

# 1. Zusammenfassung - Summary

## 1.1 Evaluierung der kognitiven Geschwindigkeit vor und nach Karotisstentimplantation mittels neuropsychologischer Testverfahren

### Hintergrund und Ziel

Es gibt derzeit nur wenige Studien bezüglich kognitiver Veränderungen nach Karotisstentimplantation. Die in dieser Arbeit beschriebene Studie ging der Fragestellung nach, ob und in welchem Maße das Stenting einer Stenose der Arteria carotis interna neben einer Verringerung des Schlaganfallrisikos und einer Zunahme der Hirnperfusion zu einer Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit führen kann.

### Material und Methode

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten stimmten in schriftlicher Form der Untersuchung zu. Es wurde bei 41 rechtshändigen Patienten (30 Männer, 11 Frauen, mittleres Alter 68.4 Jahre) aufgrund einer hochgradigen (> 80% nach North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NAS-CET)-Kriterien), asymptomatischen Stenose der Arteria carotis interna (ACI) eine Stentimplantation durchgeführt. Bei 23 Patienten wurde der Stent auf der linken Seite platziert, bei weiteren 18 Patienten auf der rechten Seite. Der mittlere Stenosegrad betrug 88.4%, der mittlere Stenosegrad der linken Seite lag bei 89.2%, der der rechten Seite bei 87.3%. 14 Patienten (34%) zeigten eine Stenose (> 70% nach NASCET-Kriterien) der kontralateralen Seite. Der mittlere Stenosegrad bei diesen Patienten betrug 86.8%. Bei jedem Patienten wurde jeweils direkt (innerhalb von 24 Stunden) vor und 3 Monate nach dem interventionellen Eingriff die kognitive Funktion mittels neuropsychologischer Testverfahren ermittelt.

Die Kontrollgruppe umfasste 7 Patienten (3 Männer, 4 Frauen, mittleres Alter Männer 56.3 Jahre, mittleres Alter Frauen 52.3 Jahre, mittleres Alter gesamt 54

Jahre) mit einem inzidentiellen Aneurysma der Arteria communicans anterior (Acom). Bei diesem Patientengut wurde ebenfalls einen Tag vor und 3 Monate nach der Intervention, die aus einem Coiling des Aneurysmas bestand, eine neuropsychologische Testung durchgeführt, deren Testprotokoll identisch mit dem der Stentgruppe war.

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten im Alter von 50-80 Jahren mit einer angiographisch nachgewiesenen hochgradigen ( $> 70\%$  nach NASCET-Kriterien), asymptomatischen Stenose der Arteria carotis interna bzw. einem inzidentiellen Aneurysma der Arteria communicans anterior.

Ausschlusskriterien sowohl in der Stent- als auch in der Kontrollgruppe waren Paresen der oberen Extremität, Linkshändigkeit, mangelnde Kenntnis der deutschen Sprache, schwere Visusminderung, Hemianopsie, manifeste psychische Erkrankungen (Schizophrenie, Depression mit Beck-Depressions-Inventar  $\geq 11$ ), schwere organische Psychosynrome (Mini-Mental-Status-Test  $< 24$ ) oder frische Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung, nachgewiesen mittels Magnetresonanztomographie (MR-DWI), vor der Intervention. Alle Patienten der Stentgruppe erhielten eine Standardprämedikation zur Prävention zerebraler thromboembolischer Ereignisse bestehend aus Aspirin (100 mg/d), niedermolekularem Heparin (100 I.E./kg KG/d s.c.) und Clopidogrel (75 mg/d) für mindestens 3 Tage vor dem Eingriff. Während der Intervention erhielten die Patienten unfraktioniertes Heparin (z.B. Liquemin i.v.), anschließend wurde die Gabe von Aspirin und Clopidogrel für 6 Wochen fortgesetzt, danach auf Aspirin (100 mg/d) umgestellt.

Eine klinisch-neurologische Untersuchung durch einen klinikinternen, jedoch unabhängigen Neurologen fand direkt vor und unmittelbar nach dem Eingriff, als auch im Rahmen der Nachuntersuchung nach 3 Monaten statt.

Die Patienten wurden mittels neuropsychologischer Tests innerhalb eines Tages vor der Stentimplantation bzw. dem Coiling und 3 Monate danach jeweils vom gleichen Untersucher getestet. Das Testinventar bestand aus einer Kombination von Tests, die zum einen die kognitive Geschwindigkeit und zum anderen die Gedächtnisfunktion aufzeigen. Zu den durchgeführten Tests zur Darstellung der kognitiven Geschwindigkeit zählten aus dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT), der ein zentrales Maß zur Beschreibung des allgemeinen kognitiven Leistungstempos bietet. Weiterhin dienten der Labyrinth-

Test (LT) und der Zahlen-Symbol-Test (ZST) als komplexe Paper-pencil-Tests auf der einen Seite zum Ausdruck der Informationsaufnahme und -organisation, sowie der visuell-motorischen Koordinationsleistung, auf der anderen Seite zum Ausdruck von Such- und Entscheidungsprozessen.

Ebenfalls zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Leistungstempos diente der Farb-Wort-Test (FWT), der zusätzlich zum genannten Spektrum die Auffassungs- und Reaktionsgeschwindigkeit im optisch-verbale Bereich quantifiziert.

Weiterhin kamen der Mini-Mental-Status-Test (MMST) zum Ausschluss einer dementiellen Veränderung, das Beck-Depressions-Inventar (BDI) zum Ausschluss einer Depression, der Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) zur Erfassung der Wortflüssigkeit und der Wortschatz-Test (WST) zur Beurteilung des allgemeinen Sprachverständnisses und zur Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus zum Einsatz.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Statistical Product and Service Solutions (SPSS). Ein nicht-parametrischer Test (Wilcoxon-Test) wurde verwendet. Um die Tests zur kognitiven Geschwindigkeit und zur Gedächtnisfunktion zusammenzufassen und vergleichen zu können, wurden die Gesamtquotienten gemittelt. Eine Signifikanz wurde bei  $p < 0.05$  erreicht.

## Ergebnisse

### *Klinische Ergebnisse*

Die Stentimplantation verlief in allen 41 Fällen erfolgreich. Es zeigten sich keine relevanten Reststenosen. Bei keinem der untersuchten Patienten kam es zu neurologischen Defiziten. Die 30-Tages-Morbidität bzw. -Mortalität lag bei 0%.

### *Bildmorphologische Ergebnisse*

14 (34.2%) der 41 behandelten Patienten zeigten nach der Intervention in der diffusionsgewichteten Bildgebung (MR-DWI) mittels Magnetresonanztomographie frische Läsionen. Die Durchschnittsfläche der Läsionen auf der behandelten Seite betrug  $4 \text{ mm}^2$  (0.7/Patient). Patienten, die diese Läsionen aufwiesen, zeigten jedoch keine schlechteren Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung nach der Stentimplantation. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Fläche der Läsionsareale und der Veränderung der kognitiven Funktion.

### *Ergebnisse der neuropsychologischen Testung*

Beim Vergleich der Quotienten von kognitiver Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion fand sich eine signifikante Steigerung der Leistungen bezüglich der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentimplantation in die Arteria carotis interna ( $p < 0.0000714$ ; Wilcoxon-Test). Die Leistungen bezogen auf die Gedächtnisfunktion zeigten keine signifikanten Veränderungen ( $p = 0.8$ ).

### *Kontrollgruppe*

Das Coiling verlief bei allen 7 Patienten erfolgreich. Es kam in keinem Fall zu einem neurologischen Defizit. Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MR-DWI) zeigten sich in 38% der Patienten (Durchschnittsfläche  $5 \text{ mm}^2$ ). Beim Vergleich der Ergebnisse vor und nach dem Eingriff zeigten sich weder in der kognitiven Geschwindigkeit ( $p = 0.24$ ) noch in der Gedächtnisfunktion ( $p = 0.35$ ) Unterschiede.

### Schlussfolgerung

Die Stentimplantation bei hochgradigen asymptomatischen Stenosen der Arteria carotis interna ist neben einer Zunahme der Perfusion und einer Verringerung des Schlaganfallrisikos auch mit einer Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit assoziiert.

## 1.2 Influence of carotid artery stenting (CAS) on cognitive function

### Introduction

There are hardly any well established studies concerning cognitive changes after carotid stent angioplasty. Our purpose was to prospectively evaluate changes in cognitive performance after endovascular stent placement in the internal carotid artery.

### Material and Methods

All patients gave informed consent. 41 right handed patients (30 men, 11 women, mean age all 68.4 years) with high grade (> 80% according to North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET) criteria) asymptomatic stenosis of the internal carotid artery (ICA) were treated with carotid stent angioplasty (CAS). 23 patients were stented on the left hand side, 18 on the right hand side. The mean degree of stenosis was 88.4%. The mean degree of stenosis on the left hand side was 89.2%, on the right hand side 87.3%. 14 patients (34%) had a stenosis (> 70% according to NASCET criteria) on the contralateral side. The mean degree of stenosis in these patients was 86.8%. All patients were neuropsychologically tested one day before and 3 months after carotid stent angioplasty.

The control group included 7 patients (3 men, 4 women, mean age 54 years) with incidental anterior communicating artery (Acom) aneurysms. These patients were also tested one day before and 3 month after endovascular treatment (Coiling). The same neuropsychological test protocol as in the stent group was applied.

Included in our study were patients at the age of 50-80 years with a high graded (> 70% according to NASCET criteria) asymptomatic stenosis of the internal carotid artery (stent group) or incidental anterior communicating artery aneurysms (control group).

Exclusion criteria in both groups were any paresis in the upper extremity, lefthandedness, insufficient command of the german language, impairment in eyesight, hemianopsia, psychiatric disease (schizophrenia, depression with Beck-

Depression-Inventory  $\geq 11$ ), signs of dementia (Mini-Mental-Status Evaluation  $< 24$ ) or fresh lesions in diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MR-DWI) before intervention.

All patients were given Aspirin (100mg/d), Low Weighted Molecular Heparin (LWMH) (100 I.E./kg KG/d s.c.) and Clopidogrel (75 mg/d) for at least 3 days prior to intervention. During the procedure the patients received Low Weighted Molecular Heparin. Aspirin and Clopidogrel were continued for 6 weeks. Afterwards, patients remained on Aspirin (100 mg/d).

The clinical examination was conducted by an independent neurologist before and shortly after the procedure as well as during the follow up after 3 month.

The patients were neuropsychologically tested by the same person at least 24 hours before and 3 months after carotid stent angioplasty or Coiling. The neuropsychological testing combined on the one hand tests for cognitive speed and on the other hand tests for memory function. Tests for cognitive speed included the Number-Connection-Test which allows the judgment of individual cognitive speed, the Labyrinth-Test which focuses on the visual information and organization as well as visual-motor coordination, the Figure-Symbol-Test which tests the ability for decision taking and processing and at last the Color-Word-Test which quantifies attention especially in the optical-verbal area.

In order to determine the affective state we also included the Mini-Mental-Status-Evaluation (MMSE) to screen for dementia as well as the Beck-Depression-Inventory (BDI). We also used the "Regensburger Wortflüssigkeitstest", a test of verbal fluency and a test on the magnitude of active vocabulary as well a test on general comprehension of language ("Wortschatz-Test").

Statistical analyses were performed using Statistical Product and Service Solutions (SPSS). A non-parametric test (Wilcoxon-Test) was performed. Mean quotients of cognitive speed and memory function were calculated to summarize and compare the results. Significance was established at  $p < 0.05$ .

## Results

### *Clinical results*

Successful stenting could be performed in all 41 cases. There was no significant residual stenosis. None of the patients suffered from a neurological deficit. The 30 day morbidity and mortality was 0%.

### *Imaging results*

We found new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MR-DWI) in 14 (34.2%) cases after carotid stent angioplasty (CAS). The mean area of lesion on the stented side was 4 mm<sup>2</sup> (0.7/patient). Patients with DWI lesions did not show worse results in neuropsychological testing after CAS procedure than those without lesions. We could not find a correlation between the sum or area of lesions and change in cognitive function.

### *Cognitive results*

When comparing mean quotients of cognitive speed and memory function we found a significant increase in cognitive speed after carotid stent angioplasty ( $p < 0.0000714$ ; Wilcoxon test). Memory function however showed no significant increase ( $p = 0.8$ ).

### *Control group*

Successful coiling could be performed in all 7 cases. None of the patients had any neurological deficit after treatment of the aneurysms. DWI lesions occurred in 38% (mean area 5 mm<sup>2</sup>). When comparing pre- and postinterventional results we found no difference in cognitive speed ( $p = 0.24$ ) or memory function in the control group ( $p = 0.35$ ).

## Conclusion

Carotid artery stenting might be able to extend the goals of carotid artery revascularization beyond increasing cerebral vascularization and merely reducing the risk of stroke to include the prospect of reversing in part cognitive decline.

## 2. Einleitung

In den letzten 25 Jahren hat sich die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der supraaortalen Arterien als Alternative zur chirurgischen Behandlung entwickelt. Mittlerweile sind die Vorteile des Verfahrens der stentgestützten Angioplastie - keine Narkose, geringe Invasivität, Behandelbarkeit von Patienten mit hohem Operationsrisiko oder chirurgischen Kontraindikationen, Vermeidung chirurgischer Komplikationen, Behandlung von chirurgisch nicht erreichbaren Stenosen - anerkannt. Ebenfalls sprechen der kurze stationäre Aufenthalt und die doch kostengünstige Durchführung für dieses Verfahren (Mathias et al., 1999). Zwar sind die Kosten für die Materialien wie Stents oder Protektionssysteme derzeit noch relativ hoch, jedoch werden diese durch die kürzeren Liegezeiten wieder relativiert. Nachdem große randomisierte Studien die Überlegenheit der chirurgischen Therapie einer Karotisstenose gegenüber dem „best medical treatment“ aufzeigen konnten (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, NASCET), stellt nun auch der Karotisstent eine vielversprechende Behandlungsalternative bei Stenosen der Arteria carotis dar (Schillinger et al., 2004). Der Frage, ob die Therapie einer hochgradigen Einengung der Arteria carotis mittels der Stentimplantation neben der bekannten Reduktion des Schlaganfallrisikos und einer Zunahme der Hirnperfusion auch eine Veränderung der kognitiven Funktion mit sich bringt, soll in der vorliegenden Arbeit geklärt werden.

### 2.1 Übersicht Schlaganfall

#### 2.1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung des Schlaganfalls

In Deutschland werden jährlich etwa 150.000 Patienten wegen eines Schlaganfalls stationär behandelt. Der Schlaganfall ist nach der ischämischen Herzerkrankung und nach Tumorerkrankungen die dritthäufigste Todesursache in den zentral- und südeuropäischen Ländern. So werden auch in Deutschland nach unterschiedlichen Erhebungen 185.000 bis 200.000 Schlaganfälle pro Jahr erfasst. Zwischen 65.000 und 95.000 Patienten leben mit einer permanenten Behinderung nach solch einem Ereignis und werden aufgrund der aufgetretenen Schädigung pflegebedürftig (Weimer et al., 2003; Bushnell, 1997; Hamacher et al., 2007), was für den Patienten selbst und für seine Angehörigen erhebliche auch gerade psychische Auswirkungen

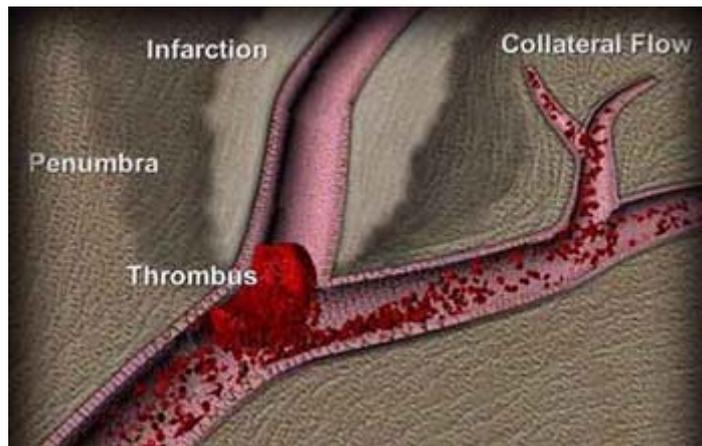
mit sich bringen kann. Neben der Behinderung als häufigster Ursache beim Erwachsenen stellt der Apoplex auch den zweithäufigsten Grund für die Entstehung einer Demenz dar (Brown et al., 1996). Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung stellen die Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation und Folgekosten für die Therapie einen wesentlichen Teil der Kosten im Gesundheitswesen dar. Durch die Entstehung dauerhafter Behinderungen ist der Schlaganfall in den Industrieländern eine der teuersten Krankheiten überhaupt (Wolf et al., 1992; Taylor et al., 1996; Bushnell, 1997; Hamacher et al., 2007; Lindgren et al., 2008). Etwa die Hälfte der Folgekosten sind indirekte Kosten durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen (Berger, 2001). So werden einer Studie zufolge die Ausgaben für den Schlaganfall und seine Auswirkungen in Amerika in den Jahren 2005-2050 etwa 2.2 Billionen US-Dollar erreichen (Jeffrey, 2006). Dieser Punkt unterstreicht auch neben der Prävention die Wichtigkeit der Langzeitfolgen jeglicher medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen bei zerebrovaskulären Erkrankungen, welche zum Teil heute noch kaum absehbar sind (U.S. Department of Health and Human Services, 2007). Da das Auftreten eines Schlaganfalls eine Abhängigkeit vom Alter zeigt, ist damit zu rechnen, dass in Deutschland aufgrund der stetig zunehmenden Lebenserwartung auch die Anzahl der Schlaganfälle deutlich steigen wird (Malmgren et al., 1987).

### 2.1.2 Zerebraler Blutfluss (CBF) und zerebrales Blutvolumen (CBV)

Das Gehirn weist als äußerst stoffwechselaktives Organ einen sehr hohen Bedarf an Sauerstoff und Glucose auf. Etwa 20% des Gesamtsauerstoffes, das pro Tag zirka 75 l molekularem Sauerstoff entspricht, sowie 120 g Glucose und somit rund 500 kcal, werden vom Gehirn verbraucht. Etwa 15% des gesamten Herzzeitvolumens werden im Ruhezustand vom Gehirn benötigt, um eine vollständige Funktionsfähigkeit zu gewährleisten.

Der zerebrale Blutfluss ist der wichtigste Parameter, der die Hirndurchblutung beschreibt. Er drückt aus, wie viel Blut in einer bestimmten Zeit durch das Hirngewebe fließt und wird gemessen in [ml Blut/100 g Hirngewebe/min]. Normalwerte für den zerebralen Blutfluss liegen zwischen 50 und 80 ml Blut pro 100 g Hirngewebe und Minute. Hirngewebe mit hohem Energiebedarf wie z.B. die Kortexoberfläche oder die Basalganglien weisen dabei etwa 2-3fach höhere Werte auf als das Marklager (Wiesmann, 2005). Durch autoregulatorische Mechanismen

wie die Erweiterung oder Verengung der zerebralen Gefäße wird das Flussvolumen im Gehirn weitgehend unabhängig vom Blutdruck konstant gehalten (Diehl, 2002). Steigt der Perfusiondruck, z.B. bei einem Anstieg des systemischen Blutdrucks, verengen sich die Hirngefäße, sinkt der Druck, erweitern sie sich. Erst wenn die Gefäße in einem bestimmten Hirngebiet bereits maximal dilatiert sind und der Perfusiondruck noch weiter abnimmt, kommt es zur Abnahme des zerebralen Blutflusses. Unterhalb eines zerebralen Blutflusses von 20 ml/100 g/min sistiert aufgrund des Energiemangels die synaptische Funktion der Nervenzellen, d.h. es kommt zu neurologischen Ausfällen. Die Ausfälle können jedoch komplett reversibel sein, wenn sich die Durchblutung wieder normalisiert. Unterhalb eines zerebralen Blutflusses von 10-15 ml/100 g/min kann auch der Strukturstoffwechsel der Nervenzellen nicht mehr aufrechterhalten werden (Wiesmann, 2005). Die Unterbrechung der Blutzufuhr kann globaler oder fokaler Ursache sein. Bei einer globalen Ischämie, beispielsweise durch einen Herzstillstand, kommt es bereits nach 10 Sekunden zur Bewusstlosigkeit und aufgrund des ausgeprägten Sauerstoff- und Glucosemangels innerhalb von 10 Minuten zu einer Ischämie mit irreversibler Neuronenschädigung (Safar, 1993). Bei der fokalen Ischämie kommt es durch eine Stenose oder den totalen Verschluss eines zuführenden Hirngefäßes zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Reduktion des zerebralen Blutflusses. In diesen Fällen findet sich häufig um einen irreversibel geschädigten Infarktkern mit Werten des zerebralen Blutflusses unter 10-15 ml/100 g/min ein Randsaum aus Hirngewebe, in dem der zerebrale Blutfluss durch Kollateralgefäße zwischen 10 und 20 ml/100 g/min gehalten wird. Die Zellen dieser sogenannten Penumbra (lateinisch: Halbschatten) sind neurologisch funktionslos, zeigen aber noch bestehende metabolische Aktivität. Strukturelle Schäden, die entweder über Exzitotoxizität eher zu Apoptose oder über Azidose durch anaerobe Glykolyse und Bildung von Laktat eher zu Nekrose führen, entstehen erst, wenn die Minderperfusion in der Infarktpenumbra über längere Zeit anhält. Diese Zeitdauer, die viele Stunden betragen kann, lässt sich im Einzelfall aber nicht vorhersagen. Die Therapie ischämischer Hirninfarkte ist nicht auf den bereits irreversibel geschädigten Infarktkern gerichtet, sondern auf das Gewebe in der Penumbra, das sich nach Normalisierung der Perfusionsverhältnisse wieder erholen kann, sogenanntes „tissue-at-risk“ oder „salvageable tissue“ (Wiesmann, 2005).



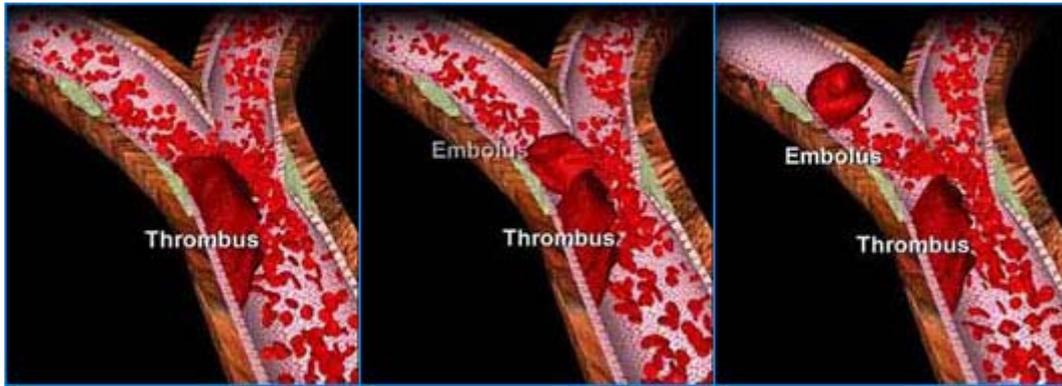
**Abbildung 1:** Schema zum ischämischen Hirnfarkt. Eine ischämische zentrale Infarktzone („infarction“) mit schwerer Ischämie und inadäquater Sauerstoff- und Glukoseversorgung führt zu rapidem Verlust der Energiespeicher. Die schwere Ischämie kann in eine Nekrose oder allenfalls in die Apoptose von Neuronen oder Gliagewebe führen. Die Penumbra, ein Rand von milder bis mäßiger Ischämie liegt zwischen dem normal perfundierten Gewebe und dem Gebiet, wo sich ein Infarkt entwickelt. Sie wird von Kollateralen aus Anastomosen des verschlossenen Gefäßes durchblutet. Auch in ihrem Gebiet kann es zu einem Zelluntergang kommen, falls die Kollateralsirkulation zu schwach ist ([www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org))

Das zerebrale Blutvolumen hingegen ist definiert als der prozentuale Anteil der Blutgefäße in einem bestimmten Gewebsvolumen. Stark vaskularisierte Hirnareale wie die Kortexoberfläche oder die Basalganglien weisen daher ein höheres zerebrales Blutvolumen auf als das gering vaskularisierte Marklager. Das zerebrale Blutvolumen ist ebenfalls ein funktioneller Parameter und ändert sich, wenn im Rahmen der vaskulären Autoregulation die Gefäßweite variiert. Im Gegensatz zum zerebralen Blutfluss, der bei einer Ischämie sowohl im Infarktkern als auch in der Penumbra vermindert ist, steigt das zerebrale Blutvolumen in der Regel an. Dies ist bedingt durch die zerebrale Autoregulation: über die Weitstellung der betroffenen Gefäße soll der Abfall des zerebralen Blutflusses ausgeglichen werden. Im Gegensatz dazu gibt es im irreversibel geschädigten Infarktkern meist auch keine funktionierende Autoregulation mehr, das zerebrale Blutvolumen ist vermindert. Dies bedeutet, dass Areale, die im akuten Stadium einer Ischämie ein vermindertes zerebrales Blutvolumen zeigen, in der Regel irreversibel geschädigt sind (Wiesmann, 2005).

### 2.1.3 Definition und pathogenetische Einteilung des Schlaganfalls

Zu Beginn der 70er Jahre beschrieb eine Arbeitsgruppe der World Health Organisation den Schlaganfall als ein Krankheitsbild, bei dem sich „die klinischen Zeichen einer fokalen Störung zerebraler Funktionen rasch bemerkbar machen,

mindestens 24 Stunden andauern oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als auf vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können“. Diese Definition wird seither verwendet und soll die meisten Fälle von Subarachnoidalblutungen, intrazerebralen Blutungen sowie zerebralen Ischämien einschließen. Transitorische ischämische Attacken als auch subdurale Blutungen sollen dagegen ausgeschlossen werden (Häussler, 1996). Der Schlaganfall lässt sich basierend auf klinischen Untersuchungen in einen hämorrhagischen und in einen ischämischen Typ differenzieren. In der Regel unterscheiden ätiologische Subklassifikationen weiterhin den Hirninfarkt, die zerebrale Blutung und die Subarachnoidalblutung (Häussler, 1996). 85% der zerebrovaskulären Erkrankung äußern sich als zerebrale Ischämie. Diese lässt sich wiederum in kardiale Embolie (30%), Makroangiopathien (30%; Plaque, Stenose, arterio-arterielle Embolie), Mikroangiopathien (20%; lakunäre Ischämie, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie) und seltene Ursachen, wie Koagulo- und Vaskulopathien (20%) unterteilen. Die kardiale Embolie, deren Ursache in einer Herzerkrankung, einem Vorhofflimmern oder einer Gerinnungsstörung liegt, führt typischerweise zu einem unmittelbaren maximalen Defizit. Hier kann es zu multiplen subkortikalen Läsionen, zu hämorrhagisch transformierten Läsionen oder auch zu Territorialinfarkten kommen. Arterio-arterielle Embolien, die zu den Makroangiopathien zählen, treten bei arteriosklerotischen Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße wie der Aorta, sowie der extra- und intrakraniellen Arterien auf. Im Vordergrund stehen hier besonders die Bifurkation und der erste Teil der Arteria carotis interna (kurz nach ihrem Abgang aus der Arteria carotis communis), da hier Prädilektionsstellen für arteriosklerotische Gefäßveränderungen liegen (Hass et al., 1968). Als lakunäre Infarkte werden kleine Infarktzone bezeichnet, die Folge einer Mikroangiopathie, einem Verschluss kleiner Arterien, sind. Handelt es sich um ausgedehnte mikroangiopathische Läsionen, können daraus auch eine Pseudobulbärparalyse oder eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) entstehen. Die restlichen 15% der zerebrovaskulären Erkrankung äußern sich als zerebrale Blutungen (Masuhr et al., 2007).



**Abbildung 2:** Entstehung eines zerebralen Embolus. Zusätzlich zu thrombotischen Verschlüssen an Stellen zerebral-arterieller Arteriosklerose können auch Infarkte durch Emboli aus proximalen atheromatösen Gefäßen ausgelöst werden. Dabei können Gerinnselteile von einem größeren Thrombus abbrechen und embolisieren. Wenn embolisches Material in derart enge Arterien gerät, dass es diese nicht mehr passiert kann und dort stecken bleibt, ist es möglich, dass sich distal dieses Ereignisses ein Infarkt entwickelt ([www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org)).

#### 2.1.4 Klinische Aspekte

In vielen Fällen geht dem Hirninfarkt eine transitorische ischämische Attacke (TIA) voraus, die als Warnsignal angesehen werden muss (Wilterdink et al., 2008b). Sie zeigt fokale neurologische Symptome, die innerhalb von 24 Stunden vollständig reversibel sind. Typische Symptome der TIA sind die Amaurosis fugax (vorübergehende, Sekunden bis Minuten andauernde monokulare Sehstörung mit Visusverlust), Sprachstörungen, sensible und motorische Defizite, wie beispielsweise sogenannte „Drop attacks“ (plötzlich Stürze), bei denen das Bewusstsein und die Orientierung erhalten bleiben. 20% der Patienten, die eine TIA erleiden, erlangen innerhalb der nächsten 3 Tage einen „richtigen“ Schlaganfall, so dass eine stationäre Überwachung dringend notwendig ist. Auch prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite (PRIND), bei denen die neurologischen Symptome in einem Zeitraum von Tagen bis maximal 3 Wochen reversibel sind, können in einen progredienten Hirninfarkt (Progressive Stroke) übergehen. Dieser zeigt keine rückläufige Tendenz der Symptomatik und kann in einem kompletten Hirninfarkt (Complete Stroke) enden (Masuhr et al., 2007).

Je nach Lokalisation der Stenose oder des Verschlusses im zerebralen Blutkreislauf tritt eine unterschiedliche klinische Symptomatik auf (Wilterdink et al., 2008b). Liegt eine Ischämie im Versorgungsbereich der Arteria cerebri anterior vor, stellt sich dies im klinischen Bild als eine zunächst schlaffe, dann spastisch beinbetonte Hemiparese der Gegenseite dar, oftmals begleitet durch eine Inkontinenz (Läsion des kortikalen Blasen zentrums). Bei beidseitigem Verschluss kommt es zum Frontalhirnsyndrom. Liegt die Problematik im Bereich der Arteria cerebri media ist eine sensomotorische

Halbseitenlähmung typisch. Meist liegen eine Spastik der Beugeseite im Arm und eine Spastik der Streckseite im Bein (sogenanntes Wernicke-Mann-Gangbild) vor. Zudem treten oft Fazialisparesen und Blickdeviationen zur betroffenen Seite auf. Kommt es zu einer Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior lässt sich häufig eine Hemianopsie beobachten. Letzlich kommt es bei einer Stenose oder einem Verschluss der Arteria basilaris zu Symptomen wie Tetraparese, Sensibilitätsstörungen, Schwindel und Gesichtsfeldausfällen, sowie zu Kleinhirn- (Ataxie) und Hirnstammsymptomen (Horner-Syndrom, Pupillen- und Okkulomotoriusstörungen) (Gleixner et al., 2004/2005).

### 2.1.5 Folgen und therapeutische Ansätze der zerebrovaskulären Erkrankung

Die Folgen der zerebrovaskulären Erkrankung sind gravierend: 8-20% der Patienten sterben innerhalb von 30 Tagen, 48% erleiden eine Hemiparese, 24-53% sind abhängig von fremder Hilfe, 34% entwickeln nach einem Jahr eine Demenz, 32% erkranken an einer Depression und 22% sind gehunfähig (Sacco et al., 1997).

Zur Primärtherapie zählte bislang die intravenöse Thrombolyse, die auf die ersten 3 Stunden nach Symptombeginn begrenzt war. Die Ergebnisse einer aktuell veröffentlichten Studie (Hacke et al., 2008) könnten künftig eventuell dazu beitragen, dass sich das Zeitfenster auf 4½ Stunden ausdehnen lässt. Derzeit gilt jedoch die 3-Stunden-Grenze zur Durchführung einer Thrombolyse mit recombinant tissue plasminogen activator (rTPA), als Folge der National Institute of Neurological Disorders and Stroke Studie, die der Thrombolyse bei der Schlaganfalltherapie zum Durchbruch verhalf (NINDS, 1995). Patienten, die für eine systemische, intravenöse Lysetherapie nicht in Frage kommen, können teilweise einer intraarteriellen Lysetherapie zugeführt werden. Das Zeitfenster ist hier mit 5-6 Stunden erheblich größer (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism PROACT, 1999).

Vor Beginn jeder Thrombolyse muss immer eine Computertomographie durchgeführt werden, um eine Hirnblutung, die als absolute Kontraindikation gilt, als Ursache des Schlaganfalls auszuschließen. Generell gilt gerade in der Behandlung des Schlaganfalls, dass jede Minute zählt, denn „time is brain“ (Saver, 2006). Die intensivmedizinische Therapie oder die dekompressive Kraniektomie, die allerdings rechtzeitig indiziert werden muss, kommen weiterhin in Frage.

Sekundär sollte eine Behandlung der Risikofaktoren angestrebt werden, die in einem gesicherten Kausalzusammenhang mit der Entstehung eines Schlaganfalls stehen. Zu diesen Risikofaktoren gehören das Alter, das männliche Geschlecht und die genetische Disposition, die therapeutisch nicht beeinflussbar sind, ebenso wie therapeutisch beeinflussbare Faktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Fehlernährung und chronischer Stress. Von großer Bedeutung in der sekundären Therapie ist auch eine Rekanalisierung des Gefäßes selbst, die z.B. mittels Ballondilatation und Stentimplantation angestrebt werden sollte.

## 2.2 Anatomische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Karotisstentangioplastie sollen zunächst die anatomischen Grundlagen verdeutlicht werden.

Die Arteria carotis (griechisch *karódis*: betäubt) verläuft beiderseits des Halses. Sie lässt sich unterteilen in die Arteria carotis communis (ACC), die Arteria carotis externa (ACE) und die Arteria carotis interna (ACI).

Die Arteria carotis communis bildet den gemeinsamen Gefäßstamm sowohl für die Arteria carotis externa als auch für die Arteria carotis interna. Sie entspringt auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus, auf der linken Seite direkt der Aorta. Die Arteria carotis communis verläuft entlang des Halses in der

Gefäß-Nervenscheide, die medial vom Nervus vagus und der Vena jugularis interna gebildet und vom Musculus sternocleidomastoideus bedeckt wird (Moll et al., 1997).

Nach dem Durchtritt durch das Trigonum caroticum wird sie im Halsbereich tastbar. Etwa im Bereich des Cartilago thyroidea (4.-5. Halswirbel) teilt sie sich in die Arteria carotis externa und die Arteria carotis interna auf. An der Bifurkation liegt der Sinus caroticus, in dessen Wand Pressorezeptoren liegen. Weiterhin findet sich in der dorsalen Wand der Teilungsstelle das Glomus caroticum, welches als Chemorezeptor dient und auf eine Verminderung des Sauerstoffgehaltes im Blut reagiert.

Die Arteria carotis externa dient der Versorgung des größten Teils des Schädels, der Kopfweichteile und der Dura mater. Sie liegt in ihrem Beginn im oberen Abschnitt des Trigonum caroticum ventral der Arteria carotis interna (Aumüller et al., 2007).

Während ihres Verlaufs gibt sie 8 Äste ab (A. thyroidea, A. lingualis, A. facialis, A. pharyngea ascendens, A. occipitalis, A. auricularis posterior, A. maxillaris und A. temporalis superficialis), bevor sie sich im Collum mandibulae in ihre beiden Endäste

die Arteria maxillaris und die Arteria temporalis superficialis aufteilt (Aumüller et al., 2007). Die Arteria carotis interna ist für die Versorgung des größten Teils des Gehirns, der Orbita und der Schleimhaut von Stirnhöhle, Siebbeinzellen und Nasenhöhle verantwortlich. Sie übernimmt mit der Arteria vertebralis die Blutversorgung des Gehirns und der Orbita und nimmt an der Bildung des Circulus arteriosus cerebri oder Circulus arteriosus Willisi teil (Gray et al., 1918).

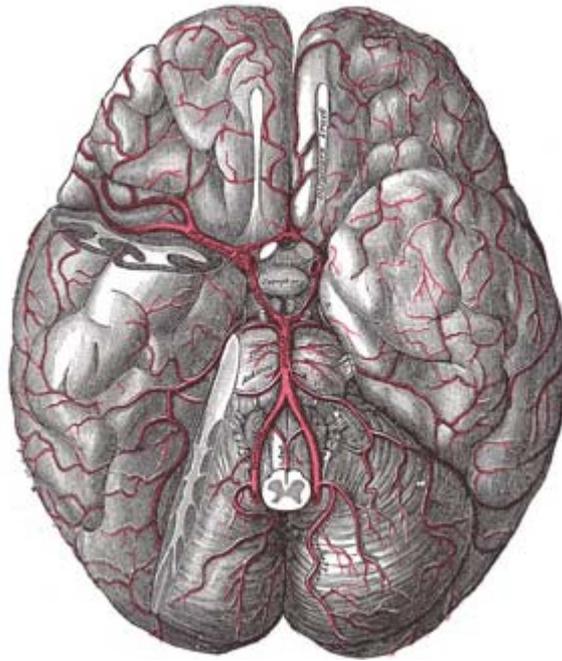
Die Arteria carotis interna entspringt innerhalb des Trigonum caroticum aus der Arteria carotis communis und gliedert sich entsprechend ihrer Lage im Hals, der Schädelbasis und der Schädelhöhle in 4 Abschnitte:

Pars cervicalis, Pars petrosa, Pars cavernosa und Pars cerebralis.

Der Karotissiphon stellt im Verlauf der Arteria carotis interna eine wichtige Struktur dar. Er besteht aus einer scharfen, nach ventral konvexen Biegung der Arterie im und ventral vom Sinus cavernosus (Aumüller et al., 2007).

Ohne vorher noch weitere Gefäßäste abzugeben, zieht die Arteria carotis interna ins Gehirn, wo sie sich nach Abgabe einiger kleinerer Äste in ihre Endäste die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior aufteilt.

Diese Äste dienen der Versorgung des vorderen Stromgebietes beider Hemisphären. Weiterhin ziehen die beiden Aa. vertebrales, die jeweils aus der Arteria subclavia entspringen, durch das Foramen magnum in die Schädelhöhle ein. Dort vereinigen sie sich zu der unpaarigen Arteria basilaris. Die Arteria basilaris nimmt ihren Verlauf ventral der Pons und teilt sich dann im Bereich des Mesencephalon in die beiden Aa. cerebri posteriores auf. Durch die Arteria communicans anterior, die die rechte und linke Arteria cerebri anterior verbindet und die Aa. communicans posteriores, die eine Verbindung zwischen rechter bzw. linker Arteria carotis interna und den Aa. cerebri posteriores bildet, entsteht eine Kommunikation des vorderen und des hinteren Blutkreislaufs, dem sogenannten Circulus arteriosus cerebri oder Circulus arteriosus Willisi (Schiebler et al., 1999).



