

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Die periprozedurale Embolie bei perkutaner transluminaler Angioplastie  
(PTA) und Stenting der Arteria carotis interna: Risikofaktoren,  
neurologische und kognitive Beeinträchtigung in Abhängigkeit zur  
diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI)

Jutta Hubertina Ockert

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 der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander

2. Univ.-Prof. Dr. H. Berger

Die Dissertation wurde am 15.06.2009 bei der Technischen Universität eingereicht und durch  
die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
1.2 Ätiologische Grundlagen der Karotisstenose .....	6
1.4 Klinische und bildgebende Diagnostik der Karotisstenose .....	7
1.5 Therapie der Karotisstenose .....	8
1.4 Neuropsychologische Folgeerscheinungen nach einem Schlaganfall .....	10
2. Ziel der Untersuchung .....	11
3. Material und Methoden .....	12
3.1 Patienten .....	12
3.2 Ablauf der Studie .....	12
3.3 Erhebung der Risikofaktoren .....	13
3.4 Standardisierte neurologische Untersuchung .....	14
3.5 Neuropsychologische Untersuchung .....	15
3.5.1 Wortliste .....	15
3.5.2 Zahlenverbindungstest .....	15
3.5.3 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts .....	16
3.5.4 Blockspanne vorwärts und rückwärts .....	16
3.5.5 Mosaiktest .....	16
3.5.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest .....	17
3.5.7 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest .....	17
3.5.8 Auswertung der Testreihen .....	17
3.6 Duplexsonographische Einteilung der Karotisstenose .....	18
3.7 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) .....	19
3.8 Definition der akuten ischämischen Läsion .....	20
3.9 Intervention .....	21
3.10 Statistik .....	23

4. Ergebnisse.....	24
4.1 Risikofaktoren .....	25
4.3 Stenosegrad.....	28
4.4 Neurologisches Defizit .....	29
4.5 Neuropsychologische Untersuchung .....	30
5. Diskussion .....	33
5.1 Korrelation DWI – Risikofaktoren .....	34
5.3 Korrelation DWI – Stenosegrad .....	39
5.4 Korrelation DWI – neurologisches Defizit.....	41
5.4 Korrelation DWI – Neuropsychologie .....	42
6. Zusammenfassung .....	46
7. Literaturverzeichnis.....	48
8. Danksagung.....	63
9. Lebenslauf .....	64

## 1. Einleitung

Mit einer Inzidenz von ca. 170-200 pro 100.000 Einwohner stellt der Schlaganfall in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste neurologische Erkrankung dar [63]. Die Schlaganfall-Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an, so treten mehr als 50% aller Schlaganfälle in der Bevölkerungsgruppe der über 75-Jährigen auf. Vor dem Hintergrund der „alternden Bevölkerung“ stellt die Tatsache, dass 24 bis 53% der Schlaganfall-Patienten nach dem Erstereignis abhängig von fremder Hilfe sind [22, 64, 116] nicht nur ein medizinisches sondern auch ein sozio-ökonomisches Problem dar. Die Letalität des Schlaganfalls beträgt rund 11% und steht nach den Herzerkrankungen und karzinomatösen Erkrankungen, an 3. Stelle der Todesursachen in Deutschland [116].

Den Hauptanteil stellen mit etwa 85% ischämisch bedingte Schlaganfälle (Hirnfarkt) dar, wohingegen spontane intrakranielle Blutungen 10 bis 15% ausmachen und andere Ursachen wie z.B. Hirnvenenthrombosen eine untergeordnete Rolle spielen [63].

Auf Grundlage der TOAST-Klassifikation lassen sich ätiologische Untergruppen des Hirnfarktes unterscheiden [9]:

- Atherosklerose: Thrombose oder Embolie durch eine atherosklerotische Stenose der großen hirnversorgenden Gefäße.
- Kardioembolie: Thromboembolie aufgrund einer kardialen Streuquelle bei Vorhofflimmern, akutem Myokardinfarkt, Ersatzklappen und Endokarditiden.
- Mikroangiopathie: (Lipohyalinose) Verschluss kleiner Hirnarterien bei schlecht eingestelltem Blutdruck oder Diabetes mellitus.
- Andere Ursachen: Vaskulitiden, als Begleiterscheinung von bakteriellen Entzündungen, Gerinnungsstörungen oder Gefäßdissektionen
- Undefinierter Typ: Bei denen trotz eingehender Untersuchungen keine oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden wurden.

Etwa 20% der ischämischen Hirnfarkte werden durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße verursacht [18, 105]. Die Stenose der Arteria carotis interna nimmt hierbei eine besondere Stellung ein, da sie das kaliberstärkste Gefäß am Hals ist und die Haupteinstrombahn der Gehirndurchblutung darstellt. Aus ihrer Mündung entspringt die Arteria cerebri media, die auf der ipsilateralen Hirnhälfte über ihre verzweigten Gefäßabgänge den größten Anteil der Hirngewebsdurchblutung übernimmt.

Eine Karotisstenose kann über zwei Mechanismen symptomatisch werden: Zum einen ist eine hochgradige Karotisstenose mit einem beträchtlichen Risiko arterioarterieller Embolien atherosklerotischer Plaques und Thromben vergesellschaftet, wobei mit zunehmendem Stenosegrad auch das Risiko arterioarterieller Embolien zunimmt. Erst bei sehr hochgradiger Stenose >95% nimmt das Risiko arterioarterieller Embolien aufgrund des stark reduzierten oder fehlenden Flusses wieder ab. Zum anderen besteht beim Vorliegen einer hochgradigen Karotisstenose zusätzlich ein hämodynamisches Risiko durch die mögliche kritische Perfusionsminderung des Gehirns insbesondere bei Blutdruckabfall. Hämodynamisch verursachte Schlaganfälle werden aufgrund der guten Kollateralkreisläufe des Gehirns (Circulus arteriosus Willisii) jedoch selten beobachtet [41].

Die vorübergehenden oder bleibenden Folgen einer zerebralen Durchblutungsstörung auf der Grundlage einer symptomatischen Karotisstenose können Motorik, Sensibilität, Sprache, Gesichtsfeld, andere Aspekte der Wahrnehmung und der Kommunikation sowie auch Gedächtnis und kognitive Funktionen betreffen. Eine in der Praxis angewante Einteilung der Karotisstenose, erfolgt daher anhand von klinisch-neurologischen Symptomen in vier Schweregrade (**Tabelle 1**) [107].

<b>Stadium</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>I</b>	Asymptomatische Karotisstenose
<b>II</b>	Symptomatische Karotisstenose mit vorübergehendem neurologischen Defizit und komplette Rückbildung innerhalb von 24 Stunden frischer
<b>III</b>	Ischämischer Insult mit neurologischer Symptomatik von mehr als 24 Stunden, aber mit klinischer Restitution
<b>IV</b>	Manifester Insult mit permanent neurologischen Symptomen von unterschiedlicher Ausprägung

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung der Karotisstenose anhand klinisch-neurologischer Symptome

Grundlegend lässt sich die asymptotische Karotisstenose (Stadium I) von der symptomatischen Karotisstenose (Stadium II-IV) trennen. Eine reversible Ischämie entspricht dem Stadium II, ein bereits erlittener Schlaganfall dem Stadium IV. Dem Stadium III wird der unmittelbar drohende und der akute Schlaganfall zugeordnet. Das Risiko eines karotisbedingten Schlaganfalls beträgt bei asymptotischer Stenose mit mehr als 50-prozentiger Lumeneinengung ein bis zwei Prozent, für eine mehr als 80-prozentige Stenose zwei bis fünf Prozent pro Jahr. Die jährliche Verschlussrate einer 80- bis 99-prozentigen

Stenose beträgt mehr als zehn Prozent. In Deutschland erleiden ca. 40.000 Patienten jährlich einen Schlaganfall, welcher mit einer Karotisstenose assoziiert ist [63].

Der Entstehung einer Karotisstenose können verschiedene Ursachen zugrunde liegen, deren Kenntnis die Möglichkeit verschiedener Behandlungsansätze bietet.

## **1.2 Ätiologische Grundlagen der Karotisstenose**

Die häufigste Ursache für Gefäßveränderungen an der Arteria carotis ist die Atherosklerose. Diese manifestiert sich vor allem an der Bifurkation der Arteria carotis communis, insbesondere am Abgang der Arteria carotis interna.

Als Entstehungsmechanismen der Atherosklerose werden multifaktorielle Ursachen gesehen, insbesondere spielen inflammatorische Prozesse in der Pathogenese eine wichtige Rolle. Im Frühstadium der Atherosklerose kommt es zu einer Beeinträchtigung der Gefäßintegrität mit Ablagerung verschiedener Substanzen (z.B. Lipide) in die vorgeschädigte Gefäßwand [23, 132]. Die Aktivierung von Thrombozyten kann zu einer Ausschüttung von vasoaktiven und proinflammatorischen Substanzen führen, was einen Reizzustand an der Gefäßwand mit verursachen kann [47]. Es kommt dann zu einer Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen aus der Gefäßwand, diese locken Lymphozyten und Monozyten chemotaktisch an. Die Transmigration dieser Entzündungszellen durch die Gefäßwand wird mit Hilfe von endothelialen Adhäsionsmolekülen gesteuert, welche ebenfalls von aktivierten Zellen der Gefäßwand produziert werden. Aus den Monozyten differenzieren sich Makrophagen, die oxidierte Lipoproteine aufnehmen und dann aufgrund ihrer lichtmikroskopischen Morphologie als „Schaumzellen“ bezeichnet werden. Bei der Einwanderung dieser Zellen in die glatte Muskulatur der Gefäßwand werden Wachstumsfaktoren produziert, die zu einer Verdickung der Gefäßintima führen [23, 102]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer deutlichen Beeinträchtigung zellulärer Funktionsmechanismen (z.B. Reparationsmechanismen) und darüber hinaus zu einem Fortschreiten der Läsion mit Fibrosierung (und damit Stenosierung) sowie Atherombildung [102]. Eine gefürchtete Komplikation in diesem fortgeschrittenen Stadium ist die Plaqueruptur. Dabei kann es zur Thrombenbildung und zur kompletten Verlegung des Gefäßlumens kommen. Außerdem kann sich ein Thrombus lösen und wie oben beschrieben arteriell embolisieren. Beide Vorgänge können als pathophysiologische Grundlage für den zerebralen Insult sowie für den akuten Myokardinfarkt betrachtet werden [23, 102]. Risikofaktoren für das Auftreten einer Karotisstenose sind demnach denen des akuten Myokardinfarkts ähnlich: Nikotinabusus, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie,

Hypercholesterinämie und seltener Hyperhomocysteinämie und eine Erhöhung von Lipoprotein(a) im Serum [57].

#### ***1.4 Klinische und bildgebende Diagnostik der Karotisstenose***

Häufig wird eine Karotisstenose erst entdeckt, wenn die ersten Symptome auftreten. Hierzu zählen wie oben beschrieben z.B. eine zeitweilige Beeinträchtigung der Sehfähigkeit (Amaurosis fugax) oder der Motorik. Zu diesem Zeitpunkt liegt bereits nicht selten eine Einengung des Gefäßlumens von ca. 70 bis 80% vor.

Eine sorgfältige Anamnese, durch Erfragen bestehender arterieller Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ist unter Berücksichtigung der systemischen Entität der Atherosklerose ebenso elementarer Bestandteil der klinischen Diagnostik wie das Erfragen neurologischer Symptome sowie die allgemeine körperliche und neurologische Untersuchung. Die Auskultation der Karotiden kann bei Nachweis von Strömungsgeräuschen Hinweise auf eine Stenosierung liefern, weißt jedoch abhängig vom Untersucher eine niedrige Sensitivität auf [100].

Nicht zuletzt aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der klinischen Diagnostik werden heutzutage zur Abklärung bei Verdacht auf eine Karotisstenose bildgebende Untersuchungsverfahren zum Einsatz gebracht. Dabei stehen dem Untersucher nicht-invasive und invasive Diagnosetechniken zur Auswahl. Hierzu zählen die farbkodierte Duplexsonographie, die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) und die Angiographie auf der Basis einer Magnetresonanztomographie (MR-Angiographie) bzw. Computertomographie (CT-Angiographie). Diesen Verfahren werden unterschiedliche Rollen in der Primär- und Sekundärdiagnostik zugeschrieben und werden je nach Fragestellung angefertigt. Die wesentlichen Vorteile der Duplexsonographie sind neben der nicht-invasiven und kostengünstigen Methode, die Durchführbarkeit am Krankenbett bei guter Darstellbarkeit der Gefäßwand und -oberfläche. MR-Angiographie und CT-Angiographie sind als semi-invasiv anzusehen, da ein intravenöser Gefäßzugang notwendig ist. Sie können gegenüber der Duplexsonographie aber höhergradige und subtotale Stenosen auch mit distal engem Gefäßlumen darstellen. Der notwendige Einsatz von Kontrastmittel und der wesentlich aufwendigere Untersuchungsablauf sind dem gegenüber zu stellen. Bei der DSA wird ein Katheter in das arterielle Gefäßsystem eingeführt und Kontrastmittel an der zu beurteilenden Stelle appliziert. Sie bietet die höchste Bildqualität.

## **1.5 Therapie der Karotisstenose**

Die Therapie der Karotisstenose besteht in der Prävention des Schlaganfalls. Die konservative Therapie der Karotisstenose sieht die medikamentöse Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure = ASS) vor.

Darüber hinaus wird der medikamentösen Einstellung des Blutdrucks bei arterieller Hypertonie ein präventiver Effekt zugesprochen [34]. In den letzten Jahren konnte zudem der Nachweis erbracht werden, daß Statine, unabhängig vom ursprünglichen Cholesterinspiegel, das Schlaganfallrisiko senken [110]. Statine sind Mittel der Wahl zur Behandlung diätresistenter Hypercholesterinämien. Sie wirken vorzugsweise in der Leber, wo sie die HMG-CoA-Reduktase als geschwindigkeitsbegrenzendes Enzym der Cholesterinsynthese hemmen. Mit Aufhebung der Cholesterin-vermittelten Suppression des LDL-Rezeptorgens, steigt die Synthese von LDL-Rezeptoren, die dann vermehrt LDL aus dem Blut in die Leberzelle einschleusen und dadurch das Serumcholesterin senken. In Abhängigkeit von der Dosis werden das Gesamtcholesterin um 25 – 40%, das LDL-Cholesterin um 35-45% und die Triglyceride um 10-25% gesenkt. Das HDL-Cholesterin wird um 10 – 15% erhöht [74]. Ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel und ein erniedrigter Serum-HDL-Spiegel sind unabhängige Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall. Die protektive Wirkung eines erhöhten Serum-HDL-Spiegel bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls wird hingegen noch unterschiedlich bewertet [2, 71]. Die konservative Behandlung hat sowohl bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose als auch bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose Bedeutung [48].

Neben der konservativen Therapie existieren verschiedene operative Therapiemöglichkeiten. In der Mitte des letzten Jahrhunderts wurde die gefäßchirurgische Therapie im Sinne einer Thrombendarteriektomie (TEA) eingeführt. Dabei wird nach Freilegung der Karotidbifurkation eine Längsinzision der Arteria carotis communis und der Arteria carotis interna durchgeführt. Dann erfolgt die Dissektion der Plaqueformation. Mittlerweile ist der chirurgische Eingriff an der Arteria carotis interna eine der weltweit am häufigsten durchgeführten gefäßchirurgischen Eingriffe [86, 90]. Bei der Karotisendarteriektomie (CEA) wird der Gefäßverschluss nach Plaqueentfernung mit einer Venen- oder Kunststoffpatchplastik kombiniert. Dadurch wird der Gefäßdurchmesser unter spannungsfreier Naht erhöht und die Rate von Rezidivstenosen reduziert [37].

Mit der Einführung des doppelumigen Ballonkatheters durch Grüntzig und Hopff 1974 eröffnete sich die Möglichkeit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA). Bei diesem



interventionellen Verfahren wird ein Kunststoffballon, meist von der Leiste aus, in das stenosierte Gefäß eingebracht und dilatiert, wodurch sich das Gefäßlumen annähernd auf seine ursprüngliche Größe aufdehnen lässt.

