

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Bedeutung mikroembolischer Signale im transkraniellen Doppler bei der Angioplastie der Arteria carotis interna

**Bedeutung für das neurologische und neuropsychologische Outcome sowie
das Auftreten von Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung.
Untersuchung des Einflusses von Statinen und vorbestehenden Risikofaktoren
für einen Schlaganfall**

Julia Katharina Genser

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

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

Prüfer: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 17.08.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Schlaganfall und Arteriosklerose der Arteria carotis.....	5
1.1.1 Risikofaktoren des Schlaganfalls und Rolle der Hypercholesterinämie	6
1.2 Die perkutane transluminale Karotisangioplastie mit Stentimplantation	8
1.3 Die Bedeutung der Mikroemboli bei der Karotisangioplastie	10
1.3.1 Transkranieller Doppler	11
1.3.2 Diffusionsgewichtete MRT	12
1.3.3 Neurologische und neuropsychologische Befunderhebung.....	13
2. Problemstellung.....	15
3. Patienten und Methodik.....	17
3.1 Patienten	17
3.2 Einteilung der Karotisstenose.....	17
3.3 Risikoprofil.....	18
3.4 Statinmedikation.....	19
3.5 Neurologischer Status	19
3.6 Neuropsychologische Untersuchung.....	20
3.6.1 Wortliste	20
3.6.2 Zahlenverbindungstest	21
3.6.3 Zahlenspanne.....	22
3.6.4 Blockspanne.....	22
3.6.5 Mosaiktest	23
3.6.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	24
3.7 Methode der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA)	24

3.8 Apparative Untersuchungen	27
3.8.1 Transkranielle Doppleruntersuchung (TCD)	27
3.8.2 Diffusionsgewichtete Kernspinuntersuchung (DWI)	28
3.9 Zeitlicher Ablauf.....	30
3.10 Statistik.....	31
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Transkranielle Dopplersonographie.....	35
4.2 Risikofaktoren.....	37
4.3 Statinmedikation.....	40
4.4 Neurologischer Status	41
4.5 Neuropsychologischer Status.....	43
4.6 Diffusionsgewichtete Kernspinbildgebung.....	46
5. Diskussion	49
5.1 Ergebnisse der transkraniellen Dopplersonographie	49
5.2 Korrelation MES - Risikofaktoren	51
5.3 Korrelation MES - Statinmedikation.....	53
5.4 Korrelation MES - klinisches Outcome	56
5.5 Korrelation MES - Neuropsychologie	58
5.6 Korrelation MES - DWI	62
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	64
7. Literaturverzeichnis.....	67
8. Curriculum vitae.....	79
9. Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ADC	apparent diffusion coefficient
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
cCT	craniocerebrale Computertomographie
cMRT	craniocerebrale Magnetresonanztomographie
DWI	diffusion weighted imaging (diffusionsgewichtete MRT)
KHK	koronare Herzkrankheit
MES	mikroembolische Signale
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
ns	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSV	peak systolic velocity
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TCD	transkranielle Dopplersonographie

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall und Arteriosklerose der A. carotis

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und steht mit einem Anteil von 11,4% an dritter Stelle der deutschen Todesursachenstatistik [12]. Er stellt zudem den häufigsten Grund für schwere Behinderungen, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen und sozialem Kompetenzverlust dar [73].

Nur ca. 10-15% der Insulte sind durch intrakranielle Blutungen bedingt. In den übrigen Fällen ist die Ursache des Schlaganfalls ein ischämischer Infarkt [73].

Die in der Literatur häufig verwendeten TOAST-Kriterien [4] unterteilen die zerebralen Ischämien ätiologisch in kardioembolisch, arteriosklerotische Makroangiopathie, Mikroangiopathie, anderer Ursache und unklarer Ätiologie. Etwa 20% der ischämischen Infarkte werden durch makroangiopathische Stenosen oder Verschlüsse extrakranieller hirnversorgender Gefäße - meist der Arteria carotis - verursacht [36].

Die Prävalenz von Karotisstenosen ist groß. Das Auftreten sowie der Schweregrad nehmen mit dem Alter zu. So findet man in der Normalbevölkerung über 60 Jahren Karotisstenosen, die weniger als 50% des Gefäßes obliterieren, bei Männern in 30-44% und bei Frauen in 27-44%. Die Prävalenz von mehr als 50%igen Karotisstenosen liegt bei Männern bei 6-11% und bei Frauen bei 5-7% [70].

Das Risiko eines ischämischen Insultes ist einerseits abhängig vom Schweregrad der Stenose, zusätzlich aber auch von der Symptomatik. So beträgt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei symptomatischen Karotisstenosen, d.h. mit bereits aufgetretenen neurologischen Symptomen, bis zu 36% pro Jahr [86]. Das Insultrisiko bei asymptomatischen Karotisstenosen hingegen ist mit 1-2% ischämischer Ereignisse pro Jahr wesentlich geringer, wobei das Risiko jeweils unabhängig von der Symptomatik mit dem Grad der Stenosierung zunimmt [86].

Die symptomatischen Stenosen werden klinisch meist durch thromboembolische oder seltener durch hämodynamische Beeinträchtigungen der Durchblutung von Auge oder Gehirn manifest. Grundsätzlich wird unterschieden zwischen einer arterioarteriellen Embolie und der selteneren Ätiologie eines Perfusionsdefizits durch

Verschluss der Arteria carotis bei lokaler Thrombose oder Blutdruckschwankungen mit konsekutiv unzureichender Perfusion des poststenotischen Stromgebietes [92]. Die Symptome werden nach ihrer Dauer und Lokalisation in transiente okuläre (unter 24 Stunden, Amaurosis fugax), permanente okuläre (über 24 Stunden, Netzhautinfarkt) oder zerebrale (transiente ischämische Attacke, Hirninfarkt) eingeteilt [70]. Die Symptomatik kann sich in einer kontralateralen meist brachiofazial betonten Hemisymptomatik (TIA, Infarkt) mit Parese und/oder Parästhesien äußern, sowie als Aphasie und Dysarthrie. Weiterhin sind ipsilaterale Sehstörungen möglich, wie Amaurosis fugax (transiente monookuläre Blindheit), ein Gesichtsfelddefekt bei Netzhautinfarkt bis hin zu einer homonymen Hemianopsie bei komplettem Verschluss der Arteria ophthalmica. Zusätzlich können, meist unilateral, Kopfschmerzen vorkommen. Selten treten Verwirrheitszustände, fokale oder generalisierte epileptische Anfälle oder auch Schluckstörungen auf [31].

1.1.1 Risikofaktoren des Schlaganfalls und Rolle der Hypercholesterinämie

Klinische und epidemiologische Forschungen haben in der Vergangenheit zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten des Schlaganfalls identifiziert. Neben morbiditätsbedingten Faktoren wie der Hypertonie, dem Diabetes mellitus und verschiedenen Herzerkrankungen haben verhaltensabhängige Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Alkoholkonsum einen besonderen Stellenwert [18].

Neben beeinflussbaren gibt es auch nicht beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten zerebrovaskulärer Durchblutungsstörungen. Hierzu gehören das Alter, das Geschlecht, die soziale Schicht sowie die positive Familienanamnese für Schlaganfälle. So nimmt im Alter die Inzidenz zu, Männer sind häufiger als Frauen von einem Schlaganfall betroffen und eine niedrigere soziale Schicht erhöht ebenso das Risiko [86].

Zu dem wohl wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktor für den Schlaganfall zählt die arterielle Hypertonie, die medikamentös recht gut eingestellt werden kann. Daneben sind das Rauchen, der Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Verschlusskrankheiten der großen Hirnarterien, übermäßiger Alkoholkonsum sowie Bewegungsmangel und Übergewicht weitere wichtige beeinflussbare Risikofaktoren.

Die Bedeutung der Hypercholesterinämie als Risikofaktor des Schlaganfalls ist noch nicht eindeutig geklärt. Sicher nachgewiesen ist jedoch der Einfluss des Cholesterins auf die Arteriosklerose. So verstärkt sowohl das Gesamt- als auch das LDL-Cholesterin die Arteriosklerose der Arteria carotis, das HDL-Cholesterin vermindert sie dagegen [18]. Dies hat insofern Bedeutung, da die Arteriosklerose der Karotisarterien als Verschlusskrankheit der Gehirnarterien einen nachgewiesenen Risikofaktor für den ischämischen Insult darstellt.

In einigen Studien fand sich keine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit bei Cholesterinreduktion [13; 78]. Dies ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, dass in diesen Studien keine Unterscheidung zwischen Hirnblutung und Hirninfarkt als Ursache des Schlaganfalls gemacht wurde. Es konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass das Risiko an Hirnblutungen bei einem niedrigen Gesamtcholesterinspiegel erhöht war, das Risiko des Hirninfarktes dagegen mit steigenden Serum-Cholesterinwerten zunahm [34; 73; 109]. Andererseits wurde in diesen Studien die Medikamentenklasse des Lipidsenkers nicht berücksichtigt (HMG-CoA-Reduktasehemmer, Anionenaustauscherharz bzw. Fibrat).

Klinische Studien dagegen, die nur mit Statinen (HMG-CoA-Reduktasehemmer) an Hochrisikopopulationen durchgeführt wurden, zeigten sowohl mit Pravastatin [23; 89] als auch mit Simvastatin [91] eine Reduktion der Schlaganfallinzidenz. Eine Metaanalyse von klinischen Studien mit HMG-CoA-Reduktasehemmern konnte diesen protektiven Effekt für den Schlaganfall ebenfalls bestätigen [20].

Da für andere Lipidsenker keine positive Wirkung bezüglich einer Reduktion des Schlaganfallrisikos nachgewiesen werden konnte und bei der Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern ebenso ein Effekt bei Patienten mit normalen Cholesterinwerten feststellbar ist, werden bei den Statinen außer den cholesterinsenkenden Eigenschaften noch andere Wirkmechanismen für die Reduktion der Schlaganfallinzidenz diskutiert, wie die Plaquestabilisierung in arteriosklerotischen Gefäßläsionen [92].

Inzwischen sind Statine Mittel der Wahl zur Behandlung diätresistenter Hypercholesterinämie.

Sie wirken über eine kompetitive Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase in der Leber, wodurch die Cholesterinbiosynthese reduziert wird und es zu einer kompensatorischen Zunahme der LDL-Rezeptoren kommt, so

dass vermehrt Cholesterin aus dem Blut aufgenommen werden kann um den Bedarf zu decken. Daraus resultiert eine deutliche Abnahme des Plasma-LDL-Cholesterinspiegels. Es kann damit eine Reduktion des LDL-Cholesterins von bis zu 40%, der Triglyceride von bis zu 25% und ein Anstieg des HDL-Cholesterins bis zu 15% erreicht werden [60].

1.2 Die perkutane transluminale Karotisangioplastie mit Stentimplantation

Als Präventionsmaßnahmen eines Schlaganfalls durch arteriosklerotische Veränderungen gibt es neben der konservativen medikamentösen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und medikamentöser Behandlung der Risikofaktoren die Möglichkeit invasiver Verfahren. Als Alternative zur operativen Behandlung der Karotisstenose wird in den letzten Jahren zunehmend die perkutane transluminale Angioplastie als interventionelle Behandlungsalternative zum chirurgischen Eingriff eingesetzt und geprüft.

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) wurde als nichtchirurgische Technik der Gefäßerweiterung von Dotter und Judkins im Jahr 1964 eingeführt [33]. Erst die darauffolgende Entwicklung entsprechender Materialien ermöglichte die heute angewandte Methode der Ballonangioplastie. Erstmals führten Grüntzig und Hopff im Jahr 1976 Dilatationen von Gefäßstenosen mit einem von ihnen entwickeltem Doppellumen-Ballonkatheter durch [43].

Während sich die Angioplastie im Bereich peripherer Gefäße sowie der Koronar- und Nierenarterien rasch als Alternative zur operativen Behandlung etablierte, entwickelte sich der Einsatz der PTA an der Arteria carotis aus Angst vor embolischen Komplikationen mit der Folge eines Schlaganfalls nur zögerlich. Seit einiger Zeit wird nun die PTA der supraaortalen Äste als Alternative zur Operation erneut evaluiert, wobei aber die Diskussion über die Indikation, den optimalen technischen Weg und die möglichen Gefahrenquellen keineswegs abgeschlossen ist.

Vor allem durch den Einsatz von Stents in den peripheren Gefäßterritorien stieg das Interesse an der endovaskulären Behandlung von Karotisstenosen weiter an, da die Vorstellung der Fixation des Plaquematerials an der Gefäßwand durch derartige Gefäßendoprothesen als entsprechend sicherer betrachtet wurde.

Im Gegensatz zu der Thrombendarteriektomie, die häufig noch in Vollnarkose stattfindet, wird die endovaskuläre Therapie der Arteria carotis immer in Lokalanästhesie durchgeführt und ermöglicht so permanente neurologische Kontrollen. Das Risiko der Verletzung von Halsweichteilen bei der Thrombendarteriektomie wie der Verletzung von Hirnnerven (Nervus vagus, Nervus hypoglossus, Nervus glossopharyngeus) und Hautnerven entfällt bei der PTA.

Ein weiterer Vorteil der PTA liegt in der Möglichkeit der Behandlung von operativ schlecht erreichbaren hochsitzenden Stenosen.

Unbefriedigende Ergebnisse dagegen liefert die endovaskuläre Therapie weiterhin bei stark verkalkten Plaques. Eine absolute Kontraindikation der PTA stellen angiographisch nachgewiesene Thromben dar [110].

Zu den Komplikationen der PTA zählen mit am häufigsten neurologische Symptome, Karotidissektionen und Gefäßspasmen. Eine weitere häufig vorkommende Komplikation ist die Stimulation des Sinus caroticus mit Bradykardie bis hin zur Asystolie. Das höchste Risiko bei der PTA besteht in einem embolisch bedingten Schlaganfall. Ein Embolus kann entweder durch einen abgescherten vorbestehenden Thrombus entstehen oder durch einen frischen Thrombus distal des Ballonkatheters, der sich durch die veränderten Strömungsverhältnisse während der Okklusion bildet beziehungsweise bei der Expansion des Stents [110]. Die Thrombenbildung wird meist durch die Heparinisierung während des Eingriffs verhindert, sodass die Emboli hauptsächlich durch die Abschilferung von Plaquematerial entstehen.

Um eine Embolisation zu vermeiden wurde in den letzten Jahren vermehrt an der Entwicklung von Neuroprotektionssystemen gearbeitet. Diese können in Form von Filtern distal des Stenosebereiches zum Auffangen von abgelöstem Plaquematerial eingesetzt werden oder einem distalen Ballon zur temporären Okklusion der ACl distal der Stenose mit einem Kanal zur Spülung und Aspiration. Die durch die Protektionssysteme initial postulierte Verringerung von Komplikationsraten konnte jedoch nicht bestätigt werden, wie inzwischen die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihren Leitlinien von 2008 aus den bisher durchgeführten Studien folgerte [32].

Bisher lagen noch keine klaren Indikationsstellungen für die PTA vor, und die Durchführung erfolgte meist nur unter Studienbedingungen. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 wird die Karotisangioplastie zur

Behandlung asymptomatischer Stenosen momentan nicht empfohlen, da hierzu bislang keine prospektiven randomisierten Studien vorliegen. Auch bei symptomatischen Stenosen ist die Karotisangioplastie mit Stenting noch kein Routineverfahren. Bei der Zusammenfassung der Daten der 2006 veröffentlichten Studien EVA-3S [64] und SPACE [101] mit denen vorangegangener Studien ließ sich ein geringer Vorteil zugunsten der operativen Behandlung erkennen. Die Methode hatte im Vergleich zur operativen Therapie in Bezug auf das periprozedurale Risiko bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen ein leicht erhöhtes Kurzzeitrisko (innerhalb der ersten 30 Tage). Die 2008 veröffentlichten Nachbeobachtungsergebnisse aus EVA-3S [65], SPACE [37] und SAPHIRE [44] zeigen, dass beide Verfahren auf lange Sicht keine signifikanten Unterschiede haben. So hat die französische EVA-3S-Studie [65] ergeben, dass vier Jahre nach der Behandlung in beiden Gruppen ungefähr gleich viele neue Schlaganfälle aufgetreten sind. In dieselbe Richtung weisen auch die Zweijahres-Ergebnisse der in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführten SPACE-Studie [37] sowie die Dreijahres-Ergebnisse der amerikanischen SAPHIRE-Studie [44]. Die Langzeitergebnisse (2-4 Jahre) sind somit bezüglich Schlaganfalls für beide Verfahren gleich, wobei allerdings die Restenoserate beim Stenting höher ist als bei der Karotisendarterektomie [32]. Die TEA bleibt jedoch aktuell weiterhin die Methode erster Wahl [32]. Die PTA wird aber als Alternative zur TEA in Betracht gezogen bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hochsitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen [32].

1.3 Die Bedeutung der Mikroemboli bei der Karotisangioplastie

Wie bereits erwähnt besteht das größte Risiko bei der Angioplastie mit Stenting der Arteria carotis im Auftreten von Ischämien des Gehirns, hervorgerufen durch bei der Intervention abgehendes Material (Plaque, Endothelfetzen). Dieses abgehende Material stellt potenzielle Emboli dar. Das Ausmaß der auftretenden Mikroemboli (MES) kann mittels des transkranialen Dopplers gemessen werden. Die durch die distale Embolisation entstehenden ischämischen Läsionen sind in einem diffusionsgewichteten MRI darstellbar, und die hierdurch hervorgerufenen

neurologischen Ausfälle beim Patienten können wiederum in der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Um Schäden mitzuerfassen, die durch die neurologische Untersuchung nicht erkannt werden, jedoch ebenso Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit des Patienten haben, kann eine zusätzliche neuropsychologische Untersuchung hilfreich sein.

1.3.1 Transkranieller Doppler

Feste Partikel oder Gasbläschen, die im Blut schwimmen, führen im Dopplerspektrum zu charakteristischen Mikroembolisignalen. Diese sind kurzdauernd (10-100ms), zeigen eine 7-30dB über dem Niveau des Strömungssignals liegende Intensität und imponieren akustisch als „ploppende“ oder „zirpende“ Geräusche [107]. Ursache hierfür ist, dass die Partikel in Abhängigkeit von ihrer Impedanz zu einer über dem Niveau des strömenden Blutes liegenden Schallrückstreuung während der Passage durch das Ultraschallfeld führen. Der Intensitätsunterschied bzw. -anstieg der rückgestreuten Schallenergie über dem Dopplerspektrum des strömenden Blutes wird bestimmt durch die Größe, Geschwindigkeit und die Zusammensetzung des Embolus (Luftbläschen, Thrombozytenaggregationen oder atheromatöses, fibrinhaltiges oder thromboembolisches Material) [56, 107].

Als ein Standardmessverfahren gelten momentan Messgeräte mit der Bigate-Methode. Bei diesem Verfahren werden zwei Abschnitte eines Gefäßes insoniert, um aufgrund der zeitlichen Verzögerung der empfangenen Signale die Diskriminierung von MES und Artefakten zu erreichen. Die Unterscheidung ist möglich, da Emboli mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten, abhängig von Flussgeschwindigkeit und Distanz der Messstellen, Artefakte dagegen in beiden Abschnitten gleichzeitig erscheinen [107].

Anhand von Messungen mit der transkraniellen Dopplersonographie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall eine erhöhte mikroembolische Aktivität vorlag. Zudem wurde nachgewiesen, dass die Detektion von MES signifikant mit dem Risiko für einen ischämischen Rezidiv-Insult und auch dem Grad vorhandener Karotisstenosen korreliert [81].

Jedoch treten Mikroemboli nicht nur spontan auf, sondern lassen sich ebenso bei der Manipulation an den hirnversorgenden Gefäßen, wie bei der TEA und PTA, nachweisen [106]. Die distale Mikroembolisation tritt hierbei über den gesamten Zeitraum während des Stentings der Karotis auf [7], und es wurde in einigen Studien [3, 10] postuliert, dass häufiger auftretende MES mit einem schlechteren klinischen Ergebnis nach der perkutanen Karotisrevaskularisation assoziiert sein könnten.

