

Aus dem Bereich Radiologie

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Evaluation von Veränderungen
der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie
mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2009

vorgelegt von Bernadette Muskalla

geboren am 15.04.1982

Evaluation von Veränderungen der kognitiven Geschwindigkeit nach
Stentangioplastie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abstract	IX
deutsch.....	IX
englisch.....	X
1 Zusammenfassung	XI
1.1 deutsch.....	XI
1.2 englisch.....	XIV
2 Einleitung	1
3 Ziel und Fragestellung	2
4 Allgemeine Grundlagen Arteria Karotis	3
4.1 Anatomie der Arteria Karotis.....	3
4.2 Die Karotisstenose.....	4
4.2.1 Risikofaktoren cerebrovaskulärer Erkrankungen.....	4
4.2.2 Epidemiologie der Karotisstenose.....	4
4.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Karotisstenose.....	5
4.2.4 Bestimmung des Stenosegrades.....	6
4.3 asymptomatische Karotisstenose.....	7
4.4 symptomatische Karotisstenose.....	8
4.4.1 Klinik der Karotisstenose.....	8
4.4.2 Diagnosestellung der Karotisstenose.....	10
4.5 Therapieoptionen der Karotisstenose.....	12
4.5.1 Es stehen Karotisendarterektomie und Karotisstentangioplastie zur Verfügung.....	12
4.5.2 chirurgische Behandlung.....	12
4.5.3 Karotisangioplastie und Stentimplantation.....	14

4.5.4	Indikationen zur Behandlung der Karotisstenose.....	20
4.5.5	Komplikationen der Stentangioplastie und deren Management.....	21
5	Magnetresonanztomographie (MRT)	23
5.1	Einführung.....	23
5.2	Entwicklung der Magnetresonanztomographie.....	23
5.3	physikalische Grundlagen	24
5.3.1	Kernspin und Magnetisierung	24
5.3.2	Bildkontrast	26
5.3.3	Die Echozeit TE	27
5.4	Der Aufbau eines MR- Tomographen.....	28
5.4.1	Das Gradientensystem	28
5.4.2	Das Hochfrequenzsystem	28
5.5	Sequenztypen für die MR- Bildgebung.....	29
5.5.1	Spin-Echo-(SE)-Sequenz.....	29
5.5.2	Turbo-Spin-Echo-(TSE)-Sequenz	29
5.5.3	Gradienten-Echo-(GE)-Sequenz.....	30
5.5.4	TOF- Sequenz.....	30
5.5.5	Diffusionsgewichtete (DWI) -Sequenzen.....	30
6	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	33
6.1	fMRT- Signalentstehung	33
6.1.1	Blutvolumen-Änderung.....	33
6.1.2	Blutfluss-Änderung	34
6.1.3	Blood-Oxygenation-Level-Dependent-(BOLD-)-Kontrastes.....	35
6.2	fMRT- Messmethoden.....	35
7	Kognitive Leistungen	37
7.1	Definitionen.....	37
7.2	neuropsychologische Grundlagen	37
7.3	kognitive Fähigkeiten Abbilden	40
7.4	Stroop- Effekt und Simon- Effekt	41
7.5	Studien zu kognitiven Funktionen.....	42

8	Material und Methode	46
8.1	Auswahl des geeigneten Testverfahrens	46
8.2	Durchführung der Testung am Computer.....	52
8.3	Durchführung der Testung in der fMRT	57
8.4	Datenanalyse.....	60
9	Ergebnisse	62
10	Diskussion	66
11	Danksagung	71
12	Lebenslauf	72
	Literaturverzeichnis	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gabelung der A. carotis communis in A. carotis interna und A. carotis externa .	2
Abbildung 2: Circulus arteriosus willisi	3
Abbildung 3: Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET	6
Abbildung 4: Bestimmung des Stenosegrades nach ECST im Vergleich zu NASCET	7
Abbildung 5: Versorgungsgebiete der Arteria cerebri anterior, media und posterior	9
Abbildung 6: CTA mit hochgradiger Stenose der ACI	11
Abbildung 7: DSA mit hochgradiger Stenose der ACI	12
Abbildung 8: Eversions-TEA.	13
Abbildung 9: konventionelle Karotis-Endarterektomie mit Patch.	13
Abbildung 10: selbstexpandierender Stent	18
Abbildung 11: Karotis- PTA mit Führungsdraht, Vordilatation, Stentimplantation und Nachdilatation.....	20
Abbildung 12: Spin eines Protons	24
Abbildung 13: Dimensionen zur Beschreibung des Magnetfeldes	25
Abbildung 14: Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI)	31
Abbildung 15: Brodman Areale (100).....	38
Abbildung 16: topographische Zuordnung der Hirnregionen	39
Abbildung 17: Stroop Farb-Wort-Test	42
Abbildung 18: Übung am Computer	47

Abbildung 19: Simon Congruent und Simon Incongruent.....	48
Abbildung 20: Stroop congruent und Stroop incongruent	49
Abbildung 21: Kontrollgruppe: Reaktionszeit (RT)-Differenz (vorher-nachher) bei stroop und simon	54
Abbildung 22: Anstieg des Stroop- Effekts nach Stentangioplastie	55
Abbildung 23: Reaktionszeit (RT) Differenz (bevor – danach); 13 Kontrollen, 14 Patienten	56
Abbildung 24: Fehlerquote nimmt bei Stentgruppe ab (nicht signifikant); 13 Kontrollen, 14 Patienten	57
Abbildung 25: Kopfspule mit aufgesetztem Spiegel.....	59
Abbildung 26: Versuchsaufbau in der Kernspintomographie.....	60
Abbildung 27: Messung mit und mit CD-Hülle (li) und Drücker (re)	60
Abbildung 28: Aktivierung bei Stroop- Effekt (n=6 x 2).....	62
Abbildung 29: Erhöhte Aktivierung im ACC nach Stentimplantation (p<0.001 uncorrected)	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschichtliche Entwicklung der endoluminalen Therapie (24).....	14
Tabelle 2: Stroop Effekt in den Vortests	50
Tabelle 3: Simon Effekt in den Vortests	50
Tabelle 4: Stroop Effekt im Verlauf	51
Tabelle 5: Reaktionszeiten Stroop Effekt.....	51
Tabelle 6: Aktivierung bei Stroop-Effekt: Umwandlung der MNI-Koordinaten in Talairach-Daten und Zuordnung zu den jeweiligen Brodman- Arealen.....	63
Tabelle 7: Aktivierung im ACC nach Stentangioplastie: Umwandlung der MNI- Daten in Talairach Koordinaten und Zuordnung zum Brodman Areal BA32	65

Abstract

deutsch

Einleitung: Ziel der Studie war es, bei Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria Carotis Interna (ACI) eine Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie (CAS) aufzuzeigen und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu lokalisieren.

Methode: In Vortests wurde an Hand von 10 Personen ein Testverfahren am Computer evaluiert um kognitive Geschwindigkeit zu messen. Insbesondere wurden der Stroop- und der Simon Effekt betrachtet. Die Probanden wurden 3 Mal getestet um einen möglichen Lerneffekt zu erfassen. Danach wurden 14 Patienten mit hochgradiger Karotisstenose 24 h vor und 48 h nach Karotisstentangioplastie am Computer neuropsychologisch getestet, 6 Patienten zusätzlich mit Paradigmen in der fMRT. Eine Depression wurde mittels BDI (Beck Depression Inventory) ausgeschlossen. Patienten mit frischen Ischämien in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) wurden ausgeschlossen. Nach Stentangioplastie wurden die Patienten wieder sowohl am Computer als auch in der fMRT getestet. Die Ergebnisse wurden mit denen vor dem Eingriff verglichen.

Ergebnisse: Es gab keinen signifikanten Lerneffekt (asymptotische Signifikanz = 0,445) nach Wiederholung des Testparadigmas. Patienten und Probanden wiesen in der fMRT eine Aktivierung der Brodman Areale BA 10/11/ACC (anterior cingulate cortex) auf, in welchen der Stroop Effekt abgebildet wird. Nach Stentangioplastie zeigte sich eine signifikant höhere Aktivierung im ACC ($p < 0,001$), der Region, der vor Allem Aufmerksamkeitsprozesse zugeordnet werden. Die Reaktionszeit nach Stentangioplastie nahm ab, dies war jedoch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria Carotis Interna zeigten nach Stentangioplastie eine erhöhte Aktivierung in den für Aufmerksamkeitsprozesse relevanten Hirnarealen. Somit könnte die Behandlung einer Stenose der Arteria Carotis Interna mehr als nur ein vermindertes Schlaganfallrisiko bewirken.

englisch

Introduction: Our purpose was to prospectively evaluate changes in cognitive performance of patients who had received an endovascular stent in their internal carotid artery (ICA), using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).

Method: 10 controls were tested using a computer protocol. The controls were tested 3 times to evaluate and minimize the effect of learning. 14 right handed, asymptomatic patients with high grade stenosis of the ICA were treated with carotid stent angioplasty (CAS) and were tested on the computer and 6 with an additional fMRI test paradigm

Results: There was no significant learning effect (asymptomatic significance = 0,445) for the tests. Concerning MRI all patients showed activation in Brodman Areas BA 10/ BA 11/ ACC (anterior cingulated cortex) were stroop effect is localized. After stent placement patients showed significantly more activation in the ACC ($p < 0,001$), the area of arousal.

Conclusion: After first studies from our department showed that CAS could improve cognitive speed in patients with high grade carotid stenosis we were now able to localize the areas of activation and show changes before and after intervention in fMRI. After CAS patients demonstrated a significantly higher activation in the ACC, the area of arousal. Thus CAS might be able to extend the goals of carotid artery revascularization beyond merely preventing stroke.

1 Zusammenfassung

1.1 deutsch

Einleitung: Es existieren bisher nur sehr wenige Studien über kognitive Veränderungen nach Karotisstenangioplastie. In Vorstudien unserer Fakultät konnte bereits eine Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie gezeigt werden. Ziel dieser prospektiven Studie war es nun, bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose eine Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie aufzuzeigen und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu lokalisieren.

Methoden: In Vortests wurde an Hand von 10 Personen ein Testverfahren am Computer evaluiert, um kognitive Geschwindigkeit zu messen. Im Besonderen wurden der Stroop- und der Simon- Effekt betrachtet. Die Probanden wurden 3 Mal getestet um den Einfluss eines möglichen Lerneffektes zu erfassen. Danach führten 14 Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria Karotis am Computer ein Testprotokoll durch. Auch dies wurde zunächst dreimal durchgeführt um, einen möglichen Lerneffekt zu minimieren. 6 Patienten wurden mit Hilfe funktioneller Kernspintomographie getestet. Alle 14 Patienten waren Rechtshänder und hatten eine asymptotische Stenose der Arteria Karotis interna (ACI), die mit einer Stentangioplastie versorgt wurde. Nach dem Eingriff wurden die Patienten wieder sowohl am Computer als auch mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie getestet. Diese Ergebnisse wurden mit denen vor Stentangioplastie verglichen.

Neuropsychologische Testung: Die Patienten wurden unter gleichen Bedingungen 24 Stunden vor und 2 Tage nach Stentangioplastie getestet. Es wurden 2 Tests integriert, die kognitive Geschwindigkeit messen. Der Simon Test bezieht sich typischerweise auf den Konflikt, wenn Reiz und Antwortreaktion sich nicht am selben Ort befinden. Befinden sie sich jedoch am selben Ort, so fallen die Antwortlatenzen geringer aus. Der Stroop Test bezieht sich auf das Phänomen, wenn 2 Eigenschaften desselben Reizes miteinander in Konflikt stehen. Er tritt bei Automatismen auf und zeigt, dass trainierte Handlungen schwerer unterbrochen werden können, als solche, die aufgrund ihrer Ungewohntheit eine stärkere kognitive Verarbeitung benötigen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie vor und nach dem Eingriff wurde auf Unterschiede bezüglich der Aktivierung untersucht.

Patienten: Das Kollektiv bestand aus 14 Patienten (4 Frauen und 10 Männer), mittleres Alter 66 Jahre mit einer größer als 70%igen Stenose der Arteria Karotis (in Übereinstimmung mit den NASCET- Kriterien). Davon befanden sich 8 Stenosen in der rechten ACI und 6 Stenosen in der linken ACI. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer hochgradigen Stenose der ACI mittels Duplexsonographie gestellt und mittels DSA bestätigt.

Kontrollgruppe: 13 Probanden (6 Frauen, 7 Männer), mittleres Alter 46 Jahre, ohne Einengung der Arteria Karotis Interna, führten am Computer neuropsychologische Tests durch um den Lern-, Stroop- und Simon- Effekt abzuschätzen. Es wurden dieselben neuropsychologischen Tests verwendet wie in der Stent- Gruppe.

Ausschlusskriterien: Kein Patient hatte eine Parese der oberen Extremität, eine Einschränkung der Sehfähigkeit, eine Hemianopsie, eine psychiatrische Erkrankung oder eine Depression (Beck Depression Inventory, [BDI] ≥ 11). Frische ischämische Läsionen wurden vor dem Eingriff in der DWI (diffusion weighted imaging) ausgeschlossen. Patienten mit Zeichen einer Demenz (mini mental state evaluation, [MMSE] < 24) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Ergebnisse

Klinische Ergebnisse: In allen Fällen wurde die Stentangioplastie erfolgreich durchgeführt. Es verblieb keine relevante Reststenose. Keiner der Patienten litt an einem neuropsychologischen Defizit. Die 30 Tage Morbidität und Mortalität betrug jeweils 0 %.

Kognitive Ergebnisse:

1. Das Voranstellen eines Test- Protokolls am Computer zeigte, dass es keinen signifikanten Lerneffekt gab (asymptotische Signifikanz = 0,445). Demnach eignete sich unser Paradigma um Änderungen vor und nach Stentangioplastie aufzuzeigen.

2. fMRT-Gruppe: Alle Patienten zeigten in der funktionellen Kernspintomographie eine Aktivierung der Brodman- Areale 10/11 und im ACC, in welchen der Stroop Effekt abgebildet wird. Nach Stentangioplastie der Arteria Karotis zeigte sich eine signifikant höhere Aktivierung im ACC ($p < 0,001$), der Region, der vor Allem Aufmerksamkeitsprozesse zugeordnet werden.

3. Die Reaktionszeit nach Stentangioplastie nahm ab ($p < 0,18$), dies war jedoch nicht signifikant.

Diskussion: Die Technik der Karotisstentangioplastie hat sich trotz fehlender Evidenz (26, 37, 46) in den letzten Jahren etabliert und stellt eine Alternative zur Operation dar. Das Wissen über den Einfluss einer Karotisendarterektomie auf die kognitive Funktion ist begrenzt. Frühere Studien sind oft widersprüchlich. Lunn et al. (59) führten eine Literaturrecherche unter zu Hilfenahme der Daten aus „Medline“ durch. Ziel war es alle veröffentlichten Studien zu untersuchen, die sich mit dem Einfluss der Karotisendarterektomie (CEA) auf die kognitive Funktion beschäftigen. In 16/28 (57%) CEA Studien wurde eine Verbesserung beschrieben; keine Änderung in 11/28 (39%) Studien und in 1/28 (4%) Studien wurde über eine Abnahme der kognitiven Funktion berichtet.

In einer retrospektiven Studie von Moftakar et al. (70) zeigten sich bessere kognitive Punktzahlen nach CAS in 79% der Fälle, basierend auf Telefoninterviews 3-14 Monate nach Intervention. Die Studien unterschieden sich stark in ihrem methodischen Vorgehen. Dazu zählten beispielweise das untersuchte Patientengut und die Kontrollgruppe, der Stenosegrad und die Seite der Stenose sowie die Art und Weise der kognitiven Testung und der Zeitpunkt der postoperativen Beurteilung. Auch wurde nicht berücksichtigt ob es sich um symptomatische oder asymptomatische Patienten handelte. Unsere Patienten wurden von derselben Person 24 Stunden vor und 2 Tage nach Stentangioplastie der Arteria Karotis (CAS) getestet. Wir schlossen nur asymptomatische Rechtshänder in unsere Studie ein. Bei allen Patienten wurde zuvor eine Demenz oder Depression ausgeschlossen. Die neuropsychologischen Tests, in denen vor Allem der Stroop Effekt gemessen wurde, beanspruchten jeweils etwa 20 Minuten, um eine vorzeitige Ermüdung der Patienten zu vermeiden. Alle Patienten waren asymptomatisch. Keiner unserer Patienten zeigte vor dem Eingriff einen „stillen“ Infarkt in der DWI. Somit können wir ausschließen, dass die beobachtete Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit auf einer Besserung der eingeschränkten Funktion nach Infarkt beruht. Auch wenn es in unserer Kontrollgruppe zu keinem Lerneffekt kam, können wir diesen nicht komplett ausschließen. Auch der Einfluss von stillen Läsionen in der DWI bleibt umstritten. Möglicherweise führen auch diese zu kognitiven Veränderungen. In unserer Studie konnten sie jedoch die Verbesserung der kognitiven Funktion nicht verhindern.

Schlussfolgerung: Nachdem erste Studien aus unserem Haus zeigten, dass eine Stentangioplastie bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose die kognitive Geschwindigkeit verbesserte, konnten wir nun die Hirnregionen dieser Aktivierung lokalisieren sowie Veränderungen vor und nach Intervention mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie aufzuzeigen. Nach Stentangioplastie zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC), der Region für Aufmerksamkeit. Somit könnte die Behandlung der Karotisstenose mehr als nur ein vermindertes Schlaganfallrisiko bewirken. Die vorliegende Arbeit konnte somit die Fragestellung beantworten.

1.2 englisch

Introduction: There are very few studies of cognitive changes after carotid stent angioplasty. Earlier studies from our department showed significant improvement in cognitive speed after carotid stent angioplasty. Our purpose was to prospectively evaluate changes in cognitive performance of patients who had received an endovascular stent in their internal carotid artery (ICA), using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).

Methods: 10 controls were tested using a computer protocol. The controls were tested 3 times to evaluate and minimize the effect of learning. 14 right handed, asymptomatic patients with high grade stenosis of the ICA were treated with carotid stent angioplasty (CAS) and were tested on the computer and 6 with an additional fMRI test paradigm.