Erste Berichte über Dilatationen der stenosierten Arteria carotis interna stammen von Kerber et al. [61] und Mullan et al. [88], jedoch war die Methode aufgrund der hohen Rate perioperativ auftretender Komplikationen umstritten. Erst die Untersuchungen einer Freiburger Arbeitsgruppe konnten zu Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts die erfolgreiche Anwendung der PTA zur Behandlung der Karotisstenose bei deutlich reduzierter Komplikationsrate nachweisen [79, 80].

Fortschritte bei der interventionellen Behandlung von Karotisstenosen konnten durch die Einführung von Stentprothesen erzielt werden. Dabei wird ein Stent in das Gefäß eingelegt, um die elastische Rückstellung des Gefäßes zu verhindern. Hierdurch konnte eine längerfristige Öffnung des Gefäßlumens im Gegensatz zur ausschließlichen Ballondilatation erreicht werden [55].

Der TEA der Arteria carotis interna konnte in verschiedenen wissenschaftlichen Studien ein Nutzen für eine bestimmte Gruppe von Patienten nachgewiesen werden. Sie hat sich somit zum etablierten Standardverfahren der operativen Behandlung entwickelt. Die stentgestützte PTA wird an den Ergebnissen der TEA gemessen und unterschiedlich beurteilt [1, 4, 7, 19]. Vor allem die im Rahmen der Angioplastie auftretenden periprozeduralen und postprozeduralen Komplikationen sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Zu den periprozeduralen Komplikationen werden im Allgemeinen Komplikationen des operativen Gefäßzugangs (z.B. Blutung, Nervenverletzung) und der Gefäßdilatation bzw. Stentimplantation (z.B. Gefäßperforation, Thromboembolie, Gefäßspasmus, unzureichende Dilatation, Okklusion der A. carotis externa) gezählt. Unter postprozeduralen Komplikationen versteht man Komplikationen, die Stunden, Tage oder Wochen nach der Intervention eintreten, wie z.B. verzögerte Embolie durch einen gelockerte Gefäßplaque, Reokklusion und Bradykardie [120].

Gerade bei der PTA der Arteria carotis interna ist die Auslösung einer zerebraler Ischämie durch einen embolischen Verschluss eines Hirngefäßes als eine schwerwiegende Komplikation neben der Karotidisdissektion zu nennen [123]. Häufigste Ursache einer Ischämie im Rahmen einer PTA ist das thromboembolische Ereignis aufgrund der Manipulation an der Gefäßwand. Dabei kann eine im Rahmen der Intervention ausgelöste Embolie zu den gleichen neurologischen Funktionsausfällen führen, wie oben beschrieben. Eine Methode die Gehirndurchblutung während einer PTA zu schützen, wird in der Anwendung von Filtersystemen gesehen, die distal der Stenose platziert werden können. Bei

der Gefäßdilataion losgelöste Embolien werden durch den Filter aufgefangen und können am Ende der Intervention unter Bergung des Filters sicher aus dem Gefäßsystem entfernt werden. Ein reduzierter Blutfluss distal des Filters und die Gefahr der Stentthrombosierung zählen zu den Nachteilen des Verfahrens. Die Umkehr des Blutflusses während der Intervention ist eine weitere Möglichkeit der Embolieprotektion. Beide Verfahren werden in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert [33, 43, 101].

Heutzutage können Emboli objektiv erfasst werden. Periprozedural können Emboli als mikroembolische Signale (MES) mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) dargestellt werden. Postprozedural lassen sich Embolien innerhalb weniger Stunden in der diffusionsgewichteten Kernspintomographie (DWI) nachweisen. Dieses Verfahren ist derart sensitiv, dass sogar kleine Embolien als Läsion in der DWI darstellbar sind, die mit den gängigen neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungsverfahren nicht nachweisbar sind, d.h. klinisch inapparent bleiben. Solche DWI-Läsionen werden als „stumme Läsionen“ bezeichnet.

Die Indikation zur operativen bzw. interventionellen Behandlung einer symptomatischen Karotisstenose wird neben dem prozentualen Verschluss auch anhand der unmittelbaren Gefährdung für einen Schlaganfall gestellt. Hierbei spricht man von dem Risikoprofil eines Patienten. Ein hohes Schlaganfallrisiko bieten alte Patienten (>75 Jahre), Patienten männlichen Geschlechts, Patienten mit kürzlich zuvor erlittenem Schlaganfall (< 3 Monaten) mit hemisphärischer Symptomatik und nicht-mikroangiopathischer Pathogenese [105].

#### ***1.4 Neuropsychologische Folgeerscheinungen nach einem Schlaganfall***

Gegenstand der klinischen Neuropsychologie sind Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung mit Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems. Die Neuropsychologie befasst sich mit Prozessen der Wahrnehmung, der Motorik, der Aufmerksamkeit, des Gedächtnis und höherer kognitiver Funktionen.

Die vorübergehenden oder bleibenden Folgen einer zerebralen Ischämie können wie oben genannt Motorik, Sensibilität, Sprache, Gesichtsfeld, andere Aspekte der Wahrnehmung und der Kommunikation sowie Gedächtnis und kognitive Funktionen betreffen. Somit kann die Störung einzelner oder mehrerer Funktionen zum Teil tiefgreifende psychische Veränderungen nach sich ziehen.

1964 wurde zum ersten Mal ein möglicher Zusammenhang zwischen der stenosierten Arteria carotis interna und einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit beschrieben [131].

Im weiteren Verlauf konnten auch andere Studien diesen Zusammenhang bestätigen [54, 60, 84]. Unklar ist jedoch, ob die während einer PTA ausgelösten Embolien zu einer Beeinträchtigung der neuropsychologischen und kognitiven Leistungsfähigkeit führen.

## **2. Ziel der Untersuchung**

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der Arteria carotis interna ist aufgrund der geringen Belastung für den Patienten, dem diskreten Operationstrauma, der Verzichtbarkeit auf eine Narkose, der kostengünstigen Durchführung und wegen eines kurzen stationären Aufenthalts eine viel versprechende Alternative zu den gängigen operativen Behandlungsmethoden der Karotisstenose.

Das Auslösen einer zerebrovaskulären Embolie während der interventionellen Therapie der Karotisstenose mittels PTA stellt ein Operationsrisiko dar. Nicht zuletzt aufgrund dieser periprozeduralen und postprozeduralen Komplikation wird der Einsatz der PTA gegenüber anderen Verfahren der Karotissanierung in Frage gestellt.

Ziel der Studie war es erstens, mit Hilfe einer prä- und postprozedural durchgeführten diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI), periprozedural auftretende zerebrovaskuläre Embolien zu quantifizieren.

Zweitens sollte untersucht werden, ob das kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten mit dem Auftreten periprozeduraler Emboli korreliert und ob die Fortführung der Einnahme von Statinmedikamenten bei Patienten mit Hyperlipidämie das Risiko für periprozedurale Embolien reduziert.

Drittens sollte anhand prä- und postprozedural durchgeführter neurologischer und neuropsychologischer Untersuchungen geklärt werden, ob interventionell bedingte Embolien ein neurologisches Defizit bzw. eine Beeinträchtigung der neuropsychologischen und kognitiven Leistungsfähigkeit hervorrufen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

In die vorliegende prospektive Untersuchung wurden 51 Patienten (16 Frauen, mittleres Alter 69,8 Jahre) mit einer Karotisstenose eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte am Deutschen Herzzentrum München und am Gefäßzentrum des Klinikums rechts der Isar, der Technischen Universität München, wo zuvor die Stenose der Arteria carotis interna durch eine Duplexsonographie diagnostiziert wurde, und Befunde zu Dauer und Ursache der Karotisstenose erhoben wurden. In 20 Fällen (39,2%) lag eine klinisch-symptomatische Karotisstenose (bis 6 Monate vor Intervention) vor. Bei allen Patienten war die Karotisstenose durch eine Atherosklerose verursacht.

Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einwilligung zur PTA und zur Teilnahme an der Studie, welche durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München geprüft und zugelassen wurde.

#### 3.2 Ablauf der Studie

Alle Patienten wurden einen Tag vor und nach der Intervention durch ein und denselben Assistenzarzt für Neurologie hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren anamnestiziert und einer standardisierten neurologischen Untersuchung unterzogen. Dabei blieben dem Arzt sämtliche zuvor erhobenen Befunde vorenthalten um die Untersuchung zu verblinden. Durchgeführt wurde dies in der Neurologischen Klinik (Direktor: Herr Prof. Dr. B. Conrad) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Zusätzlich erfolgte einen Tag vor und einen Tag nach der Intervention eine diffusionsgewichtete MRT-Aufnahme (DWI). Zur Veranschaulichung des zeitlichen Untersuchungsablaufs dient **Tabelle 2**:

1 Tag vor PTA	PTA	1 Tag nach PTA	8 Wochen nach PTA
DWI Neurologische Untersuchung Neuropsychologische Untersuchung		DWI Neurologische Untersuchung	Neuropsychologische Untersuchung

**Tabelle 2:** Zeitlicher Ablauf der Studie

### **3.3 Erhebung der Risikofaktoren**

Anhand vorbestehender Erkrankungen und einer orientierenden körperlichen Untersuchung wurde das Risikoprofil aller Patienten bestimmt. Folgende Erkrankungen wurden dafür erfasst:

- Koronare Herzkrankheit (KHK):

Myokardinfarkt oder Angina pectoris in der Anamnese, Koronararterienbypass oder ein pathologisches EKG

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK):

*Stadieneinteilung nach Fontaine und Ratschow*

Stadium I: Vorhandene Atherosklerose ohne klinische Symptome

Stadium IIa: Claudication intermittens. Schmerzfreie Gehstrecke > 200 m.

Stadium IIb: Claudication intermittens. Schmerzfreie Gehstrecke < 200 m.

Stadium III: Schmerzen in Ruhe

Stadium IV: Wundheilungsstörung, Gangrän oder Ulcus am Fuß oder Unterschenkel

- Arterieller Hypertonus:

systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg in sitzender Position oder eine bestehende antihypertensive Medikation

- Nikotinabusus:

aktuell oder anamnestisch

- Hyperlipidämie:

Nüchtern-Cholesterinspiegel  $\geq 240$  mg/dl oder LDL-Cholesterinspiegel  $\geq 190$  mg/dl oder Triglyzeridspiegel  $\geq 200$  mg/dl oder eine bestehende lipidsenkende Medikation

- Diabetes mellitus nicht-/insulinpflichtig (NIDDM/IDDM):

Nüchtern-Blutzuckerwerte  $\geq 126$  mg/dl oder Blutzuckerwerte  $\geq 200$  mg/dl im Tagesverlauf oder eine bestehende blutzuckersenkende Medikation

- Vorhofflimmern:

Anamnestisch bekannt paroxysmal oder chronisch, bzw. ein pathologisches EKG

- Statinmedikation:

Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern bei Einschluss in die Studie. Die Gabe des entsprechenden Statins aus der Dauermedikation wurde für den Zeitraum der Untersuchung fortgeführt.

### 3.4 Standardisierte neurologische Untersuchung

Folgende neurologische Funktionen wurden einen Tag vor und einen Tag nach der Intervention geprüft (**Tabelle 3**):

	<b>Neurologischer Normalbefund</b>
<b>Kopf / HWS</b>	Kein Klopfschmerz über der Kalotte, Nervenaustrittspunkte nicht druckschmerzhaft. HWS frei beweglich
<b>Hirnnerven (orientierend)</b>	
<b>II</b>	Gesichtsfeld fingerperimetrisch intakt
<b>III, IV, VI</b>	Lidspalten seitengleich, Bulbi nach Stellung und Motorik regelrecht. Pupillen isokor, mittelweit, prompte Reaktion auf Lichteinfall (direkt, konsensuell) und Naheinstellung (Konvergenz)
<b>V</b>	Gesichtssensibilität ungestört
<b>VII</b>	Gesichtsmuskulatur mimisch und willkürlich intakt
<b>IX, X</b>	Gaumensegel seitengleich innerviert. Uvula mittelständig
<b>XII</b>	Die Zunge wird gerade herausgestreckt
<b>Motorik</b>	Rechts- / Linkshänder mit seitengleicher uneingeschränkter Kraftentfaltung. Keine Absinktendenz der Extremitäten im Vorhalteversuch
<b>Reflexe</b>	Seitengleich lebhaft physiologische Eigenreflexe. Keine pathologischen Fremdreflexe
<b>Sensibilität</b>	Berührungs- und Schmerzempfindung intakt

**Tabelle 3:** Ablauf der neurologischen Untersuchung nach einem standardisierten Untersuchungskatalog [77].

### **3.5 Neuropsychologische Untersuchung**

Bei allen Patienten wurde ein Tag vor dem Eingriff und acht Wochen danach eine Reihe von neuropsychologischen Tests durchgeführt. Dabei sollten kognitive Veränderungen, die im Rahmen der PTA entstanden, erfasst werden. Diese Untersuchungsreihe sollte vor allem Ausfälle im Bereich von Koordination und kognitiver Leistung aufdecken, die durch die neurologische Untersuchung nicht erfasst wurden.

Zur Prüfung von Gedächtnisleistung (Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis), kognitiver Schnelligkeit, Konzentrationsfähigkeit, Koordination, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit, Wortflüssigkeit und Intelligenz kamen die im Folgenden beschriebenen Tests zur Anwendung. Die neuropsychologische Untersuchung bestehend aus sieben Untertests wurde an der Psychiatrischen Klinik (Direktor: Hr. Prof. Dr. H. Förstl) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in der Abteilung für Neuropsychologie durch Frau Dipl. Psych. B. Heldmann erstellt.

#### **3.5.1 Wortliste**

Eine vorgeschriebene Wortliste mit acht Wörtern wird dem Patienten in einem festgelegten Tempo vorgelesen. Der Patient wird unmittelbar danach aufgefordert, so viele Wörter wie möglich zu reproduzieren. Ohne davon zu wissen, wird der Patient nach zwanzig bis dreißig Minuten erneut aufgefordert die Wortliste nochmals zu wiederholen. Die Wörter wurden ihm davor nicht noch einmal vorgetragen. Direkt im Anschluss an diese zweite Reproduktionsprüfung erfolgt die Wiedererkennungsprüfung. Zu den anfänglich vorgetragenen acht Wörtern kommen acht Distraktoren dazu, diese Wortliste wird dem Patienten vorgelesen, wobei dieser durch Zuordnung der Wörter die ursprüngliche Wortliste wieder erkennt. Mit diesem Test wird die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, die Lernleistungen sowie die Leistungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses evaluiert [93].

#### **3.5.2 Zahlenverbindungstest**

Der Zahlenverbindungstest ermöglicht die Prüfung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit und der visuellen Orientierung. Außerdem kann auch „das kurze Behalten“, wie es für das Merken von kurz wahrgenommenen Zahlen notwendig ist, geprüft werden.

Zu diesem Test gehören insgesamt fünf Zahlenmatrizen. Die ersten drei dienen der Einarbeitung des Patienten, sie enthalten 13, 16 bzw. 20 Zahlen, die verbunden werden

müssen. Bei den letzten beiden Matrizen, die jeweils 30 zu verbindende Zahlen beinhalten wird die Zeit gestoppt, die der Patient benötigt um diese mit einem Stift in einer Reihe von 1 bis 30 zu verbinden [94].

### **3.5.3 Zahlenspanne vorwärts und rückwärts**

Bei diesem Test muss der Patient Zahlen nachsprechen. So kann die kurzfristige verbale Merkfähigkeit geprüft werden. Im Verlauf der Untersuchung werden dem Patienten in einem festgelegten Tempo, Zahlen aufgesagt. Begonnen wird mit einer Sequenz von drei Zahlen, die der Patient sofort in der gleichen Reihenfolge wiederholen soll. Es werden immer zwei Durchgänge mit der gleichen Anzahl von Zahlen durchgeführt, danach kommt eine neue Runde mit einer weiteren Zahl. Der Test endet bei einer Zahlensequenz von neun Zahlen oder, wenn der Patient davor in zwei aufeinander folgenden Zahlenreihen einen Fehler gemacht hat.