Die Erfassung der während der PTA auftretenden MES und deren quantitative Bestimmung wird durch die kontinuierliche Beschallung der ipsilateralen und kontralateralen intrakraniellen Arterie mit dem transkraniellen Doppler während des Eingriffs ermöglicht.

Zur MES-Detektion wird in der Regel die Arteria cerebri media verwendet, da diese transkraniell am einfachsten zugänglich ist und zudem hier die höchste Wahrscheinlichkeit besteht Mikroemboli aus den Karotiden abzuleiten [11, 81].

Die Ableitung erfolgt dabei über ein Knochenfenster der Temporalschuppe des Schädels, meist über das „mittlere“ Schallfenster, das direkt vor dem oberen Ansatz der Ohrmuschel liegt und sich in der Mehrzahl der Fälle als günstigste Stelle erwiesen hat [106].

1.3.2 Diffusionsgewichtete MRT

Die diffusionsgewichtete MRT (DWI = diffusion weighted imaging) erfasst Veränderungen der freien molekularen Protonenbewegung. Maß für diese Bewegungen ist der ADC (apparent diffusion coefficient = scheinbarer Diffusionskoeffizient). Tierexperimentell sinkt der ADC nach Auslösen eines Arteria cerebri media-Verschlusses um etwa 40-50% im Infarktkern und um etwa 20-30% in der Peripherie ab [87]. Die Einschränkung der Diffusion und der ADC-Abfall beim ischämischen Hirninfarkt sind eng mit der Entstehung des zytotoxischen Ödems und der Flüssigkeitsverschiebung vom Extra- in den Intrazellulärraum verbunden. Aufgrund der Einschränkung der Diffusion kommt der frische ischämische Hirninfarkt in der diffusionsgewichteten MRT hyperintens zum umgebenden normalen Hirnparenchym zur Darstellung [103].

Der große Vorteil der DWI gegenüber dem konventionellen T2-gewichteten MRT und dem CT liegt in der Darstellung der zerebralen Ischämien bereits in der Akutphase. Tierexperimentell zeigte sich ein ADC-Abfall bereits schon nach fünf Minuten [83].

Die Läsionen zeigen sich im DWI nur bis zu etwa zwei Wochen und lassen sich somit von älteren Ischämien abgrenzen [22, 96]. Dies bedeutet jedoch, dass zur Beobachtung des weiteren Verlaufes der ischämischen Läsionen der DWI keine Bedeutung mehr zukommt und dass das konventionelle MRT oder CT hierzu eingesetzt werden muss.

Es können mittels der DWI kleinste Diffusionsstörungen dargestellt werden, die häufig asymptomatisch sind und damit nicht klinisch erfasst werden können [59]. So zeigte eine Studie an 91 Patienten nach diagnostischer und interventioneller zerebraler Angiographie bei 23 Patienten Läsionen im DWI, obwohl bei keinem der Patienten ein neurologisches Defizit nachgewiesen werden konnte [17].

Da die Inzidenz von stummen Läsionen bei interventionellen Eingriffen wie der PTA und TEA hoch ist [47, 59, 72], eignet sich die DWI um die durch aufgetretene Mikroemboli hervorgerufenen Läsionen zu messen und das dadurch bestehende Risiko einer neurologisch fassbaren Ischämie zu bewerten.

1.3.3 Neurologische und neuropsychologische Befunderhebung

Die neurologische Untersuchung kann neu entstandene fokal neurologische Defizite aufdecken und quantifizieren. Sie beinhaltet insbesondere die Prüfung der Sensibilität, der Motorik, der Koordination, der Muskeleigen- und -fremdreflexe, sowie der Hirnnerven.

Um die mit der neurologischen Untersuchung nicht erfassbaren Ausfälle zu erheben, ist eine ergänzende neuropsychologische Untersuchung sinnvoll.

Ziel der neuropsychologischen Diagnostik besteht darin, das Leistungsniveau in den Funktionsbereichen der Wahrnehmung, der Intelligenz, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sowie der sensomotorischen Koordination und Feinmotorik darzustellen [46]. Somit können Beeinträchtigungen dieser Funktionen aufgedeckt werden, ihr Ausmaß beschrieben und Aussagen über ihren Zusammenhang mit zerebralen Schädigungen getroffen werden. Zur Durchführung der Untersuchung sind standardisierte Testverfahren zu bevorzugen,

die an repräsentativen Stichproben gesunder Probanden normiert wurden und deren Reliabilität und Messfehler bekannt sind. Die Kenntnis der Testreliabilität ist insbesondere unerlässlich, wenn gesicherte Aussagen über Veränderungen der Leistungsfähigkeit zwischen verschiedenen Untersuchungszeitpunkten getroffen werden müssen. Verlaufsuntersuchungen sind ein zentrales Anliegen der neuropsychologischen Diagnostik und sind entscheidend für die Beurteilung von Funktionsverbesserungen und -verschlechterungen [46].

2. Problemstellung

Die Methode der perkutanen transluminalen Karotisangioplastie ist wegen der Gefahr eines ischämischen Insultes, hervorgerufen durch interventionell ausgelöste Mikroemboli, umstritten.

Ziel dieser Studie war es durch die Messung von Mikroemboli mit dem transkraniellen Doppler beeinflussende Faktoren für die Häufigkeit ihres Auftretens festzustellen und ihre Bedeutung für Komplikationen während der PTA zu erkennen. Hierzu wurde prä- und postprozedural eine diffusionsgewichtete MRT durchgeführt um neue ischämische Läsionen zu dokumentieren.

In einer neurologischen Untersuchung vor und nach der Intervention wurden neu aufgetretene fokale neurologische Defizite erfasst und mit einer neuropsychologischen Testreihe die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die PTA überprüft.

Zudem wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten erhoben und eine vorbestehende Statinmedikation berücksichtigt.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde auf folgende Fragen eingegangen:

1. Wann treten die MES während der PTA auf und wie hoch ist die Anzahl der bei der Embolidetektion mittels TCD gemessenen MES?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten und dem intraprozeduralen Auftreten von MES bei der Embolidetektion mittels TCD?
2. Gibt es einen Zusammenhang bei einer bestehenden Statinmedikation des Patienten mit der Anzahl von intraprozedural auftretenden MES?
3. Hängt das Ausmaß der intraprozedural detektierten MES mit dem Ausmaß an klinisch neurologisch fassbaren, im Rahmen des Eingriffs entstandenen Defiziten zusammen?

4. Ergeben sich im Rahmen der neuropsychologischen Testung feststellbare Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und gibt es eine Korrelation dieser Veränderungen mit der Anzahl von intraprozedural auftretenden MES?

5. Besteht eine positive Korrelation zwischen der Zahl an intraprozedural ableitbaren MES und dem Auftreten der in der DWI nachweisbaren Veränderungen?

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

In diese prospektive, nicht randomisierte Studie wurden im Zeitraum von drei Jahren (Dezember 2000 bis Dezember 2003) 30 Patienten mit diagnostizierter Stenose zur perkutanen Angioplastie mit Stentimplantation der Arteria carotis interna eingeschlossen.

Die Rekrutierung erfolgte am Deutschen Herzzentrum München, wo während der kardiologischen Behandlung im Verlauf der Untersuchungen eine Karotisstenose festgestellt wurde, sowie am Gefäßzentrum des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, wo im Rahmen eines akuten oder chronischen Gefäßleidens die Behandlungsnotwendigkeit der Karotisstenose durch einen erfahrenen Angiologen gestellt wurde.

3.2 Einteilung der Karotisstenose

Der Schweregrad der Stenosen der ACI wurde durch Messung der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit (PSV=peak systolic velocity) mittels farbkodierter Ultraschallsonographie unter Winkelkorrektur im engsten Teil der Stenose ermittelt [31]. Es folgte eine Einteilung in leichtgradige (PSV<200cm/s), mittelgradige (PSV 200-299cm/s) und hochgradige Stenosen (PSV≥300cm/s bzw. Abnahme der PSV bei eindeutigem duplex-sonographischen Zeichen einer filiformen Stenose).

Die Karotisstenosen wurden in symptomatische und asymptotische Stenosen unterteilt. Als symptomatische Karotisstenose galt in unserer Studie ein ipsilaterales ischämisches Ereignis im Versorgungsgebiet der ACI innerhalb der letzten drei Monate.

3.3 Risikoprofil

Bei allen Patienten wurde zusätzlich das Risikoprofil im Bezug auf Gefäßkrankheiten und Schlaganfall erhoben. Dieses wurde den Patientenakten des Deutschen Herzzentrums oder der Angiologie des Klinikums Rechts der Isar entnommen.

In dieser Studie wurden folgende Risikofaktoren untersucht (**Tabelle 1**).

Risikofaktor	Definition
Arterieller Hypertonus	- Blutdruck > 140mmHg systolisch oder > 90mmHg diastolisch in sitzender Position - antihypertensive Medikation
Hyperlipidämie	- Gesamtcholesterin \geq 240mg/dl - LDL-Cholesterin \geq 190mg/dl - LDL/HDL-ratio \geq 4,0 - anamnestisch ärztlich diagnostiziertes erhöhtes Cholesterol - Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten
Adipositas	Body-mass-index > 30kg/m ²
Nikotinabusus (bzw. Status nach Nikotinabusus)	Aktueller Nikotinabusus (bzw. früherer Nikotinabusus)
Diabetes mellitus	- Nüchtern glukose \geq 126 mg/dl - Glukose \geq 200 mg/dl - anamnestisch ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus - Therapie mit Antidiabetika
Vorhofflimmern	- anamnestisch bekannt (paroxysmal, persistierend oder permanent) - pathologisches EKG
KHK	- Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronarer Bypass oder koronare PTCA in der Anamnese - pathognomonisches EKG

PAVK	ärztlich diagnostizierte peripher arterielle Verschußkrankheit Stadium I-IV nach Fontaine-Ratschow: - Stadium I: Vorhandene Atherosklerose ohne klinische Symptome - Stadium IIa: Claudicatio intermittens. Schmerzfreie Gehstrecke > 200 m - Stadium IIb: Claudicatio intermittens. Schmerzfreie Gehstrecke < 200 m - Stadium III: Schmerzen in Ruhe - Stadium IV: Wundheilungsstörung, Gangrän oder Ulcus am Fuß oder Unterschenkel
------	---

Tabelle 1: Definition der Risikofaktoren

3.4 Statinmedikation

Im Rahmen der Studie wurde zusätzlich eine bestehende Statinmedikation der Patienten vor der PTA berücksichtigt. Die Daten wurden aus den Akten des Deutschen Herzzentrums oder des Gefäßzentrums des Klinikums Rechts der Isar erhoben.

3.5 Neurologischer Status

Bei allen Patienten wurde am Tag vor der PTA und am Tag nach der PTA ein neurologischer Status erhoben. Insbesondere wurden die Sensibilität (Prüfung der Berührungs-, Temperatur-, Schmerz- und Vibrationsempfindung, Unterscheidung von spitz und stumpf, Lokalisationsvermögen), die Motorik (Armhalte- und Beinhalteversuch, Beurteilung der groben Kraft durch Extension und Flexion der Extremitäten, Händedruck und Fingerhakeln), die Koordination (Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacken-Versuch, Diadochokinese, Romberg-Versuch, Unterberger-Tretversuch, Untersuchung des Gehens durch Strichgang, Fersengang, Zehenspitzenengang), die Muskeleigen- und -fremdreflexe (Fingerreflektoren-, Radiusperiost-, Bizepssehnen-, Trizepssehnen-, Patellarsehnen-, Achillessehnen- und Babinski-Reflex), sowie die Hirnnerven I-XII geprüft. Zudem wurden anamnestische Daten berücksichtigt.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen an beiden Terminen von einem erfahrenen Neurologen an der Neurologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Der Untersucher hatte zum Zeitpunkt der Kontrollen noch keine Informationen über den MRT-Befund.

3.6 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung zur Erfassung von Veränderungen der kognitiven Leistungen bestand aus einer Testreihe aus sieben einzelnen neuropsychologischen Tests, die durch Frau Dipl. Psych. B. Heldmann von der Psychiatrischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in der Abteilung für Neuropsychologie erstellt wurde.

Die präinterventionelle Untersuchung fand einen Tag vor der PTA statt. Die postinterventionelle Testung wurde frühestens sechs Wochen nach dem Eingriff durch denselben Untersucher und unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Testung in einem ruhigen abgeschirmten Raum stattfand um äußere Einflüsse auf die Konzentration des Patienten zu vermeiden. Der Patient wurde vor Beginn der Testung ausführlich über den Sinn und Ablauf der Testung aufgeklärt, um einerseits die Scheu vor psychologischen Tests abzubauen und ihn andererseits zu einer konzentrierten Mitarbeit zu motivieren.

Die Testreihen wurden anhand von speziellen Auswertungsbögen ausgewertet. Anhand des Rohwerts wurden über weitere altersspezifische Tabellen die Z-Werte ermittelt, die Differenz der Z-Werte berechnet und daraus der Mittelwert gebildet.

3.6.1 Wortliste

Die Wortliste wurde entnommen aus: Oswald WD, Fleischmann UM. Nürnberger-Altersinventar (NAI). Hogrefe Verlag Göttingen, 4. unveränderte Auflage 1999.

Mit diesem Test werden die freie Reproduktion und das verzögerte Wiedererkennen des verbalen Gedächtnisses überprüft.

Im ersten Teil (freie Reproduktion) werden dem Patienten acht Wörter (Großstadt, Küste, Pfirsich, Mädchen, Sessel, Feier, Bettler, Nagel) in festgelegtem Tempo (ein Wort je zwei Sekunden) vorgelesen. Unmittelbar danach wird der Patient aufgefordert so viele Wörter wie möglich zu wiederholen. Es wird die Anzahl der korrekt reproduzierten Wörter festgehalten, wobei Nennungen synonyme Wörter (z.B. „Fest“ anstatt „Feier“) auch als richtige Antwort gewertet werden.

Etwa dreißig Minuten später erfolgt die verzögerte Wiedererkennungsprüfung. Hierzu wird der Patient an den ersten Test erinnert und es werden ihm nun sechzehn Wörter vorgelesen, wobei acht davon dieselben wie am Anfang sind und weitere acht neue Wörter (Diener, Junge, Butter, Wolle, Aufstand, Felsblock, Getränk, Markstück) hinzukommen. Der Patient soll hierbei durch „Ja“- oder „Nein“-Antwort ausdrücken ob seiner Meinung nach das jeweilige Wort vorher schon vorkam oder nicht. Die Auswertung der Wiedererkennungsprüfung erfolgt durch Subtraktion der fehlerhaften „Ja“-Antworten von den korrekten „Ja“-Antworten.

Die beiden Ergebnisse der freien Reproduktion und des Wiedererkennungstest werden am Ende addiert um den Summenwert der Wortliste zu erhalten.

3.6.2 Zahlenverbindungstest

Der Zahlen-Verbindungstest-G wurde entnommen aus: Oswald WD, Roth E. Nürnberger-Altersinventar (NAI). Hogrefe Verlag Göttingen, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 1987.

Dieser Test überprüft die kognitive Leistungs- und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Fähigkeit zur visuellen Orientierung und auch das kurzfristige Behalten der gerade wahrgenommenen Zahlen.

Im Rahmen des Tests bekommt der Patient vier Zahlenmatrizen vorgelegt. Diese bestehen aus Zahlen, die er der Reihe nach verbinden soll. Mit den ersten zwei Matrizen wird der Patient eingearbeitet. Hierzu diente Ü1-A mit den Zahlen 1-13 und Ü3-A mit den Zahlen 1-20. Bei den letzten beiden Matrizen T1-A und T2-A, jeweils mit den Zahlen 1-30, wird die Zeit festgehalten, die der Patient zum Verbinden braucht.

Aus den Zeiten von T1-A und T2-A wurde der Mittelwert gebildet.

3.6.3 Zahlenspanne

Die Zahlenspanne wurde entnommen aus: Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R). Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K. Huber Verlag Bern, 1. Auflage 2000.

Mit der Zahlenspanne werden verbale Kurzzeitgedächtnisleistungen erfasst und zugleich Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfunktionen überprüft. Die Zahlenspanne vorwärts zeigt die Leistung des verbalen Immediatgedächtnisses, die Zahlenspanne rückwärts die Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnis.

Es werden dem Patienten in festgelegtem Tempo Zahlen vorgelesen. Im ersten Teil des Tests, der Zahlenspanne vorwärts, soll der Patient die Zahlen in der gleichen Reihenfolge wiederholen. Die erste Zahlenreihe besteht aus drei Zahlen. Nach zwei Zahlenreihen kommt eine weitere Zahl pro Reihe hinzu. Der Test endet mit den beiden Zahlenreihen von neun Zahlen.

Im zweiten Teil des Tests, der Zahlenspanne rückwärts, wird der Patient aufgefordert die folgenden Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Hier beginnt der Test mit zwei Zahlen und wird nach zwei Zahlenreihen wieder jeweils um eine Zahl verlängert bis maximal acht Zahlen.

Bei beiden Tests wird abgebrochen sobald der Patient beide Zahlenreihen einer bestimmten Anzahl von Zahlen nicht richtig reproduzieren kann.

In der Auswertung wird pro richtiger Zahlenreihe ein Punkt vergeben.

3.6.4 Blockspanne

Die Blockspanne wurde entnommen aus: Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R). Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K. Huber Verlag Bern, 1. Auflage 2000.

Mit diesem Test werden visuelle Kurzzeitgedächtnisleistungen erfasst und zugleich Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfunktionen überprüft. Die Blockspanne

vorwärts zeigt die Leistung des visuellen Immediatgedächtnisses, die Zahlenspanne rückwärts die Leistung des visuellen Arbeitsgedächtnisses.

Bei der Blockspanne vorwärts wird dem Patienten ein Holzbrett vorgelegt, auf das neun kleine Blöcke geklebt sind. Der Untersucher deutet mit dem Zeigefinger in einer bestimmten ihm vorgegebenen Reihenfolge auf die Blöcke. Der Patient soll die Blöcke in der gleichen Reihenfolge berühren. Es wird mit zwei Blöcken angefangen. Nach zwei Blocksequenzen kommt jeweils ein weiterer Block hinzu bis zu einer Sequenz von acht Blöcken.

Im zweiten Teil des Tests, der Blockspanne rückwärts, soll der Patient die Blocksequenz in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Hierzu wird wieder mit zwei Blöcken angefangen und nach zwei Sequenzen jeweils ein weiterer Block hinzugefügt bis maximal zu sieben Blöcken.

Bei beiden Tests wird abgebrochen, sobald der Patient beide Blockspannen einer Sequenz nicht richtig reproduziert.

In der Auswertung wird pro richtig durchgeführter Blockspanne ein Punkt vergeben.

3.6.5 Mosaiktest

Der Mosaiktest wurde entnommen aus dem HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene): Wechsler D. Deutsche Bearbeitung von Anne Hardesty und Hans Lauber. Hrsg Curt Bondy. Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Huber Verlag Bern - Stuttgart, 3. unveränderte Auflage 1964.

Der Mosaiktest überprüft die Visuokonstruktion.

Für den Mosaiktest werden sechzehn gleiche Würfel mit jeweils sechs verschieden farbigen Seiten benutzt. Es werden neun verschiedene Mustervorlagen verwendet, die der Patient mithilfe der Würfel nachlegen soll. Es gibt zwei Übungsmustervorlagen, die der Patient mit vier Würfeln rekonstruieren soll. Bei den darauf folgenden Mustervorlagen wird die Zeit gemessen, die der Patient braucht um das Muster nachzubauen. Hierfür werden ihm zuerst vier Muster vorgelegt, die mit vier Würfeln nachzulegen sind, dann zwei Muster mit neun Würfeln und das letzte Muster mit sechzehn Würfeln.

Die Auswertung erfolgt über eine spezielle Tabelle in der für jedes Muster je nach der benötigten Zeit Punkte vergeben werden, die miteinander addiert werden.