Patient characteristics: 6 patients were stented on the left hand side, and 8 patients, on the right. There were 10 men and 4 women. The mean age was 66 years. All patients were sented us after diagnosis of high grade stenosis in Duplex sonography. The mean degree of stenosis was 85, 9 %. All patients had a stenosis that was > 70% (according to NASCET criteria)

Control group: 13 probands (6 women, 7 men) were neuropsychologically tested on the computer to evaluate stroop, simon and learning effects. The mean age of the control group was 46 years (women 39 years, men 52 years). The same neuropsychological tests (stroop and simon and learning effect) were used as in the stent group.

Exclusion criteria: Patients showing paresis in the upper extremity, impairment in eyesight, left-handedness, hemianopsia, psychiatric disease, depression (Beck depression inventory

[BDI] ≥ 11) or fresh lesions in diffusion weighted imaging (DWI) before the procedure were excluded. Patients with signs of dementia (mini mental state evaluation [MMSE] < 24) were also excluded.

Neuropsychological testing: Patients were tested under similar conditions at least 24 hours before and two days after CAS. The tests for cognitive speed used were Simon and Stroop effect. The Simon effect typically refers to the interference people experience when there is a stimulus-response conflict. The Stroop effect refers to the interference people experience when two attributes of the same stimulus conflict with each other. fMRI before and after stenting was compared to test for differences concerning activation.

Results

Clinical results: Successful stenting was performed in all cases. There was no significant residual stenosis. None of the patients suffered from any neurological deficit. The 30-day morbidity and mortality rates were both 0%.

Cognitive results:

1. Using a computer test protocol (Stroop effect) we could show that there is no significant learning effect (asymptomatic significance = 0,445). Thus the test can be used to evaluate changes before and after CAS.
2. fMRI group: All patients showed activation in BA 10/ BA 11/ ACC, where Stroop effect is localized. After stent placement patients showed significantly more activation in the ACC (anterior cingulum) ($p < 0,001$), the area of arousal.
3. Reaction time decreased, but not significantly.

Discussion: Neuropsychological deficit may not be apparent to the clinician as neurological deficit but can be similarly disruptive to the life of an individual. Carotid stenting has only become clinically routine in the past decade. Thus, knowledge about the effect of CAS on cognition is limited, and the few studies dealing with this subject have proven inconsistent. Lunn et al. (59) conducted a literature search (Medline, 1966 to 1997; and PsychLit, 1974 to 1997) to identify all published studies which examined the impact of carotid endarterectomy (CEA) on neuropsychological functioning using Medline. Improvements were reported in 16/28 (57%)

CEA studies; no change was observed in 11/28 (39%) studies, and cognitive decline was reported in 1/28 (4%) studies. In a retrospective study Moftakhar et al. (70) showed improved cognitive scores after CAS in 79% based on telephone interviews that were conducted three to fourteen month post-intervention. The aforementioned studies differed in their methodological parameters (e.g., sample size ranged from six to 145); type of patients (i.e. demographics, mood and former TIA or stroke); control groups; severity and side of the carotid stenosis; cognitive tests; type of analysis; and time of assessment.

Our patients were neuropsychologically tested by the same person at least 24 hours before and two days after CAS. We only included asymptomatic, right handed patients. All patients were screened for dementia and depression. The neuropsychological tests used had an administration time of 20 minutes due to the age of the population. They evaluated mainly stroop effect. As none of our patients suffered from “silent” infarcts before the procedure, we could eliminate the possibility that the observed cognitive improvement was actually due to the recovery of impaired functions from infarcts unrelated to carotid stenting. We can not completely exclude the effect of learning or the influence of DWI lesions on cognition. Our control group however was relatively large. All patients and probands showed a significant stroop effect. There was no learning on repetition.

Conclusion: After first studies from our department showed that CAS could improve cognitive speed in patients with high grade carotid stenosis we were now able to localize the areas of activation and show changes before and after intervention in fMRI. After CAS patients demonstrated a significantly higher activation in the ACC, the area of arousal. Thus CAS might be able to extend the goals of carotid artery revascularization beyond merely preventing stroke.

2 Einleitung

Der Schlaganfall wird nach WHO definiert als plötzlich einsetzendes neurologisches Defizit, das auf keine andere als auf eine vaskuläre Ursache zurückgeführt werden kann und länger als 24 Stunden andauert oder zum Tode führt. Der zerebrale Insult stellt die häufigste zu permanenten Defiziten führende Erkrankung dar und ist nach der koronaren Herzkrankheit und Malignomen die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern. Die Rate jährlich durch Minderdurchblutung neu auftretender primär ischämischer Hirninfarkte liegt in den Industrieländern im Alter von 55-64 Jahren bei 300/100.000 und im Alter von 65-74 Jahren bei 800/100.000. Die Lebenszeit Prävalenz beträgt etwa 15%, wobei die Zahlen nach dem 60. Lebensjahr steil ansteigen. 5-10% der Betroffenen erleiden einen wiederholten Schlaganfall (71). Männer sind im Schnitt gesehen häufiger betroffen als Frauen. Die häufigsten Ursachen für einen apoplektischen Insult sind Stenosen oder Verschlüsse der Arteria Karotis, wobei die meisten Karotisstenosen asymptomatisch verlaufen. Die Technik der Stentangioplastie, als minimalinvasives Verfahren zur Behandlung der Karotisstenose hat sich in den letzten Jahren noch nicht als gleichwertige Therapie zur chirurgischen Behandlung herausgestellt (46). Dennoch stellt sie eine Alternative zur Operation dar und ist im klinischen Alltag präsent.

Inwieweit sich Kognitionsdefizite durch Verbesserung der Hirnperfusion nach Stentangioplastie oder Operation verbessern, wird kontrovers diskutiert. Moftakhar und Grunwald et al. beschrieben als Erstes eine Verbesserung der kognitiven Leistung nach Karotisstentangioplastie und vermuteten einen Zusammenhang mit der Verbesserung der Hirnperfusion.

Ob sich eine Verbesserung kognitiver Leistungen, bei vorbeschriebener Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit, auch in einer funktionellen Magnetresonanztomographie nach Stentangioplastie darstellen lässt, war Ziel dieser Studie.

3 Ziel und Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose eine Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie aufzuzeigen und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zu lokalisieren. Hierfür sollte zunächst eine Methode am Computer evaluiert werden, die funktionelle kognitive Veränderungen aufzeigt. Anschließend galt es diese Veränderungen auch in der funktionellen MRT nachzuweisen.

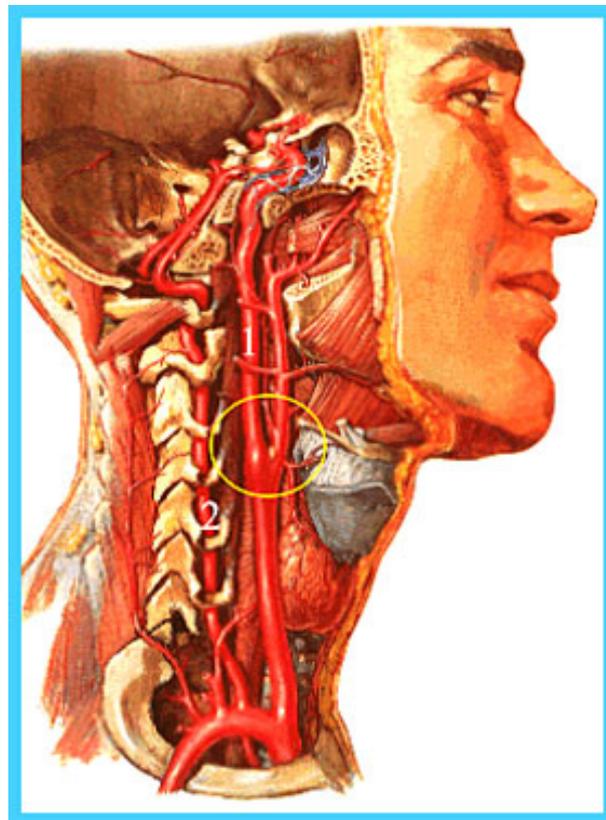


Abbildung 1: Gabelung der A. carotis communis in A. carotis interna und A. carotis externa

4 Allgemeine Grundlagen Arteria Karotis

4.1 Anatomie der Arteria Karotis

Die Arteria Karotis communis entspringt auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus, auf der linken Seite direkt aus dem Aortenbogen. Sie verläuft unter dem Musculus sternocleidomastoideus und lateral zur Trachea bis in das Trigonum caroticum. Die Arteria carotis communis liegt zusammen mit der Vena jugularis interna und dem Nervus vagus in einer Bindegewebsscheide, der Vagina carotica. An der Karotidgabel (Bifurcatio carotidis), in der Höhe des oberen Schildknorpels (Oberrand des 4. Halswirbels), teilt sie sich auf in die Arteria carotis externa (ACE) und in die Arteria carotis interna (ACI). Dabei verläuft die ACE vorne medial und die ACI hinten lateral. Die Arteria carotis externa versorgt Teile des Schädels, der Kopfweichteile und die harte Hirnhaut, während die Arteria carotis interna für die Durchblutung des größten Teils des Gehirns, des Auges und seine Anhänge sorgt und kleinere Äste zur Stirn und zur Nase aussendet. Die ACI verläuft ohne einen Ast abzugeben bis zur Schädelbasis und zieht von dort durch den Canalis caroticus des Felsenbeines bis in die Schädelhöhle. Dann zieht sie durch den Sinus cavernosus, macht eine S-förmige Schleife (Karotissiphon) und liegt dann in der mittleren Schädelgrube im Sulcus caroticus des Keilbeines. Im Subarachnoidalraum teilt die ACI sich in ihre Endäste, die A. cerebri anterior und die A. cerebri media auf. Insgesamt an Ästen gibt sie ab: A. Ophthalmica, A. cerebri media (stärkster Ast), A. cerebri anterior, A. choroidea und A. communicans posterior. Zudem ist sie an der Bildung des circulus arteriosus cerebri (willisi) beteiligt. Nach den umgebenden anatomische Strukturen in ihrem Verlauf lässt sich die Arteria carotis interna von kaudal nach kranial in vier Abschnitte unterteilen: Pars cervicalis, petrosa, cavernosa und cerebralis.

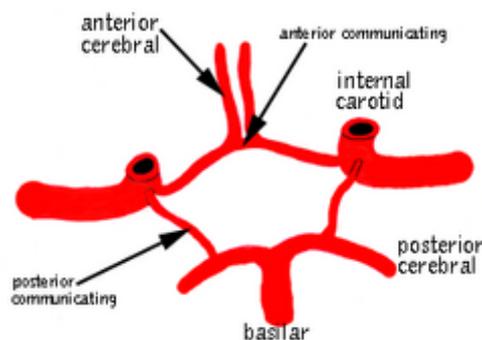


Abbildung 2: Circulus arteriosus willisi

4.2 Die Karotisstenose

4.2.1 Risikofaktoren cerebrovaskulärer Erkrankungen

Als größter Risikofaktor einer cerebrovaskulären Erkrankung wird die arterielle Hypertonie angesehen. In einer groß angelegten Analyse mehrerer Studien wurde evaluiert, dass bei nicht Schlaganfall- Erkrankten eine Behandlung mit Antihypertensiva zu einer Risikoreduktion für Schlaganfälle von 42% führt (18). Das Rauchen, als weiterer großer Risikofaktor, erhöht das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um den Faktor 1,8, wobei das Risiko ein Jahr nach Beendigung des Rauchens wieder um 50% gesunken ist. Nichtraucher sind mit 4.4% am Wenigsten betroffen (33). Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) werden zur Vermeidung eines Schlaganfalles cholesterinsenkende Medikamente empfohlen, da dadurch eine Risikoreduktion zwischen 12% und 48% bekannt ist (3).

Zudem spielt der Diabetes mellitus bei der Entstehung cerebrovaskulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Zwar steht ein korrekt eingestellter Diabetes nicht direkt mit dem Schlaganfallrisiko in Zusammenhang, jedoch leiden Diabetiker häufig zusätzlich an einem arteriellen Hypertonus, so dass die Einstellung des Blutzuckerspiegels sekundär einen Effekt auf die Entstehung cerebrovaskulärer Erkrankungen hat (23). Die asymptomatische ACI- Stenose hat ein jährliches Schlaganfallrisiko von 1,3 %, wobei sich das Risiko bei zusätzlicher TIA (transiente ischämische Attake) -Symptomatik um weitere 2,4% erhöht. Nach Schlaganfall besteht für die Patienten pro Jahr ein Risiko von 9% für das erneute Auftreten eines Schlaganfalls (105). Außerdem zählen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren noch Bewegungsmangel, Adipositas, Alkoholkonsum und Kontrazeptiva. Zu den Risikofaktoren, die nicht wie z.B. das Rauchen oder Diabetes mellitus zu beeinflussen sind, gehören familiäre Disposition, männliches Geschlecht und Alter.

4.2.2 Epidemiologie der Karotisstenose

Die zweithäufigste Ursache für einen ischämischen Insult nach den kardialen Embolien in der Allgemeinbevölkerung ist mit ca. 21% der Fälle die Stenose der extrakraniellen ACI. Bei 45 bis 70jährigen Patienten ist die Karotisstenose mit etwa 25 % der häufigste Grund für einen ischämischen Insult (34). Die Prävalenz von >50%igen Karotisstenosen ist in der älteren Normalbevölkerung bei Männern 6-11% und Frauen 5-7%. Die Häufigkeit einer ACI- Stenose, die über 50% beträgt, liegt bei 4-11%. Patienten, die zusätzlich an einer pAVK (peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) oder koronaren Herzkrankheit (KHK) leiden, haben öfters ei-

ne ACI- Stenose, wobei hier die Häufigkeit je nach Stenosegrad zwischen 6% und 30% liegt (72). Studien haben gezeigt, dass Karotisstenosen zudem ein Risikofaktor für eine KHK sind (30, 40, 73). Dabei war das Risiko 4 bis 21mal größer eines kardialen Todes zu sterben als das Risiko durch einen Schlaganfall bedingten Todes. Daher sollte bei Diagnose einer Karotisstenose immer auch nach einer KHK gesucht werden.

4.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Karotisstenose

Die arteriosklerotische Stenose der Karotidbifurkation ist aus hämodynamischen Gründen die häufigste extrakranielle Läsion eines Gefäßes und Ursache für einen Schlaganfall. Typischerweise beginnt sie in der proximalen ACI und breitet sich dann in der distalen Arteria communis aus (44). In etwa 80 % der Fälle führt die hochgradige Stenose der Arteria Karotis durch distale Embolisierung von Partikeln und nur in etwa 20% der Fälle durch eine hämodynamische Ursache zu neurologischen Symptomen (34). Als Ursachen für eine Karotisstenose gelten: Atherosklerose, fibromuskuläre Dysplasie, Restenose nach einer Thrombendarteriektomie (TEA), Neurofibromatose, Takayasu- Arteriitis und postradiogen und/oder postoperativ nach neck dissection (64).

Zur Pathophysiologie ist zu unterscheiden, dass weiche Plaques mit irregulärer Oberfläche im Vergleich zu harten Plaques mehrfach zu Ulzerationen neigen und dreimal so häufig zu distalen Embolien. Weiches Plaquematerial wird nach TIA häufiger bei symptomatischen Patienten gefunden (1, 65, 90). Also muss auch hinsichtlich des Schlaganfallrisikos zwischen weichen Plaques, die fett- und cholesterinreicher sind, und harten Plaques, die mehr Kalk- und Bindegewebsanteile aufweisen, unterschieden werden. Mit zunehmender Einengung des Gefäßdurchmessers der ACI, in der Regel um 60-70%, kommt es zu einer Flussbeschleunigung durch die Stenose (94). Dieser hämodynamische „Stress“ auf das Endothel führt zu einer Ulzeration der arteriosklerotischen Plaque, und danach zur arterioarteriellen Embolisierung von Thromben und so zum ischämischen Insult. Dies erklärt, wieso das Schlaganfall- Risiko mit zunehmenden Stenosegrad zunächst ansteigt (75), und wenn der Fluss durch das Gefäß wieder langsamer wird oder sogar sistiert, wieder plötzlich abnimmt (86, 98).

4.2.4 Bestimmung des Stenosegrades

Es gibt zwei unterschiedliche Methoden den Stenosegrad anzugeben. Beiden ist gemeinsam, dass der Stenosegrad als Diameterstenose in einer Projektion des Gefäßes angegeben wird. Die schematischen Abbildungen verdeutlichen die Unterschiede beider Methoden.

Die NASCET-Methode (74) bestimmt den Stenosegrad angiographisch in mindestens zwei Ebenen, wobei a den Durchmesser distal der Stenose und b den Durchmesser in der Stenose angibt; s bezeichnet den Stenosegrad in Prozent (Abb. 1).

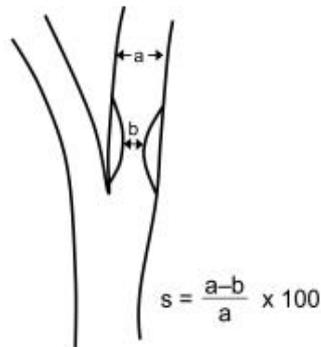


Abbildung 3: Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET

Um das Ausmaß der Lumenreduktion nach ECST- Kriterien (29) zu messen wird in den einzelnen Projektionen der kleinste noch durchflossene Durchmesser in der Stenose bestimmt und mit dem geschätzten ursprünglichen Durchmesser verglichen. Während die NASCET-Studie den distalen Stenosegrad verwendete, nahm die ECST- Studie also den lokalen Stenosegrad. Da der ursprüngliche Gefäßdurchmesser hier abgeschätzt werden muss, ist die Bewertung nach ECST ungenauer.