Im zweiten Teil dieses Tests muss der Patient die ihm angebotenen Sequenzen in umgekehrter Reihenfolge wiederholen, beginnend mit zwei Zahlen. Auch hier steigert sich die Zahlenreihe je nach Leistung des Patienten auf bis zu acht Zahlen [127].

### **3.5.4 Blockspanne vorwärts und rückwärts**

Zur Durchführung der Blockspanne wird dem Patient ein Holzbrett mit neun kleinen darauf befestigten Blöcken vorgelegt. Der Untersucher zeigt nach einem vorgegebenen Schema auf verschiedene Blöcke, beginnend mit zwei Blöcken, und fordert danach den Patienten auf dies in der gleichen Reihenfolge zu wiederholen. Die Sequenz wird bis zu einer Spanne von acht Blöcken erhöht.

Im zweiten Teil des Tests muss der Patient, die ihm vorgegebenen Blockspanne in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Mit diesem Test kann die kurzfristige visuelle Merkfähigkeit geprüft werden [92].

### **3.5.5 Mosaiktest**

Der Mosaiktest ermöglicht es die Aufmerksamkeit, die Konzentrationsfähigkeit und die Koordination eines Patienten zu prüfen. Für den Mosaiktest benötigt man 16 Würfel mit festgelegten farbigen Seiten und neun verschiedene Mustervorlagen. Der Patient muss bei diesem Test mit Hilfe der Würfel die ihm vorgelegten Muster nachlegen. Nach zwei Übungsmustern zur Einarbeitung des Patienten in den Test, wird bei den folgenden Mustern



die Zeit vermerkt, die der Patient benötigt um diese nachzulegen. Zunächst gilt es vier Muster mit vier Würfeln, dann zwei mit neun Würfeln und zuletzt ein Muster mit 16 Würfeln zu legen [126].

### **3.5.6 Regensburger Wortflüssigkeitstest**

Hierbei hat der Patient zwei Minuten Zeit, um möglichst viele Wörter aufzuzählen, die mit dem Buchstaben „P“ beginnen. Der Patient wird zuvor darauf hingewiesen, dass nur Substantive, Verben und Adjektive gezählt werden; Eigennamen sind hingegen nicht erlaubt.

Im zweiten Teil des Tests hat der Patient wieder zwei Minuten Zeit, um so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Hierbei kommt es nicht auf einen bestimmten Anfangsbuchstaben an. Der Wortflüssigkeitstest gilt als Marker für die kognitive Flexibilität und testet die exekutiven Funktionen [13].

### **3.5.7 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest**

Dieser Intelligenztest wird im Klinikalltag häufig angewendet. Er besteht aus insgesamt 37 Zeilen, die jeweils fünf Wörter enthalten. In jeder Zeile wird ein umgangs-, wissenschaftlich- oder bildungssprachlich bekanntes Wort aus der deutschen Sprache unter vier sinnlose, frei erfundene Wörtern gestellt. Die Aufgabe besteht darin, in jeder Zeile das Wort aus der deutschen Sprache (das nicht frei erfunden ist) herauszufinden und anzustreichen. Der Test dient zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus, wobei er ausschließlich die kristalline Intelligenz (Verfestigung der Effekte früheren Lernens) messen soll [69].

### **3.5.8 Auswertung der Testreihen**

Die Auswertung der Testreihen erfolgte mit Hilfe von Auswertungsbögen. Über einen Rohwert konnte ein empirisch ermittelter Prozentrang für die jeweilige Altersstufe angegeben werden. Außerdem konnte aus dem Rohwert und der Standardabweichung ein Z-Wert berechnet werden. Der Z-Wert gibt an, wie viele Standardabweichungen ein Rohwert vom Mittelwert der Stichprobe entfernt liegt.

Die Untersuchung erfolgte vor und nach der PTA durch denselben Untersucher. Dieser nahm sich vor allem bei der ersten Untersuchung Zeit, mit dem Patienten zu reden, ihm die Angst vor dem bevorstehenden Eingriff zu nehmen, um somit eine ruhige und entspannte Atmosphäre für die neuropsychologischen Tests zu schaffen. Außerdem wurde versucht, die beiden Testreihen möglichst zur gleichen Tageszeit und in den gleichen Räumen zu

erheben. So sollten zirkadiane Leistungsunterschiede und äußere Einflüsse auf die Konzentrationsfähigkeit des Patienten weitgehend verhindert werden.

### 3.6 Duplexsonographische Einteilung der Karotisstenose

Das Ausmaß der Lumenreduktion wurde mittels farbkodierter Duplexsonographie bestimmt. Dazu wurde an der Stelle der maximalen Einengung das Restlumen gemessen und durch den ursprünglichen Gefäßdurchmesser hinter der Stenose geteilt. Der sich hieraus ergebende prozentuale Wert der Lumeneinengung war Grundlage für die Einteilung des Stenosegrades entsprechend der „ECST“- Kriterien (European Carotid Surgery Trial) [4] (**Tabelle 4**). Zusätzlich erfolgte eine Einteilung anhand der maximal gemessenen Flußgeschwindigkeit innerhalb der Stenose [49] (**Tabelle 5**). Die duplexsonographische Untersuchung wurde von einem Facharzt für Innere Medizin und Angiologie durchgeführt.

Grad 1 (leicht)	Grad 2 (mittel)	Grad 3 (hoch)
<30%	30-69%	70-99%

**Tabelle 4:** Einteilung der Stenosegrade der A. carotis interna nach ECST- Kriterien. Hierbei wird das Verhältnis vom Querdurchmesser des geringsten noch durchflossenen Abschnitts zum geschätzten ursprünglichen Gefäßdurchmesser beschrieben („lokaler Stenosegrad“).

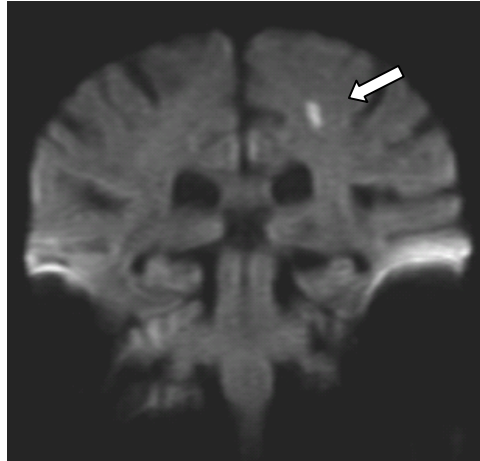
Grad 1 (leicht)	Grad 2 (mittel)	Grad 3 (hoch)
PSV <200 cm/s	PSV 200-299 cm/s	PSV ≥ 300 cm/s, bzw. Abnahme der PSV bei filiformer Stenose

**Tabelle 5:** Einteilung der Stenosegrade der A. carotis interna anhand der PSV (peak systolic velocity) unter Winkelkorrektur im engsten Teil der Stenose ermittelt und klassifiziert.

### **3.7 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI)**

Heutzutage bietet die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) auf Basis einer Magnetresonanztomographie die Möglichkeit kleinste Ischämien der Gehirnstrombahn nachzuweisen. Kommt es zu einer zerebralen Minderdurchblutung, resultiert daraus ein Ausfall der Natrium-Kalium-Pumpe in den Zellmembranen der Nervenzellen. Dies führt innerhalb kurzer Zeit zum Austritt von intrazellulärer Flüssigkeit aus den Zellen. Es bildet sich ein so genanntes zytotoxisches Ödem. Diese Verschiebungen im Elektrolythaushalt von Intra- und Extrazellulärraum sind verantwortlich für die Beeinträchtigung der Protonendiffusion und der damit verbundenen Senkung des Diffusionskoeffizienten (ADC: apparent diffusion coefficient). Ischämische Läsionen erscheinen in der DWI aufgrund der verminderten Diffusion als hyperintense Areale, im Vergleich zum umgebenden Gewebe, und können so sichtbar gemacht werden [68]. Der Vorteil der DWI gegenüber den konventionellen MRT-Sequenzen (wie T1-, T2-gewichtet und Protonendichte gewichtet) und auch gegenüber der kraniellen Computertomographie (CCT) liegt in der Möglichkeit zerebrale Ischämien bereits in der Frühphase darzustellen [99]. Die Zahl falsch negativer Ergebnisse ist dann bei der DWI geringer als bei den herkömmlichen Sequenzen der MRT [122]. Außerdem ist es mit Hilfe der DWI möglich, ischämische von nicht-ischämischen Läsionen zu differenzieren und akut aufgetretene Veränderungen von chronischen abzugrenzen. Akute Läsionen zeigen sich in der DWI nur innerhalb der ersten 14 Tage, anschließend kommt es zu einer Signalabnahme. Daraus ergibt sich, dass man für eine langfristige Verlaufsbeobachtung der morphologischen Umstrukturierung ischämischer Läsionen auf konventionelle MRT- oder CT- Aufnahmen zurückgreifen muss [28, 112]. Die Größe der Läsion, die man im akuten Stadium mittels DWI messen kann, entspricht nicht der letztendlichen Größe des Infarkts. Die zu Beginn der Untersuchung gemessene Fläche vergrößert sich noch bei ca. 43% der Patienten um mehr als 20% [16]. Auch eine Rückbildung kleinerer DWI-Läsionen ist möglich. Es besteht allerdings ein Zusammenhang zwischen dem im akuten Stadium gemessenen Läsionsvolumen und dem neurologischen Outcome [72]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit erstmaligem Schlaganfall und einer akut gemessene Läsion von mehr als 22 ml Volumen, vermehrt neurologische Defizite aufwiesen [122].

Bei allen Patienten wurde ein Tag vor sowie ein Tag nach dem interventionellen Eingriff eine DWI durchgeführt. Diese Bilder dienten der objektiven Erfassung akuter zerebraler Mikrozirkulationsstörungen.



**Abbildung 1:** Typische DWI-Läsion (Pfeil).

Alle Untersuchungen fanden an einem 1,5-Tesla-Hochfeldgerät (Magnetom Symphony Quantum, Siemens Medical Systems, Erlangen) der Neurologischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Sowohl prä- als auch postinterventionell wurden diffusionengewichtete Sequenzen in allen drei Raumebenen (sagittal, koronar, transversal) rekonstruiert. Die Anfertigung dieser Aufnahmen erfolgte mittels isotopischer, echoplanarer Sequenzen mit b-Werten von 0, 500 und 1000s/mm, TR 4006ms, TE 83ms, einer Schichtdicke von 4-6mm, Spalten von 1,5mm, einer 128 x 128pixel Matrix und einem 220 x 220mm Gesichtsfeld.

Zeigte sich bei einem Patienten in der postinterventionellen Kontrollaufnahme eine Läsion, so wurde bei diesen Patienten fünf bis zehn Tage später eine zusätzliche kontrastverstärkte, T1-gewichtete Aufnahme erstellt, um das Ergebnis zu verifizieren.

Alle Bilder wurden von zwei Neuroradiologen in verblindeter Form analysiert. Die Auswertung erfolgte nach Lokalisation, Größe, und Anzahl der Signalveränderungen, vor allem im Versorgungsgebiet der behandelten Seite.

### ***3.8 Definition der akuten ischämischen Läsion***

Eine akute ischämische Läsion wurde als solche gewertet, wenn eine Signalzunahme in mindestens zwei Ebenen, sowie eine Signalabnahme in der „apparent diffusion coefficient“ (ADC)-Aufnahme vorlag. Bei unterschiedlicher Bewertung zwischen den beiden Radiologen, wurde im Konsensusverfahren entschieden. Die volumetrische Berechnung erfolgte durch Messung in allen drei Raumebenen. Die Bildgebung nach dem Eingriff ergab sich bei komplikationslosem Verlauf ausschließlich aus Studiengründen.

### **3.9 Intervention**

Im Rahmen der Studie wurde bei allen Patienten zunächst eine Angiographie der Abgänge des Aortenbogens durchgeführt. In der gleichen Sitzung erfolgte anschließend die stentgestützte PTA im Verlauf der Arteria carotis interna. Bei vier Patienten wurde ein Protektionssystem in Form eines Filters benutzt.

Die Interventionen wurden in 19 Fällen am Deutschen Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München durchgeführt. Dort erfolgte zunächst eine Angiographie durch Herrn Dr. med. S. Martinoff, Direktor der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie. Die sich anschließende Angioplastie 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. med. M. Lampen, Kardiologe am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt.

32 Eingriffe wurden am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. In diesen Fällen erfolgte die Angiographien durch Herrn Dr. W. Weiß, Oberarzt der Abteilung für interventionelle Radiologie. Die Angioplastien wurden, wie auch im Deutschen Herzzentrum München, durch Herrn Prof. Dr. W. Theiss durchgeführt.

Zur Antikoagulation erhielten die Patienten einen Tag vor dem Eingriff 600mg Acetylsalicylsäure (ASS). Am Tag des Eingriffs wurde zusätzlich eine „Loading-dose“ von 900mg Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) und kurz vor Eingriff weitere 130 I.E. Heparin / kg Körpergewicht verabreicht. Wenn zuvor schon eine Dauermedikation mit Clopidogrel 75 mg/d oder ASS 100 mg/d bestand, wurde diese fortgeführt und auf eine „Loading-dose“ verzichtet.

Eine prophylaktische Gabe von 1mg Atropin intravenös zur Vermeidung von Bradykardien wurde jeweils vor Passage und Dilatation der Stenose appliziert. Die Intervention fand stets unter EKG-Monitoring und regelmässigen Blutdruckkontrollen statt. Die Karotisintervention wurde unter Lokalanästhesie an der Leistenarterie (Arteria femoralis communis) durchgeführt. Ängstliche Patienten erhielten vor der Intervention ein Sedativum (z.B. Midazolam).

Technisch lief die Karotisintervention nach folgendem Schema ab:

Als erstes erfolgte in der rechten oder linken Leiste die Punktion der Arteria femoralis communis retrograd in Seldingertechnik. Ein 0,035" Führungsdraht (J-Draht, 180cm, Terumo) wurde eingeführt und hierüber eine lange Schleuse (7-French, Radiofocus Introducer II, Terumo) in der Aorta thoracalis descendens positioniert. Daraufhin wurde mittels des Führungsdrahts der Aortenbogen lokalisiert. Hierüber konnte dann mit einem

Pigtail-Katheter (F-5, 100cm, Royal Flush Plus PIG, William Cook Europe) eine Übersichtsangiographie der Abgänge des Aortenbogens angefertigt werden. Im Anschluss folgte der Austausch des Pigtail-Katheters gegen einen Headhunter-Katheter (5-F, 100cm, Hinck Headhunter zerebral, Torcon NB Advantage H1, William Cook Europe). Hiermit konnte die Sondierung der Arteria carotis communis der Stenoseseite und die selektive Kontrastmitteldarstellung der Stenose erfolgen. Die Stenose wurde durch eine röntgendichte Nadel, die am Hals außen angebracht wurde, markiert.

Daraufhin wurde die Stenose zunächst mit dem Führungsdraht und danach mit dem Headhunter-Katheter passiert. Der Führungsdraht wurde anschließend gegen einen 0.020" Golddraht (Schneider, Boston Scientific) ersetzt, die Spitze des Golddrahts wurde im Bereich der Schädelbasis in der Arteria carotis interna positioniert. Über den Golddraht konnte 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 eingeführt werden. Die Dilatation der Stenose erfolgte durch manuelles Auffüllen des Ballons des PTA-Katheters mit einem Kontrastmittel-Wasser-Gemisch mittels einer 10ml-Injektionsspritze. Dieser Füllungszustand wurde über fünf bis zehn Sekunden angehalten. Bei erfolgreicher Aufdehnung konnte dann der PTA-Katheter entfernt werden und der Stent mittels Katheter (0.035", Carotid Wallstent OTW (Boston Scientific) oder Acculink Monorail (Guidant)) an der Stenosestelle unter Röntgenkontrolle zunächst positioniert und dann entfaltet werden. Abschließend erfolgte die Dilatation des Stents mit einem PTA-Katheter, welcher meist einen etwas größeren Ballondurchmesser aufwies als bei der vorherigen Dilatation. In einigen Fällen war eine zweite Nachdilatation notwendig.

