbar [50].

Die Größe der DWI-Läsionen im akuten Stadium entspricht allerdings nicht der endgültigen Größe des Infarktes. Das Volumen der ischämischen Läsion vergrößert sich anfangs im Laufe der nächsten 48 Stunden bei ca. 43 % der Untersuchten um mehr als 20 % [12], jedoch besteht bereits im akuten Stadium ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Läsionsvolumen in der DWI und dem neurologischen Outcome [45]. Ein Volumen von < 22 ml in der akuten DWI-Untersuchung führte bei Patienten mit erstmaligem Schlaganfall zu einem besseren neurologischen Outcome [70].

DWI-Läsionen können wie dargestellt mit passageren wie auch persistierenden neurologischem Defizit einhergehen, aber auch als klinisch stumme DWI-Läsion auftreten. Derart stumme Läsionen treten nach mit der CEA mit einer Inzidenz von bis zu 27 % auf [53]. Aufgrund der zeitnahen Erfassung klinisch evidenter als auch klinisch stummer zerebraler Ischämien eignet sich die DWI im Rahmen der CEA besonders gut, mögliche Auswirkungen perioperativer Mikroembolien als zerebrale Ischämien zu evaluieren.

In der Literatur variieren die Angaben über das postoperative Auftreten frischer Läsionen in der DWI zwischen 0 % und 33 % [14][30][31][53].

Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sind erforderlich, um genauere Angabe über die Inzidenz akuter Ischämien nach CEA zu erhalten. Verlaufskontrollen liegen bei diesen Arbeiten nicht vor, sodass weiterhin unklar ist, inwieweit sich im Rahmen der CEA Läsionen in der DWI-Sequenz im weiteren postoperativen Verlauf zu persistierenden Infarktarealen ausbilden oder lediglich Ausdruck reversibler passagerer Ischämien sind.

1.3. Transkranielle Dopplersonographie

Neben dem Elektroenzephalogramm (EEG) und der Ableitung der somato-sensorisch evozierten Potenziale (SSEP) gehört die transkranielle Dopplersonographie (TCD) zu den wichtigen Untersuchungen des Neuromonitorings.

Mit Aufkommen des selektiven Shuntings bei der CEA und der Entwicklung weiterer OP-Verfahren wie der Eversions-TEA, gewann das Neuromonitoring in der Carotischirurgie mehr und mehr an Bedeutung.

1.3.1. Allgemeines und Geschichte der Transkraniellen Dopplersonographie

Bei diesem nicht invasiven Verfahren werden Ultraschallwellen durch den Schädelknochen auf das zu untersuchende zerebrale Gefäß gerichtet, von dem Blutfluss reflektiert und von einem Schallempfänger registriert. Hierbei ist die technische Durchführbarkeit der TCD–Untersuchung abhängig von sogenannten „Schallfenstern“: Gemeint sind Bereiche des Schädelknochens von derart geringer Knochendicke, dass die Ultraschallwellen ins Innere des Schädels gelangen. Für die Messung des Blutflusses in der ACM stehen hierbei drei mögliche Schallfenster zur Verfügung (supraorbital, anterior des Tragus und cranial der Ohrmuschel).

Bei mehr als 95 % der Patienten ist die TCD möglich. Mit zunehmendem Alter der Patienten – nach dem 70. Lebensjahr - und insbesondere beim weiblichen Geschlecht werden diese Schallfenster aufgrund der strukturellen Veränderungen der Schädeldecke unpassierbar und machen die Untersuchung technisch undurchführbar (Widder, B.: TCD bei zerebrovaskulären Erkrankungen. Springer, Berlin 1987).

Die nach dem Prinzip des Doppler – Effektes (Doppler, Ch: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrierenden Theil in sich schließenden allgemeinen Theorie. Abh. kgl. böhm. Ges. Wiss. Prag 1842, 465-482) erfolgende TCD-Untersuchung wurde erstmals 1982 von Aaslid et al. klinisch eingesetzt, um Flusseigenschaften wie Strömungsrichtung, Flussgeschwindigkeit und Strömungsprofil in Blutgefäßen visuell und akustisch darzustellen [7].

1.3.2. Messung der zerebralen Flußgeschwindigkeiten

Gesunde Patienten besitzen ein Strömungsprofil mit einer durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit in der ACM von ca. 62 cm/s (+/- 12 cm/s), die mit zunehmendem Alter abnimmt [7] (Harders A: Neurosurgical Applikations of TCD Sonography; Springer, Wien 1986).

Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen an der ACI zeigen eine Abnahme der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit auf 47 cm/s; +/- 4 cm/s in der ACM [54].

Während der CEA wurde die TCD eingesetzt, um Unterschiede der Flussgeschwindigkeit in der ipsilateralen ACM während der einzelnen Operationsphasen (Präparationsphase, Abklemmphase, Shuntphase und Declampingphase) zu analysieren und um neue Erkenntnisse bezüglich der Einteilung der Risikopatienten und der Optimierung der operativen Versorgung zu gewinnen [37][54][55]. So führen größere Unterschiede in den Flussgeschwindigkeiten zu einer Erhöhung der postoperativen Komplikationswahrscheinlichkeit: Eine Abnahme von über 90 % beim Clamping sowie eine erneute Zunahme von mehr als 100 % nach Wiederöffnung des Blutflusses nach Clamping steht in Verbindung mit einem schlechten neurologischen Outcome [9]. Nach weiteren Studien wird heute eine Reduktion des Blutflusses in der ACM um mehr als 70 % nach Clamping der ACI als Indikation für den Shunteinsatz gesehen [10][37].

1.3.3. Mikroemboliedetektion mittels Transkranieller Dopplersonographie

Die Fortentwicklung der TCD ermöglichte es, weitere Signale wahrzunehmen, die sich von dem Signal des Blutströmungsprofils abgrenzen lassen [65]. Diese flüchtigen Signale bezeichnet man als HITS („high intensity transient signals“), die mikroembolische Signale oder Artefakte darstellen können [25][27].

MES werden durch den akustischen Impedanzunterschied zwischen den Mikroembolien und dem flüssigen Blut ausgelöst und besitzen in ihrer visuellen und auditiven Darstellung ein typisches Muster [1].

Artefakte entstehen durch Einflüsse am untersuchten Patienten (Bewegungen, Husten, usw.), Manipulation an der Sonde (Berührungen der Sonde, Veränderung der Sondenposition) und durch intraoperative Maßnahmen wie elektrische Koagulation und Manipulation am Operationsgebiet, das bei der CEA nur wenige Zentimeter von der Sonde entfernt ist.

In Hinblick auf die MES wurden bereits 1990 zwei unterschiedliche Formen der Mikroembolien beschrieben, feste und gasförmige, die aufgrund ihres Musters in der Frequenzanalyse und abhängig von ihrem zeitlichen Auftreten während der Operation differenziert werden können [35][65].

Intraoperativ treten die meisten MES bei Shuntöffnung und beim Declamping auf [9][33][65]. Diese stellen überwiegend gasförmige Embolien dar, die klinisch irrelevant sind [9][32]. MES während der Dissektionsphase, während des Wundverschlusses und in der frühen postoperativen Phase sind überwiegend fester Konsistenz. Die Anzahl dieser festen MES

zeigt eine Korrelation mit dem postoperativen neurologischen Outcome und dem Auftreten zerebraler ischämischer Läsionen nach CEA [9][19][33][43][53].

Bei symptomatischen Patienten treten MES intraoperativ häufiger auf als bei Patienten mit einer asymptomatischen ACI-Stenose [52].

Wie alle Ultraschalluntersuchungen ist die Aufzeichnung und Auswertung der TCD-Untersuchung von der benutzten Hardware und Software, den Einstellungen (sample volume, Detektionsschwelle, Schalltiefe, FFT-Einstellung...) und dem Untersucher abhängig, weswegen exakte Angaben bezüglich dieser Parameter zur Ausführung und Analyse der Ergebnisse unabdingbar sind. [27]. Um die Ergebnisse von TCD-Untersuchungen aus dem klinischen Einsatz und der wissenschaftlichen Forschung vergleichbar zu machen, wurden die Geräteeinstellungen von einer Konsensusgruppe standardisiert [59].

Eine automatische Differenzierung zwischen Artefakten und MES ist mit den heutigen Geräten bereits möglich [25], jedoch erfordert die Unterscheidung zwischen festen und gasförmigen MES nach wie vor die aufwendige und intensive Analyse durch zwei unabhängige Untersucher [27].

1.4. Neuropsychologische Untersuchung

Neben der prä- und postoperativen neurologischen Untersuchung, mit der fokale neurologische Defizite in Motorik, Sensibilität und Koordination aufgedeckt werden, begann man bereits 1964 mit der Durchführung neuropsychologischer Tests vor und nach CEA, um Einflüsse auf die kognitiven Leistungen wie Intelligenz, Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration und visuell-motorische Fähigkeiten der Patienten zu untersuchen [73].

Im weiteren Verlauf wurde eine Vielzahl neuropsychologischer, kognitiver Tests im Rahmen der CEA durchgeführt. Eine zusammenfassende Arbeit dieser Studien erschien 1999 [47]: Mit Ausnahme einer geringfügigen postoperativen Verbesserung in der Wortflüssigkeit und Gedächtnisleistung kann aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und sich widersprechender Ergebnisse keine eindeutige Schlussfolgerung aus den neuropsychologischen Studien gezogen werden.

Im Gegensatz zum dargelegten Nutzen der CEA in Bezug auf die postoperative Schlaganfallsrate besteht hinsichtlich der kognitiven Leistungsänderung nach CEA noch kein Konsens.

Eine Verbesserung der gesamten kognitiven Leistung erwartet man sich aufgrund der Reduzierung der Embolierate durch die Entfernung der Emboliequelle und aufgrund der Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse in den zerebralen Gefäßen nach CEA. Allerdings sind Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung infolge von Änderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und dem Auftreten von Mikroembolien während der CEA ebenfalls zu berücksichtigen.

Im Rahmen von aorto-coronaren Bypassoperationen zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der mittels TCD intraoperativ gemessenen MES und den postoperativ neu aufgetretenen neuropsychologischen Defiziten [56].

Daten über derartige Zusammenhänge zwischen TCD und kognitiven Leistungsänderungen sowie zwischen neuen ischämischen Läsionen im CT oder in der MRT und der neuropsychologischen Untersuchung sind im Rahmen der CEA noch nicht vorhanden.

2. Fragestellung

Zerebrale Ischämien stellen bei der CEA die häufigste und schwerwiegendste Komplikation dar. Mit Hilfe der DWI ist es heutzutage möglich, derartige Ischämien zeitnah innerhalb weniger Stunden und mit hoher Sensitivität nachzuweisen. Thromboembolische Ereignisse sind die häufigste Ursache solcher zerebralen Ischämien. Diese können zeitgleich und direkt während der Embolisation durch die TCD-Untersuchung in den Hirngefäßen erfasst werden.

Wie sich in der DWI dargestellte neue ischämische Läsionen im weiteren Verlauf entwickeln und inwieweit diese Läsionen Einfluss auf das neurologische Outcome und die kognitiven Fähigkeiten des Patienten im Rahmen der CEA haben, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Ebenso wenig bekannt ist, inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Inzidenz neuer zerebraler Ischämien in der DWI nach CEA und der Anzahl bzw. dem zeitlichen Auftreten der im TCD erfassten Mikroembolien besteht

Daher sollten im Rahmen dieser Studie folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie hoch ist die Inzidenz postoperativer DWI-Läsionen nach CEA bei asymptomatischen und bei symptomatischen Patienten?
2. Welchen Einfluss haben Größe und Anzahl der DWI-Läsionen auf die Ausbildung morphologischer Korrelate in der konventionellen Magnetresonanztomographie?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Magnetresonanztomographie und dem neurologischen bzw. neuropsychologischen (kognitiven) Outcome der Patienten?
4. Lässt sich aus der Korrelation zwischen dem zeitlichen Auftreten der mittels TCD erfassten Mikroembolien und dem Auftreten neuer DWI-Läsionen eine Aussage über das Embolierisiko einzelner Operationsphasen treffen?

3. Material und Methodik

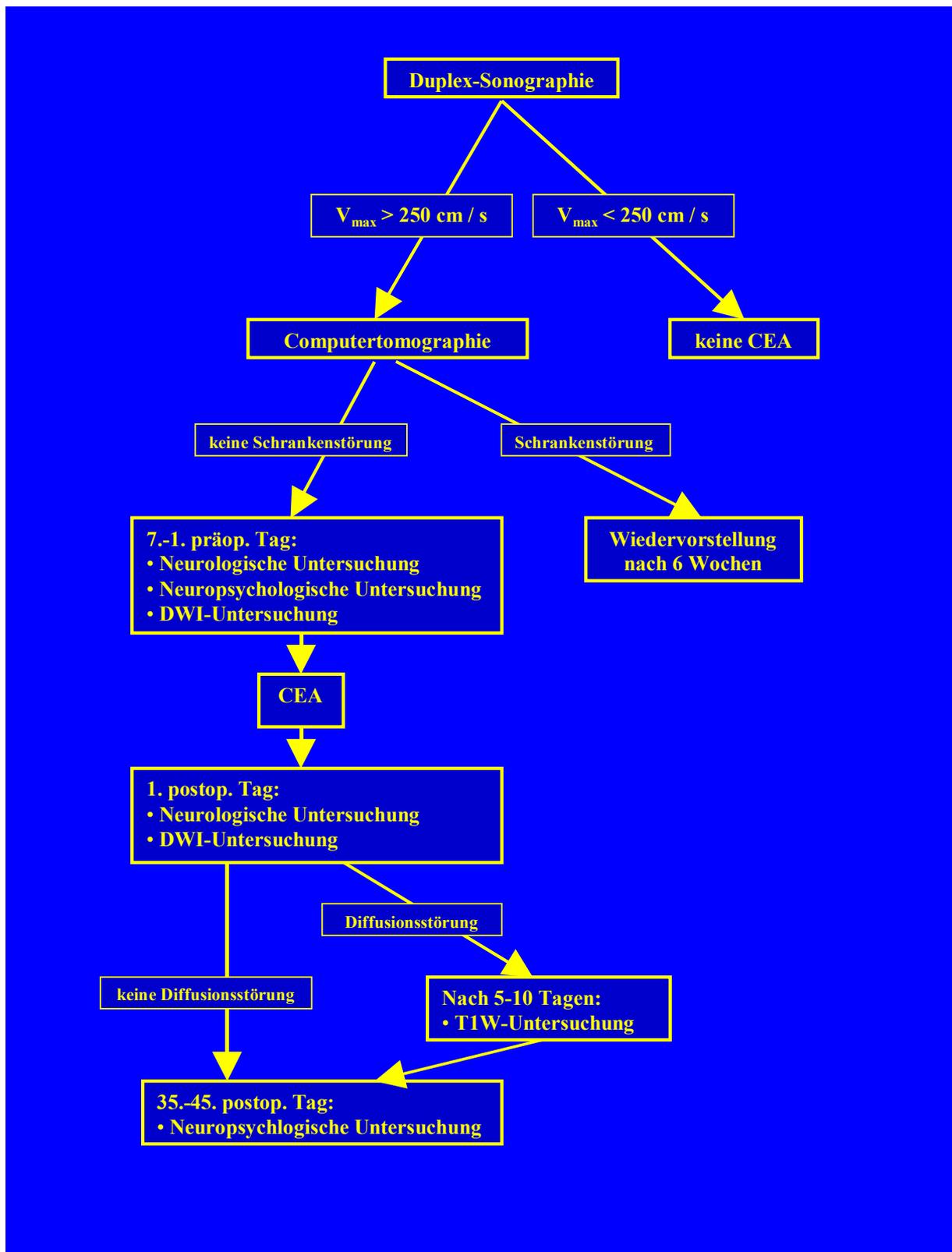


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

3.1. Carotisthrombendarteriektomie

3.1.1. Operationsvorgehen

Die CEAs wurden nach folgendem Vorgehen durchgeführt:

Bei allen Patienten erfolgte die CEA in Intubationsnarkose mit systemischer Antibiotikaphylaxe (Cefuroxim). Symptomatische Patienten wurden vor der Operation PPT-wirksam heparinisiert.