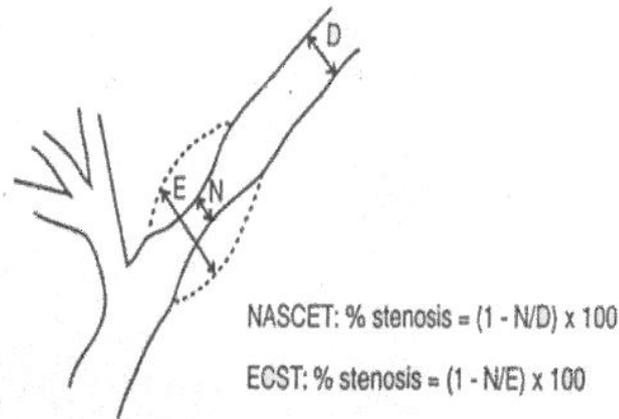


Abbildung 4: Bestimmung des Stenosegrades nach ECST im Vergleich zu NASCET

Die Bestimmung des Stenosegrades durch Sonographie ist unsicher, da von der Flussgeschwindigkeit auf die Querschnittsfläche der Stenose geschlossen wird. Die Flussgeschwindigkeit wird jedoch zusätzlich von Faktoren wie Herzfunktion, Schallwinkel und dem Zustand der anderen hirnversorgenden Arterien beeinflusst. Gegenüber der konventionellen Angiographie (DSA) überschätzt die Duplexsonographie den Grad der Karotisstenose, da sie sich auf die Querschnittsfläche bezieht. Die angiographische Messung hingegen zieht den linearen Durchmesser heran.

4.3 asymptotische Karotisstenose

Asymptomatische Karotisstenosen erhöhen das relative Risiko eines Hirnschlages um rund das Dreifache. Bei Patienten mit einer Stenose der ACI von weniger als 70% besteht das Risiko einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden von ca. 1%. Bei Patienten mit einer größer als 70%igen Stenose desselben Gefäßes liegt das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls sogar bei 2-5% (99). Unter asymptotischen Karotisstenosen versteht man, dass die Stenose durch Zufall entdeckt wurde, z.B. im Rahmen der Überprüfung der Operationsfähigkeit oder der kardiovaskulären Funktion und weder klinisch noch radiologisch ein zum Stromgebiet passender Infarkt aufgetreten ist. Dies gilt auch wenn radiologische Zeichen eines Infarktes gefunden werden. So können z.B. in der Computertomographie lakunäre Läsionen vorhanden sein wenn der Patient neurologisch unauffällig ist. Asymptomatische Karotisstenosen sind häufig und nehmen wie alle Gefäßerkrankungen, mit dem Alter zu. Ihre Prävalenz beträgt

etwa 0.5% bei unter 60-jährigen Personen, während sie auf etwa 10 % bei den über 80-jährigen ansteigt. Die höchste Prävalenz mit bis zu 28 % haben Patienten mit einer pAVK (39). Patienten mit einer KHK weisen in etwa 5% der Fälle eine zusätzliche Karotisstenose auf, die mit steigendem Schweregrad zunimmt (58). Der umgekehrte Fall jedoch ist um einiges häufiger: Bei Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose liegt sehr häufig zusätzlich eine Atherosklerose der Koronarien vor, die oft zum Tode führt (40, 42). Das Schlaganfallrisiko von Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose (2% pro Jahr) bleibt deutlich geringer als bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose der Arteria Karotis (5, 75).

4.4 symptomatische Karotisstenose

Definitionsgemäß wird eine Karotisstenose als symptomatisch bezeichnet wenn sie bereits zu einer transienten ischämischen Attacke (TIA), zu einem ischämischen Schlaganfall oder zu einer retinalen Ischämie geführt hat. Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden hängt von der Latenz seit dem Ereignis und auch von der Größe der Stenose ab. Für den ersten Monat beträgt das Rezidivrisiko ca. 10%, für den folgenden 15%, 5% im zweiten Jahr und 2% für die folgenden Jahre (75, 87).

4.4.1 Klinik der Karotisstenose

Meistens werden Karotisstenosen klinisch auffällig durch thrombembolische oder seltener durch hämodynamische Beeinträchtigung der Durchblutung von Gehirn und Auge. Nach ihrer Dauer werden die Symptome in transiente (<24 Stunden) oder permanente (\geq 24 Stunden) und nach ihrer Lokalisation in okuläre (Amaurosis fugax) oder zerebrale (TIA, Hirninfarkt) Defizite eingeteilt. Diese Einteilung jedoch ist nur klinisch und beinhaltet nicht das Ergebnis zusätzlicher neuroradiologischer Untersuchungen wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Gehirns. Unter dem Begriff Hirninfarkt sind die Begriffe PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit mit Symptombdauer <7 Tage (28)) und RIND (reversibles ischämisches neurologisches Defizit mit Symptombdauer <3 Tage) zusammengefasst. Die Therapieindikation der Karotisstenose, also ob z.B. eine Endarterektomie durchgeführt wird oder nicht, hängt auch davon ab, ob es zu einer Ischämie in dem jeweils versorgenden Gebiet gekommen ist (symptomatische Stenose) oder nicht (asymptomatische Stenose). Also muss untersucht werden, ob eine Ischämie im Versorgungsgebiet der gleichseitigen A. cerebri media, A. cerebri anterior oder A. centralis retinae aufgetreten ist.

Bei Durchblutungsstörungen im Stromgebiet der A. cerebri posterior muss immer abgeklärt werden, ob diese von der ACI mitversorgt wird, da sich dies in 10-30% der Fälle so darstellt (45). Schlaganfälle werden in 84% durch eine Ischämie und in 16% durch eine Blutung verursacht (103). Die klinische Unterscheidung von einer Ischämie ist unzuverlässig, weshalb zur Abgrenzung ein Computertomogramm des Gehirns erforderlich ist. Je nachdem wie schwer der Schlaganfall ist, kommt es zur Entwicklung neurologischer Herdsymptome, die oft einem Gefäßsyndrom zugeordnet werden können. Ein akuter Apoplex kann folgende klinische Zeichen hervorrufen: Koordinationsstörungen und Sensibilitätsstörungen eines oder mehrerer Extremitäten, Paresen, u.a. Facialisparesen, Dysarthrie, Aphasie, Ataxie, Gangstörungen, Visusstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hörstörungen. Je nach Lokalisation des Infarktes ist die Klinik unterschiedlich. Betrifft er die linke Hemisphäre, die häufig auch die dominantere darstellt, so kommt es zu Aphasie, rechtsseitiger Hemiparese mit Sensibilitätsstörungen, konjugierte Blickparese nach links, rechtsseitiger Gesichtsfelddefekt und zu Lese-, Schreib- und Rechenstörungen. Betrifft der Infarkt jedoch die rechte Hemisphäre, die meistens nicht dominante, so stellt sich die Klinik in folgenden Symptomen dar: linksseitige Hemiparese mit Sensibilitätsstörungen, linksseitiger Gesichtsfelddefekt, Neglect des visuell wahrgenommenen Raumes, konjugierte Blickparese nach rechts und zu räumlicher Desorientiertheit und Dysarthrie.

Anamnese, neurologische und neuroradiologische Befunde erlauben fast immer eine topische Zuordnung des Hirninfarkts.

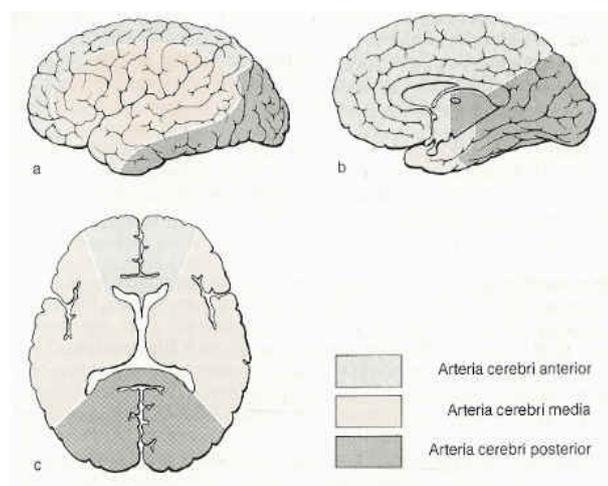


Abbildung 5: Versorgungsgebiete der Arteria cerebri anterior, media und posterior

4.4.2 Diagnosestellung der Karotisstenose

Da die klinische Diagnosestellung nicht ausreicht, sollten alle Patienten mit Verdacht auf zerebrale ischämische Symptome im Gebiet der Arteria Karotis, unabhängig von dem Vorhandensein von Karotisgeräuschen, eine weitere diagnostische Abklärung erhalten.

Doppler-/Duplexsonographie

Das Mittel der Wahl bei Diagnosestellung von Gefäßveränderungen oberhalb der Aorta stellt die Ultraschalluntersuchung dar (41). Eine zuverlässige Aussage über den Ort des extrakraniellen Gefäßprozesses und den Grad der Stenose liefert bereits eine einfache Dopplersonographie. In Kombination mit einer Duplexsonographie können auch Angaben zur Ausdehnung der Stenose und zur Plaquemorphologie gemacht werden. In Abhängigkeit vom Stenosegrad wurden die Sensitivitätsparameter für die Duplexsonographie mit 64-100% angegeben (49, 82, 91). Um ein Fortschreiten des Gefäßprozesses und somit auch eine Zunahme des Schlaganfallrisikos nicht zu übersehen sind Verlaufskontrollen im Abstand von 3-6 Monaten wichtig.

Magnetresonanztomographie (MRA)

Die Time-of-flight- (TOF-) Technik benötigt kein Kontrastmittel und wurde initial als Standardtechnik der MRA verwendet. Sie wird vor Allem zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße verwendet. Durch die kontrastmittelgestützte MRA können auch über die extra- und intrakranielle Strombahn, über die eigentliche Stenose hinaus, gute Aussagen gestellt werden. Da die MRA höhere Stenosegrade aber eher überschätzt und der Nachweis bei Plaquebildungen eingeschränkt ist, schneidet sie in Spezifität und Sensitivität bei der Diagnostik von stenosierenden Prozessen der Arteria carotis interna gegenüber der Doppler- und Duplexsonographie schlechter ab (75).

CT- Angio

Die CT- Angio ist wegen der Strahlenbelastung und der benötigten Kontrastmittel nur in Ausnahmefällen sinnvoll. So kommt sie beispielsweise zum Einsatz, wenn eine MR- Diagnostik nicht möglich ist oder eine Untersuchung mittels Ultraschall nicht eindeutig ist. Die Sensitivität für die Diagnostik höchstgradiger Stenosen und vollständiger Verschlüsse der Ar-

teria Karotis erwies sich gegenüber der MRA als geringer: 65% Sensitivität bei 50-69%igen und 73% Sensitivität bei 70- 99%igen Karotisstenosen (4).

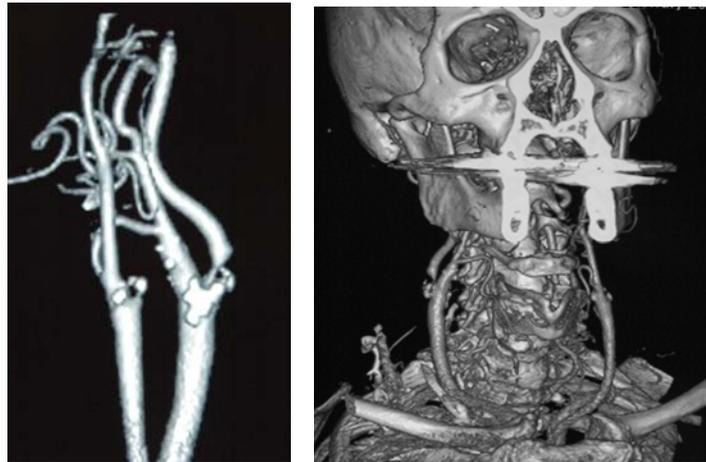


Abbildung 6: CTA mit hochgradiger Stenose der ACI

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA liefert kontrastreiche Einzel- und Serienaufnahmen der extra- und intrakraniellen Gefäße durch intraarterielle Katheterführung. Zuerst wird eine Leeraufnahme als sogenannte Maske gemacht und gespeichert. Danach wird diese Maske von den Kontrastaufnahmen wieder abgezogen, so dass als Bild nur noch die kontrastmittelgefüllten Gefäße erscheinen und somit die knöchernen Bildanteile und Weichteilstrukturen fehlen. Die DSA stellte lange den Goldstandard bei der Karotidiagnostik dar, obwohl sie nicht ohne Komplikationen, wie ein persistierendes neurologisches Defizit zu erleiden (<1%) abläuft (30). Mittlerweile wird die DSA oft durch andere, nichtinvasive Verfahren in der Vorabklärung von Gefäßprozessen abgelöst. Sie wird besonders bei subtotalen Verschlüssen angewandt (67).



Abbildung 7: DSA mit hochgradiger Stenose der ACI

4.5 Therapieoptionen der Karotisstenose

4.5.1 Es stehen Karotisendarterektomie und Karotisstentangioplastie zur Verfügung

Es stehen als Therapie die Operation mit Ausschälung des verengten Gefäßabschnittes und die Stentangioplastie zur Verfügung. Die chirurgische Behandlung (Karotisendarterektomie, CEA) wird zurzeit noch als Goldstandard bei der symptomatischen Karotisstenose angesehen. In Deutschland wird sie jährlich etwa bei 20.000 Patienten durchgeführt. Sie ist jedoch mit einem erhöhten operativen Risiko verbunden, insbesondere bei Patienten mit internistischen Begleiterkrankungen oder schwierigen anatomischen Voraussetzungen. So hat sich bei Risikopatienten die Stentangioplastie als weniger invasives Verfahren etabliert.

4.5.2 chirurgische Behandlung

1953 veröffentlichte Eastcott die erste Karotisendarterektomie, die vom Patienten überlebt wurde (25). DeBakey gab ein paar Jahre später an, eine erfolgreiche Karotidesobliteration bereits 1952 durchgeführt zu haben (22). Bis Mitte der 80er Jahre nahm die Zahl der Karotisendarterektomien zu, ohne dass es Studien gab, die einen Nutzen der Behandlung zeigten. So stieg in den Vereinigten Staaten von 1971 bis 1985 die Anzahl der durchgeführten TEAs von 15.000 auf 107.000 an (85). Anfang der 90er Jahre erst konnte durch große randomisierte Studien wie NASCET (74) und ECST (29) ein Vorteil der operativen Therapie zur medika-

mentösen Behandlung bei über 70%igen symptomatischen Karotisstenosen nachgewiesen werden. Bei der Karotis-TEA wird das Gefäß nach einem Längsschnitt über der Teilungsstelle eröffnet und das atherosklerotische Plaquematerial ausgeschält. Danach wird die Inzision wieder entweder direkt durch eine fortlaufende Naht oder durch eine Streifenplastik (Kunststoffpatch oder Venenstreifenpatch) verschlossen. Durch das Einnähen des Patch wird der Lumengewinn maximiert und das Restenoserisiko reduziert. Um eine Rezidivstenose zu vermeiden wird ein Gefäßdurchmesser von weniger als 5 mm empfohlen. Der Eingriff wird meistens in Allgemeinnarkose durchgeführt. Bei der Eversionsthrombendarterektomie wird die ACI an der Karotisgabel abgetrennt, der Thrombus durch Eversion entfernt und anschließend die ACI wieder reimplantiert.

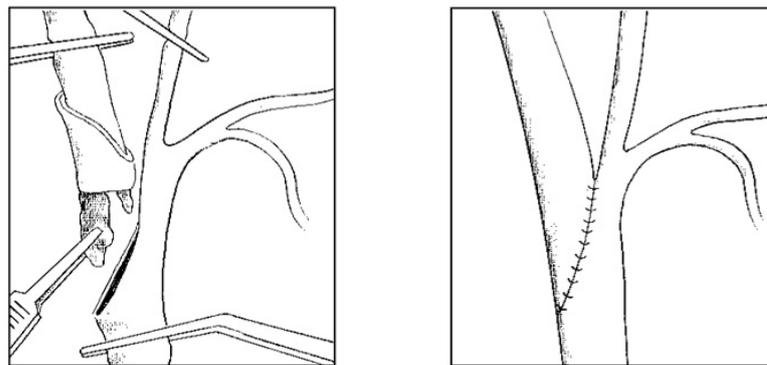


Abbildung 8: Eversions-TEA.

Nachdem die ACI schräg abgetrennt worden ist, erfolgt das Ausschälen des Gefäßes. Danach Reimplantation des Gefäßes.

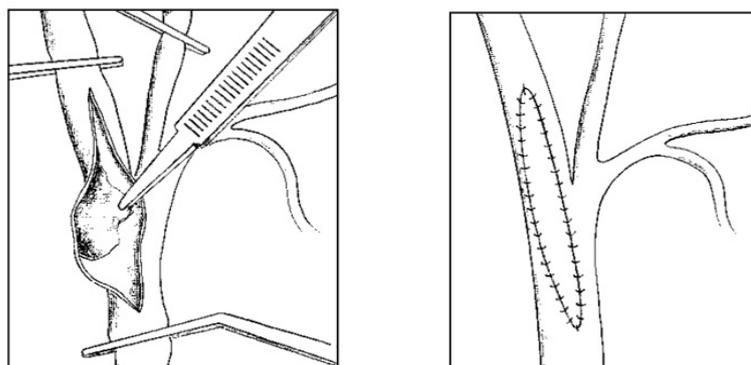


Abbildung 9: konventionelle Karotis-Endarterektomie mit Patch.

4.5.3 Karotisangioplastie und Stentimplantation

Die PTA (perkutane transluminale Angioplastie) d.h. die Dilatation einer Stenose mittels Stent wurde als Alternative zur Karotisoperation entwickelt. So entwickelte sich zunächst die PTA der supraaortalen Arterien als Alternative zur chirurgischen Behandlung. Erste experimentelle Tierversuche zur Behandlung von Karotisstenosen wurden bereits 1977 von Mathias K. et al. durchgeführt. Die erste Ballondilatation der ACI beim Menschen mit gutem Ergebnis wurde 1979 bei einer 32-jährigen Patientin durchgeführt, die an einer fibromuskulären Dysplasie erkrankt war. Die erste arteriosklerotische Stenose wurde 1980 bei einem symptomatischen Mann mittels Ballondilatation behandelt. 1989 erfolgte erstmals die endoluminale Therapie in Kombination mit der Stentimplantation.