Bei komplikationsträchtigeren Verläufen, aufgrund sehr hochgradiger Stenosen oder besonderen anatomischen Bedingungen im Bereich des Abgangs der Arteria carotis communis und der Stenose, kamen weitere spezielle Katheter zum Einsatz.

Die abschließende Qualitätssicherung erfolgte mit Hilfe einer Angiographie, danach wurden der Katheter und der Führungsdraht entfernt. Im Anschluss daran wurde die Schleuse gezogen und ein Druckverband angelegt, der am nächsten Morgen entfernt wurde. Zur Kontrolle der Vitalparameter (Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung, Blutdruck) wurden die Patienten nach der Intervention für eine Nacht auf einer kardiologischen Wachstation beobachtet, um im Falle einer hämodynamischen Instabilität entsprechend behandelt werden zu können. Therapeutisch stellt Atropin bei persistierender Bradykardie das Mittel der Wahl dar. Bei Hypotonie wurde reichlich Flüssigkeit (z.B. Ringerlaktat, 500 – 1500 ml) zugeführt und bei Persistenz wurde Effortil oder in ausgewählten Fällen Dopamin intravenös appliziert.

Zur postinterventionellen Antikoagulation bekamen die Patienten für die folgenden vier Wochen 200mg ASS und 75mg Clopidogrel. Nach dieser Zeit wurde eine dieser beiden Substanzen für eine Dauermedikation verwendet.

Kam ein Protektionssystem zum Einsatz wurde nach der selektiven Angiographie zunächst der Filter (Filterwire-ex, Boston Scientific) durch die Stenose geführt. Ungefähr 2-4cm distal der Stenose wurde das Protektionssystem (Schirmchenfilter) freigesetzt. Der mit dem Protektionssystem fest verbundene 0,014" Draht diente als Führungsdraht für die folgende Intervention. Nach der Stentpositionierung und der Nachdilatation wurde das Protektionssystem mit dem Rückholkatheter geborgen und entfernt. Der Klinikaufenthalt dauerte bei komplikationslosem postinterventionellem Verlauf etwa drei bis vier Tage.

Zusammenfassend kann die Intervention an der A. carotis in die folgenden sieben Schritte eingeteilt werden:

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

### **3.10 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem „Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie“ am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Die Analyse und Darstellung der erhobenen Daten umfasst generelle Methoden der deskriptiven Statistik wie absolute und relative Häufigkeitsangaben. Bei intervallskalierten Daten erfolgt die Angabe von Maßen der zentralen Tendenz (Median, Mittelwert) und der Dispersion (Standardabweichung, Minimum, Maximum). Unterschiedshypothesen wurden mittels Chi-Quadrat-Techniken getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich der Mittelwerte des Lebensalters von Frauen und Männern angewendet. Ferner wurde eine multivariate Regressionsanalyse (rückwärts) unter Berechnung der Odds Ratio und 95% Konfidenzintervall angefertigt.

Alle Berechnungen erfolgten mit dem Programm SPSS Version 12.0 (SPSS, Chicago, USA).

## 4. Ergebnisse

51 Patienten, 16 Frauen (31,4%) und 35 Männer (68,6%) mit einer Karotisstenose > 70%, wurden untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 69,8 Jahren (Standardabweichung (SD) 8,0 Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren der jüngste Patient 51 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt.

In der postinterventionell durchgeführten DWI zeigten 28 Patienten (54,9%) mit einem mittleren Alter von 71,2 ( $\pm$  SD 7,1) Jahren, davon 10 Frauen (35,7%), neu aufgetretene Läsionen im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna. Bezogen auf alle Patienten mit Läsionen in der postprozedural durchgeführten Bildgebung ergab sich als Mittelwert eine Anzahl von 2,57 Läsionen, das Minimum lag bei einer Läsion, das Maximum lag bei 20 Läsionen. Die Gesamtzahl an Läsionen war dabei unabhängig von der angioplastierten Seite. 23 Patienten (45,1%) mit einem durchschnittlichen Alter von 68,1 ( $\pm$  SD 8,8,  $p=0,38$ ) Jahren, davon 6 Frauen (26,1%,  $p=0,62$ ) wiesen einen unauffälligen Befund auf.

Bei vier Patienten war es zusätzlich zu den Läsionen im Stromgebiet der Arteria carotis interna auch zu Läsionen im Versorgungsgebiet von anderen Gefäßen gekommen. Zwei Patienten zeigten zusätzlich Läsionen im Zerebellum. Bei einem Patient traten Läsionen im Versorgungsgebiet der kontralateralen Arteria cerebri anterior auf, ohne dass sich bei diesem Patient in der angiographischen Darstellung eine Versorgung der Arteria cerebri anterior von der Gegenseite zeigte. Ein Patient zeigte zusätzlich Läsionen im Stromgebiet der kontralateralen Arteria cerebri media. Bei einem Patienten kam es postinterventionell, zusätzlich zu der ischämischen Läsion, zu einer Hämorrhagie in der Zentralregion. Das durchschnittliche Volumen der DWI-Läsionen lag bei  $0,09\text{cm}^3$ . Die 28 Patienten mit Läsionen in der DWI erhielten 10 bis 14 Tage später eine T1-gewichtete Kontrollaufnahme. 13 Patienten (46,4%) zeigten keine Läsionen mehr, bei 15 Patienten (53,6%) waren kontrastmittelaufnehmende Läsionen weiterhin nachweisbar. Im Vergleich zu den Voraufnahmen war die Größe der Läsionen in der Kontrollaufnahme bei allen Patienten rückläufig oder konstant.



## 4.1 Risikofaktoren

Das Risikoprofil der 51 untersuchten Patienten wurde bestimmt. Bei 54,9% der Patienten lag begleitend eine KHK vor. Häufige Erkrankungen waren arterieller Hypertonus (90,2%) und Hyperlipidämie (76,5%). Ein insulinabhängiger Diabetes mellitus lag bei einem Patienten vor.

**Tabelle 6** fasst die kardiovaskulären Risikofaktoren der 51 untersuchten Patienten zusammen.

<i>Risikofaktor</i>	<i>n (%)</i>
KHK	28 (54,9)
PAVK	13 (25,5)
Arterieller Hypertonus	46 (90,2)
Nikotinabusus	17 (33,3)
Hyperlipidämie	39 (76,5)
Diabetes mellitus	13 (25,5)
NIDDM	12 (23,5)
IDDM	1 (2,0)
Vorhofflimmern	6 (11,8)

**Tabelle 6:** Verteilung der Risikofaktoren, n = Anzahl der Patienten, häufig lag eine Kombination der einzelnen Risikofaktoren vor.

Für die weitere Auswertung wurden zwei Gruppen gebildet. 23 Patienten ohne Läsion wurden 28 Patienten mit DWI-Läsion in der postinterventionell durchgeführten Bildgebung (DWI) gegenüber gestellt. Hinsichtlich demographischer Parameter (Alter und Geschlecht) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (ns= nicht signifikant). Beim Vergleich weiterer Risikofaktoren fand sich ein Gruppenunterschied für *arteriellen Hypertonus* ( $p=0,009$ ).

Bezüglich der Anzahl der Läsionen, die in der postinterventionellen Bildgebung festgestellt werden konnten, ergab sich auch ein Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risikofaktor *arterielle Hypertonie* ( $p=0,02$ ). Patienten mit arterieller Hypertonie zeigten mehr Läsionen. Außerdem fand sich ein Zusammenhang zwischen *arteriellem Hypertonus* und der Größe (Volumetrie) der Läsionen ( $p=0,02$ ).

Die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren waren annähernd gleichmäßig verteilt. Auch die Volumetrie der einzelnen Läsionen war unabhängig von den restlichen kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten. In **Tabelle 7** ist die Häufigkeit der Risikofaktoren der verglichenen Gruppen dargestellt.

<i>Risikofaktor</i>	<i>Keine DWI Läsionen (n=23)</i>	<i>DWI-Läsionen (n=28)</i>	<i>p</i>
Geschlecht (weiblich)	6 (26,1%)	10 (35,7%)	ns
Sympt. Stenose	7 (30,4%)	13 (46,4%)	ns
KHK	12 (52,2%)	16 (57,1%)	ns
PAVK	7 (30,4%)	6 (21,4%)	ns
Hypertonus	18 (78,3%)	28 (100%)	0,009
Nikotinabusus	9 (39,1%)	8 (28,6%)	ns
Hyperlipidämie	17 (93,9%)	22 (78,6%)	ns
Diabetes mellitus	3 (13,0%)	10 (35,7%)	ns
Vorhofflimmern	4 (17,4%)	2 (7,1%)	ns

**Tabelle 7:** Univariate Analyse demographischer und klinischer Variablen zum Auftreten von DWI-Läsionen, ns = nicht signifikant

Zur weiteren Analyse wurde eine multivariate, logistische Regressionsanalyse angefertigt. Dafür wurden Variablen ausgewählt, die entweder in der univariaten Auswertung signifikante Gruppenunterschiede zeigten oder einen sinngemäßen Zusammenhang erwarten ließen (**Tabelle 8**).

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Geschlecht	0,49	0,11; 2,32	ns
KHK	1,27	0,33; 4,81	ns
Hypertonie	8,05	1,02; 14,01	0,001
Nikotinabusus	1,06	0,26; 4,49	ns
Hyperlipidämie	0,48	0,09; 2,34	ns
Diabetes mellitus	3,49	0,68; 17,84	ns

**Tabelle 8:** Logistische Regression (rückwärts), OR = odds ratio, CI = Konfidenzintervall

Der Stellenwert der Statinmedikation für das Auftreten periprozeduraler DWI-Läsionen wurde an 49 Patienten evaluiert, da sich bei zwei Patienten eine Medikamenteneinnahme nicht sicher nachweisen bzw. ausschließen ließ. 32 Patienten (62,7%) nahmen einen HMG-CoA-Reduktasehemmer ein.

Es wurde ferner differenziert, mit welchem Wirkstoff sie behandelt wurden (**Tabelle 9**):

<i>Statin</i>	<i>n (%)</i>
Atorvastatin	18 (56,3%)
Simvastatin	11 (34,4%)
Cerivastatin	1 (3,1%)
Pravastatin	1 (3,1%)
Lovastatin	1 (3,1%)

**Tabelle 9:** Verteilung der unterschiedlichen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Ein Zusammenhang zwischen der bestehenden Statinmedikation und dem Auftreten von Läsionen in der DWI konnte nicht erkannt werden ( $p=0,765$ ). Auch die Anzahl und die Volumetrie der nachweisbaren Läsionen korreliert nicht mit einer Statineinnahme ( $p=0,604$  bzw.  $p=0,560$ ).

### 4.3 Stenosegrad

Entsprechend der ESCT-Kriterien wiesen alle 51 Patienten eine hochgradige Karotisstenose (70-99%) auf. Da neben den ESCT-Kriterien auch der exakte Wert der prozentualen Stenose erfasst wurde, konnte eine Subgruppenanalyse (70-90% und 91-99%) vorgenommen werden. Dabei zeigte sich folgende Verteilung: 18 Patienten (35,3%) hatten einen Stenosegrad von 70-90%, bei 33 Patienten (64,7%) lag eine Verengung des Lumens von 91-99% vor. Von diesen 33 Patienten wurde bei 18 Patienten (64,3%) eine DWI-Läsion festgestellt.

**Tabelle 10** zeigt den Vergleich der Ergebnisse in der postinterventionellen DWI mit dem Schweregrad der Karotisstenose.

<i>Ipsilateraler Stenosegrad</i>	<i>Keine DWI Läsionen (n=23)</i>	<i>DWI-Läsionen (n=28)</i>	<i>p</i>
70-90%	8 (34,8%)	10 (35,7%)	ns
91-99%	15 (65,2%)	18 (64,3%)	ns

**Tabelle 10:** Zusätzliche Subgruppenanalyse des Stenosegrads und dem Auftreten von DWI-Läsionen

Die niedrigste gemessene maximale Strömungsgeschwindigkeit betrug 210cm/s, die höchste Strömungsgeschwindigkeit an einer Stenose betrug 750cm/s. Als Mittelwert ergab sich eine Geschwindigkeit von 420cm/s. 6 Patienten (11,8%) wiesen eine mittelgradige Stenose, 45 Patienten (88,2%) eine hochgradige Stenose auf. Auch die Einteilung nach maximaler Flussgeschwindigkeit innerhalb der Stenose zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zu dem Auftreten einer DWI-Läsion.

#### 4.4 Neurologisches Defizit

6 Patienten (11,8%) zeigten im Vergleich zur Voruntersuchung, während oder nach der Intervention ein neurologisches Defizit. Bei 2 Patienten trat dieses neurologische Defizit direkt intraprozedural auf und war am nächsten Tag nur noch mit abgeschwächter Symptomatik oder gar nicht mehr nachweisbar. 45 Patienten (88,2%) waren neurologisch unauffällig. **Tabelle 11** stellt die Symptome der sechs neurologisch auffälligen Patienten dar.

<i>Neurologisches Defizit</i>	<i>n (%)</i>
Parästhesien	1 (16,6%)
Muskelschwäche, diskrete motorische Hemisymptomatik	4 (66,6%)
Koordinationsstörungen	1 (16,6%)
Wortfindungsstörungen	3 (50,0%)
Verwirrtheit, Desorientiertheit	1 (16,6%)

**Tabelle 11:** Verteilung der neurologischen Defizite.  
Häufig lag eine Kombination aus verschiedenen Symptomen vor.

Ein Patient zeigte postprozedural eine Facialisparesie auf der linken Seite sowie nach 4 Tagen Dysarthrien und Krämpfe, Parästhesien und eingeschränkte Kraft an den Phalangen der linken Hand. In der durchgeführten DWI fand sich eine Hämorrhagie in der Zentralregion des Hirnparenchyms. Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einem neu aufgetretenem neurologischen Defizit nach dem Eingriff und dem Auftreten von Läsionen in der postinterventionell durchgeführten DWI, zeigte sich folgendes Ergebnis: Von den 6 Patienten, bei denen eine neu aufgetretene neurologische Symptomatik beobachtet wurde, waren bei 5 Patienten postprozedural neue Läsionen in der DWI nachweisbar. Bei einem Patienten kam es postinterventionell intermittierend zu einem Verwirrheitszustand; in der durchgeführten DWI konnte bei diesem Patienten keine Läsion detektiert werden. Mit Blick auf die Gesamtzahl der Patienten mit Läsionen in der Bildgebung zeigte sich, dass von 23 Patienten mit positivem Befund in der postinterventionell durchgeführten DWI, fünf Patienten ein neurologisch nachweisbares Defizit aufwiesen ( $p=0,204$ ).

Die, bei den fünf Patienten mit neurologischem Defizit und Läsionen in der DWI, durchgeführte T1-gewichtete, kontrastverstärkte Kontrollaufnahme nach 10 Tagen zeigte bei

allen fünf Patienten eine Persistenz der Läsionen. Hier bestand ein Zusammenhang zwischen persistierenden Läsionen in der DWI und einem klinisch nachweisbaren neurologischen Defizit ( $p=0,044$ ). Bezüglich der Volumetrie der Läsionen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit einem neu aufgetretenen neurologischen Defizit ( $p=0,098$ ).