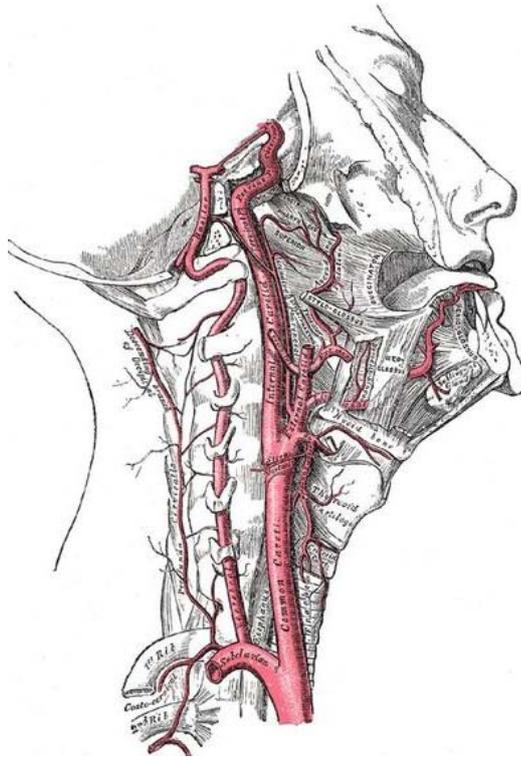
**Abbildung 3:** Circulus arteriosus cerebri (Willisii). Er entsteht durch die Arteria communicans anterior, die die rechte und linke Arteria cerebri anterior verbindet und die Aa. communicans posteriores, die eine Verbindung zwischen rechter bzw. linker Arteria carotis interna und den Aa. cerebri posteriores bildet. Somit können der vordere und der hintere Blutkreislauf miteinander kommunizieren (Gray's Anatomy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1918).

Kommt es zu einer sich langsam entwickelnden Stenose im Bereich der Arteria carotis interna, bilden sich Kollateralkreisläufe, die sich ebenso langsam entwickeln und so weiterhin die Blutversorgung des Gehirns gewährleisten.

In den hirnnahen Abschnitten der sich ausbildenden Anastomosen kann sich der Blutfluss auch umkehren. Solange die Blutversorgung über die Kollateralen ausreicht, tritt die Stenose in der Regel klinisch nicht in Erscheinung.

Die folgenden zwei Kollateralkreisläufe sind von Bedeutung:

- \* Ophthalmikakollaterale: A. carotis externa → A. facialis → A. angularis  
→ A. ophthalmica → Karotissiphon
- \* Okzipitalisanastomose: A. carotis externa → A. occipitalis  
→ kleine meningeale Arterien → A. vertebralis (Schünke et al., 2005)



**Abbildung 4:** The internal carotid and vertebral arteries from the right side. Ohne vorher noch weitere Gefäßäste abzugeben, zieht die Arteria carotis interna ins Gehirn, wo sie sich nach Abgabe einiger kleinerer Äste in ihre Endäste die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior aufteilt (Gray's Anatomy, Lea & Febiger, Philadelphia, 1918).

## 2.3 Übersicht Arteriosklerose

Hauptursache der Karotisstenose ist die Arteriosklerose. Ihr wird als pathophysiologische Grundlage einer Vielzahl von angiologischen, kardiologischen und besonders auch neurologischen Erkrankungen eine immer wichtiger werdende medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung zugeschrieben.

Die Arteriosklerose ist eine primär nicht entzündliche Erkrankung der Arterien, die sich langsam entwickelt und über Jahre bis Jahrzehnte ohne Symptome verlaufen kann. Es handelt sich um eine variable Kombination von chronisch fortschreitenden Veränderungen der Arterienwände, die mit einer Anhäufung von Lipiden, Blut- und Blutbestandteilen, komplexen Kohlenhydraten, ferner mit der Bildung von fibrösem Gewebe und mit Kalkablagerungen einhergeht (World Health Organisation Report Series, 1958). Diese Faktoren führen zu einer Verdickung und Verhärtung der Gefäße, die mit Verengungen und mit Elastizitätsverlust einhergeht. Es kommt einerseits zu sich chronisch entwickelnden herdförmigen Veränderungen der

innersten Schicht der Arteria, der Intima, dort im allgemeinen im Stratum subendotheliale beginnend, andererseits zu ebensolchen Plaquebildungen der muskulären Schicht, der Media (Junqueira et al., 1996).

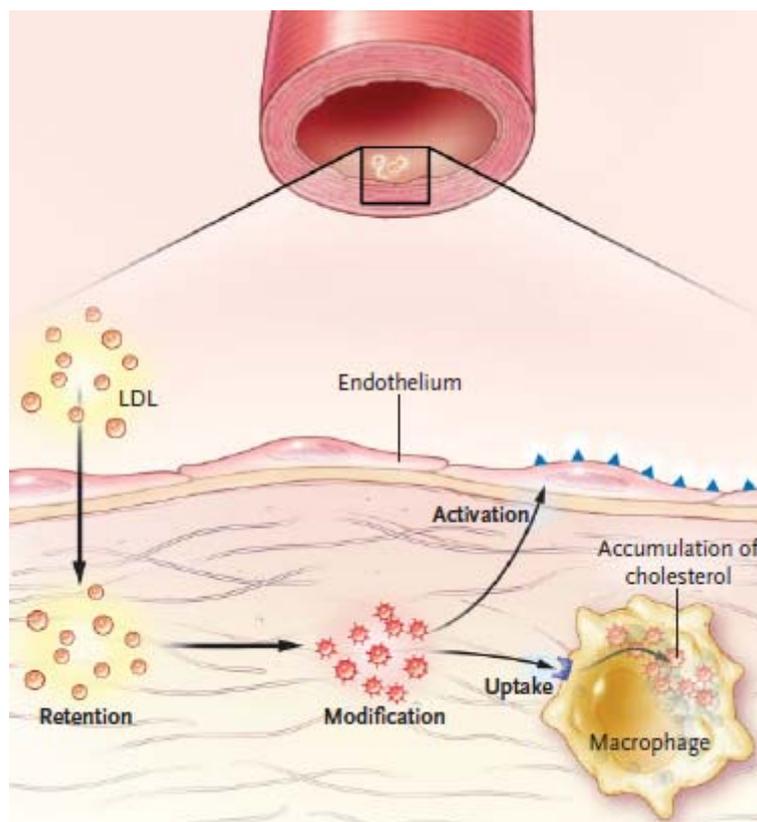
Für die Entstehung der Arteriosklerose sind bis zum heutigen Zeitpunkt eine Reihe von Risikofaktoren beschrieben, zu denen beispielsweise das männliche Geschlecht, das Alter, genetische und konstitutionelle Faktoren, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, besonders Hypercholesterinämie, Adipositas, virale oder bakterielle Infektionen, aber besonders auch die Lebensweise, wie ungesunde Ernährung, chronischer Stress und in hohem Maße der Nikotinkonsum zählen.

Hinsichtlich der Mechanismen, die zur Initiierung der Arteriosklerose führen, existieren verschiedene Theorien.

Bereits im 19. Jahrhundert wurden zwei Hypothesen zur Pathogenese der Arteriosklerose diskutiert. Dies war auf der einen Seite die 1852 von Rokitansky aufgestellte „Inkrustationshypothese“ (Thrombus-Theorie), die besagt, dass aus der Verdickung der Intima durch Ablagerungen von Fibrin eine anschließende Organisation von Fibroblasten entsteht, an die eine direkte Lipidakkumulation gebunden ist (Rokitansky, 1852). Auf der anderen Seite stand die Theorie der „Lipidhypothese“ von Rudolf Virchow im Jahre 1856, der die Meinung vertrat, dass es durch vermehrte Lipidablagerungen aus dem Blut zu einer Lipidakkumulation in der Wand der Arterien kommt. Dabei ging er der Vorstellung nach, dass die Höhe der Cholesterinkonzentration im Blut direkt und unmittelbar mit dem Risiko der Arterioskleroseentstehung korreliert. Virchow sah in den Lipidablagerungen Veränderungen, die von den Blutlipiden ausgehen, welche seiner Meinung nach durch die Transduktion der Lipide und die Komplexbildung mit sauren Mukopolysacchariden entstehen. Durch diese „Verletzung“ der Arterienwand erklärte er die Akkumulation von Lipiden und die Entstehung der arteriosklerotischen Läsionen der Intima und der Media (Virchow, 1856).

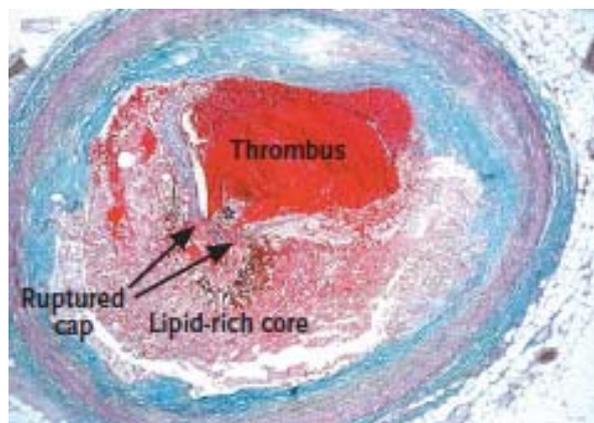
1976 stellte Russel Ross die „Response to injury“-Hypothese auf, welche die beiden vorher genannten Theorien vereinigt (Fuster et al., 1996). Ross beschreibt die Entstehung der Arteriosklerose als einen komplexen Vorgang der durch eine umfangreiche Wechselwirkung zwischen der Endothelschicht, den glatten Muskelzellen der Media, Thrombozyten, Monozyten bzw. Makrophagen, aktivierten T-Lymphozyten sowie Zytokinen und Wachstumsfaktoren gekennzeichnet ist (Ross, 1993; Ruggeri, 2002). Die Hypothese von Ross sieht die Initiierung des

arteriosklerotischen Geschehens in der Verletzung der Intima, die in direktem Kontakt mit dem vorbeiströmenden Blut steht. Die Intima ist aus einer einreihigen Schicht Endothelzellen und dem darunter liegenden subendothelialen Bindegewebe aufgebaut. Die Schädigung, die sogenannte „endotheliale Dysfunktion“ kann dieser Zellschicht beispielsweise durch mechanische Reize, durch morphologische Schäden wie Traumen, durch Viren, bakterielle Toxine oder Antigen-Antikörper-Reaktionen zugefügt werden. Als Konsequenz kommt es zur Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen aus der Media, stimuliert durch Zytokine und Wachstumsfaktoren. Die darauf folgende Einlagerung von Lipiden mit Bildung von Schaumzellen in der Intima und der Media führt letztendlich zusammen mit der Migration und der Proliferation von Muskelzellen zur Bildung herdförmiger Plaques. Die Entstehung der Schaumzellen, mit oxidierten LDL- (low density lipoprotein) Partikeln beladene Makrophagen und glatte Muskelzellen, steht als Auslöser für eine Entzündungsreaktion, die sich im weiteren Verlauf nicht nur auf die Intima beschränkt, sondern auch auf die darunter liegende Media übertreten kann.

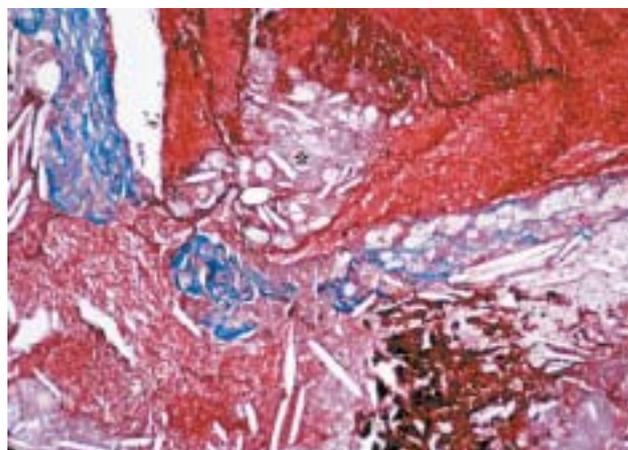


**Abbildung 5:** Aktivierender Effekt der low density lipoprotein- (LDL) Infiltration auf die Entzündung der Arterie (Hansson, 2005). In Patienten mit Hypercholesterinämie wird exzessiv LDL in die Arterienwand aufgenommen und in der Intima retiniert, speziell in Gegenden von hämodynamischer Spannung. Oxidative und enzymatische Modifikationen führen zur Freisetzung inflammatorischer Lipide, welche auf Endothelzellen Adhäsionsmoleküle exprimieren lassen. Modifizierte LDL-Partikel werden über Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen aufgenommen, welche sich dadurch in Schaumzellen umwandeln können (Hansson, 2005).

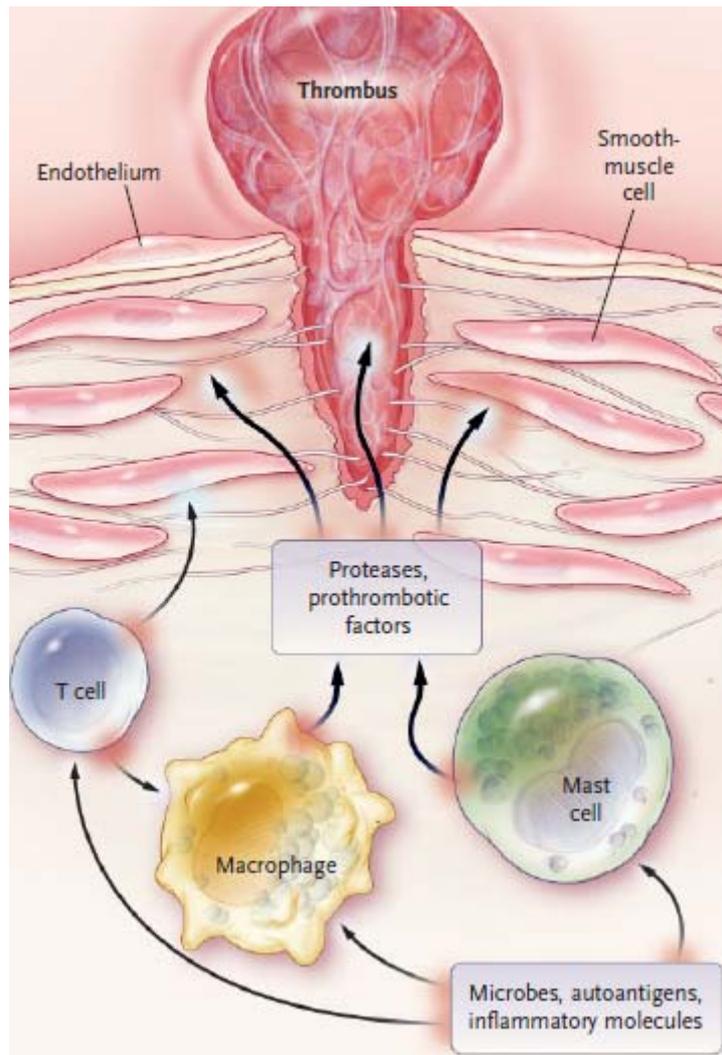
Es kommt nun zur Ausbildung der Plaques, die sich innerhalb der Arterie als bindegewebige Kappe mit lipidhaltigem Kern darstellen. Der innenliegende Lipidkern enthält abgestorbene Schaumzellen. Kommt es zur Ruptur der Plaques, finden an der Stelle weitere Gerinnungsreaktionen statt, die wiederum dafür sorgen, dass der Gefäßdurchmesser weiter reduziert wird. Der gesamte Umbau des Gewebes führt dazu, dass die bereits vorgeschädigte Arterie zunehmend empfindlicher gegenüber Irritationen wird. Die Arteriosklerose kann sicherlich nicht nur als eine langsam fortschreitende degenerative Konsequenz des Alterungsprozesses betrachtet werden, sondern muss unter dem Aspekt eines chronisch entzündlich aktivierten Zustands des Gefäßsystems betrachtet werden.



**Abbildung 6:** Querschnitt durch die Koronararterie eines an einem massiven Herzinfarkt verstorbenen Patienten. Ein das Gefäßlumen verschließender Thrombus ist auf der lipidreichen arteriosklerotischen Plaque aufgepfropft. Die fibröse Kappe der Plaque ist rupturiert (Gebiet zwischen den zwei Pfeilen), was das thrombogene zentrale Plaquematerial dem Blut exponiert. Trichrom-Färbung mit luminalem Thrombus und intraplaque-Hämorrhagien in rot und Kollagen in blau (Hansson, 2005).



**Abbildung 7:** Ausschnitt aus der Gegend des Sternchens aus vorangehender Abbildung. Der Inhalt der Plaque konnte durch die Lücke in der Plaque-Kappe ins Lumen des Gefäßes gelangen, was suggeriert, dass die Plaqueruptur der Thrombose voran ging. Das Sternchen zeigt Gebiete mit Cholesterolkristallen (Hansson, 2005).



**Abbildung 8:** Konsequenzen der Aktivierung von Immunzellen in einer arteriosklerotischen Plaque, z.B. der Koronararterien oder der Arteria carotis. Durch einen Entzündungsreiz durch Mikroben, Autoantigene oder inflammatorische Moleküle werden T-Zellen, Makrophagen und Mastzellen aktiviert und inflammatorische Zytokine wie Interferon- $\gamma$  oder Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  freigesetzt, welche die Stabilität der Plaque durch Proteasen der Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen (MMP's) und der Cysteinproteasen dadurch reduzieren, indem sie Kollagen und andere Komponenten der extrazellulären Matrix zerstören. Zusätzlich können die Zellen prothrombotische und prokoagulatorische Faktoren freisetzen, welche direkt eine Thrombusbildung im Bereich einer Plaqueruptur induzieren können (Hansson, 2005).

Kommt es zu einer Plaqueruptur mit anschließender Thrombose, kann aus diesem Erkrankungsbild rasch eine akute klinische Situation entstehen (Lusis, 2000).

Erstmals wurde die Arteriosklerose nach makroskopischen Kriterien von der WHO (World Health Organisation Technical Report Series, 1958) in folgende 4 Stadien eingeteilt:

1. „Fatty streak“ (bilden die ersten sichtbaren fleckenförmigen Veränderungen an der Oberfläche der Gefäßwand)

2. „Fibröse Plaque“ (Verdickung der Intima durch leicht erhabenes gräulich-weiß umschriebenes Areal)
3. „Atherom“ (Arteriosklerotische Plaque mit „fettiger“ lipidhaltiger Erweichung)
4. komplizierte Läsion“ (Arteriosklerotische Plaque mit weiteren Veränderungen wie Ulzeration, Blutung, Verkalkung und Thrombose)

Da sich die Terminologie der WHO jedoch nur auf die makroskopischen Merkmale bezieht, wurde 1994 von der American Heart Association eine differenziertere Einteilung aufgestellt.

Typ der Läsion	Nomenklatur	Beschreibung
I	Initiale Läsion	Initiale Lipoproteinakkumulation Vermehrte Makrophagen mit Lipideinlagerungen, keine Intimadesorganisation, nur mikroskopisch oder chemisch nachweisbare Veränderungen
II	„Fatty streak“	Typ I + Makrophagenakkumulation, intraarterielle Lipide (in Makrophagen und glatten Muskelzellen), keine Intimadesorganisation, makroskopisch sichtbar
III	Präatherom	Typ II + multiple extrazelluläre Lipidablagerungen, mikroskopische Desorganisation sichtbar
IV	Atherom	Typ III + konfluierende extrazelluläre Lipidpools (Atheromkern) und strukturelle Intimaschäden
V	Fibroatherom	Typ IV + Entwicklung einer Kollagenschicht und Vermehrung der glatten Muskelzellen (fibröse Kappe), Nekrose

VI	Komplizierte Läsion (Hämatom/Thrombus)	Typ V + thrombotisches Material und/oder Einblutung und/oder Erosion oder Fissur
VII	Kalzifizierte Läsion	jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus kalzifizierten Arealen besteht
VIII	Fibrotische Läsion	jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus Kollagen besteht

**Abbildung 9:** Arteriosklerotische Plaquetypen in der Graduierung von I-VIII nach der Klassifikation der American Heart Association (1994)

Die Arteriosklerose ist eine Systemerkrankung. Sie kann demnach in allen Gefäßabschnitten des Körpers vorkommen. Es können sowohl bei der Makroangiopathie die großen Arterien, als auch bei der Mikroangiopathie kleinere Blutgefäße betroffen sein. Besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt häufig eine Kombination von Makro- und Mikroangiopathie vor. Die Mediasklerose (Mönckeberg-Sklerose) stellt eine besondere Form der Arteriosklerose dar, bei der es zu einer sehr starken Verkalkung der muskulären Schicht der Arterienwand kommt. Sie ist häufig ebenfalls Ursache eines Diabetes mellitus oder eines hochgradigen chronischen Nierenschadens. Arteriosklerotische Läsionen finden sich bevorzugt in den Gebieten der Gefäße, in denen hämodynamische Besonderheiten auftreten. Zu diesen Gebieten gehören in erster Linie Bifurkationen der Gefäße, beispielsweise die Aufzweigung von der Arteria carotis communis in die Arteria carotis interna und externa. Die bedeutsamsten Manifestationen der Arteriosklerose sind der Schlaganfall bei einer hochgradigen Stenose oder einem Verschluss gerade genannter Gefäße, der Herzinfarkt bei Stenose der Koronargefäße, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei Stenose der Gefäße der unteren Extremitäten oder die Niereninsuffizienz bei Stenose der Arteria renalis. Auch Aneurysmen oder Dissektionen von Gefäßen, beispielsweise der thorakalen Aorta, können eine Manifestation der Arteriosklerose sein.

### 2.3.1 Biologische Hintergründe der Arteriosklerose

Frühe Läsionen an der Gefäßwand sind durch das Auftreten von Immunzellen dominiert (Furie und Furie, 2008). Ihre Effektormoleküle sind für die Akzeleration der

Läsion verantwortlich. Die Aktivierung der Inflammation dürfte, wie von Hansson in einer Review dargestellt und im Folgenden hier kurz zusammengefasst, für akute klinische Verschluss-Syndrome von großer Bedeutung sein (Hansson, 2005).

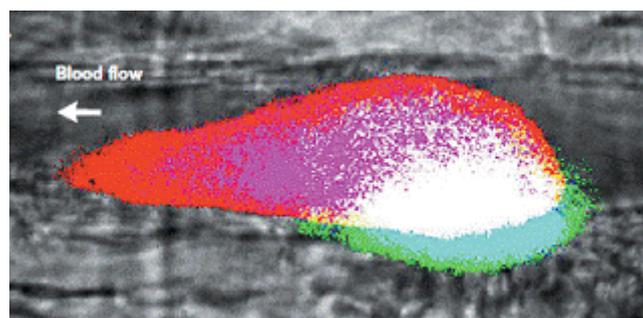
Die Atherome sind als typische arteriosklerotische Läsionen asymmetrische fokale Verdickungen der innersten Schicht der Arterie, der Intima. Sie bestehen aus Zellen, Bindegewebe-Elementen, Lipiden und Zelldebris (Starcy et al., 1995). Inflammatorische Zellen und Immunzellen aus dem Blut sind neben vaskulären Endothelzellen und glatten Muskelzellen ein wichtiger Bestandteil des Atheroms. Wie schon erwähnt, geht dem Atherom die „fatty streak“, eine Akkumulation lipidbeladener Zellen unter der Endothelzellschicht, voraus (Starcy et al., 1994). Die meisten dieser Zellen in der „fatty streak“ sind Makrophagen, zusammen mit wenigen T-Zellen. „Fatty streaks“ kommen auch bei jungen Leuten vor. Sie können sich einerseits zum Atherom weiterentwickeln oder andererseits auch wieder restlos verschwinden. Im Zentrum eines Atheroms bilden Schaumzellen und extrazelluläre Lipidtropfen eine Region, welche von einer Decke aus glatten Muskelzellen und einer kollagenreichen Matrix ummauert wird. T-Zellen, Makrophagen und Mastzellen infiltrieren die Läsion und sind besonders zahlreich an ihren Schulterregionen, in denen die Atherome wachsen. Viele dieser Immunzellen weisen Zeichen der Aktivierung auf und produzieren inflammatorische Zytokine. Eine Endorgan-Schädigung wie ein Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall kann auftreten, wenn der atheromatöse Prozess den Blutfluss durch die ein Endstromgebiet versorgende Arterie verhindert. Wurde früher angenommen, dass die progressive Verengung durch das Wachstum von glatten Muskelzellen im Vordergrund steht, zeigen jedoch heute angiographische Studien, dass nicht die schwere Stenose allein, sondern in vielen Fällen die Aktivierung der Plaque die Ischämie und den Infarkt verursacht.

Beim Herzen dürften bis zu einem gewissen Grad auch beispielsweise koronare Spasmen für den Myokardinfarkt mit verantwortlich sein. In den meisten Fällen ist dennoch die Bildung eines das Gefäß verschießenden Thrombus auf der Plaqueoberfläche auch für den akuten Gefäßverschluss verantwortlich. Zwei wichtige Gründe sind z. B. auch für koronare Thrombosen beschrieben: einerseits die Plaque-ruptur und andererseits die endotheliale Erosion. Eine Plaque-ruptur findet sich beispielsweise bei einem akuten Koronarsyndrom in 60-70% der Fälle. Durch die Plaque-ruptur wird dem fließenden Blut prothrombotisches Material aus dem Inneren der Plaque, nämlich Phospholipide, der prothrombotischen Gewebefaktor und

Blutplättchen aktivierende Matrix-Moleküle, wie z.B. Kollagen, exponiert. Rupturen entstehen hauptsächlich dann, wenn die fibröse Kappe der Plaque dünn und teilweise zerstört ist. An diesen Stellen sind aktivierte Immunzellen in großer Zahl vorhanden. Sie produzieren beträchtliche Mengen inflammatorischer Moleküle und proteolytischer Enzyme, welche in der Lage sind, die fibröse Kappe mechanisch aufzuweichen, die Zellen im Zentrum zu aktivieren und eine stabile Plaque in eine vulnerable instabile Struktur zu verwandeln. Diese kann rupturieren und durch eine Thrombusinduktion den vollständigen Gefäßverschluss bewirken.

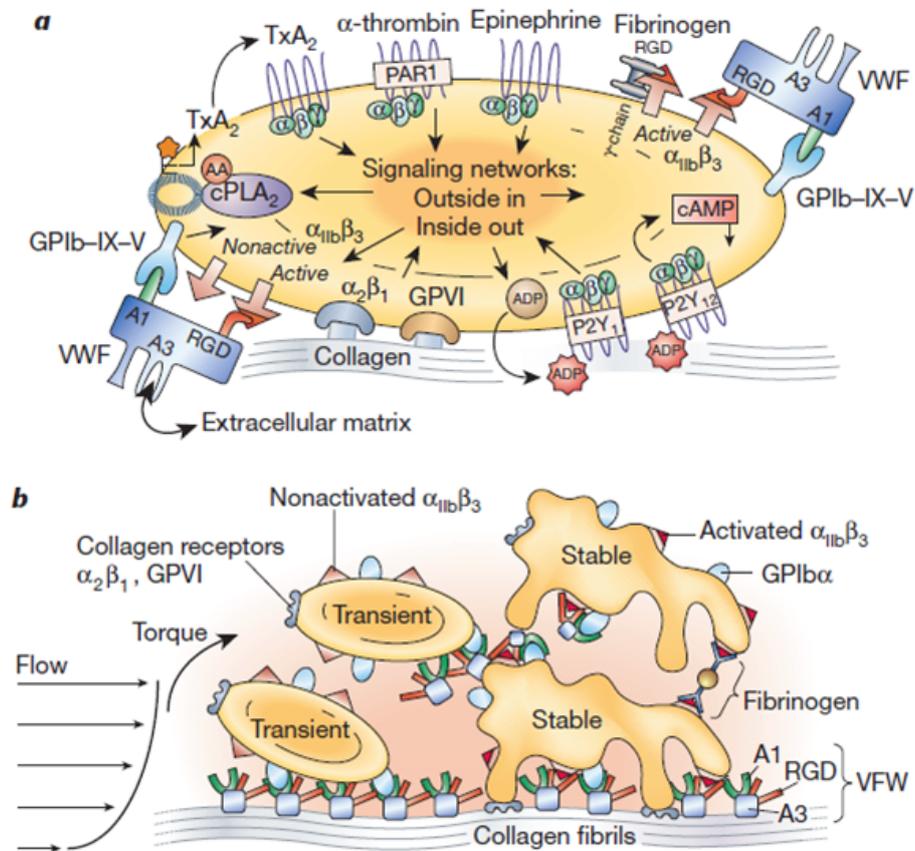
Die Endothelzell-Aktivierung mit Aktivierung und Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen ist ein wichtiger Schritt in der Pathogenese. Dabei spielt die Hypercholesterinämie eine zusätzliche Rolle, indem sie eine fokale Endothelzellaktivierung in den großen und mittleren Arterien bewirkt. Die Infiltration und Retention von low density lipoprotein (LDL) in der arteriellen Intima kann eine Entzündung in der Gefäßwand bewirken, was insbesondere in Gebieten mit hämodynamischer Belastung (typischerweise an Orten mit niedriger durchschnittlicher Scherkraftbelastung, jedoch hoher oszillatorischer Scherbelastung) geschieht. Dort werden typischerweise vermehrt Adhäsionsmoleküle wie „vascular cell adhesion molecule 1“ (VCAM-1) und inflammatorische Gene der Endothelzellen exprimiert (Dai et al., 2004).

Im Blut zirkulierende Blutplättchen lagern sich als erste interferierende Blutzellen über ihre Glykoproteine Ib und IIb/IIIa an den Oberflächenmolekülen der Endothelzellen im Bereich der Läsion an, werden so zur Hauptkomponente des sich entwickelnden Thrombus und bewirken eine weitere Endothelaktivierung (Ruggeri, 2002). Die Blutgerinnung, hervorgerufen unter anderem durch den Gewebefaktor, endet mit der Bildung von Thrombin und Fibrin (Furie und Furie, 2008; Iannacone et al., 2005; Kleiman et al., 2008).



**Abbildung 10:** Sich entwickelnder Thrombus in der lebenden Maus nach einem Gefäßwandschaden. Der Thrombus ist charakterisiert durch die Deposition von Blutplättchen (rot), von Gewebefaktor

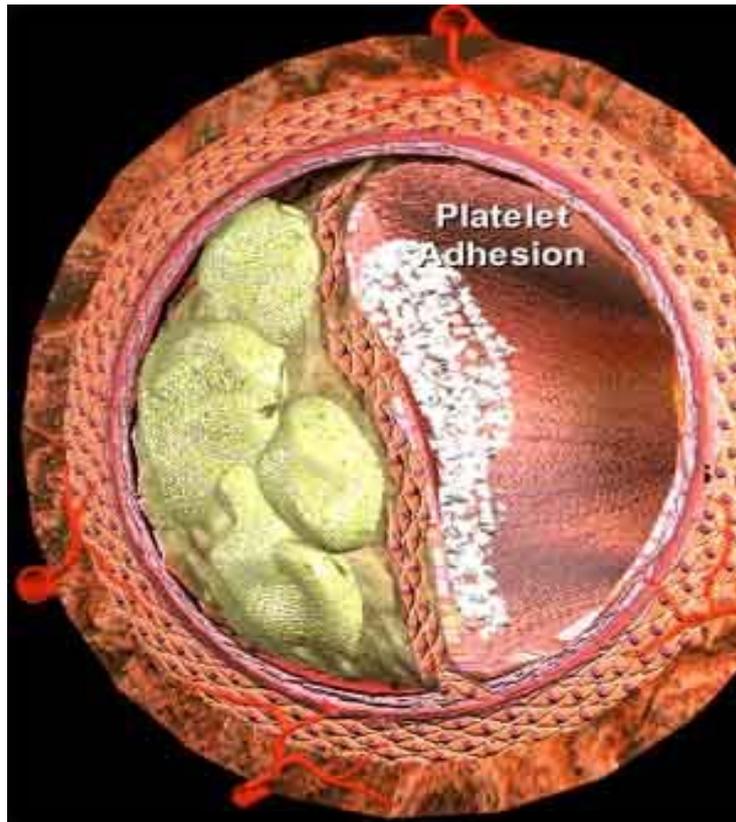
(tissue factor, TF, grün) sowie von Fibrin (blau). Thrombozyten und Gewebefaktor werden zusammen gelb dargestellt, Gewebefaktor und Fibrin zusammen türkis, Blutplättchen und Fibrin werden magenta dargestellt, und Blutplättchen, Fibrin und Gewebefaktor zusammen weiß (Furie und Furie, 2008).



**Abbildung 11:** Plättchenadhäsion, -aktivierung und -aggregation (Ruggeri 2002). Erster Schritt ist die Adhäsion an thrombogene Substrate wie Kollagen, Gewebefaktor oder von Willebrand-Faktor. Hämostase ist ein Prozess, der die Integrität des geschlossenen Hochdruck-Zirkulationssystems nach vaskulärem Schaden herstellen soll. Die thrombogene subendotheliale Stimulation dürfte somit für das Individuum oft sinnvoll sein. Sie führt indessen bei Arteriosklerose zu deren Progression.

a. Signale der Adhäsionsrezeptoren wirken gemeinsam mit Signalen löslicher Agonisten in einem Signal-Netzwerk und mit Hilfe von G Protein-gekoppelten Rezeptoren auf eine Plättchenaktivierung hin. Die Signale sind bidirektional, so wird z.B. Thromboxan A<sub>2</sub> synthetisiert und ADP sowie ATP freigesetzt.

b. Mechanismus der Plättchenadhäsion unter hohen Scherkräften in der arteriellen Zirkulation oder der arteriellen Zirkulation nach einer Stenose. Zirkulierende Thrombozyten docken an den immobilisierten von Willebrand-Faktor an und erlauben dadurch den Kontakt zu einer thrombogenen Oberfläche und zu einer weiteren Plättchenaktivierung.



**Abbildung 12:** Plättchenadhäsion und Thrombusentwicklung. Die Plättchenaggregation scheint ein zentraler pathogenetischer Mechanismus in der Progression der Arteriosklerose zu sein. Die Thrombozyten sezernieren Wachstumsfaktoren, welche die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen stimulieren und zur Bildung von subendothelialen Fett- und Debrisdepots beitragen ([www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org))

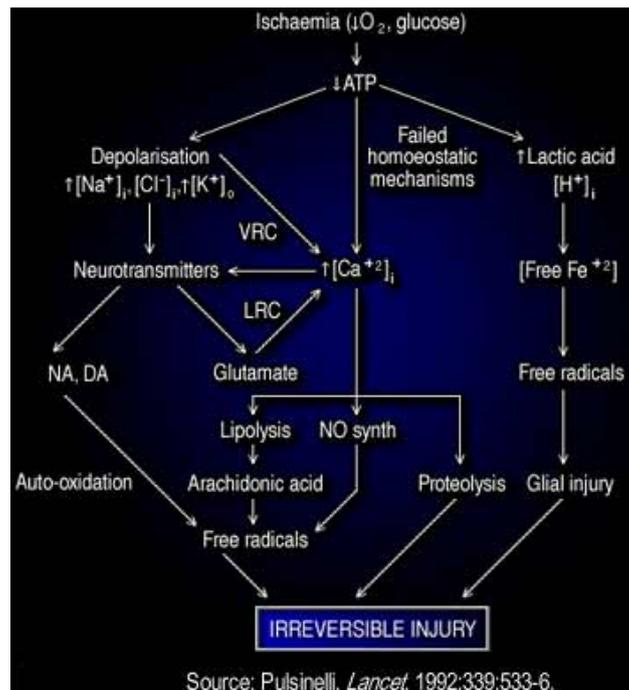
Eine Inhibition der Thrombozytenadhäsion führt im Tierversuch zu einer verminderten Leukozyteninfiltration und Arteriosklerose in hypercholesterämischen Mäusen (Massberg et al., 2002). Eine verminderte Adhäsion an VCAM-1 durch Monozyten und Lymphozyten würde die Migration in die chemokinreiche Intima des Subendothels verhindern. Auch Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang. Sie werden durch das Zytokin „macrophage colony stimulating factor“ angezogen, welches ein kritischer Schritt in der Pathogenese der Arteriosklerose zu sein scheint, da dieser mit einer Hochregulierung von „pattern recognition receptors“ (wie die toll-like-Rezeptoren und Scavenger-Rezeptoren) einhergeht und ein Stimulus für das unspezifische Immunsystem ist. Werden durch die Scavenger-Rezeptoren statt bakteriellen Endotoxinen oder apoptotischen Zellfragmenten nun oxidierte LDL-Partikel aufgenommen und abgebaut, wandeln sich Makrophagen als Zell-Prototypen der Arteriosklerose in Schaumzellen um.

Eine T-Zell-Aktivierung trägt des Weiteren zur Gefäßentzündung bei (Iannacone et al., 2005). Immunzellen wie T-Zellen, antigenpräsentierende dendritische Zellen,

Monozyten, Makrophagen und Mastzellen zirkulieren überall und kontrollieren das gesamte Körpergewebe, so auch die arteriosklerotischen Arterien, auf der Suche nach Antigenen. In arteriosklerotischen Plaques finden sich immer T-Zellen, meist CD4<sup>+</sup> T-Zellen, welche Protein-Antigene erkennen können, wenn diese als Fragmente an MHC-Klasse-II-Moleküle gebunden worden sind und so präsentiert werden. Reaktionen auf oxidiertes low density lipoprotein, Heat Shock Protein-60 und Proteine von Chlamydien sind durch diese CD4<sup>+</sup> T-Zellen beobachtet worden. Indessen sind auch natürliche T-Killerzellen und CD8<sup>+</sup> T-Zellen in arteriosklerotischen Läsionen vorhanden und weisen wahrscheinlich, wie in Tierversuchen gezeigt wurde, eine pathogenetische Bedeutung auf. Th1-Zytokine wie Interferon-Gamma können zudem zur erneuten Aktivierung von Makrophagen beitragen und die Immunantwort auf diesem Wege verstärken, während Th2-Zytokine mit Ausnahme ihres elastolytischen Enzymarsenals eher als antiarteriosklerotisch angesehen werden (Binder et al., 2004). Eine Kaskade der Zytokinproduktion, die durch die T-Zellen angeregt wird, führt schließlich zu vermehrtem Interleukin-6 und C-reaktivem Protein in der peripheren Blutzirkulation. Dies zeigt, dass eine geringe Anzahl von Immunzellen in der Lage ist, einen starken inflammatorischen Prozess sowohl in der sich formenden arteriosklerotischen Läsion als auch im gesamten System auszulösen. Als antiinflammatorische und stark protektive Komponenten der Arteriosklerose wirken die Zytokine Interleukin-10 und der „transforming growth factor beta“ (TGF- $\beta$ ). Zudem wirken B-Zellen durch Antikörperproduktion und unter anderem auch durch Antikörper-Mitabbau von beispielsweise LDL-Komponenten und apoptotischen Zellmembranen, antiarteriosklerotisch und antiinflammatorisch. Zudem besteht eine Interaktion zwischen Inflammation und Metabolismus. So produziert z. B. das Fettgewebe Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-6, welche die Inflammation einerseits weiter unterhalten und andererseits im Gesamtorganismus inflammatorische Gene anschalten können. Ob Infektionen, wie die seit Jahren diskutierten Chlamydien oder andere wie Herpes- oder Zytomegalieviren, wie z.B. bei Transplantat-Empfängern, eine primäre Rolle bei der Arteriosklerose spielen, ist noch nicht wirklich geklärt. Weiterhin sind Marker, die eine Inflammation anzeigen, Indikatoren einer unstablen Gefäßsituation: C-reaktives Protein und Interleukin-6, aber auch Fibrinogen, Interleukin-7, Interleukin-8 und weitere sind Prädiktoren der Progression dieser Erkrankung. Dass hierbei auch Statine antiinflammatorisch wirken und nicht nur eine

lipidsenkende Wirkung zeigen, ist sehr interessant und wahrscheinlich von Bedeutung. Die pathogenetisch für einen Verschluss wichtigen Plaquerupturen können durch eine Aktivierung mit Matrix-Metalloproteinasen (MMP's) und Zystein-Proteasen auftreten. Beide Systeme stehen ebenso wie ihre Inhibitoren, die „tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP`s) bzw. die Zystatine, unter dem Einfluss von inflammatorischen Zytokinen.