3.6.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde entnommen aus: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Aschenbrenner S, Tucha O und Lange KW. Hogrefe Verlag Göttingen, 1. Auflage 2000.

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest dient zur Diagnostik des divergenten Denkens, d.h. zur Untersuchung weniger offensichtlicherer komplexer kognitiver Strukturen.

Im Rahmen unserer Studie wurde ein formallexikalischer Wortflüssigkeitstest (P-Wort-Test) und ein semantisch-kategorieller Wortflüssigkeitstest (Tiere) verwendet.

Bei diesem Test wird der Patient aufgefordert innerhalb der festgelegten Zeit von zwei Minuten möglichst viele verschiedene Worte zu nennen, die bestimmten Kriterien entsprechen.

Beim P-Wort-Test sollen nur Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“ genannt werden, wobei keine Eigennamen vorkommen dürfen. Gezählt werden Substantive, Verben und Adjektive. Allerdings werden gleiche Wortstämme, einmal als Verb und einmal als Substantiv genannt, nur als ein Wort gewertet.

Beim Tier-Test soll der Patient alle Tiere nennen, die ihm in den zwei vorgegebenen Minuten einfallen.

Der Untersucher protokolliert bei beiden Tests die genannten Wörter.

3.7 Methode der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA)

Die PTA schloss sich bei allen Patienten an eine Angiographie der Gefäße an. Bei vier Patienten wurde ein Protektionssystem mit einem Filter verwendet.

Die Eingriffe fanden vorwiegend am Deutschen Herzzentrum der Technischen

Universität München statt (24 von 30 Interventionen). Die Angiographien fertigte Herr Dr. S. Martinoff an, Direktor der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Deutschen Herzzentrums. Die Angioplastien mit nachfolgender Stentimplantation wurden von Herrn Prof. Dr. W. Theiss, Leiter der angiologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, oder Herrn Dr. M. Lampen, Kardiologe am Deutschen Herzzentrum, durchgeführt.

Sechs der Interventionen fanden am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Hier war für die Angiographien Herr Dr. W. Weiß zuständig, Oberarzt der Abteilung für interventionelle Radiologie. Die Angioplastien oblagen wiederum Herrn Prof. W. Theiss.

Der Ablauf der Intervention gestaltete sich nach folgendem Schema:

Alle Patienten hatten am Vortag der Intervention 600mg Acetylsalicylsäure (ASS) und eine „loading dose“ von 900mg Clopidogrel (Plavix ®) erhalten. Falls vorher schon eine Dauermedikation mit Clopidogrel 75mg/d oder ASS 100mg/d bestand wurde diese weitergeführt und auf die „loading dose“ verzichtet.

Kurz vor der Angiographie wurden 130 I.E. Heparin/kg Körpergewicht intraarteriell verabreicht. Eine prophylaktische Gabe von 1mg Atropin intravenös zur Vermeidung von Bradykardien wurde vor Dilatation der Stenose mit dem Ballonkatheter appliziert. Die Intervention fand stets unter EKG-Monitoring und regelmäßigen Blutdruckkontrollen statt.

Nachdem die Schallsonden des Dopplergerätes für die transkranielle Registrierung der mikroembolischen Signale (MES) angelegt waren, wurde nach der Lokalanästhesie in der rechten oder linken Leiste die Arteria femoralis communis retrograd in Seldingertechnik punktiert. Ein 0,035" Führungsdraht (J-Draht, 180cm, Terumo) wurde vorgeführt und über ihn eine lange Schleuse (7-French, Radiofocus Introducer II, Terumo) in der Aorta thoracalis descendens positioniert. Nun wurde mit dem Führungsdraht der Aortenbogen lokalisiert und über diesen mit einem Pigtail-Katheter (F-5, 100cm, Royal Flush Plus PIG, William Cook Europe) eine Übersichtsangiographie der Abgänge des Aortenbogens angefertigt. Anschließend kam der Austausch des Pigtail-Katheters in einen Headhunter-Katheter (5-F, 100cm, Hinck Headhunter zerebral, Torcon NB Advantage H1, William Cook Europe) und die Sondierung der Arteria carotis communis der Stenoseseite mit selektiver

Kontrastmitteldarstellung der Stenose. Die Stenose wurde nun durch eine am Hals außen befestigte röntgendichte Nadel markiert.

Im Anschluss daran wurde die Stenose mit dem Führungsdraht passiert und der Headhunter-Katheter nachgeschoben. Es folgte der Austausch des Führungsdrahtes gegen einen 0.020" Golddraht (Schneider, Boston Scientific), dessen Spitze im Bereich der Schädelbasis in der Arteria carotis interna positioniert wurde. Über den Golddraht wurde der PTA-Katheter (F-5, Smash, 4 oder 5mm, z.B. Ultrasoft-SV (Boston Scientific), Viatrac Plus 14 (Guidant) oder Maestro (Jomed)) mit definiertem maximalem Durchmesser eingebracht. Zur Dilatation der Stenose wurde der Ballon des PTA-Katheters manuell mit einer Kontrastmittel-Wasser-Gemisch enthaltenden 10ml-Injektionsspritze über fünf bis zehn Sekunden gefüllt. Nach erfolgreicher Aufdehnung wurde der PTA-Katheter entfernt und der Stent mittels Katheter (0.035", Carotid Wallstent OTW (Boston Scientific) oder Acculink Monorail (Guidant)) an der Stenosestelle unter Röntgenkontrolle positioniert und entfaltet. Anschließend erfolgte die Dilatation des Stents mit einem PTA-Katheter mit meist etwas größerem Durchmesser als bei der vorherigen Dilatation.

In einigen Fällen war eine dritte Dilatation nötig.

Bei komplikationsträchtigeren Verläufen aufgrund von sehr hochgradigen Stenosen oder besonderer anatomischer Bedingungen im Bereich des Abgangs der Arteria carotis communis und der Stenose waren unter Umständen weitere spezielle Katheter nötig. Bei zwei Patienten wurde wegen eines noch unbefriedigenden Resultates ein zweiter Stent eingebracht, bei einem weiteren Patienten wurde zusätzlich die Arteria carotis communis gestentet.

Abschließend erfolgte bei allen Patienten eine postinterventionelle selektive angiographische Kontrolle der Arteria carotis interna inklusive Darstellung der intrazerebralen Äste in mindestens zwei Ebenen.

Bei unkompliziertem Interventionsverlauf wurde dann der Katheter und der Führungsdraht entfernt, die Schleuse gezogen und ein Druckverband angelegt. Anschließend kamen die Patienten zur Überwachung auf die kardiologische Intermediate-Care-Station, wo bis zum nächsten Tag ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter (Blutdruck, Rhythmus, Sauerstoffsättigung) erfolgte.

Zur postinterventionellen Antiaggregation bekamen die Patienten für die folgenden vier Wochen pro Tag 200mg Acetylsalicylsäure und 75mg Clopidogrel, nach dieser Zeit wurde eine dieser beiden Substanzen für eine Dauermedikation verwendet.

Bei Verwendung eines Filters wurde nach der selektiven Angiographie zunächst das Protektionssystem (Filterwire-ex, Boston Scientific) durch die Stenose geführt und circa 2-4cm distal der Stenose der Schirmchenfilter freigesetzt. Der mit dem Protektionssystem fest verbundene 0,014" Draht diente im Weiteren als Führungsdraht für die Ballonkatheter und den Stent. Nach der Stentpositionierung und der Nachdilatation wurde das Protektionssystem mit dem Rückholkatheter geborgen und komplett entfernt.

Zur besseren Übersicht folgt eine Zusammenfassung des Ablaufes der Karotisintervention:

1. Übersichtsangiographie der supraaortalen Gefäße
2. selektive Angiographie der ACI
3. evtl. zerebrale Protektion
4. Vordilatation
5. Stentimplantation
6. Nachdilatation
7. Postinterventionelle Angiographie

3.8 Apparative Untersuchungen

3.8.1 Transkranielle Doppleruntersuchung (TCD)

Zur Aufzeichnung der MES (mikroembolischen Signale) während der PTA wurde das Ultraschallgerät MULTI-DOP D2 von DWL Elektronische Systeme (Sipplingen, Deutschland) mit 2MHz Sonden, simultaner 64 Punkt Fast-Fourier-Transformation und Bigate-Technik verwendet.

Als MES wurden Signale gewertet, die deutlich über dem Signalniveau des strömenden Blutes lagen. Die Unterscheidungsschwelle bei unserer Studie wurde als 11 Dezibel festgelegt. Die Schalltiefe lag zwischen 45 und 52mm.

Unsere Untersuchung wurde nach den Empfehlungen der „International Consensus Group on Microembolus Detection“ durchgeführt [85].

Das Dopplergerät war am oberen Ende des Tisches positioniert und die Sonden wurden durch ein verstellbares breites Gummiband, das um den Kopf des Patienten gespannt war, befestigt. Hierdurch konnte die Beweglichkeit der Sonden minimiert werden.

Es wurde bei den Patienten bilateral das ohrnahe temporale Knochenfenster zur Ultraschallableitung benutzt. War dieses Fenster aus individuellen Gegebenheiten nicht zur Beschallung geeignet, wurde das mittlere oder vordere Knochenfenster eingesetzt.

Die Suche nach den Arteriae cerebri mediae mit ihrem charakteristischen Flussprofil und die Optimierung des empfangenen Signals durch Finden der optimalen Tiefe und Optimierung der Verstärkung erfolgte seitengetreunt. Sobald ein gutes Flusssignal abgeleitet werden konnte, wurde die Sonde durch Festschrauben fixiert.

Die Aufnahmequalität wurde kontinuierlich von einem Beobachter überwacht. Ein zweiter Beobachter verfolgte den angioplastischen Eingriff und dokumentierte alle wichtigen Schritte, sowie mögliche Artefakte, inbegriffen der Kontrastmittelpassage. Die Aufzeichnung aller mikroembolischen Signale der Arteriae cerebri mediae über die zwei Sonden erfolgte automatisch während des kompletten Eingriffs. Im Anschluss wurden die gespeicherten Daten offline durch die zwei Untersucher unter Anwendung der festgelegten Identifikationskriterien analysiert. Hierbei konnten Artefakte identifiziert werden, die zum Beispiel durch Äußerungen oder Kopfbewegungen des Patienten entstanden waren. Gezählt wurden nur Signale, die von beiden Untersuchern einstimmig als MES beurteilt wurden. Sogenannte „Embolischauer“, wie sie während einer Kontrastmittelpassage auftreten und, wie man weiß, eine lange und hohe Zunahme der Signalintensität verursachen [75], wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3.8.2 Diffusionsgewichtete Kernspinuntersuchung (DWI)

Die kernspintomographische Untersuchung wurde bei den Patienten prä- und postinterventionell zur Erfassung akuter zerebraler Mikrozirkulationsstörungen mit „diffusion weighted imaging“ (DWI) durchgeführt.

Zur Untersuchung wurde ein 1,5-Tesla-Hochfeldgerät (Magnetom Symphonie Quantum gradient, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) eingesetzt.

Sämtliche Aufnahmen wurden mittels isotropischer echoplanarer Sequenzen angefertigt mit b-Werten von 0, 500 und 1000s/mm², TR 4006ms, TE 83ms, einer Schichtdicke von 4-6mm, Spalten von 1,5mm, einer 128x128 pixel Matrix und einem 220x220mm Gesichtsfeld.

Dabei wurden jeweils diffusionsgewichtete Sequenzen in allen drei Raumebenen (sagittal, koronar und transversal), einschließlich ADC (Apparent Diffusion Coefficient)-Parameter-Bilder durchgeführt.

Zur Minimierung des Einflusses der Diffusionsanisotropie wurden die diffusionsgewichteten Daten automatisch von einer Scanner Software (Numaris© 3.5) bearbeitet, ebenso die ADC-Bilder.

Die Untersuchungen fanden einen Tag vor dem Eingriff und einen Tag danach statt. Bei Patienten, bei denen in der ersten postprozeduralen Kontrolle fokale Läsionen festgestellt wurden, wurde eine weitere kontrastverstärkte Kontrolle nach etwa zehn Tagen angestrebt.

Alle Bilder wurden von zwei erfahrenen Neuroradiologen, die über klinische Details nicht informiert waren, ausgewertet. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich Anzahl und Größe fokaler Signalveränderungen. Zudem wurden Läsionen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke erfasst.

Eine akute ischämische Läsion wurde nur diagnostiziert, wenn die Signalintensität mindestens in zwei Ebenen sichtbar war, sich zudem eine entsprechende Abnahme der Signalintensität im ADC-Bild zeigte und die Läsion auf den präprozeduralen Bildern fehlte. Weiterhin mussten beide Neuroradiologen unabhängig voneinander einen identischen Befund liefern.

Durch manuelle Messung der Läsionen mit einer Messfunktion des MRI-Scanner und Multiplikation mit der Schichtdicke konnte man das Volumen der Läsionen ausrechnen. Das Zusammenzählen dieser Schichtvolumina ergab das Gesamtvolumen. Einige Läsionen waren schmaler als die gewählte Schichtdicke, so dass eine der anderen Ebenen benutzt wurde um die präzise Größe der Läsion zu bestimmen.

Alle Befunde wurden durch Fachärzte für Radiologie in der neurologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar der technischen Universität erhoben.

3.9 Zeitlicher Ablauf

Die Patienten wurden einen Tag vor dem Eingriff zur präinterventionellen Diagnostik einbestellt. Die Entlassung aus der Klinik nach der PTA erfolgte bei komplikationslosem Verlauf im Allgemeinen nach circa drei bis vier Tagen.

Die routinemäßige Diagnostik vor Interventionen an der Karotis beinhaltet die Anamneseerhebung, Auskultation, Palpation und die dopplersonographische Untersuchung der Karotiden, eine Angiographie der betroffenen Gefäße, eine Computertomographie (CCT), die Erhebung des neurologischen Status, sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax und ein EKG.

Zur postinterventionellen Kontrolle gehört die halbjährliche Kontrolle der Karotiden mittels der Ultraschall-Dopplersonographie.

Im Rahmen unserer Studie war die sonst routinemäßig durchgeführte craniocerebrale Computertomographie durch eine diffusionsgewichtete MRT-Aufnahme ersetzt. Diese fand am Tag vor der PTA und am Tag danach statt.

Zusätzlich zu den Routineuntersuchungen wurden die Patienten in dieser Studie einen Tag vor der PTA und wiederum sechs Wochen nach der Intervention der neuropsychologischen Testung unterzogen.

Die neurologische Untersuchung fand am Tag vor und am Tag nach der Intervention statt.

Die transkranielle Doppleruntersuchung zur Embolidetektion wurde während der Durchführung der Angiographie und PTA aufgezeichnet.

Falls die PTA an einem Montag geplant war, wurden das präprozedurale MRI sowie die neurologische und neuropsychologische Untersuchung vor dem Wochenende durchgeführt.

Zur Veranschaulichung des Zeitplans dient die folgende Übersicht (**Tabelle 2**):

Tag vor PTA	neurologisches Konsil neuropsychologische Testreihe diffusionsgewichtete cMRT
während PTA	Embolidetektion
Tag nach PTA	neurologisches Konsil diffusionsgewichtete cMRT
Sechs Wochen nach PTA	neuropsychologische Testreihe

Tabelle 2: Übersicht Zeitplan

3.10 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem „Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie“ der Technischen Universität München. Als Statistikprogramm für die Berechnungen wurde SPSS Version 14.0 (Firma SPSS, Inc. Chicago) verwendet.

Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert und Median beschrieben. Kategorische Variablen wurden summiert und als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Mit dem „Mann-Whitney-U-Test“ wurden zwei Einzelwerte verglichen.

Für den Vergleich der neuropsychologischen Tests vor und nach der Intervention wurde der „Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben“ verwendet.

Die Beziehung zwischen der Anzahl der MES und der Anzahl bzw. dem Gesamtvolumen der DWI-Läsionen sowie der Anzahl der MES und der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wurde mittels der „Korrelation nach Spearman“ berechnet.

Die Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant beziehungsweise tendenziell signifikant waren und zudem einen sinngemäßen Zusammenhang erwarten ließen wurden mit einer multivariaten linearen Regressionsanalyse weiter untersucht.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ gewertet.

Zur graphischen Darstellung der Verteilung der MES wurde der Boxplot verwendet (**Abbildung 1**). Die Box wird durch das obere und untere Quartil begrenzt und umfasst 50% der Daten. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilenabstand. Der Median ist als vertikaler Strich in der Box dargestellt. Die horizontalen Linien außerhalb der Box betragen maximal das 1,5fache vom Interquartilenabstand und entsprechen einem Wert der Daten. Werte die darüber liegen sind Ausreißer, dargestellt als Kreis (°), beziehungsweise Extremfälle, dargestellt als Sternchen (*). Die Ausreißer sind Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Interquartilenabstände vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Die Extremfälle sind Fälle mit Werten, die mehr als 3 Interquartilenabstände vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind.

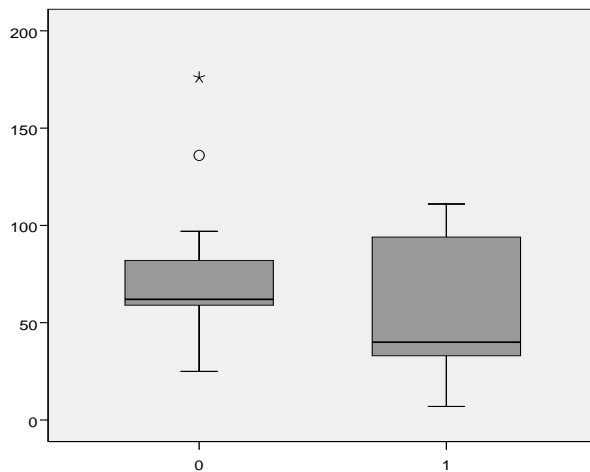


Abbildung 1: Boxplot (° Ausreißer, * Extremfälle)

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese setzten sich aus zwei Frauen und 28 Männern zusammen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 69 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der PTA 51 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Die Altersverteilung zeigt folgende Abbildung (**Abbildung 2**):

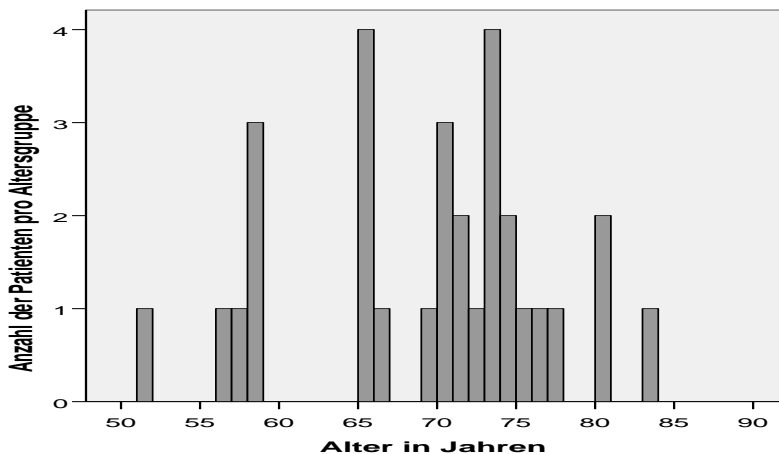


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten

Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten lag jeweils eine hochgradige Stenose auf der zu behandelnden Seite der ACI vor.

Die maximale Flussgeschwindigkeit lag bei 750cm/s, die minimale bei 300cm/s. Der Mittelwert der Maximalgeschwindigkeit lag bei 424cm/s.

Die behandlungsbedürftige Stenose befand sich bei 11 Patienten in der linken ACI, bei 19 Patienten auf der rechten Seite.

Bei einem Patienten handelte es sich um eine radiogene Stenose der ACI, da bei diesem Patienten jedoch auch atherosklerotische Plaques nachweisbar waren, wurde er in die Studie mit eingeschlossen. Bei den übrigen Patienten war die Stenose arteriosklerotisch bedingt.