Die Lagerung des Patienten geschah in halbsitzender Position mit lateral rekliniertem Kopf. Nach Abwaschen und sterilem Abdecken erfolgte der laterale Hautschnitt am Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus und die Durchtrennung des Platysmas und des subkutanen Fettgewebes. Die Vena jugularis interna wurde dargestellt und die die ACC überkreuzenden medialen Seitenäste zur besseren Darstellung des Operationsgebietes ligiert. Dann wurde die



Abbildung 2: Operationsschritte

**oben links: Situs nach Präparation; oben rechts: Situs nach Shunteinlage
unten links: Resektat; unter rechts: Einnahmt des Patches**

ACC unter Schonung des Nervus vagus freigelegt und mittels vessel-loop umschlungen, hiernach ACI, ACE und die Arteria thyroidea superior präpariert und mittels vessel-loop unter Schonung des Nervus hypoglossus angezügelt.

Nach Gabe von 5000 IE Heparin erfolgte bei der konventionellen CEA mit Shunteinlage die erste Clampingphase: ACI, ACC, ACE und Arteria thyroidea superior wurden in genannter Reihenfolge abgeklemmt, die ACC mit einer Stichinzision eröffnet und über die Stenose hinweg bis in die ACI längsarteriotomiert. Ein BARD^R-Shunts (IMPRA, Inc. Tempe, USA) wurde erst proximal in die ACC geführt, geflushed und dann distal in die ACI eingelegt. Danach wurde der Blutstrom darüber wieder freigegeben. ACE und Arteria thyroidea superior blieben bis zum Ende der zweiten Clampingphase abgeklemmt.

Nach Inspektion der Stenose wurde der arteriomatöse Plaque mitsamt Intima auf der Höhe der Membrana elastica interna mittels Dissektionsspatel thrombendarteriektomiert. Bei Stufenbildung am distalen Dissektionsrand erfolgte wegen der Gefahr einer Dissektion mit drohendem Carotisverschluss eine Fixationsnaht der Stufe mit fortlaufender nicht resorbierbarer 6/0 Naht.

Der akribischen Säuberung der thrombendarteriektomierten Gefäßfläche folgte die Einnahm des Dacron-Patches (Hema Carotid Patch Knitted And Knitted Ultrathin TM, Intervascular, La Ciotat Cedex, France).

Kurz vor Vollendung der Nahtreihe kam es zur zweiten Clampingphase:

Der Shunt wurde entfernt und die oben genannten Gefäße in gleicher Reihenfolge abgeklemmt. Nach sorgfältiger Spülung durch kurzfristigen retrograden Strom aus ACI und ACE und einer anschließenden Heparinspülung wurde die Naht vervollständigt. Der Blutstrom wurde daraufhin zuerst durch die Eröffnung der ACC, ACE und Arteria thyroidea superior und erst wenige Sekunden danach in die ACI freigegeben. Die Heparinwirkung wurde anschließend mittels Protamingabe antagonisiert, eventuelle Blutungsquellen am Gefäß mit einer Übernaht versorgt und somit Bluttrockenheit im OP-Gebiet hergestellt.

Nach einer abschließenden Spülung und der Einlage einer Redondrainage wurde das Platysma mit fortlaufender Vicrylnaht der Stärke 3/0 wieder verschlossen und anschließend in intrakutaner resorbierbarer Naht mit Monoacryl der Stärke 3/0 die Operation beendet. Die Wunde wurde mit einem sterilen Verband versorgt.

Bei Operationen ohne Shunteinlage, Eversions-TEAs und Interponateinlagen kam es nur zu einer Abklemmphase. Diese entsprach zeitlich der Phase der Shuntlage mitsamt den beiden oben beschriebenen Abklemmphasen. Bei der konventionellen Carotis-TEA ohne Shunt wurde die Stenose während dieser länger andauernden einmaligen Abklemmphase

ausgeschält, bei der Eversions-TEA erfolgte dies durch komplette Abtrennung und Umstülpung der Intima nach außen, bei der Einlage eines Interponates (PTFE-Interponat) wurde die Stenose reseziert und durch das Interponat ersetzt.

Die Stenosen wurden präoperativ mittels Duplex-Ultraschall-Untersuchung nach den Kriterien der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) untersucht und ausgehend von ihrer maximalen Flussgeschwindigkeit in 3 Grade unterteilt:

- mittelgradig bei $V_{max} < 250$ cm/s, entspricht Stenosegrad < 70 %;
- hochgradig bei 250 cm/s $\leq V_{max} < 350$ cm/s, entspricht Stenosegrad > 70 %;
- höchstgradig bei $V_{max} \geq 350$ cm/s, entspricht einer filiformen Stenose.

3.1.2. Neurologische Untersuchung

Alle Patienten wurden einen Tag präoperativ und einen Tag postoperativ neurologisch untersucht. In den neurologischen Status ging die Untersuchung der Sensibilität, Motorik, Koordination und der Reflexe sowie die Untersuchung der Hirnnerven mit ein. Anamnestisch wurden Symptome zerebrovaskulärer Insuffizienzen (wie TIA, Amaurosis fugax, zerebrale Insulte) bezüglich Anzahl und Zeitpunktes des Auftretens berücksichtigt und nach der Rankin-Klassifikation eingeteilt.

Die Untersuchung wurde durch einen Fachneurologen der Neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

3.2. Bildgebung

Routinemäßig bekamen alle Patienten im Zeitraum zwischen einem und sieben Tagen vor der Operation eine präoperative CT-Untersuchung zum Ausschluss einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Patienten mit dem aktuellen Befund einer Schrankenstörung unterzogen sich zunächst nicht der CEA und stellten sich nach mindestens 6 Wochen erneut vor.

3.2.1. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchung (DWI / T1W) erfolgte durch ein 1,5-Tesla-Magnetom Typ Symphony der Firma Siemens / Erlangen.

Die DWI-Aufnahme (TR/TE = 4006/83) erfolgte in einem Messbereich von 300 x 300 mm, mit einer Matrix von 128 x 128 in drei Ebenen (axial / koronar / sagittal) und mit einem

Diffusionsgradienten (b-value) von $b = 0 \text{ s/mm}^2$ und $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Die Schichtdicke betrug 6 mm.

Die präoperative Untersuchung geschah am ersten Werktag vor der CEA, die postoperative am ersten Werktag nach CEA.

Postoperativ wurden als frische Läsionen neu aufgetretene Herde gewertet, die in der präoperativen Untersuchung nicht vorhanden waren. Vergrößerungen von präoperativen frischen Läsionen gingen nicht in die Wertung ein.

3.2.2. T1-gewichtete Magnetresonanztomographie

Bei postoperativ neu aufgetretenen DWI-Läsionen erfolgte zur Differenzierung zwischen passagerer Diffusionsstörung und persistierender Schrankenstörung eine weitere postoperative Verlaufskontrolle nach 5 - 10 Tagen in T1-gewichteter Sequenz (TR / TE = 548 / 14) +/- KM mit einer Matrix von 224 x 256 in 2 Ebenen (axial und koronar bzw. sagittal).

Das Volumen der Schrankenstörung in der T1W wurde bestimmt und mit dem der DWI-Läsion in der ersten postoperativen Untersuchung verglichen.

3.3. Transkranielle Dopplersonographie

Die Untersuchung erfolgte mit dem Gerät Multi Dop X4 der Firma DWL, Sipplingen Germany.

3.3.1. Einstellungen in der Transkraniellen Dopplersonographie

Die Untersuchung erfolgte durch die transkranielle Ableitung des Flusssignals mit einer 2 MHz-Sonde, die über einem der 3 Schallfenster mit einem Stirnbügel in ihrer Position justiert wurde. Dabei wurde die ACM der ipsilateralen Seite mittels Bi-Gate-Messung mit einem Tiefenabstand von 4,97 mm und einem Messvolumen (sample volume) von 7,5 mm in einer Tiefe von 44-58 mm beschallt.

Der Schwellenwert für die Detektion der MES lag bei 11 dB über dem Grundsignal. Die visuelle Darstellung erfolgte mittels Fast-Fourier-Technik mit einer Auflösung von 128 Punkten, verarbeitet mit der TCD-8-Software der Firma DWL. Akustisch wurden Flusströmungsgeräusch und MES über Lautsprecher dem Operateur und dem Untersucher wiedergegeben.

3.3.2. Untersuchungsdauer und Untersuchungsphasen der Transkraniellen Dopplersonographie

Die TCD-Untersuchung begann zum Zeitpunkt des Hautschnitts. Während der gesamten Operation wurden online die Flussgeschwindigkeiten in der ACM gemessen und zugleich im Detektionsmodus für Mikroembolien die MES erfasst. Die Untersuchung endete mit dem Abschluss der Hautnaht, wenn möglich mit dem Beginn der Ausleitung.

Die Messung der Flussgeschwindigkeiten wurde in fünf Operationsphasen unterteilt:

1. Hautschnitt bis zum Beginn der ersten Abklemmphase;
2. Dauer der ersten Abklemmphase (Arteriotomie mit Einlage des Shunts);
3. Abschnitt zwischen den beiden Abklemmphasen, welcher der Dauer der Shuntlage entspricht;
4. Dauer der zweiten Abklemmphase (Entfernen des Shunts und Verschluss der Patchnaht);
5. Freigabe des Blutstroms (Declamping) bis zum Ende der Messung.

Ausgangswert für die Flussmessung war der Durchschnitt der Flussgeschwindigkeiten in Phase 1 der Operation während der Freilegung der Carotisbifurkation.

3.3.3. Auswertung der Transkraniellen Dopplersonographie

Die Auswertung der TCD-Aufzeichnungen erfolgte postoperativ im offline-Modus durch zwei unabhängige Untersucher. Flussgeschwindigkeiten und MES wurden ausgewertet und den oben erwähnten fünf Operationsabschnitten zugeteilt.

Bei der Mikroemboliedetektion wurden unidirektionale Signale mit einer akustischen Komponente, einer Dauer von mehr als 10 ms und weniger als 300 ms und einer sinusförmigen Kurve im Frequenz-Zeit-Diagramm als MES gewertet.

3.4. Neuropsychologische Untersuchung

Die Testreihe, bei der Gedächtnisleistung, kognitive Schnelligkeit, Wortflüssigkeit, Intelligenz, Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit geprüft wurden, fand einen bis zwei Tage präoperativ und nach 35 bis 45 Tagen postoperativ statt und bestand aus den folgenden sieben standardisierten Tests:

1. Wortliste
2. Zahlenverbindungstest
3. Zahlenspanne

4. Blockspanne
5. Mosaiktest
6. Regensburger Wortflüssigkeitstest
7. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

WL, ZVT, ZS und BS sind Bausteine des Nürnberger-Altersinventars (NAI) (Oswald WD, Fleischmann UM, Hogrefe-Verlag für Psychologie, Göttingen, 4., unveränderte Aufl.1999). Der MT ist Teil des Hamburger-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE) (Wechsler D., Die Messung der Intelligenz Erwachsener, Hans-Huber-Verlag, Bern / Stuttgart, 3., unveränderte Auflage 1964). Der RWT (Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW, Hogrefe-Verlag für Psychologie Göttingen, 2000) und der MWT (Lehrl S, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen 2. Auflage, 1989) stellen eigenständige Untersuchungen dar.

Die Untersuchung wurde prä- wie postoperativ zu annähernd gleichen Tageszeiten und in abgetrennten Untersuchungsräumen durchgeführt, um zirkadiane Leistungsunterschiede und äußere Einflüsse auf die Konzentration des Patienten zu vermeiden. Die Durchführung der Testreihe dauerte ca. 35 Minuten und gestaltete sich wie folgt:

3.4.1. Wortliste

Eine beschriebene Wortliste von 8 Wörtern wurde mündlich in festgelegtem Tempo dem Patienten vorgegeben. Der Patient versuchte unmittelbar daraufhin, so viele Wörter wie möglich zu reproduzieren. Ca. 25 Minuten später wurde der Patient nochmals aufgefordert, diese Wortliste zu wiederholen, ohne dass sie ihm ein zweites Mal vorgetragen wurde. Im direkten Anschluss an diese zweite Reproduktionsprüfung erfolgte die Wiedererkennungsprüfung: Den ersten 8 Wörtern wurden weitere 8 Distraktoren hinzugefügt und vermischt vorgelesen, wobei der Patient durch Zustimmung die Wörter der ursprünglichen Wortliste wiedererkennen musste.

3.4.2. Zahlenverbindungstest

Im Zahlenverbindungstest wurden dem Patienten nacheinander fünf Zahlenmatrizen vorgelegt. Die ersten drei dienten der Einarbeitung und beinhalteten 13, 16 bzw. 20 Zahlen. Der Patient wurde aufgefordert von der Zahl 1 beginnend in aufsteigender Reihenfolge die Zahlen mit einem Strich zu verbinden. Bei den letzten beiden Matrizen mit jeweils 30 Zahlen wurde die Zeit vermerkt, die der Patient benötigte, die Zahlen von 1 bis 30 der Reihe nach zu bearbeiten.

3.4.3. Zahlenspanne

Bei der Zahlenspanne wurden dem Patienten im festgelegten Tempo Zahlen aufgesagt. Beginnend mit einer Zahlensequenz von 3 Zahlen wurde der Patient aufgefordert, die Zahlenreihe in gleicher Reihenfolge zu wiederholen. Die Sequenz nahm nach 2 Zahlenreihen um jeweils eine Zahl zu und endete mit einer Zahlensequenz von 9 Zahlen.

Im zweiten Teil des Testes wiederholte der Patient neue Sequenzen in umgekehrter Reihenfolge beginnend mit 2 Zahlen. Auch hier verlängerte sich die Zahlenreihe um eine Zahl je nach Leistung des Patienten bis zu einer Zahlenreihe von maximal 8 Zahlen.

Die Zahlenspanne wurde abgebrochen, wenn es dem Patient nicht gelang, die Sequenz zweier aufeinanderfolgender Zahlenreihen vollständig und in richtiger Reihenfolge zu wiederholen.

3.4.4. Blockspanne

In der Blockspanne wurde dem Patienten ein Holzbrett mit 9 kleinen Blöcken vorgelegt. Der Patient wurde aufgefordert, mit einer Sequenz von 2 Blöcken beginnend, die Blöcke in der gleichen Reihenfolge zu berühren, wie ihm vom Untersucher vorgezeigt wurde. Die Blocksequenz wurde auf bis zu 8 Blöcken erhöht und im zweiten Teil wie bei der Zahlenspanne die Sequenz in umgekehrter Reihenfolge vom Patienten wiederholt.

Auch hier wurde die Blockspanne abgebrochen, sobald zwei aufeinanderfolgende Sequenzen vom Patienten unvollständig oder in falscher Reihenfolge wiederholt wurden.



Abbildung 3: Blockspanne

Patient sieht nicht die Nummerierung der Blöcke

3.4.5. Mosaiktest

Der Mosaiktest bestand aus 16 gleichen Würfeln als Grundbausteine mit jeweils neun verschieden farbigen Seitenflächen und neun Mustervorlagen. Aufgabe des Patienten bei diesem Test war es, mithilfe der Würfel die ihm im Muster vorgelegten Figuren nachzulegen. Nach zwei Übungsmustern erfolgten 4 Muster mit 4 Würfeln, daraufhin 2 mit 9 Würfeln und das letzte Muster mit 16 Würfeln. Bei jeder Übung wurde die Zeit gemessen, die der Patient zum Legen der Figuren benötigte.