Zusammenfassend kann heute die Arteriosklerose als komplexe Erkrankung mit vielen Aspekten der Inflammation angesehen werden. Wie weit antiinflammatorische Ansätze inklusive Vakzinationen längerfristig protektiv wirken können, wird Thema der Forschung der kommenden Jahre sein. Es ist daher besonders wichtig, die Risikofaktoren, die für die Entstehung der Arteriosklerose von Relevanz sind, zu minimieren beziehungsweise zu therapieren. Vom Patienten selbst ist zu erwarten, dass er für eine ausreichende körperliche Bewegung sorgt, absolut auf Nikotin verzichtet und auf eine ausgewogene Ernährung und Lebensweise achtet. Mögliche medikamentöse Therapieansätze bieten Betablocker, Angiotensin-1-Rezeptorblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, Diuretika und Kalziumantagonisten zur Senkung der arteriellen Hypertonie, Statine zur Regulierung der Cholesterinwerte und ebenfalls Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zur Hemmung der Blutgerinnung. Auch die exakte Einstellung eines vorliegenden Diabetes mellitus ist von außerordentlicher Bedeutung. Als letzte Therapieoption bietet sich im indizierten Fall beispielsweise die koronare Bypass-Operation, die Karotisendarteriektomie oder die Aufdehnung der Gefäßobstruktionen mittels Ballonkatheter und nachfolgender Stentimplantation.



**Abbildung 13:** Inadäquat tiefe Energiezufuhr der Zelle und deren Folgen für Neuronen. Ein Mangel an Glukose und Sauerstoff führt zu zellulärer Energiedepletion, welche die elektrischen Potentiale und Ionengradienten gefährdet und schließlich zusammenbrechen lässt. So erfährt die Zellmembran Lecks, wodurch die Zelle Kalium verliert und ATP, das Gewebemedium des Energieaustausches, verbraucht. Der Energieverlust führt nicht sofort zum Zelltod: Hirnzellen sind 5-10 Minuten nach kompletter Gefäßokklusion irreversibel geschädigt. Die meisten Hirninfarkte entstehen indessen durch einen subtotalen, aber nicht durch einen totalen Gefäßverschluss.

Unter der Energiedepletion wird die anaerobe Glykolyse angeschaltet, was aber auch zu schädigenden Produkten wie Milchsäure und freien Radikalen führt. Ein intrazellulärer Kalziumüberschuss führt zusätzlich zu vermehrtem Verlust von ATP und zu exzessiver Aktivierung von verschiedenen Enzymen. Diese und deren Produkte wie Sauerstoffradikale schädigen die Zellmembran, genetisches Material und Strukturproteine, was schließlich zum Zelltod führt. Diese zusätzlich durch Aktivierung entstehende Schädigung wird Exzitotoxizität genannt; eine wichtige Rolle spielt dabei die exzitatorische Aminosäure Glutamat ([www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org)).

## 2.4 Plaquemorphologie

Die Plaquemorphologie scheint eine zentrale Bedeutung in der Therapie der Karotisstenose einzunehmen. Unter dem Begriff Plaque wird eine Wandverdickung verstanden, die das Strömungssignal beziehungsweise das Dopplersignal nicht verändert und sich fast immer exzentrisch gelegen darstellt (Kaps et al., 2005). Die Frage, bei welcher Plaquemorphologie thromboembolische Ereignisse vermehrt auftreten, ist noch nicht geklärt. Mittels Ultraschall können sowohl Ulzera als auch thrombotische Auflagerungen dargestellt werden.

Zur Darstellung der Plaques mittels Ultraschall wird das Gefäß zunächst möglichst vollständig sowohl im Längs- als auch im Querschnitt dargestellt. Da die Einteilung der Plaquemorphologie nicht einheitlich geregelt ist und sich die Plaques im

Ultraschall nicht histologisch beurteilen lassen, wird aufgrund der Reflexionseigenschaften zwischen echoarmen und echoreichen Plaques unterschieden (Kaps et al., 2005). Weiterhin muss bei Strukturen, die eine größere Schnittfläche aufweisen, differenziert werden, ob es sich um eine grobe oder feine bzw. eine homogene oder inhomogene Auflagerung handelt.

Eine inhomogene Auflagerung weist eine oder mehrere eindeutig abgrenzbare Zonen auf, die im Vergleich zur übrigen Wand echoarm sind und Reflektionen zeigen, die ähnlich des fließenden Blutes sind. Diese Zonen können aus Cholesterin, einer Hämorrhagie oder auch aus Ansammlungen von Lipiden bestehen. Im Gegensatz dazu werden echoreiche Zonen von dichten fibrösen Strukturen oder von Verkalkungen gebildet. Besonders wenn Verkalkungen vorliegen, bildet sich meist ein deutlicher Schallschatten (Kaps et al., 2005). Liegen homogene echoarme Veränderungen vor, spricht dies entweder für eine Hämorrhagie oder einen atheromatösen Detritus („instabile Plaque“). Bei homogenen echoreichen Veränderungen handelt es sich meistens um Auflagerungen von fibroatheromatösem Material.

Betrachtet man Stenosen der Arteria carotis, die im Ultraschall überwiegend geringer echogene Zonen zeigen, sind diese progredienter als Stenosen, die überwiegend aus echogenen Plaques bestehen. Diese Betrachtung ist bedeutsam, da besonders die progredienten Stenosen eine Symptomatik aufweisen (Kaps et al., 2005).

Hinsichtlich der Plaqueoberfläche wird zwischen zwei Formen unterschieden. Auf der einen Seite stehen Plaques deren Oberfläche als geschlossen erscheint, auf der anderen Seite solche, deren Oberfläche Unterbrechungen zeigt. Vermutlich werden letztere durch Ulzerationen der Wandveränderungen verursacht.

Durch Pulsationen der Gefäßwand und auch durch den Blutstrom selbst besteht die Möglichkeit, dass die Plaques in Bewegung geraten. Besonders bei größeren Ablagerungen, deren Oberfläche gegen den Strom weist, lassen sich gelegentlich pulssynchron mit jeder Systole Verlagerungen beobachten. Man differenziert zwischen wandständigen Plaques, die sich komplett mit dem Gefäß bewegen und zwischen Plaques, die in ihrem Inneren selbst eine Bewegung zeigen, die beispielsweise durch Einblutungen verursacht sind.

Obwohl sich die Reproduzierbarkeit der Plaquecharakteristik mittels Ultraschall oftmals schwierig gestaltet und die Möglichkeit von Fehlinterpretationen nicht ausgeschlossen werden kann, lässt sich dennoch mit relativer Zuverlässigkeit sagen,

dass eine Veränderung, die sich glatt begrenzt und mit homogener und echodichter Struktur darstellt, wahrscheinlich weder Hämorrhagien noch Ulzerationen aufweist. Hingegen kann bei Plaques, die sich inhomogen und echoarm darstellen, von einem atheromatösen Detritus („instabile Plaque“) oder von Hämorrhagien ausgegangen werden, wobei sich die daraus resultierende klinische Bedeutung möglicherweise ähnlich darstellt (Kaps, 2005).

## 2.5 Diagnostische Bildgebung zum Nachweis einer Karotisstenose

Oftmals tritt die Karotisstenose erst dann in Erscheinung, wenn sich bei den Patienten die ersten Symptome wie beispielsweise Amaurosis fugax und Sprachstörungen im Rahmen einer transitorischen ischämischen Attacke zeigen. Dabei kann bereits ein bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung auskultatorisch feststellbares Strömungsgeräusch über den Karotiden hinweisgebend für eine bestehende Verengung sein. Im Falle einer gesicherten Stenose ist die genaue Bestimmung des Stenosegrades unerlässlich und geht in jedem Fall der Therapie der Karotisstenose voraus (Wilterding et al., 2008a). Es stehen hierzu mehrere bildgebende Verfahren zur Auswahl.

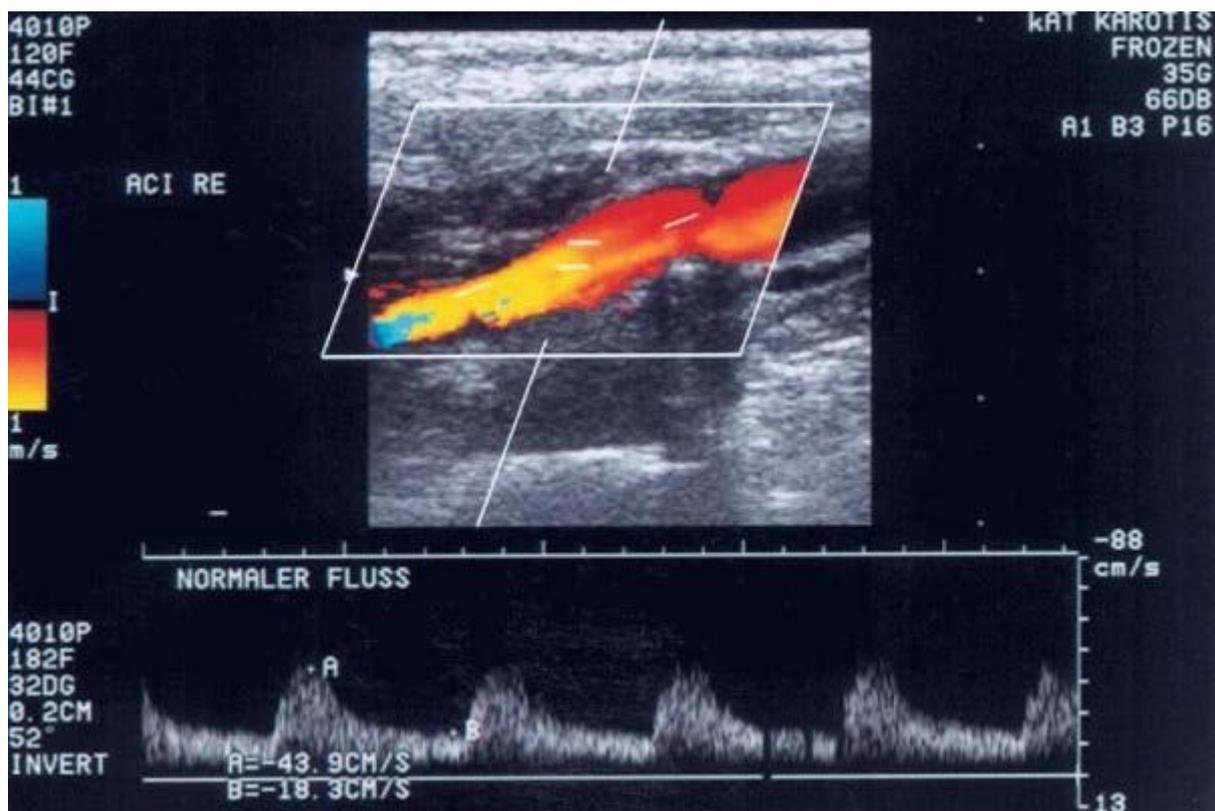
### 2.5.1 Doppler-/Duplex-Sonographie

Die Doppler-/Duplex-Sonographie gilt als ein nicht invasives, kostengünstiges und in der Regel zuverlässiges Verfahren der ersten Wahl zur Früherkennung und zur präoperativen Diagnostik extrakranieller Gefäßstenosen und Gefäßverschlüsse. Sie wird heute flächendeckend eingesetzt und eine Stenose der Arteria carotis interna, die von hämodynamischer Relevanz ist, wird in 90-95% der Fälle mit Hilfe der Doppler-/Duplex-Sonographie nachgewiesen (Baumgartner, 2005).

Diese Form der Sonographie ist benannt nach Christian Doppler (1842), der den Effekt beschrieb, der bei einer Bewegung zwischen Sender und Empfänger als Verschiebung der Frequenzen von Schallwellen entsteht. Dieser Effekt ist aus dem alltäglichen Leben bekannt, wenn man sich beispielweise ein herannahendes Fahrzeug vorstellt, dessen Motorengeräusch beim Annähern zunimmt und nach der Passage wieder abflacht. Erstmals wurde 1959 von Satumora (Satumora, 1959) beschrieben, dass der von Christian Doppler beschriebene Effekt in der

medizinischen Diagnostik zur Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in Gefäßen genutzt werden kann. Die zur transkutanen Messung der Strömungsgeschwindigkeit der extrakraniellen Hirngefäße verwendete bleistiftähnliche Schallsonde sendet Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 4 und 8 MHz aus. Diese Ultraschallwellen werden von den festen Blutbestandteilen, also in erster Linie von den Erythrozyten reflektiert, da diese eine andere Frequenz haben als das umliegende unbewegte Gewebe. Abhängig von der Blutflussgeschwindigkeit und der Blutflussrichtung kommt es zu einer Frequenzverschiebung (Bollinger et al., 1996). Die reflektierten Schallwellen werden vom Empfänger aufgenommen, der sich ebenfalls in der Schallsonde befindet. Das Frequenzspektrum liegt im akustisch hörbaren Bereich. Gleichzeitig wird das akustische Signal aufgearbeitet, optisch als Dopplerkurve an einem Bildschirm sichtbar gemacht und fortlaufend graphisch registriert.

Durch die Dilatation, die im Bereich hinter der Stenose entsteht, kommt es zu einem Flussmuster, in welchem der diastolische Rückfluss fehlt und die Amplituden in der Systole vermindert sind. In der unmittelbaren Region der Stenose ist aufgrund der massiven Flussbeschleunigung ein hochfrequentes systolisches Geräusch zu hören. Mit der Doppler-Technik ist es ebenfalls möglich, die Echogenität der Plaques im Bereich der Stenose zu erfassen. Die Echogenität korreliert mit den ipsilateralen Hemisphärensymptomen (tief echogen → oft Symptome, hoch echogen → geringe Wahrscheinlichkeit für eine klinische Manifestation), ohne dass sich aber eine klinisch relevante Korrelation mit der Histologie nachweisen lässt. Nur in optimalen Fällen besteht die Möglichkeit, die Oberflächenstruktur der Plaques zu erkennen (Denzel et al., 2005). Nachteilig an der Methode der Dopplersonographie ist, dass es sich nicht um ein bildgebendes Verfahren handelt. Der Untersucher muss sich auf die abgeleiteten akustischen Signale beziehungsweise auf die Veränderungen in der Dopplerkurve beziehen. Gegen Ende der 1980er Jahre wurde dann das Verfahren der farbkodierten Duplexsonographie eingeführt, welches es möglich machte, die Dopplertechnik mit einem bildgebenden Ultraschallverfahren zu kombinieren. So konnte man auf der einen Seite das Auftreten von Blutströmungen durch verschiedene Farben darstellen, auf der anderen Seite zusätzlich eine punktgenaue Dopplermessung durchführen. Die Farbdarstellung, die mit der Duplexsonographie möglich ist, dient so zum einen dazu, die Strömungsgeschwindigkeit auf dem Monitor sichtbar zu machen, zum anderen kann man dadurch die Analyse des Dopplerspektrums optisch ergänzen.



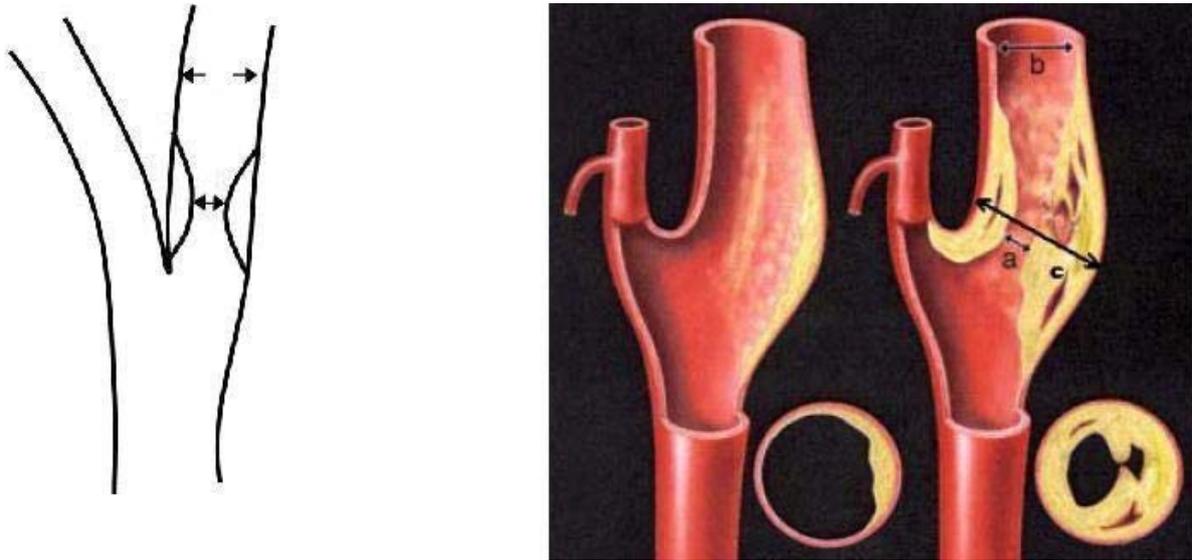
**Abbildung 14:** Farbkodierte Duplexsonographie der Arteria carotis interna. Normalbefund. Die Farben Blau zeigen den Blutfluss auf die Ultraschallsonde zu, die Farben Rot den Blutfluss von der Sonde weg. Die Amplitude wird durch die Änderung von Hell nach Dunkel angezeigt (Katzenschlager, 2005).

Im klinischen Alltag haben sich die Farben Blau für den Blutfluss auf die Ultraschallsonde zu und Rot für den Blutfluss von der Ultraschallsonde weg durchgesetzt. Die Amplitude der Dopplerfrequenz wird beispielsweise durch die Änderung von Hell nach Dunkel angezeigt.

Neben der Darstellung von auch sehr kleinen und gewundenen Gefäßen ist es mittels Duplexsonographie möglich, die Gefäßwand genau zu beurteilen und das gesamte Untersuchungsgebiet in mehreren verschiedenen Ebenen darzustellen.

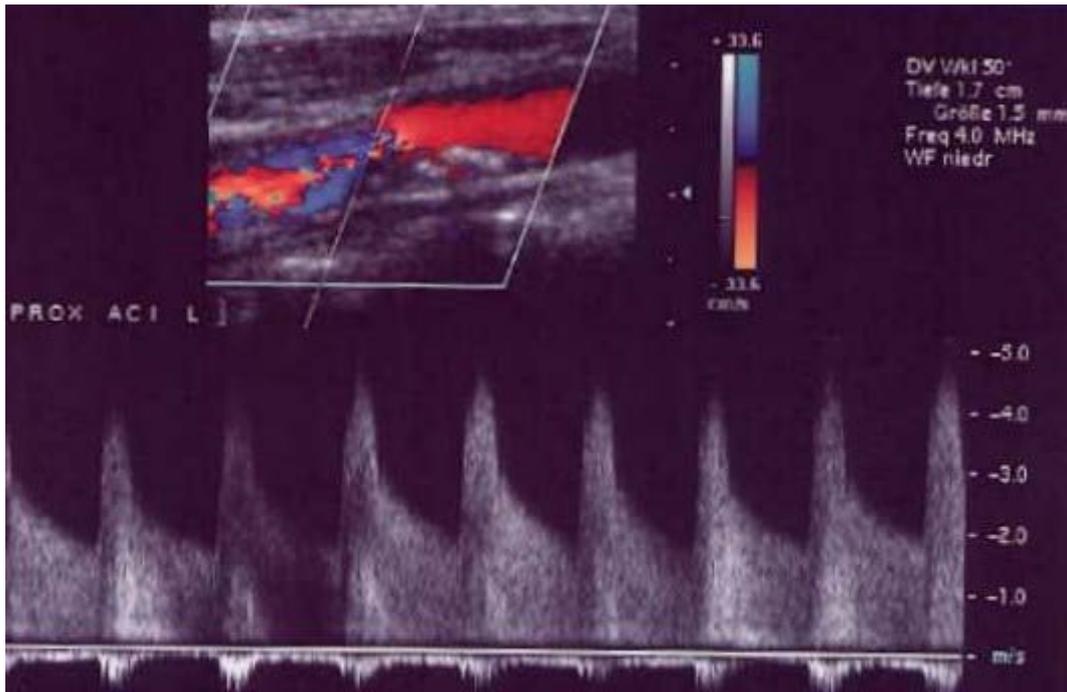
Im Gegensatz zur Dopplersonographie, die im Bereich der Arteria carotis interna bei Stenosen zwischen 50-85% eine gute Erkennung und Quantifizierung bietet, ist es mit der Duplexsonde möglich, Gefäßwandveränderungen, Plaquebildungen und Obstruktionen schon unterhalb eines Stenosegrades von 50% zu beurteilen, da letztere Technik zur Diagnostik von Prozessen in der Gefäßwand nicht auf den veränderten Blutfluss angewiesen ist (Denzel et al., 2005).

## Messung und Einteilung von Karotisstenosen



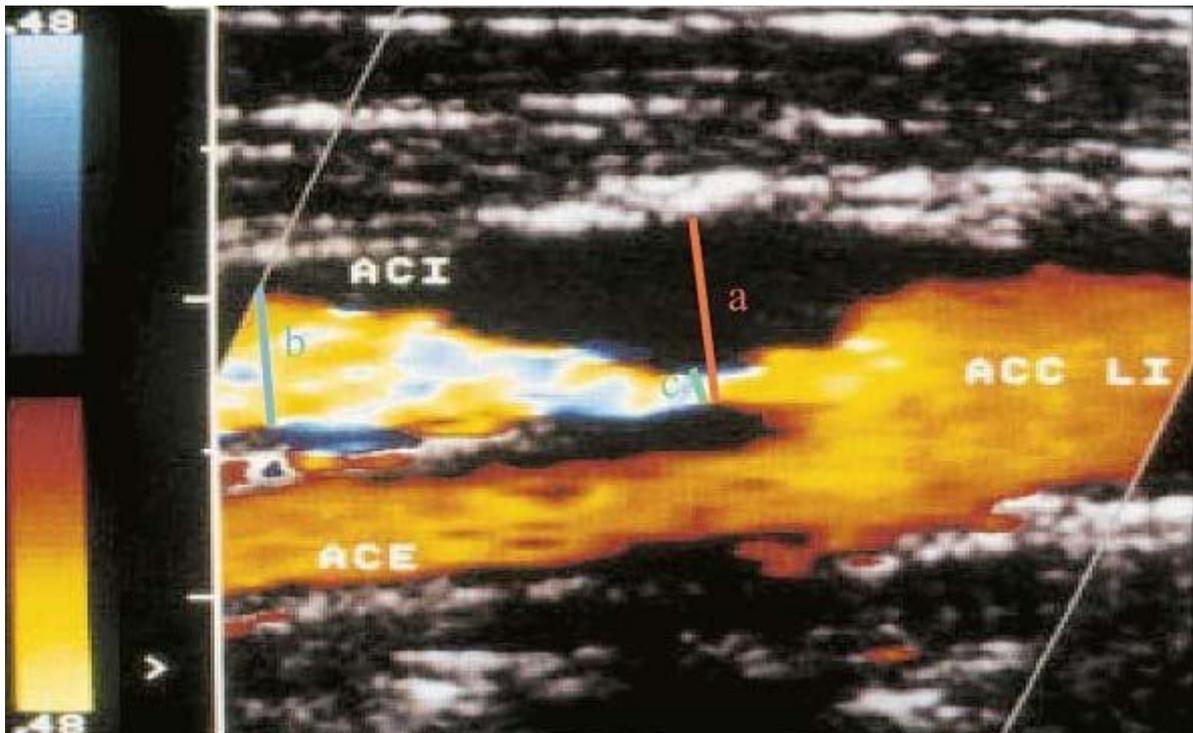
**Abbildung 15:** Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET. a = Durchmesser genau im Bereich der Stenose, b = Durchmesser distal der Stenose, c = Durchmesser der äußeren Gefäßwand im Stenosebereich. Der Stenosegrad in Prozent berechnet sich nach NASCET mit der Formel  $N = 100 \times [1 - a/b]$ . Indessen berechnet sich der Stenosegrad in Prozent nach ECST nach der Formel  $E = 100 \times [1 - a/c]$ . Eine 50%ige Stenose nach den NASCET-Kriterien entspricht somit ungefähr einer 70%igen Stenose gemäß der Definition der ECST und eine 80%ige Stenose nach NASCET somit rund einer 90%igen Stenose nach ECST ([www.bqs-outcome.de](http://www.bqs-outcome.de)).

Der Grad einer Stenose der Arteria carotis wird definiert als der Prozentsatz der Reduktion des Gefäßdurchmessers (Rothwell, 1994), so wird beispielsweise der Gefäßdurchmesser bei einer 70%igen Stenose auf 30% reduziert. Dabei ist zu bedenken, dass die verbleibende Querschnittsfläche wahrscheinlich auch einen ähnlichen Längsdurchmesser hat und somit z.B. bei einer 70%igen Stenose noch 9% des Querschnitt-Originallumens vorliegen würden, bei 80%igen Stenosen 4% der Querschnittsfläche.



**Abbildung 16:** Farbkodierte Duplexsonographie der Arteria carotis interna. Darstellung einer Stenose. Ebenfalls zeigen die Farben Blau den Blutfluss auf die Ultraschallsonde zu, die Farben Rot den Blutfluss von der Sonde weg. Die Amplitude wird durch die Änderung von Hell nach Dunkel angezeigt ([www.gefaesschirurgie.de](http://www.gefaesschirurgie.de)).

Der Stenosegrad wird bei der endovaskulären Therapie üblicherweise nach den North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET)-Kriterien bestimmt. Es gilt hier die Messung des distalen Stenosegrades im Gegensatz zu den European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group (ESCT) -Kriterien, die den lokalen Stenosegrad messen. Die Bewertung nach ESCT ist etwas ungenauer, da der ursprüngliche Gefäßdurchmesser abgeschätzt wird (Struffert et al., 2004). In der Regel wird daher das Messverfahren nach der NASCET-Methode bevorzugt, da die ECST-Methode den Stenosegrad überschätzt (Mathias et al., 1999). Zur Darstellung werden Angiogramme in mindestens zwei Ebenen angefertigt, wobei a den Durchmesser genau im Bereich der Stenose und b den Bereich distal der Stenose darstellt. c stellt den Durchmesser der äußeren Gefäßwand im Bereich der Stenose dar.



**Abbildung 17:** Farbkodierte Duplexsonographie der Arteria carotis zur Berechnung des Stenosegrades mit Angaben zur Berechnung des Stenoseindex (NASCET-Kriterium [N-Wert in %] =  $100 \times [1 - c/b]$ ; ECST-Kriterium [E-Wert in %] =  $100 \times [1 - c/a]$ ; a = Durchmesser der äußeren Gefäßwand im Stenosebereich (rote Linie), b = Durchmesser an ACI distal der Stenose (blaue Linie), c = Durchmesser an engster Stelle (grüne Linie) (Lang, 2004).

Klinisch können die Stenosen in 4 Stadien eingeteilt werden. In das Stadium I fallen Stenosen, die klinisch nicht zum Ausdruck kommen und somit asymptomatisch bleiben (McCarron et al., 2008). Das Stadium II umfasst transitorische ischämische Attacken, die sich durch neurologische Ausfallerscheinungen bemerkbar machen, die jedoch in einem Zeitraum von 24 Stunden vollständig reversibel sind. Bilden sie sich langsamer zurück, werden sie als prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit bezeichnet. Ein manifestierter akuter Apoplex mit der entsprechenden neurologischen Symptomatik wird in Stadium III dargestellt. Einen abgelaufenen Infarkt mit dem Bild bleibender neurologischer Ausfälle beschreibt das Stadium IV (Struffert et al., 2004).

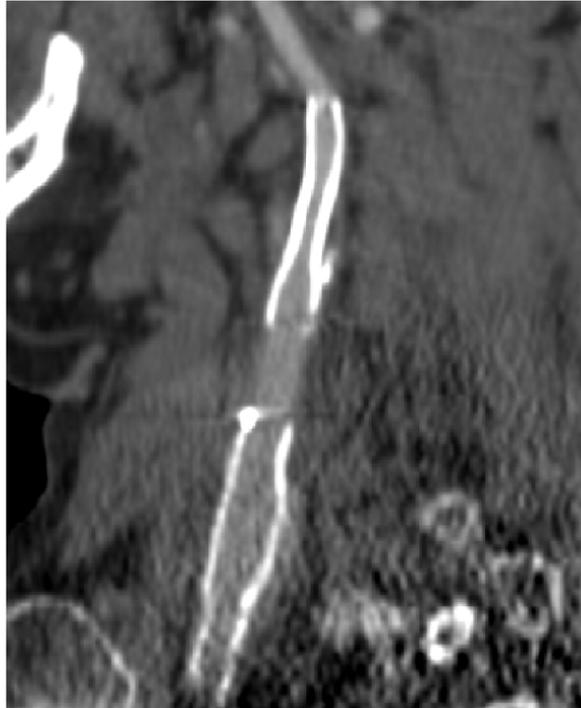
### 2.5.2 Computertomographie basierte Angiographie (CTA)

Um zervikale und zerebrale Gefäße zu visualisieren und die Lokalisation und das Ausmaß eines Gefäßverschlusses darzustellen, bietet die auf Computertomographie basierte Angiographie ein gutes Untersuchungsverfahren. Hierbei wird nichtionisches, jodhaltiges Kontrastmittel über einen bereits liegenden venösen Zugang appliziert, so dass die Punktion einer Arterie entfällt. Die Ankunft des

Kontrastmittels in der Arteria carotis communis wird durch einen dynamischen Scan (so genannter Sure-Start-Modus) erfasst und die Angiographie entweder manuell oder automatisch bei Erreichen eines voreingestellten Schwellenwertes gestartet (Bohner, 2005). Durch dieses Verfahren ist es letztendlich möglich, mittels Anwendung von Röntgenstrahlen Aufnahmen zu machen und anhand dieser dreidimensionalen Gefäßbilder zu rekonstruieren. Besonders makroangiopathische Veränderungen z.B. Kalkablagerungen in den Karotiden lassen sich mit der auf Computertomographie basierten Angiographie sehr gut aufzeigen.



**Abbildung 18:** Auf Computertomographie basierte Angiographie. Hochgradige Stenose im Bereich der Anfangsstrecke der Arteria carotis interna (Bild mit bestem Dank zur Verfügung gestellt von Alexander Rieke, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Inselspital Bern, Schweiz).



**Abbildung 19:** Auf Computertomographie basierte Angiographie. Normales Lumen der Arteria carotis interna nach Implantation eines Stents im Bereich der in der Abbildung 18 gezeigten Stenose (Bild mit bestem Dank zur Verfügung gestellt von Alexander Rieke, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Inselspital Bern, Schweiz).

Dabei kommen auch Wandcharakteristika wie weiche, verkalkte oder ulzerierende Plaques ebenso zur Darstellung wie Gefäßdissektionen (Larsen, 2005). Durch die CT-Angiographie gelingt es zudem, die Verteilung und den Anteil von Kalzium innerhalb der Plaques genau darzustellen. Eine Differenzierung der Fibrin- und Lipidanteile ist allerdings nicht sicher durchführbar. Ebenfalls wird die Charakteristik der Plaqueoberfläche nicht genügend wiedergegeben. Das Verfahren eignet sich im Gegensatz zur Magnetresonanz-Angiographie auch zur Darstellung des Gefäßbereiches im Bereich des Stents, so dass sich überprüfen lässt, ob es in diesem Gebiet durch eine Hyperplasie der Intima zu einer Restenose gekommen ist (Denzel et al., 2005).



**Abbildung 20:** Durchleuchtungsbild des zuvor in die Arteria carotis interna implantierten Stents ([www.usz.ch/neuroradiologie](http://www.usz.ch/neuroradiologie)).

### 2.5.3 Magnetresonanz-Angiographie (MRA)

Die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) ist eine nichtinvasive Untersuchung ohne Strahlenexposition, die von der Darstellung der Gefäße ähnlich der Röntgenangiographie ist. Bei diesem Verfahren gibt es grundsätzlich 2 Möglichkeiten zur schnellen und zuverlässigen Darstellung der supraaortalen und der intrakraniellen Gefäße (Prokop et al., 2004). Zum Einen ist es möglich, die Gefäße ohne Verwendung von intravasalem Kontrastmittel aufzuzeigen und zum Anderen gelingt die Darstellung durch die Gabe eines Kontrastmittels, welches zur Verstärkung der Signalintensität im Gefäß selbst führt. Das erste Verfahren nutzt die unterschiedlichen Eigenschaften des fließenden Blutes und des stationären Gewebes aus. So dienen beispielsweise bei der Time-of-Flight-Technik die Bewegung und die wasserähnliche Relaxation des Blutes zur Erzielung eines Kontrastes und durch eine sehr gute Ortsauflösung wird besonders die Darstellung der distalen intrakraniellen Gefäße ermöglicht (Jäger et al., 2000).

Bei der kontrastmittelunterstützten Magnetresonanz-Angiographie (KM-MRA) wird das Kontrastmittel peripher in Form eines Bolus injiziert. Auf diese Weise kommt es zu einer „Anfärbung“ des Blutes, das so durch geeignete Sequenzen als sogenanntes Luminogramm hell dargestellt werden kann. In der arteriellen Phase erfolgt die Datenerfassung.

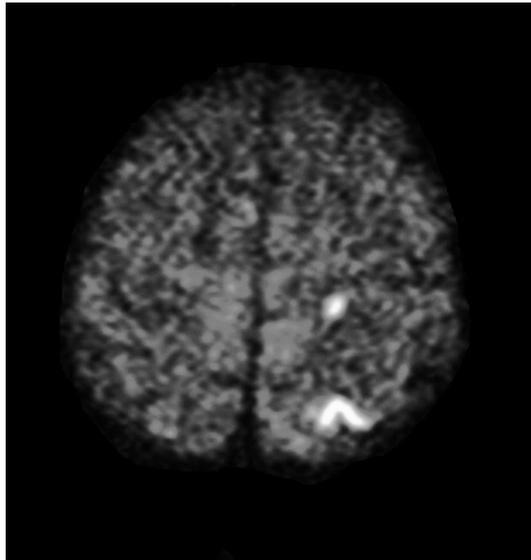


**Abbildung 21:** Magnetresonanztomographie unter Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium) i.v., hochgradige Stenose der Arteria carotis interna sinistra im Bereich der Bifurkation ([www.rad.pb.de](http://www.rad.pb.de)).

Das Kontrastmittel, welches bei dieser Technik zum Einsatz kommt ist nicht jodhaltig und kann somit auch bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion oder Schilddrüsenkarzinom angewandt werden (Provenzale, 2008). Im Gegensatz zur selektiven Katheterangiographie kommt es bei diesem Verfahren zu einer Darstellung der gesamten Gefäße, die in der Untersuchungsregion liegen. Es ist daher besonders wichtig, das Timing des Kontrastmittel-Bolus so präzise wie möglich durchzuführen. Um genau diese zeitliche Koordination von Kontrastmittel-Injektion und Messbeginn zu erlangen, wird die Kreislaufzeit durch Gabe eines Testbolus bestimmt. So wird es möglich, sich in 10-15 Sekunden beispielsweise einen Überblick über die supraaortalen Gefäße zu machen. Auch bei unruhigen Patienten ist die Anwendung dieser Technik möglich, um beispielsweise Verschlüsse größerer Arterien an den basalen Hirngefäßen zu erkennen (Jäger et al., 2000). Die Überlagerung durch venöse Strukturen kann mittels einer entsprechend kurzen Messzeit ausgeglichen werden.

#### 2.5.4 Magnetresonanz-diffusionsgewichtete Bildgebung (MR-DWI)

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) beruht auf dem Nachweis einer veränderten Diffusionskapazität von Wasserstoffprotonen im Gewebe, beziehungsweise darauf, dass Moleküle in Flüssigkeiten und Gasen der Brown'schen Molekularbewegung unterliegen. Bei einer Minderversorgung der Gehirnzellen durch Sauerstoff kommt es zu einem Versagen der Natrium/Kalium-Pumpe und somit zum Eintritt von Wasser in die Zellen. Dieses sogenannte zytotoxische Ödem entsteht durch die Einschränkung der Brown'schen Molekularbewegung: durch die Schwellung der Zelle kommt es zu einer Verkleinerung des Extrazellulärraums und damit zu einer deutlichen Abnahme der Diffusionsbewegung. Aufgrund des Signalanstiegs durch die verminderte Diffusionsfähigkeit der Protonen stellt sich das zytotoxische Ödem als hyperintenses Areal dar (von Kummer et al., 1999). Diese Areale können sich jedoch, wenn der Patient in der Frühphase der Ischämie ist, zumindest teilweise folgenlos erholen und müssen nicht in jedem Fall in Infarktgewebe umgewandelt werden. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist jedenfalls schon lange bekannt, dass die frühen DWI-Läsionen bei einer geeigneten Therapie, beispielsweise der frühen Rekanalisierung eines verschlossenen Blutgefäßes, komplett reversibel sind.



**Abbildung 22:** Läsionen in der Magnetresonanz-diffusionsgewichteten Bildgebung bei einem Patienten, bei welchem im Rahmen der vorliegenden Studie eine Karotisstentimplantation durchgeführt wurde. Diese Läsionen zeigten in der unmittelbar folgenden neurologischen Untersuchung keine klinischen Symptome. Auch bei diesem Patienten kam es zu einer Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit (Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, UKS, Homburg/Saar).

Kommt es nun aber zum Platzen der Zellen und damit zum Austritt von Wasser in den Extrazellulärraum, entsteht das vasogene Ödem, welches in der Computertomographie sowie in der T2-gewichteten Sequenz in der Magnetresonanztomographie zur Darstellung kommt (Muir et al., 2006). Die DWI ist in der Frühphase des Infarktes der Computertomographie eindeutig überlegen. Sie kann einen frischen ischämischen Bereich wenige Minuten nach dessen Auftreten aufzeigen. Im Gegensatz hierzu sind erste Frühzeichen in der Computertomographie erst nach 3-6 Stunden nachweisbar (von Kummer et al., 1999).