Bei 21 Patienten war die Stenose asymptomatisch. Die Symptome der übrigen neun Patienten verteilten sich folgendermaßen, wobei einige Patienten eine Kombination aus verschiedenen Symptomen aufwiesen:

- 5 Patienten mit Sehstörungen
- 2 Patienten mit Parästhesien
- 1 Patient mit inkompletter Hemiparese
- 3 Patienten mit Schwindel
- 1 Patient mit Konzentrationsstörungen

Von den 30 Patienten nahmen 21 zum Zeitpunkt der Intervention bereits ein Statin ein. Die übrigen neun Patienten waren nicht mit einem Statin vorbehandelt.

Eine zusammenfassende Charakterisierung der Patienten gibt die folgende Tabelle (Tabelle 3):

Geschlecht	Frauen	2
	Männer	28
Alter	Durchschnitt (Spanne)	69 (51;83)
Symptome	asymptomatisch	21
	symptomatisch	9
Stenoseseseite	links	11
	rechts	19
Stenosegrad	hochgradige	30
Stenoseart	atherosklerotisch	29
	radiogen	1
Statinmedikation	ja	21
	nein	9
Risikofaktor	Arterieller Hypertonus	27
	Hyperlipidämie	23
	Adipositas	14
	Nikotinabusus	6
	Status nach Nikotinabusus	9
	Diabetes mellitus	7
	Vorhofflimmern	3
	PAVK	9
	KHK	19

Tabelle 3: Zusammenfassende Charakterisierung der Patienten

4.1 Transkranielle Dopplersonographie

Bei allen 30 Patienten konnten während der Intervention MES festgestellt werden.

Die Anzahl der MES ergab eine Bandbreite von 7 MES bis 176 MES. Der Mittelwert lag bei 64 MES, der Median bei 59 MES. Bei acht der Patienten konnten auch vereinzelte MES auf der nicht angioplastierten Seite nachgewiesen werden.

MES waren über den gesamten Aufzeichnungszeitraum verteilt und traten bei bestimmten Vorgängen während der Intervention gehäuft auf.

Um eine bessere Übersicht über die Anzahl der MES zu den verschiedenen Zeitpunkten der Intervention zu erhalten, wurde der Ablauf der Intervention wie folgt eingeteilt:

1. Einführen des Führungsdrahtes, Positionierung der Schleuse und Einführen des Pigtail-Katheters, Übersichtsangiographie und Rückzug des Pigtail-Katheters (**MES Pigtail**)
2. Einführen des Headhunter-Katheters über dem Führungsdraht, Sondierung der Arteria carotis communis, selektive Angiographie der Arteria carotis interna und Rückzug des Headhunter-Katheters (**MES Headhunter**)
3. Passieren der Stenose mit dem Führungsdraht bzw. mit dem Protektionssystem bei Verwendung eines Filters (**MES Stenosepassage**)
4. Einführen des Dilatationskatheters, erste Dilatation und Rückzug des Dilatationskatheters (**MES 1. Dilatation**)
5. Einführen des Stentkatheters und Freisetzen des Stents (**MES Stent**)
6. Erneutes Einführen des Dilatationskatheters und zweite Dilatation (**MES 2. Dilatation**)
7. Aktionen nach der zweiten Dilatation (ggf. weitere Dilatationen, ggf. Einsatz eines zweiten Stents, ggf. Rückzug des Filters, angiographische Kontrolle, Rückzug der Katheter) (**MES post 2. Dilatation**)

Die folgende Übersicht zeigt das Verteilungsmuster der MES (**Tabelle 4**):

Patient	MES Pigtail	MES Headhunter	MES Stenose-passage	MES 1.Dilatation	MES Stent	MES 2.Dilatation	MES post 2.Dilatation	MES Gegenseite	MES Gesamt
1	0	4	2	13	7	14	0	0	40
2	5	9	0	10	2	2	6	0	34
3	2	5	0	3	36	12	0	0	62
4	0	16	0	5	13	21	13	12	68
5	5	14	7	0	2	8	0	0	36
6	0	1	0	8	15	6	0	0	30
7	3	0	0	12	31	4	0	0	50
8	0	0	8	13	33	8	0	0	62
9	8	8	0	13	29	46	1	0	105
10	0	0	2	7	14	4	32	0	59
11	0	0	2	0	5	0	0	0	7
12	12	6	0	6	1	1	0	0	26
13	17	27	43	16	-	-	0	16	103
14	2	4	45	27	37	16	5	0	136
15	1	2	0	6	12	4	0	1	25
16	4	6	0	4	8	5	6	0	33
17	2	5	5	15	2	8	8	0	45
18	5	4	2	8	14	11	50	7	94
19	0	1	0	18	50	29	0	0	98
20	4	34	1	40	13	5	0	1	97
21	2	0	6	10	20	13	18	0	69
22	5	9	5	11	32	18	2	5	82
23	3	0	0	8	12	0	0	0	23
24	1	1	0	6	7	7	2	0	24
25	12	3	6	3	20	15	0	0	59
26	46	48	3	-	-	-	-	14	111
27	5	0	1	8	16	6	1	0	37
28	5	7	1	17	17	9	120	2	176
29	0	0	0	9	24	6	21	0	58
30	9	17	10	6	8	8	0	0	58
Summe Σ 30	158	231	149	302	480	286	285	58	1907

Tabelle 4: Verteilung mikroembolischer Ereignisse während der PTA

Bei einem Patienten (Patient 13, Tabelle 4) wurde kein Stent eingebracht, da es nicht gelang den Stent an der richtigen Stelle zu platzieren. Einmal musste die Intervention abgebrochen werden, da es nicht möglich war, die Stenose mit dem PTA-Katheter zu passieren (Patient 26, Tabelle 4). Ein Filtersystem wurde bei vier Patienten verwendet (Patient 10, 14, 21, 29, Tabelle 4).

Eine Übersicht über die Verteilung der MES während der PTA zeigt folgende Grafik (**Abbildung 3**):

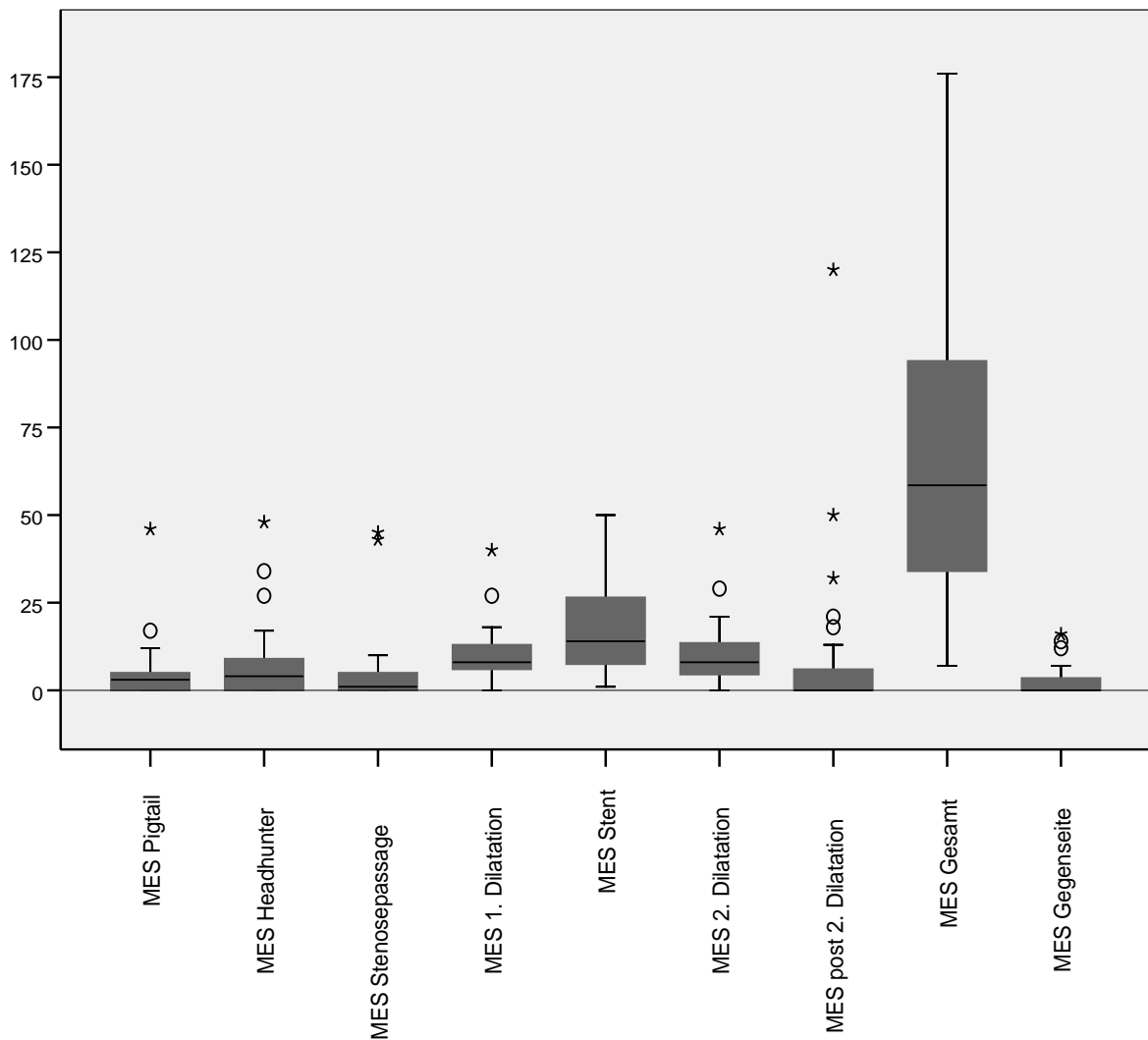


Abbildung 3: Verteilung der MES während der PTA

4.2 Risikofaktoren

Die einzelnen Risikofaktoren wurden mit der Anzahl von MES verglichen (**Tabelle 5 und Abbildung 4**). Dabei ergab sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES und dem Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit in der univariaten Analyse ($p=0,03$; multivariate Analyse $p=0,379$) sowie eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der MES und einem bestehenden Nikotinabusus sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse (univariat $p=0,021$; multivariat $p=0,040$).

Bei den übrigen erhobenen Risikofaktoren konnte kein Zusammenhang mit der Anzahl der MES festgestellt werden.

Risikofaktor	Patientenzahl	Prozentsatz	p-Wert
KHK	19	63,3%	0,030
PAVK	9	30,0%	ns (0,248)
Arterielle Hypertonie	27	90,0%	ns (0,254)
Nikotinabusus	6	20,0%	0,021
Status nach Nikotinabusus	9	30,0%	ns (0,964)
Hyperlipidämie	23	76,7%	ns (0,364)
Diabetes mellitus	7	23,3%	ns (0,249)
(davon insulinabhängiger Diabetes)	1	3,3%	ns (0,119)
(davon nicht insulinabhängiger Diabetes)	6	20,0%	ns (0,604)
Adipositas	14	46,7%	ns (0,819)
Vorhofflimmern	3	10,0%	ns (0,300)

Tabelle 5: Verteilung der Risikofaktoren und p-Werte im Vergleich mit der Anzahl MES

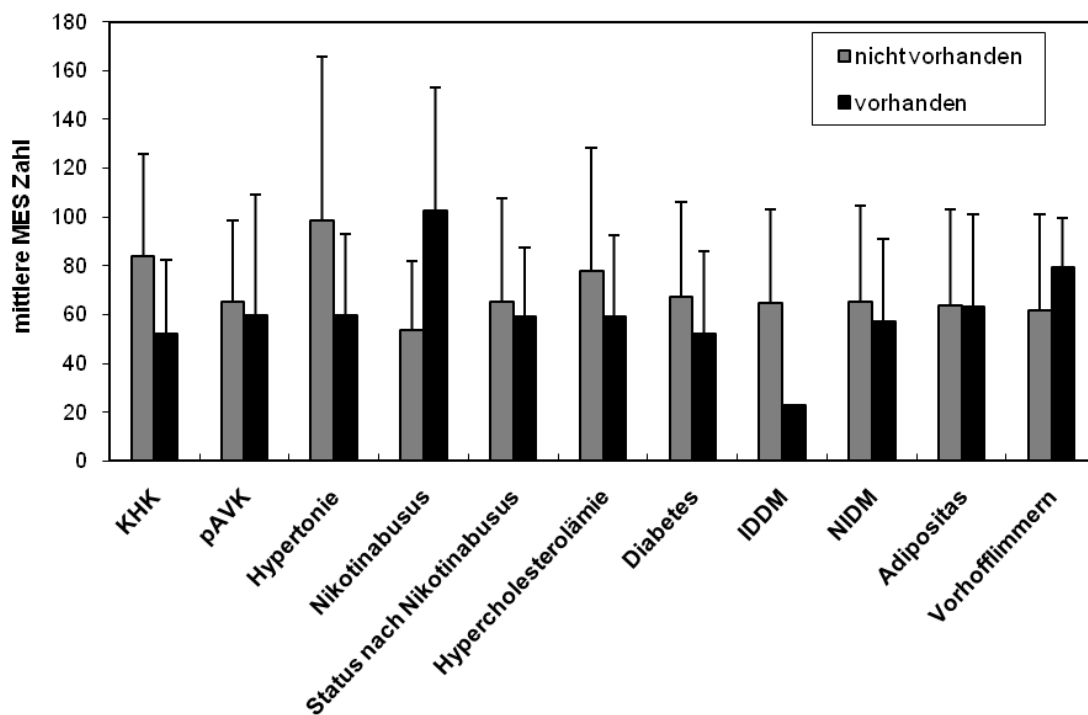


Abbildung 4: Vergleich der Anzahl der MES mit den Risikofaktoren

Hinsichtlich des Alters ergab sich keine Korrelation mit der Anzahl der MES ($p=0,292$, $r=-0,199$) (**Abbildung 5**).

Im Vergleich von symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,483$; **Abbildung 6**).

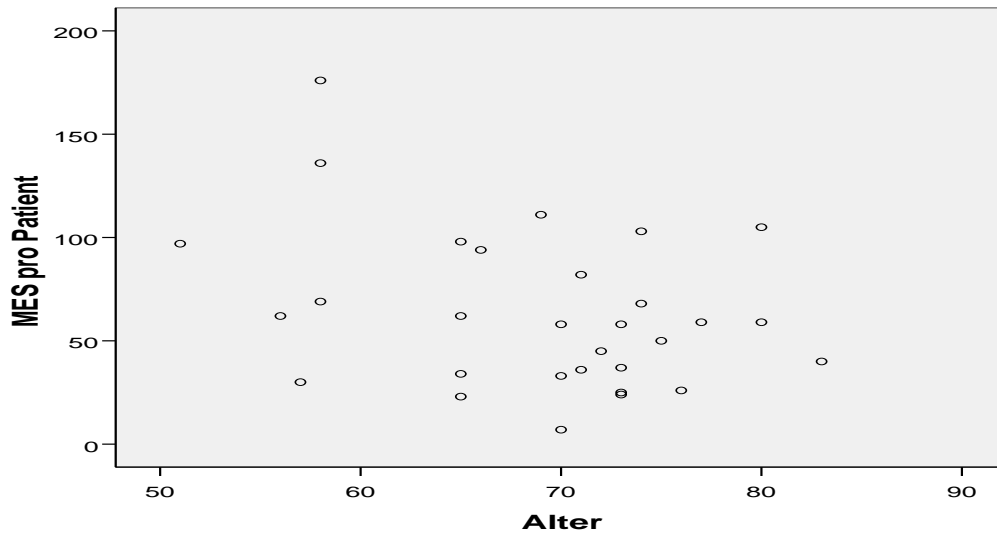


Abbildung 5: Verteilung der Anzahl MES in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

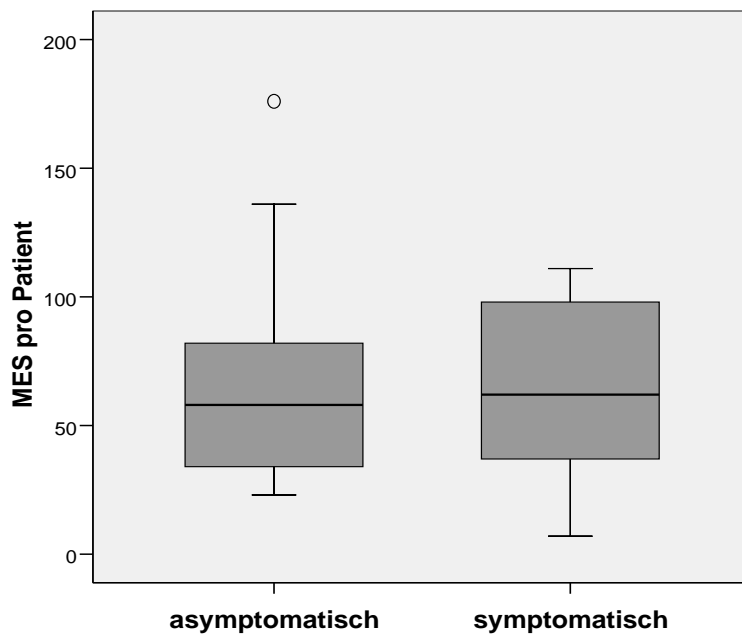


Abbildung 6: MES in Abhängigkeit von der Symptomatik

4.3 Statinmedikation

21 der 30 Patienten nahmen in der Zeit vor der Intervention ein Statin ein.

Diese 21 Patienten nahmen unterschiedliche Statingruppen ein. Die Verteilung zeigt folgende Tabelle (**Tabelle 6**):

Wirkstoff	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin
Anzahl der Patienten (%)	13 (61,9%)	6 (28,6%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)

Tabelle 6: Verteilung der unterschiedlichen HMG-CoA-Reduktasehemmer

In der Gruppe der Patienten, die kein Statin einnahmen, lag die mittlere Anzahl der MES bei 83,00 (Median 68,0), bei der Gruppe mit vorbestehender Statinmedikation bei 55,24 (Median 50,0) (**Tabelle 7**).

Statinmedikation	Patientenzahl (%)	Mittelwert MES	Minimum MES	Maximum MES	Median MES
nein	9 (30%)	83,00	26	176	68,00
ja	21 (70%)	55,24	7	136	50,00
insgesamt	30 (100%)	63,57	7	176	58,50

Tabelle 7: Mittelwert, Median, Minimum und Maximum der MES in Abhängigkeit von der Statineinnahme

Beim Vergleich zwischen präinterventionell eingenommenem Statin und der Anzahl der MES ergaben sich tendenziell weniger MES bei Statineinnahme ($p=0,074$) in der univariaten Analyse, die multivariate Analyse zeigte keine Signifikanz ($p=0,211$) (**Abbildung 7**).

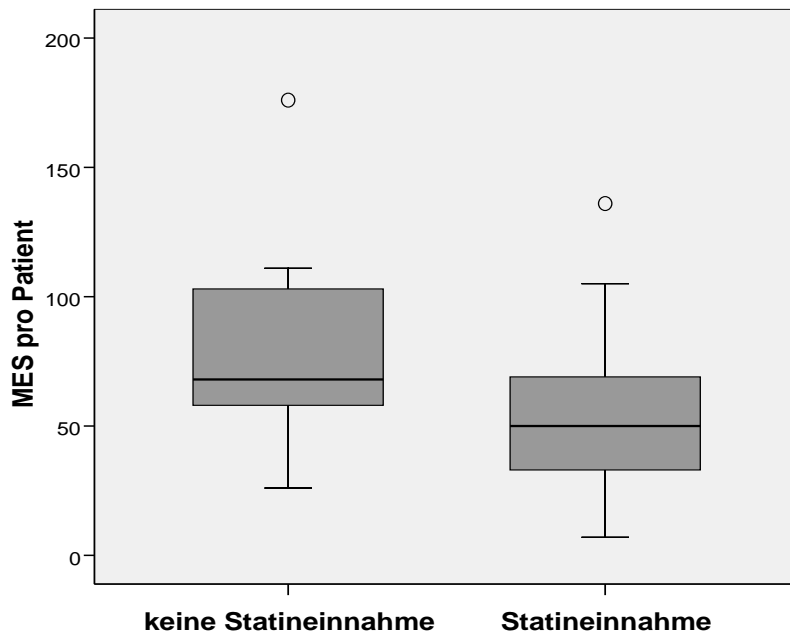


Abbildung 7: Vergleich der Anzahl der MES mit der Statineinnahme

4.4 Neurologischer Status

Bei 25 Patienten (83,3%) ergab sich keine Veränderung des neurologischen Status. Von den übrigen fünf Patienten mit neurologischen Symptomen (16,7%) hatten zwei objektivierbare fokalneurologische Ausfälle in der Untersuchung am post-interventionellen Tag (6,7%).