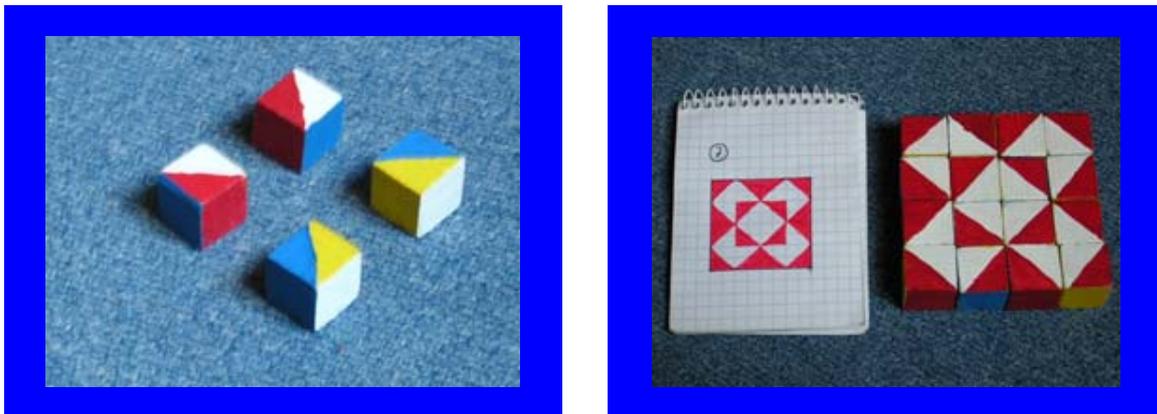


Abbildung 4: Mosaiktest

Links: Grundbausteine

Rechts: Testfigur

3.4.6. Regensburger Wortflüssigkeitstest

Beim Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde der Patient aufgefordert innerhalb einer vorgegebenen Zeitdauer von 2 Minuten möglichst viele Wörter zu nennen, die mit dem Buchstaben „P“ beginnen. Gezählt wurden Substantive, Verben und Adjektive. Eigennamen durften nicht genannt werden. Im Anschluss daran sollte der Patient in weiteren 2 Minuten so viele Tiere wie möglich aufzählen. Auf einen bestimmten Anfangsbuchstaben musste in dieser zweiten Wortflüssigkeitsübung nicht geachtet werden.

3.4.7. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest ist einer der weit verbreitetsten Intelligenztests in Kliniken und Praxen. Dem Patienten wurden 37 Zeilen mit je 5 Wörtern vorgelegt. 4 der 5 Worte sind frei erfunden und der Patient wurde aufgefordert das einzige nicht erfundene Wort in jeder Zeile zu bestimmen.

3.4.8. Auswertung der Neuropsychologischen Untersuchung

Die Auswertung der Testreihe erfolgte mithilfe von Auswertungsbögen, die über den Rohwert den empirisch ermittelten Prozentrang in der jeweiligen Altersstufe ergeben.

Die prä- und postoperativen Untersuchungsergebnisse wurden bezüglich des einzelnen Tests sowie der gesamten neuropsychologischen Untersuchung miteinander verglichen.

3.5. Archivierung und Statistik

Die Archivierung sämtlicher Patientendaten und Untersuchungsbefunde wurde mit Hilfe des Programms Microsoft Office Excel 2000 durchgeführt.

Zur statistische Auswertung erfolgte eine Umstrukturierung der angelegten Dateien, um die Daten für das statistische Bearbeitungsprogramm kompatibel zu gestalten.

Die statistische Auswertung geschah in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar, TU München.

Als Berechnungsprogramm wurde das Statistik-Softwarepaket SPSS 11,0 (Statistical Package for Social Sciences) verwendet.

Der parametrische Chi²-Test wurde zur Berechnung zwischen zweier unabhängiger Gruppen und einer Zielvariablen mit jeweils nur zwei Ausprägungen eingesetzt (z.B.: Symptomatik und Auftreten von Diffusionsstörungen). Aufgrund der in dieser Studie relativ kleinen Stichprobe erfolgte die Signifikanzberechnung in Verbindung mit dem Fisher-Exact-Test

Der nicht parametrische Wilcoxon-Test wurden beim Vergleich unabhängiger Gruppen mit einer skalierenden Zielvariablen angewandt (z.B.: Auftreten von Diffusionsstörungen und Anzahl der MES).

Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde nach statistischer Berechnung als signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Carotisthrombendarteriektomie

In die prospektiv nicht randomisierte Studie gingen 89 Patienten (32 weiblich / 57 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 67,1 Jahren (SA: +/- 9,5 a; 46 - 90 a) im Zeitraum von Mai 2000 bis Juni 2002 ein und unterzogen sich insgesamt 96 CEAs (rechte ACI: n = 40; linke ACI: n = 56).

51 Stenosen (53,2 %) waren präoperativ asymptomatisch, 45 (46,8 %) symptomatisch. 10 Patienten (10,4 %) hatten eine Amaurosis fugax, 19 (19,8 %) eine TIA, ein Patient (1,0 %) ein PRIND und 15 Patienten (15,6 %) einen abgelaufenen Schlaganfall (1 Pat. mit Rankin 1; 7 Pat. mit Rankin 2; 6 Pat. mit Rankin 3 und 1 Pat. mit Rankin 4) erlitten.

3 Stenosen (3,1 %) waren gering- (Carotidisdisektion) bis mittelgradig, 46 (47,9 %) hochgradig und 47 (49,0 %) höchstgradig. Alle asymptomatischen Patienten wiesen hoch- bis höchstgradige Stenosen auf. Patienten mit einer Okklusion der ACI wurden nicht in die Studie miteinbezogen.

Nach der ASA-Einteilung wurden 37 Patienten (41,6 %) in ASA II und 52 (58,4 %) in ASA III eingeteilt.

Untersuchung	n	LA	m	w	asyp.	symp.	mittelgr.	hochgr.	höchstgr.
Neurologische Untersuchung	96	67,1	61	35	51	45	3	46	47
Magnetresonanztomographie	82	66,3	51	31	45	37	3	39	40
Transkranielle Untersuchung	33	64,5	25	8	17	16	1	15	17
Neuropsychologische Untersuchung	29	66,1	18	11	18	11	1	9	19

Tabelle 1: Patientengruppen;

Patientengruppen der einzelnen Untersuchungen mit Angaben über Patientenzahl (n), durchschnittlichem Lebensalter (LA), Symptomatik (asymptomatisch/symptomatisch) und dem Stenosegrad (mittelgradig/hochgradig/höchstgradig)

4.1.1. Operationsvorgehen

Bei 94 der 96 CEAs wurde die konventionelle CEA mit alloplastischer Patch-Erweiterungsplastik durchgeführt. 88 CEAs erfolgten dabei mit Shunteinlage. Bei einem Patienten wurde eine Eversions-TEA und bei einem Patienten eine alloplastische Interposition durchgeführt.

Aufgrund von Nachblutungen mussten bei 3 Patienten (3,1 %) Revisionsoperationen vorgenommen werden.

4.1.2. Neurologische Untersuchung

Die nach den 96 CEAs durchgeführte neurologischen Untersuchung orientierte sich an den Befunden der präoperativen Voruntersuchung:

Postoperativ zeigten hierbei 80 Patienten (83,3 %) einen unveränderten neurologischen Status.

Neue zentralneurologische Defizite wurden direkt postoperativ bei 4 Patienten (4,2 %) nachgewiesen. Davon waren 2 (2,1 %) als Rankin 3 (beinbetonte Hemiparese mit Aphasie, motorische Aphasie mit Facialisparesie) und 2 (2,1 %) als Rankin 2 (diskrete Handparese, armbetonte motorische Schwäche) anzusehen.

Ein Patient war präoperativ asymptomatisch (2,0 %), 3 Patienten symptomatisch (6,7 %), somit lagen die zentralneurologischen Komplikationen bei 2,0 % - bei asymptomatischen - bzw. 6,7 % - bei symptomatischen Patienten.

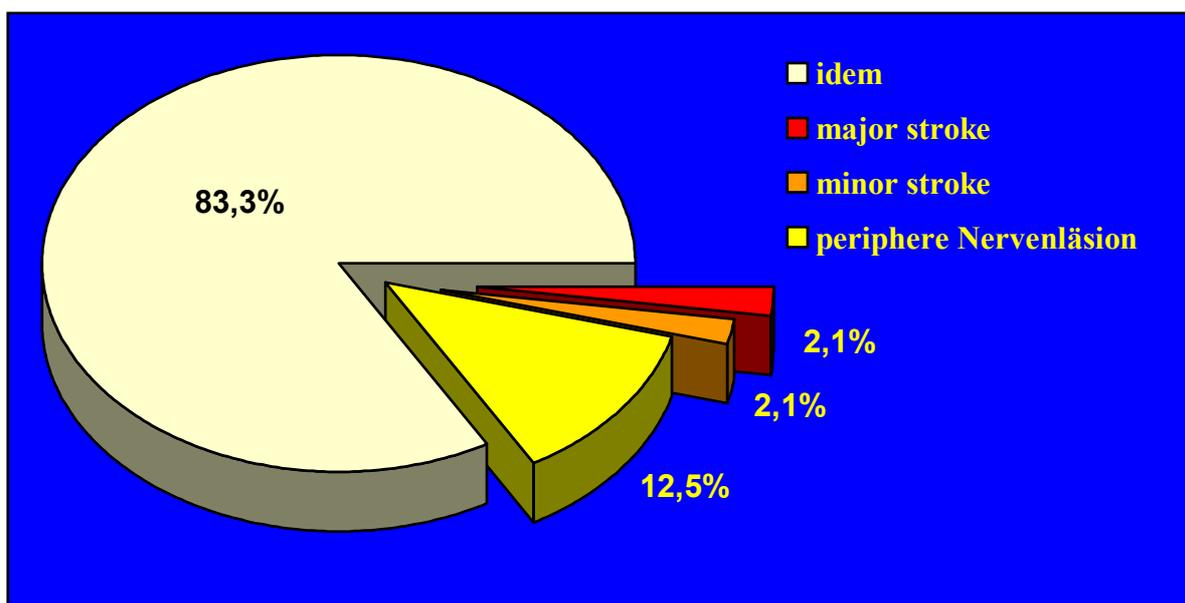


Abbildung 5: Ergebnisse der postoperativen neurologischen Untersuchung

Peripher neurologische Defizite wurden bei 12 Patienten (12,5 %) festgestellt. Diese waren unterteilt in 7 Hypoglossuspareesen ipsilateral, 2 Recurrenspareesen ipsilateral, 2 Facialispareesen des Mandibularastes kontralateral und einer Parästhesie des Nervus auricularis magnus ipsilateral.

4.2. Bildgebung

Die MRT-Untersuchungen wurden bei 82 Patienten (31 weiblich / 51 männlich) mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 66,3 Jahren (SA: +/- 9,5; 46-90) durchgeführt.

In dieser Subgruppe waren 45 Patienten asymptomatisch, 37 symptomatisch. 3 Patienten hatten eine mittelgradige, 39 eine hochgradige und 40 eine höchstgradige Stenose (s. Tabelle 1)

4.2.1. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Präoperativ zeigten sich bei 38 Patienten (46,3 %) ischämische Läsionen.

Diese stellten zum einen alte bereits umstrukturierte Infarkte zum anderen frische Ischämien dar, bei denen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mittels CT oder T1W +/- KM ausgeschlossen werden konnte.

In Bezug auf die Befunde der präoperativen Untersuchung ergab die postoperative DWI-Untersuchung folgendes:

Bei 16 der 82 Patienten (19,5 %) wurden neu aufgetretene Diffusionsstörungen diagnostiziert: 6 Patienten zeigten eine Läsion.

9 Patienten mehr als eine Läsion und

1 Patient zeigte eine territoriale Läsion

Ein Patient hatte einen territorialen Infarkt im Sinne eines embolischen Verschlusses eines Mediaastes, zwei Patienten sechs kleine Läsionen, wobei bei einem Patienten eine Läsion in der zur operierten Seite kontralateralen Hemisphäre lag, ein Patient fünf und zwei Patienten vier neu aufgetretene Läsionen. Bei einem stellten sich drei und bei drei Patienten zwei neue Läsionen dar (s. Tabelle 2).

Alle Diffusionsstörungen traten bis auf eine Ausnahme im Mediastromgebiet der ipsilateralen Seite auf.

Die Größe des Mediateilinfarktes betrug 6 ml (Patient 76), die punktuellen Läsionen besaßen im Durchschnitt einen Durchmesser von 0,46 cm (SA= +/- 0,21 cm; 0,2-1,2 cm) bzw. ein Volumen von 0,13 cm³ (SA= +/- 0,17 cm³; 0,01-0,77 cm³).

Unter Berücksichtigung der Parameter „neurologisches Outcome“, „Stenosegrad“ und „Symptomatik“ kam es zu folgenden Ergebnissen:

Nur 4 der 16 Patienten (25 %) zeigten postoperativ auch einen positiven neurologischen Befund.

Es bestand ein Zusammenhang zwischen der postoperativen neurologischen Untersuchung und der Anzahl der postoperativen DWI-Läsionen:

Alle 4 Patienten mit zentralneurologischen Defiziten zeigten mehr als 3 punktuelle Diffusionsstörungen oder eine territoriale Diffusionsstörung (s. Tabelle 2).

10 von 37 (25,8 %) der symptomatischen Patienten verglichen mit 6 von 45 (13,6 %) der asymptomatischen Patienten hatten neue Läsionen in der DWI. Symptomatische Patienten zeigten demnach öfter Diffusionsstörungen. Jedoch war der Zusammenhang statistisch nicht signifikant ($p = 0,163$).

11 von 39 Patienten (28,2 %) mit hochgradigen Stenosen verglichen mit 5 von 40 Patienten (12,5 %) mit höchstgradigen Stenosen hatten postoperativ Diffusionsstörungen. Somit kam es bei Patienten mit hochgradigen Stenosen verhältnismäßig häufiger zu Diffusionsstörungen. Der Unterschied war jedoch auch hier nicht statistisch signifikant ($p = 0,072$).

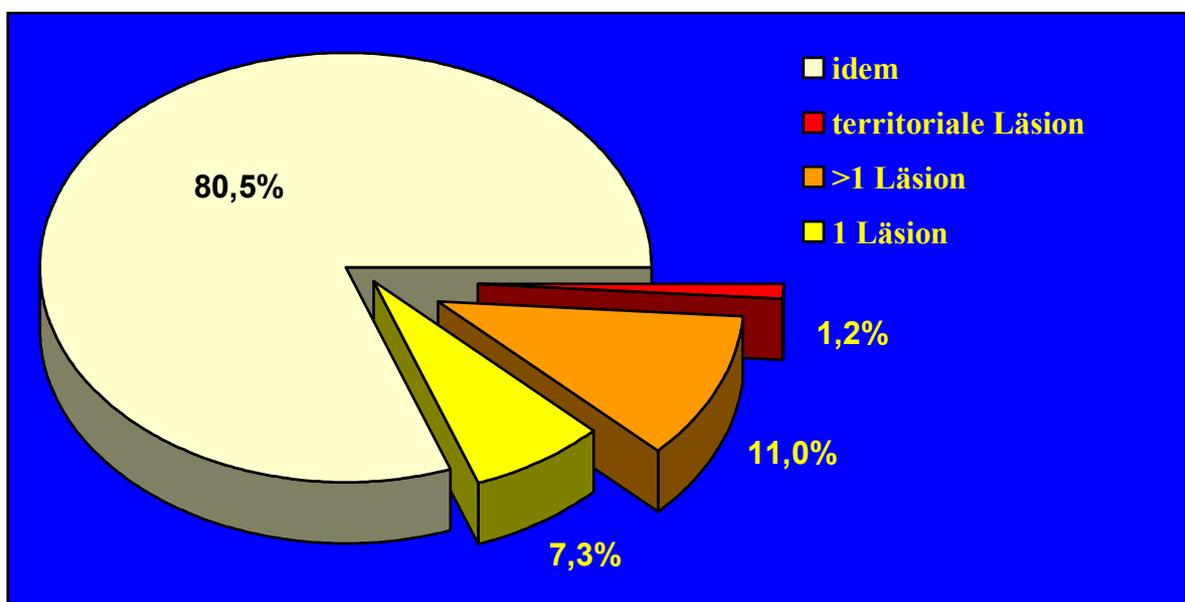


Abbildung 6: Ergebnisse der postoperativen DWI-Untersuchung

4.2.2. T1-gewichtete Magnetresonanztomographie

Die zweite postoperative MRT-Untersuchung mittels T1-gewichteter Sequenz konnte bei 14 der 16 in der ersten Untersuchung auffälligen Patienten durchgeführt werden. 2 Patienten gingen im Follow-up verloren.