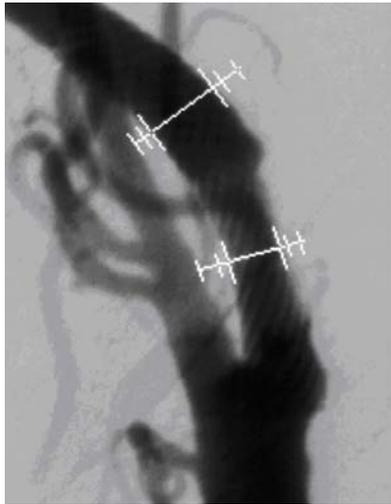
### 2.5.5 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die digitale Subtraktionsangiographie gilt als „Goldstandard“ in der Diagnostik von Stenosen und Verschlüssen der Hirngefäße. Sie ist ein spezielles Untersuchungsverfahren, das es mit Hilfe von Röntgenstrahlen möglich macht, auch kleinste extra- und intrakranielle Blutgefäße sehr kontrastreich darzustellen. Dies ist besonders zur präoperativen Darstellung der hirnversorgenden Gefäße von Bedeutung, da so multiple Fehlbildungen oder Stenosen erkannt und auch der Kollateralkreislauf genauestens beurteilt werden kann (Hyde et al., 2004). Bei der digitalen Subtraktionsangiographie handelt es sich um eine invasive Methode, bei der unter Lokalanästhesie zunächst die Arteria femoralis, seltener auch die Arteria

brachialis/axillaris mit einer dünnen Nadel punktiert und dann ein Katheter mittels Seldinger-Technik an die darzustellende Position vorgeschoben und platziert wird. Nun erfolgt die Herstellung einer Nativaufnahme der zu untersuchenden Region ohne Kontrastmittel, der sogenannten Maske. Erst daraufhin wird das jodhaltige, wasserlösliche Kontrastmittel im Bolus appliziert und eine weitere Röntgenaufnahme, die des "Füllungsbildes", angefertigt. Anschließend erfolgt die Subtraktion der Maske von dem Gefäßkontrastbild, was dazu führt, dass statische Bildelemente wie Skelett- und Weichteilstrukturen eliminiert werden (Laubenberger, 1999). Als Bildinformation verbleiben danach nur die kontrastmittelgefüllten Gefäße, die sowohl als Einzel- und als Serienaufnahmen dargestellt werden können. Als Vorteile des Verfahrens sind die exakte Gefäßdarstellung, die geringe benötigte Kontrastmittelmenge sowie die schnelle Durchführung zu nennen (Sundgren et al., 2002).



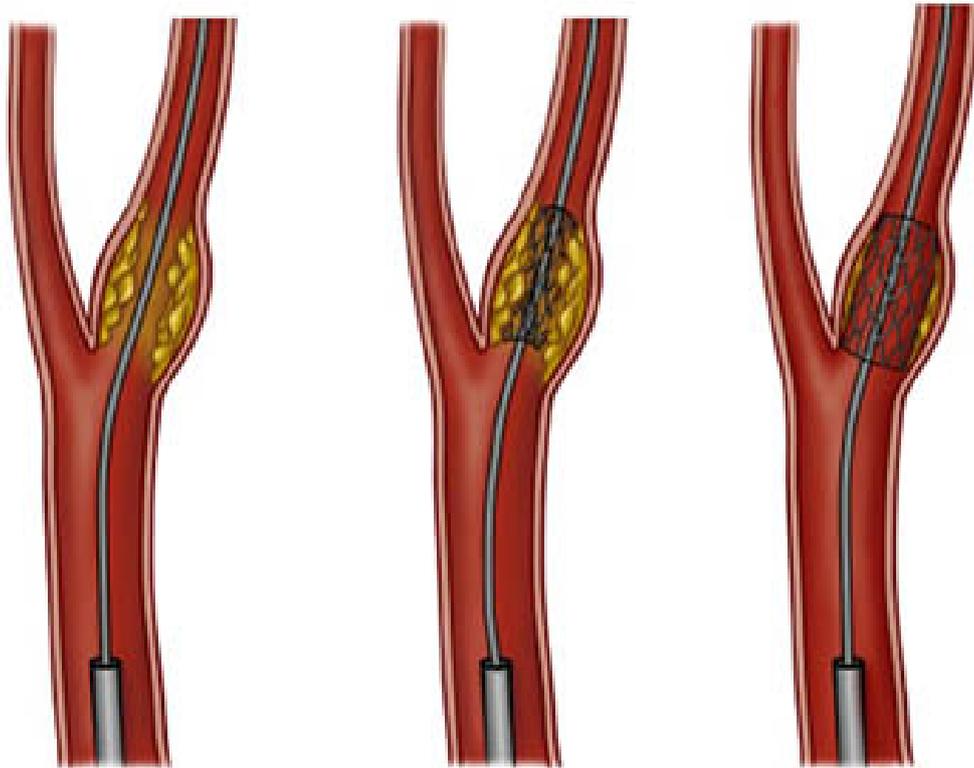
**Abbildung 23:** Digitale Subtraktionsangiographie. 82-jähriger Patient mit > 90%iger Stenose der Arteria carotis interna nach NASCET-Kriterien sowie einem sichtbaren Ulkus (Pfeil) vor der Stentimplantation (Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, UKS, Homburg/Saar).



**Abbildung 24:** Digitale Subtraktionsangiographie. 82-jähriger Patient (Vergleich Abbildung 23) nach der Stentimplantation der Arteria carotis interna (Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, UKS, Homburg/Saar).

## 2.6 Technik und Vorgehensweise beim Karotisstenting

Die Technik der Stentangioplastie der Arteria carotis interna soll an dieser Stelle in Kürze erläutert werden: Um thromboembolischen Ereignissen vorzubeugen, erhalten die Patienten mindestens 3 Tage vor dem Eingriff eine Kombination aus thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmenden Medikamenten, die aus Acetylsalicylsäure (ASS), z.B. Aspirin 100 mg/Tag per os und Clopidogrel (Plavix) 1 x 75 mg/Tag per os und Enoxaparin-Natrium (Clexane s.c.) 100 I.E./kg KG/Tag s.c. oder einem anderen niedermolekularen Heparin in der gleichen Dosierung besteht. Außerdem muss der Patient bereits am Abend vor der Intervention ausreichend hydriert werden. Der Blutdruck und das EKG werden kontinuierlich überwacht. Die Stentangioplastie wird ohne Sedierung vorgenommen, da die Kommunikation mit dem Patienten wichtig für das periinterventionelle neurologische Monitoring ist (Greelish et al., 2008). Über den Zugangsweg, den in der Regel die Arteria femoralis bildet, wird nach Sondierung der Arteria carotis communis eine lange 5-6 French Schleuse eingelegt. Unter Verwendung eines nichtionischen Kontrastmittels (150 mg Jod/ml) werden entweder eine Aortenübersichts- oder direkt eine selektive Karotisangiographie mit Beurteilung des intrakraniellen Abstroms durchgeführt. Über den Führungskatheter wird die Stenose mit Hilfe eines Mikrodrahtes passiert und ein Stent eingesetzt.



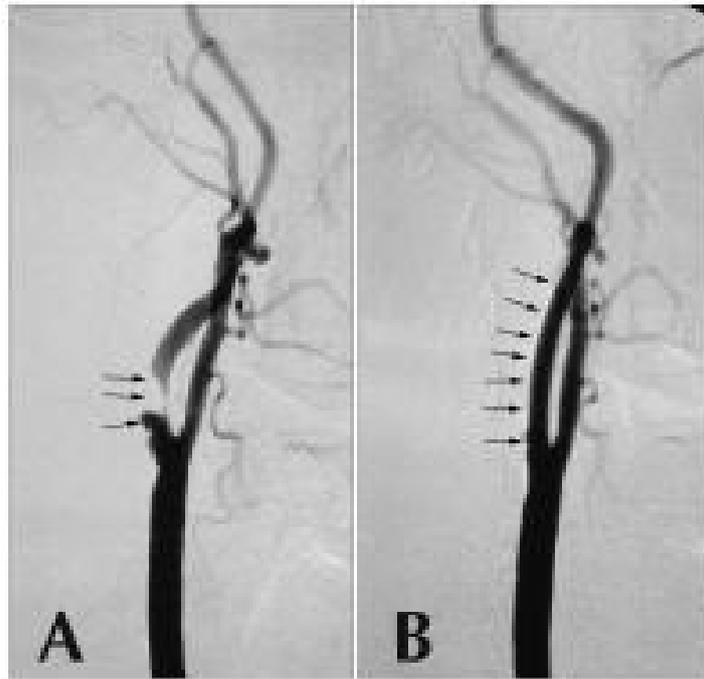
**Abbildung 25:** Schematische Darstellung der Implantation eines selbstexpandierenden Stents in die Arteria carotis interna ([www.shawlspecialty.com/new\\_stroke\\_treatment.asp](http://www.shawlspecialty.com/new_stroke_treatment.asp)).

Der Stent kann anschließend mittels Ballonangioplastie an die Gefäßwand anmodelliert werden. Dabei ist auf die richtige Größe des Ballons zu achten. Man wählt die Länge des Ballons nach dem Längsdurchmesser der Stenose und den Durchmesser des Ballons nach dem Nativdurchmesser des stenosierten Gefäßes. Eine Vordehnung des Gefäßes ist nur bei höchstgradigen Stenosen notwendig (Reith et al, 2004; Greulich et al., 2008). Da ballonexpandierbare Stents jedoch in 6-10% der Fälle in Langzeitstudien Stentfrakturen aufweisen, kommen sie bis auf einige Ausnahmen (z.B. traumatische Pseudoaneurysmen im Karotisbereich) nicht mehr zum Einsatz und wurden durch selbstexpandierende Stents abgelöst.



**Abbildung 26:** Carotid Wallstent® Monorail® Endoprosthese von Boston Scientific als Beispiel eines selbstexpandierenden Carotisstents ([www.bostonscientific.com](http://www.bostonscientific.com)).

Die Verwendung von Protektionssystemen wie Ballonokklusion, Filter oder proximale Okklusion bleiben im Ermessen der interventionellen Behandlers. Es fehlen Studien, die die Überlegenheit der protektionsgeschützten Karotisstentangioplastie gegenüber der konventionellen Methode aufzeigen. Dem Schutz, den die Protektionssysteme bieten sollen, stehen die technischen Komplikationen, die durch diese Systeme hervorgerufen werden, sowie die geringen neurologischen Komplikationen ohne Protektion gegenüber (Tan, 2001). Die Stents, die heutzutage verwendet werden, sind in der Regel solche, die selbst expandieren. Die Weite des prä- und poststenotischen Gefäßsegmentes dienen der Bestimmung des Stentdurchmessers. Da es während der Stentimplantation bzw. nach der Dilatation häufig zu Irritationen des Glomus caroticum und damit zu einem Blutdruck- und Frequenzabfall kommt, sollten wenige Minuten vor diesem jeweiligen Schritt 0.5-1.5 mg Atropin (Atropinsulfat Braun i.v.) gegeben werden. Nach Platzierung der langen Schleuse wird durch die Gabe von unfraktioniertem Heparin (z.B. Liquemin i.v.) die Gerinnung gehemmt. Nach der Intervention wird der arterielle Zugang entfernt und die Punktionsstelle mechanisch oder manuell kontrolliert komprimiert. Für 4 weitere Stunden wird ein Druckverband angelegt. Um Blutungskomplikationen zu minimieren sollte das punktierte Bein des Patienten nach Entfernung des Zugangs vorerst gestreckt bleiben und die Mobilisation frühestens nach 12 Stunden erfolgen. Unmittelbar nach der Intervention wird erneut ein aktueller neurologischer Status erhoben. In den kommenden 24 Stunden werden kontinuierlich Herzfrequenz- und Rhythmus überwacht und in regelmäßigen Abständen der Blutdruck und der neurologische Status überprüft. Treten keine Komplikationen auf, wird die Medikation mit ASS, Clopidogrel und einem niedermolekularen Heparin für einen Tag fortgesetzt. Für weitere 6 Monate erhalten die Patienten ASS und Clopidogrel, die Therapie mit ASS bleibt lebenslang bestehen. Des Weiteren schließt sich eine klinische Untersuchung und eine Duplexsonographie vor der stationären Entlassung und in den Nachsorgeuntersuchungen nach 6, 12 und 24 Monaten an. Im Anschluss daran scheint eine jährliche Kontrolle ausreichend (Reith et al., 2004).



**Abbildung 27:** Höchstgradige Abgangsstenose der Arteria carotis interna (ACI) rechts. A: Vor Stentimplantation ist eine längerstreckige filiforme Stenose der ACI mit einem Ulkus sichtbar (Pfeile). B: Gutes morphologisches Ergebnis nach erfolgreicher Stentangioplastie ([www.kup.at](http://www.kup.at)).

## 2.7 Aktuelle Studienlage der Stentangioplastie

Mit der interventionellen Karotisstentangioplastie, der chirurgischen Endarteriektomie und der konservativ-medikamentösen Therapie stehen drei Alternativen zur Behandlung einer hochgradigen Stenose der Arteria carotis zur Auswahl.

Neben Ursachen wie intrazerebralen arteriosklerotischen Veränderungen (20%), kardio-embolischen Ereignissen (20%) und intrakraniellen Blutungen (10%) ist die hochgradige Karotisstenose für einen großen Teil der Schlaganfälle (20%) auslösender Faktor. In über 90% werden die Stenosen der hirnversorgenden Gefäße durch eine Arteriosklerose verursacht. Da die Karotisstenose mit einem hohen thromboembolischen Risiko verbunden ist und zusätzlich eine kritische Perfusionsminderung für das Gehirn darstellen kann, gilt es, eine geeignete Therapie für den Patienten auszuwählen. Im Vergleich zur chirurgischen Karotisendarteriektomie, die bereits zu Beginn des Jahres 1950 erstmals erfolgreich zum Einsatz kam und sich daraufhin folgend zum „Goldstandard“ entwickelte, stellt die interventionelle Stentangioplastie der Arteria carotis die jüngere Methode dar.

Amerikanische Studien wie NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991) und ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995), sowie europäische Studien wie ECST (Endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis, 1998) konnten nachweisen, dass die chirurgische Gefäßsanierung von hochgradigen asymptomatischen und symptomatischen Karotisstenosen einen deutlichen Vorteil gegenüber der konventionell-medikamentösen Therapie bietet.

Über erste Erfolge der endovaskulären Stentangioplastie wurde in den 1980er Jahren berichtet. Die erste interventionelle Behandlung einer Karotisstenose wurde 1979 mittels Ballondilatation bei einer 32jährigen Patientin mit fibromuskulärer Dysplasie, die erste arteriosklerotische Stenose bei einem 64jährigen Patienten durchgeführt (Mathias, 1981). Im Jahre 1989 wurde erstmals ein Stent zur Verbesserung des Ergebnisses implantiert (Mathias et al., 1999). Mittlerweile ist diese Methode für chirurgische Hochrisikopatienten zum Therapiestandard geworden (Huber et al., 2006). Sie gilt als ein vielversprechendes Therapiekonzept in der Behandlung sowohl von symptomatischen als auch von asymptomatischen Stenosen (Reith et al., 2004; McCarron et al., 2008).

Zur Frage, ob eine interventionelle Stentangioplastie oder eine chirurgische Sanierung des Gefäßes bessere postoperative Ergebnissen bringt, wurde die sogenannte SPACE-Studie (stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Überlegenheit einer der beiden Therapiemethoden, Karotisstent oder Karotisendarteriektomie, aufzuzeigen. Diese prospektive, randomisierte multizentrische Studie wurde in 33 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zwischen März 2001 und Februar 2006 durchgeführt. Es wurden 1214 Patienten eingeschlossen, bei denen in 613 Fällen eine Karotisstentangioplastie und in weiteren 601 Fällen eine Karotisendarteriektomie durchgeführt wurde (Eckstein, 2008). Die Einschlusskriterien der Studie umfassten eine Stenose der Arteria carotis interna (Arteria carotis Bifurkation)  $\geq 70\%$  (ESCET-Kriterien) oder  $\geq 50\%$  (NASCET-Kriterien) auf der klinisch symptomatischen Seite, eine Graduierung der Stenose mittels Duplex-Sonographie, das Auftreten einer neurologischen Symptomatik (Amaurosis fugax, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Hirninfarkt) innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung, ein Alter von  $\geq 50$  Jahren und eine

schriftliche Einverständniserklärung des Patienten. Die 30-Tages-Morbiditäts- und Mortalitätsrate wurde evaluiert (Merten, 2005).

Auf der European Stroke Conference 2006 in Brüssel wurden die Ergebnisse der Studie erstmals vorgestellt. Beim Vergleich konnte keine Überlegenheit der einzelnen Methoden gegeneinander dargestellt werden. Die Studie wurde daraufhin aufgrund fehlender statistischer Power und weiterer finanzieller Unterstützung abgebrochen. Für die Indikationsstellung und die Aufklärung des Patienten sind die Ergebnisse der SPACE-Studie jedoch von großer Bedeutung. Da beide Methoden dem Patienten empfohlen werden können, wird es äußerst wichtig sein, klinische und anatomische Risikofaktoren abzuwägen und die Behandlungsmethode individuell für den einzelnen Patienten auszuwählen (Lammer et al., 2006). Geplant ist nun die Durchführung einer zweiten Studie (SPACE 2) bei asymptomatischen Stenosen der Arteria carotis interna. Diese soll weitere Informationen zur Indikation der Stentangioplastie aufzeigen.

Gesicherte Indikationen zur Behandlung einer Karotisstenose liegen vor, wenn bei dem Patienten eine symptomatische Stenose  $> 70\%$  oder eine asymptomatische Stenose  $> 90\%$  vorliegt (Schillinger et al., 2004). Bei einer Rezidivstenose der Arteria carotis interna nach chirurgischer Sanierung, einem Verschluss der kontralateralen Arteria carotis interna oder einem sogenannten „hostilen Hals“ (hostile neck) würde primär eine Stentangioplastie durchgeführt. Unter hostile neck versteht man ungünstige Faktoren wie den Zustand nach Radiatio im Halsbereich, eine hohe zervikale Stenose der Arteria carotis interna, eine Stenose der Arteria carotis communis unter der Clavicula, eine hochgradige Tandemstenose oder einen kurzen, steifen Hals. Ebenfalls zählen eine kontralaterale Halsnervenläsion, entzündliche Ereignisse (Takayasu-Arteriitis), die fibromuskuläre Dysplasie und instabile kardiopulmonale Erkrankungen wie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)  $< 30\%$ , ein recht ausgeprägtes Herzversagen (New York Heart Association (NYHA) III/IV), eine instabile Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society (CCS) III/IV), eine offene Herzoperation innerhalb von 6 Wochen und eine schwere chronische obstruktive Lungenkrankheit (COPD) zu den gesicherten Indikationen. Erweiterte Indikationen zum Stenting der Karotis liegen einerseits bei allen Patienten mit einer symptomatischen Stenose  $> 70\%$  vor, soweit keine anatomischen Kontraindikationen gegeben sind. Andererseits gelten erweiterte Indikationen bei Patienten mit einer asymptomatischen Stenose, wenn zusätzlich eine rasche Progredienz auf  $90\%$ , eine

Stenose > 90%, eine kontralaterale Stenose der Arteria carotis interna > 80% oder ein stummer Infarkt in der Computertomographie vorliegt (Schillinger et al., 2004). Zur Diskussion stehen auch die Vor- und Nachteile der Karotisstentimplantation im Vergleich zur Karotisendarteriektomie. Zu den anerkannten Vorteilen zählt besonders der Verzicht auf eine Narkose, da in fast allen Fällen eine Lokalanästhesie ohne Verwendung von sedierenden Medikamenten ausreichend ist. So ist eine kontinuierliche Kommunikation mit dem Patienten möglich und auf Angaben dessen, wie Schmerzen oder neurologische Ausfälle, kann sofort und gezielt reagiert werden. Da der Zugang in der Regel über die Arteria femoralis gewählt wird, ist von einer geringen Invasivität des Eingriffs zu sprechen. Dadurch können auch die Risiken, die bei einer Operation auftreten können, beispielsweise Wundheilungsstörungen, Infektionen, größere Blutverluste oder eine iatrogene Nervenverletzung weitgehend umgangen werden. Als weitere Vorteile der Stenangioplastie sind die Behandelbarkeit von beschriebenen chirurgischen Hochrisikopatienten oder Patienten mit chirurgischen Kontraindikationen zu nennen. Weiterhin können chirurgisch nicht erreichbare Stenosen saniert werden (Reith et al., 2004). Auch der angiographische Status des Patienten, d.h. Anatomie, kollaterale Blutzirkulation, intakter Circulus arteriosus Willisii, intrakranielle Läsionen und Flusscharakteristika, kann vor dem Eingriff erfasst werden (Grunwald et al., 2008). Nach einer komplikationslosen Intervention können die Patienten meist schon am darauffolgenden Tag die Klinik wieder verlassen, wobei die durchschnittliche Behandlungsdauer bei einer Karotisendarteriektomie mit 4-5 Tagen zu berechnen ist (Baldwin et al., 2000). Nachteile der Karotisstentangioplastie stellen mögliche Komplikationen an der Punktionsstelle in der Leistengegend dar, obwohl der Zugang nach Seldinger über die Arteria femoralis als optimale Stelle angesehen wird (Theron et al., 1998). Dennoch können gerade bei älteren Patienten arteriosklerotische Veränderungen in diesem Bereich zu Schwierigkeiten führen. Zudem sind eine nicht erreichbare Stenose beispielsweise durch Gefäßelongation der Aorta, des Aortenbogens oder der Arteria carotis communis, Dissektionen bei der Aufdehnung des Ballons, reflexartige Vasospasmen und eine Irritation des Karotissinus durch Katheter oder Stents zu erwähnen. Ein weiteres Risiko birgt die Ausbildung eines Hämatoms an der Punktionsstelle, welches sich zu einem retroperitonealen Hämatom entwickeln und somit den Patienten in die Transfusionspflicht bringen kann. Auch die neurotoxische Wirkung von Kontrastmitteln, die durch eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu

massiven zerebralen Funktionsstörungen führen kann, ist eine zwar seltene, jedoch schwere Komplikation (Etgen et al., 2004). Während der Intervention ist das Auftreten von zerebralen Embolien möglich, indem durch Manipulation mittels des Katheters thrombotisches Plaquematerial von der Gefäßwand abgelöst und in die ipsilaterale zerebrale Zirkulation eingeschwemmt wird. Dies kann zu einem Schlaganfall oder möglicherweise zu Veränderungen der kognitiven Funktion führen. Der Einsatz zerebraler Protektionssysteme hat zum Ziel, thromboembolische Komplikationen zu reduzieren (Grunwald et al., 2004). Die Studienlage gibt bislang jedoch keine verlässlichen Ergebnisse im Bezug auf diesen Vorteil. Obwohl erste Reviews zeigen, dass die Morbiditätsrate unter Verwendung von Protektionssystemen niedriger war (Kastrup et al., 2003), stehen immer noch die Komplikationen und die doch komplexe Anwendung des Systems zur Diskussion und machen weitere Studien unerlässlich (Grunwald et al., 2007). Innerhalb von Wochen und Monaten kann es aufgrund einer myointimalen Hyperplasie sowohl im Bereich des Stents als auch im umliegenden Gefäßbereich zu sogenannten Restenosen kommen. Da hier das Risiko einer Thromboembolie durch gelöstes Plaquematerial sehr gering ist, besteht die Möglichkeit der Rekanalisierung durch eine einfache Angioplastie oder eine Stent-in-Stent-Implantation (Vitek et al., 1998). Weitere randomisierte Langzeitstudien müssen zeigen, wie häufig und von welcher Relevanz Restenosen in der Arteria carotis sind. Der wohl wesentlichste Unterschied der beiden Verfahren ist die Tatsache, dass bei der operativen Behandlung der Karotisstenose das Plaquematerial aus der Arterie entfernt wird, der Karotisstent hingegen zwar die Stenose, das Plaquematerial jedoch nicht beseitigen kann (Struffert et al., 2004). Um die Gleichwertigkeit oder eine Überlegenheit der Karotisstentangioplastie gegenüber der chirurgischen Karotisendarteriektomie aufzuzeigen, sind weitere randomisierte, prospektive Studien mit Langzeitverläufen notwendig.

## 2.8 Ergebnisse früherer Studien zu kognitiven Veränderungen bei artherosklerotischen Erkrankungen der Arteria carotis interna

### 2.8.1 Tierexperimentelle Studien

Tierexperimentelle Studien untersuchten den Einfluss einer chronisch zerebralen Ischämie auf das Lernverhalten von Ratten (Ohta et al., 1997). Hierbei wurde bei

einer Gruppe eine bilaterale Ligatur der Arteria carotis interna (BICL), bei der anderen Gruppe eine bilaterale Ligatur der Arteria carotis communis (BCCL) durchgeführt. Als Tests wurden der „Morris Water Maze Test“ und der „Eight-Arm-Radial Maze“ verwendet. Beim Morris Water Maze Test müssen die Tiere anhand von Kennzeichen, die im Raum verteilt sind, in einem Wassertank mit milchiger Flüssigkeit eine Plattform finden. Indem die Position der Plattform verändert wird, kann man das räumliche Gedächtnis der Tiere untersuchen. Diese räumlichen Lernprozesse können ebenfalls im Eight-Arm-Radial Maze aufgezeigt werden, allerdings erlaubt dieser weiterhin visuelle und taktile Diskriminierungen. Beide Tests erkennen Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten und dienen der Analyse von Lern- und Gedächtnisprozessen. Die Verminderung der Hirnperfusion (zerebraler Blutfluss, CBF) war bei der Gruppe mit der bilateralen Ligatur der Arteria carotis interna (BICL) geringer ausgeprägt als bei der Gruppe mit der bilateralen Ligatur der Arteria carotis communis (BCCL). Das Ausmaß der Hirnperfusion spiegelte sich in der kognitiven Leistung. Beide Gruppen zeigten eine geringere Leistung im Eight-Arm Radial Maze, während die BCCL-Gruppe im Morris Water Maze Test noch schlechter abschnitt. Die BCCL-Gruppe hatte ausgeprägte Infarkte und Gliosen in der weißen Substanz, während die BICL-Gruppe keine signifikanten Hirnläsionen, sondern lediglich eine Minderperfusion aufwies. Die vorhandenen Ergebnisse zeigen, dass eine chronische Verminderung der Hirnperfusion bei Ratten - in dieser Studie hervorgerufen durch die Ligatur der Arteria carotis interna - zu einer andauernden Beeinträchtigung des Gedächtnisses führt, ohne signifikante pathologische Veränderungen am Hirngewebe zu hinterlassen. In der klinischen Umsetzung würde dies bedeuten, dass eine Reduktion des Blutflusses im Gehirn einen der wichtigsten Faktoren für die Ursache der Abnahme von kognitiven Funktionen darstellt.

Odano et al (Odano et al., 1995) zeigten, dass Zellen auch bei einem anhaltenden hypometabolischen Zustand überleben können. An Wüstenmäusen wurden nach Verschluss der Arteria cerebri media Untersuchungen zu Glucose- und Iomazenil-Metabolismus, sowie zu zentralen Benzodiazepin-Rezeptoren mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) durchgeführt. Iomazenil ist ein mit Jod markiertes Flumazenilderivat zur spezifischen Darstellung der Benzodiazepin-Rezeptoren im Gehirn. Diese SPECT-Liganden für zentrale Benzodiazepin-Rezeptoren eignen sich als Indikator für die Intaktheit kortikaler Neurone. Schwer

beschädigte Zellen haben nur einen geringen Glucosemetabolismus und geringere Iomazenil-Bindungen. Zellen mit geringer Schädigung hatten ebenfalls einen geringeren Glucosemetabolismus, aber eine fast normale Iomazenil-Aufnahme.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass Neuronen in einem hypofunktionellem, aber funktionierenden Zustand, trotz einer Verminderung der Hirnperfusion und des Metabolismus, über eine längere Zeit bestehen können.

### 2.8.2 Studien nach Karotisendarteriektomie (CEA)

Der Nutzen, den die Karotisendarteriektomie hinsichtlich einer Prophylaxe gegen mögliche Hirninfarkte bietet, ist hinreichend untersucht (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy NASCET, 1991; European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group ECST, 1991). Das Ausmaß des Einflusses der Karotisendarteriektomie auf die kognitiven Funktionen ist derzeit Inhalt einer Vielzahl von Studien und wird kontrovers diskutiert.

Lunn et al. (Lunn et al., 1999) bieten in ihrer Metaanalyse einen systematischen Literaturüberblick und versuchen, das Thema zu verdeutlichen.

Die Mehrzahl der betrachteten Studien, genauer 16 von 28, zeigten eine Verbesserung der kognitiven Funktionen nach dem chirurgischen Eingriff, bei den weiteren 12 wurde keine Veränderung festgestellt. Studien, welche vor 1984 durchgeführt wurden, neigten über eine Verbesserung zu berichten, während sich in den späteren Studien keine Verbesserung in den kognitiven Funktionen aufzeigen ließ. Eine Verbesserung dergleichen schien wahrscheinlicher, je länger das Zeitintervall zwischen Karotisendarteriektomie und Beurteilung der Kognition war.

Die Studien, die zusammengetragen wurden, unterschieden sich in vielen methodischen Faktoren. Dazu zählen beispielsweise der Umfang der Untersuchung, das Patientengut und die Kontrollgruppe, Grad und Seite der Karotisstenose, Auswahl der Testbatterie und der Zeitpunkt der postoperativen Beurteilung. Aufgrund der großen Variabilität der einzelnen Kriterien war es nicht möglich, eine klare Zusammenfassung bezüglich des Einflusses der Karotisendarteriektomie auf die kognitive Funktion aufzuzeigen.

Lunn et al. (Lunn et al., 1999) plädierten daher auch in der Zukunft für weitere Studien, die ihre Aufmerksamkeit auf genannte methodische Faktoren legen.

### 2.8.3 Studien nach Karotisstentangioplastie (CAS)

Eine Studie, die sich mit kognitiven Veränderungen nach Karotisstentangioplastie befasst, wurde von Moftakhar et al. (Moftakhar et al., 2005) veröffentlicht. Hierbei wurde eine retrospektive Analyse mit 20 Patienten im Alter von 31-88 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre) durchgeführt. Es fand sich bei 79% (15 von 19 Patienten) eine Verbesserung der kognitiven Punktwerte. Allerdings war in dieser Studie die Lokalisation der Stentimplantationen nicht homogen. Von den 21 platzierten Stents waren 10 in der extrakraniellen Arteria carotis interna, 4 in der intrakraniellen Arteria carotis interna und weitere 7 Stents in der extra- und intrakraniellen Arteria vertebrobasilaris lokalisiert. Die angegebene Verbesserung der kognitiven Funktionen wurde anhand von Telefoninterviews, die entweder mit dem Patienten selbst oder einem Angehörigen terminiert waren, aufgezeigt. In diesen Telefoninterviews wurde ein Fragebogen mit 16 Fragen durchgesprochen, der Bereiche wie Gedächtnis und Entscheidungsfähigkeit abdeckte. Das Patientengut dieser Studie umfasste sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patienten, eine separate Betrachtung der einzelnen Gruppen wurde nicht durchgeführt (Moftakhar et al., 2005).

Eine weitere Studie wurde 2007 von Witt et al. (Witt et al., 2007) publiziert. In diese Studie wurden insgesamt 48 Patienten eingeschlossen, von denen 45 an der Nachuntersuchung teilnahmen. Von diesen 45 Patienten erhielten 24 eine Karotisendarteriektomie und die weiteren 21 eine Karotisstentangioplastie. Das S100 $\beta$ -Protein wurde 2 Stunden vor und jeweils eine bzw. zwei Stunden nach der zugewiesenen Intervention im Serum bestimmt. Dieses Protein dient als Marker bezüglich zerebraler Schädigung, da es aus Fibrillen des Gliagewebes stammt. Der Vergleich des S100 $\beta$ -Protein-Wertes zeigte bei den Patienten, unabhängig der therapeutischen Intervention (Stentangioplastie oder Endarteriektomie), 2 Stunden nach dem Eingriff keine höheren Werte. Des Weiteren wurde ebenfalls vor, 6 Tage und 30 Tage nach dem Eingriff eine umfassende neuropsychologische Testung durchgeführt. Die beiden Gruppen zeigten keine unterschiedlichen Veränderungen bezüglich kognitiver Funktionen. (Witt et al., 2007).

Mlekusch et al. (Mlekusch et al., 2006) fanden heraus, dass eine hochgradige Stenose der Arteria carotis interna mit depressiven Symptomen assoziiert sein kann und sich in diesen Fällen die Einbringung eines Karotisstents positiv auf die Entwicklung einer Depression auswirkte. 143 Patienten im Alter von 63-76 Jahren mit

einer asymptomatischen, hochgradigen (>80%) Stenose der Arteria carotis interna wurden einer Karotisstentangioplastie unterzogen. Als Kontrollgruppe dienten 102 Patienten im Alter von 63-73 Jahren mit einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), jedoch ohne Stenose der Arteria carotis, bei denen eine perkutane transluminale Angioplastie der unteren Extremität durchgeführt wurde. Depressive Symptome (definiert als ein Beck-Depressions-Inventar-Wert von 10 oder mehr Punkten) wurden zu Beginn und 4 Wochen nach der Intervention aufgezeigt. Eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik wurde bei den Patienten, die einen Karotisstent erhielten, gefunden. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit depressiver Symptome in der Kontrollgruppe (Mlekusch et al., 2006).

## 2.9 Neuropsychologische Grundlagen

Um eine Evaluierung der kognitiven Funktionen durchzuführen und letztlich eine valide Aussage treffen zu können müssen gleiche Testbedingungen vorliegen. So würde ein Patient mit einer vaskulären Demenz oder ein unter einer Depression leidender Patient andere Testergebnisse erzielen als das Kollektiv.

Die Definition der dementiellen Syndrome laut ICD-10 beinhaltet die Störung des Gedächtnisses (vor allem der Lernfähigkeit für neue Informationen und der Reproduktion von Erinnerungen), die Beeinträchtigung eines weiteren neuropsychologischen Teilbereiches und eine damit verbundene Einschränkung der alltäglichen Lebensführung (Berger et al., 2004). Demenzerkrankungen stellen einen zunehmenden Verlust von zuvor bestandenen kognitiven Fähigkeiten wie abstraktem Denken und Konzentrationsfähigkeit dar und gehen in den meisten Fällen mit Veränderungen der Persönlichkeit (Motivation, Psychomotorik, Sozialverhalten) einher. Das Bewusstsein der Patienten ist jedoch nicht getrübt. Erstmals erkannte Egon Bleuler im Jahre 1916 das ätiologisch unspezifische hirnorganische Psychosyndrom. Dieses zeichnete sich durch kognitive Störungen, emotionale Veränderungen und einen Wandel der Persönlichkeit als psychopathologische Folge von chronisch zerebralen Krankheiten aus. 1951 grenzte sein Sohn Manfred Bleuler die psychischen Folgeerscheinungen der umschriebenen chronischen Hirnschädigung als „hirnlokales Psychosyndrom“ ab (Berger et al., 2004). Heute teilt man die Demenz nach den führenden Symptomen in 3 psychopathologische Subtypen ein:

frontale Demenz: Im Vordergrund steht hier ein Persönlichkeitswandel, eine Störung des Sozialverhaltens, sowie des planenden und organisierenden Denkens. Fähigkeiten des Gedächtnisses, der Orientierungsfähigkeit und der räumlichen Leistung bleiben vergleichsweise gut erhalten (Möller et al., 2005).

kortikale Demenz: Bei dieser Form der Demenz liegt in erster Linie eine Störung von Gedächtnis, Denkvermögen, Sprache und Motorik vor. Die Veränderung der Persönlichkeit ist relativ gering (Möller et al., 2005).

subkortikale Demenz: Diese Untergruppe ist durch eine Verlangsamung des psychischen Tempos gekennzeichnet (Möller et al., 2005).

Zusätzlich lässt sich zwischen primärer und sekundärer Demenz unterscheiden. Bei der primären Demenz liegt die Ursache direkt im Gehirn, sie ist somit degenerativ oder vaskulär bedingt. Die sekundäre Demenz ist Folge einer anderen körperlichen Erkrankung, beispielsweise von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder Intoxikationen (Möller et al., 2005).

Neben der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, Creutzfeld-Jakob-Krankheit oder Parkinson-Krankheit macht die Gruppe der vaskulären Demenzen 20% der dementiellen Erkrankungen in den westlichen Ländern aus. Die vaskuläre Demenz, auch Multiinfarkt-Demenz, Morbus Binswanger, Dementia lacunaris oder Dementia arteriosklerotica ist durch vorübergehende oder bleibende neurologische Defizite gekennzeichnet, die aufgrund multipler gefäßbedingter Hirnläsionen entstehen und in zeitlichem Zusammenhang zu einem fortschreitenden Verlust der kognitiven Funktionen führen. In den meisten Fällen liegen sogenannte Mikroangiopathien, das heißt Verschlüsse kleinerer Arterien vor, die sich als lakunäre Infarkte mit oftmals subkortikaler Läsion darstellen. Seltener sind Makroangiopathien, das heißt Verschlüsse größerer Arterien, die zu kortikalen Territorial- und Grenzzoneninfarkten führen. Auch eine Kombination von Mikro- und Makroangiopathie kann bei diesem Erkrankungsbild auftreten. Mit dem Begriff vaskuläre Demenz stehen Grunderkrankungen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Hypotonie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und insbesondere extra- und intrakranielle Gefäßstenosen in Zusammenhang, da diese als Ursache für die kognitiven Störungen angesehen werden können (Möller et al., 2005). Als Risikofaktoren für die auf vaskulären Läsionen basierende Demenz können auch besonders das Alter des Patienten und eine bereits vorbestehende Hirnatrophie angesehen werden (Gertz et al., 2002).

Aufgrund der unterschiedlichen Ursachen und Pathomechanismen bieten auch die Symptome ein breites Spektrum (Gleixner et al., 2004/2005). Laut der diagnostischen Leitlinien nach ICD-10 zeichnet sich die Symptomatik der Multiinfarkt-Demenz durch einen plötzlichen Beginn und einer darauf folgenden sprunghaften Verschlechterung aus. Zudem ist die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen ungleichmäßig, das Auftreten von neurologischen Herdzeichen und Strömungsgeräusche über der Arteria carotis typisch. Weiterhin können sich Merkmale wie Affektlabilität mit vorübergehender depressiver Stimmung, unmotiviertem Weinen oder unbeherrschtem Lachen, paranoide Haltungen oder Reizbarkeit ausbilden. Die Persönlichkeit kann gut erhalten bleiben oder sich in Form von Apathie oder Enthemmung verändern, ebenfalls ist eine Zuspitzung früherer Persönlichkeitszüge wie Ich-Bezogenheit möglich (Berger et al., 2004).