Hierbei fand sich bei einem Patienten eine Hemisymptomatik rechts mit einem diskret auffälligen Armvorhalteversuch, einem auffälligen Beinhalteversuch sowie einem pathologischen Unterberger- und pathologischen Romberg-Versuch. Zudem klagte dieser Patient über Wortfindungsstörungen, die einer Objektivierung jedoch nicht zugänglich waren (Patient 9, Tabelle 4).

Der andere Patient zeigte in der postinterventionellen Untersuchung eine leichte faziale Parese links mit leichter Dysarthrie, bei der Fingerabduktion eine 4/5 Parese links und eine Bradydysdiadochokinese links mehr als rechts. Vier Tage nach der Intervention bekam der Patient zusätzlich rezidivierende Verkrampfungen der Finger der linken Hand mit Schwächegefühl und aufsteigenden Parästhesien. Diese Symptome wurden als epileptiformes Geschehen interpretiert und besserten nach medikamentöser Therapie (Patient 17, Tabelle 4).

Bei zwei Patienten kam es postinterventionell zu leichteren neurologischen Beschwerden. So klagte der eine Patient über eine leichte subjektiv empfundene Reflexseitendifferenz (linksseitig vermindert), die jedoch nicht objektivierbar war, sowie über Farbsehstörungen und Kopfschmerzen. Ein Hinweis auf ein objektiv eindeutig fokal neurologisches Defizit fand sich nicht (Patient 2, Tabelle 4). Der andere Patient berichtete über eine subjektiv empfundene Gebrauchsstörung der linken Hand, die ebenfalls nicht objektivierbar war. Bei diesem Patienten war aufgrund eines implantierten Kardiodefibrillators kein MRT möglich (Patient 19, Tabelle 4).

Ein weiterer Patient war in der neurologischen Untersuchung einen Tag nach der Intervention unauffällig. Bei diesem Patienten kam es jedoch intraprozedural zu einer TIA mit zehnminütiger Armschwäche mit Taubheitsgefühl auf der linken Seite sowie zu einer circa zwei Minuten andauernden Aphasie (Patient 1, Tabelle 4).

Bei vier der symptomatischen Patienten konnte ein cMRT durchgeführt werden, bei einem war es aufgrund eines implantierten kardialen Defibrillators nicht möglich (Patient 19, Tabelle 4). Es fanden sich bei allen Aufnahmen pathologische Signalalterationen.

Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES und dem Auftreten neurologischer Veränderungen durch die PTA wurde nicht gefunden ($p=0,759$) (**Abbildung 8**). Selbst wenn man nur die zwei Patienten mit eindeutig objektivierbaren Symptomen bei der Untersuchung am Tag nach der PTA als neurologisch aufgetretenes Defizit definiert, ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der MES ($p=0,506$) (**Abbildung 9**).

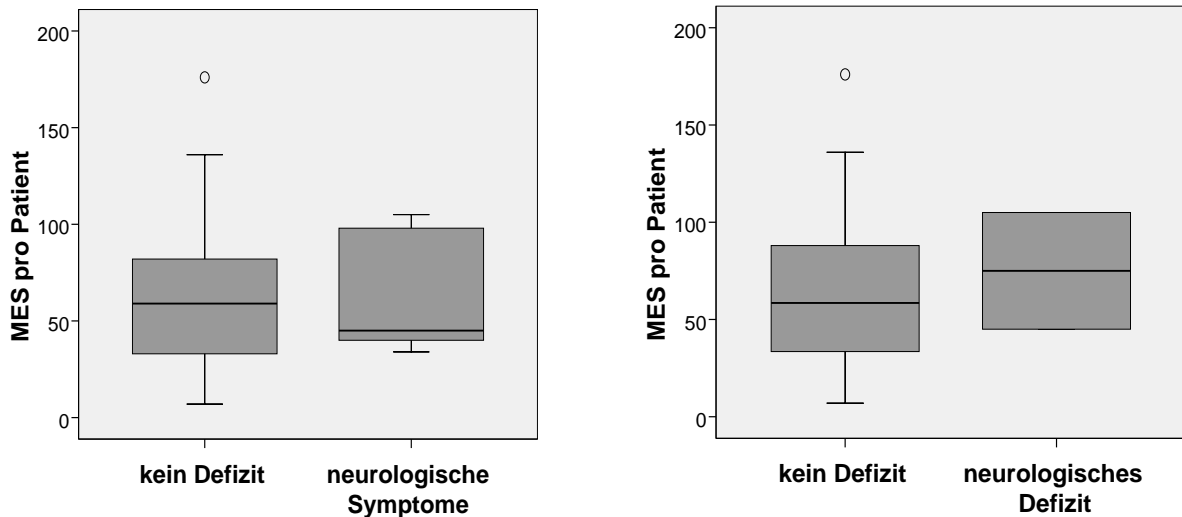


Abbildung 8 (links) und 9 (rechts): Vergleich der Anzahl der MES mit dem Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten (**links:** alle Patienten mit neurologischen Symptomen, **rechts:** nur eindeutig objektivierbare neurologische Defizite)

4.5 Neuropsychologischer Status

Bei 15 der 30 Patienten konnte eine neuropsychologische Untersuchung einen Tag vor der Intervention und sechs Wochen nach der Intervention durchgeführt werden.

Die Betrachtung der einzelnen Untertests sechs Wochen nach der PTA im Vergleich mit der Voruntersuchung ergab bei sechs der neun Untertests eine Verbesserung, bei den übrigen drei eine Verschlechterung (**Tabelle 8** und **Abbildung 10**).

Lediglich der Test der „Zahlenspanne vorwärts“ ergab eine signifikante Verschlechterung postinterventionell ($p=0,038$).

Eine nichtsignifikante minimale Verschlechterung fand sich bei den Tests „Zahlenspanne rückwärts“ ($p=0,727$) und „Mosaiktest“ ($p=0,576$).

Die Verbesserung der Leistung nach sechs Wochen in den restlichen Untertests war nicht signifikant.

	Mittelwert Z-Werte vor PTA	Mittelwert Z-Werte nach PTA	Mittelwert Differenz Z-Werte (nach - vor PTA)	p-Werte
Wortliste	-0.111 (-2,33; 1,75)	0,253 (-1,50; 1,75)	0,365	ns (0,344)
Zahlenverbindungstest	-0,058 (-1,22; 1,29)	0.038 (-1,24; 1,16)	0,096	ns (0,307)
Zahlenspanne vorwärts	0,703 (-0,85; 2,98)	0,007 (-1,11; 1,81)	-0,695	0,033
Zahlenspanne rückwärts	0,439 (-2,26;2,91)	0,327 (-1,11; 2,34)	-0,112	ns (1,000)
Blockspanne vorwärts	-0,075 (-1,81; 2,69)	0,133 (-3,19; 3,61)	0,208	ns (1,000)
Blockspanne rückwärts	-0,095 (-1,48; 1,88)	0,144 (-2,15; 2,55)	0,239	ns (0,410)
Mosaiktest	1,277 (0,60; 2,19)	1,341 (-0,05; 2,93)	-0,049	ns (0,474)
Wortflüssigkeit P-Wörter	-0,240 (-2,00; 2,00)	0,186 (-1,27; 1,42)	0,425	ns (0,155)
Wortflüssigkeit Tiernamen	0,089 (-1,34; 1,41)	0,169 (-0,97; 1,30)	0,081	ns (0,245)

Tabelle 8: Mittelwerte der Z-Werte vor und nach PTA, sowie deren Differenzen bei den einzelnen neuropsychologischen Tests

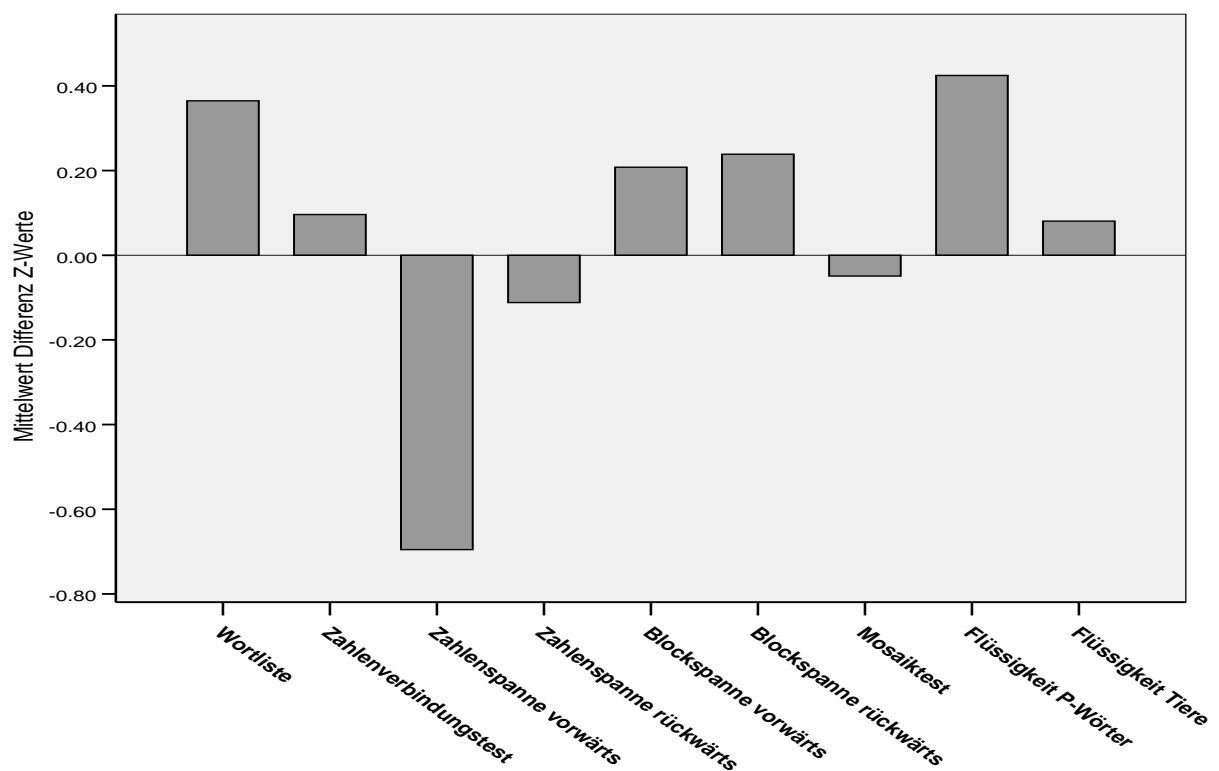


Abbildung 10: Mittelwert aus der Differenz der Z-Werte prä- und postinterventionell der einzelnen neuropsychologischen Tests

Der Vergleich der Anzahl der MES mit der Differenz der Z-Werte der einzelnen Untertests zeigte keine signifikante Korrelation. Jedoch fiel eine Tendenz zur Signifikanz ($p=0,067$, $r=0,484$) bei der Auswertung des Zahlenverbindungstests auf (**Tabelle 9** und **Abbildung 11**).

Korrelation der Differenz der Z-Werte vor und nach PTA mit der Anzahl der MES pro Patient	p-Werte
Wortliste	ns (0,450)
Zahlenverbindungstest	ns (0,067)
Zahlenspanne vorwärts	ns (0,470)
Zahlenspanne rückwärts	ns (0,939)
Blockspanne vorwärts	ns (0,626)
Blockspanne rückwärts	ns (0,520)
Mosaiktest	ns (0,554)
Wortflüssigkeit P-Wörter	ns (0,643)
Wortflüssigkeit Tiernamen	ns (0,750)

Tabelle 9: Korrelation der Differenz der Z-Werte der einzelnen neuropsychologischen Tests mit der Anzahl Mikroemboli pro Patient

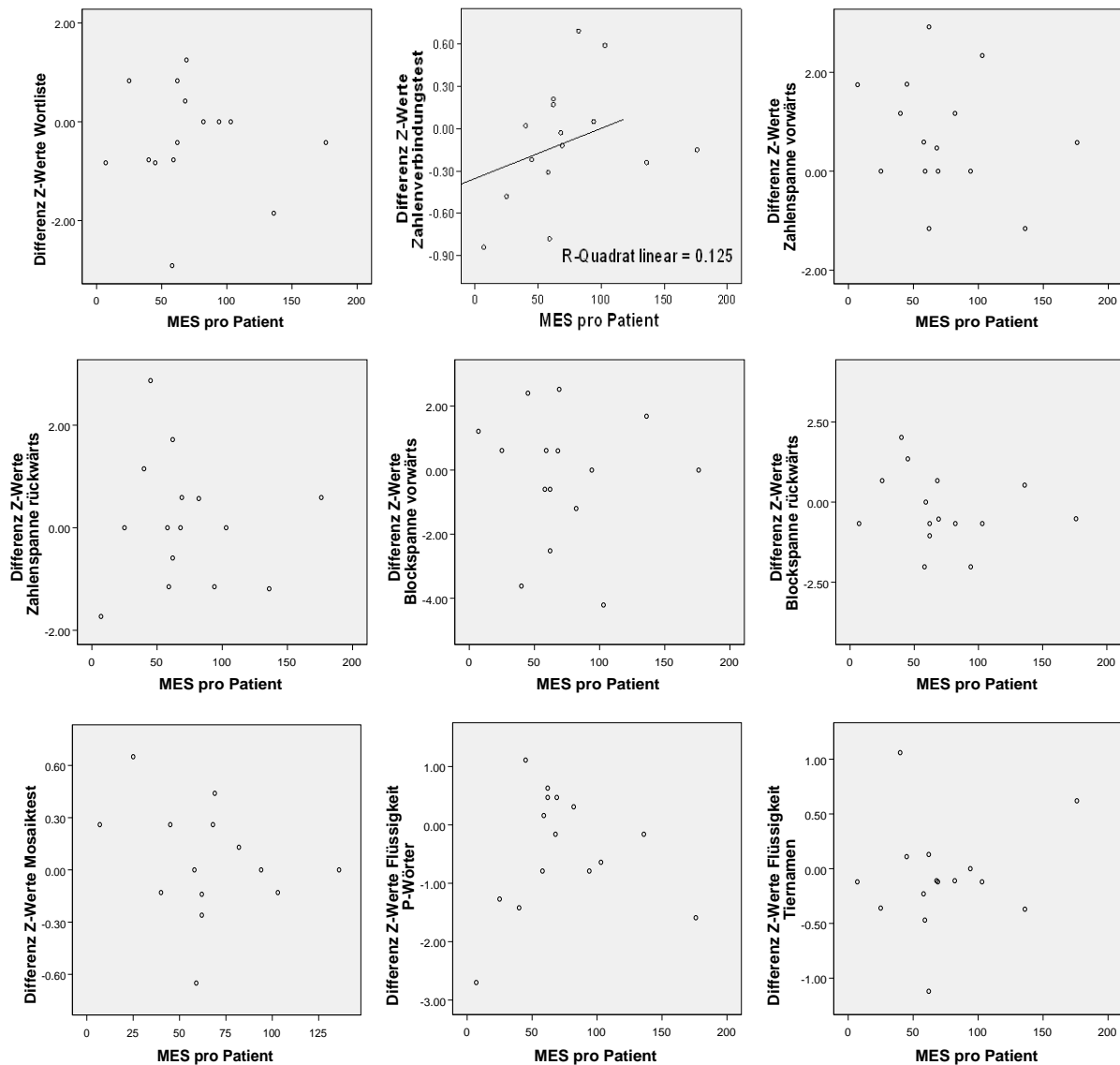


Abbildung 11: Differenz der Z-Werte in Korrelation zu der Anzahl MES pro Patient in den einzelnen neuropsychologischen Tests

4.6 Diffusionsgewichtete Kernspinbildung

Bei 26 der Patienten wurde einen Tag vor sowie einen Tag nach der Angioplastie ein craniocerebrales MRT durchgeführt.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Anzahl an MES und den Läsionen im DWI.

Bei 13 der 26 Patienten zeigten sich postinterventionell frische punktförmige Läsionen im diffusionsgewichteten MRT. Die Anzahl der Läsionen erstreckte sich von einer Läsion bis zu 20 Läsionen (**Tabelle 10**). Im Mittel hatten die Patienten 2,27 Läsionen, der Median lag bei 0,50 Läsionen.

Anzahl Läsionen	0	1	2	3	5	6	20	Gesamt
Patientenzahl	13	3	2	3	1	3	1	26
(%)	(50%)	(11,5%)	(7,7%)	(11,5%)	(3,8%)	(11,5%)	(3,8%)	(100%)

Tabelle 10: Verteilung der Läsionen im diffusionsgewichteten MRT

Beim Vergleich der aufgetretenen DWI-Läsionen und der Gesamtanzahl der MES fanden sich tendenziell mehr MES bei der Gruppe mit DWI-Läsionen ($p=0,086$) (**Abbildung 12**).

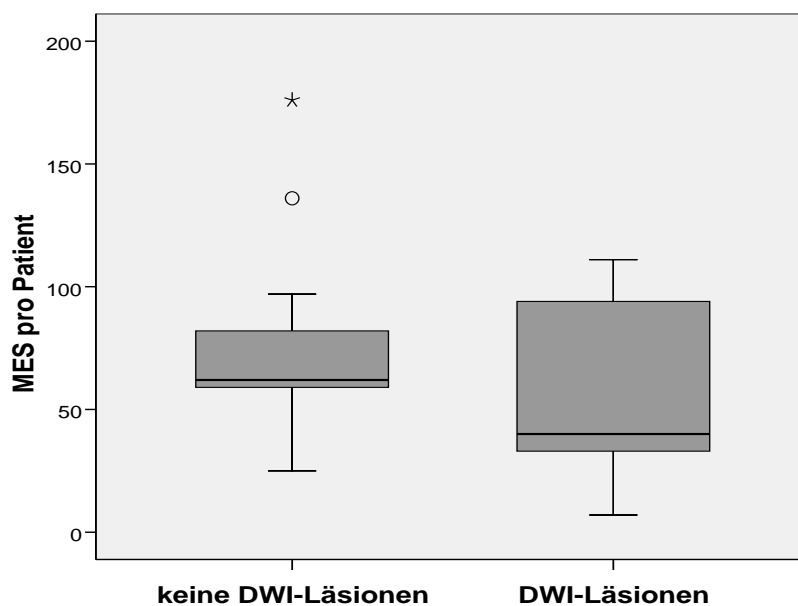


Abbildung 12: Vergleich der Anzahl MES bei vorhandenen und nicht vorhandenen DWI-Läsionen

Eine Korrelation zwischen der Anzahl an gemessenen MES und der Anzahl der in der Bildgebung erhobenen ischämischen Läsionen konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,197$, $r=-0,261$) (**Abbildung 13**).

Ebenso fand sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der gemessenen MES und dem Gesamtvolumen der ischämischen Läsionen ($p=0,802$, $r=0,077$) (Abbildung 14).