Bei 7 Patienten bildete sich eine Störung der Blut-Hirn-Schranke aus, die restlichen 7 Patienten zeigten keine Schrankenstörung.

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen der Anzahl ($p = 0,031$) als auch dem Gesamtvolumen ($p = 0,023$) der neu aufgetretenen Diffusionsstörungen und dem anschließenden Auftreten von Schrankenstörung: 6 von 9 Patienten mit einer territorialen oder mehr als einer punktuellen Diffusionsstörung in der postoperativen DWI hatte 5 - 10 Tage nach der Operation Schrankenstörungen. Nur einer der 5 Patienten mit einer einzelnen punktuellen Diffusionsstörung war in der T1-gewichteten MRT-Untersuchung auffällig. Dieser Patient zeigte zudem eine Vergrößerung einer präoperativ frischen Ischämie. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Volumen einer einzelnen Diffusionsstörung und dem Auftreten von Schrankenstörungen an gleicher Stelle.

Patient	Alter	DWI- Läsion (n)	DWI- Läsion Volumen (ml)	Schrankenstörung kontrast-verstärkte MRT	Neurologisches Defizit
G.R.	66	1	0,01	negativ	negativ
H.J.	62	1	0,01	negativ	negativ
K.W.	72	1	0,01	negativ	negativ
W.K.H.	73	1	0,02	negativ	negativ
L.H.	65	2	0,06	negativ	negativ
S.P.	62	1	0,08	positiv	negativ
W.R.	74	2	0,1	positiv	negativ
F.R.	77	4	0,15	negativ	positiv
K.H.	70	1	0,17	nicht nachuntersucht	negativ
B.A.	55	2	0,2	negativ	negativ
E.G.	81	3	0,25	nicht nachuntersucht	positiv
J.A.	53	4	0,34	positiv	negativ
H.W.	65	5	1,17	positiv	negativ
W.E.	59	6	1,4	positiv	negativ
B.M.	80	6	1,42	positiv	positiv
U.H.	60	territorial	6	positiv	positiv

Tabelle 2: Patienten mit DWI-Läsionen;

Anzahl, Größe, konsekutives Auftreten von Schrankenstörungen und zentral-neurologisches Defizit

Alle 7 Patienten mit Schrankenstörungen waren symptomatisch. Somit besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Symptomatik und dem Auftreten von Schrankenstörung ($p = 0,003$).

Zwischen dem Stenosegrad und dem Auftreten von Schrankenstörungen konnte kein Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0,71$).

4 der 7 Patienten mit Schrankenstörungen wiesen hochgradige, 3 höchstgradige Stenosen auf. In 2 von 3 Fällen mit zentralneurologischen Defiziten, bei denen die zweite postoperative Bildkontrolle durchgeführt wurde, kam es zu einer Ausbildung von Schrankenstörungen. Ein Patient mit postoperativ diskret latenter Handparese hatte in der DWI vier kleine punktförmige Diffusionsstörungen, von denen sich keine zu einer Schrankenstörung ausbildete. 5 Patienten mit Schrankenstörungen hatten kein zentralneurologisch fokales Defizit.

In einem von 7 Fällen entsprach die Anzahl der Schrankenstörungen nicht der Anzahl der Diffusionsstörungen. In diesem Fall entstanden zwei neue Schrankenstörung, die nicht den Läsionen der 5 Diffusionsstörungen vom Vorbefund entsprachen. Bei den übrigen 6 Fällen war keine Größendifferenz zwischen Diffusionsstörungen und den entsprechenden Schrankenstörungen zu erkennen.

4.3. Transkranielle Dopplersonographie

Seit November 2001 wurden 33 Patienten (8 weiblich / 25 männlich) mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 64,5 Jahren ($SA = \pm 9,6$; 46-84) intraoperativ mittels transkranieller Dopplersonographie untersucht.

Von diesen 33 Patienten waren 17 asymptomatisch und 16 symptomatisch. Ein Patient hatte eine mittelgradige Stenose, 15 hatten eine hochgradige Stenose und 17 eine höchstgradige Stenose (s. Tabelle 1).

4.3.1. Flussgeschwindigkeiten

Die durchschnittlichen Flussgeschwindigkeiten (V_{mean}) aller 33 Untersuchungen gestalteten sich wie folgt:

In der Präparationsphase lag die Geschwindigkeit bei 32,1 cm/s (SA= +/- 11,2 cm/s). Sie nahm zur ersten Abklemmphase im Durchschnitt um 30 % auf 19,7 cm/s (SA= +/- 11,9 cm/s) ab. Während der Shuntphase stieg die Geschwindigkeit um 13 % in Bezug auf den Ausgangswert der Präparationsphase auf 37,3 cm/s (SA= +/- 12,9). Der Fluss von 21,0 cm/s (SA= +/- 9,5 cm/s) in der zweiten Clampingphase war mit dem in der ersten Clampingphase

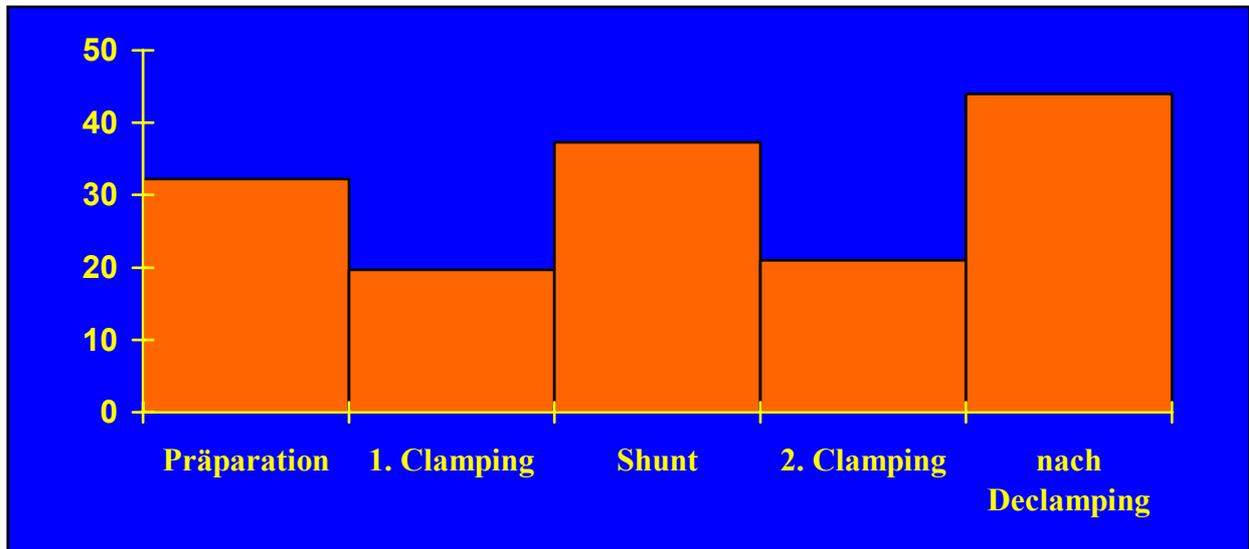


Abbildung 7: Ergebnisse der TCD: Flußgeschwindigkeiten

vergleichbar. Die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit zum Ende der Operation lag bei 44,2 cm/s (SA= +/- 16,0 cm/s) und somit 35 % über dem Ausgangswert der Präparationsphase (s. Abbildung 7).

Einen absoluten Fluss von weniger als 10 cm/s hatten während der Clampingphasen 5 Patienten (15,2 %).

In relativen Verhältnissen gesehen kam es bei 6 Patienten (18,3 %) zu einer Minderung der Durchblutungsgeschwindigkeit während der Clampingphasen um mehr als 70 %.

Weder bei den Patienten mit einer absoluten Flussgeschwindigkeit von unter 10 cm/s noch bei einer relativen Verminderung derselben um mehr als 70 % ergaben sich Zusammenhänge zu den postoperativen Diffusionsstörungen und dem neurologischen Outcome des Patienten: Keiner von ihnen hatte postoperativ ein neurologisches Defizit. Nur ein Patient (Patient 90) zeigte nach einem relativen Abfall von mehr als 70 % auf unter 10 cm/s in den Clampingphasen postoperativ eine punktförmige Diffusionsstörung. Diese Läsion war nach DWI-Befund jedoch embolisch und nicht hämodynamisch bedingt. Bei einem Patienten war während der beiden Clampingphase eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit gemessen worden.

4.3.2. Mikroemboliedetektion

MES wurden bei 32 von 33 Patienten intraoperativ registriert.

Im Durchschnitt wurden 19,4 MES (SA= +/- 16,7) in Zeitraum Hautschnitt bis Hautnaht gemessen.

Ein Patient verzeichnete keine MES. Die maximale Anzahl lag bei 59 registrierten MES im Verlauf einer CEA.

Die von den fünf Operationsphasen abhängige Aufteilung gestaltete sich wie folgt:

- In der Präparationsphase konnten bei 14 Patienten durchschnittlich 4,4 MES nachgewiesen werden,
- in der ersten Clampingphase 1,5 MES bei 2 Patienten,
- während der Shuntphase 5,7 MES bei 23 Patienten,
- in der zweiten Clampingphase 9,0 MES bei 7 Patienten, wovon bei 3 Patienten MES über die ACE detektiert wurden, und
- bei 32 Patienten nach Declamping 11,5 MES.

Zur totalen Anzahl der MES_{total} lässt sich weiterhin aussagen:

Asymptomatische Patienten hatten im Durchschnitt eine geringere Anzahl von MES_{total} verglichen mit symptomatischen Patienten, der Unterschied war mit $p = 0,396$ nicht signifikant.

Auffälliger aber ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,111$) war die höhere Anzahl an MES_{total} bei den Patienten mit hochgradigen Stenosen im Vergleich zu den Patienten mit höchstgradigen Stenosen.

Der einzige Patient mit einem postoperativ auffälligen zentralneurologischen Befund zeigte eine überdurchschnittliche hohe Anzahl an MES_{total} von 56 MES während des gesamten Verlaufes der Operation. Eine statistische Signifikanz wurde bei nur einem Patienten in diesem Zusammenhang nicht berechnet.

In Verbindung mit den perioperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren kam es zu folgenden Ergebnissen:

21 Patienten wurden sowohl intraoperativ mittels TCD als auch prä- und postoperativ mittels DWI untersucht.

Unter diesen Patienten waren 12 asymptomatisch und 9 symptomatisch. 1 Patient hatte eine mittelgradige, 9 eine hochgradige und 11 eine höchstgradige Stenose.

15 Patienten hatten postoperativ keine Diffusionsstörungen und 6 hatten Diffusionsstörungen, aus denen sich bei 4 Patienten Schrankenstörungen bildeten.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Anzahl an MES_{total} und dem Auftreten von Diffusionsstörungen ($p = 0,983$).

In einem statistisch nicht signifikanten Zusammenhang ($p = 0,28$) zeigte sich in der T1-gewichteten Folgeuntersuchung, dass nur Patienten mit mehr als 10 MES_{total} eine Schrankenstörung ausbildeten.

Beim Vergleich der MRT-Befunde mit der Anzahl der MES in den einzelnen Operationsphasen ergab sich folgendes:

Ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,027$) bestand zwischen den $MES_{präp}$, die in der Präparationsphase detektiert wurden, und dem Auftreten von Diffusionsstörungen.

Bei Patienten mit Schrankenstörungen war die Anzahl an $MES_{präp}$ erhöht, jedoch nicht signifikant ($p = 0,109$).

Die Anzahl der MES_{shunt} , die während der Shuntphase detektiert wurden, war bei Patienten mit anschließendem Auftreten von Diffusionsstörungen erhöht ($p = 0,398$). Noch deutlicher war diese Differenz bei Patienten mit anschließenden Schrankenstörungen ($p = 0,080$).

MES während der beiden Abklemmphasen und der Declampingphase standen in keinem Verhältnis zu folgenden Diffusionsstörungen oder Schrankenstörungen.

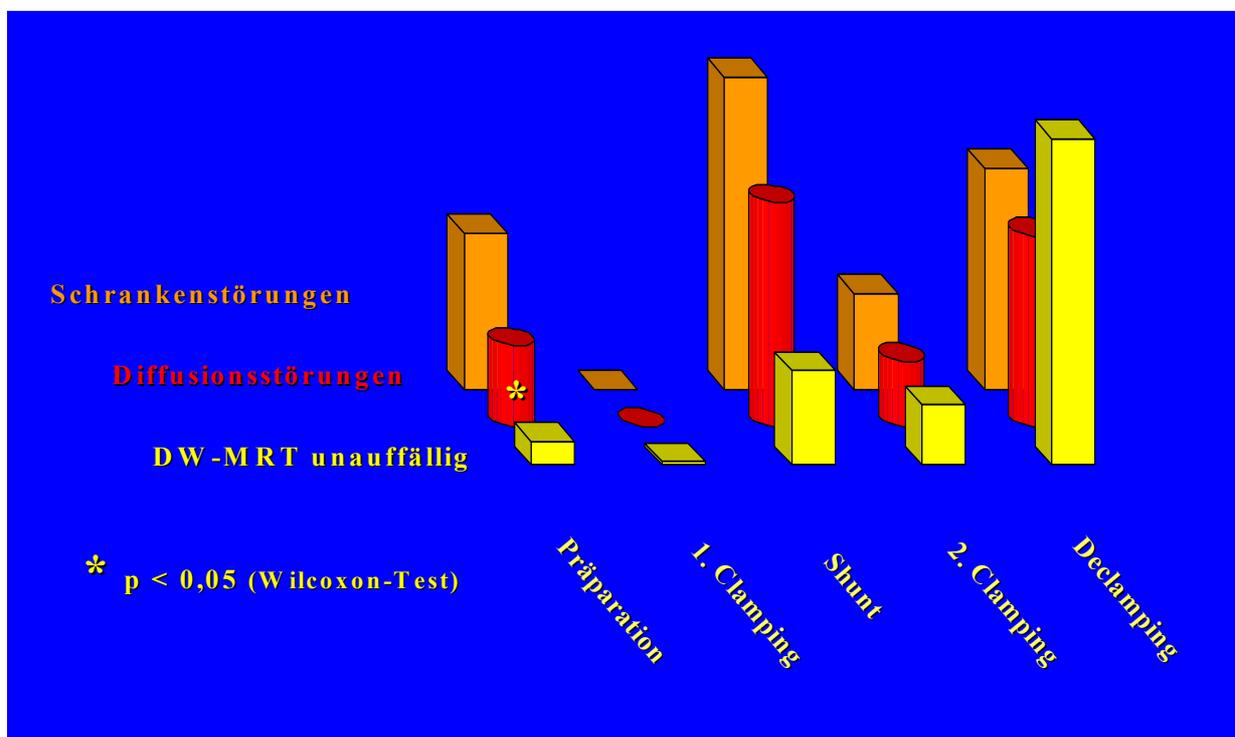


Abbildung 8: Ergebnisse der TCD: MES

4.4. Neuropsychologische Untersuchung

Die prä- und postoperative neuropsychologische Untersuchung wurde bei 29 Patienten (18 männlich/ 11 weiblich) mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 66,1 Jahren (SA= +/- 9,3; 46-82) durchgeführt.

Unter dieser Patientengruppe waren 18 asymptomatisch, 11 symptomatisch. Ein Patient hatte eine mittelgradige, 9 Patienten eine hochgradige und 19 eine höchstgradige Stenose.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte zum einen im Gesamten als Durchschnitt aller 7 in der Untersuchungsreihe durchgeführten Tests und zum anderen im Einzelnen auf jeden einzelnen Test bezogen.

Im Hinblick auf die komplette Testreihe betrug der Durchschnitt aller Patienten präoperativ 48,5 % (SA= +/- 14,9 %) und postoperativ 50,8 % (SA= +/- 17,1 %).