#### 4.5 Neuropsychologische Untersuchung

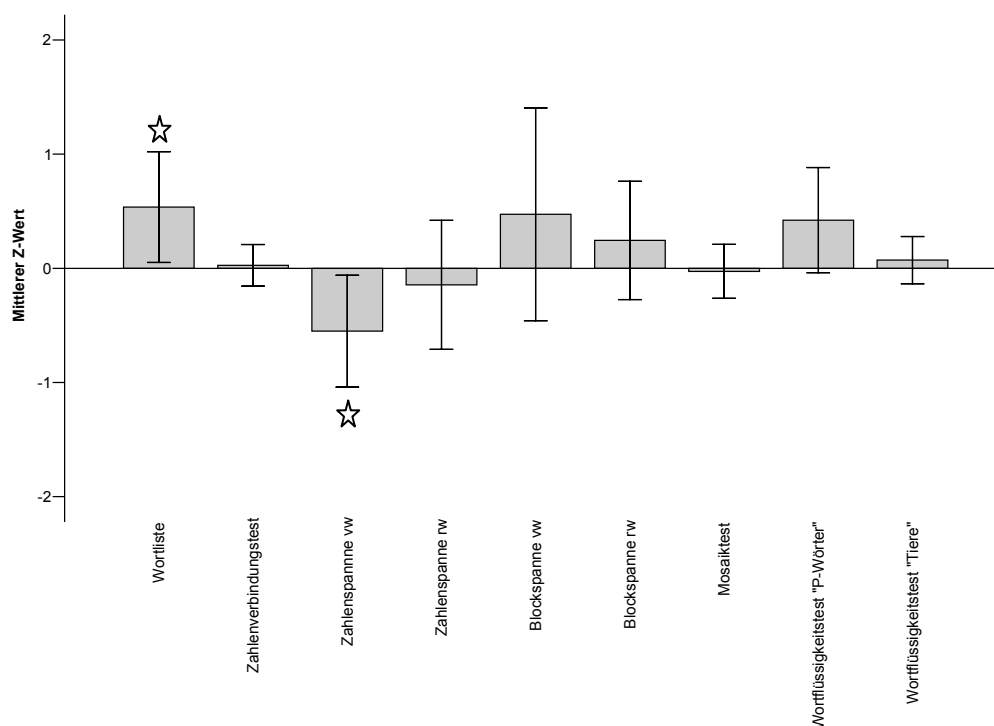
Bei 22 Patienten (43,1%) wurde eine neuropsychologische Untersuchung einen Tag vor und acht Wochen nach dem Eingriff durchgeführt. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testreihe vor und nach der durchgeführten PTA zeigt **Tabelle 12**:

Test	Z-Wert vor PTA	Z-Wert nach PTA	95% CI	p
	Mittelwert (STD)	Mittelwert (STD)		
Wortliste	-0,15 (0,94)	0,36 (0,95)	-0,95; -0,07	0,026
Zahlenverbindungstest	-0,06 (0,63)	-0,01 (0,14)	-0,24; 0,11	ns
Zahlenspanne vorwärts	0,80 (1,01)	0,29 (1,04)	0,05; 0,95	0,032
Zahlenspanne rückwärts	0,03 (1,43)	0,21 (1,28)	-0,38; 0,65	ns
Blockspanne vorwärts	-0,36 (1,39)	0,02 (1,82)	-1,23; 0,48	ns
Blockspanne rückwärts	-0,19 (0,98)	0,12 (1,24)	-0,79; 0,17	ns
Mosaiktest	1,15 (0,67)	1,13 (0,67)	-0,21; 0,26	ns
Wortflüssigkeitstest „P-Wörter“	-0,34 (0,89)	0,09 (0,67)	-0,87; 0,02	ns
Wortflüssigkeitstest „Tiere“	-0,02 (0,80)	0,02 (0,64)	-0,24; 0,16	ns

**Tabelle 12:** Durchschnittliche Z-Werte der neuropsychologischen Tests vor und nach der PTA. Der Z-Wert gibt an, wie viele Standardabweichungen ein Rohwert vom Mittelwert der Stichprobe entfernt liegt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über die Bestimmung der Z-Werte. Die Bestimmung eines durchschnittlichen Testwertes aus allen Untertests war nicht möglich, da die Tests aus unterschiedlichen Testbatterien stammten.

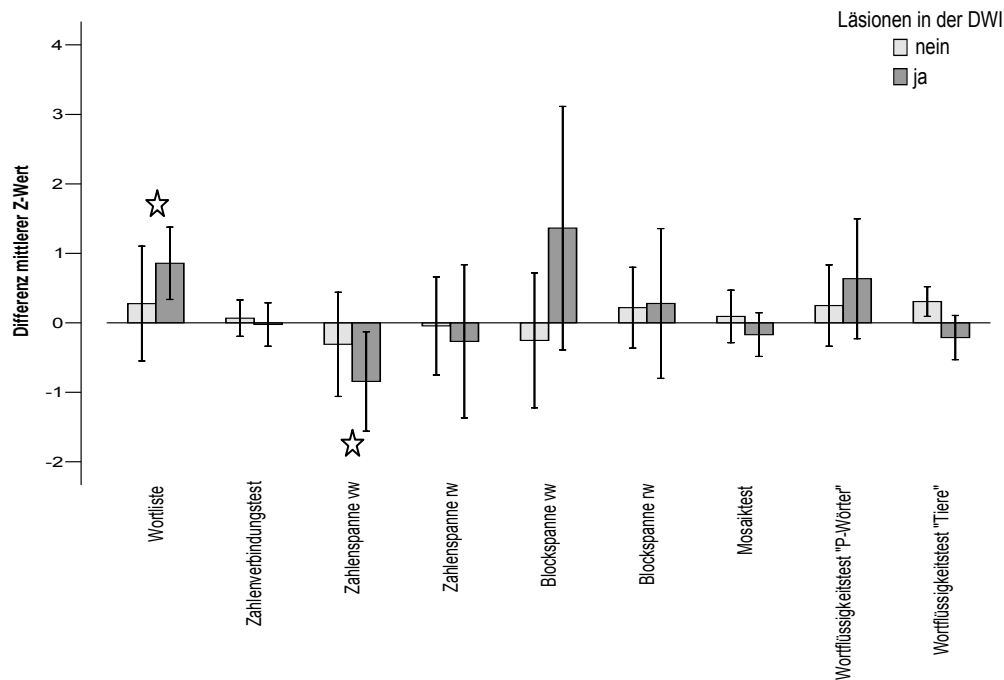
Insgesamt zeigte sich beim Untertest „Wortliste“ ( $p=0,026$ ) eine Verbesserung nach Durchführung der PTA. Für die Untertests „Blockspanne vorwärts und rückwärts“ und den „Wortflüssigkeitstest P-Wörter“ zeigten sich tendenziell auch Verbesserungen in der Nachuntersuchung ( $p=0,058-0,281$ ). Hingegen verschlechterte sich das Testergebnis für den „Zahlenspannentest vorwärts“ ( $p=0,032$ ) postinterventionell. Für den „Zahlenverbindungstest“, den Test „Zahlenspanne rückwärts“, den „Mosaiktest“ und den „Wortflüssigkeitstest Tiere“ zeigten sich nur geringe Unterschiede in den beiden Untersuchungsläufen ( $<10\%$ ). **Abbildung 2** stellt die Z-Werte der neuropsychologischen Tests vor und nach Durchführung der PTA graphisch dar.



**Abbildung 2:** Graphische Darstellung der Differenz der Z-Werte der einzelnen neuropsychologischen Tests vor und nach der Intervention. Negativer Balken = Verschlechterung, positiver Balken = Verbesserung, vw=vorwärts, rw=rückwärts, Fehlerbalken = 95%CI, ☆ =signifikante Veränderung

Bei 10 der neuropsychologisch untersuchten Patienten (45,5%) konnte man in der postprozedural durchgeführten Bildgebung neue Läsionen ermitteln. Betrachtet man die Ergebnisse der Untertests bei diesen Patienten, so kam es auch hier zu einer Verbesserung bei dem Test „Wortliste“ ( $p=0,007$ ). Eine Verschlechterung trat hingegen beim Untertest „Zahlenspanne vorwärts“ ( $p=0,051$ ) auf.

Auch bei vier weiteren Tests („Zahlenverbindungstest“, „Zahlenspanne rückwärts“, „Mosaiktest“, „Wortflüssigkeitstest Tiere“) trat tendenziell eine Verschlechterung auf. Bei den restlichen drei Tests („Blockspanne vorwärts und rückwärts“, „Wortflüssigkeitstest P-Wörter“) zeigte sich tendenziell eine Verbesserung (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Vergleich der Gruppen Läsionen in der DWI-MRT ja (dunkelgrau) gegenüber nein (hellgrau) hinsichtlich der Differenz der Z-Werte der prä- und postprozedural durchgeführten neuropsychologischen Tests, ☆ =signifikante Veränderung

Beim Vergleich der Anzahl der Läsionen mit den Ergebnissen in der neuropsychologischen Nachuntersuchung zeigte sich kein Zusammenhang. Auch die Volumetrie der Läsionen war unabhängig vom Resultat der neuropsychologischen Untersuchung. Bei den 10 Patienten mit DWI-Läsionen wurde nach zehn Tagen noch mal eine T1-gewichtete, kontrastverstärkte Kontrollaufnahme gemacht. Hier war bei 3 Patienten (30%) keine Läsion mehr nachweisbar. Bei 7 Patienten (70%) waren auch in der Kontrollaufnahme noch Läsionen nachweisbar. Trotz dieses Befundes zeigten auch diese Patienten alle eine Verbesserung ( $p=0,016$ ) im Untertest „Wortliste“. Beim Untertest „Zahlenspanne vorwärts“ erreichten die Patienten schlechtere Werte ( $p=0,021$ ) als in der Voruntersuchung. Auch in drei weiteren Tests („Zahlenspanne rückwärts“, „Mosaiktest“, „Wortflüssigkeitstest Tiere“) kam es zu Verschlechterungen, die jedoch nicht signifikant waren. Bei den restlichen vier Untertests („Zahlenverbindungstest“, „Blockspanne vorwärts und rückwärts“, Wortflüssigkeitstest P-Wörter“) trat auch bei diesen Patienten, trotz der persistierenden Veränderungen in der Bildgebung, eine Verbesserung der Ergebnisse auf ( $p=0,283-0,637$ ).



## 5. Diskussion

Die Behandlung der Karotisstenose hat das Ziel, einen Schlaganfall zu verhindern. Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stenting der stenosierten Arteria carotis interna, hat sich in den letzten Jahren zu einem alternativen Therapieverfahren gegenüber der etablierten operativen Thrombendarteriektomie (TEA) entwickelt. Als wesentliche Vorteile der PTA gelten ein geringeres Operationstrauma sowie die Möglichkeit in einer einzigen Sitzung vor- und nachgeschaltete Stenosen behandeln zu können. Hieraus ergeben sich ein geringeres allgemeines Operationsrisiko für den Patienten und kürzere Liegezeiten. Demgegenüber ist als Nachteil der PTA das Risiko einer Embolisation von Gefäßplaques zu sehen.

Sowohl die verwendeten Materialien als auch die Abläufe des Verfahrens konnten seit Einführung der PTA 1974 weiter entwickelt und verbessert werden [81]. Dennoch ist der Netto-Benefit der PTA im Vergleich zum standardisierten operativen Verfahren zu hinterfragen. So muss die PTA ihre Gleichwertigkeit oder Überlegenheit hinsichtlich der technischen Erfolgsrate, der Morbiditäts- und Letalitätsrate im Vergleich zur etablierten TEA nachweisen.

Erstmals wurden 2001 in der multizentrischen, prospektiven „CAVATAS“- Studie (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) Risiken von PTA und TEA miteinander verglichen [3]. In dieser Multicenterstudie wurden 504 Patienten mit Karotisstenose randomisiert einer PTA bzw. TEA zugeführt und im Anschluss neurologisch untersucht. Es zeigte sich eine nahezu gleich hohe Anzahl nachweisbarer Komplikationen für beide Gruppen.

Die in Deutschland durchgeführte „SPACE“- Studie (Stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy) zeigte bei 1200 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose keinen relevanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden in Bezug auf Erfolgsrate, neurologische Komplikationen und Mortalität bis 30 Tage nach dem Eingriff (Stent-Gruppe 6,8% ; TEA-Gruppe 6,3%). Allerdings erwies sich die Studiengruppe als zu klein, um die Nichtunterlegenheit der PTA zweifelsfrei nachzuweisen. Dennoch fand sich auch nach zwei Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [42].

Die Analyse der SPACE-Daten zeigte außerdem, dass Patienten unter 68 Jahren, die mit einer PTA behandelt wurden, ein niedrigeres Risiko für eine Komplikation hatten als bei einer Operation. Patienten über 68 hatten hingegen bei der PTA ein deutlich höheres Risiko für eine Komplikation als bei TEA [118]. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte in der höheren vaskulären Komorbidität (Atherosklerose, Kinking etc.) älterer Menschen

bestehen, die dazu führt, dass bei der PTA auf dem relativ langen Zugangsweg aus der Leiste bis zur Arteria carotis kleine anterior-arterielle Embolien losgelöst werden und zu Komplikationen führen. Ein Problem, das bei der TEA nicht besteht.

Eine weitere Vergleichsstudie auf diesem Gebiet war die „SAPPHIRE“-Studie (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). Im Rahmen dieser Studie wurden sowohl Patienten mit symptomatischer als auch asymptomatischer Karotisstenose mit hohem Komorbiditätsrisiko für einen chirurgischen Eingriff untersucht. Es zeigte sich weder nach 30 Tagen noch nach einem oder nach drei Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen TEA und PTA, wodurch die Autoren auf keinen Nachteil aber auch auf keinen Vorteil gegenüber der TEA schlossen [50].

In diesen Studien diente, wie auch in den meisten anderen Studien, der klinische Status des Patienten als alleiniges Vergleichskriterium zwischen den angewendeten Verfahren. Mittlerweile können die kraniale Computertomographie (cCT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) und in diesem Zusammenhang die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) kleinste Ischämien abbilden, die mit der herkömmlichen klinischen Untersuchung nicht erfasst werden können [73]. Durch Einsatz der DWI ist eine Neubewertung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Rahmen der interventionellen Therapie von Karotisstenosen möglich.

### **5.1 Korrelation DWI – Risikofaktoren**

Im Rahmen dieser nicht randomisierten, prospektiven Arbeit wurde das Auftreten periprozeduraler Embolien bei PTA der Arteria carotis anhand einer postinterventionell durchgeführter DWI gemessen. Dabei sollte der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten periprozeduraler Läsionen in der DWI untersucht werden. Hierfür wurden die Patienten mit einer ischämischen Läsion in der postprozedural durchgeführten DWI mit Patienten ohne erkennbare Läsion auf signifikante Gruppenunterschiede verglichen. Hierzu zählten neben demographischen Parametern sowohl anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch die Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern.

Hinsichtlich der untersuchten Risikofaktoren zeigte die *arterielle Hypertonie* sowohl in der univariaten Auswertung ( $p=0,009$ ) als auch in der multivariat durchgeführten logistischen Regressionsanalyse ( $p=0,001$ ) als einziger Faktor einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer ischämischen Läsion in der postinterventionell durchgeführten DWI.

Ferner zeigten Anzahl und Volumetrie der gemessenen Läsionen einen statistischen Bezug zu arterieller Hypertonie ( $p=0,02$ ). Es ist bekannt, dass die arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor eine zentrale Rolle bei der endothelialen Dysfunktion und somit bei der Entstehung von Atherosklerose spielt. Die arterielle Hypertonie wurde bereits früher als Risikofaktor für den Schlaganfall identifiziert [117]. Schätzungen zufolge erhöht sich das relative Risiko eines Schlaganfalls um den Faktor 4 bei einem systolischen Blutdruck  $\geq 160$  mmHg und einem diastolischen Wert  $\geq 95$  mmHg. Das Schlaganfall-Risiko verdoppelt sich bei einer Zunahme des diastolischen Wertes um 7,5 mmHg [24]. Die medikamentöse Blutdruckbehandlung kann das Schlaganfall-Risiko um ca. 38% reduzieren. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie führt zu einer ausgeprägten Risikoreduktion für zerebrovaskuläre Ereignisse (40% relative Risikoreduktion bei Senkung des systolischen Blutdruckes um 5 - 6 mm Hg bzw. des diastolischen Druckes um 2 - 3 mm Hg) [29]. Hinsichtlich der medikamentösen antihypertensiven Therapie bestehen in der Primärprävention keine gesicherten Unterschiede zwischen Angiotensin-konvertierendem-Enzym(ACE)-Hemmern, Angiotensin(AT)-Blockern, Beta-Blockern, Kalzium-Antagonisten und Diuretika [67]. Es zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer Überlegenheit in der Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse für AT-Blocker und Kalzium-Antagonisten [114]. Die Überlegenheit der AT-Blocker könnte u. a. durch eine bessere Wirksamkeit auf den zentralen Blutdruck verursacht sein [130]. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass ACE-Hemmer und AT-Blocker die Hirndurchblutung nicht negativ beeinflussen und zu einer Verbesserung der zerebralen Reservekapazität führen, sodass diese Substanzen insbesondere bei Karotisstenosen als sinnvoll erachtet wird [40].