Tabelle 1: Geschichtliche Entwicklung der endoluminalen Therapie (24)

1977	experimentelle Tierversuche
1979	Angioplastie der ACI bei fibromuskulärer Dysplasie
1980	Angioplastie einer atherosklerotischen ACI-Stenose
1989	Stentangioplastie einer atherosklerotischen ACI-Stenose

Nachdem anfangs bei den Patienten durch reine Ballondilatation eine Komplikationsrate durch thrombembolische Ereignisse von 5-10% auftrat, wurde das Verfahren inzwischen von der Stentangioplastie mit cerebraler Protektion abgelöst. Seitdem hat sich das Verfahren etabliert. Durch die vielen Vorteile wie Wegfall der Narkose, kaum Komplikationen, guter Zugangsweg, kürzerer Krankenhausaufenthalt als bei Operation, Behandelbarkeit von Patienten mit Vorerkrankungen und hohem Operationsrisiko, hat die Stentangioplastie zunehmend an Akzeptanz gewonnen. Papataniotou et al. propagieren zudem dass die Rekanalisierung und Stentimplantation eines akut aufgetretenen ACI-Verschlusses bei selektierten Patienten zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik führen können (78).

Medikation und Monitoring

Zur Vermeidung cerebraler thromboembolischer Ereignisse werden präinterventionell kombiniert thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmende Medikamente gegeben: Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin 50-325 mg/d) und Clopidogrel (Plavix, Iscover 1 x 75 mg/d) und ein niedermolekulares Heparin (z.B. Clexane s.c., 100 Einheiten pro kg Körpergewicht/Tag s.c.) Die Gabe von Clopidogrel kann hierbei entweder drei Tage vor Eingriff begonnen werden, bei täglicher Gabe einer Tablette per os oder falls eine schnelle Aufsättigung gewünscht wird durch Gabe von 4 x 1 Tablette a 75 mg am Vorabend der Intervention. Es wird empfohlen zu Beginn der Behandlung einen Bolus mit 5000 Einheiten Heparin zu verabreichen, wobei die Kontrolle der Gerinnung dann mittels ACT- Messung (aktivierte Gerinnungszeit mit Zielwert ACT >200 Sekunden) erfolgen sollte. Zudem gibt man, um eine Bradykardie bei Vordilatation zu vermeiden, Atropin (z.B. Atropinsulfat Braun, 0,5-1,0 mg i.v.) Nur in Ausnahmefällen kann eine Sedierung des Patienten erfolgen. Nach der Karotisstentbehandlung wird die Gabe von ASS (Aspirin 50-150 mg/d p.o.) lebenslang, Clopidogrel (Plavix, Iscover 75 mg/d p.o.) über 4-6 Wochen und Enoxaparin-Natrium (Clexane oder ein anderes niedermolekulares Heparin, 100 Einheiten-kg pro kg pro Tag s.c. für 2 Tage) fortgesetzt.

Während der Intervention sollte die Herzfunktion mittels EKG- und Blutdruckmonitoring überwacht werden. Außerdem ist eine Kontaktaufnahme mit dem Patienten während des Eingriffs notwendig um die Bewusstseinslage zu überprüfen. Postinterventionell ist eine Blutdruckkontrolle und eine Kontrolle der Herzfrequenz über 24 Stunden erforderlich. Zudem ist zu beachten, dass bis zu 50% der neurologischen Ereignisse nach Abschluss der Intervention bereits außerhalb des Katheterlabors stattfinden (104). Ipsilaterale Ereignisse wurden in diesem Zusammenhang bis zu 14 Tage nach der Prozedur beschrieben, sodass eine kurzfristige Kontrolle der Patienten nach 30 Tagen sinnvoll ist, bzw. der Patient aufgeklärt werden sollte, sich bei neurologischen Zeichen sofort zu melden.

technische Durchführung des Karotisstenting

Die Karotisstentimplantation wird gewöhnlich in Lokalanästhesie und ohne das Nutzen von Sedativa durchgeführt. Die Kommunikation mit dem Patienten während der Intervention ist dabei sehr wichtig. Die Technik der PTA von Karotisstenosen kann prinzipiell in 6 Schritte unterteilt werden:

- cerebrale 4-Gefäßangiographie,
- Platzierung eines Führungskatheters,
- eventuell cerebrale Protektion,
- falls erforderlich: Vordilatation,
- Stentimplantation,
- Nachdilatation.

arterieller Zugangsweg

In der Regel wird als arterieller Zugang die klassische Punktion der A. femoralis communis in Seldinger-Technik gewählt. Bei Verschlüssen der Beckenarterien kann als Zugang die kontralaterale A. brachialis oder A. radialis. Die Punktion der Leistenregion erfolgt wegen der vielen damit verbundenen Vorteile:

- Die Leistenregion ist die Standardlokalisation für den Radiologen für fast alle Angiographien und Gefäßinterventionen.
- Die Komplikationshäufigkeit ist geringer gegenüber anderen Zugängen wie z.B. der Direktpunktion der A. carotis communis oder der Punktion der A. brachialis, A. radialis oder A. axillaris und falls eine auftritt ist diese lokal gut zu beherrschen.
- Über denselben unilateralen Zugang können alle supraortalen Äste untersucht und behandelt werden.
- Die Kathetermanipulationen finden außerhalb der Halsregion statt ohne dass der Untersucher einer direkten Strahlenexposition ausgesetzt ist.

Es können hierbei verschiedene Schleusengrößen zum Einsatz kommen, je nachdem ob eine lange Schleuse (6 French), ein Führungskatheter (bis zu über 8 French) oder ein Ballonokklusionssystem (bis zu 9 French) verwandt wird. Prinzipiell ist ein Trend zu „low-profile“-Systemen zu erkennen.

Angiographie

Die Sensitivität und Spezifität der MR- Angiographie zur Erfassung einer ≥ 70 prozentigen Karotisstenose war in Monozenterstudien 75-97% bzw. 73-100% (50). Die Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung einer Karotisstenose sind 92-100% (107). Die Vorteile der MRA liegen neben der zuverlässigen Erfassung von ≥ 70 prozentigen Karotisstenosen in der schnell-

len semi- invasiven Untersuchungsmethode, der Abbildung von Gefäßbett und Gefäßwand und der Erfassung des poststenotischen Diameters bei subtotaler Stenose. Nachteilig ist zu sagen, dass die Untersuchung Kontrastmittel benötigt, nicht am Krankenbett durchführbar ist und der Stenosegrad oft über- oder unterschätzt wird. Die Katheter- Angiographie ist unverändert der Referenzstandard für die Quantifikation von Karotisstenosen und die Diagnose eines Karotisverschlusses. Es kann eine Aortenbogenübersichtsangiographie durchgeführt werden. Anschließend erfolgt die Darstellung der Arteria Karotis inklusive intrakraniellm Abstrom in biplaner Technik. Um die zu behandelnde Seite nur einmal katheterisieren zu müssen, angiographiert man meist zuerst die kontralaterale Seite. Zukünftig wird versucht die präinterventionelle Abklärung von Aortenbogen, der kontralateralen Arteria Karotis und der kontralateralen intrakraniellen Zirkulation durch eine MR-Angiographie zu ersetzen, da auch eine alleinige zerebrale Angiographie ohne Intervention Risiken birgt. (20, 38, 51, 67).

Sondierung der Stenose

Um eine stabile Führung des Behandlungssystems zu erreichen empfiehlt sich die Verwendung eines Führungskatheters, der alternativ zu einer Schleuse mittels eines Coaxialkatheters im Bereich der Femoralarterien platziert wird. Da dieser Führungskatheter sehr lang ist kann er bis zur A. carotis communis vorgeschoben werden und gleichzeitig begradigt er dabei gekrümmte Beckenarterien. So wird ein stabiler Arbeitskanal geschaffen, über den Behandlungssysteme eingeführt und ausgetauscht werden können. Dazu können über den Führungskatheter während der Intervention zu jeder Zeit eine angiographische Kontrolle und Gefäßmarkierung (Roadmap) erfolgen. Um während des Vorschiebens den Führungskatheter zu stabilisieren und somit ihn auch besser zu platzieren ist oftmals ein steiferer Führungsdraht erforderlich. Die Spitze des Katheters sollte im Idealfall im Bereich der Äste der A. carotis externa zum liegen kommen. Die Verwendung hochflexibler Schleusen mit 80 bis 100 cm Länge bieten gegenüber Führungskathetern den Vorteil des größeren Innenlumens bei gleicher Frenchzahl des Gefäßzugangs. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass bei schwierigem, weil stark gewundenem oder abgewinkeltem Gefäßverlauf der A. carotis communis ein zusätzlicher Führungskatheter zur Stabilisierung eingesetzt werden kann.

Wahl des Stents

Als Orientierungshilfe bei der Wahl des Stentdurchmessers dient die Weite des prä- und poststenotischen Gefäßsystems. Der Stent sollte mindestens 1mm größer ausgewählt werden, da-

mit der Stent mit ausreichender Spannung an der Gefäßwand zu liegen kommt. Zudem ist darauf zu achten, dass der Stent etwas länger als die Stenose sein sollte. Die Verwendung von ballonexpandierenden Stents hat sich als problematisch erwiesen, da sie durch Kompression von außen gefährdet sind (57, 110). Benutzt werden zurzeit wegen ihrer präzisen Platzierbarkeit ausschließlich selbstexpandierende Stents. Der bevorzugt genommene Wall- Stent wird mehr und mehr durch offene oder geschlossene Nitinol- Stents ersetzt. Durch den hohen Nickelanteil in den Nitinolstents können allergische Reaktionen auftreten, die jedoch sehr selten sind (17).

Vom Design her werden Stents mit offenen und solche mit geschlossenen Zellen unterschieden. Die offene Konstruktion mit ausschließlich Nitinoltechnologie besitzt eine hohe Flexibilität und kann sich so besonders gut an die zum Teil kurvigen Arterien anpassen. Nachteile dieser offenen Struktur sind jedoch, dass sich andere Materialien wie z.B. der Filter in ihr verhaken können und eine geringere Fläche des Plaques abgedeckt wird. Die geschlossene Konstruktion hingegen hat zwar eine geringere Flexibilität, kann aber eine größere Abdeckung des Plaques gewährleisten und somit bei exulzerierten Läsionen von Vorteil sein.

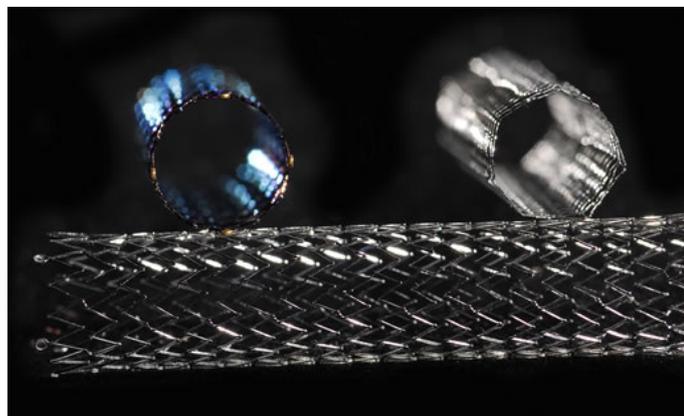


Abbildung 10: selbstexpandierender Stent

Stentplatzierung

Häufig jedoch nicht immer ist zur Platzierung des Stents oder eines distalen Protektionssystems eine Vordilatation notwendig. Wenn die Stenose auf Höhe der Karotisgabel lokalisiert ist so muss der Stent die Gabel der Arteria Karotis überbrücken. Der Stentdurchmesser muss

in diesem Fall ausreichend groß sein, um der Intima im geschienten Gefäßsystem auf der gesamten Länge anzuliegen und eine Fixierung im weitesten Gefäßlumen zu gewährleisten, da nur dann eine Neointima auf dem Stent ausgebildet werden kann. Im Anschluss an die Stentplatzierung findet eine Ballondilatation statt. Diese dient sowohl der Aufdehnung der Stenose als auch der Anmodellierung des Stentes. Vasovagale Reaktionen mit Bradykardie und Blutdruckabfall wird mit der Injektion von Atropin i.v. entgegengesetzt.

Entfernung des arteriellen Zugangs

Der Verschluss der Punktionsstelle kann sowohl mit Hilfe einer kontrollierten arteriellen Kompression manuell, unter Verwendung eines mechanischen Kompressariums (Femo-Stop) als auch durch ein perkutanes Verschlusssystem erfolgen. Nach der Kompression wird für 24 Stunden ein Druckverband angelegt. Mobilisiert werden können die Patienten 24 Stunden nach Entfernen der Schleuse, wobei Patienten deren Punktionsstelle mit einem perkutanen Verschlusssystem verschlossen wurde, schon nach 6 Stunden mobilisiert werden können. Der Druckverband sollte jedoch auch hier erst nach 24 Stunden entfernt werden.

cerebrale Protektion

Bereits 1987 wurde die von J. Théron erfundene Technik der cerebralen Protektion veröffentlicht und seitdem immer mehr verbessert (97, 98). Seit der Einführung kleinlumiger Systeme (0,014- bis 0,018-Systeme), die die Stenose ohne Komplikationen sicher passieren können, hat sich die cerebrale Protektion durchgesetzt und gilt als weltweiter Standard. Grundsätzlich stehen die distale und proximale Ballonprotektion und die Schirmprotektion zur Verfügung. Welches System verwendet werden kann ist abhängig von der Anatomie der jeweiligen Gefäße.

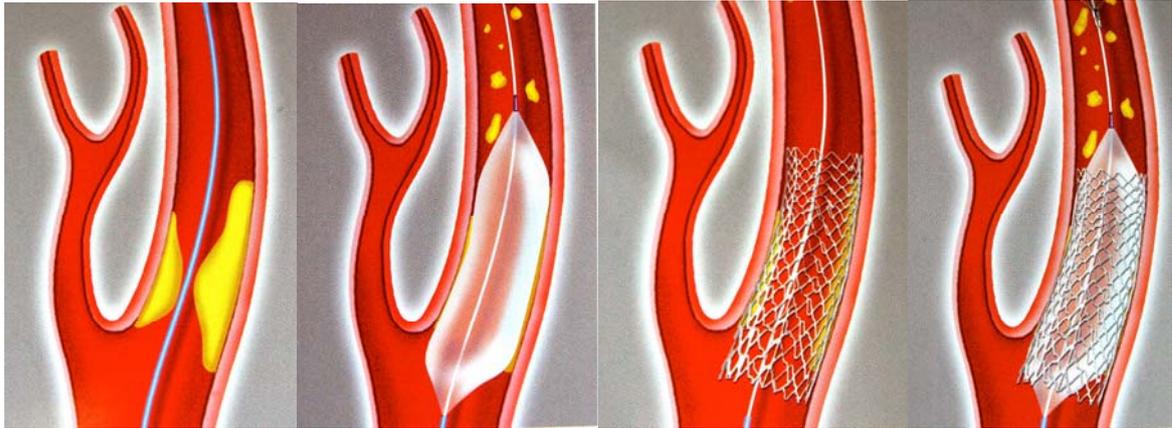


Abbildung 11: Karotis- PTA mit Führungsdraht, Vordilatation, Stentimplantation und Nachdilatation

4.5.4 Indikationen zur Behandlung der Karotisstenose

Die Indikationen zur Behandlung einer symptomatischen Stenose der ACI werden vorwiegend durch zwei große Studien begründet: NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, (74)) und ECST(Endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis, (29)). Patienten mit einer Stenose ab 70% profitierten von einer Behandlung. Bei asymptomatischen Stenosen der ACI zeigte die ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, (8)) Studie einen Benefit ab 60% er Stenose. Diese Unterscheidung ist wichtig, da ab einer 70%igen Stenose und mehr bei einem symptomatischen Patienten das Jahresrisiko eines ipsilateralen Schlaganfalls bei 25% liegt, während bei einem asymptomatischen Patienten das Risiko 2-3% beträgt. Solange eine Stenose klinisch asymptomatisch bleibt spricht man von einem Stadium 1. Das korrekte Vorgehen bei asymptomatischen Karotisstenosen wird kontrovers diskutiert, da der Nutzen für die prophylaktische Karotisendarterektomie weniger gut belegt ist. Die ACAS -Studie zeigte einen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie für Karotisstenosen zwischen 60 und 99%. Für Frauen ließ sich kein Vorteil einer Operation nachweisen (8).

4.5.5 Komplikationen der Stentangioplastie und deren Management

Akute intrakranielle Embolie

In Abhängigkeit vom klinisch-neurologischen und angiographischen Befund wird bei cerebraler Embolie eine örtliche intraarterielle Fibrinolysetherapie mit 60 mg Alteplas (Actilyse: 40 mg i.a. innerhalb der ersten Stunde, 20 mg i.a. innerhalb der zweiten Stunde) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden empfohlen nach superselektiver Sondierung des intrakraniellen verschlossenen Gefäßes. Da Studien zeigen, dass durch eine zusätzliche Vollheparinisierung das Risiko einer intrazerebralen Einblutung signifikant erhöht ist, sollte auf eine zusätzliche Heparinabgabe während der Lysebehandlung und für 24 Stunden danach verzichtet werden. Als eine Alternative kann man zur lokalen Lyse auch Urokinase einsetzen (1.2 Mio IE über 60 min). Häufig kann der embolische Gefäßverschluss bereits mit einer geringen Dosis rekanalisiert werden. Es wird empfohlen eine CT-Kontrolle innerhalb von 24 Stunden nach der Lysetherapie durchzuführen.

Fehllage des Stents

Da die verwendeten Stentsysteme repositionierbar sind, ist eine Fehllage des Stents unwahrscheinlich. Selbst bei Systemen die nicht repositionierbar sind wie z.B. das Nitinolstentsystem, besteht aufgrund der exakten Platzierbarkeit keine große Gefahr einer Stentfehllage. Durch das unkorrekte Abschätzen des Ausmaßes der Stentlänge kann es jedoch passieren, dass das distale oder proximale Ende der Stenose nicht ausreichend abgedeckt ist. Ist dies der Fall, so kann ein zweiter Stent überlappend mit dem ersten implantiert werden.