Dies ergab eine nicht signifikante Verbesserung um 2,3 %-Punkte ($p=0,147$).

12 Patienten verschlechterten sich, 2 davon um mehr als 10 %-Punkte. 17 Patienten verbesserten sich, 5 von ihnen um mehr als 10 %-Punkte.

Die Analyse der einzelnen Test führte beim Vergleich der präoperativen mit der postoperativen Untersuchung zu folgenden Ergebnissen: Von 7 Tests zeigten 5 eine postoperativ Verbesserung und 2 Tests (MT und MWT) eine Verschlechterung:

- In der Wortliste verbesserte sich die Patientengruppe von durchschnittlich 50,1 % (SA= +/- 29,4 %) auf 58,0 % (SA= +/- 30,5 %) um 7,9 % ($p=0,194$),
- im Zahlenverbindungstest verbesserte sie sich von 43,4 % (SA= +/- 27,0) auf 46,2 % (SA= +/- 26,1 %) um 2,8 % ($p=0,272$),
- in der Zahlenspanne von 32,6 % (SA= +/- 23,2 %) auf 35,7 % (SA= +/- 26,5 %) um 3,1 % ($p=0,359$) und
- in der Blockspanne von durchschnittlich 25,8 % (SA= +/- 20,5) auf 27,2 % (SA= +/- 21,6 %) um 1,4 Prozentpunkte ($p=0,762$).
- Im Mosaiktest verschlechterten sich die Patienten von anfangs 71,6 % (SA= +/- 18,7 %) auf 70,9 % (SA= +/- 22,7 %) um -0,7 % ($p=0,813$) und
- im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest von 77,9 % (SA= +/- 21,5 %) auf 75,9 % (SA= +/- 23,3 %) um -2,0 % ($p=0,117$).
- Im Regensburger Wortflüssigkeitstest zeigte sich wieder eine Besserung von 41,1 % (SA= +/- 28,7) vor CEA auf 45,7 % (SA= +/- 25,1 %) nach CEA um 4,6 % Punkte ($p=0,063$).

s. Abbildung

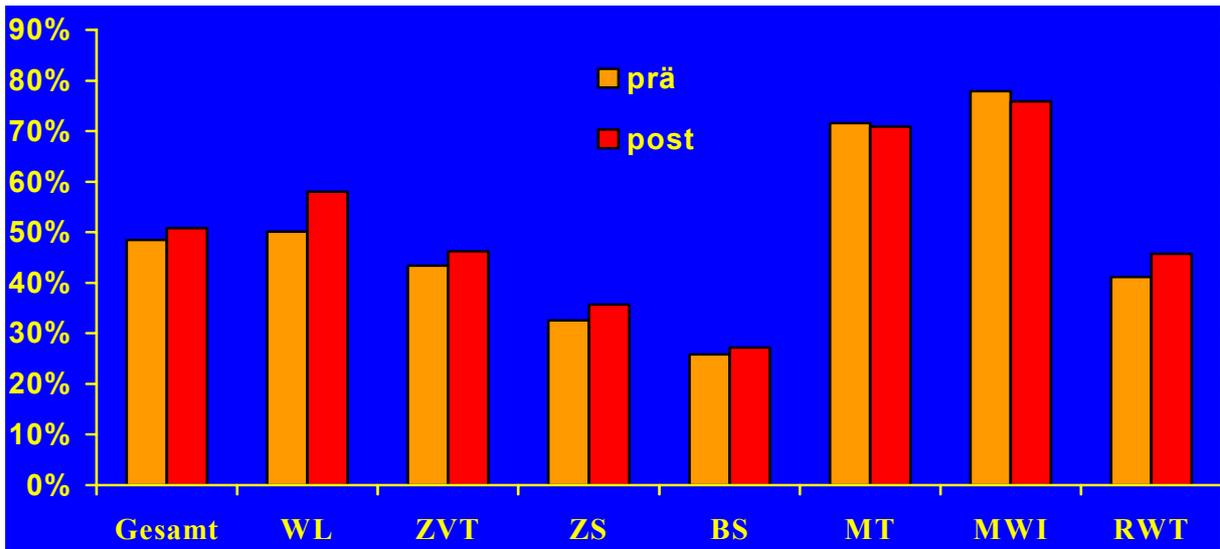


Abbildung 9: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung

Ein signifikanter Unterschied war weder in der gesamten Testdurchführung noch in den einzelnen Tests zu erkennen ($p > 0,05$).

Es zeigten sich auch keine signifikante Unterschiede in der neuropsychologischen Untersuchung bezüglich präoperativem Stenosegrad und der Symptomatik der Patienten.

Weder die Ergebnisse aus der TCD-Untersuchung bezüglich MES_{total} und bezüglich der MES in den einzelnen Operationsphasen noch die Ergebnisse aus der DWI- und T1W-Untersuchung führten zu einem statistischen Zusammenhang mit der neuropsychologischen Untersuchung.

5. Diskussion

5.1. Carotisthrombendarteriektomie

Bei 77 der 96 CEAs (80,2 %) gestaltete sich der postoperative Verlauf komplikationslos. 4 Patienten (4,1 %) hatten postoperativ neue zentralneurologische Defizite, 12 Patienten (12,4 %) neue peripher neurologische Defizite und bei 3 Patienten (3,1 %) kam es nach der Operation zu Nachblutungen.

5.1.1. Zentralneurologische Komplikationen

Im Hinblick auf die zentralneurologischen Komplikationen liegen die Ergebnisse unserer Studie im Rahmen der in den großen Studien veröffentlichten Angaben [2] [6] [3].

Das Auftreten perioperativer Schlaganfälle liegt bei asymptomatischen Patienten bei 2,3 % [3], bei symptomatischen Patienten bei 5,6 %, 5,8 % bzw 7,5 % [2] [6] [60] [61]. Somit ist die Komplikationsrate unserer Studie mit einem Wert von 2,0 % bei den asymptomatischen und 6,7 % bei den symptomatischen Patienten mit denen der Literatur vergleichbar.

Eine zusammenfassende Arbeit von Rothwell et al. [61] über 51 Studien zeigt, dass die Angaben über zentralneurologische Komplikationen sehr differenzieren. Dies liegt hauptsächlich an methodischen Unterschieden in den einzelnen Studien: Neben der Auswahl der Patienten ist unter anderem ebenso entscheidend, durch wen der anschließende neurologische Status erhoben wird. Studien mit postoperativen Untersuchungen durch Neurologen zeigen ein weitaus größeres Ausmaß an zentralneurologischen Komplikationen.

In unserer Studie gingen alle Patienten ein, die sich im oben genannten Zeitraum der CEA unterzogen.

Alle Patienten wurden am ersten prä- und postoperativen Tag von einem Neurologen untersucht. Eine sorgfältige neurologische Kontrolle war somit vor und nach der Operation gegeben.

Der Zeitpunkt der ersten neurologischen Untersuchung nach CEA war nicht zeitgleich zu dem der oben genannten Studien von 30 Tagen nach der Operation. Hierzu bleibt anzumerken, dass die meisten perioperativen zerebrovaskulären Komplikationen intraoperativ und innerhalb der ersten 24 Stunden nach CEA auftreten [41] [58] (s.Kap. 7.2.). Bei neurologischen Untersuchungen am ersten postoperativen Tag können frühe, zeitlich begrenzte (z.B. TIAs) wie auch persistierende Symptome vom Neurologen diagnostiziert werden. In späteren

postoperativen Untersuchungen können jedoch direkt postoperativ aufgetretenen Defizite abgeschwächt oder gar nicht mehr diagnostiziert werden.

Inwiefern sich die Daten zwischen dem ersten und dem 30. postoperativen Tag bezüglich des postoperativen Neurostatus ändern, ist der Literatur nicht zu entnehmen.

Die im Rahmen unserer neuropsychologischen Nachuntersuchung durchgeführten grob neurologische Untersuchung, welche 6 Wochen postoperativ erfolgte, zeigte zur ersten postoperativen neurologischen Untersuchung folgende Veränderungen: Eine Patientin wies eine Verschlechterung der zentralneurologischen Defizite (rezidivierende TIAs) seit ihrer Entlassung vor, auf der anderen Seite kam es bei einem anderen Patienten nach direkt postoperativ durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen zu einer deutlichen Verbesserung seines neurologischen Status.

Wir bleiben somit in unserer Studie auch unter Einbeziehung der passageren neurologischen Symptome aufgrund der im Vergleich zu ACAS [3] und NASCET [2] zur OP zeitnahen neurologischen Symptomen innerhalb der geforderten neurologischen Komplikationsraten.

5.1.2. Weitere Komplikationen

Peripher neurologische Komplikationen traten im Rahmen unserer Studie mit 12,4 % verhältnismäßig häufig auf. In der Literatur sind Werte von 7,6 % angegeben. [2]

Unter den diagnostizierten Defiziten wurden 3 inkomplette Hypoglossuspareesen, 2 Läsionen des kontralateralen Nervus mandibularis und eine Läsion des Nervus auricularis magnus beschrieben. Berücksichtigt man, dass letztere Läsion durch den Hautschnitt verursacht wurde, die Läsionen am Nervus mandibularis aufgrund der Lagerung bedingt waren und die inkomplette Paresen als nicht persistierend angesehen werden, ist der Anteil von 12,4 % an peripheren Komplikation im Vergleich mit den Standards anderer Studien zu relativieren.

Das Auftreten von Nachblutungen von 3,1 % in unserer Studie ist mit dem von anderen Studien (5,5 %) vergleichbar [2]. Bei keinem der 3 Patienten mit Nachblutungen kam es weder zu neurologischen Defiziten noch zu neuen Läsionen in der postoperativen DWI.

5.2. Bildgebung

In dieser Studie waren 19,5 % der Patienten im postoperativen DWI-Befund auffällig. 25 % dieser Läsionen hatten ein klinisches Korrelat, 75 % waren klinisch stumm. Alle Läsionen konnten aufgrund ihrer Struktur und Lokalisation als embolisch bedingt angesehen werden. Wir werteten Vergrößerungen von bereits präoperativ erschienenen Läsionen nicht als neue

Diffusionsstörungen, da bekannt ist, dass das Volumen der Diffusionsstörungen im akuten Stadium zunehmen kann [12], und zudem die Wahrscheinlichkeit für eine zweite embolische Ischämie im gleichen Areal als sehr gering einzuschätzen ist. Eine solche Volumenzunahme in der DWI nach CEA trat in dieser Studie einmalig auf.

5.2.1. Inzidenz frischer Ischämien nach CEA

In der Literatur sind postoperativ neue Diffusionsstörungen bei 0 - 33 % der Patienten angegeben [14] [30] [31] [53] [66]. Die Ergebnisse unserer Studie mit 19,5 % sind mit diesen Angaben vereinbar. Weitere Studien, die der gleichen Fragestellung mittels konventioneller MRT nachgingen, ergaben neue ischämische Läsionen in 9 – 24 % der Fälle [19] [29] [39]. Berücksichtigt man die geringere Sensitivität von bis zu 91 % der konventionellen MRT, so bestätigt dies die höhere Inzidenz an Diffusionsstörungen unserer Studien.

Mit einer Fallzahl von 51 Patienten und einer sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführten DWI-Untersuchung in einem vergleichbaren zeitlichen Rahmen kommt die Studie von Tomczak et al. [66] unserer Studie am nächsten. Postoperativ wurden in jener Studie bei 11,8 % der Patienten frische Ischämien registriert. Mit 2/3 dieser Ischämien waren auch hier weit mehr stumme als klinisch relevante Ischämien vorhanden.

Die Angaben von Müller et al. entstanden aus einer vergleichbaren Fallzahl von Patienten (n = 77) zu unserer Studie (n = 82) [53]. Der mit 33 % erhöhte Anteil an neuen Diffusionsstörungen verglichen mit anderen Studien mag darauf zurückzuführen, dass die präoperative DWI-Untersuchung nur bei einigen der 77 Patienten durchgeführt wurde. Bereits präoperativ bestandene Läsionen konnten somit als falsch positive Ergebnisse in die Studie eingehen.

Die Angaben von Forbes [31] bzw. Feiwell [30] betreffend einer Inzidenz an neuen Diffusionsstörungen von 0 bzw. 4 % sind insofern kritisch anzusehen, da sie aus Studien mit einer weitaus geringeren Fallzahl (n < 25) hervorgehen. Bei der Studie von Barth et al. (4 % neue Diffusionsstörungen) gingen nur Patienten mit ein, die postoperativ neurologisch unauffällig waren [14]. Der Anteil von 4 % entspricht somit der Inzidenz der rein stummen Ischämien. Verglichen mit anderen Studien erscheint dieser Anteil sehr klein.

Größere Fallzahlen zur genaueren Bestimmung der Inzidenz zerebraler Ischämien stehen noch nicht zur Verfügung und sind weiterhin erforderlich, um die Gruppe der Risikopatienten bei der CEA genauer zu erörtern. Mit Sicherheit stellt die DWI in dieser Fragestellung die beste Untersuchung dar, da sie zeitnah und mit hoher Sensibilität und Spezifität ischämische Läsionen aufzeigt. Das neurologische Outcome sollte nicht als vergleichender Parameter für

die Analyse der perioperativen Ischämien bei der CEA herangezogen werden. Zwar spielt die Neurologie nicht nur aus der Sicht des Patienten eine wesentliche Rolle, dennoch ist die Inzidenz klinisch stummer Ischämien zu hoch und somit der neurologische Status nicht sensitiv genug, um mit diesem Parameter der Frage nach Häufigkeit, Anzahl und Größe perioperativer Ischämien entgegenzutreten.

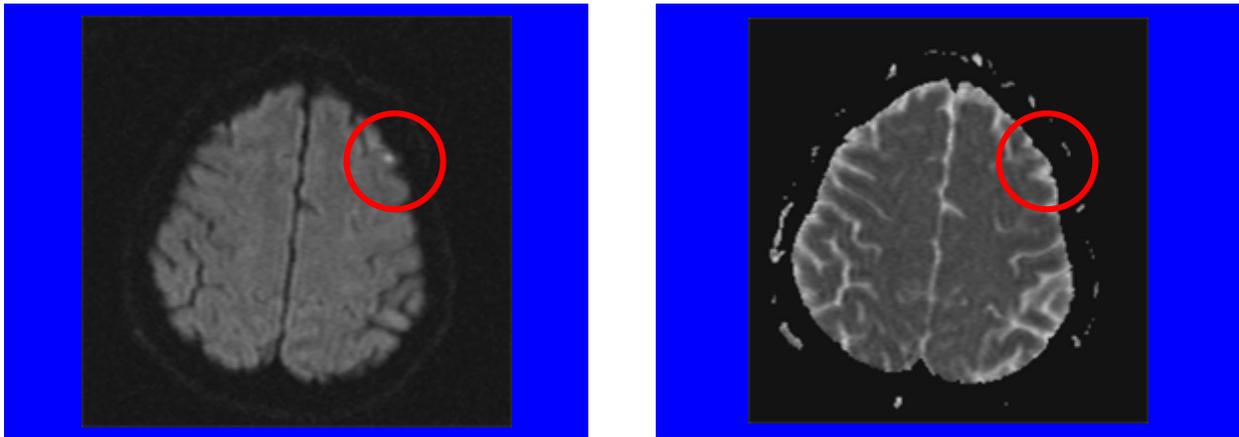


Abbildung 10: Frische Ischämie in der DWI

Links: Normaldarstellung; frische Ischämien erscheinen hyperintens

Rechts: ADC-Darstellung; frische Ischämien erscheinen hypointens

5.2.2. Zeitpunkt der Untersuchung

Bei der DWI-Untersuchung spielt die Wahl des Zeitfensters eine große Rolle. Weiterhin bleibt der Zeitpunkt der Untersuchung umstritten und ist von der jeweiligen Fragestellung abhängig. Auf der Suche nach nur intraoperativen Läsionen wäre eine sehr frühe postoperative DWI-Untersuchung nach 2-6 Stunden am Operationstag sicher besser geeignet und würde den zeitlichen Rahmen für postoperativ aufgetretene Läsionen deutlich beschränken. Leider ist dies meist nicht mit dem direkt postoperativen Allgemeinzustand der Patienten in Einklang zu bringen. Die Untersuchung am ersten postoperativen Tag, wie sie in der Mehrzahl der Studien durchgeführt wurde, erfasst mit den direkt postoperativen Ereignissen sicher mehr Läsionen, jedoch ist in diesem Fall die Unterscheidung zwischen intra- und postoperativen Läsionen nicht mehr möglich.