Hinsichtlich der demographischen Parameter, Alter und Geschlecht, fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen von Qureshi et al. [97], die retrospektiv die Stationsakten und Angiographien von 111 konsekutiven Patienten nach Angioplastie und Stenting der symptomatische und asymptomatischen Stenose der Arteria carotis interna evaluierten. Anhand einer logistischen Regressionsanalyse ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge demographischer Parameter und dem periprozeduralem Auftreten neurologischer Symptome. Im Gegensatz dazu fand die Arbeitsgruppe um Mathur in ihrer Studie an 231 Patienten einen signifikanten Altersunterschied bei Patienten mit postinterventionellem ischämischem Insult gegenüber Patienten mit unauffälligem neurologischen Befund [85]. Die CREST-Studie (Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stent Trial) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und einer gesteigerten Mortalität (11,9%), sowie eine größere Anzahl an Schlaganfällen gegenüber jüngeren Patienten nachweisen [58]. Diese Ergebnisse decken sich mit einer weiteren Arbeit in der das Alter

einen multivariat gesicherten Risikofaktor für das Auftreten ischämischer Läsionen in der DWI nach PTA darstellt [95]. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter nicht als unabhängiges Argument gegen den Einsatz der PTA aufgefasst werden darf, da auch bei Patienten unter medikamentöser Therapie das Risiko für einen Schlaganfall im Alter erhöht ist [103]. Theiss et al. konnten eine hoch signifikante Korrelation zwischen Alter und dem Outcome nach Angioplastie und Stenting in der prospektiven Pro-CAS-Studie an 5341 Patienten mit Karotisstenose nachweisen [119]. Anhand ihrer Ergebnisse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass unter älteren Patienten eine höhere Atheroskleroselast in der Aorta und den hirnversorgenden Gefäßen zu einem höheren Risiko für zerebrale Embolien führt und damit ein spezifisches Problem der Angioplastie darstellt. Sie resümieren, dass bei alten Patienten ohne allgemeine Operationsrisiken die TEA vorgezogen werden sollte.

Das Geschlecht zeigte in unserer Auswertung ebenfalls eine ausgeglichene Verteilung. Unter den Patienten mit DWI-Läsion betrug der Anteil an Frauen 35,7%, unter Patienten ohne Läsion in der DWI betrug der Anteil an Frauen 26,1%, ( $p=0,62$ ). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien [95, 119]. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass Männer unter bester medikamentöser Therapie bei Karotisstenose ein deutlich höheres Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden [24]. Unterschiedliche Hypothesen führen dies darauf zurück, dass die Plaquemorphologie bei Frauen anders ist. Dadurch kommt es seltener zur Plaqueablösung und in Folge seltener zur Embolisation. Aus Untersuchungen stenosierter Koronararterien von Patienten geht hervor, dass bestimmte Charakteristika eines Plaques für ein instabiles Verhalten sprechen. Der „vulnerable Plaque“, der sowohl zum myokardialen- wie auch zum Hirninfarkt führt, kennzeichnet sich durch einen hohen Fettanteil, einem geringen Anteil an Kollagen und einem hohen Anteil an entzündlichem Zellmaterial mit hoher Proteaseaktivität [89, 115]. An Gewebeuntersuchungen nach TEA konnte auch gezeigt werden, dass sich die morphologische Zusammensetzung und die pathophysiologischen Zusammenhänge an der Karotis mit denen der Koronargefäße sehr ähneln [98, 113]. Hellings et al. fanden an Präparaten von 450 Patienten nach TEA der Karotis eine höhere Plaquestabilität bei Frauen im Vergleich zu Männern. Gefäßplaques von Frauen wiesen weniger Fett und Makrophagen auf, dagegen mehr Anteil von glatter Muskulatur. Außerdem zeichnete sie ein höherer Anteil von Entzündungsmediatoren (Interleukin 6) aus. Sie postulieren, dass nicht nur der Schweregrad der Karotisstenose, sondern auch der Plaquetyp in Zusammenhang mit Embolien gesetzt werden kann [53].

Die Parameter Hyperlipidämie und Diabetes mellitus ließen einen tendenziellen Zusammenhang zum Auftreten ischämischer Läsionen in der DWI erkennen, der sich jedoch nicht signifikant zeigte.

Die Hyperlipidämie ist als Risikofaktor zerebrovaskulärer Erkrankungen anerkannt [71]. Auch hier wird der Plaquemorphologie eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Mathiesen et al. fanden heraus, dass ein niedriger Wert des HDL-Cholesterins im Blutserum mit dem Auftreten vulnerabler Plaques korreliert und deshalb das Risiko für thromboembolische Embolien erhöht [82, 83]. Der präventive Effekt medikamentöser Cholesterinsenkung auf die Plaqueprogression und eine damit verbundene Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit wurde bereits von anderen Autoren aufgezeigt [25, 75]. Zur Senkung einer Hyperlipidämie im Serum können Patienten mit Karotisstenose seit einigen Jahren mit Medikamenten aus der Stoffgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) behandelt werden. Zahlreiche Studien konnten eine Reduktion der Schlaganfallinzidenz unter Einnahme von Statinen belegen [6, 12, 39, 106, 111]. Die positive Wirkung der Statine wird auf eine Verminderung der Endotheldysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur aufgrund einer erhöhten Aktivität des NO-Synthetasegens zurückgeführt [66]. Statine haben antiinflammatorische Eigenschaften, wirken sich positiv auf die Thrombusformation aus und erlangen hieraus eine neuroprotektive Wirkung [35, 38, 124]. Einige Studien konnten einen primär präventiven Effekt der Statine bei erhöhten Cholesterinwerten ohne relevante Vorerkrankungen [12, 39, 111] nachweisen. Andere Studien wiesen einen sekundär präventiven Effekt bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris, und normalen oder nur leicht erhöhten Cholesterinwerten [6, 106], und bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bzw. Angina pectoris und erhöhten Cholesterinwerten nach [7]. In einer Metaanalyse mit über 70.000 Patienten aus den oben genannten und weiteren Studien konnte eine Reduktion des relativen Risikos bezüglich eines Schlaganfallereignisses um 21% und eine absolute Risikoreduktion von 0,9% berechnet werden. Die „SPARCL“-Studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level) zeigte, dass eine intensive Senkung des LDL-Cholesterinspiegels mit 80 mg Atorvastatin pro Tag bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten, das Risiko für einen neuen Schlaganfall im Sinne einer Sekundärprävention signifikant reduzieren konnte [11]. In unserer Untersuchung konnten wir keinen präventiven Effekt von Statinen für das Auftreten periprozeduraler Embolien in Form von DWI-Läsionen erkennen ( $p=0,765$ ). Auch die Anzahl und die Volumetrie der nachweisbaren Läsionen korreliert nicht mit einer Statineinnahme ( $p=0,604$  bzw.  $p=0,560$ ).

Bei anderen Cholesterinsenkern als die in obigen Studien untersuchten, konnte bisher kein präventiver Effekt für das Auftreten eines Apoplexes nachgewiesen werden [14]. Zu diesem

Ergebnis kam die LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)-Study-Group, die unabhängig vom Ausgangs-Cholesterinniveau, ausschließlich den Statinen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einräumt [6]. Neben den Triglyzeriden als Energieträgern und den Cholesterinmolekülen als Strukturbausteinen der Zellmembranen, den Gallensäuren und Steroiden existieren auch Apolipoproteine. Diese sitzen an der Oberfläche von Lipoproteinen und regulieren deren Auf- und Abbau. Eine Sonderform ist das Lipoprotein(a), ein LDL-Cholesterinmolekül, das an das Glykoprotein, Apolipoprotein(a) gebunden ist. Lipoprotein(a) hat eine besondere Bedeutung für die Entstehung von Atherosklerose. Ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel gilt als unabhängiger Risikofaktor, sowohl hinsichtlich der Atheroskleroseentwicklung an den Karotiden als auch bei der Inzidenz von Schlaganfällen, weshalb dieser Parameter als Screeningparameter diskutiert wird [26]. Auch inflammatorische Marker könnten in der Zukunft eine wichtigere Rolle für die Diagnostik der Karotisstenose und der Risikostratifizierung für einen Schlaganfall spielen [76].

Diabetes-Patienten haben ein 1,5-fach höheres Schlaganfall-Risiko als die gesunde Bevölkerung [44, 62]. So befinden sich unter Patienten, die einen Schlaganfall erlitten 16-24% Patienten mit bereits oder im Verlauf diagnostiziertem Diabetes mellitus. Diabetiker haben zudem eine schlechtere Prognose mit einem doppelt so hohen Risiko nach einem stattgefundenen Schlaganfall einen erneuten Schlaganfall zu erleiden [52].

Einige Autoren sehen in der diabetes-assoziierten Atherosklerose eine eigene Entität mit unterschiedlichem Muster verglichen zu den oben erklärten Pathomechanismen der Atherosklerose. Kang et al. beobachteten eine hohe Prävalenz für die Entwicklung eines Bauchaortenaneurysmas bei Patienten mit Karotisstenose, aber nicht in einer Untergruppe von Diabetes-Patienten [59]. Diabetes-assoziierte Plaques könnten demnach in ihrer Eigenschaft schneller rupturieren und während einer Angioplastie embolisieren. Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass Diabetiker ein erhöhtes Risiko haben während oder nach einer Angioplastie einen Schlaganfall zu erleiden und zeigen eine höhere Mortalität [10, 65, 95]. Auch die beiden großen Studien ECST (European Carotid Surgery Trial) und NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial) zeigten einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz von perioperativen Komplikationen (Schlaganfall, Tod) und Diabetes mellitus. Es darf daher angenommen werden, dass Unterschiede in der Plaquemorphologie die Plaquevulnerabilität und das Risiko für embolische Ereignisse während der PTA bei Diabetes-Patienten erhöhen. Tatsächlich ist die Makrophageninfiltration und die Thrombusformation als Marker für die Instabilität in

atherosklerotischen Plaques diabetischer Patienten erhöht. Zudem konnten spezifische strukturelle Eigenschaften diabetes-assoziiertes Atherosklerose wie Entzündungsprozesse der Adventitia und die Neovaskularisation der Vasa vasorum, die gemeinsam zu Einblutungen der Plaques führen identifiziert werden [87]. Aus pathophysiologischer Sicht verändern sich die inneren und mittleren Gefäßwandschichten beim Diabetiker durch komplexe Umbauvorgänge wie Glycolisierung der extrazellulären Matrix und Kalzifizierung der Media [133].

In keiner der Studien wurde zuvor eine diffusionsgewichtete MR-Bildgebung (DWI) durchgeführt, um klinisch stumme Läsionen, die aufgrund ihrer Größe oder ihrer Lokalisation keine neurologischen Ausfälle auslösten, zu erfassen [5, 8]. Der Arbeitsgruppe um Poppert gelang es für Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko in der Entstehung postinterventioneller ischämischer Läsionen bei Patienten mit Karotisstenose nachzuweisen. Verglichen mit der hier vorliegenden Studie (n=51 Patienten) scheint vor allem die deutlich größere Patientenzahl (n=134 Patienten) ausschlaggebend für die statistisch signifikanten Ergebnisse zu sein [95].

Obwohl der Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall ist, konnte bisher keine Primärpräventionsstudie durch eine Senkung des Blutzuckerspiegels eine Schlaganfallreduktion belegen. Allerdings zeigte die Steno-2-Studie eine 50%ige Risikoreduktion kardiovaskulärer Komplikationen durch eine intensiviertere antidiabetische Behandlung [45] und die ProActive-Studie bei Diabetikern mit Schlaganfall eine signifikante 47%ige relative Risikoreduktion für das Auftreten eines tödlichen oder nichttödlichen Rezidivschlaganfalls [129]. Normoglykämische Werte können durch Diät, regelmäßige Bewegung, Antidiabetika und durch Gabe von Insulin erreicht werden [48].

### **5.3 Korrelation DWI – Stenosegrad**

Zur Quantifizierung des Stenosegrades können unterschiedliche invasive und nicht-invasive Methoden herangezogen werden. Die Kriterien der europäischen ECST-Studie [8] messen den lokalen Stenosegrad, die Kriterien der nordamerikanischen NASCET-Studie [14] beziehen sich auf das distale Lumen der Arteria carotis interna. Die Angiografie ist heute wegen des Risikos (Schlaganfallrate in der ACAS-Studie (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) von 1,2%) weitgehend durch nicht-invasive Verfahren abgelöst worden. Die farbkodierte Duplexsonografie eignet sich wegen ihrer breiten Verfügbarkeit, hohen Spezifität und Sensitivität als optimale Screeningmethode [125]. Voraussetzung bei der Sonografie ist, aufgrund der deutlichen Untersucherabhängigkeit dieser Methode, die

Anwendung durch einen qualifizierten Untersucher. In der vorliegenden Studie wurde die Untersuchung durch einen Facharzt für Innere Medizin und Angiologie durchgeführt. Dabei orientierte sich die sonografische Stenosegradeinteilung an den ECST-Kriterien. Die hier untersuchten Patienten wiesen alle eine hochgradige Karotisstenose (70-99%) auf. Um den Einfluss des Stenosegrades auf das Auftreten periprozeduraler Embolien weiter zu untersuchen wurde eine zusätzliche Einteilung (70-90% und 91-99%) vorgenommen. Hierbei ließen sich 18 Patienten (35,3%) einer Stenose von 70-90% und 33 Patienten (64,7%) einer Stenose von 90-99% zuordnen. Die Verteilung der Läsionen in der DWI unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Auch eine Beurteilung des Stenosegrads nach maximal gemessener Flussgeschwindigkeit ließ keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Stenose und dem Auftreten periprozeduraler Läsionen erkennen.

Eine Risikoanalyse der ECST-Studie zeigte, dass der Grad der Stenose keinen prädiktiven Wert für das Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Karotisoperation darstellt [104]. Bisher belegen keine Studien einen Zusammenhang zwischen dem präinterventionellen Grad der Karotisstenose und dem Risiko für periprozedurale Embolien. Hingegen wäre ein höheres Risiko nachvollziehbar, da bei höhergradiger Stenose der Katheter durch ein kleineres Restlumen geführt werden muss und hierdurch leichter embolisches Material abscheren kann. Weder Qureshi et al. noch Mathur et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen Stenosegrad und periprozeduraler Ischämie in multivariaten Analysen nachweisen [85, 97].

Da wir DWI-Läsionen nicht nur in Hirnarealen des Versorgungsgebietes der A. carotis interna, sondern auch in anderen Arealen der vom Katheter passierten Stromgebiete ohne Dilatation nachweisen konnten, gehen wir davon aus, dass diese Läsionen auch durch Embolien hervorgerufen wurden die durch das Verschieben des Katheters bis zum Erreichen der Stenose ausgelöst wurden.

Durch die Fortschritte der bildgebenden Verfahren ist heute auch eine Beurteilung des Stenosegrades mit modernen Computertomographen (Mehrzeilen-CT) und Magnetresonanztomographen (MRT) möglich. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zum Vergleich aller nicht-invasiven Verfahren bei symptomatischen Karotisstenosen ergab die höchste Sensitivität und Spezifität für die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRA) zur Detektion einer 70 - 99 %igen Stenose [125]. Da die einzelnen Methoden jeweils spezifische Vor- und Nachteile aufweisen, kann es für zukünftige Studien und in der Praxis sinnvoll sein, zwei dieser Methoden (z.B. Ultraschall und MRA) zu kombinieren, da hierdurch Sensitivität und Spezifität signifikant verbessert werden können [15].