Stentthrombose

Sofern ein ausreichend technisches Behandlungsergebnis vorliegt, ist eine Stentthrombose während der Behandlung durch den Einsatz von Thrombozytenaggregations- und Gerinnungshemmern nicht zu erwarten. Bei Nachweis einer Stentthrombose kann vom Einzelfall abhängig eine Fibrinolysetherapie oder eine gefäßchirurgische Rekanalisation durchgeführt werden. Die Stentthrombose kann durch eine cerebrale Embolie und/oder eine hämodynamisch bedingte Mangel durchblutung auffällig werden.

Reperfusionssyndrom

Ein Reperfusionssyndrom kommt vor allem bei Patienten mit ausgeschöpfter Reservekapazität vor. Es kann sowohl während einer TEA als auch nach Karotisstentangioplastie der Arteria Karotis auftreten. Nach erfolgreicher Rekanalisation des stenosierten Halsgefäßes in Verbindung mit hypertensiven Blutdruckwerten führt eine Wiederherstellung des Perfusionsdruckes zu Mikrothromben der Gefäßwände mit kleinen subarachnoidalen und kortikalen Einblutungen sowie einem hemisphärellen Ödem. Daher ist eine konsequente Kontrolle des Blutdrucks mit Vermeidung hypertensiver Werte nach der Behandlung von enormer Wichtigkeit. Die Symptome äußern sich anfangs mit Kopfschmerzen und milden fokalen neurologischen Ausfällen bis hin zu häufigeren Anfällen im Verlauf. Therapeutisch ist es besonders wichtig das Reperfusionssyndrom frühzeitig als solches zu erkennen, um dadurch möglichst schnell mit dem Einleiten einer antihypertensiven Therapie eine größere cerebrale Blutung zu verhindern.

Gefäßspasmen

Arterielle Spasmen können durch Manipulationen in der distalen ACI mit einem Protektionssystem oder dem Führungsdraht ausgelöst werden. Diese können zu einem intermittierenden Verschluss des Gefäßes führen und stellen ein Risiko für neurologische Komplikationen dar. Durch die Stase kann es sekundär zu Thrombosen kommen. Die Spasmusneigung kann schnell antagonisiert werden durch die Gabe von Vasodilatoren (Nitroglycerinspray oder Nitroglycerin 0,1 mg/ml in 1 ml Schritten i.a. lokal, alternativ Ca-Antagonisten lokal i.a.)

Neurologische Komplikationen

Neurologische Symptome während der Intervention können verschiedene Ursachen haben. Bereits kurze Ischämiezeiten, z.B. bei Passage der Stenose und Balloninflation, können bei Patienten mit grenzwertiger oder fehlender cerebraler Reservekapazität zu hämodynamischen Symptomen führen. Die klinischen Symptome durch cerebrale Mikroembolien reichen von rasch reversiblen Funktionsstörungen bis hin zu schweren und dauerhaften Funktionsausfällen. Wenn neurologische Symptome während der Intervention auftreten sollte zunächst der gerade durchgeführte Behandlungsabschnitt beendet werden. Nach der neurologischen Befunderhebung erfolgt die Darstellung der ipsilateralen intrakraniellen Arterien zum Abschluss bzw. Nachweis einer Embolie.

5 Magnetresonanztomographie (MRT)

5.1 Einführung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Kernspintomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zur Röntgenuntersuchung oder Computertomographie nicht mit ionisierenden Strahlen, sondern mit einem starken Magnetfeld und hochfrequenten Radiowellen arbeitet. Bei der Untersuchung werden magnetische Eigenschaften von Atomkernen genutzt, insbesondere die Eigenschaften der Wasserstoffatome der Wassermoleküle. Die Wasserstoffatome des menschlichen Körpers werden durch das starke Magnetfeld im Kernspintomographen in eine bestimmte Ausrichtung gebracht und durch Radiowellen in Resonanz versetzt. Schaltet man diese wieder ab, so springen die Atome wieder in ihre ursprüngliche Lage zurück und geben dabei einen Teil der Energie wieder ab, die sie vorher aufgenommen haben. Diese Echosignale werden von empfindlichen Spulen aufgefangen und von einem Computer zu einem Bild verarbeitet. Die Vorteile der MRT im Gegensatz zu Verfahren mit Röntgenstrahlen und Ultraschall liegen vor allem in der hohen räumlichen Auflösung und der sehr genauen und differenzierten Darstellung aller Körpergewebe, insbesondere nichtknöcherner Strukturen, wie z.B. Weichteile wie das Gehirn. Zudem können im Gegensatz zur Computertomographie neben horizontalen Schnittebenen auch noch andere Ebenen dargestellt werden, ohne die Lage des Patienten zu verändern. Neben- und Nachwirkungen sowie Komplikationen sind bei der Kernspintomographie, nach heutigem Wissensstand, nicht bekannt.

5.2 Entwicklung der Magnetresonanztomographie

Im Jahr 1946 entdeckten Felix Bloch et al und Edward Purcell et al. unabhängig voneinander die physikalischen Phänomene der MRT. Sie benutzten sie für die Spektroskopie, die als Laborverfahren der Untersuchung bestehender Bindungs- und Strukturverhältnissen von Molekülen dient. Bloch und Purcell erhielten für diese wichtige Entdeckung im Jahr 1952 den Nobelpreis für Physik. In den folgenden Jahren fand das Verfahren zunehmend Anwendung in der Grundlagenforschung der Chemie währenddessen es als Kernmagnetische Resonanz oder NMR (nuclear magnetic resonanz) bezeichnet wurde. 1973 veröffentlichte Paul Lauterbur erstmals einen Artikel über den Gebrauch der magnetischen Resonanz zur Bildgebung, wobei die Technik ähnlich der der Computertomographie war. Sein publiziertes Ergebnis zeigte

zweidimensionale Bilder zweier Wasserproben. Lauterbur und Mansfield trieben die Weiterentwicklung zu einer Technik in der Medizin wesentlich voran und bekamen dafür im Jahr 2003 den Nobelpreis für Medizin.

Mit Entdeckung des BOLD-Effekts 1990 durch Siegfried Ogawa et al. gelang der entscheidende Durchbruch zur funktionellen Bildgebung. Ogawa befasste sich mit einem von Linus Pauling und Charles D. Coryell bereits 1935 geschriebenen Phänomen. Sie postulierten die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Ogawa gelang es diesen Effekt 1990 im Tierversuch nachzuweisen.

Durch die ständige Weiterentwicklung der MRT und ihre großen Vorteile, vor allem die Genauigkeit in der Abbildung von Weichteilen, ist sie heute eines der wichtigsten Verfahren in der bildgebenden Diagnostik und ein großer Bestandteil der wissenschaftlichen Forschung. Vor allem auf dem Bereich der Neuroradiologie hat die MRT bereits viele andere Verfahren zur Indikationsstellung verdrängt.

5.3 physikalische Grundlagen

5.3.1 Kernspin und Magnetisierung

Die Technik der MRT beruht auf dem Spin MR-aktiver Nuclei. Unter „Kernspin“ versteht man einen Netto-Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Längsachse. Atomkerne mit einer ungeladenen Zahl von Protonen besitzen genau diese Eigenschaft. Wasserstoffatome besitzen einen Kern, der nur aus einem Teilchen, dem Proton, besteht. Um dieses Proton kreist das Elektron. Das Proton ist positiv, das Elektron negativ geladen, und das ganze Atom ist somit elektrisch neutral. Unter dem Spin versteht man die Eigendrehung des Protons. Das Proton dreht sich also um seine eigene Achse wie ein Kreisel.

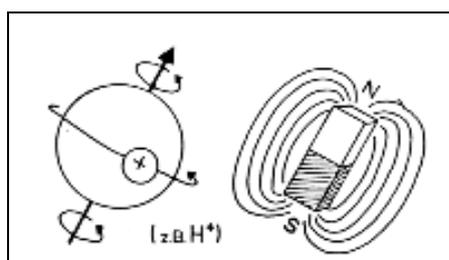


Abbildung 12: Spin eines Protons

Die dann entstehenden Kreiselbewegungen der Spins erfolgen mit einer charakteristischen Frequenz, welche als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Diese Frequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke des äußeren Magnetfelds. Sind die Spins durch ein äußeres Magnetfeld entlang der Magnetfeldlinie ausgerichtet worden, befinden sie sich in einem relativ stabilen Zustand. Führt man diesem stabilen Spin-System mittels eines Hochfrequenzimpulses, eine elektromagnetische Welle hoher Frequenz, Energie zu, kann dieses System gestört werden. Weist die elektromagnetische Welle die gleiche Frequenz wie die Larmorfrequenz auf, wird eine sogenannte Resonanzbedingung erzeugt. Die eingestrahlte elektromagnetische Welle wird durch einen sehr starken Radiosender erzeugt und mit einer geeigneten Spule auf das Gehirn fokussiert. Durch diese Energiezufuhr werden die Spins aus der Z-Richtung „umgeklappt“ bzw. „gekippt“. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Anregung des Spin-Spin-Systems. Durch die Wahl geeigneter Hochfrequenzimpulse kann die „Kipp-Art“ sehr präzise beeinflusst werden. So gibt es Hochfrequenzimpulse, welche eine Auslenkung der Längsmagnetisierung um genau 90° erreichen (90° -Impulse). Damit werden alle Spins und mit ihnen die gesamte Magnetisierung M_z in die XY-Ebene umgeklappt, so dass eine M_{xy} -Magnetisierung (Quermagnetisierung) entsteht. Weil durch das äußere Magnetfeld die Spins die Tendenz haben, wieder in die Z-Richtung zurückzukehren, beginnen die Spins wiederum um die Z-Achse zu präzessieren. Sie drehen sich also in der XY-Ebene, und mit ihnen dreht sich der magnetische Summenvektor, der nun nicht mehr als M_z , sondern als M_{xy} benannt wird, um deutlich zu machen, dass er jetzt in der XY-Ebene liegt. Die Bewegung oder Rotation von M_{xy} wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist. Dies ist das eigentliche MR-Signal, das von spezialisierten Verstärkern aufgefangen und angeschlossenen Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet wird.

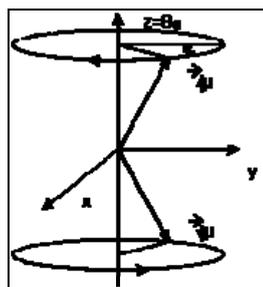


Abbildung 13: Dimensionen zur Beschreibung des Magnetfeldes

Diese Rotation der Spins in XY-Ebene wird transversale Magnetisierung M_{xy} (oder Quermagnetisierung) bezeichnet. Diese transversale Magnetisierung bleibt allerdings nicht erhalten, sondern schwächt sich zunehmend ab und entwickelt sich wieder zum Ausgangszustand zurück. Zwei Vorgänge sind an diesem Rückbildungsprozess beteiligt, einerseits die Spin-Gitter-Wechselwirkung und andererseits die Spin-Spin-Wechselwirkung. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung wird auch als T1-Relaxation (Längsrelaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung als T2-Relaxation (Querrelaxation) bezeichnet.

5.3.2 Bildkontrast

Sinn und Zweck der MR-Bildgebung ist die Visualisierung von anatomischen Strukturen, so dass einzelne Gewebetypen voneinander unterscheidbar sind. Drei Parameter bestimmen die Stärke des gemessenen Signals und damit die jeweilige Helligkeit im MR-Bild: die Protonendichte, die T1-Zeit und die T2-Zeit des Gewebes.

Die Protonendichte ist die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit. Insofern ist die Protonendichte dort am größten, wo mehr Wasserstoffatome zu finden sind. Sie bestimmt das Maximum der Signalintensität. Die T1-Zeit eines Gewebes gibt an, wie schnell sich die Spins von einer Anregung erholen können und wieder anregbar werden. Die T2-Zeit bestimmt, wie rasch das MR-Signal nach einer Anregung wieder geringer wird. Alle drei Parameter können durch geeignete Messsequenzen besonders betont werden. Messsequenzen, die insbesondere die Messung der Protonendichte betonen, nennt man protonen- oder dichtegewichtete Bilder (proton-density-weighted oder einfach density-weighted: DW). Man kann entsprechend auch Messsequenzen wählen, bei denen der Bildkontrast vor allem durch die T1- oder die T2-Zeit determiniert werden. Solche Messsequenzen nennt man entsprechend T1-gewichtete oder T2-gewichtete Aufnahmen. Protonendichte, T1 und T2 sind spezifische Merkmale, anhand derer sich verschiedene Gewebe teilweise sehr stark unterscheiden. Durch Wahl geeigneter Parameter, kann man unterschiedliche Gewebekontraste betonen und damit sichtbar machen. Unter Repetitionszeit (TR) versteht man die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht. Für T1-gewichtete Bilder wählt man Repetitionszeiten, die im wesentlichen der durchschnittlichen T1-Konstante der wichtigsten Gewebetypen entsprechen. In der Regel sind dies bei einem 1 bis 1,5 Tesla-Gerät Repetitionszeiten von 400-600 ms. Insofern erzielt man T1-gewichtete Bilder mit kurzen Repetitionszeiten.

Also: kurze TR = T1- gewichtete Bilder.

Für das gemessene Signal bedeutet dies, dass Gewebe mit kurzem T1 schnell relaxiert und nach erneuter Anregung viel Signal generiert. Deshalb erscheint ein solches Gewebe im MR-Bild hell. Gewebe mit langem T1 sind dann noch wenig relaxiert und stellen noch ein wenig Längsmagnetisierung zur Verfügung. Deshalb erscheint dieses Gewebe im MR- Bild dunkel. Bei langen Repetitionszeiten (>1500 ms) haben alle Gewebetypen genug Zeit zu relaxieren, so dass alle Gewebetypen ähnlich viel Signal generieren. Der Einfluss der T1- Zeit hat damit abgenommen, was bedeutet, dass die T1- Gewichtung abgenommen hat.

Also: langes TR = geringe T1- Gewichtung.

Als Faustregel gilt: Gewebe mit kurzem T1 erscheinen auf T1- gewichteten MR- Bildern hell. Der Grund hierfür ist eine schnelle „Erholung“ bzw. Längsmagnetisierung. Deshalb kann mehr Signal generiert werden. Gewebe mit langem T1 erscheinen auf T1- gewichteten MR- Bildern dunkel. Der Grund dafür ist die langsamere „Erholung“ bzw. Längsmagnetisierung. Deshalb kann nur wenig Signal generiert werden.

5.3.3 Die Echozeit TE

Die Echozeit (TE) ist die Zeitspanne, die nach der Anregung bis zur Messung des MR- Signals (Transversalmagnetisierung) verstreicht. Zu bedenken ist hierbei, dass man erreichen muss, dass die Spins nach der TE- Zeit in Phase sind. Da allerdings durch die Anregungspulse meist auch Magnetfeldinhomogenitäten auftreten, ist es demzufolge nötig, vor der Messung des MR- Signals die Spins zu rephasieren. Gemessen wird dann genau zu dem Zeitpunkt, an dem die Spins wieder in Phase sind. Insofern lässt man so viel Zeit nach der Anregung verstreichen, bis die Spins in Phase sind, oder hilft ein wenig nach, indem durch Spinechos die Spins in Phase gebracht worden sind.

Die Echozeit ist wesentlich für den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Bei kurzen Echozeiten sind die Signalintensitäten noch klein, da die T2- Relaxation erst begonnen hat. Die T2- Gewichtung ist deshalb bei kurzen TE- Zeiten gering. Bei langen TE- Zeiten sind die Signalintensitäten entsprechend größer, die T2- Gewichtung deshalb groß.

Also: Kurze TE → geringe T2- Gewichtung; lange TE → starke T2- Gewichtung.

Anhand der Wahl von geeigneten T2- Zeiten sind bestimmte Gewebetypen unterschiedlich gut sichtbar zu machen, denn verschiedene Gewebetypen haben unterschiedliche T2- Zeiten. Gewebe mit kurzem T2 erscheint auf T2- gewichteten Bildern dunkel, während Gewebe mit langem T2 auf T2- gewichteten Bildern hell erscheint. So erscheinen Fett, wässrige Flüssigkeiten, Tumore und Entzündungsherde auf T2- gewichteten Bildern hell. Muskel und Bindegewebe dagegen generieren dunkle Bildelemente. Als Faustregel kann man sich merken, dass bei T2- gewichteten Bildern lange TR- und TE- Zeiten zu wählen sind.

5.4 Der Aufbau eines MR- Tomographen

Die wesentlichen Bestandteile eines Magnetresonanztomographen sind:

- ein starker Magnet, der das statische Magnetfeld erzeugt
- mindestens drei Gradientenspulen für die drei Achsen Z, Y und X sowie den dazugehörigen Verstärkern
- Hochfrequenzspulen (Hochfrequenzsender und –empfänger)
- Rechnersystem
- Spezialsysteme für das EKG- und Atmungsmonitoring, Kühlanlagen für den Magneten, weitere Bedienungskonsolen

5.4.1 Das Gradientensystem

Das Gradientensystem ist notwendig, um Modifikationen im Magnetischen Feld (B_0) herbeizuführen. Diese Modifikationen eingesetzt, um die Schichtwahl zu gewährleisten und um die Phasen- und Frequenzkodierung zu ermöglichen. Obwohl die mit diesen Gradientenspulen erzeugten Magnetfelder relativ schwach sind, werden an diese Gradientensysteme technisch sehr hohe Anforderungen gestellt, da sie besonders präzise und stabil arbeiten müssen. Ansonsten würde man unscharfe Bilder erhalten. Während der Messung fließen durch diese Spulen erhebliche Ströme mit großen Stromstärken von mehreren hundert Ampere. Diese Gradientenströme verursachen die lauten „hämmernden“ Messgeräusche.