5.2.3. Funktioneller Zustand der frischen Ischämie

Der Übergang vom reversiblen zum irreversiblen Funktionsverlust der Gehirnareale ist fließend und erfolgt nicht nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz.

In der Literatur wird die Bedeutung der DWI-Läsionen kontrovers diskutiert:

Einigen Autoren zufolge stellt die Dauer der Ischämiezeit den wichtigsten Parameter für den Grad des ischämischen Zustandes dar und ist entscheidend darüber, ob die Läsion in der DWI eine reversible Ischämie ist oder das Gewebe bereits irreversibel geschädigt wurde [15].

Andere Autoren jedoch bezeichnen die Läsionen in der DWI als bereits infarziertes Gewebe und nicht als nur infarktgefährdetes Areal [17] [46]. DWI-Läsionen stellen nach ihnen nur irreversible Funktionsverluste dar. Letztere distanzieren sich somit auch von den mehrfach im Tiermodell dargestellten reversiblen DWI-Läsionen [23] [50].

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die These, dass DWI-Läsionen sowohl frische Infarkte als auch reversible Ischämien darstellen können: Bei 7 der 14 Nachuntersuchungen 7 - 10 Tage nach der Operation waren die anfangs aufgetretenen DWI-Läsionen in der T1 - gewichteten MRT nicht mehr nachweisbar und wurden somit als temporär ischämische Läsionen bezeichnet. Ein klinisches Korrelat zu diesen temporären Läsionen war bei nur einem dieser 7 Patienten diagnostiziert worden; die reversiblen Ischämien waren in unserer Studie vorwiegend klinisch stumm. Zur zeitlichen Dauer der Diffusionsstörungen bei unserem Patientenkollektiv lassen sich keine weiteren Angaben machen, da postoperativ die DWI-Untersuchung nur einmalig ca. 24 Stunden nach CEA durchgeführt wurde. Ischämiezeitpunkt und Dauer war in Anbetracht der Tatsache, dass der zeitliche Verlauf der DWI-Läsionen nach Infarkt hinreichend belegt ist [18], nicht Ziel unserer Studie.

5.2.4. Inzidenz der Schrankenstörungen

In unserer Studie bildeten 7 von 14 Patienten 5 - 10 Tagen nach CEA Schrankenstörungen aus.

Die Areale der Schrankenstörungen entsprachen bei 6 dieser 7 Patienten den Läsionen im DWI. Ein Patient mit 5 Läsionen in der DWI zeigte an anderen Stellen 2 neue Schrankenstörungen. Diese sind demnach durch Ereignissen nach dem ersten postoperativen Tag verursacht worden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Größe der einzelnen Diffusionsstörung und einer daraus entstehenden Schrankenstörung konnte somit an den 14 untersuchten Patienten nicht gefunden werden. Ein Größenunterschied zwischen den Läsionen in der DWI und den daraus entstandenen Schrankenstörungen in der T1W-MRT war nicht zu erkennen.

Schrankenstörungen traten in dieser Studie nur bei symptomatischen Patienten auf.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich keine individuellen Aussagen über die Ausbildung von Schrankenstörungen machen. Jedoch lässt sich die Risikogruppe der Patienten mit postoperativen Störungen der Blut-Hirn-Schranke näher bestimmen: Gefährdet sind demnach

in erster Linie symptomatische Patienten, die nach auffälligen Befunden in der präoperativen DWI auch postoperativ mehrfache frische Diffusionsstörungen zeigen. Patienten mit präoperativ unauffälligem Befund und postoperativ nur einer frischen Ischämie bilden keine Schrankenstörungen aus.

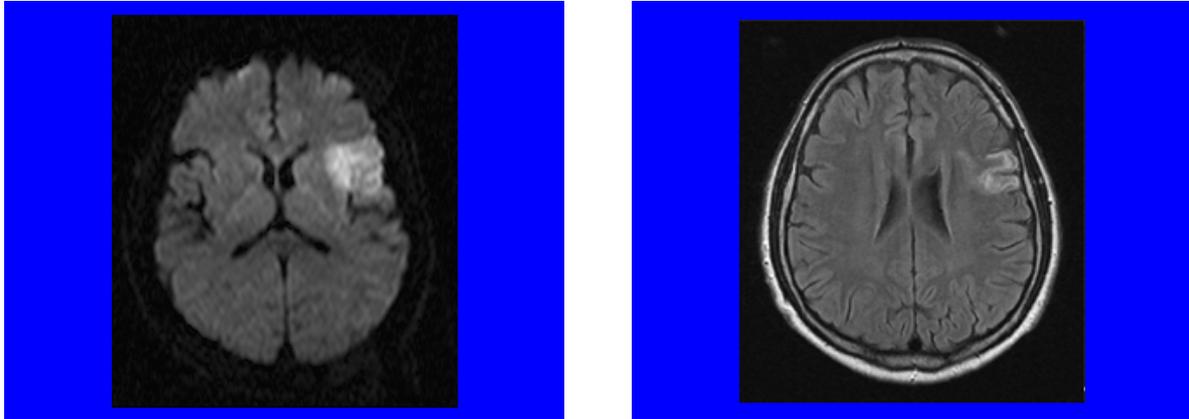


Abbildung 11: DWI und T1W

Links: DWI: Territoriale Diffusionsstörung postoperativ

Rechts: T1W: Schrankenstörung 5 – 10 nach der DWI-Untersuchung

Somit zeigt diese Studie, dass, sofern es sich um punktuelle und nicht um territoriale Läsionen handelt, die Anzahl als auch die Gesamtgröße der perioperativ erfassten ischämischen Läsionen einen entscheidenden Einfluss auf das auftreten von postoperativen Schrankenstörungen hat.

Es bleibt zu vermuten, dass Läsionen bis zu einer bestimmten Größe, wie sie vermehrt im Rahmen der CEA auftreten, innerhalb weniger Tage durch autolytische Prozesse aufgelöst werden und somit nicht mehr nachzuweisen sind. Treten derartige Läsionen jedoch mit erhöhter Anzahl auf und erreichen ein gewisses Gesamtvolumen, erschöpft sich dieser Lyseprozess und es besteht die Gefahr der Ausbildung persistierender Ischämien.

5.3. Transkranielle Dopplersonographie

5.3.1. Flussgeschwindigkeiten

Der durchschnittliche Fluss in der ACM betrug bei unserem Patientengut vor der Operation 32,2 cm/s und erreichte nach der Operation einen Durchschnittswert von 44,2 cm/s. Dies entspricht einer Verbesserung um 35 % nach CEA bei konstantem systemischem Blutdruck. Vergleichbare Werte sind in der Literatur angegeben: Studien mit einer Fallzahl von über

1050 Patienten berichten von einer Flusszunahme von 30 % - 34,9 % in der ACM nach TEA intraoperativ [9] [54].

In den Clampingphasen kam es in unserer Studie zu einer durchschnittlichen Abnahme von ca. 40 %. Auch dieser Wert ist mit den Angaben von Ackerstaff et al mit 43 % vergleichbar [9]. Die Abnahmen variierten sehr zwischen den einzelnen Patienten. Patienten mit gut ausgeprägten Kollateralisationskreisläufen in den hirnersorgenden Gefäßen zeigten eine weitaus geringere bzw. keine Abnahme verglichen mit Patienten mit multiplen Stenosen der hirnersorgenden Arterien.

Bei schlechter Kollateralisation besteht in den Clampingphase die Gefahr einer Minderperfusion im Endstromgebiet der ACI. Entscheidende Faktoren sind hierbei die Dauer der Abklemmzeit und der Grad der Hypoperfusion in den zerebralen Gefäßen. Eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der ACM von über 70 % trat bei 6 Patienten unserer Studie auf.

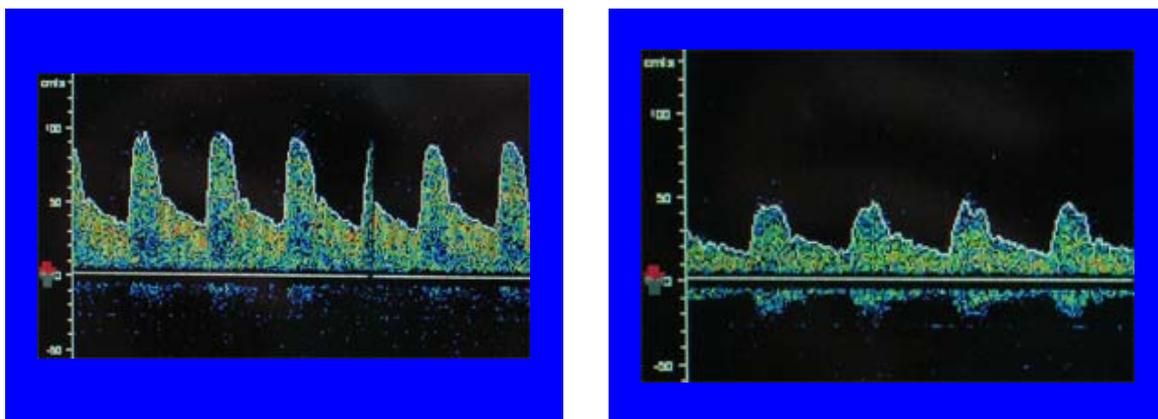


Abbildung 12: TCD: Strömungsprofile der ACM

Links: Normalbefund

Rechts: Befund bei ipsilateraler ACI-Stenose

Die totale Abklemmzeit lag bei diesen Patienten jeweils unter 7 Minuten. Bei keinem dieser Patienten traten neurologische Komplikationen auf, nur ein Patient zeigte neue Läsionen in der DWI. Es konnte somit die Aussage von Ackerstaff et al. nicht bestätigt werden, wonach eine Flussabnahme von über 90 % beim Abklemmen in Verbindung mit einer erhöhten Schlaganfallsrate steht [9].

Außer den relativen Abnahmen werden von weiteren Autoren auch absolute Werte als Schwelle für die Minderperfusion in den zerebralen Gefäßen angegeben. Die Angaben variieren hier zwischen 15 cm/s und 30 cm/s [37] [54]. In Bezug auf diese Angaben hatten 5 Patienten unserer Studie in der Clampingphase eine durchschnittliche Perfusion von unter 10 cm/s in der ACM. Auch hier konnten postoperativ keine Hinweise auf eine zerebrale

Hypoperfusion gefunden werden. Alle 5 Patienten waren in ihrem postoperativen Verlauf unauffällig. Hierbei muss man jedoch bedenken, dass bei absoluten Werten der Flussgeschwindigkeit in der Doppler-Sonographie stets die Winkelkorrektur mit zu berücksichtigen ist.

Kein Patient war demzufolge in unserer Studie aufgrund einer intraoperativen Minderperfusion neurologisch auffällig. Unter den genannten 6 bzw. 5 Patienten mit relativer bzw. absoluter Minderperfusion war nur ein Patient in der postoperativen DWI auffällig, wobei in diesem Fall aufgrund der Form und Lokalisation die Läsion embolischer Genese war.

5.3.2. Flussgeschwindigkeiten und die Notwendigkeit eines Shunts

In der Literatur wird der Shunt de principie alternativ zum Shunt on demand nach wie vor widersprüchlich diskutiert:

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass durch den deutlich überwiegenden Einsatz eines Shunts die Anzahl cerebrovaskulärer Komplikationen, die aufgrund einer Minderperfusion entstehen, dezimiert wurde. Die Clampingphase wird entscheidend verkürzt, die physiologische Strömungsrichtung in der ACI und Art. ophthalmica bleiben erhalten und die Endstromgebiete der extrakraniellen gehirnversorgenden Arterien unverändert. Dennoch bleibt abzuklären, welchen negativen Einfluss der Shunt de principie bei Patienten mit nahezu unverändertem Fluss in der Clampingphase auf die Gehirndurchblutung und auf das Auftreten neuer ischämischer Läsionen hat. Die Möglichkeit besteht, dass das durch den Shunteinsatz erhöhte Risiko der MES (s. u.) dem eigentlichen Nutzen des Shunts überwiegt. Trotz der Arbeit von Cantelmo et al. [19] bzw. Zuilen et al. [71], in denen keine erhöhte Inzidenz an neuen Ischämien in der postoperativen MRT bzw. an intraoperativen MES bei geshunteten Patienten bestand, wird der Einsatz eines Shunts in anderen Studien mit perioperativen Komplikationen in Verbindung gebracht [64].

Für den Shunt on demand werden in der Literatur überwiegend Abnahmen der Flussgeschwindigkeiten auf 30 – 50 % als Shuntindikation beschrieben [36] [64].

Kritisch bleibt zum einen anzumerken, ob in diesem Fall nicht absolute Werte die geeignete Schwelle für den Shunt on demand darstellen [37] [54]; denn bei Patienten mit präoperativ schon eingeschränkter Flussgeschwindigkeit kann im Gegensatz zu Patienten mit präoperativ kaum eingeschränkter Flussgeschwindigkeit nach einer relativen Abnahme von nur 50 % die hypoxische Schwelle schon bereits überschritten worden sein. Zum anderen bleibt fraglich, ob nicht schon kleinste hämodynamische Änderungen bei einem längeren Abklemmen ohne Shunt einen größeren Einfluss auf die zerebrale Durchblutung und auf die ischämischen

Läsionen haben, als bisher erwartet. Dies hätte zur Folge, dass die Indikationsschwelle für den Shunt wesentlich niedriger angesetzt und die Shunteinlage bereits bei einer Flussminderung von 10 – 20 % durchgeführt werden sollte.

Weitere Studien sind erforderlich, um in Abhängigkeit von den Flussverhältnissen in der TCD mittels DWI die Indikation des Shunteinsatzes besser zu evaluieren.

5.3.3. Mikroemboliedetektion

Neben den Grenzlinieninfarkten, die durch die Minderperfusionen des zerebralen Gewebes entstehen, ist der weitaus größere Anteil der ischämischen Läsionen im Rahmen der CEA thromboembolischer Genese [32]. Große Embolien können dabei zum Verschluss von zerebralen Hauptästen führen, weitaus häufiger treten jedoch kleinste Durchblutungsstörungen in den zerebralen Arteriolen auf, deren Ursache in den Mikroembolien vermutet wird, die als MES mittels TCD erkannt werden können [21].

Nach unseren Ergebnissen wurden bei 97 % der untersuchten Patienten derartige Signale intraoperativ detektiert. Die durchschnittliche Anzahl an MES während der CEA betrug 19,4 MES (SA= +/- 16,7).

5.3.4. MES in Abhängigkeit von Symptomatik und Stenosegrad

Bezüglich der Symptomatik zeigten asymptomatische Patienten mit 18,0 MES weniger Signale als die Gruppe symptomatischer Patienten. Auch wenn der Unterschied im Gegensatz zur Studie von Müller et al. [52] bei unseren Patienten nicht signifikant war, unterstreicht dies die in der Literatur verzeichnete höhere thromboembolische Komplikationsrate symptomatischer Patienten bei der CEA.

Zum Grad der Stenose zeigte sich bei unseren Patienten ein inverser Trend zum Auftreten von Diffusionsstörungen und MES. Patienten mit hochgradigen Stenosen verzeichneten im Durchschnitt mehr MES als Patienten mit höchstgradigen Stenosen. Dies steht in Verbindung mit unseren Ergebnissen in der DWI-Untersuchung. Studien aus der Literatur berichten von einer höheren Inzidenz an MES bei Patienten mit hochgradigen Stenosen im Vergleich zu Patienten mit mittelgradigen Stenosen [26] [11] [69].