#### **5.4 Korrelation DWI – neurologisches Defizit**

Im Rahmen einer zerebrovaskulären Durchblutungsstörung (ZVD) lassen sich unterschiedliche neurologische Defizite beobachten. Die klassischen neurologischen Ausfallsymptomatiken beziehen sich auf Sensibilitätsstörungen und Ausfälle der willkürlichen Motorik z.B. an den Extremitäten, Ausfälle der Muskelreflexe, Sprachstörungen, Koordinationsstörungen und Einschränkung der Gedächtnisleistung. Nach unseren Ergebnissen besteht ein Zusammenhang im postinterventionell beobachteten neurologischen Defizit und dem Auftreten ischämischer Läsionen in der postinterventionell durchgeführten DWI. Unter den 51 Patienten unserer Studie zeigten 6 Patienten (11,8%) nach der durchgeführten PTA der Arteria carotis interna neu aufgetretene neurologische Auffälligkeiten. Dazu zählten in vier Fällen Muskelschwäche oder eine diskret ausgeprägte motorische Hemisymptomatik (66,6%), in drei Fällen Wortfindungsstörungen (50%) und jeweils ein Mal Parästhesien, Koordinationsstörungen und Desorientiertheit, die sich alle innerhalb weniger Tage zurückbildeten. Bei einem Patienten kam es postprozedural zu einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik. Ein Tag nach dem Eingriff wies der Patient das klinische Bild einer Facialisparesie auf der linken Seite auf. Vier Tage nach der stattgehabten PTA entwickelte der Patient eine Dysarthrie und es kam zu rezidivierenden Verkrampfungen der Finger der linken Hand mit Schwächegefühl und aufsteigenden Parästhesien im Sinne eines epileptiformen Geschehens. In der durchgeführten DWI zeigte sich eine Hämorrhagie in der Zentralregion des Hirngewebes, die diese Symptomatik erklären ließ. Bei 5 von diesen Patienten mit neurologischem Defizit, die in der postprozeduralen DWI Läsionen zeigten, waren diese Läsionen auch noch in einer Kontrollaufnahme nach 5-10 Tagen nachweisbar. Hier bestand ein Zusammenhang zwischen persistierenden Läsionen in der DWI und einem klinisch nachweisbaren neurologischen Defizit ( $p=0,044$ ). Bezüglich der Volumetrie der Läsionen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit einem neu aufgetretenen neurologischen Defizit ( $p=0,098$ ).

Ein Patient zeigte nach PTA intermittierend eine Desorientiertheit, ohne dass Veränderungen in der DWI erkennbar waren. Als Ursache dieses Ergebnisses lässt sich z.B. eine postoperative Medikamentennebenwirkung in Betracht ziehen. Vor dem Hintergrund des kleinen Patientenkollektivs ( $n= 51$  Patienten) ist der Grund jedoch nicht eindeutig zu erklären.

Hingegen zeigten 45 der 51 untersuchten Patienten (88,2%) in der neurologischen Untersuchung vor und nach der Angioplastie der Arteria carotis interna keinerlei Auffälligkeiten. Unter diesen 45 Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten betrug der Anteil an Patienten mit postprozedural nachweisbarer DWI-Läsion 51%. Hiermit wird deutlich, dass nicht jede in der diffusionsgewichteten MRT (DWI) nachweisbare ischämische

Läsion mit einem klinisch-neurologischen Funktionsausfall einhergeht. Die klinische Relevanz der DWI muss deshalb hinterfragt werden. Läsionen können einen Bereich des Gehirns betreffen, aus denen sich keine klinisch-neurologischen Auffälligkeiten ergeben und sich so der klinischen Untersuchung entziehen [20, 30, 122]. Trotzdem konnte in einer vorangegangenen Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl und dem Volumen der DWI-Läsionen nach PTA und dem Auftreten definitiver Hirninfarkte mit Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke in Kontroll-MRTs nachgewiesen werden [95]. Die klinische Relevanz der DWI ist daher gegeben, auch wenn die meisten DWI-Läsionen klinisch stumm bleiben. Unter Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA) sind DWI-Läsionen mit einer längeren Symptombdauer assoziiert und sind damit ein unabhängiger Parameter für weitere ischämische Ereignisse [96].

Zusammenfassend stellt die DWI-Bildgebung ein nützliches Instrument zum Monitoring von Interventionen der Arteria carotis interna dar, da sie eine sensitive und objektive Methode bietet, neue Ischämien zu detektieren. Die hohe Anzahl nachgewiesener Läsionen erlaubt auch die Untersuchung relativ kleiner Kollektive mit aussagekräftigen Resultaten. Die transkranielle Dopplersonographie stellt in diesem Zusammenhang ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Visualisierung embolischer Signale dar [31, 32, 46].

#### **5.4 Korrelation DWI – Neuropsychologie**

Zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen können zu neuropsychologischen Einschränkungen führen. Hierzu zählt man die Gedächtnisleistung (Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis), die kognitive Schnelligkeit, die Konzentrationsfähigkeit, die Koordination, die Aufmerksamkeit, die Merkfähigkeit, die Wortflüssigkeit und die Intelligenz, die sich durch die Anwendung unterschiedlicher Tests prüfen lassen. Die Lebensqualität der Patienten ist bei Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Psyche stark eingeschränkt.

Im Jahre 1964 wurden von Williams und McGee 11 Patienten mit Stenosen oder Verschlüssen im Bereich der Arteria carotis untersucht. Sie konnten nur bei einer Minderheit eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten feststellen [131].

Kelly et al. fanden ebenfalls beim Vergleich von Patientin mit symptomatischen Karotisstenosen und einer angeglichenen Kontrollgruppe keine Unterschiede der kognitiven Funktionen und Persönlichkeit [60].

1982 konnten schließlich Hemmingsen et al. an 25 symptomatischen Patienten mit angiographisch verifizierter Karotisstenose ein generelles intellektuelles Leistungsdefizit feststellen [54]. Ebenso konnten Hamster und Diener diesbezüglich Unterschiede nachweisen [51]. Sie untersuchten jedoch 33 asymptomatische und symptomatische Patienten mit höchstgradigen Stenosen oder Verschlüssen. Im Vergleich zu einer, in Alter und Bildung entsprechenden Kontrollgruppe, waren die intellektuellen Funktionen zwar intakt, im Bereich der Aufmerksamkeit und der psychomotorischen Reaktionen bestanden aber deutliche Einschränkungen. Es zeigten sich keine Unterschiede beim Vergleich von Patienten mit unilateraler und bilateraler Stenose. Ebenso wenig fanden sich Unterschiede bei Patienten mit isolierter Karotisstenose und solchen mit kombinierter Stenose der Arteria vertebralis und der Arteria carotis.

Selbst asymptomatische Karotisstenosen können bereits zu Einschränkungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit führen, wie die Tromsø-Studie mit knapp 400 Patienten zeigte. Unabhängig vom Vorhandensein stummer Läsionen wiesen Patienten mit Karotisstenose schlechtere Ergebnisse in den Bereichen Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, Gedächtnis, motorische Funktionen, Sprache, Informationsverarbeitung und Intelligenz auf [84]. Erklären lässt sich dies durch eine allgemeine hohe Atheroskleroselast mit engem Zusammenhang zwischen zerebraler Durchblutung und kognitiver Leistungsfähigkeit. Eine Verbesserung der zerebralen Durchblutungssituation kann die kognitiven Fähigkeiten stabil halten und steigern [60]. Daraus resultierend sollte die Sanierung einer Karotisstenose zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen.

Nach einer Metaanalyse von Lunn et al. (1999) zufolge, berichteten 16 von 28 Studien über eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach TEA der Arteria carotis. Eine aktuelle Metaanalyse (2008) kommt dagegen zu einem anderen Ergebnis. Hier zeigten lediglich Patienten in 4 von 25 ausgewählten Studien nach TEA eine Verbesserung der kognitiven Funktion. Nach Ansicht der Autoren ist dies darauf zurückzuführen, dass früher die neuropsychologische Untersuchung in einem zu kurzen Zeitintervall erfolgte und dadurch der Lerneffekt bei der Reevaluation zu einer irrtümlichen Verbesserung der Ergebnisse führte. Heutzutage wird daher die neuropsychologische Untersuchung ab acht Wochen nach dem Eingriff durchgeführt. Durch die Wahl dieses Zeitfensters wird versucht die Erinnerung an die Voruntersuchung und den damit verbundenen Lerneffekt weitgehend zu reduzieren. De Rango et al. kommen in Ihrer Arbeit ferner zu dem Ergebnis, dass im Gegensatz zur TEA die Hälfte aller bisher publizierter Studien eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Angioplastie und Stenting der Karotisstenose berichten. Dies

überrascht insbesondere vor dem Hintergrund, da zuvor ein möglicher kognitiver Schaden durch das Auslösen von Embolien nach Angioplastie diskutiert wurde [27].

In der vorliegenden Untersuchung kam es unabhängig von Anzahl und Volumetrie der DWI-Läsionen in einzelnen Untertests zu Verbesserungen oder zu Verschlechterungen. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung vor und nach Durchführung der PTA zeigen eine Verbesserung des Testergebnisses nach Intervention für „Wortliste“ ( $p=0,026$ ) sowie eine Verschlechterung des Testergebnisses für „Zahlenspanne vorwärts“ ( $p=0,032$ ). Abweichende Ergebnisse könnten auch auf einer Leistungseinschränkung des Hörorgans zurückzuführen sein. Alle anderen Tests der neuropsychologischen Testreihe lieferten keine signifikanten Unterschiede von prä- zu postprozedural. Eine definitive Aussage über die Wertigkeit der PTA in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist mit diesen Daten nicht möglich.

In einer retrospektiven Studie an 20 Patienten fanden Lehrner et al keinen signifikanten Unterschied der kognitiven Funktion 6 Monate nach Angioplastie der A. carotis interna [70]. 95% der Patienten zeigten keinerlei Veränderungen in den Ergebnissen der angewandten neuropsychologischen Testreihe vor und nach durchgeführter Intervention. Lediglich 5% der Patienten zeigten eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in einzelnen Tests. Turk et al. fanden dem gegenüber eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion nach Angioplastie bei unilateraler Karotisstenose [121].

Bakker et al. beschrieben in einer Metaanalyse, dass ein Zusammenhang zwischen postprozeduralen ischämischen Läsionen und kognitiven Veränderungen nicht eindeutig zu erkennen ist [17]. Die Arbeitsgruppe um Bendszus untersuchte 91 Patienten mit 100 durchgeführten Angioplastien (66 diagnostisch, 34 interventionell). Davon erlitten 23 Patienten postprozedural eine Läsion in der MRT (17 diagnostisch, 6 interventionell). Von diesen Patienten zeigte keiner periprozedural neurologisch-kognitive Auffälligkeiten [21].

Zur Prophylaxe zerebraler Ischämien während einer PTA werden seit einigen Jahren Gefäßfilter eingesetzt, die je nach Autor, die Anzahl der embolischen Ereignisse reduzieren sollen [30, 56, 108, 109, 128]. Xu et al. verglichen prospektiv 45 Patienten mit hochgradiger Karotisstenose nach PTA und Stenting (coronary artery stenting = CAS) unter Embolieprotektion durch einen Gefäßfilter mit einer Kontrollgruppe von 61 Patienten gleichen Krankheitsbildes, die lediglich einer Angiographie der Karotis zugeführt wurden, hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. CAS Patienten zeigten signifikant bessere Ergebnisse bei der neuropsychologischen Untersuchung als die Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Barbato et al.. Sie führten eine prospektiv randomisierten Studie an 35 Patienten zur Angioplastie und Stenting der Arteria carotis mit und ohne Protektionsfilter durch und konnten keine Unterschiede in Anzahl und Volumetrie von DWI-Läsionen erkennen. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass Filter zu keiner Reduktion von Embolien während einer interventionellen Behandlung der Karotisstenose führen. Es erscheint daher denkbar, dass andere Mechanismen als perioperative Embolien auch zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion führen. Zum Beispiel können intraprozedurale Veränderungen im zerebralen Blutfluss durch den Dilatationsprozess kognitive Funktionen stören [91]. Auch wenn, wie oben beschrieben, mehrere Studien eine Verbesserung der kognitiven Funktion unter verbesserter Perfusion nach Angioplastie berichteten, können postoperative Leistungsminderungen auch im Zusammenhang mit intraprozeduralen und postprozeduralen Hypo- und Hyperperfusion auftreten [91]. Dies würde bedeuten, dass die Variation des intrazerebralen Blutfluss neben der zerebralen Embolie einen weiteren Einflussfaktor auf die kognitive Leistung darstellt. Dagegen spricht, dass eine andere Methode der Embolieprotektion durch Umkehr des Blutflusses in der Arteria carotis interna erfolgreich zum Einsatz kommt [78].

Schlussfolgernd lässt sich in Zusammenschau unserer Untersuchung und der bisher publizierten Studien sagen, dass die Angioplastie der Karotisstenose die neuropsychologischen Funktionen nicht per se beeinflusst. Vielmehr muss angenommen werden, dass mehrere Faktoren wie Patiententyp, koexistierende Erkrankungen (Mikroangiopathie, Diabetes mellitus, Demenz) einen großen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nehmen und die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung unter Berücksichtigung methodischer Störfaktoren wie z.B. Lerneffekt betrachtet werden sollten [36].

## 6. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war das Auftreten zerebraler Embolien bei perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) der Karotisstenose anhand diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI) zu untersuchen und in Abhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren und neurologischer sowie neuropsychologische Symptomatik zu bewerten.

Hierzu wurde prospektiv im Zeitraum von Juli 2000 bis Dezember 2003 bei 51 konsekutiven Patienten vor und nach PTA der Arteria carotis interna eine DWI durchgeführt, und anschließend in verblindeter Form durch zwei Neuroradiologen befundet. Zusätzlich wurde anhand einer klinischen Evaluation das Risikoprofil der Patienten erhoben, durch farbkodierte Duplexsonographie der Stenosegrad bestimmt und die Patienten vor und nach der Intervention einer standardisierten neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung unterzogen.

Von 51 Patienten (mittleres Durchschnittsalter 70 Jahre, 31% Frauen) zeigten 28 Patienten (55%) in der postinterventionell durchgeführten DWI eine frische Läsion. Bei diesen Patienten lag häufiger ein arterieller Hypertonus ( $p=0,009$ ;  $\chi^2$ ) bzw. ( $p=0,001$ ; multiple logistische Regression) vor als bei Patienten ohne DWI-Läsion. Diabetes mellitus und Hyperlipidämie zeigten tendenzielle Gruppenunterschiede zugunsten der Patienten mit auffälligem DWI-Befund, für demographische Parameter (Alter, Geschlecht), dem Stenosegrad, weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit) und der Einnahme von Statinen fanden wir keine prädiktive Wertigkeit. Bei 6 Patienten (11,8%) trat periprozedural ein neurologisches Defizit auf, dass immer durch eine frische Läsion in der DWI gekennzeichnet war ( $p=0,044$ ). Die übrigen 22 Patienten mit DWI-Läsion wiesen keine neurologische Auffälligkeiten auf. In der neuropsychologischen Testreihe zeigten sich nach der PTA Verbesserungen („Wortliste“:  $p=0,026$ ) sowie Verschlechterungen („Zahlenspanne vorwärts“:  $p=0,032$ ) unabhängig vom DWI-Befund.