5.4.2 Das Hochfrequenzsystem

Das HF- System besteht aus einem sehr leistungsstarken Radiosender und einem ebenso leistungsfähigen Empfänger. Dieses System muss elektromagnetische Wellen mit den entspre-

chenden Larmfrequenzen senden und empfangen können, wobei die gesendeten Frequenzen höchst präzise generiert werden müssen. Zu diesem System gehören Sende- und Empfangsspulen, die häufig ineinander integriert sind und durch einen entsprechenden Umschalter zum Sender oder Empfänger umfunktioniert werden können. Diese Spulen können als Körper- oder Kopfspulen konzipiert sein. In diese Spulen wird das Untersuchungsgut hineingeführt. Manchmal werden auch Oberflächenspulen verwendet, die z.B. auf die interessierende Kopfstelle platziert werden. Für die Untersuchung von Gliedmaßen werden gelegentlich auch Wickelspulen verwendet, die um das interessierende Areal herumgewickelt werden. Diese Spulensysteme verfügen einerseits wegen des kleineren FOV, aber auch wegen anderer physikalischer Gründe über ein höheres SNR.

5.5 Sequenztypen für die MR- Bildgebung

Es gibt mehrere Arten der Pulssequenz. Bei den meisten wird durch Umpolung des Magnetfeldes zum Zeitpunkt des Signalempfangs ein Signalecho erzeugt.

5.5.1 Spin-Echo-(SE)-Sequenz

In der Neuroradiologie kommt als Grundsequenz besonders die Spin-Echo-(SE)-Sequenz zum Einsatz. Sie kann so eingestellt werden, dass protonengewichtete, T1- oder T2- gewichtete Bilder die Folge sind. Allen Spin-Echo-Sequenzen ist gemeinsam, dass sie einen 90° Impuls beinhalten, der gefolgt wird von einem oder mehreren 180° Impulsen. Artefakte sind hier besonders selten, da sie wenig störanfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten ist. So liefert die SE- Technik die besten Gewebekontraste. Ihr Nachteil zeigt sich aber in der langen Untersuchungszeit mit zum Teil länger als 10 Minuten pro Messung, besonders bei der T2- Gewichtung.

5.5.2 Turbo-Spin-Echo-(TSE)-Sequenz

Eine andere Form der Spin-Echo-Sequenz stellt die Turbo-Spin-Echo-Technik dar. Bei dieser Technik werden im Gegensatz zur SE-Technik, bei der pro 90° Impuls Anregung ein Echo ausgelesen wird, durch zusätzliche 180° HF-Impulse pro Anregungen mehrere Echos erzeugt und empfangen. Dadurch wird die notwendige Zahl an Echos zum Bildaufbau viel früher erreicht und die Zeit die man für das Messen insgesamt braucht verkürzt. Darin liegen auch die

Vorteile der Turbo-Spin-Echo-Technik. Ein Nachteil kann jedoch die reduzierte Detailauflösung sein.

5.5.3 Gradienten-Echo-(GE)-Sequenz

Es gibt eine Vielzahl von Gradienten-Echo-Sequenzen. Allen ist jedoch gemeinsam, dass sie ohne zusätzliche 180° Impulse auskommen. Sie verwenden zur Echoerzeugung nur die Gradientenspule. Durch das Erzeugen eines Gradientenmagnetfeldes wird also eine künstliche Magnetfeldinhomogenität erschaffen. Wenn man diesen Magnetfeldgradienten wieder umpolt, also Orte die sich vorher in einem großen Magnetfeld befunden haben nun in einem niedrigeren Feld sich befinden, können die künstlich dephasierten Spins wieder rephasiert werden und es kommt zum sogenannten Gradienten-Echo. Gegenüber den Spin-Echo-Sequenzen haben die Gradienten-Echo-Sequenzen einige bedeutende Vorteile wie: kürzere benötigte Messdauer, besseres Signal-zu-Rauschen-Verhältnis pro Zeiteinheit, gut zur 3D Bildgebung geeignet und sie erlauben die Messung von stark T1- und T2- gewichteten Kontrasten.

5.5.4 TOF- Sequenz

Die als „time-of-flight“ bezeichnete Sequenz kommt besonders in der MR- Angiographie zur Erzeugung von Gefäßbildern ohne Kontrastmittel zum Einsatz. Die Protonen des untersuchten Volumens werden so schnell hintereinander angeregt, dass sie nicht genügend Zeit haben sich zu relaxieren und folglich nur ein geringes Signal von dem Gewebe des Untersuchungsvolumens ausgesendet werden kann. Die Protonen des Blutes, das in das Gewebe einströmt, sind jedoch noch nicht vorangeregt und senden ein stärkeres Signal aus. So entstehen leuchtende Gefäßquerschnitte mit einem im Hintergrund signal- und kontrastarmen Einzelbild. MIP

5.5.5 Diffusionsgewichtete (DWI) -Sequenzen

Die relativ neu entwickelte diffusionsgewichtete Bildgebung beruht auf den Unterschieden in der Diffusion von Wassermolekülen innerhalb des zentralen Nervensystems. Diese Brown'sche Molekularbewegung basiert auf der zufälligen thermischen Bewegung der Moleküle. Mit geeigneten Messequenzen können die Diffusionsunterschiede innerhalb verschiedener Bereiche des Gehirns herausgearbeitet werden. Ihren größten klinischen Stellenwert hat die DWI- Bildgebung in der Identifikation von abnormal eingeschränkter Diffusion, wie sie

z.B. bei der akuten zerebralen Ischämie gefunden wird. Das Areal mit eingeschränkter Diffusion stellt sich hierbei als Signalanstieg gegenüber dem hypointensen Hintergrund dar.

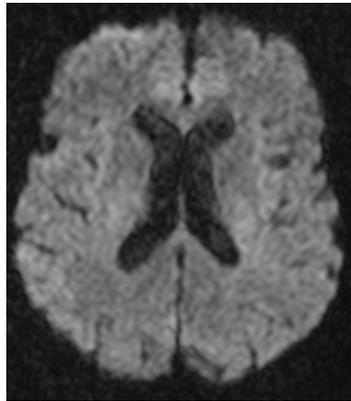


Abbildung 14: Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI)

Artefakte

Artefakte im MRT-Bild können durch eine Vielzahl von Faktoren während des komplizierten Prozesses der Signalerzeugung und Bildberechnung hervorgerufen werden. Der Untersucher muss um Fehlbefundungen zu vermeiden bestimmte Artefakte kennen aber auch durch Einstellung der richtigen Untersuchungsparameter möglich auftretende Artefakte verhindern.

Typische Artefakte sind:

- Bewegungsartefakte durch den Patienten
- Pulsationsartefakte der großen Blutgefäße
- Einfaltungen bei nicht eindeutiger Ortskodierung
- „Chemical-shift-Artefakte“ an Grenzflächen von fett- zu wasserhaltigen Strukturen oder umgekehrt
- „Suszeptibilitätsartefakte“ durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten

Verglichen mit der PET hat die MRT eine Reihe von Vorteilen in der Kognitionsforschung. So besitzt sie nicht nur eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung, sondern es ist auch

möglich schnell und vor Allem nicht- invasiv Strukturen des Gehirns sowie Korrelate kognitiver Leistungen darzustellen. Zudem kommt die Methode ganz ohne ionisierende Strahlen aus, was auch kurzfristige Verlaufskontrollen möglich macht, da keine Langzeitschäden bekannt sind. Auch kann auf den Einsatz von Kontrastmitteln verzichtet werden. Die Nachteile Der Magnetresonanztomographie liegen lediglich in der Lautstärke des Magnetfeldes während der Untersuchung, der räumlichen Enge und dass Patienten, die ein Metallimplantat oder einen Herzschrittmacher tragen von der Untersuchung ausgeschlossen sind. Somit zählt bei der Erforschung kognitiver Funktionen die MRT zu einen der wichtigsten Untersuchungen.

6 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bis Ende der 80er Jahre stand bei der klinischen Anwendung des MRTs die morphologische Darstellung von Gewebestrukturen im Mittelpunkt. Seit Beginn der 90er Jahre richtet sich das Interesse vermehrt auch auf die Analyse von Funktionen und die Verknüpfung von Struktur und Funktion. Neben anderen bildgebenden Verfahren (PET, SPECT, MEG, EEG) steht heute mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine weitere Methode zur Messung funktioneller Parameter des Kortex zur Verfügung. Im Folgenden werden die Grundlagen der fMRT, die Signalentstehung und die Messmethoden vorgestellt.

6.1 fMRT- Signalentstehung

Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, die zu einer Änderung des Kontrastes in MR- Bildern führen können. Diese Kontraständerungen beruhen auf der Beeinflussung der T1- und T2- Zeiten, den Unterschieden der Diffusionskonstanten des Wassers, der unterschiedlichen Konzentration lokaler Makromoleküle und des weiteren, zum Teil noch unbekanntem Mechanismen. Die drei für die funktionelle MR- Bildgebung relevanten Kontrastmechanismen werden nachstehend erläutert. Es sind dies die Blutvolumenänderung, die Blutflussänderung und der BOLD- Kontrast.

6.1.1 Blutvolumen-Änderung

Der erste Kontrastmechanismus beruht auf Veränderungen des Blutvolumens. Seit 1987 werden Bolus- Injektionen von MR- Kontrastmitteln, z.B. Gd-DTPA, klinisch angewendet, um das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV: Abkürzung des englischen Begriffs *regional cerebral blood volume*) und bei Kenntnis der mittleren Transitzeit des Kontrastmittels auch den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF: Abkürzung des englischen Begriffs *regional cerebral blood flow*) abzuschätzen. Die starke paramagnetische Eigenschaft dieser Kontrastmittel beeinflusst die Relaxationsprozesse der Wassermoleküle in ihrer Umgebung, d.h., es werden sowohl die T1- und T2-, als auch die T2*-Relaxationszeit verkürzt. Für die Erstellung sogenannter semiquantitativer Parameterbilder des rCBV wird in der Regel die Verkürzung der T2*-Zeit ausgenutzt. Das Vorhandensein solcher paramagnetischer Kontrastmittel in den ze-

rebralen Mikrogefäßen führt zu einer Veränderung der effektiven magnetischen Suszeptibilität des Blutes in den Gefäßen und dadurch zu mikroskopischen Feldgradienten in der Umgebung der Blutgefäße. Dieser mikroskopische Feldgradient erzeugt eine Dephasierung des Netto-Magnetisierungsvektors eines Gewebevoxels. Die Stärke dieser Dephasierung ist proportional zum Grad der T2*-Zeitverkürzung und hängt von der Konzentration des verabreichten Kontrastmittels ab. Relative Messungen des rCBV können durch die zeitliche Aufnahme der transienten Signalreduktion während der Kontrastmittelpassage durchgeführt werden. Über die so erhaltene Kontrastmittelkonzentration jedes Pixels kann auf das rCBV zurückgeschlossen werden. 1991 benutzten Belliveau et al. dieses Verfahren zur Darstellung der bei visueller Stimulation aktivierten Hirnareale. Dabei wurde der Signal-Zeit-Verlauf nach Bolusgabe eines intravenösen Kontrastmittels mit bzw. ohne Stimulation aufgezeichnet. Das Zeitintegral über den Konzentrations-Zeit-Verlauf diente als Maß für die Perfusion des entsprechenden Voxels. Durch Subtraktion der berechneten und normalisierten rCBV-Maps unter Stimulation und Ruhebedingung konnte eine Abbildung der unter Stimulation aktivierten Hirnareale erstellt werden. Die Nachteile dieser Technik liegen in der Notwendigkeit einer zweimaligen Kontrastmittelgabe und den damit häufig verbundenen Bewegungsartefakten.

6.1.2 Blutfluss-Änderung

Ein zweiter Kontrastmechanismus beruht auf der Spinbewegung der Wassermoleküle im Blut, die entlang eines Magnetfeldes ausgerichtet werden und in die aufzunehmende Schicht hineinfließen. Die außerhalb der interessierenden Schicht durch einen HF-Puls ausgerichteten arteriellen Wassermoleküle passieren die Schicht und diffundieren ins Hirngewebe, wo es zu Wechselwirkungen mit extravaskulärem Wasser kommt. Dies führt zu einer Signalveränderung im Vergleich zu dem Signal, das man ohne ausgerichtete arterielle Spins erhält. Nehmen wir einmal an, dass sie an der Aktivität des Gyrus temporalis superior interessiert seien. Sie wüssten anhand neuroanatomischer Untersuchungen, dass viele Kapillaren vom Gyrus temporalis medius Blut in den superior gelegenen Gyrus transportieren würden. Insofern könnten sie wenige Millisekunden, bevor sie die Aktivität im Gyrus temporalis superior messen würden, die Spins nur im Gyrus temporalis medius anregen (Wasserstoffatome im Blut). Dann warten sie einige Millisekunden, bis die angeregten Spins im Gyrus temporalis superior über die Kapillaren hineingewandert sind, und messen dann nur die Schicht im Gyrus temporalis superior, in der sich jetzt auch die angeregten Spins befinden. Mit anderen Worten, man kann

die außerhalb eines interessierenden Gewebes angeregten Spins messen, wie sie in das interessierende Gewebe hineinfließen (27, 28). Anfangs hatte diese Technik die Hoffnung genährt, eine fMRT- Methode zur Hand zu haben, deren Kennwerte direkt mit den Kennwerten vergleichbar sind, die im PET erhoben werden. Doch leider sind die messtechnischen Randbedingungen individuell sehr unterschiedlich und die Messung insgesamt recht kompliziert, so dass sich diese Methode bislang noch nicht durchgesetzt hat. Im Übrigen hat sich auch gezeigt, dass für den Anwender, der sich mehr für kognitionswissenschaftliche Fragestellungen interessiert, kein signifikanter Gewinn gegenüber anderen fMRT- Verfahren zu verzeichnen ist (27, 28).

6.1.3 Blood-Oxygenation-Level-Dependent-(BOLD-)-Kontrastes

Der in der funktionellen Bildgebung am häufigsten benutzte Kontrastmechanismus ist der sogenannte BOLD- Effekt. Hierbei wird der Oxygenierungsgrad des Blutes als intravaskuläres Kontrastmittel genutzt. Wichtige Kennwerte sind hier die Konzentrationen von Oxyhämoglobin (HbO₂) und Deoxyhämoglobin (Hb) in den Erythrozyten. Während neuronaler Aktivität kommt es zu einer Erhöhung des regionalen Blutflusses (rCBF), wobei es aber zu einem Sauerstoffüberschuss kommt, da der lokale Sauerstoffverbrauch nicht in dem Maße erhöht ist, wie sauerstoffreiches Blut angeboten wird. Es kommt somit nahe der aktiven Hirnregion zu einer Konzentrationserhöhung von Oxyhämoglobin in den Kapillaren und Venolen. Wegen der Gewebe ähnlichen Suszeptibilität (Verhalten von Materie im Einfluss eines Magnetfeldes) von Oxyhämoglobin kommt es zu einem Signalanstieg in den Magnetresonanz-Bildern während neuronaler Aktivität. Dieser Signalanstieg wird als Blood Oxygenation Level Dependant (BOLD)- Kontrast bezeichnet.

6.2 fMRT- Messmethoden

Der Erfolg einer kernspintomographischen Untersuchung im Rahmen von einem kognitionswissenschaftlichen Experiments hängt wesentlich von der Wahl des experimentellen Paradigmas ab. Prinzipiell kann man zwei unterschiedliche fMRT-Paradigmen unterscheiden, das „Block design“ und das „Event-related-design“.

Block-Design

Das sogenannte Block-Design wurde erstmals 1992 von Kwong et al. angewandt (54). Diesem Standardparadigma liegt das System zugrunde, dass sich Kontrollbedingungen mit experimentellen Bedingungen abwechseln, d.h. es werden, während permanent gemessen wird, zuerst ein Block von fMRT- Bildern ohne Stimulus als Ruhebedingung aufgenommen und danach ein Block von Bildern unter experimenteller Bedingung. Es wechseln sich also relativ lange Phasen unterschiedlicher Aktivität miteinander ab. Indem man die BOLD- Signalintensitäten statistisch auswertet und vergleicht, kann eine Aussage darüber getroffen werden in welchen Bereichen des Gehirns eine Aktivierung nachgewiesen werden kann. Der Vorteil des Blockdesigns liegt darin, dass es relativ einfach auszuwerten ist, der Nachteil besteht jedoch darin, dass während der gesamten Aktivierungsperiode mittlere hämodynamische Reaktionen erfasst werden.

Event-Related Design

Das Event-Related Design bietet sich besonders bei solchen Versuchen an, bei denen man daran interessiert ist, hämodynamische Reaktionen für einzelne Reize oder sogar für einzelne Reaktionen zu berechnen. In unserem Versuchsaufbau war dies der Fall, da wir einen Augenmerk auf korrekte oder falsche Antworten sowie langsame oder schnelle Reaktion legten. Bei diesem Design werden die experimentellen Reize gemäß dem Versuchsplan randomisiert angeboten. Es muss jedoch zwischen den Reizen ein entsprechend langes Interstimulusintervall gewählt werden, damit es möglich ist für jede Stimulusklasse eine hämodynamische Antwort zu berechnen. Eine erhöhte neuronale Aktivität führt zu einer BOLD- Antwort, die gemessen werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die BOLD- Antwort eine zeitliche Dynamik aufweist.

7 Kognitive Leistungen

7.1 Definitionen

Um Defizite der kognitiven Leistungsfähigkeit überhaupt zu erkennen, muss der Begriff der Kognition erst definiert werden. Als Kognition wird die Gesamtheit der Prozesse bezeichnet, die mit der Aufnahme von Information, ihrer Verarbeitung und Speicherung im Gedächtnis sowie ihrer Nutzung und Anwendung verbunden ist. Zu den kognitiven Funktionen werden etwa Gedächtnis, Lernen, Motorik, Sprache und Wahrnehmung gezählt.

Nicht zu vernachlässigen ist in diesem Zusammenhang der Begriff der Aufmerksamkeit, die eng mit Wahrnehmung und Gedächtnis verknüpft ist. Die Aufmerksamkeit spielt eine große Rolle bei der Verarbeitung von kognitiven Informationen. So ist ein Mensch nicht in der Lage auf mehrere Sinnesreize die gleiche Aufmerksamkeit zu richten. Dieses Phänomen ist seit langem Bestandteil der Forschung, wobei meistens den Probanden zwei unterschiedliche Reize gleichzeitig präsentiert werden. So beschrieb Pashler (1998) eine Verschiebung zugunsten der visuellen Stimuli (80) wenn gleichzeitig auditive Stimuli präsentiert wurden. Broadbent ('58) prägte den Begriff der selektiven Aufmerksamkeit, die er mit einer Filtertheorie erklärte. Dabei gelangen die gleichzeitig dargebotenen Reize parallel in einen Speicher, wo sie gefiltert werden. Ein Reiz gelangt entsprechend seiner physikalischen Charakteristika ins Kurzzeitgedächtnis, der andere Reiz verweilt für spätere Prozesse im Speicher. Je häufiger nacheinander ein Prozess durchgeführt wird umso weniger Aufmerksamkeit wird verlangt.