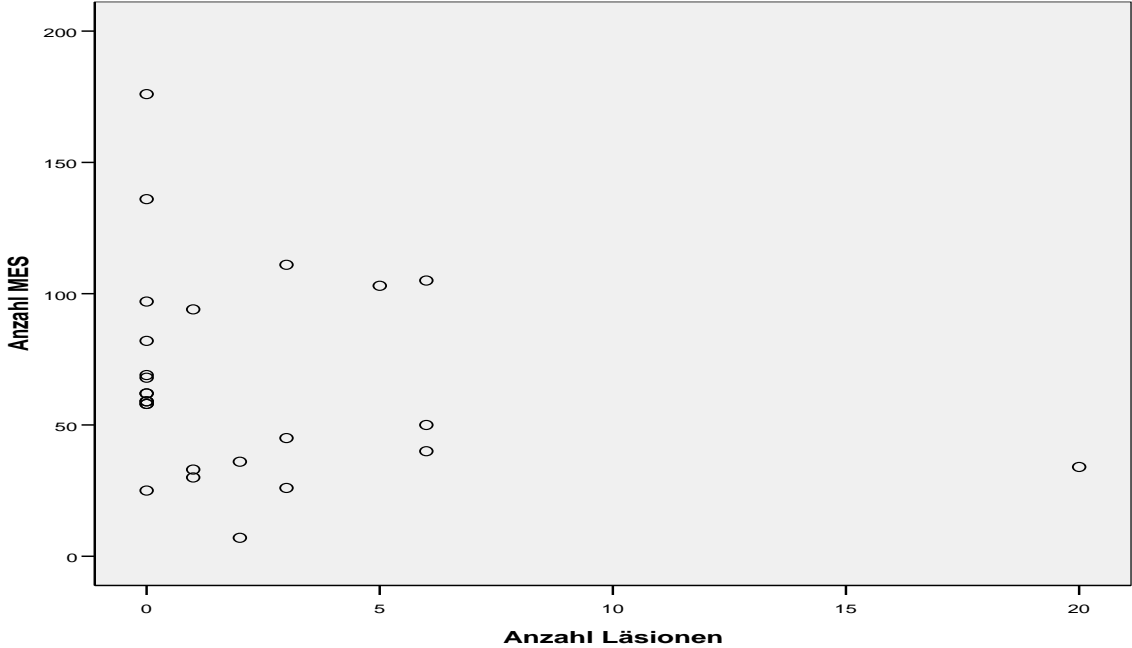


Abbildung 13: Vergleich der Anzahl der Läsionen im diffusionsgewichteten MRT mit der Anzahl der MES

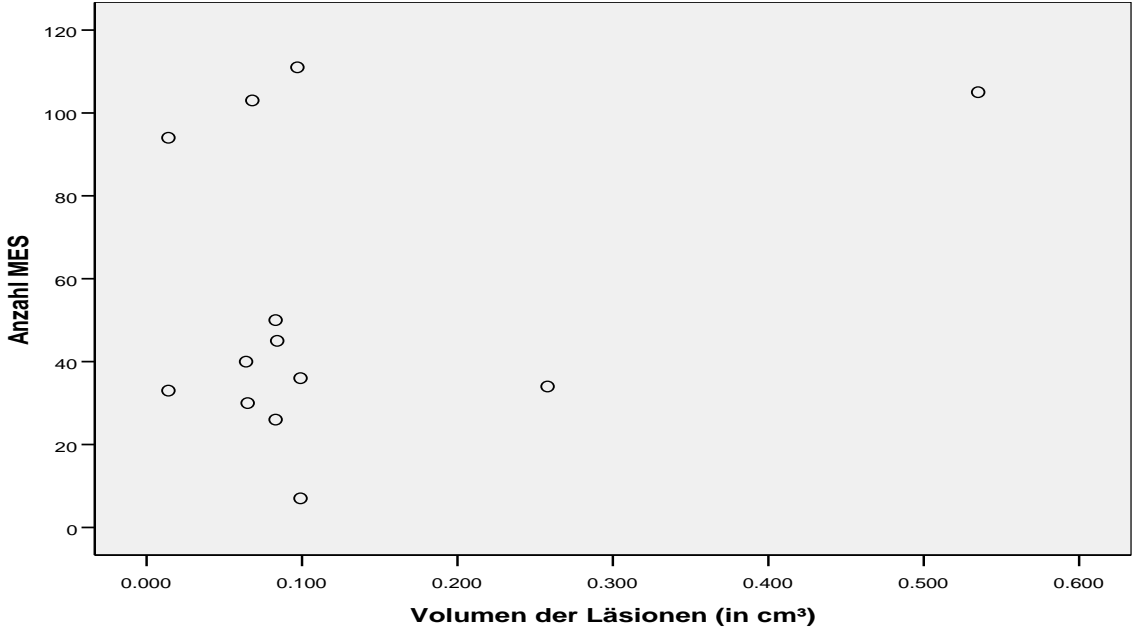


Abbildung 14: Vergleich des Gesamtvolumens der Läsionen im diffusionsgewichteten MRT mit der Anzahl der MES

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse der transkraniellen Dopplersonographie

Während der PTA führten wir bei allen Patienten die transkranielle Dopplersonographie durch. Hiermit sollte die Häufigkeit von Mikroemboli, ihr Ursprung sowie ein Zusammenhang des Auftretens mit bestimmten Vorgängen während der Intervention analysiert werden.

MES wurden bei jedem unserer Patienten gemessen, die Bandbreite der MES war recht groß und erstreckte sich von 7 bis 176 MES.

Eine auffällige Häufung von MES bei allen Patienten ergab sich beim Einführen des Stentkatheters in die Stenose und beim Freisetzen des Stents. Hierbei traten, im Gegensatz zu allen anderen Kathetermanipulationen, bei jedem Patienten MES auf.

Eine weitere Ansammlung von MES fand sich bei der Ballondilatation.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Mikroemboli bei Manipulationen direkt innerhalb der Stenose am häufigsten auftreten.

Multiple Emboli direkt nach der Ballondeflation fanden auch Markus et al. [62] in ihrer Studie an zehn PTA-Patienten in 90% der Fälle. Orlandi et al. [75] und Van Heeswijk et al. [104] wiesen ebenfalls eine höhere Anzahl von MES während der Ballondilatation und der Stentfreisetzung nach.

Das erhöhte Risiko für das Loslösen von embolischem Material aus den Plaques in der Stenose erklärt sich zum einen durch die hohe Dicke der atherosklerotischen Plaques in diesem Bereich und zum anderen durch die häufige Manipulation mit den Kathetern an dieser Stelle während der PTA. Somit kann man auch davon ausgehen das Emboli die in dieser Phase der Intervention ausgelöst werden aus Plaquematerial bestehen und nicht gasförmigen Ursprungs sind.

Während der PTA in unserer Studie traten die MES nicht nur auf der angioplastierten Seite, sondern bei 8 der 30 Patienten in geringer Anzahl (1 bis 16 MES) ebenso auf der nicht behandelten Seite auf. Bei vier dieser Patienten fand der Eingriff auf der linken Seite, bei den übrigen vier auf der rechten Seite statt.

Die meisten der auf der Gegenseite bei unseren Patienten festgestellten Emboli wurden beim Ein- und Ausführen der Katheter in der Aorta gemessen. Nur vereinzelt wurden sie während der Kathetermanipulationen oberhalb der Aorta gemessen.

Dies hängt damit zusammen, dass Atherosklerose in unterschiedlichem Ausmaß im gesamten Gefäßsystem vorhanden sein kann und so beim Vorbeiführen der Katheter in der Aorta Mikroemboli auch dort aus atherosklerotischen Plaques gelöst werden können.

Bei Eingriffen an der rechten ACI passiert der Katheter den Abgang der linken ACC und die anderen Abgängen des Aortenbogens, so dass beim Loslösen von embolischen Material in diesem Gebiet, dieses mit dem Blutstrom über die Aortenabgänge in die linksseitigen Hirnareale gelangen kann. Hierbei wäre eine Embolisierung über die linke ACI, aber auch über beide Arteriae vertebrales möglich.

Dies erklärt jedoch nicht die Emboli auf der Gegenseite bei linksseitigen Interventionen, da ein Transport von embolischem Material gegen den Blutfluss unmöglich ist. Entweder stammen die MES hier von anderen arteriellen oder kardialen Emboliquellen - das spontane Auftreten von Mikroemboli wurde in mehreren Untersuchungen an Risikopatienten nachgewiesen [28] -, andererseits ist es jedoch auch möglich, dass beim Aufsuchen des Abgangs der ACC links der Katheter bis zum Abgang der rechten ACC vorgeschoben wurde und MES dabei losgelöst wurden. In unserer Studie wurden mehrere Emboli genau in dieser Phase der Intervention auf der Gegenseite aufgezeichnet.

Hammer et al. [45] fanden in ihrer Studie an 25 PTA-Patienten bei 13% der Patienten Läsionen in der DWI in Gehirnbereichen, die nicht zum Versorgungsgebiet des behandelten Gefäßes gehörten und hauptsächlich durch die Katheter in der Aorta ausgelöst wurden. In Einzelfällen ist laut ihren Untersuchungen auch eine Embolusmigration über Kollateralen (occipitovertebrale und ophthalmische Anastomosen der Arteria carotis externa) oder durch den Circulus arteriosus Willisii möglich. So stellten sie bei einem Patienten mit einem kontralateralen kompletten Verschluss der Arteria carotis interna eine DWI-Läsion in der kontralateralen Gehirnhälfte nach der PTA fest.

5.2 Korrelation MES - Risikofaktoren

Bei der Untersuchung der Risikofaktoren konnte ein signifikanter univariater positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES und einem vorhandenen Nikotinabusus festgestellt werden ($p=0,021$), der sich in der multivariaten Analyse bestätigte ($p=0,040$). Eine nicht signifikante erhöhte Anzahl von Mikroemboli fiel bei dem Vorhandensein von Vorhofflimmern auf.

Alle weiteren Risikofaktoren wie KHK, pAVK, Hypertonie, früherer Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes und Adipositas zeigten eine höhere Anzahl von Mikroemboli beim Fehlen des Risikofaktors, im Falle der KHK sogar eine signifikant kleinere Anzahl von MES bei vorhandener Erkrankung in der univariaten Analyse ($p=0,03$), die multivariate Analyse hingegen war nicht signifikant ($p=0,379$).

Bezüglich des Geschlechts sowie bei der Untersuchung der Symptomatik der Karotisstenose fand sich kein Zusammenhang mit der Anzahl der MES.

Nach unseren Ergebnissen hatten somit die meisten Risikofaktoren, die zu einem höheren Schlaganfallrisiko führen, bis auf den Nikotinabusus und die KHK, im Falle der PTA keine signifikante Auswirkung auf die Anzahl der Mikroemboli.

Ob sich der Einfluss von Nikotin auf die Anzahl der MES bei größeren Fallzahlen bestätigen lässt, bleibt offen. Möglich wäre, dass das Nikotin sich auf die Beschaffenheit und Vulnerabilität der arteriosklerotischen Plaques auswirkt und es dadurch zu einer leichteren Mobilisation von Plaquebestandteilen während der Kathetermanipulation kommt. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und einer erhöhten Plaqueinstabilität gibt die Studie von Kangavari [52], wo in atherosklerotischen Plaques bei Rauchern erhöhte Entzündungsparameter und eine vermehrte Gewebsdestruktion festgestellt wurden. Weitere Studien zu diesem pathophysiologischen Zusammenhang fanden sich in der aktuellen Literatur nicht.

Die signifikant geringere Anzahl von MES bei einer vorhandenen KHK lässt sich nur dadurch erklären, dass Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit möglicherweise besser medikamentös eingestellt sind, was sich wiederum auf die Plaquebeschaffenheit der ACI-Stenosen auswirken könnte. Hierzu fehlen jedoch bisher Untersuchungen und auch im Rahmen dieser Studie wurde zwar die Statinmedikation aller Patienten erfasst, jedoch nicht im Zusammenhang mit einer koronaren Herzkrankheit. Die restliche Medikamentenanamnese wurde nicht betrachtet.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Resultate. Bei Gerraty et al. [41] bestand kein Zusammenhang bei 24 Angiographie-Patienten zwischen der Anzahl der Mikroemboli und den Risikofaktoren. Die MES-Anzahl korrelierte nicht mit dem Vorhandensein von Diabetes, Hypertonie und - im Gegensatz zu unserem Ergebnis - dem Nikotinkonsum. Qureshi et al. [80] untersuchten zwar nicht die Anzahl der MES, fanden aber, mit unseren Ergebnissen übereinstimmend, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei Hypertonie, Diabetes sowie fortgeschrittenem Alter nach PTA. Der Nikotinabusus war hier jedoch nicht mit einem höheren Risiko für neurologische Komplikationen behaftet. Eine höhere Komplikationsrate stellten sie bei symptomatischen Patienten und einer fehlenden Hypercholesterinämie fest. Die Studie von Mathur et al. [67] beschäftigte sich ebenfalls mit dem Zusammenhang von Risikofaktoren und dem neurologischen Ergebnis nach PTA. Hier ergab sich lediglich ein signifikant häufigeres Auftreten von neurologischen Komplikationen bei höherem Alter und langen bzw. multiplen Stenosen. Für das Geschlecht, die Symptomatik der Stenose, KHK, Diabetes, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Weitere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und vorhandenen Risikofaktoren wurden bei TEA-Patienten vorgenommen. Auch hier fanden sich unterschiedliche Ergebnisse. So stellten Kuhan et al. [55] bei insgesamt 15 betrachteten Risikofaktoren einen Zusammenhang mit Diabetes, Herzerkrankungen und vorangegangenen Schlaganfall fest, Salenius et al. [90] mit Diabetes, dem Alter, erhöhten Serumtriglyceriden, fehlendem Nikotinabusus und hochgradigen Stenosen. Bei Plecha et al. [76] ergab sich kein Zusammenhang mit dem Geschlecht, höherem Alter, Nikotinabusus und Diabetes, allerdings stellten sie mehr neurologische Komplikationen fest bei Patienten mit Herzkrankheit, Hypertonie und bereits präoperativ vorhandenen neurologischen Symptomen. Ahari et al. [5] und Ballotta et al. [15] untersuchten jeweils nur den Diabetes als Risikofaktor und fanden beide keinen Unterschied bei postoperativer neurologischer Morbidität.

In der Studie von Poppert et al. [77] an 41 PTA- und 93 TEA-Patienten fand sich wiederum ein signifikant erhöhtes Risiko periprozeduraler Infarkte bei Vorliegen eines Diabetes, einer Hypercholesterinämie und einer symptomatischen Stenose.

Welche Risikofaktoren nun bei der PTA zu einer höheren Ablösung von MES führen, hängt wahrscheinlich mit ihrer Auswirkung auf die Plaquemorphologie zusammen.

Dass die Plaquezusammensetzung eine sehr wichtige Rolle spielt, konnte in der Studie von Mathiesen et al. [66] bestätigt werden, wo abhängig von der Echogenität der Plaques im Ultraschall eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ischämischen Ereignisses festgestellt wurde. Lipidreiche Plaques sind schalldurchlässiger, wogegen echogene Plaques einen hohen Anteil an fibrösem Gewebe und Kalzifikationen haben. In der Studie fand sich ein höherer Gesamtcholesterinspiegel, niedrigerer HDL-Cholesterinspiegel, eine höhere Leukozytenzahl und ein höherer systolischer Blutdruck je schalldurchlässiger, das heißt je weniger echogen der Plaque war.

Welche Risikofaktoren nun aber die Plaquemorphologie soweit beeinflussen, dass es zu einer leichteren Embolioslösung während der PTA kommt, beziehungsweise welche Medikamente, die aufgrund von bestehenden Risikofaktoren eingenommen werden, einen zusätzlichen Einfluss haben, ist bisher nur im Rahmen von Statinen untersucht worden. Wie sich andere Medikamente, wie zum Beispiel Blutdruck- und Diabetesmedikamente, auf die Plaquemorphologie auswirken muss in weiteren Studien noch geklärt werden.

5.3 Korrelation MES - Statinmedikation

In zahlreichen Studien lässt sich ein positiver Effekt von Statinen auf die Schlaganfallinzidenz nachweisen.

In einer Metaanalyse mit über 70000 Patienten von Amarengo et al. [8] aus der 4S [91], CARE [89], LIPID [100], HPS [48], PROSPER [94], ALLHAT [6], KLIS [99], GREACE [12] und ASCOT-Studie [93] kam es bei 1500 von 34684 Patienten (4,32%) aus der Kontrollgruppe und 1208 von 35331 Patienten (3,42%) aus der Statingruppe zu einem neuen Schlaganfallereignis. Daraus ergibt sich eine Verminderung des relativen Risikos um 21% und eine absolute Risikoreduktion von 0,9%. Dies bedeutet eine Verhinderung von neun Schlaganfällen bei 1000 Patienten während einer Behandlung über fünf Jahre. Allerdings betrachteten diese Studien die kardiologischen Auswirkungen der Statine als primären Endpunkt. In den Studien wurde zum Beispiel der sekundär präventive Effekt von Statinen geprüft, wie in der 4S-Studie [91] bei Patienten mit Angina pectoris bzw. akutem Myokardinfarkt und erhöhten Cholesterinwerten sowie in der CARE [89] - bzw. LIPID-Studie [100] nach

Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris und normalen oder nur leicht erhöhten Cholesterinwerten. Der primär präventive Effekt bei erhöhten Cholesterinwerten ohne relevante Vorerkrankungen wurde in der WOSCOPS-Studie [95] untersucht. Die Schlaganfallinzidenz war lediglich sekundärer Endpunkt mit unterschiedlichen Ergebnissen. So war z.B. in der WOSCOPS-Studie [95], bei der keine signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz festgestellt wurde, das mittlere Alter der Patienten niedrig. Dies könnte insofern Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben, da bekannt ist, dass die Schlaganfallinzidenz erst in höherem Alter als bei Myokardinfarkten ansteigt. In der PROSPER-Studie [94], die ebenfalls keine signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz fand, war die Beobachtungszeit lediglich drei Jahre. In der LIPID-Studie [100] wurde festgestellt, dass die Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten von Schlaganfällen erst nach drei Jahren divergiert, wodurch bei einer längeren Beobachtungszeit bei der PROSPER-Studie auch hier ein anderes Resultat zu erwarten wäre.

Die erste Studie, die die Auswirkung von Statinen als Sekundärprophylaxe auf die Schlaganfallinzidenz als primären Endpunkt untersuchte, war die SPARCL-Studie [102]. Sie schloss Patienten nach stattgehabten Schlaganfall oder TIA ein, die zudem keine bekannte KHK hatten. Das Ergebnis bestätigte die Erwartungen durch die bereits oben genannten Studien. Es fand sich eine signifikant verminderte relative Risikoreduktion für den Endpunkt Schlaganfall von 16% unter 80mg Atorvastatin täglich, trotz eines geringen Anstiegs der hämorrhagischen Schlaganfälle [102].

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Cholesterolkonzentration und dem Auftreten von Schlaganfällen in epidemiologischen und Beobachtungsstudien konnte bisher nicht nachgewiesen werden [8].

Ebenso zeigte eine Metaanalyse von Studien mit anderen Cholesterinsenkern keinen positiven Effekt auf die Schlaganfallinzidenz [13].

Es ist daher anzunehmen, dass neben der Cholesterinsenkung noch andere Effekte durch die Statine hervorgerufen werden, die für die Reduktion der Schlaganfallinzidenz verantwortlich sind. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse der LIPID-Studie [100] und auch der Jupiter-Studie [84], bei denen die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse unabhängig vom Ausgangs-LDL-Wert war.

Es werden verschiedene Auswirkungen der Statine auf das Endothel und die glatten Muskelzellen postuliert, unter anderem eine Verminderung der Endotheldysfunktion

durch Erhöhung der Aktivität des NO-Synthetasegens [57] und durch antiinflammatorische Eigenschaften der Statine [53, 84; 105]. So stellte die JUPITER-Studie [84] bei Patienten mit niedrigen LDL-Werten und erhöhten CRP-Werten unter Behandlung mit Rosuvastatin eine Reduktion des CRP- und des LDL-Wertes fest, verbunden mit einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallinzidenz. In anderen Studien wurden zudem Auswirkungen der Statine auf die Thrombusformation [27, 29] und eine neuroprotektive Wirkung [76] festgestellt.

In mehreren Studien zeigte sich unter Statineinnahme eine verminderte Progression bzw. teilweise eine Regression der Karotiswanddicke [8, 51].