Die Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren vor der Durchführung einer Angioplastie der Arteria carotis ist wichtig, da sie eine Risikoabschätzung für das Auftreten periprozeduraler Embolien ermöglicht. Hierbei sollte neben Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie vor allem das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu neurologischen Auffälligkeiten lassen sich kognitive und andere neuropsychologische Beeinträchtigungen nach einer PTA in unserem Kollektiv nicht erkennen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen ischämischer Läsionen in der DWI und

einer neurologischen oder neuropsychologischen Beeinträchtigung kann diese Arbeit nicht liefern. Der Grund hierfür ist die große Anzahl „klinisch stummer“ MRI-Läsionen, d.h. ohne neurologisches bzw. neuropsychologisches Korrelat. Dennoch ist die DWI ein wichtiges bildgebendes Instrument zum Monitoring interventioneller Eingriffe an der Arteria carotis interna, da es eine sensitive und objektive Methode ist, neue Ischämien zeitnah zu erkennen, wodurch die frühzeitige Einleitung einer stadiengerechten Behandlung ermöglicht wird.

## 7. Literaturverzeichnis

1. (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325:445-453
2. (1995) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 346:1647-1653
3. (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 357:1729-1737
4. (1991) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 337:1235-1243
5. (1991) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 22:711-720
6. (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339:1349-1357
7. (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389
8. (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379-1387
9. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993) 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* 24:35-41



10. Ahari A, Bergqvist D, Troeng T, Elfstrom J, Hedberg B, Ljungstrom K, Norgren L, Ortenwall P (1999) Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy--a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 18:122-126
11. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA (2006) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-559
12. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ (2004) Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 3:271-278
13. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeitstest. In: Hogrefe (ed), Göttingen
14. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT, Jr., Larson EB (1993) Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 119:136-145
15. Back MR, Rogers GA, Wilson JS, Johnson BL, Shames ML, Bandyk DF (2003) Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg* 38:422-430; discussion 431
16. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S (1997) Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 41:581-589
17. Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, Kappelle LJ (2000) Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. *J Neurol* 247:669-676
18. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C (1990) A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:16-22

19. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339:1415-1425
20. Barth A, Remonda L, Lovblad KO, Schroth G, Seiler RW (2000) Silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MRI after carotid endarterectomy. *Stroke* 31:1824-1828
21. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594-1597
22. Berger K (2001) *Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Steinkopf Darmstadt
23. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ (1995) Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488-2496
24. Berlit P KC, Popescu O, Rudolf J, Grond M, Ringelstein EB, Griesse H, Busse O, Nahser HC, Kühne D, Berg-Dammer E, Henkes H, Jänisch W (2006) *Vaskuläre Erkrankungen*. Springer, Berlin, Heidelberg
25. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG (1997) Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28:946-950
26. Bogousslasky J (1999) Stroke prevention by the practitioner. *Cerebroasc Dis* 9:1-68
27. Braekken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL (1998) Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:573-576

28. Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD (1998) Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 171:791-795
29. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335:827-838
30. Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, Lazzarotti G, Orlandi G, Marconi F, Parenti G, Bartolozzi C (2005) Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting. *Stroke* 36:2389-2393
31. Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM (1997) Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 28:2460-2464
32. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S (2000) Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 31:1329-1334
33. Criado E, Fontcuberta J, Orgaz A, Flores A, Doblaz M (2007) Transcervical carotid stenting with carotid artery flow reversal: 3-year follow-up of 103 stents. *J Vasc Surg* 46:864-869
34. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003
35. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA (1999) Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 33:1294-1304

36. De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P (2008) The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 39:3116-3127
37. Debus ES, Larena A, Wintzer C (2004) [Open therapy of carotid stenosis by endarterectomy]. *Chirurg* 75:658-666
38. Delanty N, Vaughan CJ (1997) Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 28:2315-2320
39. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama* 279:1615-1622
40. Dupuis F, Atkinson J, Liminana P, Chillon JM (2005) Comparative effects of the angiotensin II receptor blocker, telmisartan, and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cerebrovascular structure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 23:1061-1066
41. Eckstein HH, Maeder N, Allenberg JR (1999) [Carotid surgery for prophylaxis of ischemic stroke]. *Chirurg* 70:353-363
42. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O (2008) 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* 7:893-902
43. El-Koussy M, Schroth G, Do DD, Gralla J, Nedeltchev K, von Bredow F, Remonda L, Brekenfeld C (2007) Periprocedural embolic events related to carotid artery stenting detected by diffusion-weighted MRI: comparison between proximal and distal embolus protection devices. *J Endovasc Ther* 14:293-303

44. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G (1999) Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077-1083
45. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393
46. Gaunt ME (1998) Transcranial Doppler: preventing stroke during carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 80:377-387
47. Gawaz M, Page S, Massberg S, Nothdurfter C, Weber M, Fisher C, Ungerer M, Brand K (2002) Transient platelet interaction induces MCP-1 production by endothelial cells via I kappa B kinase complex activation. *Thromb Haemost* 88:307-314
48. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraja TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL (2006) Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37:1583-1633
49. 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 RE (2003) Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 229:340-346
50. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 358:1572-1579

51. Hamster W, Diener HC (1984) Neuropsychological changes associated with stenoses or occlusions of the carotid arteries. A comparative psychometric study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234:69-73
52. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG (1998) Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 29:2491-2500
53. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, van den Broek T, Moll FL (2007) Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 45:289-296; discussion 296-287
54. Hemmingsen R, Mejsholm B, Boysen G, Engell HC (1982) Intellectual function in patients with transient ischaemic attacks (TIA) or minor stroke. Long-term improvement after carotid endarterectomy. *Acta Neurol Scand* 66:145-159
55. Henry M, Amor M, Henry I, Klonaris C, Chati Z, Masson I, Kownator S, Luizy F, Hugel M (1999) Carotid stenting with cerebral protection: first clinical experience using the PercuSurge GuardWire system. *J Endovasc Surg* 6:321-331
56. Henry M, Polydorou A, Henry I, Anagnostopoulou IS, Polydorou IA, Hugel M (2006) Carotid angioplasty and stenting under protection. Techniques, results and limitations. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 47:519-546
57. Hernandez-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Egido J (1998) ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF-kappaB-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 153:1825-1837
58. Hobson RW, 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, Graham DL, Howard G (2004) Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 40:1106-1111

59. Kang SS, Littooy FN, Gupta SR, Johnson GR, Fisher SG, Cote WL, Steffen GF, Mansour MA, Labropoulos N, Maggio JC (1999) Higher prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients with carotid stenosis but without diabetes. *Surgery* 126:687-691; discussion 691-682
60. Kelly MP, Garron DC, Javid H (1980) Carotid artery disease, carotid endarterectomy, and behavior. *Arch Neurol* 37:743-748
61. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL (1980) Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1:348-349
62. Kissela BM, Houry J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, Miller R, Ewing I, Moomaw CJ, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Broderick JP (2005) Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 28:355-359
63. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70:657-662
64. Kolominsky-Rabas PLH, P.U. (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. *Ecomed Landsberg/ Lech*
65. Kuhan G, Gardiner ED, Abidia AF, Chetter IC, Renwick PM, Johnson BF, Wilkinson AR, McCollum PT (2001) Risk modelling study for carotid endarterectomy. *Br J Surg* 88:1590-1594
66. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK (1998) Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97:1129-1135
67. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A (2004) Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 35:776-785
68. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401-407
69. Lehrl S, Merz J, Burkhard G, Fischer S (1991) Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest. In: Hogrefe (ed), Göttingen

70. Lehrner J, Willfort A, Mlekusch I, Guttman G, Minar E, Ahmadi R, Lalouschek W, Deecke L, Lang W (2005) Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 27:859-866
71. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J (1994) Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *Bmj* 309:11-15
72. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S (1997) Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 42:164-170
73. Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L, Gruber-Wiest D, Do DD, Barth A, Kniemeyer HW, Bassetti C, Mattle HP, Schroth G (2000) Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 42:134-138
74. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M (2003) *Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. Thieme Stuttgart
75. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H (1998) Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 97:1784-1790
76. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D (2003) Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 34:58-63
77. Masuhr KFN, M. (1998) *Die neurologische Untersuchung*. Stuttgart: Hippokrates
78. Matas M, Alvarez B, Ribo M, Molina C, Maeso J, Alvarez-Sabin J (2007) Transcervical carotid stenting with flow reversal protection: experience in high-risk patients. *J Vasc Surg* 46:49-54



79. Mathias K (1987) [Catheter treatment of arterial occlusive disease of supraaortic vessels]. *Radiologe* 27:547-554
80. Mathias K (1988) Perkutane Rekanalisation der supraaortalen Arterien. *Angio* 3:47-50
81. Mathias KD (1999) Angioplasty and stenting for carotid lesions: an argument for. *Adv Surg* 32:225-243
82. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation* 103:2171-2175
83. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques: the tromso study. *Stroke* 32:1960-1965
84. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH (2004) Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology* 62:695-701
85. Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS, Vitek JJ (1998) Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 97:1239-1245
86. Menzoian JO (2003) Presidential address: carotid endarterectomy, under attack again! *J Vasc Surg* 37:1137-1141
87. Moreno PR, Fuster V (2004) New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 44:2293-2300
88. Mullan S, Duda EE, Patronas NJ (1980) Some examples of balloon technology in neurosurgery. *J Neurosurg* 52:321-329
89. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A,

- Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108:1664-1672
90. Nanobashvili J, Fugl A, Polterauer P (2001) [Are there still valid indications for carotid stents?]. *Vasa* 30:157-158
91. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Fukuda T, Komoribayashi N, Saitoh H, Yamadate K, Ogawa A (2006) Cognitive impairment associated with intraoperative and postoperative hypoperfusion without neurologic deficits in a patient undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol* 65:577-580; discussion 580-571
92. Oswald WD, Fleischmann UM (1999) Blockspanne. In: Hogrefe (ed) *Nürnberger-Alters-Inventar*. Göttingen
93. Oswald WD, Fleischmann UM (1999) Wortliste. In: *Nürnberger-Altersinventar*. Hogrefe, Göttingen
94. Oswald WD, Roth E (1978) Der Zahlenverbindungstest. In: Hogrefe (ed), Göttingen
95. Poppert H, Wolf O, Theiss W, Heider P, Hollweck R, Roettinger M, Sander D (2006) MRI lesions after invasive therapy of carotid artery stenosis: a risk-modeling analysis. *Neurol Res* 28:563-567
96. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabin J (2004) Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 35:2313-2319
97. Qureshi AI, Luft AR, Janardhan V, Suri MF, Sharma M, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN (2000) Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 31:376-382

98. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM (2006) Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation* 113:2320-2328
99. Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH, Fisher M (1995) Multislice diffusion mapping for 3-D evolution of cerebral ischemia in a rat stroke model. *Neurology* 45:172-177
100. Riles TS, Lieberman A, Kopelman I, Imparato AM (1981) Symptoms, stenosis, and bruit: interrelationships in carotid artery disease. *Arch Surg* 116:218-220
101. Roffi M, Greutmann M, Schwarz U, Luscher TF, Eberli FR, Amann-Vesti B (2008) Flow impairment during protected carotid artery stenting: impact of filter device design. *J Endovasc Ther* 15:103-109
102. Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126
103. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915-924
104. Rothwell PM, Warlow CP (1999) Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 353:2105-2110
105. Sacco RL (2001) Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 345:1113-1118
106. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E (1996) 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* 335:1001-1009
107. Schäberle W (2004) Extrakranielle hirnversorgende Arterien. Springer Berlin, Heidelberg, New York

108. Schonholz CJ, Uflacker R, Mendaro E, Parodi JC, Guimaraes M, Hannegan C, Selby B (2005) Techniques for carotid artery stenting under cerebral protection. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 46:201-217
109. Schonholz CJ, Uflacker R, Parodi JC, Hannegan C, Selby B (2006) Is there evidence that cerebral protection is beneficial? Clinical data. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 47:137-141
110. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J (2003) 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149-1158
111. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333:1301-1307
112. Singer MB, Chong J, Lu D, Schonewille WJ, Tuhim S, Atlas SW (1998) Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke* 29:133-136
113. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piepgras DG, Pistolesse R, Ippoliti A, Holmes DR, Jr. (2004) Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *Jama* 292:1845-1852
114. Staessen JA, Wang JG, Thijs L (2001) Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358:1305-1315
115. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512-1531
116. Statistischen Bundesamt (1998) Statistisches Jahrbuch. K 16:430 - 460

117. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR (2004) Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 27:201-207
118. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W (2008) Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 7:216-222
119. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Bruckmann H, Dembski J, Hoffmann FJ, Kerner R, Leisch F, Mudra H, Schulte KL, Sievert H (2008) Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 39:2325-2330
120. Theron J, Guimaraens L, Coskun O, Sola T, Martin JB, Rufenacht DA (1998) Complications of carotid angioplasty and stenting. *Neurosurg Focus* 5:e4
121. Turk AS, Chaudry I, Haughton VM, Hermann BP, Rowley HA, Pulfer K, Aagaard-Kienitz B, Niemann DB, Turski PA, Levine RL, Strother CM (2008) Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:265-268
122. van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP (1998) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 29:1783-1790
123. van Heesewijk HP, Vos JA, Louwerse ES, Van Den Berg JC, Overtoom TT, Ernst SM, Mauser HW, Moll FL, Ackerstaff RG (2002) New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. *Radiology* 224:361-365
124. Vaughan CJ, Delanty N (1999) Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30:1969-1973

125. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E (2006) Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 367:1503-1512
126. Wechsler D (1964) Mosaiktest. In: Huber (ed) HAWIE Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Bern
127. Wechsler D, Hardesty A, Lauber H (1956) Zahlennachsprechen. In: Huber (ed) HAWIE Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Bern
128. Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, Parodi J, Schonholz C, Milei J (2002) Carotid artery stenting protected with an emboli containment system. *Stroke* 33:1308-1314
129. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J (2007) Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38:865-873
130. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113:1213-1225
131. Williams M, McGee TF (1964) Psychological Study of Carotid Occlusion and Endarterectomy. *Arch Neurol* 10:293-297
132. Witztum JL, Steinberg D (1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 88:1785-1792
133. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y (2006) Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 37:2420-2427

## **8. Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Dirk Sander danke ich sehr herzlich für die Bereitstellung dieses sehr interessanten Themas und für die bedingungslose Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Wolfram Theiss und Herrn Dr. med. Stefan Martinoff danke ich für die bereitwillige Unterstützung bei der Erarbeitung der interventionellen Daten und der Möglichkeit bei einigen Eingriffen beiwohnen zu dürfen.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Radiologie und Nuklearmedizin am Deutschen Herzzentrum München danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung während den Interventionen.

Allen Mitarbeitern des interdisziplinären Gefäßzentrums des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München danke ich für die freundliche Bereitstellung der Patientendaten und die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. Holger Poppert danke ich für die gute Betreuung während dieser Arbeit.

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.

Julia Genser danke ich für die Freundschaft, die unser Studium und diese gemeinsame Arbeit begleitet hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester für die vielfältige Unterstützung während des gesamten Studiums.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Geburtsdatum: 02.08.1977

Geburtsort: Mannheim

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

### Schulische Ausbildung

1988 – 1997 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Waldkirch, Abschluss: Abitur

### Universitäre Ausbildung

04/1999 – 04/2001 Medizinstudium an der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt

04/2001 Physikum in Frankfurt

04/2001 – 10/2004 Medizinstudium an der Technischen Universität München

04/2002 1. Staatsexamen in München

04/2004 2. Staatsexamen in München

10/2004 – 10/2005 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

10/2005 3. Staatsexamen in München

### Famulaturen

09/2001 Chirurgische Praxis, Dr. Schleizer, Waldkirch

09/2002 Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München



03/2002	Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Dritter Orden, München
08/2003	Obstetrics and Gynecology, Provincial Hospital, Port Shepstone, South Africa
Praktisches Jahr	
10/2004 – 02/2005	Chirurgie: Krankenhaus Neuperlach, München Allgemeinchirurgie / Gefäßchirurgie
02/2005 – 05/2005	Gynäkologie: Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt, München Operative Gynäkologie / Onkologie / Geburtshilfe
05/2005 – 09/2005	Innere: KCMC, Moshi, Tanzania Krankenhaus Schwabing, München
Beruflicher Werdegang	
02/2006 – 09/2008	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Ingolstadt
Seit 10/2008	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Fontana-Spital, Kantonsspital Graubünden, Chur, Schweiz