Neben Eigen- und Fremdanamnese, ausführlicher internistischer und neurologischer Untersuchung eignen sich die neuropsychologische Untersuchung, die beispielsweise den Mini-Mental-Status-Test enthält und die apparative Diagnostik zur Stellung der Diagnose. Obligat bei jeder Demenzform, somit auch bei der vaskulären Demenz ist die Durchführung einer MRT- oder CT-Untersuchung. Sind in den Aufnahmen keine vaskulären Veränderungen sichtbar, kann in der Regel auch eine darauf basierende Demenz ausgeschlossen werden. Jedoch ist es keinesfalls möglich, die klinische Diagnose alleine aus der Auswertung der MRT- bzw. CT-Darstellung abzuleiten (Berger et al., 2004).

Bei Patienten mit einer hochgradigen Stenose der Arteria carotis interna, wie sie in das Patientengut der vorliegenden Studie eingeschlossen sind, lassen sich in den MRT-Aufnahmen auch vereinzelt leukenzephalopatische Veränderungen feststellen. Allerdings wies keiner der getesteten Patienten, bei dem sich diese Veränderungen zeigten, eine dementielle Symptomatik auf.

Im Rahmen der vaskulären Demenz ist es von besonderer Bedeutung, Grunderkrankungen möglich früh zu behandeln und Risikofaktoren zu vermeiden bzw. darauf zu achten, dass ihrer Entwicklung Einhalt geboten wird. Von besonderer Bedeutung bei den präventiven Interventionen ist einerseits die Therapie des arteriellen Hypertonus und vermehrte körperliche Aktivität, andererseits die Durchführung „einfacher Maßnahmen“ wie Gewichtsreduktion und Alkohol- und Nikotinverzicht, um das Risiko eines Hirninfarktes zu verringern.

Sind bereits dementielle Veränderungen eingetreten, muss in erster Linie dafür gesorgt werden, dass sich keine weiteren ischämischen Prozesse entwickeln. Bei zwei Drittel der Patienten kann durch Blutdruckregulation und Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern das Fortschreiten der kognitiven Symptome verhindert werden, es kann sogar zu einer Verbesserung der Symptomatik kommen. Bei ein Drittel der Betroffenen schreitet die Demenz weiter fort. Neben der Pharmakotherapie sowohl kognitiver als auch nicht kognitiver Symptome eignet sich ebenfalls ein kognitives Training (Realitätsorientierung, Gedächtnistraining) und die Beratung von Bezugspersonen zur optimalen Versorgung der Patienten. Je nach Erfolg der Therapie ist der Verlauf der vaskulären Demenz sehr unterschiedlich. Sowohl ein Stillstand der Symptomatik, eine langsame Progression, als auch eine schrittweise Verschlechterung sind möglich (Möller et al., 2005).

Vaskuläre Demenz nach Schlaganfall: In der Literatur lassen sich unterschiedliche Daten bezüglich der Häufigkeit der Entwicklung einer vaskulären Demenz nach dem Auftreten eines Schlaganfalls finden. Einer finnischen Studie zufolge, die eine Gruppe von 451 Patienten nach einem Schlaganfall testete, fanden sich bei 62% der Getesteten kognitive Defizite und bei 6-26% der Patienten (je nach Auswahl der Diagnosekriterien) eine manifeste Demenz (Pohjasvaara et al., 1997). Faktoren, die das Risiko für die Entwicklung einer vaskulären Demenz nach einem Schlaganfall begünstigen, sind nach einer weiteren Studie ein hohes Lebensalter, ein niedriger Bildungsstand, in der Vergangenheit aufgetretene Schlaganfälle, linkshirnige Infarkte, größere Infarkte der dominanten Hemisphäre, Sprach- und Gangstörungen, Harninkontinenz, Rauchen, Orthostasereaktion und ein niedriger Blutdruck (Pohjasvaara et al., 1998).

## 2.10 Fragestellung und Zielsetzung

Die subjektive Beobachtung, dass es nach Implantation eines Stents in die Arteria carotis interna zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen kommt, soll in der vorliegenden Arbeit evaluiert werden. Frühere Studien zu kognitiven Veränderungen nach Stentangioplastie zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. Ziel dieser Arbeit war es nun aufzuzeigen, ob es nach Karotisstentangioplastie zu einer Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit kommt und ob diese in Zusammenhang mit dem Grad der Stenose oder der behandelten Seite steht.

### 3. Material und Methode

Die vorliegende Studie untersuchte 41 Patienten, die in einem Zeitraum von etwa 1½ Jahren mit der Diagnose einer hochgradigen Karotisstenose ( $\geq 70\%$ ) in der Klinik für Neurologie stationär aufgenommen wurden. Eine klinisch neurologische Untersuchung stellte zunächst fest, ob es sich um einen symptomatischen oder asymptomatischen Patienten handelte. Die Patienten wurden sowohl vor als auch nach der Untersuchung, sowie am Tage der Entlassung klinisch neurologisch untersucht. Sowohl vor als auch bis 48 Stunden nach der Intervention fand eine kernspintomographische Untersuchung einschließlich diffusionsgewichteter Sequenzen statt. Alle Patienten wurden in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie mittels Karotisstentangioplastie versorgt.

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten im Alter von 50-80 Jahren mit einer angiographisch nachgewiesenen hochgradigen ( $\geq 70\%$ ), asymptomatischen Stenose der Arteria carotis interna. Die Patienten hatten keine Paresen der oberen Extremität, verfügten über eine gute Sehfähigkeit (keine schwere Visusminderung, keine Hemianopsie) und erklärten sich schriftlich bereit, an der Studie teilzunehmen. Patienten mit manifesten psychiatrischen Erkrankungen (Schizophrenien, Depressionen mit BDI  $\geq 11$ , schwere organische Psychosyndrome mit einem MMST  $< 24$ ), mangelnder Kenntnis der deutschen Sprache und intellektueller Minderbegabung wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, waren ausschließlich Rechtshänder. Die erste Untersuchung mittels neuropsychologischer Tests wurde innerhalb von 24 Stunden vor dem Stenting durchgeführt. Eine zweite Untersuchung zur Verlaufserfassung erfolgte 3 Monate nach dem interventionellen Eingriff zusammen mit einer klinischen Verlaufsuntersuchung, die im Rahmen der Nachsorge im Anschluss an die Karotisstentimplantation durch die Abteilung für Neuroradiologie vorgesehen ist.

Bei den Patienten wurde jeweils vor und nach dem interventionellen Eingriff eine diffusionsgewichtete Aufnahme gemacht, um einen „stillen ischämischen Infarkt“, der potentiell die kognitive Funktion des Patienten beeinträchtigt, auszuschließen.

Alle Patienten erhielten eine Standardprämedikation zur Prävention zerebraler thromboembolischer Ereignisse. Die Prämedikation enthält eine Kombination aus thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmenden Medikamenten:

ASS, z.B. Aspirin 100 mg/Tag per os und Clopidogrel (Plavix) 1 x 75 mg/Tag per os und Enoxaparin-Natrium (Clexane s.c.) 100 I.E./kg KG/Tag s.c. oder ein anderes niedermolekulares Heparin in der gleichen Dosierung. Die medikamentöse Aufsättigung erfolgte mindestens über einen Zeitraum von 3 Tagen vor dem Eingriff, um den gewünschten Effekt zu erhalten. Nach der Stentimplantation erhielten alle Patienten eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (Aspirin 100 mg/Tag per os), Clopidogrel (Plavix 75 mg/Tag per os) und Enoxaparin-Natrium (Clexane s.c.) oder ein anderes niedermolekulares Heparin (100 I.E./kg KG/Tag s.c.) für einen Tag fortgesetzt. Für weitere 6 Wochen erhielten die Patienten Aspirin und Clopidogrel (Plavix), die Therapie mit Aspirin wird von ihnen lebenslang fortgeführt.

Zur Stentimplantation wurde die Arteria femoralis als Zugangsweg punktiert. Der Patient erhielt lediglich eine Lokalanästhesie und keine zusätzlichen sedierenden Medikamente. Somit war der Patient während des gesamten Vorgangs unbeeinträchtigt kommunikationsfähig. Eine lange 5-6 French Schleuse wurde mit Hilfe eines langen Sidewinders oder Vertebraliskatheters in die ACC platziert. Anschließend erfolgte die Stentung der Stenose der ACI mittels eines selbstexpandierenden Stents (Carotid Wallstent®, Boston Scientific) oder eines Nitinolstents (S.M.A.R.T™, Cordis® Precise).

Alle durchgeführten Karotisstentimplantationen wurden ohne Protektionssysteme durchgeführt und verliefen ohne Komplikationen.

### 3.1 Studienprotokoll

Die Patienten, bei denen aufgrund bestehender hochgradiger asymptomatischer Karotisstenosen die Indikation zur Stentangioplastie gestellt wurde, erhielten bei dem Aufklärungsgespräch zu diesem Eingriff den Hinweis, dass die Möglichkeit der Teilnahme an einer neuropsychologischen Verlaufsuntersuchung besteht, diese Untersuchung indessen jedoch ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken diene.

Waren die Patienten an dieser zusätzlichen Untersuchung interessiert, wurden sie über den Untersuchungsablauf der neuropsychologischen Testung aufgeklärt und erhielten ein Informationsschreiben sowie eine Einwilligungserklärung. Die testpsychologische Untersuchung konnte unmittelbar im Anschluss an das Aufklärungsgespräch durchgeführt werden. Die Testung erfolgte in einem geeigneten

Raum in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Kliniken für Radiologie an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg.

Die Dauer der Untersuchung betrug etwa 60 Minuten. Es handelte sich um ein freies Interview mit einem kurzen Anamnesegespräch, an das sich eine Serie von sogenannten „Paper-pencil-Tests“ anschloss. Bei diesen Tests arbeiteten die Versuchspersonen mit Fragebögen beziehungsweise schriftlichem Testmaterial; die Nutzung einer EDV-Anlage oder eines elektronischen Testgerätes war nicht vorgesehen. Für die Durchführung der Tests benötigten die Patienten lediglich die gegebenenfalls erforderliche Lesehilfe, weitere Voraussetzungen, wie eine Einarbeitung, technische Hilfsmittel oder eine Vorbereitung waren nicht notwendig.

Die erste Untersuchung erfolgte am Tag vor dem geplanten Eingriff.

Eine zweite Untersuchung zur Verlaufserfassung erfolgte 3 Monate nach dem interventionellen Eingriff zusammen mit der klinischen neurologischen Verlaufs- und Kontrolluntersuchung. Die Patienten konnten auf Wunsch Auskunft über die Ergebnisse der Testuntersuchung erhalten. Ein Befundbericht für therapeutische Zwecke wie eine entsprechende z.B. ergotherapeutische oder neuropsychiatrische Weiterbehandlung war nicht vorgesehen und wurde daher nicht angefertigt. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

#### Einschlusskriterien

- Patienten im Alter von 50-80 Jahren
- eine angiographisch nachgewiesene hochgradige ( $\geq 70\%$ ), jedoch asymptomatische Stenose der Arteria carotis interna
- keine Paresen im Bereich der oberen Extremität
- gute Sehfähigkeit (keine schwere Visusminderung, keine Hemianopsie)
- Einwilligung zur Teilnahme (mündlich und schriftlich)

#### Ausschlusskriterien

- Linkshänder
- manifeste psychiatrische Erkrankungen (Schizophrenie, Depressionen (Beck-Depressions-Inventar  $\geq 11$ ), schwere organische Psychosyndrome mit einem Mini-Mental-Status-Test  $< 24$  Punkte)
- mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache

- Patienten mit intellektuellen Minderbegabungen

## 3.2 Tests zur Ermittlung der Ausschlusskriterien

### 3.2.1 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)

Das Edinburgh Handedness Inventory geht auf R.C. Oldfield (Oldfield, 1971) zurück und wird eingesetzt, um die Händigkeit einer Testperson zu bestimmen. Es besteht aus einem Fragebogen, der Tätigkeiten abfragt, welche regelmäßig im täglichen Leben durchgeführt werden, beispielsweise Schreiben, Schneiden mit einer Schere, Benutzen von Messer und Gabel. Die Testperson wird dazu aufgefordert, zu der jeweiligen Tätigkeit anzugeben, ob er sie mit rechts oder links ausführen würde (Williams, 1986). Das Edinburgh Handedness Inventory wurde in der vorliegenden Studie eingesetzt, um die Patienten bezüglich ihrer Händigkeit zu homogenisieren.

## Edinburgh Handedness Inventory

Name .....

Geburtsdatum .....

Untersuchungsdatum .....

Hatten Sie jemals eine Tendenz zur Linkshändigkeit? ja  nein

	<b>Tätigkeit</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>
	Schreiben		
	Zeichnen		
	Werfen		
	Schere benutzen		
	Kämmen		
	Messer halten (ohne Gabel) benutzen		
	Teelöffel halten		
	Hammer benutzen		
	Schraubenzieher benutzen		
	Tennisschläger halten		
	Messer (beim Essen mit Gabel) benutzen		
	Cricket Schläger halten		
	Golf Schläger halten		
	Besen halten (obere Hand)		
	Harke halten		
	Streichholz anzünden		
	Deckel einer Dose öffnen		
	Spielkarten ausgeben		
	Faden in eine Nadel einfädeln		
	Welcher Fuß beim Ball wegschießen		
	Welches Auge, wenn nur mit einem geschaut werden soll		

Abbildung 28: Edinburgh Handedness Inventory (EHI)

### 3.2.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar ist seit 30 Jahren national und international weit verbreitet und ist das am häufigsten verwendete Depressionsinventar, das mittels Selbstbeurteilung zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik dient.

Es ist speziell für Patienten ausgelegt, die an depressiven Störungen leiden bzw. bei denen der Verdacht auf eine Depression vorliegt, wird aber häufig, wie auch in dieser Studie, zur Quantifizierung depressiver Verstimmungen bei anderen klinischen Gruppen eingesetzt. Zudem ist der Test auch für Verlaufsuntersuchungen gut geeignet (Beck et al., 1961). Das Testinventar kann sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen, die über Schrift- und Sprachverständnis verfügen durchgeführt werden und umfasst in der Regel eine Bearbeitungsdauer zwischen 10 bis 15 Minuten. Das Beck-Depressions-Inventar beinhaltet 21 Items, bezeichnet mit den Buchstaben A-U, die sich auf Symptome Traurigkeit, Pessimismus/Mutlosigkeit, persönliches Versagen, Unzufriedenheit/Genussfähigkeit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Gefühl der Minderwertigkeit, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafqualität, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust beziehen. Jedes der Symptome ist durch vier Ich-Aussagen gekennzeichnet, die durch die Schweregradstufen 0 („nicht vorhanden“), 1 („leichte Ausprägung“), 2 („mäßige Ausprägung“) und 3 („starke Ausprägung“) ausgedrückt werden.

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

**Abbildung 29:** Beispielitem Beck-Depressions-Inventar. Der Patient erhält die Aufgabe, von den vorgegebenen Items diejenige Aussage anzukreuzen, die für seine gegenwärtige Situation am ehesten zutrifft.

Es ist Aufgabe des Patienten, seine momentane Gefühlsage (vergangene Woche einschließlich des heutigen Tages) zu beschreiben, indem er für jedes Item die Aussage ankreuzt, die für ihn gegenwärtig am ehesten zutrifft (Beck et al., 1974).

Bei Patienten mit einer Störung der Sehfähigkeit oder fehlender Schriftkenntnisse besteht die Möglichkeit, die schriftliche Bearbeitung durch eine mündliche Darbietung zu ersetzen. Hier werden vom Testleiter alle Aussagen eines Items vorgelesen und der Patient gibt an, welche der Aussagen auf ihn zutrifft.

Die Mehrzahl der Items vergleicht den jetzigen mit einem früheren Zustand, so dass Rückschlüsse auf die Verschlechterung hinsichtlich des Grades oder der Intensität der Beeinträchtigung gezogen werden können.

Die restlichen Items beziehen sich nicht auf einen früheren Zustand, sondern bewerten die Ausprägung der Symptome beispielsweise bezogen auf ihre Häufigkeit (z.B. Schuldgefühle) oder Intensität (z.B. Selbsthass).

Eine Ausnahme bildet das Item bezogen auf den Gewichtsverlust: Falls hier ein Gewichtsverlust angegeben wird, aber zur Gewichtsreduktion absichtlich weniger gegessen wird, ist das Item mit 0 Punkten zu bewerten.

Der aus der Summe aller 21 Items berechnete Wert, der einen Bereich von 0 bis 63 Punkten umfasst, lässt den Schweregrad der depressiven Symptomatik erkennen (Beck et al., 1988).

Nach Hautzinger et al. (Hautzinger et al., 1994) gelten Summenwerte unter 11 als unauffällig, Werte von 11 bis 17 als leichte bis mäßige Ausprägung der depressiven Symptomatik und ein Summenwert von 18 und mehr als klinisch relevant.

Für die Teilnahme der Patienten an der vorliegenden Studie war ein Beck-Depressions-Inventar-Summenwert von  $\leq 11$  Voraussetzung.

### 3.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST, Mini-Mental-Status-Evaluation (MMSE), Folstein-Test) wurde 1975 von Marshal F. Folstein und Susan E. Folstein des New York Hospital (Cornel Medical Center, Abteilung für Psychiatrie) und von Paul R. McHugh der University of Oregon (Medical School, Abteilung für Psychiatrie) entwickelt, ursprünglich, um die kognitive Leistungsfähigkeit psychiatrischer Patienten zu ermitteln (Lezak, 1983). Im selben Jahr erfolgte die Veröffentlichung im Journal of Psychiatric Research unter dem Titel „Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician“ (Folstein et al., 1975). Seit seiner Einführung in den klinischen Alltag hat er sich als zuverlässiges Hilfsmittel zur Erstbeurteilung eines Patienten sowie zur Verlaufskontrolle einer

dementiellen Erkrankung erwiesen. Der Mini-Mental-Status-Test ist somit ein weit verbreitetes Instrument, welches dazu dient, den Schweregrad einer Demenz zu beurteilen.

In seiner deutschen Übersetzung (Kessler et al., 1990) gliedert sich der Mini-Mental-Status-Test in 30 alltagsnahe Fragen bzw. Aufgaben. Diese sind zu 5 Kategorien zusammengefasst, die sowohl die Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, die Erinnerungsfähigkeit bzw. das Gedächtnis als auch Lesen, Schreiben und visuo-konstruktive Fähigkeiten (das Nachzeichnen einer geometrischen Figur) überprüfen. Bei der Testung muss darauf geachtet werden, dass sensorische Einschränkungen des Patienten wie eine reduzierte Seh- und Hörleistung durch den Gebrauch von Brille bzw. Hörgerät behoben werden, da sonst die Ergebnisse stark verfälscht werden können (Kessler et al., 1990).

Die Auswertung des Tests erfolgt anhand einer Skala, die sich von 0 bis 30 Punkten erstreckt. Der Punktwert 0 entspricht einer sehr schweren kognitiven Störung, in diesem Fall wurde keine Frage richtig beantwortet bzw. keine Aufgabe richtig gelöst. Werden 30 Punkte erreicht, wurde der gesamte Test vom Patienten fehlerfrei durchgeführt. Wird ein Punktwert von 24-26 Punkten erzielt, ist die Grenze zwischen einem normalen Befund und einem pathologisch kognitiven Defizit erreicht. Hier sollte eine weiterführende differentialdiagnostische Abklärung des vorliegenden Defizits erfolgen.

Bei 18-20 Punkten wird der Übergang von einer leichten zu einer mittelschweren Demenzform gesehen, bei 10 Punkten liegt der Übergang von mittelschweren zu schweren Formen.

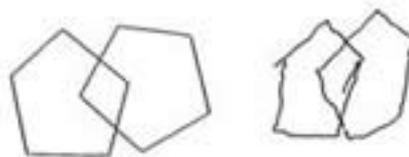
## Mini-Mental State Examination (MMSE)

Maximum Score	Score	
5	( 5 )	<b>ORIENTATION</b> What is the <sup>2001</sup> (year) <sup>winter</sup> (season) <sup>14</sup> (date) <sup>Wed</sup> (day) <sup>Feb</sup> (month)?
5	( 5 )	Where are we: <sup>VA</sup> (state) <sup>Richland</sup> (county) <sup>R.C.</sup> (town or city) (hospital) <sup>2</sup> (floor).
3	( 3 )	<b>REGISTRATION</b> Name 3 common objects (eg, "apple," "table," "penny"). Take 1 second to say each. Then ask the patient to repeat all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record. Trials:
5	( 4 )	<b>ATTENTION AND CALCULATION</b> Spell "world" backwards. The score is the number of letters in correct order (D <u>✓</u> L <u>✓</u> R <u>✓</u> O <u>✓</u> W <u>✓</u> ).
3	( 2 )	<b>RECALL</b> Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer. [Note: recall cannot be tested if all 3 objects were not remembered during registration] <u>door</u> <u>chair</u>
2	( 2 )	<b>LANGUAGE</b> Name a "pencil," and "watch." (2 points)
1	( 1 )	Repeat the following, "No ifs, ands, or buts." (1 point)
3	( 3 )	Follow a 3-stage command: "Take a paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (3 points)
1	( 1 )	Read and obey the following: Close your eyes. (1 point)
1	( 1 )	Write a sentence. (1 point)
1	( 1 )	Copy the following design. (1 point)

Score Ranges	
24-30	Normal
18-23	Mild dementia
10-17	Moderate dementia
<10	Severe dementia

Total Score

29/30



No construction problem.

▲

Adapted from Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the clinician. *J Psychol Res* 12: 129-136 (1975).

**Abbildung 30:** Mini-Mental-Status-Test. Englische Version: Mini-Mental-Status-Evaluation ([www.medsch.wisc.edu](http://www.medsch.wisc.edu)).

Der Mini-Mental-Status-Test stellt kein Instrument zur Diagnosestellung der verschiedenen Demenzformen und auch kein Instrument zur Früherkennung einer Demenz dar, da auch eine Punktzahl oberhalb von 26 eine Demenz nicht definitiv ausschließt (Kessler et al., 1990).

Unter optimalen Voraussetzungen beträgt die Zeit für die Durchführung des Tests etwa 10 Minuten.

### 3.2.4 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test wurde im Jahr 2000 von Aschenbrenner et al. (Aschenbrenner et al., 2000) erstellt und dient als neuropsychologisches Verfahren der Erfassung der Wortflüssigkeit und des divergenten Denkens. Die jeweils durchgeführten Untertests bestehen aus formlexikalischen und semantischen Wortflüssigkeits-Tests, welche den Abruf aus dem formalen bzw. dem semantischen Lexikon erfordern. Dieser Abruf erfolgt sowohl mit als auch ohne Kategorienwechsel. Die Dauer eines einzelnen Untertests wurde in unserem Testprotokoll auf 2 Minuten festgelegt, kann jedoch je nach Untersuchungsplan auch nur eine Minute betragen. Jeder Untertest kann einzeln durchgeführt werden. In unserer Studie wurden für den Test A die Untertests „P“-Wörter und „G-R“-Wörter (Kategorienwechsel) für die formlexikalische Untergruppe und die Untertests „Tiere“ und „Sportarten-Früchte“ (Kategorienwechsel) für die semantische Untergruppe durchgeführt. Für den Test B kamen einerseits die Untertests „M“-Wörter und „H-T“-Wörter, andererseits die Untergruppen „Lebensmittel“ und „Kleidungsstücke-Blume“ zum Einsatz. Die innerhalb der vorgegebenen 2 Minuten richtig genannten Items werden addiert und können in Prozenträngen angegeben werden (Aschenbrenner et al., 2000).

### 3.2.5 Wortschatz-Test (WST)

Der Wortschatz einer Person ist als ein Teil des allgemeinen Sprachverständnisses zu sehen. Dieses stellt einen Primärfaktor der Intelligenz dar. Das Wiedererkennen von einzelnen Wörtern ist dabei weitaus weniger abhängig von altersbedingten oder pathologischen Hirnabbauprozessen als das freie Reproduzieren von Wörtern (Dinkel, 2006). Der Wortschatz-Test stellt einen Test der Wiedererkennung von Wörtern dar und ermöglicht so die schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und der Beurteilung des Sprachverständnisses. Des Weiteren dient er der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichter bis mittelschwerer hirnorganischer Beeinträchtigung und der Verlaufsbeurteilung bei Demenzen (Schmidt et al., 1992). Der Wortschatz-Test ist seit 1992 in der Anwendung. Die einzelnen Aufgaben des Tests sind zeilenweise und nach steigender Schwierigkeit angeordnet. Jede der in unserem Test durchgeführten 37 Zeilen enthält ein sinnhaftes Zielwort und 4 sinnleere wortähnliche Konstruktionen.

- |  |
|--|
| 1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna                       |
| 10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise                |
| 19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz |
| 29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen   |
| 31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber    |
| 37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria     |

**Abbildung 31:** Beispielitem Wortschatz-Test. Der Patient erhält die Aufgabe, aus jeder der insgesamt 37 Zeilen das Wort herauszusuchen, welches einen Sinn ergibt. Die 4 anderen Konstruktionen sind wortähnlich, aber sinnleer.

Der Patient hat die Aufgabe, das Zielwort in jeder Reihe herauszusuchen und anzustreichen. Er soll bei der Bearbeitung nicht raten. Die Durchführung des Tests dauert in der Regel 10-15 Minuten und ist beendet, wenn der Patient angibt, keine Lösungen mehr zu finden. Zur Auswertung werden die richtig beantworteten Items bestimmt (Dinkel, 2006).

### 3.3 Testbatterie zur Ermittlung der kognitiven Geschwindigkeit

#### (Nürnberger-Alters-Inventar, NAI)

Die im Nürnberger-Alters-Inventar angewandten Testverfahren dienen dazu, wesentliche Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Befindlichkeit, des Verhaltens und des Selbstbildes von Testpersonen höheren Lebensalters darzustellen. Das Nürnberger-Alters-Inventar ist so aufgebaut, dass es direkt auf spezifische Merkmalsbereiche zielt, die es ermöglichen, Auskunft über die psychische Alterung jeder einzelnen Testperson zu geben. Zu diesen Merkmalsausprägungen zählen beispielsweise die genannte kognitive Leistungsfähigkeit und die Selbstbeurteilung, da diese allgemein von deutlichen altersabhängigen Veränderungen gekennzeichnet sind. Die psychometrischen Einzeltests, die das Nürnberger-Alters-Inventar umfasst, grenzen unauffällige von pathologischen Leistungsausprägungen ab, unterscheiden sich jedoch grundsätzlich von der derzeit durchgeführten Demenzdiagnostik mittels Demenzscreenings (z.B. Mini-Mental-Status-Test), welche ausschließlich pathologische Veränderungen beschreiben (Folstein et al., 1975; Erzigkeit, 1992). Diese inhaltliche Abgrenzung geschieht durch die Hervorhebung der kognitiven Tempoleistungen, auf die im Nürnberger-Alters-Inventar ein besonderer Schwerpunkt gelegt wird (Oswald et al., 1999).

### 3.3.1 Nürnberger-Alters-Inventar-Testmaterialien

Das Nürnberger-Alters-Inventar besteht aus insgesamt elf Testverfahren, die sich auf die Leistung der jeweiligen Testperson beziehen und aus sieben Fragebögen, die sowohl die Fremdbeurteilung durch den Testleiter als auch die Selbstbeurteilung durch die Testperson erfassen. Die elf Leistungstests gliedern sich in vier Tempo- bzw. Geschwindigkeitstests und in sieben Gedächtnistests (Oswald et al., 1999). Mit Hilfe der im Nürnberger-Alters-Inventar angewandten Tempotests soll in dieser Studie untersucht werden, ob sich eine Stentimplantation der Arteria carotis interna, die zur Prävention eines Schlaganfalls durchgeführt wurde, auf die kognitive Geschwindigkeit der behandelten Patienten auswirkt.

Daher wurden folgende vier Nürnberger-Alters-Inventar-Testverfahren, die zur Erfassung des kognitiven Leistungstempos dienen, in der Studie durchgeführt:

- der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT), bestehend aus drei Übungsbögen und zwei Testbögen
- der Labyrinth-Test (LT), bestehend aus einem Testbogen
- der Zahlen-Symbol-Test (ZST), bestehend aus einem Testbogen sowie
- der Farb-Wort-Test (FWT), der aus drei Testtafeln besteht.

Der Testleiter erhält zu jedem der vier Leistungstests einen gesonderten Bogen, der die für den Test notwendigen Instruktionen enthält und zum Erfassen des Ergebnisprotokolls dient (Oswald et al., 1982).

Zu den Paper-pencil-Tests Zahlen-Verbindungs-Test, Labyrinth-Test und Zahlen-Symbol-Test liegen spezielle Testbögen vor, die von den Testpersonen selbst bearbeitet werden. Der Farb-Wort-Test besteht aus drei Testbögen in PVC-Material, die den Patienten nacheinander zur Bearbeitung vorgelegt werden.

Für die Gesamtübersicht und die Zusammenfassung der Nürnberger-Alters-Inventar-Ergebnisse liegt dem Testleiter ein Gesamtprotokollbogen vor, auf dem ebenfalls Angaben zur Testperson gemacht werden können. Dazu zählen Alter, Geburtsdaten, Geschlecht, Diagnose, Familienstand, Ausbildung sowie der berufliche Status des Patienten selbst und des Partners (Oswald et al., 1999).

### 3.3.2 Zahlen-Verbindungs-Test

Anhand des Zahlen-Verbindungs-Tests ist es möglich, die Geschwindigkeit darzustellen, die der Patient benötigt um Informationen zu verarbeiten. Der Test erfasst somit das allgemeine kognitive Leistungstempo der Testpersonen und gestattet zudem eine klare Differenzierung von normalen und pathologischen Prozessen, die in höherem Alter zu erwarten sind. Der Zahlen-Verbindungs-Test gehört zur Gruppe der Paper-pencil-Tests. Es ist Aufgabe des Patienten, vorgegebene Zahlen so schnell wie möglich in die richtige Reihenfolge zu bringen, indem er die Zahlen aufsteigend mit einem Stift verbindet.

Wie bei allen Tests ist es auch beim Zahlen-Verbindungs-Test von großer Bedeutung, dass die Testbedingungen so optimal wie möglich gehalten werden. Hierzu zählen eine geeignete Umgebung, eine für die Testperson bequeme Sitz- und Schreibhaltung, leicht zu führende Kugelschreiber und eine Schreibunterlage. Sind diese Testbedingungen erfüllt, wird damit ein großer Beitrag zur Sicherung der Objektivität während der Durchführung geleistet (Oswald, 1986). Für den Untersucher liegt ein gesonderter Bogen vor, auf dem eine genaue Anweisung der Testdurchführung beschrieben ist und gleichzeitig das Ergebnisprotokoll geführt werden kann.

Dem Patienten werden insgesamt fünf Bögen vorgelegt, von denen die ersten drei als Übungsbogen und die übrigen zwei als eigentliche Testbögen dienen.

Die Aufgabe bei den Übungsbogen besteht darin, jeweils 13, 16 und 20 Zahlen zu verbinden, wobei die Schwierigkeit der anzuordnenden Zahlen von Bogen zu Bogen zunimmt. Es soll durch diese drei Bogen sichergestellt sein, dass der Patient die vorgegeben Anweisungen verstanden und sich an die Technik des Zahlenverbindens gewöhnt hat. Durch eine zusätzliche adäquate Motivation durch den Untersucher bezüglich des Tempos ist es möglich, die Testperson gezielt an das rasche Verbinden der Zahlen heranzuführen.

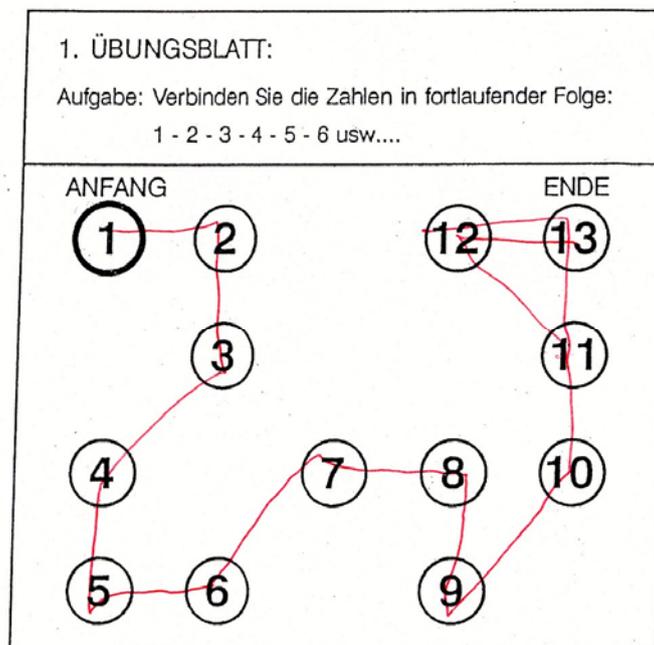
Die nun folgenden zwei eigentlichen Testbögen bestehen aus jeweils 30 Zahlen, die auch so schnell wie möglich in die richtige Zählfolge gebracht werden sollen.

Für den Patienten entstehen somit pro Testbogen 29 Entscheidungsmöglichkeiten, wobei er zwischen einer und acht Alternativen wählen kann. Insgesamt bieten sich während des Verbindens der 30 Zahlen 88 Alternativen ( $8 \times 1$ ,  $8 \times 2$ ,  $3 \times 3$ ,  $3 \times 4$ ,  $3 \times 5$ ,  $1 \times 6$ ,  $1 \times 7$  und  $1 \times 8$  Alternativen = 88 Alternativen), die es ermöglichen, informationspsychologische Überlegungen darzustellen.

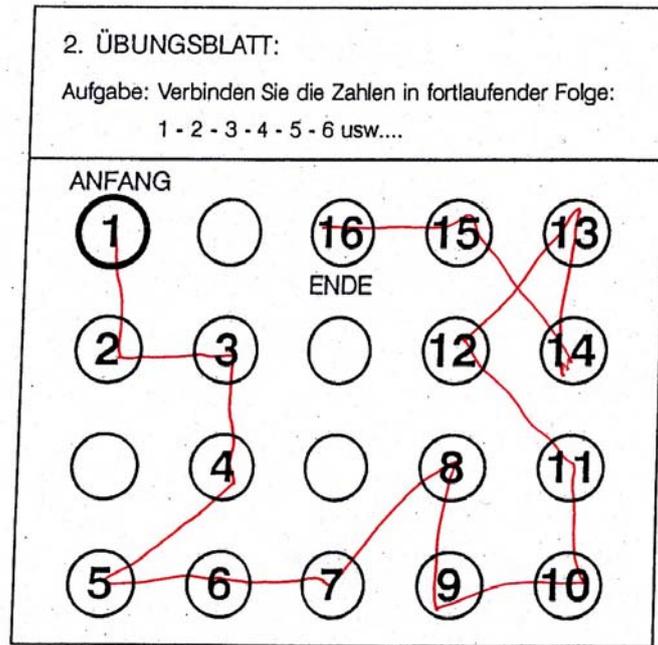
Der Testleiter stoppt die Bearbeitungszeit für die erste und für die zweite Testmatrize. Während des Tests gemachte Fehler werden kurz vom Untersucher korrigiert, so dass die Testperson unverzüglich mit der Verbindung der einzelnen Zahlen fortfahren kann. Treten beim Verbinden der Zahlen mehr als drei Fehler auf oder überschreitet die Bearbeitungszeit mehr als 300 Sekunden je Testbogen, wird der Test abgebrochen und der Ergebniswert mit 300 Sekunden protokolliert.

Insgesamt gibt es vom ZVT fünf Parallelversionen (A-E), die auf leichten Veränderungen, beispielsweise durch Spiegelungen oder Drehungen, eines Testbogens beruhen. Durch den stets gleichenbleibenden Anfang, vorgegeben durch die Zahl 1 in der Mitte jedes Bogens, sind die einzelnen Tests auch hinsichtlich der Verbindungen nach rechts und links bzw. nach oben und unten einander regelrecht ähnlich. Nach der Durchführung findet eine Testauswertung statt, deren Ergebnis aus dem Mittelwert der beiden letzten Testbögen besteht ( $I + II / 2$ ).

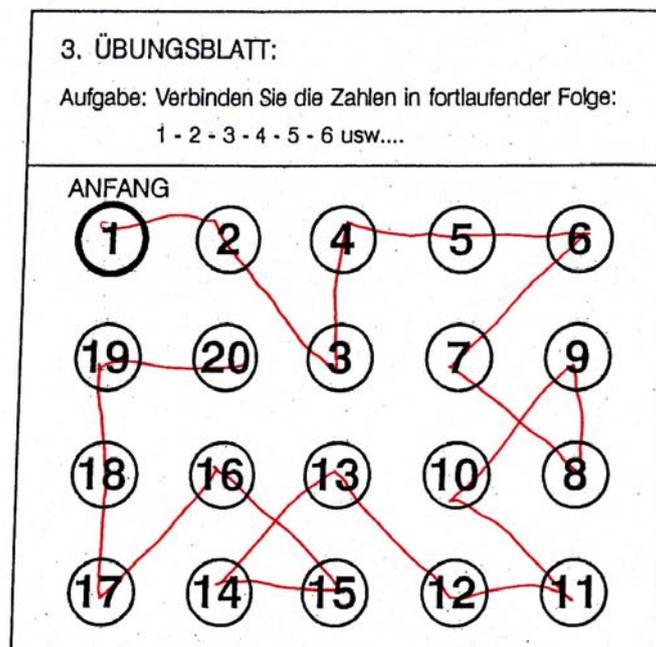
Da der Untersucher in keiner Hinsicht Einfluss auf die Auswertung des Zahlen-Verbindungs-Test hat, besteht regelrechte Objektivität (Oswald, 1986).



**Abbildung 32:** Zahlen-Verbindungs-Test, 1. Übungsblatt. Durch die insgesamt 3 Übungsblätter soll sichergestellt werden, dass der Patient die vorgegebenen Anweisungen verstanden hat. Das erste Übungsblatt besteht aus 13 Zahlen, die von dem Patienten in die richtige Zählfolge gebracht werden sollen. Die Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen.



**Abbildung 33:** Zahlen-Verbindungs-Test, 2. Übungsblatt. Durch die 3 Übungsblätter soll sich der Patient an die Technik des Zahlenverbindens gewöhnen. Das zweite Übungsblatt besteht aus 16 Zahlen, die von dem Patienten in der richtigen Reihenfolge verbunden werden sollen. Die Zeit wird auch mit einer Stoppuhr gemessen.



**Abbildung 34:** Zahlen-Verbindungs-Test, 3. Übungsblatt. Durch eine zusätzliche adäquate Motivation bezüglich des Tempos durch den Untersucher ist es möglich, die Testperson an das rasche Verbinden der Zahlen heranzuführen. Das dritte Übungsblatt besteht aus 20 Zahlen, die nun ebenso vom Patienten in die richtigen Reihenfolge gebracht werden sollen. Die Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen.



### 3.3.3 Labyrinth-Test

Der Labyrinth-Test stellt ein komplexes Paper-pencil-Verfahren dar. Anhand des Tests lässt sich erkennen, wie schnell Informationen visuell aufgenommen und organisiert werden können. Zudem liefert der Test eine genaue Darstellung der visuell-motorischen Koordinationsleistungen des Patienten (Oswald et al., 1999).