Es wird zudem vermutet, dass die Statine die Plaquestabilität verbessern und zwar durch direkte Wirkung auf die Endothelfunktion, durch antiinflammatorische und antioxidative Effekte sowie Hemmung der Proliferationstendenz vaskulärer glatter Muskelzellen. Diese Effekte sind unter anderem durch die Beeinflussung der Makrophagenzahl, der Konzentration von oxidiertem LDL, der Anzahl apoptotischer Zellen, sowie der Anzahl von Metalloproteinasen begründet. Zusätzlich wird durch die Statine die Thrombozytenreaktivität gemindert [8, 9, 50].

Dass die antiinflammatorischen Eigenschaften der Statine mit zur Verminderung der prozeduralen Embolisation beitragen wurde von Aranow et al. [11] postuliert, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leukozytenzahl und der Anzahl der während der PTA aufgetretenen MES fanden. Zudem stellten sie, wenn auch statistisch nicht signifikant, eine geringere Anzahl distaler Mikroembolisation bei mit Statinen vorbehandelten Patienten fest, im Gegensatz zu denjenigen ohne Statineinnahme (mittlere MES 292 versus 343, $p=0,34$).

Auch bei der kleinen Fallzahl von 30 Patienten in unserer Studie fand sich eine geringere Anzahl von MES bei den 21 Patienten, die mit einem Statin vorbehandelt waren. In der statistischen Auswertung fiel ein tendenzieller univariater Zusammenhang auf (univariate Analyse: $p=0,074$; multivariate Analyse: $p=0,211$).

Erklärbar ist dieses Ergebnis mit den plaquestabilisierenden Eigenschaften der Statine. Vermutlich wird durch die Plaquestabilisierung bei der Manipulation während der Intervention (Kathetereinführen, Ballondilatation und Stentfreisetzung) weniger atheromatöses Material freigesetzt, was letztendlich in einer geringeren Anzahl von MES resultiert.

5.4 Korrelation MES - klinisches Outcome

Da während einer PTA fast immer Mikroemboli nachweisbar sind, besteht die Gefahr dadurch im Gehirn ischämische Läsionen auszulösen. Diese Läsionen können wiederum neurologische Ausfälle hervorrufen.

Um die Komplikationsrate neurologischer Schädigungen durch Mikroemboli besser einschätzen zu können, untersuchten wir die Patienten in unserer Studie auf neu aufgetretene fokalneurologische Defizite nach der Intervention.

Von den 30 unserer untersuchten Patienten zeigten lediglich zwei der Patienten am Tag nach dem Eingriff objektivierbare fokalneurologische Auffälligkeiten. Somit beträgt die Komplikationsrate 6,67%. Damit befindet sie sich im Bereich von anderen Untersuchungen, wo sich die Schlaganfall- und Todesrate nach Analyse verschiedener Studien in Bereichen zwischen 3% und 7,4% erstreckt [24, 36]. Eine etwas höhere Komplikationsrate von 10% (Schlaganfall und Tod) fand sich bei der CAVATAS-Studie [38] sowie von 9,6% (Schlaganfall und Tod) bei der EVA-3S-Studie [64].

Zwei weitere Patienten in unserer Studie klagten über neurologische Symptome wie Gebrauchsstörung der Hand, Farbsehstörungen oder Kopfschmerzen, die einer Objektivierung nicht zugänglich waren (Komplikationsrate bei Einbezug der Patienten mit objektivierbaren fokalneurologischen Auffälligkeiten 13,3%). Ein anderer Patient hatte intraprozedural eine TIA (Komplikationsrate insgesamt 16,6%), deren Symptome am Tag der postoperativen Untersuchung nicht mehr nachweisbar waren. Dies stimmt annähernd mit der Komplikationsrate aus der Untersuchung von Qureshi et al. [80] überein, bei der bei 14 von 111 Patienten (13%) neurologische Defizite während oder nach der Intervention auftraten. Nach 48 Stunden waren bei 10 von den 14 Patienten die Defizite jedoch nicht mehr nachweisbar.

Die neurologischen Ausfälle waren bei vier der fünf Patienten in unserer Studie mit der Gehirnhälfte der behandelten Seite übereinstimmend.

Die Ausnahme stellte der Patient mit der zentralen fazialen Parese links und der Parese der Fingerabduktion links in der postinterventionellen Untersuchung dar. Im diffusionsgewichteten MRI fanden sich bei diesem Patienten multiple punktförmige

Diffusionsstörungen in beiden Großhirnhemisphären, sowie cerebellär und pontin. Zusätzlich hatte er eine Hämorrhagie in der Zentralregion rechts. (Patient 17 aus Tabelle 4; MES 45). Da die Karotisintervention linksseitig durchgeführt wurde, kann das Beschwerdebild nur durch Emboli über die rechtsseitige ACI ausgelöst worden sein oder wenn die MES über den Circulus arteriosus Willisii von den linksseitigen Gefäßen auf die Gegenseite gelangt sind

Bei Qureshi et al. [80] fanden sich, wie in unserer Studie, bei der Mehrzahl der Patienten (bei 11 von 14) die neurologischen Ausfälle übereinstimmend mit der zur PTA ipsilateralen Hemisphäre, allerdings waren bei den übrigen drei Patienten die Ausfälle auch durch die zur Interventionsseite kontralaterale Hemisphäre bedingt.

Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES und dem Auftreten neurologischer Veränderungen konnte anhand unserer Ergebnisse nicht nachgewiesen werden.

Dies kann an der geringen Anzahl von neurologischen Ausfällen in unserer Studie liegen, wobei zudem einer der neurologisch auffälligen Patienten mit 45 MES eine recht niedrige Zahl an MES aufwies und damit ein statistischer Fehler möglich ist. Wenn unser Ergebnis jedoch auch mit höheren Fallzahlen bestätigt werden kann, gibt es hierfür verschiedene Erklärungsansätze. Zum einen ist bewiesen, dass MES nicht zwangsläufig ischämische Läsionen hervorrufen, wie dies auch unsere Ergebnisse bestätigen oder eine Studie mit TEA-Patienten, in der bei 31 Patienten MES nachgewiesen wurden, sich jedoch bei nur neun dieser Patienten gleichzeitig DWI-Läsionen fanden [71]. Zum anderen können die Läsionen in Bereichen des Gehirns auftreten, die keine klinisch-neurologisch auffälligen Veränderungen ergeben und daher bei der Untersuchung nicht nachweisbar sind. Zudem zeigte einer unserer Patienten neurologische Ausfälle (Patient 17 aus Tabelle 4), die durch Emboli auf der Gegenseite des behandelten Gefäßes ausgelöst worden sein können, ohne dass bei der Embolidetektion MES auf der Gegenseite gemessen wurden. Dies lässt vermuten, dass auch MES auftreten, die in der transkraniellen Dopplersonographie übersehen werden und dadurch eine Korrelation zwischen der Anzahl der MES und neurologischen Schäden noch schwieriger nachzuweisen ist. Aus den bisher durchgeführten Studien ergab sich kein einheitliches Resultat. In einer Studie von Spencer an TEA-Patienten fand sich ein genereller Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl an MES und dem klinischen Status nach der TEA [97],

andere Studien wiederum zeigten eine Korrelation nur bei bestimmten Phasen der Operation [2, 39, 40]. In der Studie von Aranow et al. [11] an 43 PTA-Patienten fand sich ein nichtsignifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an MES und der Häufigkeit von Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt. Leider wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen neurologischen Vorkommnissen und den MES nicht einzeln untersucht.

Andere Studien wiederum fanden keinen Zusammenhang zwischen MES und neurologischen Ausfällen. Zu diesem Ergebnis kamen Crawley et al. [25] in ihrer Untersuchung beim Vergleich von PTA und TEA für beide Interventionen. Ebenso fanden Van Heesewijk et al. [104] an 72 PTA-Patienten keine signifikante Korrelation und auch Gerraty et al. [41] konnten an 24 Angiographie-Patienten keinen Zusammenhang der Anzahl von MES mit dem Auftreten von neurologischen Komplikationen feststellen.

Ein größeres Patientengut als in unserer Studie müsste hier Klarheit bringen um eventuelle Fehler bei geringer Fallzahl auszuschließen.

Nach den uns aus dieser Untersuchung vorliegenden Daten scheint jedoch keine Korrelation zwischen der MES-Anzahl und dem Auftreten sowie der Schwere neurologischer Ausfälle zu bestehen.

5.5 Korrelation MES - Neuropsychologie

Da bei einer zerebralen Durchblutungsstörung viele Läsionen klinisch stumm bleiben und Veränderungen in Bereichen auftreten können, die im Rahmen einer neurologischen Befunderhebung nicht zu erkennen sind und somit schwerer zu evaluieren, wurden unsere Patienten zusätzlich einer neuropsychologischen Untersuchung unterzogen.

Die Neuropsychologie ist insofern von Bedeutung, da Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Psyche oftmals so schwerwiegende Einschränkungen hervorrufen können, dass sie die Lebensqualität mehr vermindern als neurologische Defizite.

In unserer Studie traten Mikroemboli bei jedem Patienten und DWI-Läsionen bei 13 von den 26 mit dem MRI untersuchten Patienten auf, obwohl nur zwei dieser Patienten eindeutig neurologisch auffällig waren. Aufgrund der Tatsache, dass MES und ischämische Läsionen nachgewiesen wurden, besteht die Möglichkeit, dass trotz einer klinisch unauffälligen neurologischen Untersuchung bei den meisten unserer Patienten, Defizite im kognitiven Bereich vorhanden sein können.

Bakker et al. [14] fanden in ihrer Arbeit, in der sie nach kognitiven Defiziten in 18 Studien bei Patienten mit Stenosen der Karotis suchten, in 14 davon eindeutige Defizite. Die restlichen vier Studien stellten keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen fest. In 7 von 11 der dort untersuchten Studien wurden nach durchgemachter TIA persistierende kognitive Defizite beschrieben, allerdings traten auch in allen drei Studien mit asymptomatischen Patienten kognitive Defizite auf.

Auch das Ergebnis der Tromso-Studie [68] zeigte eine schlechtere neuropsychologische Funktion bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Stenose.

Anhand dieser Studien wird belegt, dass bei Abwesenheit beziehungsweise nach dem Verschwinden von neurologischen Symptomen neuropsychologische Funktionseinschränkungen bei Patienten mit Karotisstenosen bestehen können.

Eine Verbesserung der zerebralen Durchblutung könnte somit den kognitiven Leistungsabbau aufhalten, wenn nicht sogar wieder verbessern, wie dies in einer Studie von Kelly et al. [54] gezeigt wurde. Hierbei wiesen die Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose bei Zustand nach TIA eine Verbesserung von Gedächtnis und Flüssigkeit der Sprache postoperativ nach TEA auf. Eine japanische Studie an sieben Patienten fand ebenso eine Verbesserung der kortikalen Dysfunktion nach PTA [61].

Dagegen fand die Untersuchung von Lehrner et al. [58] bei 61-100% der Patienten keine Veränderungen im Vergleich der neuropsychologischen Tests vor und nach der PTA, die restlichen Patienten hatten teils Verbesserungen, teils Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in einzelnen Tests. Das Ergebnis zeigte insgesamt jedoch keine signifikante Änderung.

Bei Heyer et al. [49] in ihrer Studie an TEA-Patienten kam es hingegen zu signifikanten Verschlechterungen postoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Patienten nach LWS-Operationen.

Auch Crawley et al. [26] stellten bei einer Untersuchung an TEA- und PTA-Patienten sechs Wochen nach dem Eingriff bei 20% der TEA- und 25% der PTA-Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Funktion im Vergleich zum Vorbefund fest.

Die Studie von Diener et al. [30] an Patienten mit TEA ergab unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Funktionsbereichen. So waren im Vergleich zum präoperativen Befund, postoperativ leicht verbesserte intellektuelle Funktionen, im Gegensatz zu verschlechterten mnestischen Funktionen, nachzuweisen. Die psychomotorischen und die persönlichkeitsbezogenen Tests zeigten hingegen keine wesentlichen Unterschiede.

Wie bei Diener et al. [30] sind die Ergebnisse unserer Studie uneinheitlich.

So ergaben sich leichte nichtsignifikante Verbesserungen der Leistung nach der Intervention in sechs der neun Untertests.

Die übrigen drei Untertests zeigten eine Verschlechterung der Leistung, wobei lediglich beim verbalen Immediatgedächtnis („Zahlenspanne vorwärts“) die Verschlechterung signifikant ($p=0,038$) war. Das verbale Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“) und die Visuokonstruktion („Mosaiktest“) ergaben eine nichtsignifikante Verschlechterung der Leistungsfähigkeit.

Eine eindeutige Aussage über eine Verbesserung oder Verschlechterung der kognitiven Leistung durch eine PTA ist somit auch mit unserer Studie nicht möglich.

Man kann diese Resultate insoweit interpretieren, dass einerseits eine Verschlechterung der kognitiven Leistung durch die PTA auftreten kann, abhängig von der dabei verursachten Schädigung durch Mikroemboli. Andererseits ist eine Verbesserung der kognitiven Leistung bei denjenigen Patienten möglich, bei denen während der PTA keine Läsionen gesetzt werden und sich die Gehirnfunktion durch die verbesserte Durchblutung regenerieren kann.

Somit könnte auch - je nach Lokalisation der Ischämie - eine Verschlechterung von neuropsychologischen Funktionen im betroffenen Bereich auftreten, sowie bei demselben Patienten eine gleichzeitige Verbesserung derjenigen Gehirnfunktionen, die nicht geschädigt sind und von der verbesserten Durchblutung profitieren. Dass die zerebrale Hämodynamik und damit die Durchblutung sich nach der PTA und auch

TEA normalisiert, wurde in mehreren Studien nachgewiesen [63, 74, 82]. Auch Moftakhar et al. [69] fanden bei den meisten der untersuchten Patienten eine verbesserte Durchblutung und stellten zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen verbesserter Durchblutung und kognitiver Verbesserung fest.

Da die Verschlechterung der kognitiven Leistung mit dem Ausmaß der zerebralen Schädigung zusammenhängt, vermuteten wir einen möglichen Zusammenhang der kognitiven Leistungsverschlechterung mit der Anzahl der MES. In Studien an Patienten mit koronarer Bypass-Operation wurde bereits ein Zusammenhang zwischen der MES-Anzahl während der Operation und dem postoperativen neuropsychologischen Ergebnis festgestellt [79, 98].

Die Auswertung unserer Daten ließ jedoch keinen Zusammenhang erkennen. Dies stimmt mit einem Ergebnis aus einer Studie an TEA-Patienten [21] überein, die im Vergleich der neuropsychologischen Testung vor und nach der Operation keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl der MES und einer neuropsychologischen Änderung fand. Ebenso zeigte die Studie von Crawley et al. [26] keinen Zusammenhang zwischen MES und der neuropsychologischen Änderungen an 20 PTA- und 26 TEA-Patienten.

Bei genauer Betrachtung ist dieses Resultat gut mit den anderen Ergebnissen unserer Studie vereinbar, wobei die Anzahl der MES keinen Einfluss auf die Schwere der neurologischen Schädigung sowie der Anzahl und Größe der Läsionen hat.

Zusammenfassend lässt sich aus unseren Ergebnissen folgern, dass die Anzahl der MES nicht mit der Schwere der Durchblutungsstörungen des Gehirns zu korrelieren scheint.

Zudem kann das Resultat der neuropsychologischen Gehirnfunktionen nach der PTA individuell verschieden sein. Wie bei jedem medizinischen Eingriff ist das Auftreten von Komplikationen nicht vorhersehbar, so dass eine generelle Aussage über eine kognitive Verbesserung bzw. Verschlechterung nach der PTA nicht getroffen werden kann. Hierzu passen auch die Ergebnisse einer neueren Studie von 2007 bei der die Ergebnisse von 22 Studien nach Karotisrevaskularisationen untersucht wurden [19]. Ein einheitliches Ergebnis fand sich auch dort nicht: Acht der Studien fanden Verbesserungen, elf Studien zeigten gemischte Ergebnisse und drei Studien stellten Verschlechterungen der neurokognitiven Funktionen fest.

5.6 Korrelation MES - DWI

Da Studien an TEA-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl an MES und DWI-Läsionen nachwiesen [1, 72] andere Arbeiten bei PTA- [104] oder TEA-Patienten [16] hingegen keinen Zusammenhang fanden, untersuchten wir dies ebenfalls anhand unserer Patienten.

Unsere Ergebnisse zeigten ebenso wie in der Studie von van Heesewijk et al. [104] keine Korrelation zwischen der Anzahl an gemessenen MES und der Anzahl der in der Kernspinuntersuchung nachgewiesenen ischämischen Läsionen ($p=0,197$). Ebenso ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der MES und dem Gesamtvolumen der ischämischen Läsionen ($p=0,802$) nachweisen. Ein Rückschluss auf die Schwere ischämischer Läsionen anhand der Anzahl der MES scheint also nicht möglich zu sein. So findet man in unserer Studie bei dem Patienten mit den meisten MES (Gesamtzahl 176) keine einzige Läsion in der Kernspinuntersuchung, dagegen bei dem Patienten mit den wenigsten MES (Gesamtzahl 7) sogar 2 Läsionen in der DWI. Ähnliche Ergebnisse hatten auch Gerraty et al. [41], die nach Angiographie keinen Zusammenhang der Anzahl von MES mit neuen ischämischen Läsion in ihrer Studie feststellen konnten. Rosenkranz et al. [88] fanden ebenso keinen signifikanten Unterschied bei der MES-Anzahl beim Vergleich von Patienten nach PTA mit und ohne neu aufgetretene DWI-Läsionen, obwohl bei den Patienten mit MES prozentual mehr DWI-Läsionen auftraten (29%) als bei der Gruppe ohne MES (10%).

Eine Studie von Wolf et al. [108] an TEA-Patienten zeigte ebenso keine Korrelation zwischen der Gesamtzahl der MES und DWI-Läsionen.

Das Ergebnis aus unserer Studie, dass sich bei festgestellten DWI-Läsionen nicht signifikant mehr MES finden im Vergleich zu Patienten mit fehlenden Läsionen ($p=0,086$), scheint damit auch eher ein statistischer Fehler zu sein, und es ist zu erwarten, dass die Signifikanz bei größeren Fallzahlen weiter abnimmt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in den Untersuchungen zwischen der Prävalenz von MES und dem zerebralen Ischämierisiko hängt wohl auch damit zusammen, dass eine Unterscheidung zwischen soliden und gasförmigen Emboli mit den aktuell verwendeten Detektionsgeräten nicht möglich ist [28, 107]. In Studien wurde festgestellt, dass MES bei der Angiographie und PTA auch Lufteinschlüsse

darstellen, die durch die Katheter selbst eingebracht werden oder durch das Kontrastmittel hervorgerufen werden können [35, 41, 62].

Anhand der TCD-Aufzeichnungen ist es nicht möglich die Größe eines Embolus abschätzen zu können, da dies nur durchführbar ist, wenn seine Morphologie bekannt ist [107]. Umgekehrt kann man nur auf die Morphologie schließen wenn die Größe bekannt ist. So erzeugen gasförmige Emboli ein besonders intensives Signal, aber gleichzeitig kann dies auch ein sehr großer Embolus auslösen [81].

Die Gefährlichkeit eines Embolus ist jedoch abhängig von seiner Morphologie und Größe. So geht man davon aus, dass gasförmige Emboli weniger gefährlich sind [25, 41] und zudem ein größerer Embolus sicher mehr Schadenspotential hat als ein kleiner.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein im transkraniellen Doppler aufgezeichneter Mikroembolus nicht generell als gefährlich anzusehen ist, da in den meisten Fällen keine negativen Auswirkungen auftreten. Zudem scheinen DWI-Läsionen auch aufzutreten, wenn im transkraniellen Doppler keine MES nachgewiesen wurden, wie die Ergebnisse der Studie von Rosenkranz et al. [88] zeigen. Hierdurch wird die Bedeutung der MES für das Auftreten von DWI-Läsionen weiter abgeschwächt.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Eine häufige und schwere Komplikation bei der transkraniellen perkutanen Karotisangioplastie mit Stenting stellen zerebrale Ischämien dar. Sie werden verursacht durch arterio-arterielle Emboli, die bei der Manipulation mit Kathetern in den Gefäßen während der Intervention entstehen.