Ob der Zusammenhang zwischen Stenosegrad und dem Auftreten von MES auf pathomorphologische oder auf hämodynamische Unterschiede zurückzuführen ist, bleibt noch unbeantwortet. Dennoch lassen die Aussagen die Vermutung zu, dass Patienten mit hochgradigen Stenosen mehr MES zeigen als Patienten mit mittelgradigen und höchstgradigen Stenosen: Mittelgradige führen zu einer weitaus geringeren Thrombenbildung

als hochgradige Stenosen, bei höchstgradigen Stenosen werden diese Thromben jedoch nicht so zahlreich in die Peripherie transportiert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte jedoch bei keiner dieser Studien erbracht werden, sodass im Rahmen dieser Fragestellung ein größeres Patientenkollektiv erforderlich ist, um genauere Zusammenhänge zu erhalten.

5.3.5. MES in Abhängigkeit der Operationsphasen

Wie in der Literatur beschrieben, ist das Auftreten der MES über alle Phasen der Operation verteilt. Die Mehrzahl der mikroembolischen Ereignisse tritt bei Shuntöffnung und vor allem zu Beginn der Declampingphase zum Zeitpunkt der Blutflussfreigabe auf [33] [65].

Die TCD-Untersuchung an unserem Patientengut entspricht dieser Verteilung: In allen Operationsphasen wurden MES detektiert und ca. 50 % aller MES wurden zum Zeitpunkt des Declampings registriert.

MES direkt nach Shuntöffnung und Declamping werden hauptsächlich durch gasförmige Embolien verursacht. Diese Embolien sind jedoch für die Entstehung zerebraler Ischämien weniger relevant [39] [52]. Die für die Ischämien ausschlaggebenden Embolien sind fester Konsistenz und treten weitaus seltener während der CEA auf. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Gesamtanzahl der MES ausschlaggebend für das Auftreten postoperativer Ischämien und neurologischer Komplikationen ist [32]. Ein solcher Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES während der gesamten Operation und dem Auftreten frischer Diffusionsstörungen konnte aufgrund unserer Ergebnisse auch nicht hergestellt werden.

Es ist eher davon auszugehen, dass MES in den verschiedenen Phasen der Operation unterschiedlichen Einfluss auf das postoperative Outcome der Patienten haben und dass das Auftreten von MES zu bestimmten Phasen größere Auswirkungen hat als zu einem anderen Zeitpunkt. Eine Korrelation zwischen mikroembolischen Ereignissen und dem neurologischen Outcome der Patienten besteht nach Ackerstaff et al. [9], Gaunt et al. [33] und Müller et al. [52] in der Phase der Präparation (Phase 1) und am Ende der Declampingphase (Ende Phase 5), nachdem die Patchnaht bereits seit einigen Minuten abgeschlossen ist. Gerade die festen Mikroembolien am Ende der CEA stehen nach Spencer im Zusammenhang mit einer beginnenden Aggregations- und Thrombusbildung, die im weiteren Verlauf postoperativ zu Embolien und Verschlüssen führen kann [64]. Eine direkte Verbindung zur Außenluft besteht zu diesen Zeitpunkten nicht, die das Eindringen gasförmiger Partikel erklären könnte; die MES sind im wesentlichen fester Konsistenz. Zum Zeitpunkt der Abklemmphasen wiederum ist durch die Arteriotomie das Eindringen gasförmiger Embolien in das Gefäßsystem nicht zu

vermeiden, sodass deren Auftreten in bzw. direkt nach den Phasen 2 und 4 sehr hoch ist. Eine strenge Trennung zwischen Abschnitten mit rein festen oder nur gasförmigen Embolien ist nicht möglich, da zu jedem Zeitpunkt sowohl feste als auch gasförmige Embolien die zerebralen Gefäße erreichen können.

Die Ergebnisse unserer Studie spiegeln im wesentlichen die Aussagen der Literatur wider: Auftreten und Anzahl der $MES_{Präp}$ in der Präparationsphase standen signifikant in Verbindung mit frischen Diffusionsstörungen. MES in oder direkt nach den Abklemmphasen (Phase 2 und 4) waren weitaus zahlreicher vertreten, hatten jedoch keinen Einfluss auf die postoperativen Befunde in der DWI.

Bei Patienten mit neuen Diffusionsstörungen zeigte sich in unserer Studie eine verhältnismäßig hohe Anzahl an MES_{Shunt} in der Shuntphase. Dies kann mit den Erkenntnissen weiterer Studien in Verbindung gebracht werden, wonach MES in der Shuntphase in nicht unerheblichem Maß fester Konsistenz sind [8] [52]. Weiterhin konnten wir bei einer Anzahl von Patienten MES am Ende der Clampingphase zwischen dem Zeitpunkt der Öffnung der ACE und der Öffnung der ACI nachweisen. Dies entsprach den von Spencer et al. [65] beschriebenen Ereignissen und zeugt von einem ausgeprägten Kollateralisationssystem über die ACE in den intrazerebralen Kreislauf bei Patienten mit eingeschränkter Perfusion über die stenosierte ACI.

5.3.6. MES: Gasförmig oder fest

Die Unterscheidung zwischen festen und gasförmigen Mikroembolien war in den letzten Jahren Inhalt zahlreicher Studien. Ausgehend von der Arbeit von Spencer et al. [65], in der zum ersten Mal von zwei verschiedenen Erscheinungen von MES berichtet wurde, und der oben beschriebenen Tatsache, dass MES unterschiedliche Einflüsse auf das Outcome der Patienten besitzen, lag das Ziel nahe, MES in ihrer Konsistenz und Größe aufgrund ihres Erscheinungsbildes in der TCD-Untersuchung genau zu differenzieren und deren Auswirkungen auf die Bildung zerebraler Ischämien besser zu beleuchten. Der Übergang zwischen dem Erscheinungsmuster gasförmiger und fester Embolien in der TCD ist jedoch fließend. Daher gestaltet sich die Unterscheidung der MES noch heute trotz der vielfältigen Ansätze weiterhin schwierig [25] [35] [49]. Eine definitive Einteilung für den klinischen Gebrauch ist noch nicht erfolgt, jedoch besteht weithingehend Konsens darüber, dass bei gasförmigen Embolien stärkere Signalintensitäten registriert werden, die sich mit einer erhöhten Signalstärke (dB) und einem bidirektionalen Ausschlag bemerkbar machen, als dies bei festen Embolien mit geringerer Intensität und unidirektionalem Ausschlag innerhalb der Hüllkurve

der Fall ist [25] [65]. Die in diesen Arbeiten angegebenen Schwellenwerte sind jedoch nicht für alle Systeme gleich einsetzbar und von einer Vielzahl von sonographischen Parametern abhängig.

Eine auf unser System übertragene Anwendung dieser Kriterien zur Differenzierung zwischen festen und gasförmigen Embolien bestätigte das vermehrte Auftreten gasförmiger Embolien zu den Zeitpunkten Ende Phase 2 und 4 sowie das Auftreten fester Embolien in den Phasen 1,3 und 5.

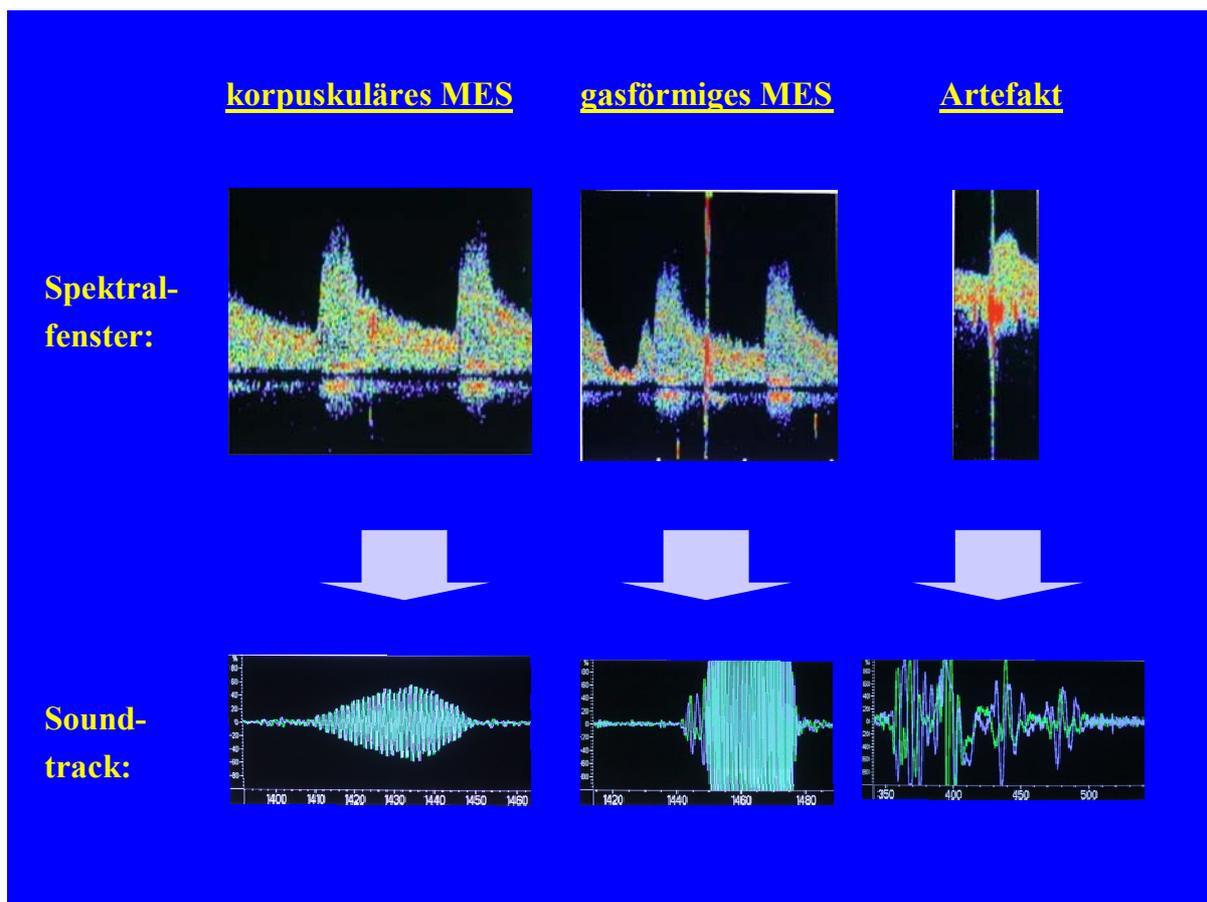


Abbildung 13: Darstellung der festen, gasförmigen MES und der Artefakte

5.3.7. Bedeutung der TCD-Untersuchung im Rahmen der CEA

Thrombembolische Ereignisse treten im Rahmen der CEA sowohl intraoperativ als auch prä- und postoperativ auf. MES in den prä- und postoperativen Abschnitten konnten in den letzten Jahren die Risikogruppen für postoperative Komplikationen näher bestimmen [26] [34] [43] [60] [62] [65] [71].

In dieser Studie wurde das Augenmerk auf den intraoperativen Verlauf gerichtet. Es konnten vorherige Studien bestätigt werden, jedoch blieb es bei der näheren Bestimmung der

Risikogruppen. Eine individuelle Risikoeinschätzung mittels rein intraoperativer TCD kann nach den Erkenntnissen dieser Studie nicht erzielt werden. Sie setzt eine Verbindung der intra- und postoperativen TCD-Untersuchung voraus. Diese entspricht einer kontinuierlichen Untersuchung der Patienten sowohl während der gesamten Operation als auch über weite Phasen der postoperativen Intensivüberwachung.

Doch bevor der zeitliche Rahmen der TCD-Untersuchung genauer festgelegt wird, sind zwei wesentliche Punkte noch zu klären:

Welchem morphologischen Korrelat entsprechen diese MES?

Und, gesetzt den Fall, das morphologische Korrelat sei definiert, was sind die Voraussetzungen, dass ein Embolus dieser Art zur Ausbildung zerebraler Ischämien führt?

Die Arbeit von Hennerici et al. [38] stellt eindrucksvoll die kontroverse Meinung von drei Experten der TCD-Diagnostik in dieser Fragestellung dar und zeigt, dass die Bedeutung der MES auf die zerebralen Ischämien bis heute ungeklärt bleibt. Zwar wird auch der Zusammenhang zerebraler Ischämien mit dem Auftreten von MES in bestimmten perioperativen Phasen der letzten Jahre immer wieder bestätigt, jedoch reichen diese Erkenntnisse nicht aus, um die individuelle Ursache ischämischer Komplikationen zu bestimmen, und erst recht nicht aus, um diese Komplikationen individuell zu verhindern.

Die Informationen, die uns die TCD derzeit liefert, sind noch nicht ausreichend. In zahlreichen in vitro-Studien sind charakteristische Muster für Größe, Material und Unterschiede zwischen Artefakten und Embolien dargelegt worden, die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die klinische Anwendung ist jedoch bis heute nicht gelungen. Noch geben TCD-Untersuchungen keine Auskunft über Größe und Material der Mikroembolien. Sensitivität und Spezifität sind in der Mikroemboliedetektion der TCD am Patienten noch zu gering, um verlässliche individuelle Befunde mit absoluten Zahlen zu erhalten. Insofern liefert die Mikroemboliedetektion mittels TCD bis heute nur die Möglichkeit, statistische Aussagen über das Auftreten mikroembolischer Ereignisse zu ermitteln und die Wahrscheinlichkeit daraus entstehender ischämischer Läsionen nur grob festzulegen.

Obleich die Aussagekraft der Mikroemboliedetektion aus diesen Gründen noch eingeschränkt ist und noch nicht alle erwünschten Erkenntnisse liefert, hat sich trotzdem der Einsatz dieses Verfahrens als perioperatives Monitoring mit den Modalitäten Flussmessung und Emboliedetektion durchaus bewährt: Zahlreiche Autoren bestätigen den Nutzen der TCD insbesondere während der intraoperativen Phase [9,64]. Änderungen der

Flussgeschwindigkeiten bei der Präparation oder bei Dislokalisationen des Shunts können frühzeitig erkannt und somit schnell beseitigt werden.

Vermehrtes Auftreten von MES zu Beginn der Operation wurde den Operateuren signalisiert. Diese konnten unter Berücksichtigung der Flussverhältnisse durch frühes Abklemmen der ACI noch vor der Freilegung der weiteren Gefäße die Embolierate reduzieren.

Der Einsatz der TCD als perioperatives Neuromonitoring ist daher nach unseren Erkenntnissen als Routineverfahren im Rahmen der CEA zu empfehlen und stellt sowohl für die Operateure als auch für die Anästhesisten ein Verfahren dar, um Komplikationen zu verringern und die Überwachung des Patienten zu verbessern.

5.4. Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung unserer Studie ergab keine signifikante Änderung der kognitiven Leistung der Patienten nach CEA. Tendenziell zeigte sich in der gesamten Testdurchführung sowie in 5 von 7 einzelnen Tests eine leichte Verbesserung in der 6 Wochen nach CEA durchgeführten Untersuchung zu dem Befund vor der Operation.

Eine einheitlich klare Aussage zur Entwicklung kognitiver Leistung im Rahmen der CEA ist in der Literatur nicht zu finden.

Die Arbeit von Lunn et al fasste 28 Studien zu diesem Thema zusammen [47]: Zwar zeigt die Mehrzahl, vor allem ältere Studien, eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten nach CEA, jedoch wird dies von zahlreichen anderen Studien, die vermehrt später erschienen, in Frage gestellt. Eine abschließende Aussage über diese 28 Studien konnte somit aufgrund von erheblichen Unterschieden in der Methodik (Anzahl der Patienten, Aufbau der Testreihe und Zeitpunkt der Untersuchungen) nicht getroffen werden.

Eine Übereinstimmung scheint aber in zwei Bereichen zu bestehen: Es zeigte sich ein Benefit der CEA in der Merkfähigkeit und Wortflüssigkeit. Dies konnte in unserer Studie insofern bestätigt werden, dass, wenn auch nicht signifikant, die Tests Wortliste (Merkfähigkeit) und der Regensburger Wortflüssigkeitstest am ehesten eine Verbesserung erkennen ließen.