7.2 neuropsychologische Grundlagen

Schon früh bestand in der Geschichte der Wunsch das menschliche Gehirn miteinander vergleichbar zu machen und verschiedenen Regionen bestimmte Funktionen zuzuordnen. 1909 veröffentlichte der deutsche Neuroanatom Korbinian Brodman die ersten Untersuchungsergebnisse seiner zytoarchitektonischen Studien an einem Gehirn. Er unterteilte das Gehirn in 52 verschiedene zytoarchitektonische Areale. Bis heute wird diese Einteilung in der Bildgebung zur Ortsbeschreibung benutzt.

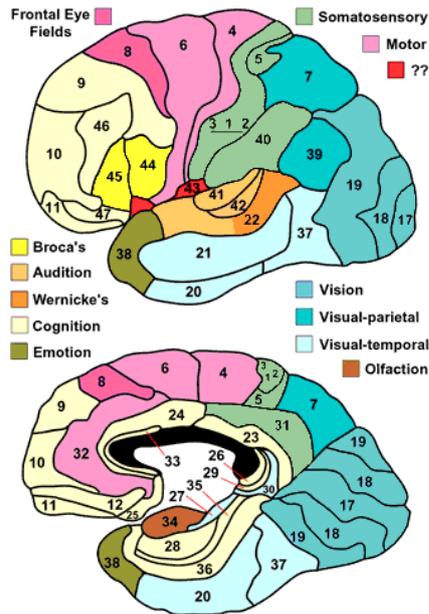


Abbildung 15: Brodman Areale (100)

1988 haben die Neurochirurgen Talairach und Tournoux (96) ihr stereotaktisches Normalisierungsverfahren vorgestellt, in dem die zytoarchitektonischen Felder von Brodman integriert sind. Sie untersuchten dazu das Gehirn einer 60 Jahre alten Frau. Die Wissenschaftler haben ein Atlassystem vorgeschlagen, das ursprünglich eine reine Reskalierung der Größenverhältnisse war. Diese Reskalierung erfolgte zunächst die Identifikation primärer anatomischer Landmarken, wie die anteriore und posteriore Kommissur und zwei Axonbündel, die die Mittellinie anterior und posterior zum Thalamus kreuzen. Die Talairach- Tournoux Transformation wird sehr häufig für anatomische aber auch für PET- und fMRT- Studien eingesetzt. Neuere Normgehirne basieren auf der Mittelung einer größeren Anzahl von untersuchten Gehirnen. Das sogenannte MNI- Gehirn (Montreal Neurological Institute) hat das Ziel einer noch genaueren kartographischen Darstellung.

Neuropsychologische Störungen sind definitionsgemäß Folge einer organischen Läsion kortikaler Strukturen des Großhirnes. Es handelt sich um Bezirke der Großhirnrinde, welche für die Erkennung, Interpretation, Verarbeitung und Beantwortung von Sinnesreizen, sowie für deren Integration mit anderen Sinneseindrücken und mit Gedächtnisinhalten zuständig sind, wie kortikale oder auch andere Hirnstrukturen. Sie müssen durch quantifizierende psychodiagnostische Tests erfasst werden. Wohl kommt es auch bei neuropsychologischen Störungen

zu einem abnormen Verhalten und zum Eindruck einer psychopathologischen Anomalie, jedoch ohne Demenz oder Psychose.

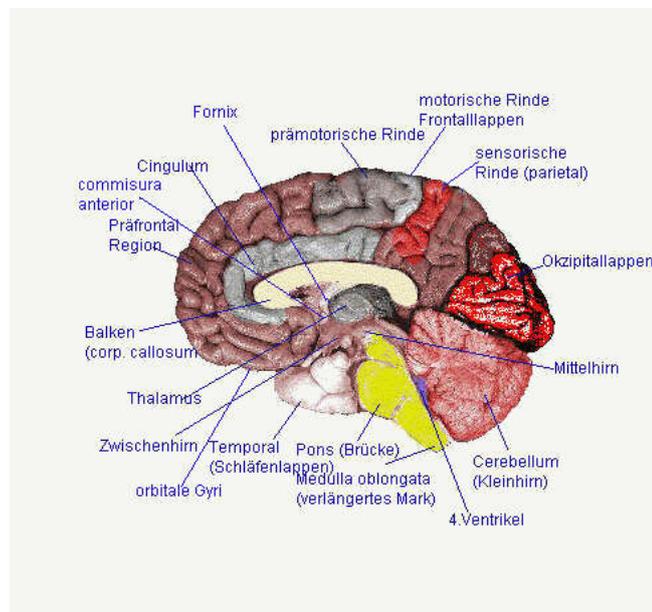


Abbildung 16: topographische Zuordnung der Hirnregionen

Topisch- diagnostische Bedeutung neuropsychologischer Störungen:

Die Zuordnung bestimmter Befunde zu umschriebenen Hirnrindenbezirke ist nicht streng topisch möglich. Einzig die Seitenlokalisation ist so gut wie immer möglich und klare Defekte erlauben darüber hinaus auch eine einigermaßen verlässliche Lokalisation innerhalb eines Rindenbezirkes.

Ätiologische Ursachen neuropsychologischer Störungen:

Die Ergebnisse neuropsychologischer Tests werden auch von der Stimmung des Patienten, von auffälligen Schmerzen, vom Ermüdungszustand und von der Kooperationsbereitschaft des Exploranden mitbeeinflusst. Es ist gerade bei wenig ausgeprägten Normabweichungen nicht immer leicht, den Einfluss dieser Elemente sicher von der Auswirkung organischer zerebraler Defekte zu unterscheiden.

7.3 kognitive Fähigkeiten Abbilden

Kognition ist ein großes Thema der neuropsychologischen Forschung, wobei die meisten Forscher sich auf die Kognition primär sensorischer Areale, Sprache und Gedächtnis konzentrieren. Um Kognitionsprozesse im Gehirn sichtbar zu machen, können verschiedene Bildgebungstechniken angewandt werden. Diese sind sowohl strukturelle (MRT, DTI (diffusion tensor imaging), CT) als auch funktionelle (PET, fMRT, MEG/EEG) Techniken, die beide eine große Rolle bei der kognitiven Bildgebung einnehmen. Zudem können die funktionellen Techniken nochmals unterteilt werden in neuroelektrisch (EEG und MEG) und hämodynamisch (PET, SPECT (single photon computed tomography), fMRT). Jede Bildgebungstechnik hat jeweils ihre Vor- und Nachteile bezüglich zeitlicher und räumlicher Auflösung. Die elektromagnetischen Bildgebungstechniken wie MEG und EEG haben bereits eine hervorragende zeitliche Auflösung, da sie die zugrunde liegenden neuronalen Ströme bis auf Millisekunden genau erfassen, jedoch mit begrenzter örtlicher Genauigkeit. Die funktionelle Magnetresonanz-Bildgebung hat eine exzellente räumliche Auflösung bis auf den Grad von Millimetern, jedoch hängt sie von der hämodynamischen Antwort ab, welche die zeitliche Auflösung limitiert.

Ein sehr gut mittels fMRT-Bildgebung erforschtes Gebiet ist die Schizophrenie. Bei diesem Krankheitsbild können unter anderem auch Aufmerksamkeits- und Gedächtnisvorgänge beeinträchtigt sein. Zu diesem Umstand haben 2003 Perlstein et al. (83) Dysfunktionen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im Vergleich zu Gesunden untersucht. Aufgefallen ist eine deutlich verminderte Aktivität des dorsolateralen Präfrontalkortex. Bei Zunahme der Aufgabenschwierigkeit zeigten Gesunde auch eine Zunahme der Aktivierung im Präfrontalkortex während bei den Schizophreniepatienten keine Zunahme der Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex zu beobachten war. Nach Perlstein et al. führen somit erhöhte Anforderungen an Arbeitsgedächtniskapazitäten nur bei Gesunden zu einer Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex, nicht jedoch bei Schizophrenie-Patienten (83).

Aufmerksamkeitsvorgänge

Für Aufmerksamkeitsvorgänge sind generell verschiedene Bereiche des Gehirns verantwortlich. Hierbei sind vor allem Bereiche des Frontallappens involviert. Als Zentrum von Aufmerksamkeitsprozessen werden Teile des parietalen und präfrontalen Cortex angenommen (7, 93, 102, 111) Besonders große Aktivierung zeigt der anteriore cinguläre Cortex (ACC). Der

ACC wird auch bei der Entscheidungsfindung mit beansprucht. So beschrieben Pardo et al (79) 1990 den ACC als entscheidende Region für den Antwortsektionsprozess bei wettstrebenden Antwortalternativen, wie es beim Stroop- Effekt der Fall ist (siehe Kapitel 7.4). In den darauffolgenden Jahren belegten eine Vielzahl weiterer Studien die entscheidende Rolle des ACC für die Stroop- Aufgabe (10, 11, 14, 16, 60). Zusätzlich wurde versucht zwischen anderen präfrontalen Arealen und dem ACC zu differenzieren (68, 69, 84).

7.4 Stroop- Effekt und Simon- Effekt

Der Stroop- Effekt bezeichnet ein psychologisches Phänomen, das bei Automatismen auftritt. Er besagt, dass trainierte Handlungen schwerer unterbrochen werden können, als solche, die aufgrund ihrer Ungewohntheit eine stärkere kognitive Verarbeitung benötigen (100). So wird durch ihn beispielsweise erklärt, dass die Benennung der Farbe eines visuell dargebotenen Wortes verlangsamt ist, wenn der Inhalt des Wortes der Farbe widerspricht. Stimmt der Inhalt des Wortes mit der Farbe überein, ist die Benennung der Farbe hingegen schneller möglich. In entsprechenden Experimenten (24) kann gezeigt werden, dass der Effekt bei abhängigen Stichproben signifikant wird. Der Stroop- Effekt tritt auf, obwohl die Person den Wortinhalt überhaupt nicht beachten soll und zeigt, dass der automatisierte Prozess des Lesens nur schwer zu unterdrücken ist. 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 Test erhobene Tempo zum Lesen und Benennen der Farbe Hinweise auf das allgemeine kognitive Leistungstempo gegeben. Die Stroop- Interferenz wurde von J. Ridley Stroop 1935 (95) erstmals beschrieben als Verfahren zur Messung der individuellen Interferenzneigung bei der Farb-Wort-Interferenz. Stroop hatte dieses Verfahren im Anschluss an die Untersuchungen von Wilhelm Wundt, Raymond Bernard Catell und anderen zu den Farbbenennungsversuchen mittels Farbvorlagen und Farb-Wort-Vorlagen entwickelt, um die in Konflikt stehenden Reize in dieselbe Testaufgabe einzubeziehen. Das Originalverfahren bestand aus einer Wortkarte, einer Farbkarte und einer inkongruenten Farb-Wort-Karte. Die Wortkarte enthielt Farbnamen, welche mit der Farbe identisch war. Bei der Farb-Wort-Karte war die Bedeutung des Wortes von der Karte verschieden. Als Interferenzmaß benutzte Stroop die zeitliche Differenz beim Lesen zwischen Farbkarte und Farbwortkarte.

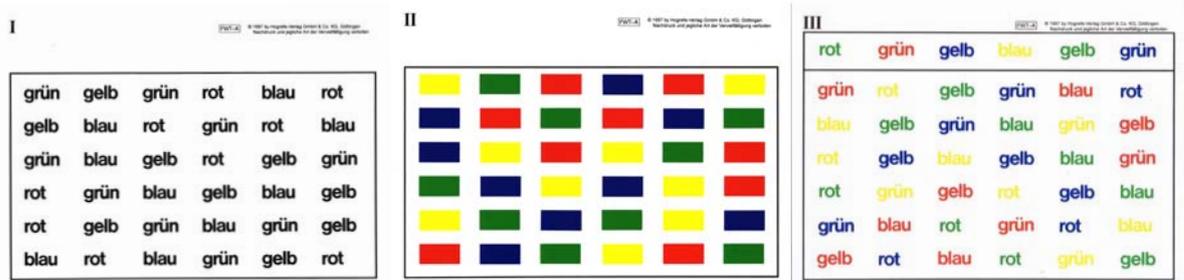


Abbildung 17: Stroop Farb-Wort-Test

I: Wortkarte, II: Farbkarte und III: inkongruente Farb-Wortkarte zur Messung des Stroop- Effekts: Die Benennung der Farbe eines visuell dargebotenen Wortes ist verlangsamt, wenn der Inhalt des Wortes der Farbe widerspricht. Stimmt der Inhalt des Wortes mit der Farbe überein, ist die Benennung der Farbe hingegen schneller möglich.

Als Simon-Effekt wird in der Psychologie der Befund bezeichnet, dass die Antwortlatenzen auf Reize geringer ausfallen, wenn sich Reiz und Reaktion am gleichen Ort befinden, selbst dann, wenn die Reizposition irrelevant für die Durchführung der Aufgabe ist. Dieser Effekt wurde nach J.R. Simon benannt, der ihn allerdings ursprünglich *reaction toward the source* nannte. Der Simon-Effekt lässt sich sowohl als Ergebnis eines Konflikts unterschiedlicher räumlicher Codes von Stimulus und Reaktion als auch eines eher generellen Effekts von Kompatibilität bzw. Inkompatibilität betrachten.

Der Simon-Effekt lässt sich folgendermaßen demonstrieren: Man bittet eine Person, auf Reize, die auf einem Bildschirm dargeboten werden, zu reagieren. Die Reaktion soll entweder mittels eines Tastendrucks auf der linken Seite bei beispielsweise grünen Reizen erfolgen und mittels Tastendrucks auf der rechten Seite bei beispielsweise roten Reizen. Anschließend werden den Personen rote und grüne Reize sowohl rechts als auch links auf dem Bildschirm präsentiert. Die Personen reagieren für gewöhnlich schneller, wenn sie auf grüne Reize mit der linken anstatt mit der rechten Taste reagieren sollen. Bei roten Reizen verhält es sich umgekehrt. Dies zeigt sich, obwohl die Position des Reizes irrelevant für die Bearbeitung der Aufgabe ist, da die Personen gebeten werden, nur auf die Farbe zu achten.

7.5 Studien zu kognitiven Funktionen

Eine kognitive Verschlechterung durch einen Schlaganfall, der seine Ursache in der Karotisarterie hat, ist leicht zu erklären. Jedoch ist der ursächliche Zusammenhang zwischen Karo-

tisstenose und kognitiver Funktion weniger klar, wenn sich noch kein großer Schlaganfall ereignet hat.

Bereits 1998 beschrieben Irvine et al., dass kognitive Leistungen von Patienten mit Karotisstenose unter denen ihrer Altersgruppe liegen (48). Bakker et al. (9) untersuchten Patienten mit einer Einengung der Arteria Karotis, die TIAs zeigten, in der Magnetresonanztomographie allerdings keinen Schlaganfall. Alle Patienten fielen durch eine signifikante kognitive Verschlechterung auf. Jedoch wurden auch einige methodische Schwächen der Studie aufgezeigt und das Fehlen von Kontrollgruppen kritisiert. Andere Studien sagten, dass kein Zusammenhang zwischen einer Stenose der Arteria Karotis und einer kognitiven Beeinträchtigung besteht. Mathiesen et al. (65) untersuchten 189 asymptomatische Patienten mit einer Verschlusskrankheit der Arteria Karotis. Sie schnitten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die keine Erkrankung der Arteria Karotis hatte, signifikant schlechter in Tests für Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorische und motorische Funktionen ab. Hofman et al. berichteten, dass Karotisplaques und eine verminderte Intima-Media Dicke mit Alzheimer Krankheit und vaskulärer Demenz korrelieren (43). Manche Studien haben auch die seiten-spezifischen kognitiven Fähigkeiten untersucht. Es wird allgemein angenommen, dass sich die Revaskularisation der betroffenen Seite mehr auf die kognitive Funktion der ipsilateralen zerebralen Hemisphäre auswirkt.

Studien zur kognitiven Funktion nach Karotisendarterektomie (CEA)

Dass sich eine Karotisendarterektomie positiv hinsichtlich einer Prophylaxe gegen Hirninfarkte auswirkt ist bereits ausreichend durch Studien wie NASCET (74) und ECST (29) untersucht worden. Inwieweit sich der operative Eingriff auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten auswirkt ist ein kontrovers diskutiertes Thema und wird von einer Vielzahl von Studien behandelt (2, 6, 13, 19, 31, 48, 55). Jedoch ist trotz dem Umfang an Studien zu diesem Thema keine klare Zusammenfassung möglich hinsichtlich des Einflusses der Karotisendarterektomie auf die kognitive Funktion. Lunn et al. (59) führten eine Literaturrecherche in Medline durch mit dem Ziel alle veröffentlichten Studien zu untersuchen, die sich mit der Bedeutung einer Karotisendarterektomie (CEA) auf die kognitive Funktion beschäftigen. In 16/28 (57%) CEA Studien wurde eine Verbesserung beschrieben; keine Änderung in 11/28 (39%) Studien und

in 1/28 (4%) Studien wurde über eine Abnahme der kognitiven Funktion berichtet. Die Studien wiesen jedoch einen großen Unterschied im methodischen Vorgehen und waren so nur schwer vergleichbar.