Mit der transkraniellen Dopplersonographie ist ein direkter Nachweis der intraoperativen Mikroemboli möglich.

Die vorliegende Arbeit sollte zur Klärung der Bedeutung des Auftretens und der Anzahl von Mikroemboli auf die Komplikationsrate beitragen sowie mögliche Ursachen aufdecken, die das Auftreten von MES beeinflussen.

Hierzu wurden 30 Patienten, die sich einer PTA unterzogen, in der Zeit von Dezember 2000 bis Dezember 2003 in die Studie eingeschlossen. Um die Wertigkeit von Mikroemboli zu prüfen, wurden neben deren Aufzeichnung mit dem transkraniellen Doppler, zusätzlich vor und nach der Intervention, ein diffusionsgewichtetes cMRT, sowie eine neurologische und neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Zudem wurden Risikofaktoren eines zerebrovaskulären Insultes erhoben und der Einfluss von HMG-CoA-Reduktasehemmern untersucht.

Es fand sich bei unseren Patienten eine MES-Zahl zwischen 7 und 176, der Durchschnitt lag bei 64 MES. Eine Häufung von Emboli ergab sich während den Ballondilatationen und des Stentings. Emboli traten nicht nur an der behandelten Seite auf, sondern konnten in geringer Zahl auch auf der Gegenseite nachgewiesen werden.

Bei den erhobenen Risikofaktoren zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit der Anzahl der MES für den Nikotinkonsum, ein negativer für die KHK. Bei den übrigen Risikofaktoren war kein Zusammenhang festzustellen. Bei einer vorhandenen Statineinnahme fanden sich weniger Mikroemboli mit einer Tendenz zur Signifikanz. Insgesamt hatten 16,7% der Patienten neue neurologische Defizite, eindeutig fokalneurologische Ausfälle 24h nach der PTA waren bei 6,7% der Patienten nachweisbar. Die neurologischen und neuropsychologischen Ergebnisse standen nicht im Zusammenhang mit der Anzahl der MES. Auch bei der Untersuchung der im

DWI neu aufgetretenen Läsionen ließ sich kein Zusammenhang mit den MES erkennen.

Unsere Arbeit zeigt, dass MES während einer PTA vorhanden sind und bei bestimmten Vorgängen gehäuft auftreten. Das Auftreten von Mikroemboli scheint mit der Stabilität und Vulnerabilität von atherosklerotischen Plaques zusammenzuhängen. Ein Einfluss auf die Plaquestabilität und zwar im positiven Sinn wiesen nach unseren Ergebnissen die Statine auf, der Nikotinabusus dagegen scheint die Instabilität der Plaques zu vergrößern.

Weiterhin fiel auf, dass die Emboli nicht nur von der behandelten Stenose ausgehen, sondern während dem Einführen der Katheter auch aus Wandveränderungen der Aorta stammen können und somit eine Embolisation auch über Gefäße der Gegenseite oder die Vertebralarterien möglich ist.

Die Ergebnisse der neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass ein Mikroembolus nicht eindeutig als gefährlich zu werten ist. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Mikroemboli und dem Schweregrad der Komplikationen.

Hierzu passt auch der fehlende Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der DWI-Untersuchung und der Anzahl der MES. Dies könnte mit der Morphologie und der Größe der Emboli zusammenzuhängen, da MES nicht nur aus festen Partikeln bestehen, sondern auch Lufteinschlüsse darstellen können, was man im TCD nicht unterscheiden kann.

Weiterhin lässt sich aus dieser Arbeit folgern, dass durch eine PTA nicht prinzipiell auf neuropsychologische Funktionsdefizite oder -verbesserungen geschlossen werden kann. Verbesserungen und Verschlechterungen treten individuell auf, je nach Lokalisation der ischämischen Läsion beziehungsweise von der verbesserten Durchblutung profitierenden Hirnarealen.

Die Embolidetektion stellt somit eine Möglichkeit dar, die Anzahl der Emboli zu messen und damit prädisponierende Faktoren für das Auftreten von MES feststellen zu können.

Es ist jedoch nicht möglich durch die Anzahl der MES auf die Schwere auftretender Komplikationen zu schließen. Somit ist die Embolidetektion als Messmethode zur Einschätzung von Komplikationen aktuell nicht geeignet und scheint bisher häufig

überbewertet worden sein.

Dies könnte sich ändern, wenn es möglich wird anhand der transkraniellen Embolidetektion zwischen soliden und gasförmigen MES unterscheiden zu können und zusätzlich ihre Größe zu bestimmen, um somit das Gefahrenpotential eines Embolus besser einschätzen zu können.

7. Literaturverzeichnis

- [1] 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; 31:963-969
- [2] Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlassaker CJ, Moll FL, Vermeulen FE, Algra A, Spencer MP. Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 2000; 31: 1817-1823
- [3] Ackerstaff RG, Vos JA; Antonius Carotid Endarterectomy, Angioplasty, and Stenting Group. TCD-detected cerebral embolism in carotid endarterectomy versus angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 55-59
- [4] Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993, 24: 35-41
- [5] Ahari A, Bergqvist D, Troeng T, Elfström J, Hedberg B, Ljungström K, Norgren L, Ortenwall P. Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy - a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18(2): 122-126
- [6] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LTT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007
- [7] Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect on the distal-balloon protection system on microembolisation during carotid stenting. *Circulation* 2001; 104: 1999-2001
- [8] Amarenco P, Lavallée P, Touboul P-J. Stroke prevention, blood cholesterol and statins. *Lancet Neurology* 2004; 3: 271-278
- [9] Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention. Disappointment and hope. *Circulation* 2004; 109 (suppl III): 44-49

- [10] Antonius Carotid Endarterectomy, Angioplasty, and Stenting Study Group. Transcranial doppler monitoring in angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. *J Endovasc Ther.* 2003; 10: 702-710
- [11] Aranow HD, Shishehbor M, Davis DL, Katzan IL, Bhatt DL, Bajzer CT, Abou-Chebl A, Derk KW, Whitlow PL, Yadav JS. Leukocyte count predicts microembolic doppler signals during carotid stenting. A link between inflammation and embolization. *Stroke* 2005; 26: 1910-1914
- [12] Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Dimitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-228
- [13] Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 136-145
- [14] Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, Kapelle LJ. Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systemic review of the literature. *J Neurol* 2000; 247: 669-676
- [15] Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Is diabetes a risk factor for carotid endarterectomy? A prospective study. *Surgery* 2001; 129(2): 146-152
- [16] Barth A, Remonda L, Lövblad KO, Schroth G, Seiler RW. Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke* 2000; 31(8): 1824-1828
- [17] Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 1594-1597
- [18] Berger K. Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss W-D. *Der Schlaganfall. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen.* Steinkopff Verlag Darmstadt, 1. Auflage 2001, 123-149
- [19] Bermann L, Pietrzak RH, Mayes L. Neurocognitive changes after carotid revascularization: a review of the current literature. *Journal of Psychosomatic*

Research 2007; 63 (6): 599-612

- [20] Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-950
- [21] Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29(3): 262-268
- [22] 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: 791-795
- [23] Buyington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425
- [24] Cloft HJ. Angioplasty and stenting of the carotid artery. *Applied Radiology* 2001; July: 23-28
- [25] Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997; 28: 2460-2464
- [26] 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): 1329-1334
- [27] Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5): 1294-1304
- [28] Del Sette M, Angeli S, Gandolfo C: Transcranial Doppler detection of microembolic signals: a review. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 155-159
- [29] Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; 28(11): 1615-1622
- [30] Diener HC, Hamster W, Seboldt H. Neuropsychological functions after carotid endarterectomy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*

- 2004; 234: 69-73
- [31] Diener HC. Klinik und Therapie zerebraler Durchblutungsstörungen. 2. neubearbeitete Auflage VCH Verlag Weinheim - Basel (Schweiz) - Cambridge - New York 1993: 85-90
- [32] Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. überarbeitete Auflage Thieme Verlag Stuttgart 2008: 261-287
- [33] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654-670
- [34] Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801-1807
- [35] Eckert R, Thie A, Valdueza J, Zanella F, Zeumer H. Transcranial doppler sonographic monitoring during percutaneous transluminal angioplasty of the internal carotid artery. *Neuroradiology* 1997; 39: 229-234
- [36] Eckstein HH, Heider P, Wolf O. Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau. *Deutsches Ärzteblatt* 08.10.2004; 101(41): A-2753/B-2321/C-2227
- [37] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 893-902
- [38] 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: 1729-1737
- [39] 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: 1435-1439
- [40] Gaunt ME. Transcranial doppler: preventing stroke during carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80: 377-387

- [41] Gerraty RP, Bowser DN, Infeld B, Mitchell PJ, Davis SM: Microemboli during carotid angiography. Association with stroke risk factors or subsequent magnetic resonance imaging changes? *Stroke* 1996; 27(9): 1543-1547
- [42] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler E. Carotid artery stenosis: Gray-scale and doppler US diagnosis - Society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Radiology* 2003. 229(2): 340-346
- [43] Grüntzig A, Hopff H. Perkutane Rekanalisation arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2502-2505
- [44] Gurm HS, Yadav JS, Favad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358:1572-1579
- [45] Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, Grandin C, Verhelst R, Peeters A, Cosnard G. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: Results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg* 2005; 42: 847-853
- [46] Hartje W. Klinische Neuropsychologie. In: Kunze K. *Praxis der Neurologie*. Thieme Verlag Stuttgart – New York, 2. vollständig überarbeitete Auflage 1999, 789-809
- [47] Hauth EAM, Jansen C, Drescher R, Schwarz M, Rorsting M, Jaeger HJ, Mathias KD. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2336-2341
- [48] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
- [49] Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, Todd GJ, McCormick PC, McMurtry JG, Quest DO, Stern Y, Lazar RM, Connolly ES. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 2002; 59(2): 217-222
- [50] Igel M, Sudhop T, von Bergmann K: Nichtlipidsenkende Effekte von Statinen. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(6): 352-356

- [51] Kang S, Wu Y, Li X: Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 177: 433-442
- [52] Kangavari S. Smoking increases inflammation and metalloproteinase expression in human carotid atherosclerotic plaques. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2004; 9(4): 291-298
- [53] Keidar S, Aviram M, Maor I, Oiknine J, Brook JG. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38(6): 513-519
- [54] Kelly MP, Garron DC, Javid H. Carotid artery disease, carotid endarterectomy and behavior. *Arch Neurol* 1980; 37: 743-748
- [55] Kuhan G, Gardiner ED, Abidia AF, Chetter IC, Renwick PM, Johnson BF, Wilkinson AR, McCollum PT. Risk modelling study for carotid endarterectomy. *British Journal of Surgery* 2001; 88(12): 1590-1594
- [56] Lang W, Willfort A, Nasel C, Lalouschek W. Indikationen und Embolie-Monitoring bei lumeneröffnenden Therapien der A. carotis. *Radiologe* 2000; 40: 792-797
- [57] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97(12): 1129-1135
- [58] Lehrner J, Willfort A, Mlekusch I, Guttman G, Minar E, Ahmadi R, Lalouschek W, Deecke L, Lang W. Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 859-866
- [59] Lövblad KO, Pluschke W, Remonda L, Gruber-Wiest D, Do DD, Barth A, Kniemeyer HW, Bassetti C, Mattle HP, Schroth G. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 2000; 42: 134-138
- [60] Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen.* Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 14. komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage 1999, 191-194
- [61] Maeshima S, Terada T, Naka D, Yokote H, Ozaki F, Nakakita K, Itakura T, Komai N. The effect on higher cortical dysfunction of percutaneous transluminal angioplasty for internal carotid artery stenosis. *No Shinkei Geka*

- 1995; 23(11): 971-976
- [62] Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty: Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 1994; 25(12): 2403-2406
- [63] Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Taylor R, Brown MM: Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty. *Stroke* 1996; 27: 612-616
- [64] Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-1671
- [65] Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G; EVA-3S investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 885-892
- [66] Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. *Circulation* 2001; 103: 2171-2175
- [67] Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS, Vitek JJ. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 1998; 97: 1239-1245
- [68] Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso study. *Neurology* 2004; 62: 695-701
- [69] Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB, Hussain S, Rajpal S, Cook T, Geraghty M, Aagaard-Kienitz B, Turski PA, Newman GC. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *American Journal of Neuroradiology* 2005; 26: 1772-1780
- [70] Mosso M, Baumgartner RW. Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130:1226-1230

- [71] Müller M, Ciccotti P, Axmann C, Kreissler-Haag D. Embolic cerebral ischemia in carotid surgery: a model for human embolic stroke? *Med Sci Monit* 2003; 9(10): CR411-416
- [72] Müller 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: 47-54
- [73] Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500
- [74] Niesen WD, Rosenkranz M, Eckert B, Meissner M, Weiller C, Sliwka U. Hemodynamic changes of the cerebral circulation after stent-protected carotid angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1162-1167
- [75] Orlandi G, Fanucchi S, Fioretti C, Acerbi G, Puglioli M, Padolecchia R, Sartucci F, Murri L. Characteristics of cerebral microembolism during carotid stenting and angioplasty alone. *Arch Neurol* 2001; 58: 1410-1413
- [76] Plecha EJ, King TA, Pitluk HC, Rubin JR. Risk assessment in patients undergoing carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1993; 1(1): 30-32
- [77] Poppert H, Wolf O, Theiss W, Heider P, Hollweck R, Schmidt-Thieme T, Einsiedel H, Winbeck K, Sander D. Auftreten embolischer Infarke während einer PTA oder TEA von Stenosen der A. carotis interna: Eine Risikoanalyse. *Akt Neurol* 2004; 31: S1P587
- [78] Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653
- [79] 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: 1393-1399
- [80] Qureshi AI, Luft AR, Janardhan V, Suri MF, Sharma M, Lanzino G, Wakhloo AK, Gutermann LR, Hopkins N. Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2000; 31: 376

- [81] Reinecke H, Nabavi DG, Allroggen A, Droste DW, Breithardt, G, Ringelstein EB. Detektion zirkulierender cerebraler Mikroemboli mittels transkranieller Dopplersonographie. *Z Kardiol* 2001; 90: 43-51
- [82] Reinhard M, Roth M, Müller T, Guschlbauer B, Timmer J, Czosnyka M, Hetzel A: Effect of carotid endarterectomy or stenting on impairment of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke* 2004; 35: 1381-1387
- [83] Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, Darozinski BJ, Sotak CH, Fisher M. Multislice diffusion mapping for 3-D evolution of cerebral ischemia in a rat stroke model. *Neurology* 1995; 45: 172-177
- [84] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 359;21: 2195-2207
- [85] Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Ewans 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: 725-729
- [86] Ringelstein EB. Risikofaktoren und Primärprävention. In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. *Neurologie in Praxis und Klinik. Band 1.* Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage 1999, 318-330
- [87] Roberts TP, Vexler Z, Derugin N, Moseley ME, Kucharczyk J. High-speed MR imaging of ischemic brain injury following stenosis of the middle cerebral artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 940-946
- [88] Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, Kucinski T, Röther J, Zeumer H, Weiller C, Sliwka U. The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 157-161
- [89] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 336: 1001-1009
- [90] Salenius JP, Harju E, Riekkinen H. Early cerebral complications in carotid

- endarterectomy: risk factors. *J Cardiovasc Surg* 1990; 31(2): 162-167
- [91] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- [92] Schreiber AK, Haberl RL. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren. In: Hamann GF, Siebler M, von Scheidt W. Schlaganfall. Klinik, Diagnostik, Therapie. Interdisziplinäres Handbuch. Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg, 2002, 46-67
- [93] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien JM; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158
- [94] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630
- [95] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
- [96] Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW. Diffusion weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 1998; 29: 133-136
- [97] Spencer MP. Transcranial doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997; 28: 685-691
- [98] Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 113-119
- [99] The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and the risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate

- hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110-121
- [100] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
- [101] The Space Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 1239-1247
- [102] The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559
- [103] Urbach H, Flacke S. Computertomographie und Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall. In: Hartmann A, Heiss WD. *Der Schlaganfall. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Steinkopff Verlag Darmstadt, 1. Auflage 2001, 167-195
- [104] Van Heeswijk HP, Vos JA, Louwse ES, van den Berg JC, Overtoom TT, Ernst SM, Mauser HW, Moll FL, Ackerstaff RG. New Brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 2002; 224: 361-365
- [105] Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30(9): 1969-1973
- [106] Widder B. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Springer, 5. Auflage 1999, 392-393
- [107] Widder B, Görtler M. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Springer Verlag Berlin - Heidelberg, 6. erweiterte und überarbeitete Auflage 2004, 295-306
- [108] Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Sander D, Greil O, Weiss W, Hanke M, Eckstein HH. Microembolic signals detected by transcranial doppler sonography during carotid endarterectomy and correlation with serial diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2004; 35: 373-375
- [109] Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989; 20 1460-1465

[110] Zanella F. Interventionelle Neuroradiologie an Gehirn und Rückenmark. In: Hartmann A, Heiss W-D. Der Schlaganfall. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Steinkopff Verlag Darmstadt, 1. Auflage 2001, 197- 215

8. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum	14.02.1978
Geburtsort	Bayreuth
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulische Ausbildung

1984 - 1988	Grundschule in Bayreuth und Marktheidenfeld
1988 - 1995	Balthasar-Neumann-Gymnasium in Marktheidenfeld
1995 - 1997	Franz-Ludwig-von-Erthal-Gymnasium in Lohr
1997	Abitur

Universitäre Ausbildung

10/1998 - 04/1999	Studium der Humanmedizin an der Università di Bologna, Italien
04/1999 - 04/2001	Studium der Humanmedizin an der J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt
04/2001	Ärztliche Vorprüfung in Frankfurt am Main
04/2001- 10/2005	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität, München
04/2002	1. Staatsexamen in München
04/2004	2. Staatsexamen in München
10/2005	3. Staatsexamen in München

Famulaturen

08/2001	Chirurgische Klinik Innenstadt, München
09/2002	Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italien; Gastroenterologie
02/2003	Praxis für Allgemeinmedizin, Umweltmedizin und Naturheilverfahren, Dr. med. Hess, München

08/2003 Port Shepstone Hospital, Port Shepstone, Südafrika;
Pädiatrie, Anästhesie, Geburtshilfe, Notaufnahme

Praktisches Jahr

10/2004 - 02/2005 Innere Medizin: Spital Wattwil, Schweiz
02/2005 - 06/2005 Chirurgie: Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italien
06/2005 - 09/2005 Dermatologie: Klinik am Biederstein, München

Beruflicher Werdegang

01/2006 - 12/2007 Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin,
Regionalspital Wattwil, Schweiz
Seit 06/2008 Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, Ospedale
regionale di Lugano, Sede Civico, Schweiz

9. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dirk Sander danke ich sehr herzlich für die Themenstellung dieser Arbeit und die Möglichkeit mit seiner Mithilfe promovieren zu können.

Herrn Dr. med. Holger Poppert danke ich für die gute Betreuung während dieser Arbeit und seines persönlichen Einsatzes bei den Transporten des Dopplergerätes und seiner Doktoranden zwischen der neurologischen Klinik und dem Deutschen Herzzentrum.

Allen Mitarbeitern bei den Interventionen, insbesondere Herrn Professor Dr. med. Wolfram Theiss, Herrn Dr. med. Martin Lampen und Herrn Dr. med. Stefan Martinoff, danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung.

Frau Barbara Heldmann danke ich für die Zusammenstellung der neuropsychologischen Testreihe und die Betreuung der Auswertung.

Frau Regina Hollweck danke ich für die gute Unterstützung bei allen statistischen Problemen.

Jutta Reidt danke ich für die Freundschaft, die unser Studium und diese gemeinsame Arbeit begleitet hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die vielfältige Unterstützung während meines Studiums.