Mit dem Labyrinth-Test ist für die Testperson eine hohe Anforderung verbunden, so dass Eigenschaften wie beispielsweise präzise Aufmerksamkeit, gutes Gedächtnis und kontrollierte Feinmotorik einen positiven Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Chapuis (Chapuis, 1959), auf dessen vorgeschlagenes Verfahren der Labyrinth-Test aufgebaut ist, gibt an, dass die Durchführung des Tests eine „ständige Umorganisation und Neuangleichung der Wahrnehmungs- und Handlungsstruktur“ voraussetze und dass der Test unabhängig von der Sprache eine gewisse „Situationsintelligenz“ zur Darstellung bringe.

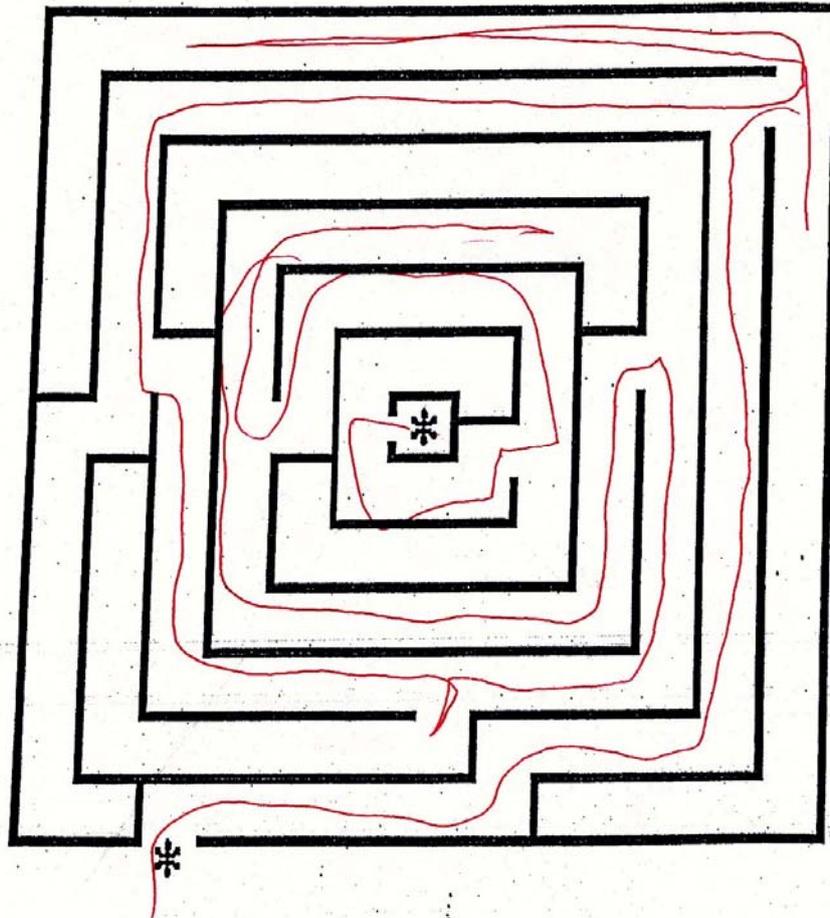
Die für diese Studie benötigten Testmaterialien zum Labyrinth-Test bestehen aus einem Instruktions- und Protokollbogen für den Untersucher und einem Testbogen für den Patienten, der das zu bearbeitende Labyrinth zeigt. Weitere im Nürnberger-Alters-Inventar enthaltene Testversionen stellen Spiegelungen und Drehungen eines einzigen Labyrinths dar. Das Labyrinth besteht aus 6 Gängen, die jeweils 8 mm breit ist und deren Länge 13 cm beträgt. Der Weg, der von der Testperson mittels eines Stiftes beschrieben werden muss, ist somit insgesamt 83 cm lang. Er verlangt von dem Patienten auf dieser Strecke acht Entscheidungen, die zwischen zwei Alternativen des Weges getroffen werden müssen.

Die Aufgabe des Patienten ist es, so schnell wie möglich mit einem Stift den Weg aus der Mitte des vorgegebenen Labyrinths nach außen zu finden. Die durch Begrenzungslinien gekennzeichneten Gänge dürfen dabei mit dem Stift nicht überschrieben werden. Gelangt die Testperson in eine Sackgasse, wird dies vom Testleiter zur Kenntnis genommen, jedoch nicht wie beispielsweise im Zahlen-Verbindungs-Test korrigiert. Die Testperson wird so dazu angehalten, selbständig den Irrweg zu verlassen und den richtigen Weg zum Ausgang zu finden.

Der Untersucher stoppt die Zeit, die bis zum Erreichen des Ziels benötigt wird. Ist dieses nach 5 Minuten nicht erreicht, wird der Test abgebrochen und ein Wert von 300 Sekunden auf dem Protokollbogen notiert.

Ähnlich wie bei beim Zahlen-Verbindungs-Test finden sich auch bei der Auswertung des Labyrinth-Tests keine subjektiven Spielräume. Als Testergebnis zählt die Zeit in

Sekunden, die für die Bearbeitung benötigt wurde. Es besteht die Möglichkeit, die aufgetretenen Fehler zu notieren, allerdings finden sie als eigenständige Testgröße aufgrund ihrer unzureichenden Zuverlässigkeit keine zusätzliche Berücksichtigung. Da der Untersucher keinen Einfluss auf die Auswertung hat, ist auch beim Labyrinth-Test regelrechte Objektivität gewährleistet (Oswald et al., 1999).



**Abbildung 37:** Labyrinth-Test: Aufgabe des Patienten ist es, so schnell wie möglich mit einem Stift den Weg aus der Mitte des vorgegebenen Labyrinths nach außen zu finden. Die Zeit, die der Patient bis zum Erreichen des Ziels benötigt, wird mit einer Stoppuhr gemessen.

### 3.3.4 Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test gehört ebenfalls zur Gruppe der Paper-pencil-Tests und besteht in der Aufgabe, 90 Sekunden lang möglichst schnell neun einfache Symbole den Zahlen 1 bis 9 zuzuordnen. In einer gesonderten Zeile des Testbogens sind die korrekten Zahlen-Symbol-Verbindungen vorgegeben. Diese Zeile ist während der Durchführung des Tests stets für den Patienten sichtbar. Anhand des Zahlen-Symbol-Tests ist es möglich, die kognitive Geschwindigkeit zu bestimmen, mit der Such- und Entscheidungsprozesse von der Testperson ausgeführt werden können. Neben der kognitiven Geschwindigkeit sind ebenso die Merkfähigkeit, das Konzentrationsvermögen als auch die visuell-motorischen Koordinationsleistungen von großer Bedeutung (Oswald et al., 1999). Der Tempocharakter dieses Tests ist für den Patienten deutlich erkennbar und stellt somit eine klare Anforderung an das zügige und flüssige Zuordnen und Ausfüllen anhand der Vorlage.

Auch bei diesem Tempotest ist es wichtig, dass die Bedingungen, unter denen der Test durchgeführt wird, so günstig wie möglich sind. Die Testperson sollte eine bequeme Sitz- und Schreibhaltung einnehmen, eine Schreibunterlage und einen leicht zu führenden Kugelschreiber erhalten. Außerdem müssen ausreichende Lichtverhältnisse gegeben sein (Oswald et al., 1982). Die Testinstruktion und das Protokollschema liegen für den Testleiter auf einem gesonderten Bogen vor.

Die vom Zahlen-Symbol-Test existierenden Parallelversionen unterscheiden sich durch unterschiedliche Zahlen-Symbol-Verbindungen.

Dem Patienten wird ein Testbogen vorgelegt, der sich insgesamt aus 75 Feldern zusammensetzt, die in drei Zeilen fortlaufend aufgeteilt sind. Diese Felder enthalten 1-stellige Zahlen (die Zahl 3 insgesamt 10 Mal, die Zahlen 1, 2, 6 und 9 insgesamt 9 Mal, die Zahlen 4, 5 und 7 insgesamt 8 Mal und die Zahlen 8 und 9 insgesamt 7 Mal), die in unsystematischer Reihenfolge angeordnet sind. Ein Aufeinanderfolgen gleicher Zahlen kommt nicht vor. Der Testperson stehen gleichgroße, leere Kästchen unmittelbar unterhalb der Zahlenfelder zum Ausfüllen zur Verfügung.

In der obersten Zeile des Testbogens sind die Zahlen 1 bis 9 dargestellt. Jeder dieser Zahlen ist ein einfaches Symbol zugeordnet, welche Großbuchstaben (V, X, T, N) oder Sonderzeichen ([, ], L, =, +) in Blockschrift ähnlich sind.

Bevor der eigentliche Test beginnt, wird der Patient vom Testleiter dazu aufgefordert, anhand von 8 Beispielen zu üben, worin die Aufgabe besteht. So ist es möglich, die Testperson an die Zahlen-Symbol-Zuordnungen heranzuführen. In dieser Phase

muss darauf geachtet werden, dass die Symbole nacheinander in die vorgegebenen Kästchen eingetragen werden. Sollte der Patient damit beginnen, alle Symbole einer einzigen bestimmten Zahl zuzuordnen, muss der Test unterbrochen werden. Geschieht der Fehler in der Übungsphase, genügt eine Korrektur durch den Testleiter, geschieht er in der eigentlichen Testphase, muss in jedem Fall ein neuer Testbogen verwendet werden.

Nach der Bearbeitung der 8 Übungskästchen wird die Testperson beispielsweise mit den Worten „Bitte machen Sie jetzt so schnell wie möglich der Reihe nach weiter“ zur weiteren Zuordnung der Zahlen und Symbole aufgefordert. Ist die Zeit von 90 Sekunden abgelaufen, wird der Test mit dem Hinweis beendet, dass nun genug Symbole zugeordnet seien. Fehlerhafte Zahlen-Symbol-Zuordnungen, wie beispielsweise Vertauschungen, Drehungen oder Auslassen von Feldern kommen beim Zahlen-Symbol-Test sehr selten vor.

Die Auswertung des Zahlen-Symbol-Tests besteht aus dem Auszählen der richtig ausgefüllten Zahlen-Symbol-Zuordnungen innerhalb der vorgegebenen Zeit von 90 Sekunden und ist damit objektiv (Oswald et al., 1999).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	X	T	N	C	L	=	U	+

Beispiel:																								
2	1	2	3	1	3	4	5	4	1	2	7	9	5	6	8	3	8	6	5	2	4	3	7	1
<del>X</del>	<del>V</del>	<del>X</del>	<del>T</del>	<del>V</del>	<del>T</del>	<del>N</del>	<del>C</del>	N	V	X	<del>Z</del>	+	C	L	U	T	U	L	C	X	N	T	=	V

9	5	9	8	3	7	2	6	4	1	9	4	7	6	5	2	8	1	3	7	9	8	6	1	3
T	C	<del>U</del>	<del>U</del>	T	=	X	L	N	V	+	<del>N</del>	=	L	C										

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

**Abbildung 38:** Zahlen-Symbol-Test. Es ist Aufgabe des Patienten, die 9 Symbole, die in der ersten Zeile aufgezeigt sind, möglichst schnell den zugehörigen Zahlen zuzuordnen. Die grau unterlegten Kästchen dienen als Beispiele. Für diese Aufgabe stehen 90 Sekunden zur Verfügung, die vom Untersucher gemessen werden.

### 3.3.5 Farb-Wort-Test

Der Farb-Wort-Test beruht auf dem Stroop-Effekt, der erstmals 1935 von J. Ridley Stroop beschrieben wurde (Stroop, 1935). Er zeigt ein psychologisches Phänomen, welches bei Vorgängen beobachtet wird, die als Automatismen gelten. Automatismen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht oder nur geringfügig vom eigenen Willen beeinflusst werden und ablaufen, ohne dass eine äußere Reizeinwirkung von Bedeutung ist. Beispielsweise zählen Atmung und Puls, aber auch erlernte Vorgänge wie Laufen, Schwimmen und Lesen zu der genannten Gruppe.

Der Stroop-Effekt besagt, dass diese erlernten und automatisierten Fähigkeiten kaum bzw. schwerer unterdrückt bzw. unterbrochen werden können als andere, die aufgrund ihrer Ungewohntheit eine komplexere kognitive Verarbeitung benötigen (Treisman et al., 1971). Durch den Farb-Wort-Test soll Aufmerksamkeit als eine aktive und gerichtete Auffassungs- und Reaktionsbereitschaft im optisch-verbale Bereich quantifiziert werden. Außerdem werden durch das ebenfalls im Farb-Wort-Test erhobene Tempo zum Lesen und zum Benennen der Farben (Tafel I und Tafel II) Hinweise auf das allgemeine kognitive Leistungstempo gegeben. Weiterhin ist der Test effektiv in der Unterscheidung zwischen gesunden und zerebral beeinträchtigten Patienten (Spree et al., 1998).

Der Farb-Wort-Test besteht aus drei Testtafeln (I-III) in PVC-Material, die dem Patienten nacheinander vorgelegt werden. Die Tafeln beinhalten Worte (I), bunte Farbfelder (II) und farbig gedruckte Farbwörter (III) als eigentliche Teststimuli.

Es ist nun Aufgabe des Patienten, die ihm mit den Tafeln I und II nacheinander vorgelegten Worte bzw. Farbfelder zeilenweise so schnell wie möglich vorzulesen bzw. zu benennen (Bäumler, 1985). Der Testleiter nimmt die Zeit mit einer Stoppuhr.

Bei der Tafel III, der sogenannten Interferenzaufgabe, sind die Farben der anderslautenden Farbwörter zu nennen (der Patient soll beispielsweise die Farbe rot nennen, wenn das Wort grün in rot gedruckt ist, ebenso die Farbe gelb, wenn das Wort blau in gelb gedruckt ist). Der Patient kann die von ihm geforderte Aufgabe in der ersten Zeile der dritten Tafel anhand einiger Beispiele üben. Während der Anweisung und Bearbeitung dieser Übungsbeispiele werden die eigentlichen Teststimuli mit der umgedrehten Tafel I oder II abgedeckt.

Ist die erste Zeile bearbeitet worden, wird die Abdeckung der Teststimuli entfernt und der Patient soll nun ähnlich wie bei den Tafeln I und II zeilenweise so schnell wie möglich die Farben der anderslautenden Farbwörter benennen.

Für die Durchführung des Tests ist natürlich die intakte Farbsichtigkeit des Patienten eine notwendige Voraussetzung. Ob der Patient in der Lage ist, die Farben regelrecht zu erkennen, lässt sich leicht anhand der Tafel II überprüfen. Treten bei dieser Tafel mehr als 3 Fehler auf, ist es nicht sinnvoll, den Test fortzusetzen. Er wird in diesem Fall vom Testleiter unterbrochen.

Es ist dem Patienten erlaubt, während der Aufgabe den Finger zum Lesen der Wörter bzw. zum Benennen der Farben zu benutzen, allerdings muss darauf geachtet werden, dass die folgenden Teststimuli dadurch nicht verdeckt werden.

Verfügt der Patient über eine intakte Lesefähigkeit und kann er die Farben erkennen, treten bei der Durchführung des Tests praktisch nur Fehler bei der Bearbeitung der Interferenzaufgabe der Tafel III auf. Hierbei kann es sich zum Beispiel um falsche Benennungen der Farbe (der Patient liest das Wort und nennt nicht seine Farbe) oder um Neologismen handeln. Das Auslassen von einzelnen Stimuli ist in diesem Test sehr selten. Es ist Aufgabe des Testleiters bei weiterlaufender Zeit, den Patienten auf Fehler, die dieser nicht selbst bemerkt oder korrigiert, hinzuweisen und ihn aufzufordern, sich zu verbessern. Dies geschieht durch einfaches Deuten auf die entsprechende Stelle der Testtafel, was in den meisten Fällen schon dazu führt, die Testperson zu einer Korrektur zu veranlassen. Treten bei der Durchführung der Tafel III drei unbemerkte Fehler unmittelbar hintereinander auf, so wird auch in diesem Fall der Test vom Testleiter unterbrochen. Der Patient soll dann die Übungszeile erneut bearbeiten, bevor eine zweite Vorgabe und Zeitnahme der Interferenztafel erfolgt (Oswald et al., 1999).

Die Grundausswertung des Farb-Wort-Tests beschränkt sich auf eine Bewertung der drei Testzeiten der Tafeln I bis III und eine Berechnung des Differenzwertes der Tafel III – Tafel II. Dadurch sind Spielräume, die zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Auswertung führen können, nicht von Bedeutung.

Die Durchführungsobjektivität ist bei diesem Test gesichert, sofern der Testleiter dafür sorgt, dass eine angemessene Tempomotivation gewährleistet ist und auftretende Fehler entsprechend der Anweisung umgehend behandelt werden (Oswald et al., 1999).

# I

© 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen  
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

FWT-A

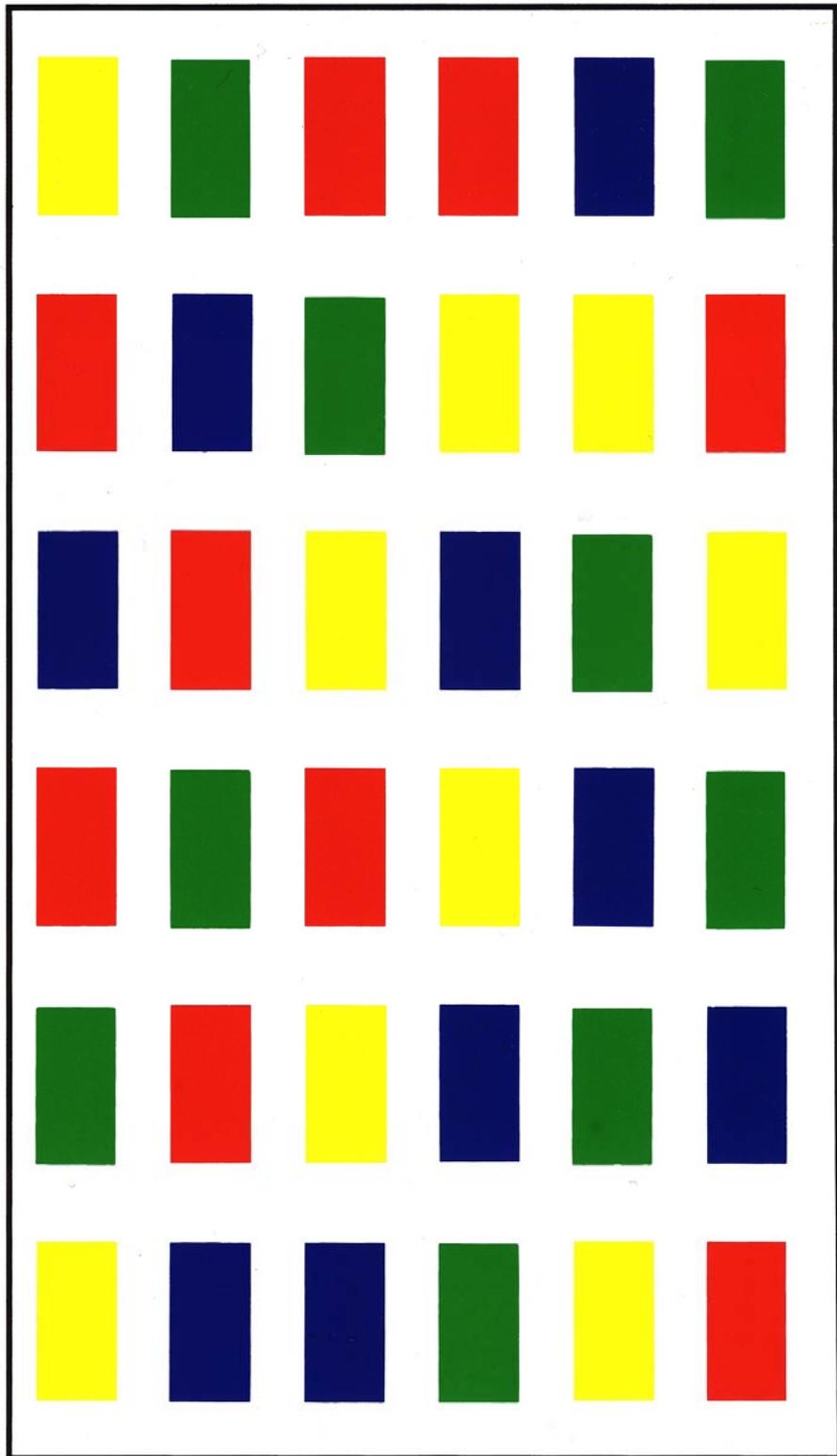
grün	gelb	grün	rot	blau	rot
gelb	blau	rot	grün	rot	blau
grün	blau	gelb	rot	gelb	grün
rot	grün	blau	gelb	blau	gelb
rot	gelb	grün	blau	grün	gelb
blau	rot	blau	grün	gelb	rot

**Abbildung 39:** Farb-Wort-Test nach Stroop, Tafel I: Die Aufgabe des Patienten besteht darin, die Worte zeilenweise so schnell wie möglich vorzulesen. Die benötigte Zeit wird mit einer Stoppuhr gemessen. Der gesamte Test quantifiziert Aufmerksamkeit als eine aktive und gerichtete Auffassungs- und Reaktionsbereitschaft im optisch-verbalen Bereich.

## II

© 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen  
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

FWT-A



**Abbildung 40:** Farb-Wort-Test nach Stroop, Tafel II: Die Aufgabe des Patienten besteht darin, die Farben der bunten Felder zeilenweise so schnell wie möglich zu benennen. Wie auch bei Tafel I wird die Zeit vom Testleiter mit einer Stoppuhr gemessen.

### III

© 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen  
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

[FWT-A]

rot	grün	gelb	blau	gelb	grün
grün	rot	gelb	grün	blau	rot
blau	gelb	grün	blau	blau	grün
rot	gelb	blau	gelb	blau	grün
rot	grün	gelb	rot	gelb	blau
grün	blau	rot	grün	rot	blau
gelb	rot	blau	rot	grün	gelb

**Abbildung 41:** Farb-Wort-Test nach Stroop, Tafel III, Teststimuli: Die Aufgabe des Patienten besteht darin, die Farben der anderslautenden Farbworte zeilenweise so schnell wie möglich zu benennen. So soll beispielsweise die Farbe rot genannt werden, wenn das Wort grün in rot gedruckt ist, ebenso die Farbe gelb, wenn das Wort blau in gelb gedruckt ist. In der ersten Zeile kann der Patient die von ihm geforderte Aufgabe üben. Ebenso wie bei Tafel I und II wird auch hier die Zeit gemessen.

### 3.4 Kontrolluntersuchung

Die Kontrollgruppe umfasste 7 Patienten (3 Männer, 4 Frauen, mittleres Alter Männer 56.3 Jahre, mittleres Alter Frauen 52.3 Jahre, mittleres Alter gesamt 54 Jahre) mit einem inzidentiellen (nicht rupturierten) Aneurysma der Arteria communicans anterior (Acom). Auch diese Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden vor der Intervention (Coiling) sowie 3 Monate nach der Behandlung mit den der Stentgruppe identischen Testparametern neuropsychologisch untersucht.

### 3.5 Datenschutz

Vor Beginn der Testung wurden alle in die Studie eingeschlossen Patienten im Rahmen des Aufklärungsgespräches zur interventionellen Karotisstentangioplastie über die Ziele und Methoden der Studie informiert. Ebenfalls wurden Hinweise zum Datenschutz gegeben und eine vertrauliche Behandlung der Patientendaten garantiert.

Die Patienten erhielten Auskunft darüber, dass ihr Name und alle weiteren personenbezogenen Daten wie Geburtsdatum, Adresse, Ausbildung/Beruf und Familie anonymisiert werden.

Im Anschluss daran wurde eine passend zur Studie angefertigte Einverständniserklärung vom Patienten selbst und von der/dem betreuenden Arzt/Ärztin unterschrieben.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden mit einer Kennziffer versehen, die nur mir und den an der Studie beteiligten Kollegen eine Zuordnung zu den Daten ermöglicht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Ergebnisse

Bei allen 41 Patienten, die an der Studie beteiligt waren, verlief die Intervention des Karotisstenting erfolgreich. In keinem Fall zeigten sich eine relevante Reststenosen. Bei keinem der untersuchten Patienten kam es zu neurologischen Defiziten. Die 30-Tages-Morbidität bzw. -Mortalität lag bei 0%.

### 4.2 Bildmorphologische Ergebnisse

14 (34.2%) der 41 behandelten Patienten zeigten nach der Intervention in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) frische Läsionen. Die Durchschnittsfläche der Läsionen auf der behandelten Seite betrug 4 mm<sup>2</sup> (0.7/Patient). Patienten, die diese Läsionen aufwiesen, zeigten jedoch in der Testung keine schlechteren Ergebnisse nach der Stentimplantation. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Summe der Läsionsareale und der Veränderung der kognitiven Funktion.

### 4.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Beim Vergleich der gemittelten Quotienten von kognitiver Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion gegenüber 1 fand sich eine signifikante Steigerung der Leistungen bezüglich der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentimplantation in die Arteria carotis interna ( $p < 0.0000714$ ; Wilcoxon-Test). Die Leistungen bezogen auf die Gedächtnisfunktion zeigten keine signifikanten Veränderungen ( $p = 0.8$ ).

### 4.4 Ergebnisse in der Kontrollgruppe

Die Intervention verlief bei allen Patienten erfolgreich. Es kam in keinem Fall zu einem neurologischen Defizit. Läsionen in der DWI zeigten sich in 38% (Durchschnittsgröße 5 mm<sup>2</sup>). Beim Vergleich der Ergebnisse vor und nach dem Eingriff zeigten sich weder bezüglich der kognitiven Geschwindigkeit ( $p = 0.24$ ) noch bezüglich der Gedächtnisfunktion ( $p = 0.35$ ) Unterschiede. Es kam zu keiner Verbesserung.

## 4.5 Statistische Auswertung

Die Untersuchung der in die Studie eingeschlossenen 41 Patienten vor und nach Stenting der Arteria carotis interna zeigte eine große Varianz bezüglich der erreichten absoluten Werte sowohl in Test A als auch in Test B. Einige der Patienten erzielten primär nur einen niedrigen Wert mit einer dem entsprechend nur geringeren Steigerung, andere Patienten erzielten hingegen primär einen höheren Wert und zeigten daraufhin auch eine deutlich höhere Steigerung.

Der Unterschied war umso größer, je höher die erreichten Scores waren. Um dieser Varianz entgegen zu wirken und um eine Normierung der Daten zu erreichen, wurde nun ein verhältnismäßiger Vergleich, also kein Vergleich der absoluten Werte durchgeführt. So wurde bei den Tests zur kognitiven Geschwindigkeit zur Berechnung des Quotienten der Wert der Testung vor dem interventionellen Eingriff durch den Wert der Testung nach dem Eingriff dividiert, da hier ein schnelles Tempo (weniger Sekunden) ein besseres Testergebnis bedeutete.

Bei den Tests zur Gedächtnisfunktion war dies genau umgekehrt. Je mehr Items erinnert wurden, umso besser war der Test verlaufen. Hier wurden die Testwerte nach Stent durch die präinterventionellen Testwerte geteilt. Durch die Bildung der Quotienten war es nun möglich, die Tests zusammenzufassen und zu vergleichen, um dadurch die Möglichkeit zu erhalten, eine Gesamtsignifikanz herauszufinden. Alle Werte wurden auf diese Weise normiert. Das heißt, dass Werte, die auf der 1 entsprechenden Linie liegen, keine Veränderung zeigen.

Unter Verwendung eines parametrischen Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests zeigte sich, dass die Verteilung der Mittelwerte der kognitiven Geschwindigkeit und der Gedächtnisfunktion sich nicht unterschiedlich von einer Gauß'schen Verteilungskurve darstellte. Ein T-Test war somit anwendbar.

Beim Vergleich der gemittelten Quotienten von kognitiver Geschwindigkeit gegenüber 1 zeigte sich, dass diese signifikant differieren ( $p = 0.0002$ ). Während dessen zeigte sich die Gedächtnisfunktion nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0.63$ ).

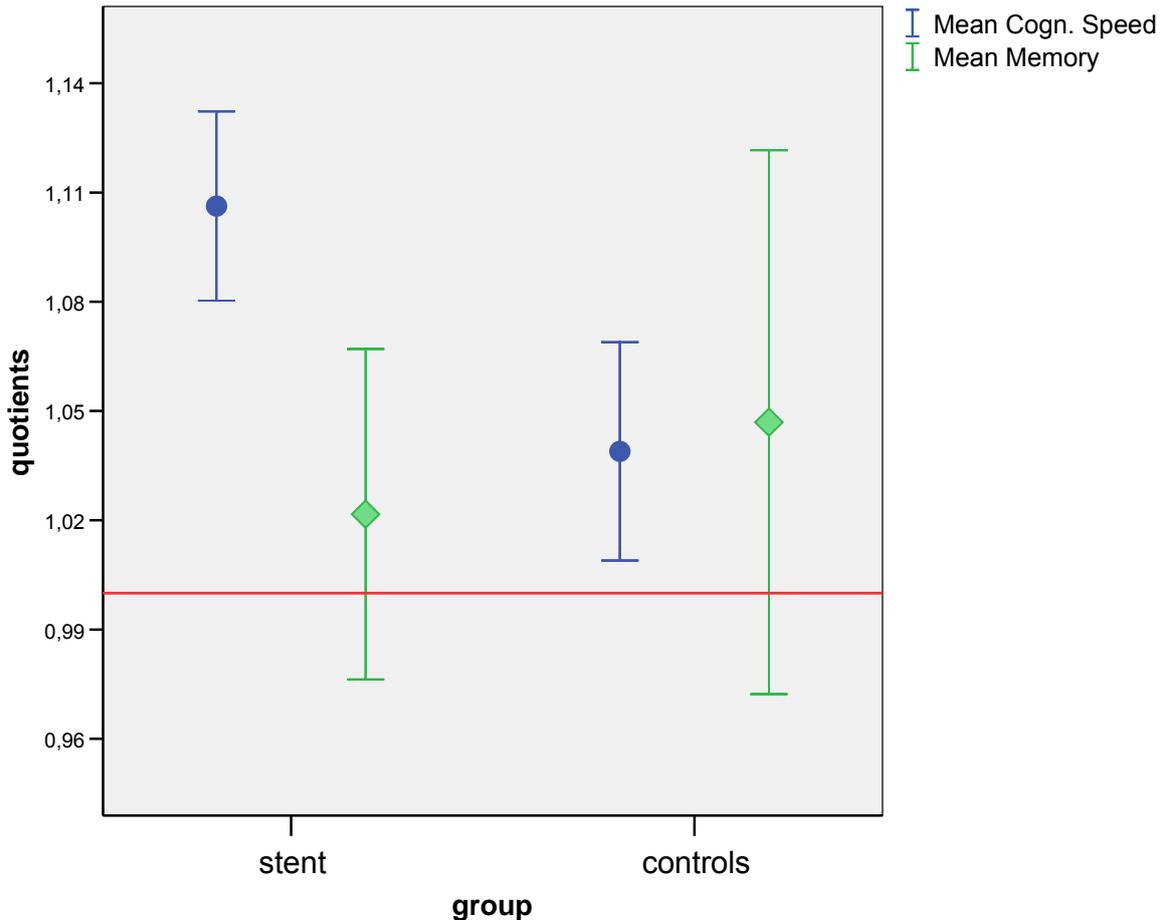
	Testwert = 1				95% Konfidenzintervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Untere	Obere
Mean Cogn. Speed	4,095	40	,000199	,10629	,0538	,1587
Mean Memory	,478	40	,635	,02168	-,0700	,1134

**Abbildung 42:** Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest: Signifikanzniveau der kognitiven Geschwindigkeit (gelb) und der Gedächtnisfunktion (grau)

Dieses bestätigte sich auch bei Verwendung eines nicht parametrischen Wilcoxon-Tests. Hier ergab sich beim Vergleich der gemittelten Quotienten der kognitiven Geschwindigkeit und der Gedächtnisfunktion gegenüber 1, dass sich die kognitive Geschwindigkeit im Kollektiv der gestenteten Patienten signifikant gegenüber 1 unterschied ( $p < 0,0001$ ). Die Gedächtnisfunktion hingegen zeigte sich von 1 nicht unterschiedlich ( $p = 0.8$ ).

	constant 1 - Mean Cogn. Speed	constant 1 - Mean Memory
Z	-3,972	-,240
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,0000714	,811

**Abbildung 43:** Wilcoxon-Test: Signifikanzniveau der kognitiven Geschwindigkeit (gelb) und der Gedächtnisfunktion (grau)



**Abbildung 44:** Darstellung der Quotienten von kognitiver Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion sowohl von der Stentgruppe als auch von der Kontrollgruppe. Nur in der Stentgruppe ist die Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit signifikant ( $p = 0.0000714$ ). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

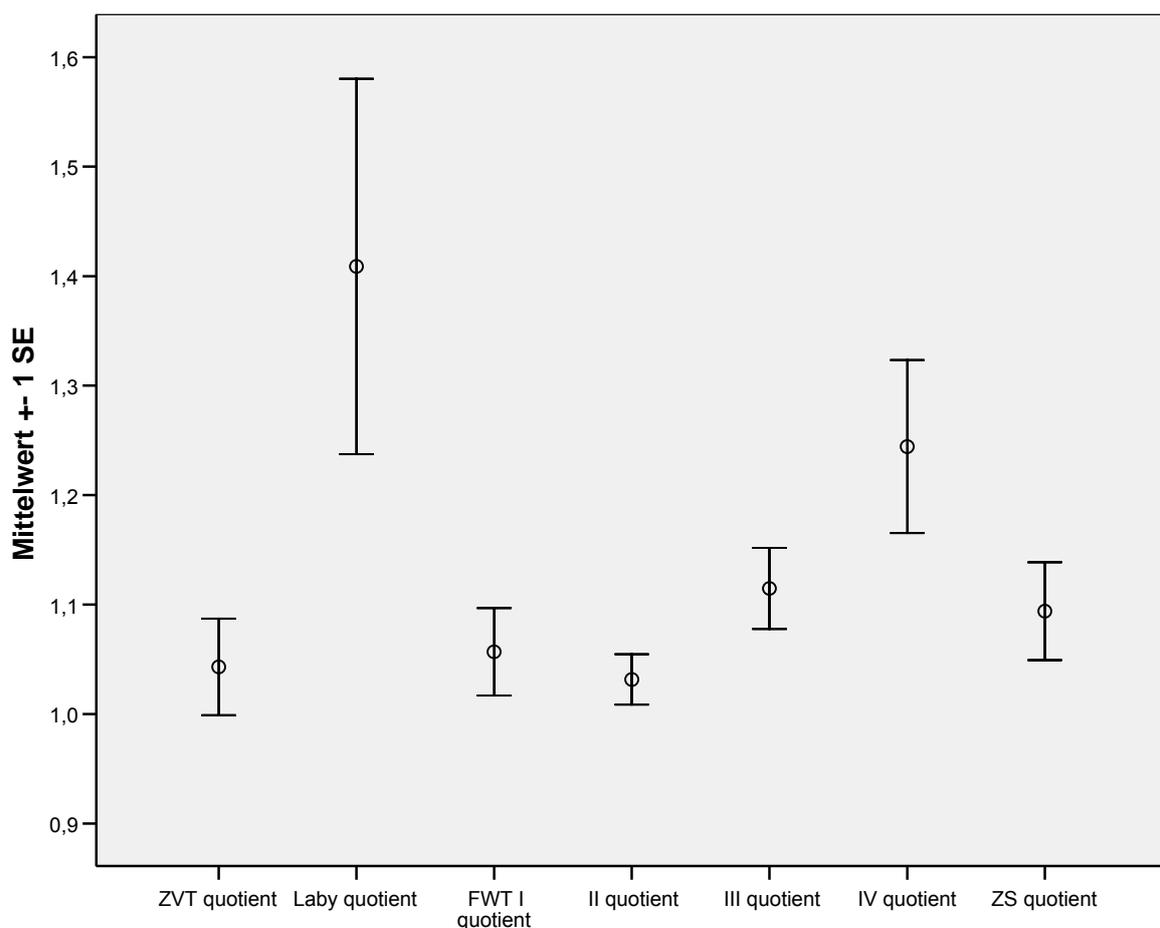
Beim Vergleich der gestenteten Gruppe sowie der Kontrollgruppe zeigte sich, dass in der Stentgruppe der Wert des Quotienten für die kognitive Geschwindigkeit unterschiedlich zu 1 war. Der mittlere Quotient der Gedächtnisfunktionstests differierte jedoch nicht gegenüber 1.

Beide mittleren Quotienten, sowohl der kognitiven Geschwindigkeit als auch der Gedächtnisfunktion differierten in der Kontrollgruppe ebenfalls nicht signifikant gegenüber 1.