Beim Aufbau der Testreihe wurde in unserer Studie darauf geachtet, die Testreihe variabel zu gestalten, um die Mitarbeit und Motivation der Patienten bei der Durchführung zu fördern. Zudem sollte die Untersuchung auch für ältere Patienten gut durchführbar sein und auf der anderen Seite ebenso jüngere Patienten fordern. Eine Dauer von höchstens einer Stunde erwies sich als zeitlich günstiger und den Patienten zumutbarer Rahmen.

Das Zeitintervall von 6 Wochen zwischen prä- und postoperativer Untersuchung entsprach auch dem zeitlichen Abstand der prä- und postoperativen Untersuchung in den neuesten Studien der Literatur [22].

Einen erheblichen Einfluss auf den Ausgang der Untersuchung zeigte sich in der psychischen Verfassung der Patienten. Dies stellt die größte Schwierigkeit beim Vergleich der Untersuchungen vor und nach CEA dar. Die Verfassung ist je nach Patient vor der Operation eingeschränkter als danach: Weitere präoperative Untersuchungen, der stationäre Aufenthalt und die Angst vor dem bevorstehenden operativen Eingriff bilden bei der präoperativen Untersuchung einen anderen äußeren Rahmen als 6 Wochen nach der Operation, wenn sich der Patient zur alleinigen neuropsychologischen Untersuchung ambulant vorstellt. Auch damit lässt sich möglicherweise die tendenzielle Verbesserung unserer Testreihe erklären.

Individuelle Unterschiede von bis zu 17 %-Punkten zwischen prä- und postoperativer Untersuchung waren weder mit der Symptomatik noch mit dem Stenosegrad oder mit den Befunden der TCD und der DWI in Verbindung zu bringen. Weder die Anzahl der MES in der TCD (auch abhängig von den einzelnen Operationsphasen) noch das Auftreten oder eine vermehrte Anzahl von frischen Läsionen in der DWI zeigten Auswirkungen auf die kognitive Leistung der Patienten. Auch in der Studie von Crawley et al. [22], in der die Therapieverfahren CEA und PTA miteinander verglichen wurden, konnte kein Korrelat zwischen neuropsychologischer Untersuchung und TCD dargestellt werden: Beide Therapieverfahren zeigten keinen signifikanten Unterschied in der neuropsychologischen Untersuchung trotz einer signifikant höheren Inzidenz von MES während der PTA.

6. Zusammenfassung

Hintergrund:

Zerebrale Ischämien verursacht durch arterio-arterielle Embolien stellen bei der Carotisendarterektomie (CEA) die häufigste und schwerwiegendste Komplikation dar. In der diffusiongewichteten Magnetresonanztomographie (DWI) lassen sich derartige Ischämien als DWI-Läsionen zeitnah und sehr sensitiv darstellen. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ermöglicht den direkten Nachweis intraoperativer Mikroembolien in der zerebralen Strombahn.

Fragestellung:

1. Wie hoch ist die Inzidenz postoperativer DWI-Läsionen nach CEA bei asymptomatischen und bei symptomatischen Patienten?
2. Welchen Einfluss haben Größe und Anzahl der DWI-Läsionen auf die Ausbildung morphologischer Korrelate in der konventionellen Magnetresonanztomographie?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Magnetresonanztomographie und dem neurologischen bzw. neuropsychologischen (kognitiven) Outcome der Patienten?
4. Lässt sich aus der Korrelation zwischen dem zeitlichen Auftreten der mittels TCD erfassten Mikroembolien und dem Auftreten neuer DWI-Läsionen eine Aussage über das Embolierisiko einzelner Operationsphasen treffen?

Material und Methode:

In einer konsekutiven nicht randomisierten Studie wurden zwischen Mai 2000 und Juni 2002 96 CEAs (51 asympt. / 45 sympt.) an 89 Patienten durchgeführt.

Die neurologische Untersuchung erfolgte bei allen Patienten, die DWI bei 82 Patienten jeweils am ersten prä- und postoperativen Tag. Im Falle postoperativ neu aufgetretener DWI-Läsionen wurden die Patienten nach 7-10 Tagen mittels konventioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Bei 33 der 89 Patienten wurde intraoperativ die TCD durchgeführt. Die neuro-psychologische Untersuchung erfolgte bei 29 Patienten in den letzten präoperativen Tagen sowie 6 Wochen nach CEA.

Ergebnisse:

1. Bei 16 Patienten (19,5 %) kam es nach CEA zu neuen DWI-Läsionen. 15 Patienten zeigten punktuelle Läsionen, bei einem Patienten kam es zu einer territorialen Ischämie. Symptomatische Patienten hatten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten postoperativer zerebraler Ischämien.
2. 50 % der postoperativ frischen Ischämien zeigten ein morphologisches Korrelat in der konventionellen Untersuchung nach 7 - 10 Tagen. Statistisch signifikant war hierfür sowohl die Anzahl ($p=0,031$) als auch das Gesamtvolumen ($p=0,023$) der Diffusionsstörungen ausschlaggebend. Symptomatische Patienten wiesen signifikant mehr persistierende Ischämien auf als asymptomatische Patienten ($p=0,003$).
3. 4 Patienten (4,2 %) (1 asympt. / 3 sympt.) hatten postoperativ ein fokales neurologisches Defizit und zeigten sowohl eine DWI-Läsion als auch in der konventionellen Untersuchung eine persistierende Läsion. 75 % der postoperativ neu aufgetretenen Ischämien waren somit klinisch stumm.
Ein Zusammenhang zwischen den kognitiven Veränderungen in der neuropsychologischen Untersuchung und den Ergebnissen der Magnetresonanztomographie konnte nicht dargestellt werden.
4. Bei 32 Patienten (97 %) wurden intraoperativ mikroembolische Signale registriert. Deren Nachweis während der Präparation korrelierte statistisch signifikant mit dem Nachweis postoperativ neuer Ischämien ($p=0,027$). Symptomatische Patienten zeigten bei der TCD ein erhöhtes Risiko intraoperativer Mikroembolien.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Nach CEA treten in der DWI ischämische Läsionen häufig auf, sind jedoch in 75 % der Fälle klinisch stumm. Symptomatische Patienten haben hierbei ein höheres Risiko für thrombembolische Ereignisse.

In Verbindung mit der TCD zeigt sich, dass diese Embolien besonders während der Präparationsphase auftreten.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu klären, welchen Einfluss die Plaquemorphologie sowie die verschiedenen Operationstechniken auf das Auftreten intraoperativer arterio-arterieller Embolien haben.

7. Verzeichnisse

7.1. Verzeichnis der Abbildungen

<i>Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen</i>	17
<i>Abbildung 2: Operationsschritte</i>	18
<i>Abbildung 3: Blockspanne</i>	24
<i>Abbildung 4: Mosaiktest</i>	25
<i>Abbildung 5: Ergebnisse der postoperativen neurologischen Untersuchung</i>	28
<i>Abbildung 6: Ergebnisse der postoperativen DWI-Untersuchung</i>	30
<i>Abbildung 7: Ergebnisse der TCD: Flußgeschwindigkeiten</i>	33
<i>Abbildung 8: Ergebnisse der TCD: MES</i>	35
<i>Abbildung 9: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung</i>	37
<i>Abbildung 10: Frische Ischämie in der DWI</i>	41
<i>Abbildung 11: DWI und TIW</i>	43
<i>Abbildung 12: TCD: Strömungsprofile der ACM</i>	44
<i>Abbildung 13: Darstellung der festen, gasförmigen MES und der Artefakte</i>	49

7.2. Verzeichnis der Tabellen

<i>Tabelle 1: Patientengruppen;</i>	27
<i>Tabelle 2: Patienten mit DWI-Läsionen;</i>	31

8. Referenzen / Literaturverzeichnis

1. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. *Stroke* 1995;26(6):1123.
2. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-53.
3. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995;273(18):1421-8.
4. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.
5. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(5):335-51.
6. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337(8752):1235-43.
7. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57(6):769-74.
8. Ackerstaff RG, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, Mauser HW. The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1995;21(6):963-9.
9. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, Moll FL, Vermeulen FE, Algra A, Spencer MP. Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 2000;31(8):1817-23.
10. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging* 2000;10(2):101-15.
11. Babikian VL, Hyde C, Pochay V, Winter MR. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1994;25(8):1570-3.

12. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41(5):581-9.
13. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spencer JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415-25.
14. Barth A, Remonda L, Lovblad KO, Schroth G, Seiler RW. Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke* 2000;31(8):1824-8.
15. Beauchamp NJ, Jr., Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1999;212(2):307-24.
16. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339(8789):342-4.
17. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(4):611-20.
18. Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(3):791-5.
19. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1998;27(6):1024-30; discussion 1030-1.
20. Castillo M. Prethrombolysis brain imaging: trends and controversies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(10):1830-4.
21. Claus SP, Louwense ES, Mauser HW, van der Mee M, Moll FL, Mess WH, Ackerstaff RG. Temporary occlusion of middle cerebral artery by macroembolism in carotid surgery. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(5):261-4.
22. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31(6):1329-34.

23. Davis D, Ulatowski J, Eleff S, Izuta M, Mori S, Shungu D, van Zijl PC. Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. *Magn Reson Med* 1994;31(4):454-60.
24. Decanniere C, Eleff S, Davis D, van Zijl PC. Correlation of rapid changes in the average water diffusion constant and the concentrations of lactate and ATP breakdown products during global ischemia in cat brain. *Magn Reson Med* 1995;34(3):343-52.
25. Devuyst G, Darbellay GA, Vesin JM, Kemeny V, Ritter M, Droste DW, Molina C, Serena J, Sztajzel R, Ruchar P, Lucchesi C, Dietler G, Ringelstein EB, Despland PA, Bogousslavsky J. Automatic classification of HITS into artifacts or solid or gaseous emboli by a wavelet representation combined with dual-gate TCD. *Stroke* 2001;32(12):2803-9.
26. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):525-8.
27. Droste DW, Ringelstein EB. Detection of high intensity transient signals (HITS): how and why? *Eur J Ultrasound* 1998;7(1):23-9.
28. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;267(6846):994-6.
29. Enevoldsen EM, Torfing T, Kjeldsen MJ, Nepper-Rasmussen J. Cerebral infarct following carotid endarterectomy. Frequency, clinical and hemodynamic significance evaluated by MRI and TCD. *Acta Neurol Scand* 1999;100(2):106-10.
30. Feiwell RJ, Besmertis L, Sarkar R, Saloner DA, Rapp JH. Detection of clinically silent infarcts after carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(4):646-9.
31. Forbes KP, Shill HA, Britt PM, Zabramski JM, Spetzler RF, Heiserman JE. Assessment of silent embolism from carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging: work in progress. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(4):650-3.
32. Gaunt ME. Transcranial Doppler: preventing stroke during carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80(6):377-87.
33. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA, Bell PR, Naylor AR. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 1994;81(10):1435-9.

34. Gaunt ME, Smith JL, Bell PR, Martin PJ, Naylor AR. Microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke* 1994;25(12):2504-5.
35. Georgiadis D, Mackay TG, Kelman AW, Grosset DG, Wheatley DJ, Lees KR. Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo. Application in prosthetic heart valve patients. *Stroke* 1994;25(8):1559-63.
36. Gossetti B, Martinelli O, Guerricchio R, Irace L, Benedetti-Valentini F. Transcranial Doppler in 178 patients before, during, and after carotid endarterectomy. *J Neuroimaging* 1997;7(4):213-6.
37. Halsey JH, McDowell HA, Gelmon S, Morawetz RB. Blood velocity in the middle cerebral artery and regional cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Stroke* 1989;20(1):53-8.
38. Hennerici MG, Evans DH, Spencer MP. Cerebral embolism and Doppler ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(3):188-92.
39. Jansen C, Ramos LM, van Heeswijk JP, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RG. Impact of microembolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy. *Stroke* 1994;25(5):992-7.
40. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Back T, Hossmann KA. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging* 1995;13(1):73-80.
41. Krul JM, van Gijn J, Ackerstaff RG, Eikelboom BC, Theodorides T, Vermeulen FE. Site and pathogenesis of infarcts associated with carotid endarterectomy. *Stroke* 1989;20(3):324-8.
42. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161(2):401-7.
43. Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 1997;120(Pt 4):621-9.
44. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke* 1992;23(3):317-24.
45. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S. Ischemic lesion volumes in acute stroke by

- diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 1997;42(2):164-70.
46. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(6):1061-6.
 47. Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(2):74-81.
 48. Marks MP, de Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996;199(2):403-8.
 49. Markus HS, Brown MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke* 1993;24(1):1-5.
 50. Minematsu K, Li L, Sotak CH, Davis MA, Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1992;23(9):1304-10; discussion 1310-1.
 51. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* 1991;18(1):39-50.
 52. Muller M, Behnke S, Walter P, Omlor G, Schimrigk K. Microembolic signals and intraoperative stroke in carotid endarterectomy. *Acta Neurol Scand* 1998;97(2):110-7.
 53. Muller M, Reiche W, Langenscheidt P, Hassfeld J, Hagen T. Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(1):47-54.
 54. Naylor AR, Wildsmith JA, McClure J, Jenkins AM, Ruckley CV. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1991;78(10):1264-8.
 55. Padayachee TS, Gosling RG, Bishop CC, Burnand K, Browse NL. Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1986;73(2):98-100.
 56. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25(7):1393-9.

57. Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH, Fisher M. Multislice diffusion mapping for 3-D evolution of cerebral ischemia in a rat stroke model. *Neurology* 1995;45(1):172-7.
58. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Landis R. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994;19(2):206-14; discussion 215-6.
59. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29(3):725-9.
60. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* 1996;27(2):266-9.
61. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996;27(2):260-5.
62. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. Event rates before and after carotid endarterectomy. *Brain* 1993;116(Pt 5):1005-15.
63. Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998;29(1):133-6.
64. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997;28(4):685-91.
65. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1990;21(3):415-23.
66. Tomczak R, Wunderlich A, Liewald F, Stuber G, Gorich J. Diffusion-weighted MRI: detection of cerebral ischemia before and after carotid thromboendarterectomy. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(2):247-50.
67. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 1988;168(2):463-7.
68. Truwit CL, Barkovich AJ, Gean-Marton A, Hibri N, Norman D. Loss of the insular ribbon: another early CT sign of acute middle cerebral artery infarction. *Radiology* 1990;176(3):801-6.

69. Valton L, Larrue V, Arrue P, Geraud G, Bes A. Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke* 1995;26(5):813-5.
70. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 1998;29(9):1783-90.
71. van Zuilen EV, Moll FL, Vermeulen FE, Mauser HW, van Gijn J, Ackerstaff RG. Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 1995;26(2):210-3.
72. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(1):9-15; discussion 16-8.
73. Williams M, McGee TF. Psychological Study of Carotid Occlusion and Endarterectomy. *Arch Neurol* 1964;10:293-7.
74. Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol* 1999;45(6):794-7.

9. Publikationen

- Mikroembolisation nach Karotisthrombendarteriektomie – eine Analyse zerebraler Ischämien mittels diffusionsgewichteter Kernspintomographie
O. Wolf, P. Heider, M. Heinz, H. Poppert, T. Schmidt-Thieme, D. Sander, H. Gräfin von Einsiedel, R. Brandl
Gefässchirurgie, 2003 (Suppl 1); 8:29-34
- Frequency, Clinical Significance and Course of Cerebral Ischemic Events after Carotid Endarterectomy Evaluated by Serial Diffusion Weighted Imaging
O. Wolf, P. Heider, M. Heinz, H. Poppert, T. Schmidt-Thieme, D. Sander, H. Gräfin von Einsiedel, R. Brandl
Eur J Vasc Endovasc Surg., 2004 Feb; 27(2):167-71
- Microembolic Signals Detected by Transcranial Doppler Sonography During Carotid Endarterectomy and Correlation With Serial Diffusion-Weighted Imaging
Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Sander D, Greil O, Weiss W, Hanke M, Eckstein HH.
Stroke, 2004 Sep; 35: 373-375