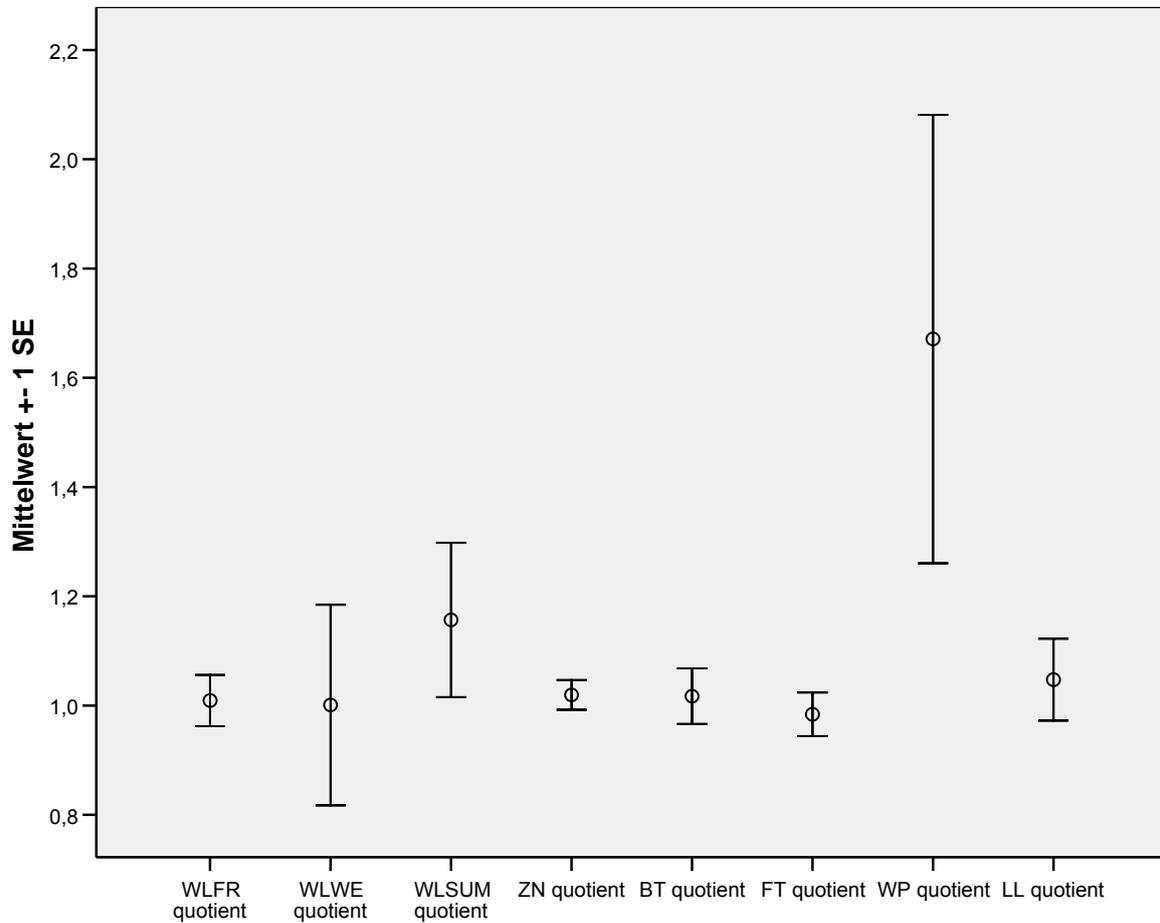
	constant 1 - Mean Cogn. Speed	constant 1 - Mean Memory
Z	-1,183	-,943
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,237	,345

**Abbildung 45:**  $n = 7$ , Auswertung der Kontrollgruppe hinsichtlich kognitiver Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion

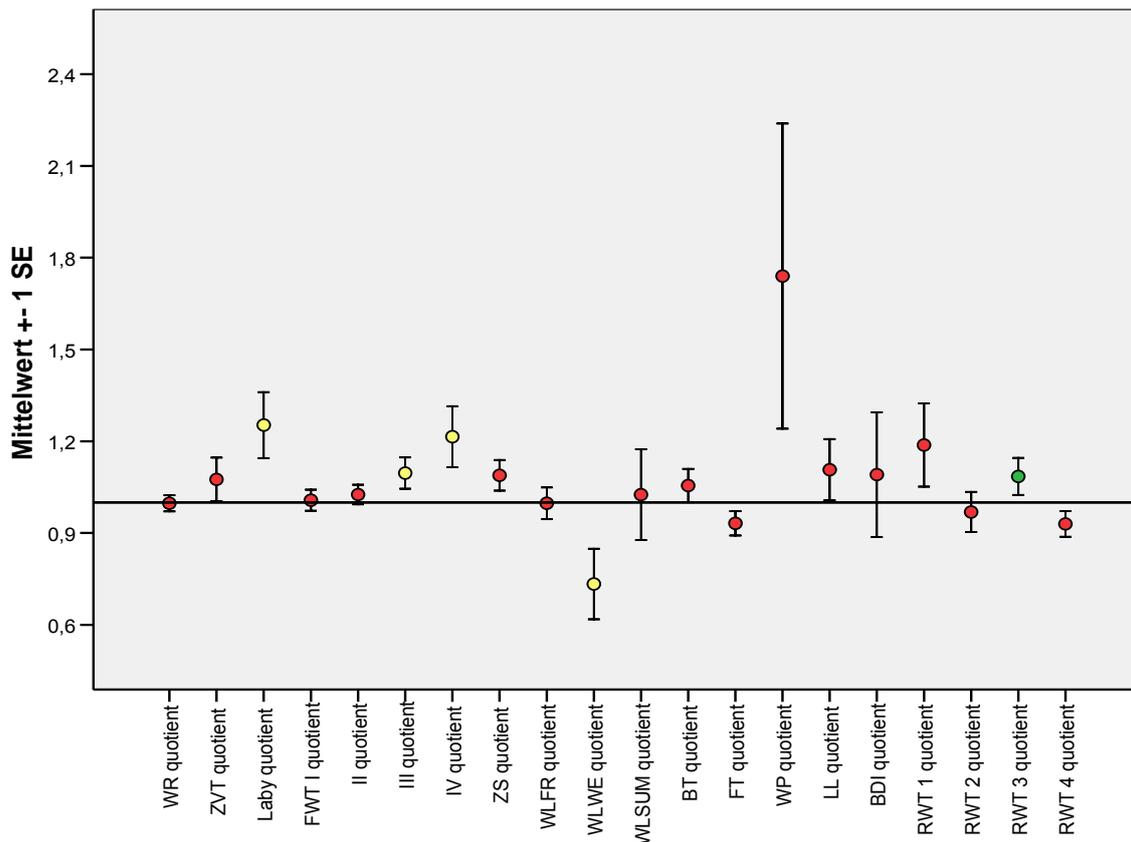
Die oben dargestellte Abbildung beschreibt die Abweichung der Quotienten für kognitive Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion gegenüber 1 in der Stent- und in der Kontrollgruppe. Die rote Linie repräsentiert den Wert 1. Die geringe Verbesserung, die sich in der Kontrollgruppe zeigte, lässt sich am ehesten durch den Effekt der Wiederholung des Tests erklären. Sie war jedoch nicht signifikant. In den folgenden zwei Graphiken sind die Quotienten für die einzelnen Tests aufgeführt. Hier sind zunächst auch die Tests für die kognitive Geschwindigkeit und die Gedächtnisfunktion dargestellt. Im anschließenden werden in die gleiche Graphik das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) eingetragen. Es zeigten sich bereits im Vergleich der einzelnen Tests signifikante Veränderungen bei dem Quotienten des Labyrinthtests und dem des Farb-Wort-Tests in den Tafeln III und IV. Ebenfalls sollen durch die folgenden Abbildungen nochmals die Unterschiede zwischen den Tests zur kognitiven Geschwindigkeit und zur Gedächtnisfunktion verdeutlicht werden.



**Abbildung 46:** Darstellung der ermittelten Quotienten für die Einzeltests der kognitiven Geschwindigkeit. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben. ZVT: Zahlen-Verbindungs-Test; Laby: Labyrinth-Test; FWT: Farb-Wort-Test; ZS: Zahlen-Symbol-Test.



**Abbildung 47:** Darstellung der ermittelten Quotienten für die Einzeltests der Gedächtnisfunktion. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.  
 WLFR: Wortliste, unmittelbare freie Reproduktion. WLWE: Wortliste, verzögertes Wiedererkennen. WLSUM: Wortliste, Summe aus WLFR und WLWE. ZN: Zahlen-Nachsprechen. BT: Bilder-Test. FT: Figuren-Test. WP: Wort-Paare. LL: Latentes Lernen.



**Abbildung 48:** Zusammenstellung der Quotienten für die Einzeltests der kognitiven Geschwindigkeit und die Einzeltests der Gedächtnisfunktion; zusätzlich Darstellung der Quotienten für WR, BDI und RWT. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

WR: Wort-Reihen (Wortschatz-Test); ZVT: Zahlen-Verbindungs-Test; Laby: Labyrinth-Test; FWT: Farb-Wort-Test; ZS: Zahlen-Symbol-Test; WLFR: Wortliste, unmittelbare freie Reproduktion; WLWE: Wortliste, verzögertes Wiedererkennen; WLSUM: Wortliste, Summe aus WLFR und WLWE; ZN: Zahlen-Nachsprechen; BT: Bilder-Test; FT: Figuren-Test; WP: Wort-Paare; LL: Latentes Lernen; BDI: Beck-Depressions-Inventar; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test.

Wie zuvor erwähnt, erreichten bei der kognitiven Geschwindigkeit fast alle Tests im Einzelnen ein deutliches Signifikanzniveau. In der Gedächtnisfunktion zeigt sich lediglich das verzögerte Wiedererkennen im Test „Wortliste“ (WLWE) signifikant. Auch hier kam es zu einer Verbesserung des einzelnen Tests nach der Einlage eines Stents.

Letztendlich konnten jedoch in der Gesamtsumme der kognitiven Leistungen nur die Tests zur kognitiven Geschwindigkeit eine Signifikanz erreichen, die Tests zur Erfassung der Gedächtnisfunktion blieben ohne signifikantes Ergebnis.

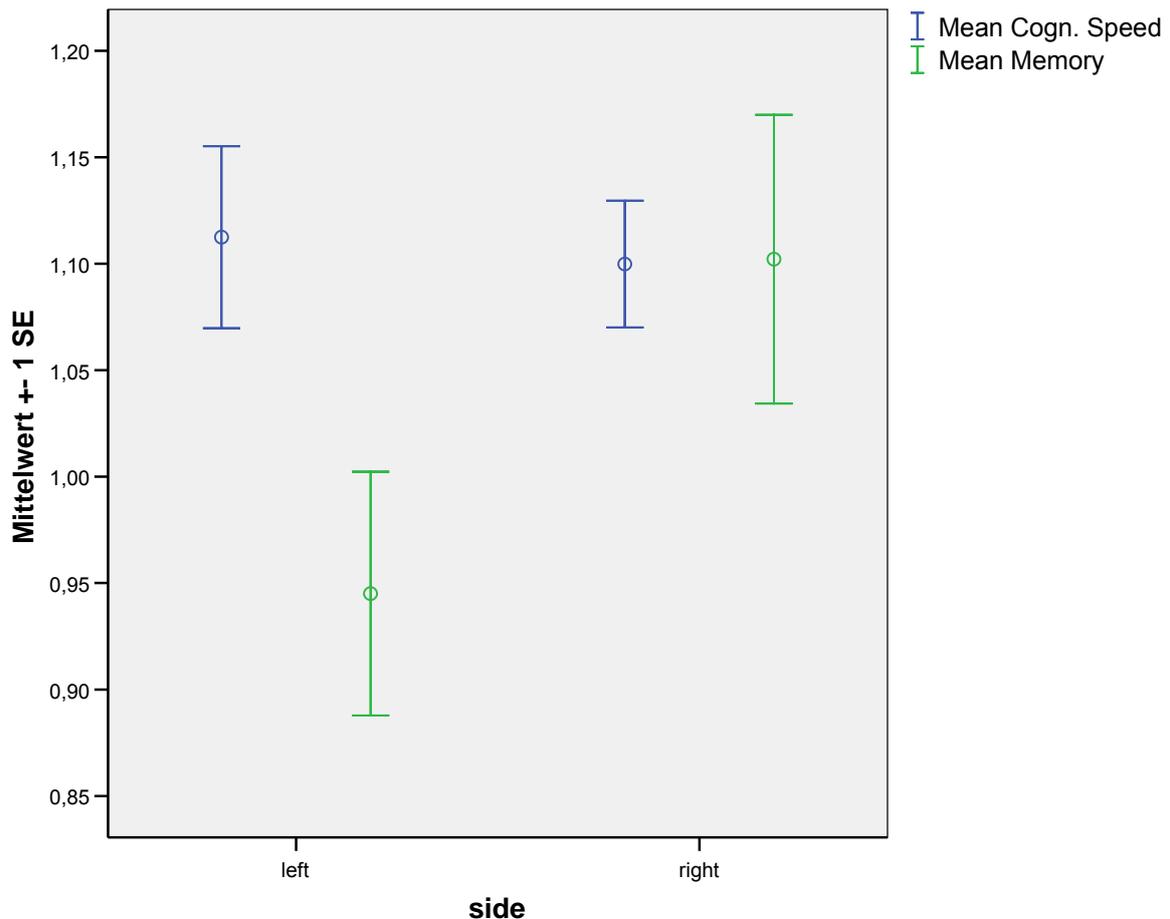
	constant 1 - WR quotient	constant 1 - ZVT quotient	constant 1 - Laby quotient	constant 1 - FWT I quotient	constant 1 - II quotient	constant 1 - III quotient
Z	-,990	-,453	-2,312	-1,297	-1,144	-2,784
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,322	,651	,021	,194	,253	,005

constant 1 - IV quotient	constant 1 - ZS quotient	constant 1 - WLFR quotient	constant 1 - WLWE quotient	constant 1 - WLSUM quotient	constant 1 - ZN quotient	constant 1 - BT quotient
-2,833	-1,532	-,555	-2,805	-1,256	-,248	-,391
,005	,125	,579	,005	,209	,804	,696

constant 1 - FT quotient	constant 1 - WP quotient	constant 1 - LL quotient	constant 1 - BDI quotient	constant 1 - RWT 1 quotient	constant 1 - RWT 2 quotient	constant 1 - RWT 3 quotient	constant 1 - RWT 4 quotient
-,420	-,543	-1,386	-,661	-1,075	-1,001	-1,659	-1,290
,674	,587	,166	,509	,283	,317	,097	,197

**Abbildung 49:** Darstellung der Quotienten der durchgeführten Einzeltests. WR: Wort-Reihen (Wortschatz-Test); ZVT: Zahlen-Verbindungs-Test; Laby: Labyrinth-Test; FWT: Farb-Wort-Test; ZS: Zahlen-Symbol-Test. WLFR: Wortliste, unmittelbare freie Reproduktion; WLWE: Wortliste, verzögertes Wiedererkennen; WLSUM: Wortliste, Summe aus WLFR und WLWE; ZN: Zahlen-Nachsprechen; BT: Bilder-Test; FT: Figuren-Test; WP: Wort-Paare; LL: Latentes Lernen; BDI: Beck-Depressions-Inventar; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test.

Des Weiteren wurde bei den in die Studie eingeschlossenen 41 Patienten untersucht, ob es zu einer Zunahme entweder der kognitiven Geschwindigkeit oder der Gedächtnisfunktion kommt, wenn man die ausgewerteten Daten in Abhängigkeit zu der gestenteten Seite bringt. Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, so dass es keinen Einfluss zu haben scheint, ob der Stent in der rechten oder linken Arteria carotis interna platziert wird.



**Abbildung 50:** Darstellung der Abhängigkeit von kognitiver Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion zur gestenteten Seite. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

Um in einer weiteren Betrachtung die Abhängigkeit der kognitiven Funktionen bezüglich des Geschlechtes und des Alters aufzuzeigen, wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. In dieser konnte keine Veränderung festgestellt werden.

Bei der Durchführung einer univariaten Varianzanalyse hinsichtlich der mittleren Quotienten der kognitiven Geschwindigkeit und der Gedächtnisfunktion zeigte sich keine Korrelation der Verbesserung der Quotienten, die mit dem Alter der Patienten zusammenhängen.

Abhängige Variable: Mean Cogn. Speed

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	,159	5	,032	1,121	,370
Konstanter Term	,894	1	,894	31,543	,000
Alter	,063	1	,063	2,227	,146
Perfplus	,021	1	,021	,724	,401
Geschl	,038	1	,038	1,344	,255
side	,035	1	,035	1,235	,275
Geschl * side	,042	1	,042	1,495	,231
Fehler	,878	31	,028		
Gesamt	47,350	37			
Korrigierte Gesamtvariation	1,037	36			

**Abbildung 51:** Abhängigkeit der kognitiven Geschwindigkeit von Geschlecht, Alter und gestenteter Seite. Es bestehen keine signifikanten Differenzen in der untersuchten Population.

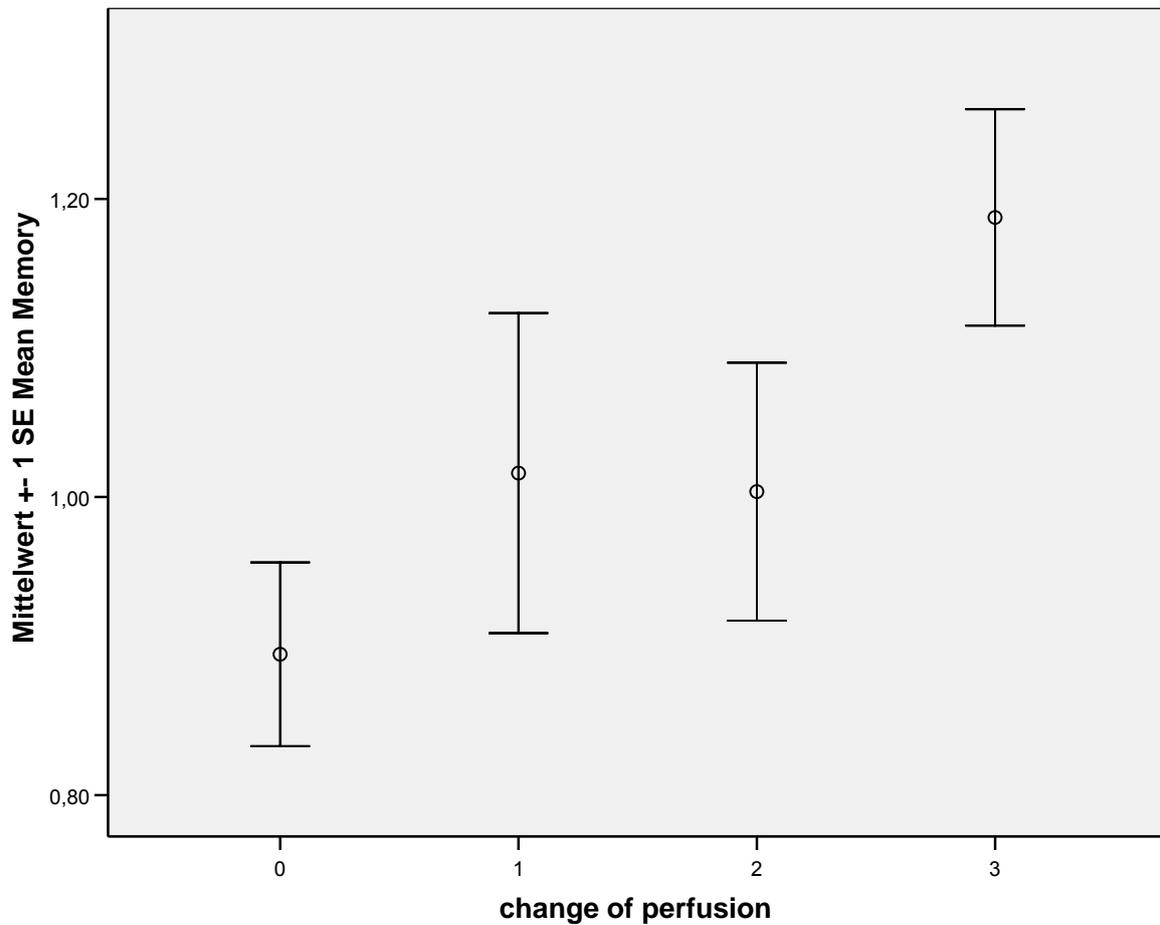
Abhängige Variable: Mean Memory

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	,365	5	,073	1,035	,415
Konstanter Term	,209	1	,209	2,962	,095
Alter	,009	1	,009	,130	,721
Perfplus	,257	1	,257	3,645	,066
Geschl	,034	1	,034	,477	,495
side	,009	1	,009	,124	,727
Geschl * side	,003	1	,003	,048	,828
Fehler	2,189	31	,071		
Gesamt	41,413	37			
Korrigierte Gesamtvariation	2,554	36			

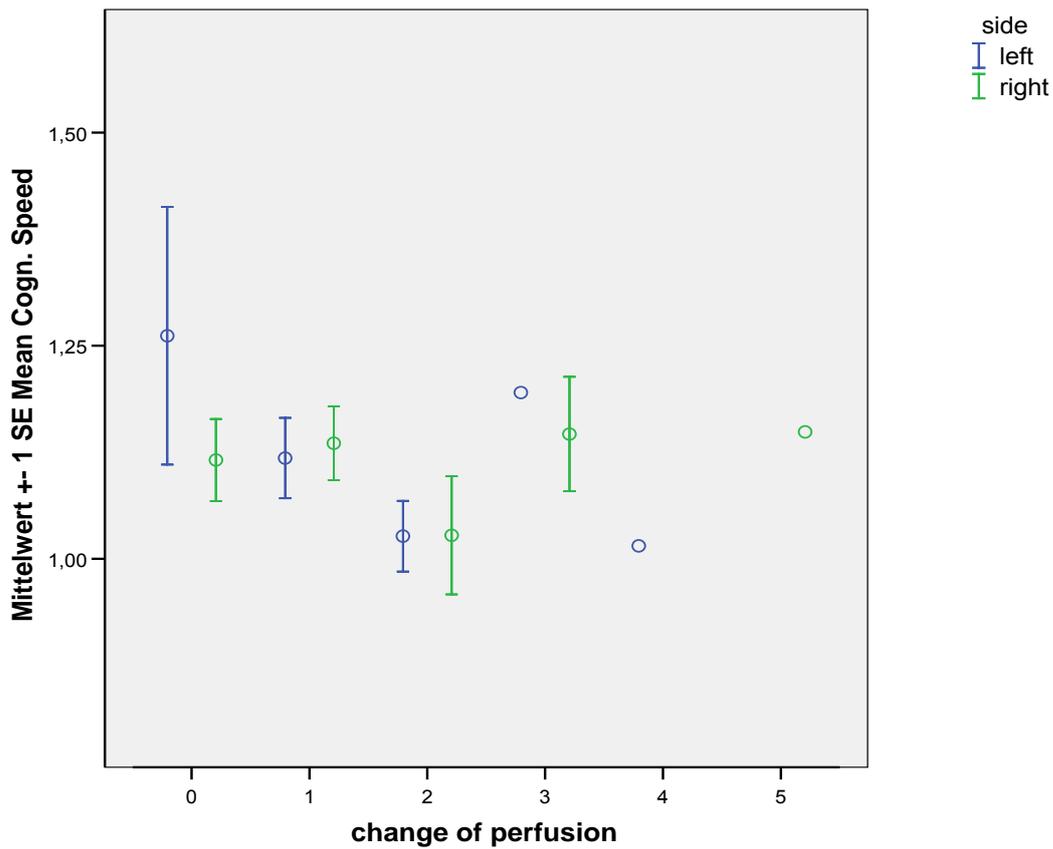
**Abbildung 52:** Abhängigkeit der Gedächtnisfunktion von Geschlecht, Alter und gestenteter Seite. Es finden sich keine signifikanten Differenzen in der untersuchten Population.

Anschließend wurde ebenfalls noch eine semiquantitative Untersuchung der Hirnperfusion durchgeführt. Dazu wurden die sich in der Bildgebung zeigenden Veränderungen der Perfusion in 3 Kategorien eingeteilt (Gegenstand einer laufenden Dissertation unter der Leitung von Frau PD Dr. I. Q. Grunwald). Kategorie 0 bedeutete keine Verbesserung, Kategorie 1 eine geringgradige Verbesserung, Kategorie 2 eine mittelmäßige Verbesserung und Kategorie 3 eine starke Verbesserung. In der genaueren Betrachtung zeigte sich hier keine positive Korrelation bezüglich einer Zunahme der Hirnperfusion und der kognitiven Geschwindigkeit. Erstaunlicherweise zeigte sich jedoch eine Korrelation zwischen der Zunahme der Hirnperfusion und der Gedächtnisfunktion (Daten nicht detailliert

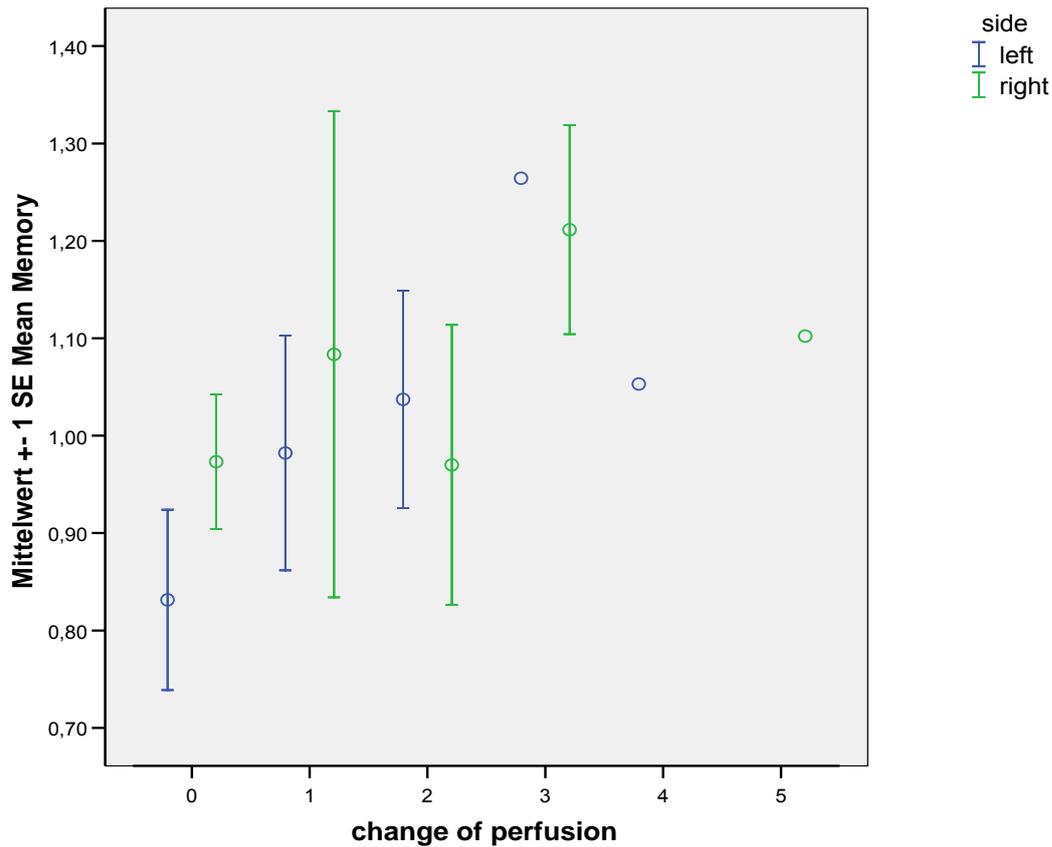
dargestellt und Inhalt einer anderen Dissertation).



**Abbildung 53:** Abhängigkeit der Gedächtnisfunktion von der Veränderung der Hirnperfusion. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben. Es besteht eine Relation zwischen der Zunahme der Hirnperfusion und der Gedächtnisfunktion (Daten nicht detailliert gezeigt und Inhalt einer weiteren Dissertation unter der Leitung von Frau PD Dr. I. Q. Grunwald).



**Abbildung 54:** Abhängigkeit der kognitiven Geschwindigkeit von der Hirnperfusion sowohl für die Stenteinlage auf der rechten als auch auf der linken Seite. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der Hirnperfusion und der Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit gezeigt werden. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

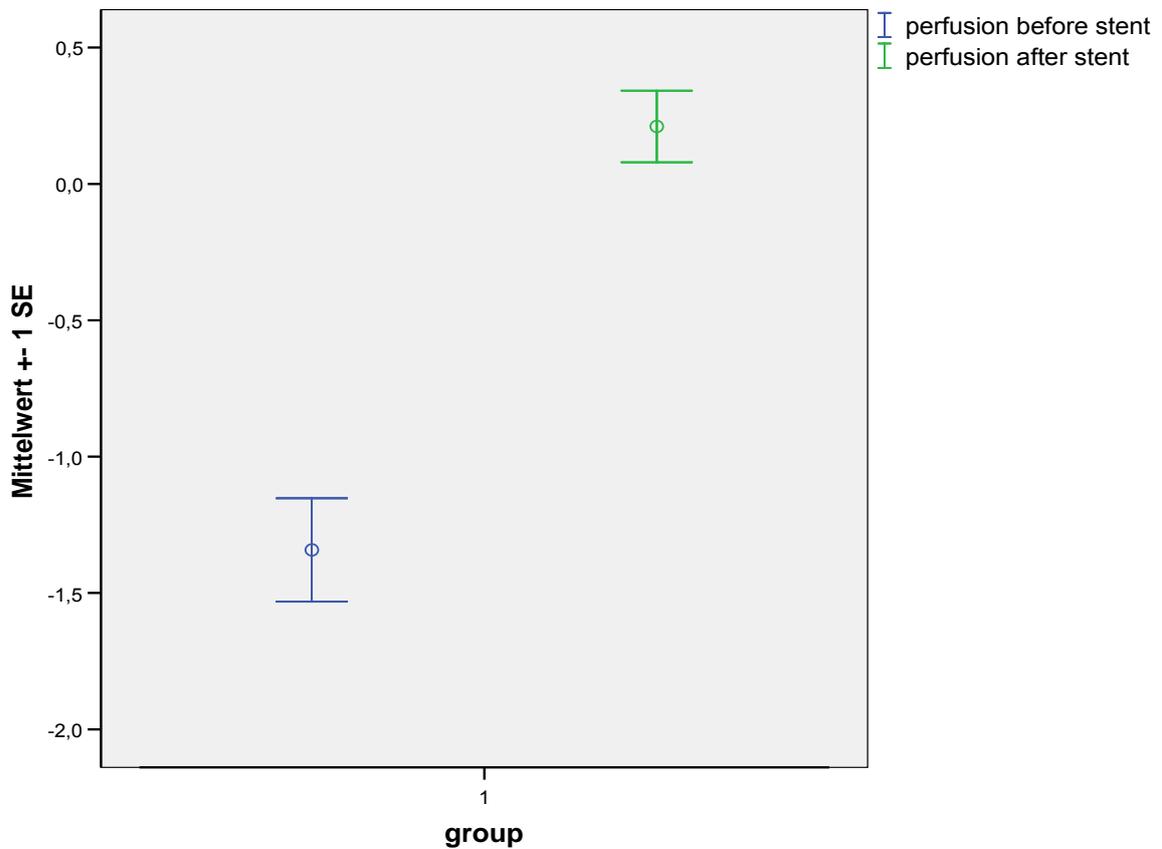


**Abbildung 55:** Abhängigkeit der Gedächtnisfunktion von der Hirnperfusion sowohl für die Stenteinlage auf der rechten als auch auf der linken Seite. Ein Zusammenhang von Hirnperfuisionsverbesserung und Veränderung der Gedächtnisfunktion konnte nachgewiesen werden. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

Beim Vergleich der Hirnperfusion vor und nach dem interventionellen Eingriff konnte eine hochsignifikante Verbesserung nach dem Stenting nachgewiesen werden ( $p = 0.000029$ ).

	perfusion after stent - perfusion before stent
Z	-4,675
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,00000295

**Abbildung 56:** Signifikanz der Perfusion nach Intervention



**Abbildung 57:** Darstellung der Perfusion vor und nach dem interventionellen Eingriff. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben.

Es zeigte sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem Stenosegrad der gestenteten Seite und der Veränderung der Perfusion postinterventionell.

## 5. Diskussion

Der Einfluss der zerebralen Hypoperfusion auf die zerebrale Funktion ist derzeit Gegenstand unterschiedlicher klinischer Untersuchungen. Eine akute Hypoperfusion kann Schwindel, Sehstörungen, Bewusstseinsverlust, aber auch eine verminderte Gedächtnisleistung bewirken (Duus, 1983). Nach Wiederherstellung der Perfusion sind diese Symptome akut rückläufig. Bei einer Stenose der Arteria carotis interna kommt es zu einer chronischen Minderperfusion der betroffenen Hemisphäre (Masuhr et al., 2007). Dies konnte auch in unserem Patientengut beobachtet werden. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass je höher der Stenosegrad war, desto stärker ausgeprägt war das Perfusionsdefizit und desto stärker war die Verbesserung der Perfusion nach Stenting. Wir können hierbei nicht ausschließen, dass zusätzliche Faktoren wie vorbestehende Veränderungen der weißen Substanz, z. B. eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, die kardiale Situation, sowie Thromboembolien und Komorbiditäten ebenfalls entscheidend dazu beitragen, ob es zu einer Veränderung der kognitiven Funktion kommt. Zusätzlich zur Minderdurchblutung können bei der arteriosklerotischen Erkrankung der Arteria carotis interna durch episodische Abgänge von thrombus- oder cholesterinhaltigem Material Mikroinfarkte im Hirngewebe entstehen (Klijn et al., 1997). Transkranielle Doppler-Studien konnten spontane Mikroembolien in 21-60% der Patienten mit dokumentierter Karotisstenose nachweisen (Siebler et al., 1994; Babikian et al., 1997; Del Sette et al., 1997; Droste et al., 1997; Wijman et al., 1998). Auch transhemisphärische Mikroembolien, die auf der kontralateralen Seite der Stenose liegen, wurden beschrieben (Georgiadis et al., 1993). So konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung der Stenose, sei es durch Karotisendarteriektomie, Stentangioplastie oder medikamentös, auch zu einer signifikanten Reduktion der Mikroembolien auf der kontralateralen Seite führt (Finklestein et al., 1980; Georgiadis et al., 1993).

In der Tat konnten Droste et al. (Droste et al., 1997) bis zu 142 mikroembolische Signale (HITS) pro Stunde bei Patienten mit hochgradigen Karotisstenosen und vorausgegangener transitorischer ischämischer Attacke aufzeichnen. Diese Ereignisse sind jedoch meistens symptomlos (Heyer et al., 2006), ihr Stellenwert wird kontrovers diskutiert. Transiente Symptome können von Patienten insbesondere während des Schlafens unbemerkt bleiben (Norris et al., 1992). Ein höheres Patientenalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder eine Erkrankung der

kleinen Gefäße scheinen die Anfälligkeit des Gehirns für Mikroembolien zu erhöhen (Rapp et al., 2000). Des Weiteren gibt es eine Größenabhängigkeit: größere Mikroembolien verursachen auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome.

Aufgrund dessen wurden zum Ausschluss wichtiger Vorläsionen und um eine klinisch homogene Studienpopulation zu betrachten, in unser Patientengut nur asymptomatische Patienten eingeschlossen. Zusätzlich durften bei den Patienten keine frischen Ischämien in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) nachweisbar sein. Ein vorbestehendes Defizit durch ischämische Veränderungen (DWI-Läsionen) hätte schließlich im weiteren Verlauf zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen können. Postinterventionell wurden die Patienten erneut mittels diffusionsgewichteter Bildgebung nachuntersucht, um auch stumme Ischämien, d.h. vom Patienten nicht bemerkte Ischämien, auszuschließen. Weiterhin wurde eine klinisch neurologische Untersuchung von einem klinikinternen, unabhängigen Neurologen durchgeführt. Keiner der Patienten wies neurologische Veränderungen vor der Platzierung des Stents auf. Die detektierten Mikroembolien wurden nach Anzahl und Größe aufgezeichnet. In unserer Studie kam es in 34% der Patienten zu neuen Läsionen. Diese Prozentzahl ist vergleichbar mit anderen Studien nach Karotisstentangioplastie, z.B. geben Cosottini et al. in 30% der Patienten und Rosenkranz et al. in 22% der Patienten neu aufgetretene Mikroembolien in ihren Studien an (Cosottini et al., 2005; Rosenkranz et al., 2006). Der Stellenwert dieser Mikroembolien ist noch unklar. Einige Autoren spekulieren, dass embolische Fragmente einen inflammatorischen Prozess schüren, welcher verspätet in einer Fibrose enden kann (Gore et al., 1964; Kassirer, 1969). Diese Phänomene könnten eine verspätete Verschlechterung der kognitiven Funktion erklären, wie sie bei Patienten mit Koronararterien-Bypass beobachtet wurde (Newman et al., 2001). Purandare et al. (Purandare et al., 2006) vermuteten, dass zerebrale Embolien grundlegend für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz oder gar einer vaskulären Demenz verantwortlich sein können.

Um eine validierte Aussage über eine mögliche Veränderung der kognitiven Funktionen nach Implantation eines Stents treffen zu können, ist daher eine diffusionsgewichtete Bildgebung unerlässlich, um vorhandene Läsionen zu erfassen. Dies ist ein Manko vorangegangener Studien. Auch wir können nicht ausschließen, dass das Auftreten frischer Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung zu

einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen nach Stentimplantation führte. Das Auftreten der frischen Herde beeinflusste jedoch nicht die offensichtliche Verbesserung bezüglich der kognitiven Geschwindigkeit. Größere Zahlen wären notwendig, um den Einfluss dieser Läsionen auf die kognitiven Funktionen zu evaluieren. Wir vermuten einen Zusammenhang zwischen der chronischen Minderdurchblutung und den kognitiven Funktionen. Mehrere Studien an Ratten demonstrierten, dass eine Minderdurchblutung des Gehirns zu einer Veränderung der kognitiven Funktionen noch nach 1-6 Wochen nach Verschluss der Arteria carotis führen kann (Ni et al., 1994; Pappas et al., 1996; Tanaka et al., 1996; Nanri et al., 1998; Wang et al., 2000; Sopala et al., 2001). In diesen Studien trat die Verminderung der Hirnleistung auf, bevor es zu einer sichtbaren Schädigung des Hippocampus kam, was erneut zeigt, dass es auch ohne einfach morphologisch fassbare Zellschädigung zu einer Verminderung der kognitiven Funktionen kommen kann. Odano et al (Odano et al., 1995) zeigten, dass Zellen über einige Zeit in einem hypometabolischen Zustand existieren können. Wenn Zellen über einen längeren Zeitraum einem Zustand der chronischen Minderdurchblutung ausgesetzt sind, resultiert die Frage, ob es nach Verbesserung der Perfusion wieder zu einer Normalisierung des Metabolismus kommen kann. Das klinische Korrelat wäre dann eine Verbesserung der zerebralen, z. B. der kognitiven Leistung (Lal, 2007), wie sie in einigen Studien nach Karotisendarteriektomie beschrieben wurde. Lunn et al (Lunn et al., 1999) führten eine systemische Literaturanalyse zu Studien der kognitiven Funktionen nach Karotisendarteriektomie durch und fanden bei 16 der 28 betrachteten Studien eine Verbesserung.

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine etablierten Studien, welche die kognitiven Veränderungen nach Stentangioplastie der Arteria carotis interna untersuchen. Eine Verbesserung der kognitiven Funktion setzt eine präoperative kognitive Leistungseinschränkung voraus. Mofakhar et al (Mofakhar et al., 2005) zeigten bei 79% ihrer untersuchten Patienten (15 von 19 Patienten) eine Verbesserung der kognitiven Funktionen. Allerdings handelte es sich bei den 21 platzierten Stents nur bei 10 Stents um solche, die in die extrakranielle Arteria carotis interna eingebracht wurden. Weitere 4 Stents wurden in die intrakranielle Arteria carotis, weitere 7 Stents in die extra- und intrakranielle Arteria vertebrobasilaris implantiert. Dies zeigt eine nicht homogene Lokalisation der durchgeführten Interventionen. Die Patientendaten wurden retrospektiv aus den Akten entnommen und es wurde zusätzlich nicht

zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden. Auch bezüglich der Nachuntersuchung zeigte sich eine stark variable Zeitspanne von 3 bis 14 Monaten (durchschnittlich 6 Monate). Die Evaluierung der kognitiven Veränderungen wurde anhand von Telefoninterviews durchgeführt. Die Patienten oder ihre Angehörigen wurden anhand von Fragebögen nach einer Verbesserung der kognitiven Funktionen befragt. Diese Einschätzung kann nur subjektiv sein. Eine Evaluierung der Stimmungslage der Patienten, um eine mögliche depressive Symptomatik ausschließen zu können, sowie ein Demenzscreening fanden in der genannten Untersuchung nicht statt.

In unserer Studie handelt es sich um eine prospektive Studie mit einer homogenen Patientengruppe. Alle Patienten waren Rechtshänder und zeigten eine asymptomatische Karotisstenose. Zu den ausgewählten Untersuchungskriterien gehörten sowohl die Aufmerksamkeit, verbale und visuelle Gedächtnisfunktion, sowie motorische Abläufe und psychomotorische Fähigkeiten. Die Durchführung der neuropsychologischen Testung, inklusive der Tests zur Ermittlung der Ausschlusskriterien, wurde auf einen Zeitraum von etwa 45 Minuten beschränkt. Die Testung umfasste die Funktionen der kognitiven Geschwindigkeit. In einer parallel durchgeführten Arbeit wurden die gleichen Patienten bezüglich der Gedächtnisleistung getestet. Um einen Lerneffekt auszuschließen, verwendeten wir parallele Testformen, das bedeutet, dass die gleichen Verfahren zur Messung eines bestimmten Aspektes der kognitiven Funktion angewendet wurden, jedoch unterschiedliche Testsymbole bzw. Testaufbauten bei der eigentlichen Messung verwendet wurden. Eine Demenz wurde mittels Mini-Mental-Status-Test ausgeschlossen. Keiner unserer Patienten zeigte Symptome einer Depression. Dies wurde sowohl vor als auch nach der Stentangioplastie durch die Durchführung des Beck-Depressions-Inventars aufgezeigt.

Dieses scheint auch im Hinblick auf eine von Mlekusch et al. (Mlekusch et al., 2006) durchgeführte Studie, bei der es um Veränderungen depressiver Symptome nach Stenting ging, relevant zu sein. 33.6% der Patienten waren vor der Intervention depressiv, die Anzahl verringerte sich auf 9.8% postinterventionell. Die Kontrollgruppe der Studie, die von Patienten mit einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) gebildet und bei denen eine perkutane transluminale Angioplastie der Becken-Bein-Arterien durchgeführt wurde, zeigte

keine Veränderungen. De la Torre et al. (de la Torre et al., 1993) führten bei Ratten eine bilaterale Ligatur der Arteria carotis communis und der linken Arteria subclavia durch. Dies führte zu ausgedehnten Schäden im Bereich des Hippocampus. Bei 3 Gruppen wurden nach einer, nach 2 oder nach 3 Wochen die Ligaturen entfernt. Bei einer weiteren Gruppe blieben die Ligaturen während der ganzen Zeit bestehen. Nach 9 Wochen wurden alle 4 Gruppen bezüglich ihrer kognitiven Funktionen getestet. Der zerebrale Blutfluss (CBF) wurde bestimmt, sowie eine histopathologische Untersuchung durchgeführt. Bei den 3 Gruppen mit Wiedereröffnung der Gefäße kam es in allen Fällen zu einer Normalisierung des zerebralen Blutvolumens. Die Gruppe, bei der die Ligaturen durchgehend bestanden, zeigte eine signifikante Verminderung des zerebralen Blutflusses. Die nach einer Woche eröffnete Gruppe führte die kognitiven Tests im Gegensatz zu den anderen Gruppen mit guten Ergebnissen durch. Histopathologisch zeigten die nach einer oder nach 2 Wochen wieder eröffneten Gruppen weniger neuronale Schädigungen und weniger Hypotrophien der Astrozyten als die Vergleichsgruppen. Die Studie lässt vermuten, dass neuronale Zellen über einen längeren Zeitraum in einem reversiblen Stadium der chronischen Ischämie existieren können.

In unserer Studie wiesen nicht alle Patienten die gleichen Veränderungen der kognitiven Funktionen auf. Auffällig war insbesondere, dass es bei Patienten mit initial schlechten Ausgangswerten nur zu einer geringeren Verbesserung der kognitiven Funktionen kam. Dies lässt sich dadurch erklären, dass wohl 4 hämodynamische Parameter die Hirnfunktion nach Hypoperfusion bei Verengung der Arteria carotis beeinflussen. Diese sind das Ausmaß der Minderperfusion, die Dauer der Minderperfusion, der Zeitraum des Verschlusses (akut vs. chronisch) und die Größe des minderperfundierten Hirnareals unter Berücksichtigung der Kollateralversorgung.

Eine alleinige Betrachtung der einzelnen Tests führte aufgrund der hohen Varianz der Einzeltests auch in unserem Patientenkollektiv nicht zu einer signifikanten Steigerung einzelner kognitiver Leistungen. Um dieser Varianz entgegen zu wirken und um eine Normierung der Daten zu erreichen, wurde ein verhältnismäßiger Vergleich, also kein Vergleich der absoluten Werte, durchgeführt. So wurde bei den Tests zur kognitiven Geschwindigkeit zur Berechnung des Quotienten der Wert der Testung vor dem interventionellen Eingriff durch den Wert der Testung nach dem Eingriff dividiert, da hier ein schnelles Tempo (weniger Sekunden) ein besseres

Testergebnis bedeutete. Bei den Tests zur Gedächtnisfunktion war dies genau umgekehrt. Je mehr Items erinnert wurden, umso besser war der Test verlaufen. Hier wurden die Testwerte nach der Stentimplantation durch die präinterventionellen Testwerte geteilt. Durch die Bildung der Quotienten war es nun möglich, die Tests zusammenzufassen und zu vergleichen, um dadurch die Möglichkeit zu erhalten, eine Gesamtsignifikanz herauszufinden. Alle Werte wurden auf diese Weise auf 1 normiert, das heißt, alle Werte, die auf der 1 entsprechenden Linie liegen, zeigen keine Veränderung. Unter Verwendung eines nicht parametrischen Wilcoxon-Tests ergab sich beim Vergleich der gemittelten Quotienten der kognitiven Geschwindigkeit und der Gedächtnisfunktion gegenüber 1, dass sich die kognitive Geschwindigkeit im Kollektiv der gestenteten Patienten signifikant unterschied ( $p < 0,0001$ ). Die Gedächtnisfunktion hingegen zeigte sich nicht unterschiedlich ( $p = 0.8$ ).

Marshall et al. (Marshall et al., 2001) führten Ballonokklusionen der Arteria carotis bei Menschen durch. Die Patienten sollten alle 10 bis 13 Sekunden einen Knopf drücken. Das Ausmaß der Konzentrationsabnahme korrelierte mit der Abruptheit des Karotisverschlusses und dem Ausmaß der Reduktion des zerebralen Blutflusses. Eine Gruppe mit einem mittleren zerebralen Blutfluss von 47 ml/100 g/min konnte den Test bis zum Ende durchführen. Eine zweite Gruppe mit einem niedrigeren zerebralen Blutfluss von 37 ml/100 g/min zeigte zunächst eine Abnahme der Aufmerksamkeit, welche sich jedoch nach wenigen Minuten trotz weiterem Karotisverschluss erholte. Eine dritte Gruppe mit einem noch geringeren zentralen Blutfluss von 27 ml/100 g/min konnte die Aufgabe nicht durchführen.

Dieses Experiment zeigt, dass sowohl der zeitliche Verlauf als auch das Ausmaß der Reduktion des zentralen Blutflusses eine Auswirkung auf die kognitive Funktion haben. Bei der chronischen Ischämie durch eine Hypoperfusion arbeitete die Zeit gegen eine neuronale Adaptation. Eine Zellschädigung war somit irreversibel.

Ohta et al. (Ohta et al., 1997) zeigten, dass ein größeres minderperfundiertes Hirnareal auch mit größeren hippocampalen Schädigungen und erhöhter kognitiver Beeinträchtigung verbunden war.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur eine Studie, welche Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit mit der zerebralen Durchblutung nach Stentimplantation in Verbindung bringt (Moftakhar et al., 2005). Allerdings wurden hier verschiedene bildgebende Auswertmodalitäten verwendet (Magnetresonanztomographie (MRT)- oder Computertomographie (CT)-Protokolle mit MR-Angiographie und MR-Perfusion

und/oder CT-Angiographie und CT-Perfusion). Bei der Kontrolle prä- und postinterventionell wurde bei den einzelnen Patienten jeweils ein anderes Untersuchungsverfahren angewendet, was die Vergleichbarkeit beeinträchtigt, zumal nur bei der MR-Perfusion eine Evaluierung des gesamten Hirnparenchyms möglich ist.

Beim Menschen hängt das Volumen der Minderperfusion direkt von der Effizienz des Gefäßsystems des Circulus vitiosus ab. Je besser die Kollateralisation, umso weniger wahrscheinlich ist die Irreversibilität durch eine chronische Ischämie (Grunwald et al., 2008). 14 der 41 von uns untersuchten Patienten (34%) hatten eine mehr als 70%ige Stenose (Mittelwert 86.8%) der kontralateralen Arteria carotis interna. In unserer Studie konnte keine Abhängigkeit zu einer kontralateralen Stenose festgestellt werden. Dieses kann jedoch an den geringen Patientenzahlen liegen.

Zusammenfassend scheint - möglicherweise stark vereinfacht als Synthese sehr heterogener experimenteller und klinischer Daten - eine Ischämie eher irreversibel, wenn die Neuronen über eine längere Zeit minderperfundiert sind, die Minderperfusion ausgeprägter ist, ein größeres Hirnareal betroffen ist, oder es sich um ein akutes Ereignis handelt. Weitere Studien zur Hirnperfusion mit Hilfe der Computertomographie, der Darstellung der Perfusion in der Magnetresonanztomographie, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Photonen-Emissions-Computertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) sollten folgen. Des Weiteren müssen Kofaktoren, wie vorangegangene zerebrale Infarkte, chronische Herz- und Systemerkrankungen oder primäre neurodegenerative Prozesse in Untersuchungen mit einbezogen werden, wenn es um Veränderungen der kognitiven Funktionen geht. Die chronische Ischämie ist ein progressiver dynamischer Prozess, der sich mit Veränderungen der kognitiven Funktionen äußern kann, wenn eine länger andauernde Hypoperfusion besteht.

Die signifikante Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit in unserer Studie nach Stentangioplastie lässt vermuten, dass die minderperfundierten Zellen ihre Funktion wieder aufnehmen können.

Alle bisher veröffentlichten Studien unterschieden nicht zwischen Tests zur kognitiven Geschwindigkeit und zur Gedächtnisfunktion. Die hohe Signifikanz bestärkt uns in der Annahme, dass hier zwei komplett unterschiedliche Mechanismen

zum Tragen kommen. So scheint die Stentangioplastie vor allem zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeit, des „arousals“ zu führen. Dies wird durch eine jüngst veröffentlichte Studie zu kognitiven Veränderungen nach Stentangioplastie mittels funktioneller MR-Bildgebung bestätigt (International Course on Carotid Angioplasty and other Cerebrovascular Interventions (ICCA) Frankfurt, 2008). Hier konnte nach Stentangioplastie eine signifikant erhöhte Aktivierung im anterioren Cingulum (ACC) festgestellt werden, welches dem Zentrum für Aufmerksamkeitsprozesse entspricht.

## 6. Schlussfolgerung

Die endovaskuläre Behandlung von hochgradigen Stenosen der Arteria carotis interna mittels Stentangioplastie führte zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit. Ziel weiterer Studien wird es nun sein, Korrelationen zur Hirnmorphologie sowie zur Änderung der zerebralen Perfusion herzustellen und das kognitive Profil von Patienten mit arteriosklerotischer Erkrankung der Arteria carotis interna aufzuzeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
- Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Spanel - Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG (2007) Anatomie. Georg Thieme, Stuttgart New York, 1165-1173
- Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, et al. (1997) Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events. *Stroke* 28 (7): 1314-8
- Bäuml G (1985) Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
- Baldwin ZK, Meyerson SL, Skelly CL, McKinsey JF, Bassiouny HS, MacDonald RL, Gewertz RL, Schwartz LB (2000) Estimating the contemporary in-hospital costs of carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 14: 210-215
- Baumgartner RW (2005) Abklärung von Karotisstenose und -verschluss. *Kardiovask Med* 8:270-8
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571
- Beck AT, Rial WY, Rickets K (1974) Short form of depression inventory: Cross-validation. *Psychol Rep* 34 (3): 1184-1186
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 8 (1): 77-100. Deutsche Bearbeitung : Hautzinger M et al. (1995) Hogrefe, Göttingen
- Berger, K (2001) Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss WD: *Der Schlaganfall*. Steinkopff Verlag, Darmstadt
- Berger M, Hecht H (2004) Psychische Erkrankungen. *Klinik und Therapie*. 2. Auflage. Urban & Fischer, München Jena: 302-304, 332-341
- Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, Curtiss LK, Corr M, Witztum JL (2004) IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 114:427-37.
- Bohner G (2005) *Stroke Imaging: Praktische Durchführung*. Sonderdruck aus VISIONS Ausgabe 12. TOSHIBA Lunchsymposium, DRG-Kongress, Berlin

- Bollinger A, Franzeck U, Hoffmann U (1996) Zur Geschichte der Doppler-Sonographie. *Ultraschall Klin Prax* (10): 192-204
- Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1996) Stroke incidence, prevalence and survival secular trends in Rochester, Minnesota. *Stroke* 27: 373-380
- Bushnell C (1997) *Sex and the city*. 1<sup>st</sup> ed., Warner, Clayton, Victoria, Australia
- Chapuis F (1959) *Der Labyrinth-Test*. Bern: Huber.
- 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
- Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, Kamm RD, García-Cardena G, Gimbrone MA Jr (2004) Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14871-6.
- de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Pappas BA, Richard MT (1993) Brain blood flow restoration `rescues` chronically damaged rat CA1 neurons. *Brain Res* 623 (1): 6-15
- Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Grandolfo C (1997) Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke* 28 (7): 1311-3
- Denzel C, Balzer K et al. (2005) Imaging techniques for showing the morphology and surface structure of extracranial internal carotid plaques. *Deutsche medizinische Wochenschrift*: 1267-1272
- Diehl RR (2002) Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound* 16 (1-2), 31-36
- Dinkel A (2006) *Wortschatztest*. Aus: Berth H, Balck F (Hrsg.) *Psychologische Tests für Mediziner*. Nachdruck 2006, Springer Heidelberg: 32
- Droste DW, Hansberg T, Kemény V, Hammel D, Schulte-Altendorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH, Ringelstein EB (1997) Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 28 (12): 2453-6
- Duus P (1983) *Neurologisch-topische Diagnostik*. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart

- 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 Neurology* 7: 893-902
- Erzigkeit H (1992) SKT: Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Weinheim: Beltz Test.
- Etgen T, Röttinger M, Marinoff S, Winbeck K, Sander D (2004) Cerebral infarction combined with extensive contrast medium leakage after coronary angiography. *J Neurol* 251: 1017-1019
- European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group (1991) MRC European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243
- Executive Committee for the asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Assoc* 273: 1421-1428
- Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill - Wilson G, Wesnes K, McCollum CN (2003) Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vas Endovasc Surg* 26 (5): 529-536
- Finklestein S, Kleinman GM, Cuneo R, Baringer JR (1980) Delayed stroke following carotid occlusion. *Neurology* 30 (1): 84-8
- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR (1975) „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 (3): 189-198
- Furie B, Furie BC (2008) Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 359: 938-49
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F (1999) Intraarterial prourokinase for akute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute Cerebral Thromboembolism. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 282: 2003-2011
- Fuster V, Ross R, Topol E (eds) (1996) Atherosclerosis and coronary heart disease. L.-R. Publishers. Philadelphia New York, 25-41

- Georgiadis D, Grosset DG, Lees KR (1993) Transhemispheric passage of microemboli in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. *Stroke* 24 (11): 1664-6
- Gertz HJ, Wolf H, Arendt T (2002) *Vaskuläre Demenz. Der Nervenarzt.* Springer, Berlin Heidelberg: 393-404
- Gleixner C, Müller M, Wirth S (2004/2005) *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis.* 4. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 320-321
- Gore I, McCombs HL, Lindquist RL (1964) Observations on the fate of cholesterol emboli. *J Atheroscler Res* 4: 527-35
- Gray H (2004) *The Anatomical Basis of Medicine and Surgery.* 39<sup>th</sup> ed. Churchill-Livingstone. U.K.
- Gray H, Lewis WH (1918) *Anatomy of the human body.* 20<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger, Philadelphia
- Greelish JP, Mohler ER, Fairman RM (2008) Carotid angioplasty and stenting. UpToDate, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (aufgesucht am 06.10.2008)
- Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C, Roth C, Struffert T, Reith W (2004) Proximale Protektionssysteme bei Karotisstent. *Der Radiologe* 44 (10): 998-1003
- Grunwald IQ, Papanagiotou P, Struffert T, Politi M, Krick C, Romaike BF, Ahlhelm F, Reith W (2007) Reversal of flow during carotid artery stenting: use of the Parodi antiembolism system. *Neuroradiology* 49(3): 237-41
- Grunwald IQ, Papanagiotou P, Roth C, Hartmann KM, Ahlhelm F, Reith W (2008) Behandlung der arteriosklerotischen Erkrankung der A. carotis: Der Karotisstent. *Der Radiologe* 48: 666-672
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgreen N and Toni D, for the ECASS (The European Cooperative Acute Stroke Study) Investigators (2008) Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 359(13): 1317-29
- Hamacher J, Linnemann T, Baumhäkel M, Bernardy K, Schönhofer B (2007) Asthma, COPD, Partnerschaft und Sexualität. In: Schwartz FW, Lingner H, Schultz K. (Hrsg): *Volkskrankheit Asthma/ COPD.* Springer, Heidelberg.

- Häussler B (1996) Epidemiologie des Schlaganfalls. In: Mäurer HC, Diener HC (Hrsg.) Der Schlaganfall. Praxisbezogene, aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation. Thieme, Stuttgart
- Hansson GK (2005) Mechanisms of Disease: Inflammation, atherosclerosis, and coronary disease. *New Engl J Med* 352: 1685-95
- Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff II, Chase NE, Bauer RB (1968) Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites and complications. *JAMA* 203 (11): 961-8
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1995) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Huber, Bern
- Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J, Benvenisty AI, Quest DO, Todd GJ, Lavine S, Solomon RA, Connolly ES Jr. (2006) Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 58 (3): 474-80
- Huber K, Schillinger M, Karnik R, Kerschner K, Unger G, Norman G, Aichinger J (2006) *Journal für Kardiologie* 13 (11-12): 356-363
- Hyde DE, Fox AJ, Gulka I, Kalapos P, Lee DH, Pelz DM, Holdsworth DW (2004) International carotid artery stenosis measurement: comparison of 3D computed rotational angiography and conventional digital subtraction angiography. *Stroke* 35(12): 2776-81
- Iannaccone M, Sitia G, Isogawa M, Marchese P, Castro MG, Lowenstein PR, Chisari FV, Ruggeri ZM, Guidotti LG (2005) Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nat Med* 11(11):1167-9
- Jäger HR, Moore EA, Bynevelt M, Coley S, Mounfield P, Kitchen N, Taylor W (2000) Contrast-enhanced MR angiography in patients with carotid artery stenosis: comparison of two different techniques with an unenhanced 2D time-of-flight sequence. *Neuroradiology* 42(4):240-8
- Jeffrey S (2006) Total US Stroke Costs for 2005-2050 Projected to Reach 2.2 Trillion US Dollar. *Medscape Medical News*. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
- Junqueira LC, Carneiro J (1996) *Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 285-305

- Kaps M, von Reutern GM, Stolz E, von Büdingen HJ (2005) Ultraschall in der Neurologie. Anatomie und Pathologie der Hirngefäßwände. 2. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart New York, 42-45
- Kassirer JP (1969) Atheroembolic renal disease. N Eng J Med 280 (15): 812-8
- Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB (2003) Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. Stroke 34: 813-819
- Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE (1990) Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz
- Kivipelto M, Solomon A (2006) Cerebral embolism and Alzheimer's disease. BMJ 13; 332 (7550): 1104-5
- Kleiman NS, Freedman JE, Tracy PB, Furie BC, Bray PF, Rao SV, Phillips DR, Storey RF, Rusconi CP, French PA, Steinhubl SR, Becker RC (2008) Platelets: developmental biology, physiology, and translatable platforms for preclinical investigation and drug development. Platelets 4:239-51
- Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, van Gijn J (1997) Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. Stroke 28 (10): 2084-93
- Kubale R, Arning C (2004) Significance of Doppler ultrasound procedures for diagnosis of carotid stenoses. Der Radiologe: 946-959
- Lal BK (2007) Cognitive function after carotid artery revascularization. Vasc Endovascular Surg 41(1): 5-13
- Lammer J, Fraedrich G (2006) Kommentare zur SPACE-Studie. Zeitschrift für Gefäßmedizin 3: 29-31
- Larsen J (2005) Stroke Imaging: Grundlagen und Strategien. Sonderdruck aus VISIONS Ausgabe 12. TOSHIBA Lunchsymposium, DRG-Kongress, Berlin
- Lezak MD (1983) Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press. 2<sup>nd</sup> ed. ed.
- Lindgren P, Glader EL, Jönsson B (2008) Utility loss and indirect costs after stroke in Sweden. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 15 (2): 230-233
- Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, Brown MM, Newman SP (1999) Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systemic review of the literature. Cerebrovasc Dis 9 (2): 74-81

- Lusia AJ (2000) Artherosclerosis, Nature 407: 233-241
- McCarron MO, Goldstein LB, Matchar DB (2008) Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. UpToDate, www.uptodate.com (aufgesucht am 06.10.2008)
- Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P (1987) Geographical and secular trends in stroke incidence. Lancet 2: 1196-1200
- Marshall RS, Lazar RM, Pile-Spellman J, Young WL, Duong DH, Joshi S, Ostapkovich N (2001) Recovery of brain function during induced cerebral hypoperfusion. Brain 124 (6): 1208-17
- Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Bergmeier W, Richter T, Lorenz M, Konrad I, Nieswandt B, Gawaz M (2002) A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. J Exp Med 196:887-96.
- Masuhr KF, Neumann M (2007) Duale Reihe Neurologie. 6., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
- Mathias K (1981) Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterienobstruktionen. Angio 3: 47-50
- Mathias K, Jäger H et al (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. Der Radiologe 39: 125-134
- Merten M (2005) Medizinreport. Deutsches Ärzteblatt 102 (16): A 1101, B 927, C 874
- Mlekusch W, Mlekusch I, Minar E, Haumer M, Kopp CW, Ahmadi R, Lehrner J, Schillinger M (2006) Is there improvement of "vascular depression" after carotid artery stent placement? Radiology 244 (1): 317-8
- Möller HJ, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H (2005) Psychiatrie und Psychotherapie. 3. Auflage. Georg Thieme, 185-187, 205, 209-215
- Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB, Hussain S, Rajpal S, Cook T, Geraghty M, Aagaard-Kientitz B, Turski PA, Newman GC (2005) Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. Am J Neuroradiol 26 (7): 1772-1780
- Moll KJ, Moll M (1997) Anatomie-Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog I. Gustav Fischer, Lübeck, Moll KJ, Moll M (1997) Anatomie-Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog I. Gustav Fischer, Lübeck, 315

- Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC (2006) Imaging of akute stroke. *Lancet Neurol* 5(9): 755-68
- Murray CJ, Lopez AD (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1436-42
- Nanri M, Miyake H, Murakami Y, Matsumoto K, Watanabe H (1998) Chronic cerebral hypoperfusion-induced neuropathological changes in rats. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 18 (5): 181-8
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344 (6): 395-402
- Ni J, Ohta H, Matsumoto K, Watanabe H (1994) Progressive cognitive impairment following chronic cerebral hypoperfusion induced by permanent occlusion of bilateral carotid arteries in rats. *Brain Res* 653 (1-2): 231-6
- NINDS The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for ischaemic stroke (1995) *N Engl J Med* 333: 1581-1587
- Norris JW, Zhu CZ (1992) Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke* 23 (4): 483-5
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators NASCET (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl Med* 325: 445-453
- Odano I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N, Ikuta F (1995) A potential use of a <sup>123</sup>I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: comparisons with <sup>14</sup>C-labelled 2- deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nuc Med Commun* 16 (6): 443-6
- Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, Anayama H, Miyamoto M (1997) Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. *Neuroscience* 79 (4): 1039-50
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Oswald WD (1986) Der Zahlen-Verbindungs-Test im höheren Lebensalter. In: Daumenlang K, Sauer J (Hrsg.), *Aspekte psychologischer Forschung*. Hogrefe, Göttingen

- Oswald WD, Fleischmann UM (1982) Das Nürnberger-Alters-Inventar NAI. Testanweisung, Normwerte, Testmaterial. Nürnberg: Universität Erlangen-Nürnberg
- Oswald WD, Fleischmann UM (1999) Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) NAI-Testmaterial und -Textband. 4., unveränderte Auflage. Hogrefe, Göttingen
- Pappas BA, de la Torre JC, Davidson CM, Keyes MT, Fortin T (1996) Chronic reduction of cerebral blood flow in the adult rat: late-emerging CA 1 cell loss and memory dysfunction. *Brain Res* 708 (1-2): 50-8
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M (1997) Dementia three months after stroke. *Stroke* 28: 785-792
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M (1998) Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 29: 75-81
- Prokop M, Waaijer A, Kreuzers S (2004) CT angiography of the carotid arteries *JBR-BTR* 87(1): 23-9
- Provenzale JM (2008) MRI and MRA for evaluation of dissection of craniocerebral arteries: lessons from the medical literature. *Emerg Radiol*
- Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G, McCollum C (2006) Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 332(7550):1119-24.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) (1998)
- *Lancet* 351: 1379-1387
- Rapp JH, Pan XM, Sharp FR, Shah DM, Wille GA, Velez PM, Troyer A, Higashida RT, Saloner D (2000) Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 32 (1): 68-76
- Reith W, Struffert T, Dorenbeck U, Grunwald IQ (2004) Technik und Vorgehensweise beim Karotisstenting. *Der Radiologe* 44: 985-990
- Rokitansky C (ed) (1852) A manual of pathological anatomy. Vol. 4. Sydenham Society London
- Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, Kucinski T, Röther J, Zeumer H, Weiller C, Sliwka U (2006) The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *Am J Neuroradiol* 27: 157-61

- Ross R (1993) "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s". *Nature* 362: 801-809
- Rothwell PM (1994) Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. *Stroke* (25): 2435-2439
- Ruggeri ZM (2002) Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 8(11):1227-34.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA (1997) American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 28: 1507-1517
- Safar P (1993) Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Annals of Emergency Medicine* 22: 324-34
- Satumora S (1959) Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. *J Acoust Soc Jpn* (15): 151-154
- Saver JL (2006) Time is brain – quantified. *Stroke* 37: 263-6
- Schiebler T, Schmidt W, Zilles K (eds) (1999) *Anatomie, Zytologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 8. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 464-468
- Schillinger M, Ahmadi R, Minar E, Stellenwert der Methode der Karotis-Stentangioplastie aus der Sicht des interventionellen Angiologen (2004) *Journal für Kardiologie* 11: 200-205
- Schmidt KH, Metzler P (1992) *Wortschatztest*. Weinheim: Beltz.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U (eds) (2005) *Prometheus Lernatlas der Anatomie, Hals und innere Organe*. Georg Thieme, Stuttgart New York, 11
- Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ (1994) Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44 (4): 615-8
- Sopala M, Danysz W ((2001) Chronic cerebral hypoperfusion in a rat enhances age-related deficits in spatial memory. *J Neural Transm* 108 (12): 1445-56
- Spreen O, Strauss E (1998) *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press
- 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

- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1994) A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 89: 2462-78.
- Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643-662
- Struffert T, Grunwald IQ, Roth C, Reith, W (2004) Behandlung der Karotisstenose. Ein Überblick. *Der Radiologe*: 936-945
- Sundgren PC, Sundén P, Lindgren A, Lanke J, Holtas S, Larsson EM (2002) Carotid artery stenosis: contrast-enhanced MR angiography with two different scan times compared with digital subtraction angiography. *Neuroradiology* 44(7): 592-9
- Tan WA, Bates MC, Wholey MH (2001) Cerebral protection system for distal emboli during carotid artery interventions. *J Interv Cardiol* 14: 465-474
- Tanaka K, Ogawa N, Asanuma M, Kondo Y, Nomura M (1996) Relationship between cholinergic dysfunction and discrimination learning disabilities in Wistar rats following chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 729 (1): 55-65
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jakobson MF (1996) Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 27 (9): 1459-1466
- Theron J, Guimaraens L, Coskun O, Sola T, Martin JB, Rufenacht DA (1998) Complications of carotid angioplasty and stenting. In: Henry M, Amor M, Theron J, Roubin GS (Hrsg.): *Carotid angioplasty and stenting. Monographie der International Society of Carotid Artery Therapy (ISCAT)*: 287-300
- Treisman AM, Fearnley S (1971) The Stroop test: Selective attention to colours and words. *Nature* 222: 437-439
- U.S. Department of Health and Human Services (2007) *State Heart Disease and Stroke Prevention Programs Address High Blood Cholesterol*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention
- Virchow R (1856) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin, Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem*. Meidinger Sohn, Berlin, 458-465

- Vitek J, Iyer S, Roubin G (1998) Carotid stenting in 350 vessels: Problems faced and solved. *J Invas Cardiol* 10: 311-314
- von Kummer R, Patel S (1999) Neuroimaging in akute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 8(3): 127-38
- Wiesmann M (2005) CT-Perfusion des Gehirns. Methodische Grundlagen und Bildinterpretation. Sonderdruck aus VISIONS Ausgabe 12. TOSHIBA Lunchsymposium, DRG-Kongress, Berlin
- Wang LM, Han YF, Tang XC (2000) Huperzine A improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Eur J Pharmacol* 398 (1): 65-72
- Weimar C, Diener HC (2003) Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 40: A 2576-2582
- Wijmann CA, Babikian VL, Matjucha IC, Koleini B, Hyde C, Winter MR, Pochay VE (1998) Cerebral microembolism in patients with retinal ischemia. *Stroke* 29 (6): 1139-43
- Williams SM (1986) Factor analyses of the Edinburgh Handedness Inventory. *Cortex* 22 (2): 325-326
- Wilterdink JL, Furie KL, Kistler JP (2008a) Evaluation of carotid artery stenosis. UpToDate, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (aufgesucht am 06.10.2008)
- Wilterdink JL, Furie KL, Kistler JP (2008b) Pathophysiology and symptoms from carotid artery stenosis. UpToDate, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (aufgesucht am 06.10.2008)
- Witt K, Börsch K, Daniels C, Walluscheck K, Alfke K, Jansen O, Czech N, Deuschl G, Stingele R (2007) Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotis stenosis: a prospective randomised study. *J Neurol* 254 (11) 1524-1532
- Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB (1992) Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein PM, Yatsu FM: *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management*. Churchill Livingstone, New York, 3-27.

## 8. Anhang

### 8.1 Index der verwendeten Abkürzungen

A	-	Arteria
Aa	-	Arteriae
ACC	-	Arteria carotis communis
ACE	-	Arteria carotis externa
ACI	-	Arteria carotis interna
Acom	-	Arteria communicans anterior (anterior communicating artery)
ASS	-	Acetylsalicylsäure
AT1	-	Angiotensin 1
BDI	-	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	-	beziehungsweise
CBF	-	Zerebraler Blutfluss
CCS	-	Canadian Cardiovascular Society
CT	-	Computertomographie
EF	-	Ejektionsfraktion
ESCT	-	European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group
et al.	-	et altera
etc.	-	et cetera
FWT	-	Farb-Wort-Test
KM	-	Kontrastmittel
LDL	-	low density lipoprotein
LT	-	Labyrinth-Test
MMST	-	Mini-Mental-Status-Test
MRT	-	Magnetresonanztomographie
N	-	Fallzahl
NAI	-	Nürnberger-Alters-Inventar, Gesamt-Testinventar
NASCET	-	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators
NINDS	-	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NYHA	-	New York Heart Association
pAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie

PRINT	-	prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit
PROACT	-	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PTA	-	perkutane transluminale Angioplastie
PVC	-	Polyvinylchlorid
rTPA	-	recombinant tissue plasminogen activator
RWT	-	Regensburger Wortflüssigkeits - Test
SAE	-	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SPACE	-	stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery vs. Endarterectomy
SPECT	-	Single Photon Emission Computed Tomography
TIA	-	transitorische ischämische Attacke
TNF	-	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
VCAM1	-	vascular cell adhesion molecule-1
vs.	-	versus
WHO	-	World Health Organisation
z.B.	-	zum Beispiel
ZST	-	Zahlen-Symbol-Test
ZVT	-	Zahlen-Verbindungstest

## 8.2 Einverständniserklärung

### Einverständniserklärung

zur Studie

„Neuropsychiatrische Evaluation vor und nach  
Karotisstentimplantation“

Name des Patienten: .....

Geburtsdatum: .....

Hiermit erkläre ich, die Patienteninformation gelesen und verstanden zu haben.  
Mögliche aufgetretene Unklarheiten wurden mir ausführlich und klar verständlich  
erläutert. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich jederzeit und ohne Angabe von  
Gründen vorzeitig aus der Studie ausscheiden kann und mir dadurch auch keine  
Nachteile entstehen.

Ich bin mir über Nutzen und Risiken der Studie bewusst und erkläre mich  
einverstanden.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an der vorgesehenen Studie,

Homburg, den .....  
(Unterschrift des Patienten)

Homburg, den .....  
(Unterschrift des Arztes)

## 9. Danksagung/Publicationen

Die Entstehung dieser Arbeit wurde durch die Unterstützung von sorgfältigen wissenschaftlichen Mitarbeitern und Mitmenschen ermöglicht, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

Meiner Betreuerin Frau PD Dr. Iris Q. Grunwald danke ich von ganzem Herzen für die Zusammenarbeit während der gesamten Zeit, gleich, welche räumliche Entfernung zwischen uns lag. Durch unzählige wertvolle Diskussionen und das mir immer wieder entgegengebrachte Vertrauen ist sie mir nicht nur beruflich, sondern auch privat sehr wichtig geworden.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith danke ich für die freundliche Aufnahme in sein Team und für die Überlassung des Arbeitsplatzes in den Räumlichkeiten der Klinik. Des Weiteren danke ich dem Team der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie für die freundliche Atmosphäre zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. med. Dipl. Biol. Christoph Krick, der mir mit Geduld und fachlichem Rat bei der Auswertung der statistischen Daten zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender und seinen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie danke ich für die freundliche Unterstützung und die Überlassung der Patientendaten.

Herrn Prof. Dr. med. Anton Haaß danke ich neben der Überlassung der Patientendaten für seinen Entscheid, dass er mir vor vielen Jahren im Rahmen eines Vorstellungsgesprächs zur Studienplatzvergabe die Möglichkeit gab, an der Universität des Saarlandes zu studieren.

Herrn PD Dr. med. Tillman Supprian (Rheinische Kliniken Düsseldorf) danke ich für die gelungene und erfolgreiche Auswahl der Tests und Herrn Dr. med. Tobias Struffert (Universitätsklinikum Erlangen) für die Einarbeitung in das Themengebiet.

Herrn Dr. Dipl.-Psych. Hans Wollny möchte ich für die Einarbeitung in die verschiedenen Testverfahren danken.

Mein Dank gilt den Patienten und Angehörigen, die uns ihre Zeit und Kraft zur Verfügung gestellt haben, sowie denjenigen Menschen, die durch Anregung, Kritik und Korrektur halfen, dem Text den letzten Schliff zu geben.

Mein persönlichster Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Ulla und Hans Vedder. Sie haben mich immer uneingeschränkt mit Herzenswärme und aller Zuneigung unterstützt und motiviert, mir Studium und Lebensweg ermöglicht und geben mir eine unglaubliche Rückendeckung in allen Lebenslagen. Ebenso wichtig ist mir die Unterstützung durch meine „beste“ Oma Anna Beckstedde, der ich hier von ganzem Herzen danken möchte. Auch meinem Bruder Hans-Bernd mit Anke, meiner Tante Annette und meinem Freund Jürg gebührt meine herzliche Dankbarkeit.

Freunde sind wie Sterne. Man sieht sie nicht immer, aber man weiss, dass sie immer da sind. Dieser Präsenz in meinem Leben gebührt meinen Freundinnen und Freunden, aber auch allen Menschen, die mich in meinem Lebensweg unterstützt haben, ein herzlicher Dank.

#### Vorträge und Publikationen der Arbeit

##### a) Vorträge mit mir als Koautorin:

World Federation of International Therapeutic Neuroradiology, VIII. Venedig, 21.10.2005: Cognitive Changes after Carotid Artery Stenting. I.Q. Grunwald, T. Supprian, T. Struffert, V. Vedder, K. Zercher, P. Falkai, C. Krick, W. Reith

Radiological Society of North America, Chicago, USA, 28.11.2005: Carotid Artery Stenting Improves Thought Progress. I.Q. Grunwald, T. Supprian, P. Falkai, C. Krick, T. Struffert, K. Zercher, V. Vedder, F. Wünnemann, W. Reith

European Congress of Radiology, Wien, 03.-07. 03. 2006: Cognitive Changes after Neurointervention. I.Q. Grunwald, T. Supprian, P. Falkai, C. Krick, K. Zercher, V. Vedder, W. Reith

International Course on Carotid Angioplasty, Frankfurt, 24.11.2006:  
Cognitive Changes after Carotid Stenting and Surgery. I.Q. Grunwald, T. Supprian,  
P. Falkai, C. Krick, K. Zercher, V. Vedder, W. Reith

European Congress of Radiology, Wien, 09.-13.03. 2007: Cognitive Changes in  
Cognitive Speed after Carotid Artery Stenting I.Q. Grunwald, T. Supprian, C. Krick, K.  
Zercher, V. Vedder, W. Reith

Cardiovascular Revascularization Therapies, Washington, USA, 13.02.2008:  
Cognitive Changes after Carotid Artery Stenting. I.Q. Grunwald, V. Vedder, T.  
Supprian, C. Krick, K. Zercher, W. Reith

b) Publikation:

I. Q. Grunwald, P. Papanagiotou, W. Reith, M. Backens, T. Supprian, M. Politi, V.  
Vedder, K. Zercher, A. Haass, C.M. Krick: Influence of carotid artery stenting on  
cognitive function. Eur J Neurology 2009 (in Revision).

Erklärung:

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig  
und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die  
aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter  
Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch  
Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines  
akademischen Grades vorgelegt.

## 10. Lebenslauf

Name: Verena Vedder

Geburtsdatum/-ort: 30.06.1980 in Hamm-Heessen

Familienstand: Ledig

Nationalität: Deutsch

### Schulbildung

1986-1990 Eichendorff-Grundschule, Beckum

1990-1999 Albertus-Magnus-Gymnasium, Beckum

### Berufsausbildung

10/1999-04/2000 Lehranstalt zur Ausbildung von med. Sektions- und Präparationsassistenten Klinikum Neukölln, Berlin

04/2000-10/2000 Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum, Institut für Pathologie

### Studium

Seit 10/2000 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes

10/2001 bis 07/2002 Hilfskraft in der Medizinischen und Klinischen Psychologie, Homburg

03/2004 Physikum

09/2006 wissenschaftliche Hilfskraft Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Homburg

02-06/2007 Praktisches Jahr Universitätsklinikum Homburg (Innere Medizin)

06-10/2007 Unterassistentin Inselspital Bern (Chirurgie)

10/2007-02/2008 Praktisches Jahr Universitätsklinikum Homburg (Kinder- und Jugendpsychiatrie)

04-05/2008 Staatsexamen

### Dissertation

„Evaluierung der kognitiven Geschwindigkeit vor und nach Karotisstentimplantation mittels neuropsychologischer Testverfahren“: PD Dr. med. Iris Q. Grunwald, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