Studien zur kognitiven Funktion nach Karotisstentangioplastie (CAS)

Die erste Studie zu kognitiven Verbesserungen nach Stentangioplastie wurde von Moftakhar et al. (70) 2005 veröffentlicht. Es handelte sich hierbei um eine retrospektive Analyse mit 20 Patienten im Alter von 31-88 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre), wobei sich bei 79%, genauer bei 15 von 19 Patienten, eine Verbesserung der kognitiven Funktion, gemessen an Punktwerten, zeigte. Jedoch war die Lokalisation der Stentimplantation innerhalb der 19 Patienten nicht einheitlich. Insgesamt wurden 21 Stents platziert. Davon befanden sich 10 in der extrakraniellen ACI, 4 in der intrakraniellen ACI und 7 im extra- oder intrakraniellen vertebrobasilärem Stromgebiet. Die Verbesserung der kognitiven Funktionen wurde anhand von Telefoninterviews, die entweder mit den Patienten selbst oder einem Angehörigen durchgeführt wurden, mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Dieser enthielt 16 Fragen, die die Bereiche Gedächtnis und Entscheidungsfreiheit beinhalteten. Das Patientengut von Moftakhar enthielt sowohl Patienten mit symptomatischer Stenose als auch mit asymptomatischer Stenose, wobei eine separate Betrachtung dieser Gruppen nicht durchgeführt worden ist.

Erste Studien aus unserem Haus von Grunwald et al. (35) die 2006 veröffentlicht wurden, zeigten nach Karotisstentangioplastie eine signifikante Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit ($p=0,12$). Es wurden neuropsychologische Tests an 10 Patienten 24 Stunden vor und 48 Stunden nach Karotisstentangioplastie durchgeführt.

2007 wurde von Witt et al. (106) eine Studie veröffentlicht, welche 45 Patienten untersuchte, von denen 24 eine Karotisendarterektomie und 21 eine Karotisstentangioplastie bekamen. Es wurde die Konzentration von S100 β -Protein im Serum jeweils 2 Stunden vor und 1-2 Stunden nach Intervention bestimmt. Dieses Protein nahm man als Marker für zerebrale Schädigung, da es aus Fibrillen des Gliagewebes stammt. Zusätzlich wurden die Probanden neuropsychologischen Tests unterzogen, jeweils vor, 6 Tage und einen Monat nach dem Eingriff. Nach keinen der beiden therapeutischen Interventionen, sowohl nach CEA als auch nach CAS zeigte sich ein Unterschied bezüglich der kognitiven Funktionen.

2008 wurde von De Rango et al. (21) versucht über die aktuelle Studienlage bezüglich kognitiver Veränderungen nach Stentangioplastie als auch nach Karotisendarterektomie einen Überblick zu geben. Sie untersuchten insgesamt 32 Studien die zwischen 1990 und 2007 veröffentlicht worden sind, wobei 25/32 sich mit der Neurokognition nach Karotisendarterektomie beschäftigten, 4/32 nach Karotisstentangioplastie und 3/32 der untersuchten Studien verglichen die Kognition nach Stenting der Arteria Karotis mit der nach OP der Arteria Karotis. De Rango et al. beschrieben also lediglich 7 Studien die sich mit der Kognition nach Karotisangioplastie beschäftigt haben, wobei 3 davon zusätzlich Ergebnisse nach Karotis- OP verglichen (6, 19, 35, 56, 70, 109). Wegen den großen Differenzen in den vielen methodischen Faktoren der einzelnen Studien, wie zum Beispiel das Kollektiv von Patienten- und Kontrollgruppe, statistische Auswertungskriterien, Auswahl der Tests, Zeitpunkt der Durchführung, konnte keine einheitliche Aussage getroffen werden.

8 Material und Methode

8.1 Auswahl des geeigneten Testverfahrens

Nachuntersuchungen bei Patienten nach Karotisstentangioplastie hatten den Eindruck erweckt, dass diese nach dem Eingriff wacher und aufmerksamer waren. Dies berichteten auch die Patienten und deren Angehörige. Aufmerksamkeit wird im Gehirn im ACC (anterior cingulate cortex) abgebildet. Da wir eine höhere Aufmerksamkeit der Patienten beobachteten, erwarteten wir nun auch im Vergleich eine höhere Aktivität im ACC nach Stentangioplastie der ACI (Arteria Carotis Interna).

Die von uns zunächst durchgeführten Tests zur Gedächtnisfunktion, sowie auch der Labyrinth- und Worttests zeigten bei Probanden nach kurzen Wiederholungsintervallen einen Lerneffekt. Ziel war es einen Test zu finden bei dem es zu keinem relevanten Lerneffekt bei Wiederholung in kurzen Abständen kommt. Vorstudien aus unserem Haus hatten kognitive Verbesserungen nach Stentangioplastie der Arteria Karotis vor allem im Farb-Wort Test gezeigt. Diesem Test liegt der Stroop- Effekt (95) zugrunde. Der sogenannte Stroop- Effekt wird im ACC (anterior cingulate cortex) abgebildet, dem Hirnareal, das für Aufmerksamkeitsvorgänge verantwortlich ist. Der Stroop- Effekt misst vor Allem die kognitive Geschwindigkeit (siehe Kapitel 6.2) und zeigt bei Wiederholung eher eine Abnahme als Zeichen geringerer Aufmerksamkeit / Konzentration.

Zur Frage ob der Test geeignet war um kognitive Verbesserungen nach Stentangioplastie aufzuzeigen musste evaluiert werden in wieweit es bei Wiederholung in kurzen Abständen zu einer Veränderung kam. Also wurde zunächst ein Computertest entwickelt, welcher den Stroop- Effekt misst. Dieser war so konzipiert dass er später in ein Paradigma für funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) integriert und auf ein Patientenkollektiv mit hochgradiger Karotisstenose übertragen werden konnte.

Ein weiterer Test, welcher eine höhere Aufmerksamkeit benötigt, ist der Simon- Effekt, der besagt, dass Antwortlatenzen länger ausfallen, wenn Reiz und Reaktion sich nicht am gleichen Ort befinden. Wir integrierten den Simon- Effekt in unseren Vortests um zu sehen, ob es zu einen signifikantem Lerneffekt kommt und konnten schließlich auch diesen in unser fMRT Paradigma einbauen.

Probanden

An unseren Vortests nahmen 10 gesunde Probanden aus zwei Altersgruppen (6 Frauen, 4 Männer) teil. Es handelte sich um Personen im Alter zwischen 24 und 64 Jahren, mittleres Alter: 38 Jahre. Alle Probanden waren asymptotisch, Rechtshänder und hatten keine Einschränkung der Sehfähigkeit. Vor Beginn des Testes wurden alle Probanden über das Testprotokoll aufgeklärt und es wurde genau erläutert, dass die Reaktionszeit entscheidend ist. Vor Beginn der Untersuchung stimmten alle Probanden dem Testparadigma zu.

Stimulus

Der Reiz, auf den reagiert werden sollte, stellte eine auf einem Monitor gezeigte Hand dar, deren Zeigefinger entweder nach oben oder nach unten zeigte. Während der 4-minütigen Trainingsphase wurde die Hand in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Probanden wurden aufgefordert folgende Tasten zu drücken: F1, wenn nach oben gezeigt wurde und F12, wenn nach unten gezeigt wurde. Dazu legten sie den linken Zeigefinger auf die F1-Taste und den rechten Zeigefinger auf die F12-Taste der Computertastatur. Während der darauf folgenden 12-minütigen Testphase wurde die Hand in einer der 4 Positionen um das virtuelle zentrale Fadenkreuz herum präsentiert (rechts, links, oberhalb, unterhalb). Den Probanden wurde erläutert, dass sie weiterhin mit Tastendruck auf die Richtung in die die Hand zeigt reagieren sollen, wobei die Position der Hand zu ignorieren sei.

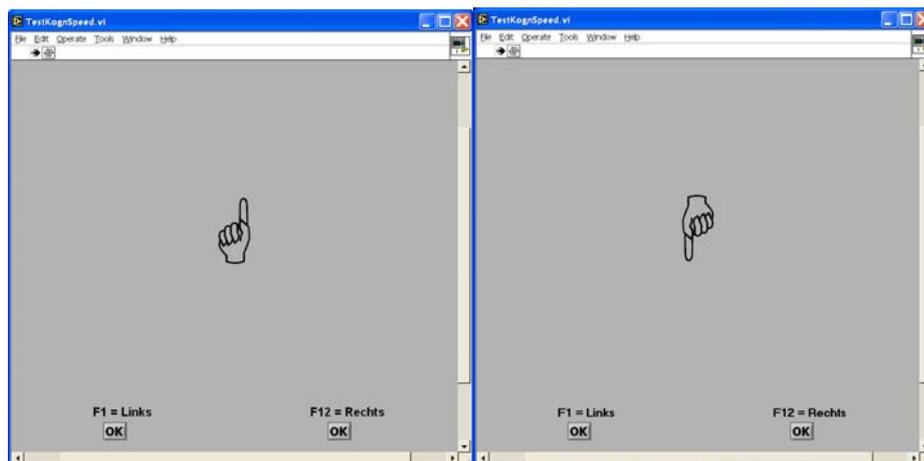


Abbildung 18: Übung am Computer

Die Probanden wurden aufgefordert folgende Tasten zu drücken: F1, wenn die Hand nach oben zeigt wurde und F12, wenn die Hand nach unten zeigt.

Vorgehensweise

Es wurden Vortests durchgeführt zur Frage ob alle Probanden einen signifikanten Stroop- und Simon- Effekt zeigen und ob ein Lerneffekt bei Wiederholung in kurzen Abständen zu vernachlässigen sei. Die Probanden führten den Test, in den der Simon- und Stroop- Effekt integriert waren, am Computer jeweils 3 Mal durch. Der zweite Durchlauf erfolgte einen Tag, der dritte Durchlauf zwei Tage später, wobei jeweils der 4-minütige Trainingsdurchlauf vorangestellt wurde. Es gab 8 verschiedene Stimuli während des Tests, bezogen auf den Ort und die Richtung der Hand. Nachdem die Personen trainiert waren auf einen bestimmten Stimulus (z.B. Finger zeigt nach oben) mit einer entsprechenden Antwort (Taste F1 mit linkem Zeigefinger drücken) zu reagieren, waren die 8 verschiedenen Stimuli in 4 verschiedene Bedingungen aufgeteilt: Simon Congruent (SmC) –Die Position der Hand und die Antwort-Taste stimmten überein (z.B. Der linke Zeigefinger reagiert auf eine nach oben zeigende Hand links neben dem Fadenkreuz),

Simon Incongruent (SmI) –Die Position der Hand und die Antwort-Taste waren entgegengesetzt (z.B. Der linke Zeigefinger reagiert auf eine nach oben zeigende Hand rechts neben dem Fadenkreuz).

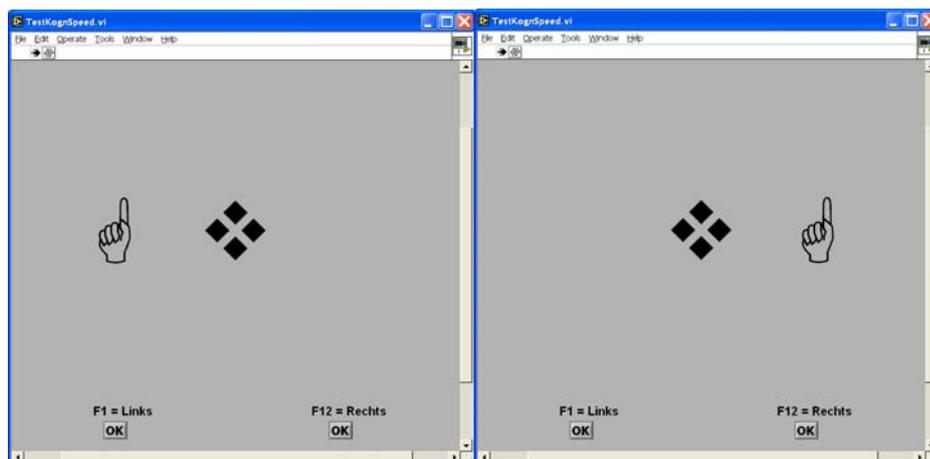


Abbildung 19: Simon Congruent und Simon Incongruent

Simon Congruent: Die Position der Hand und die Antwort-Taste stimmten überein.

Simon Incongruent : Die Position der Hand und die Antwort-Taste waren entgegengesetzt.

Stroop Congruent (StC) –Die Position der Hand und die Richtung der Hand stimmten überein (z.B. eine nach oben zeigende Hand über dem Fadenkreuz) und

Stroop Incongruent (StI) –Die Position der Hand und die Richtung der Hand waren entgegengesetzt (z.B. eine nach oben zeigende Hand unter dem Fadenkreuz).

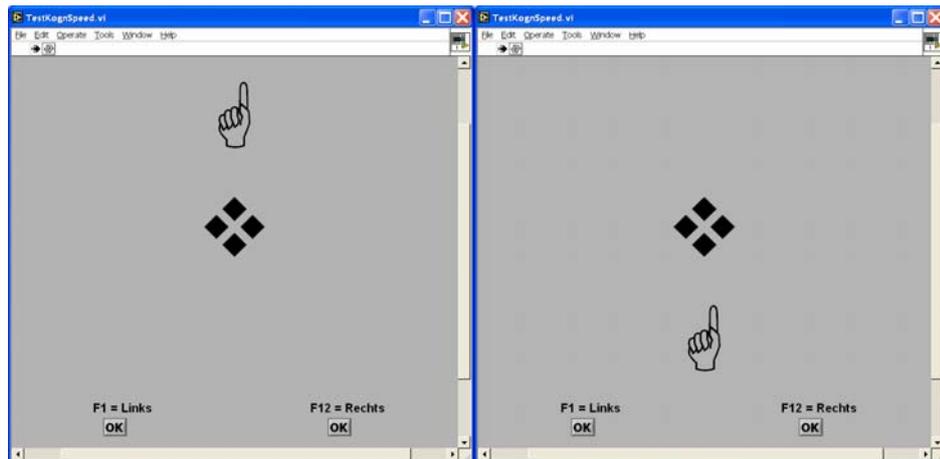


Abbildung 20: Stroop congruent und Stroop incongruent

Stroop Congruent (StC) –Die Position der Hand und die Richtung der Hand stimmten überein.

Stroop Incongruent (StI) –Die Position der Hand und die Richtung der Hand waren entgegengesetzt.

Anschließend wurden die Daten statistisch ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS verwendet. Die Daten wurden mit dem Wilcoxon Test analysiert. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert $< 0,05$ angenommen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Ergebnisse der Vortests:

1. Der Test zeigte bei allen Probanden signifikanten Stroop-Effekt in allen Durchläufen:

Tabelle 2: Stroop Effekt in den Vortests

Beim Vergleich NonMatch versus Match zeigte sich ein signifikanter Stroop Effekt in Test 1 ($p=0,005$), in Test 2 ($p= 0,009$) sowie in Test 3 ($p=0,005$)

	Stroop1N - Stroop1M	Stroop2N - Stroop2M	Stroop3N - Stroop3M
Z	-2,803 ^a	-2,599 ^a	-2,803 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,009	,005

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Wilcoxon-Test

2. Auch Der Simon- Effekt war messbar, wenngleich nicht in allen Durchläufen.

Tabelle 3: Simon Effekt in den Vortests

Beim Vergleich NonMatch versus Match zeigte sich ein signifikanter Simon Effekt in Test 1 ($p=0,037$) und in Test 3 ($P=0,028$), jedoch nicht in Test 2 ($p=0,445$)

	Simon1N - Simon1M	Simon2N - Simon2M	Simon3N - Simon3M
Z	-2,090 ^a	-,764 ^a	-2,191 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,037	,445	,028

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Wilcoxon-Test

Betrachtete man den Stroop- Effekt im Verlauf der Testungen so zeigte sich, dass er vom ersten zum zweiten Durchlauf gering $p=0,074$ (Trend) abnahm. Vom zweiten zum dritten Durchlauf zeigte sich keine relevante Veränderung ($p=0,445$)

Tabelle 4: Stroop Effekt im Verlauf

Der Stroop Effekt nimmt vom ersten zum zweiten Testdurchlauf im Trend ab ($p=0,074$). Vom zweiten zum dritten Durchlauf zeigt er keine signifikante Veränderung ($p=0,445$)

	Str2 - Str1	Str3 - Str2
Z	-1,784 ^a	-,764 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,074	,445

- a. Basiert auf positiven Rängen.
- b. Basiert auf negativen Rängen.
- c. Wilcoxon-Test

Bei Betrachtung der Reaktionszeiten während der Messung des Stroop Effekts veränderten sich diese zwischen den Durchläufen nicht signifikant ($p>0,05$). Dieses galt auch für den Simon Effekt

Tabelle 5: Reaktionszeiten Stroop Effekt

Die Reaktionszeiten zwischen den Durchläufen veränderten sich nicht signifikant ($p>0,05$)

	Stroop2M - Stroop1M	Stroop2N - Stroop1N	Stroop3M - Stroop2M	Stroop3N - Stroop2N
Z	-,764 ^a	-1,478 ^b	-,968 ^b	-,866 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,445	,139	,333	,386

- a. Basiert auf positiven Rängen.
- b. Basiert auf negativen Rängen.
- c. Wilcoxon-Test

Schlussfolgerung:

Der Stroop- Effekt zeigte keine signifikante Veränderung bei Wiederholung der Übungen. Die Verwendung des Stroop- Effekts, welcher vor Allem die kognitive Geschwindigkeit misst, erscheint möglich, insbesondere, wenn ein Durchlauf als Training vorangestellt wird.

Unter der Annahme, dass der Stroop- Effekt bei Wiederholungen abnimmt, stellt sich nun die Frage, ob es nach Stentangioplastie zu einer Zunahme des Stroop- Effekts kommt.

8.2 Durchführung der Testung am Computer

Nachdem die Vortests zur kognitiven Geschwindigkeit mittels Stroop- und Simon- Tests zeigten, dass wenn ein Training als Übung vorangestellt wird, der Lerneffekt bei wiederholten Übungen zu vernachlässigen ist, wurde ein Patientenkollektiv mit asymptomatischer hochgradiger Stenose der Arteria Karotis Interna ausgewählt.

Patientengut

14 Patienten (4 Frauen und 10 Männer), mittleres Alter 66 mit einer asymptomatischen, größer als 70%igen Stenose der Arteria Karotis (in Übereinstimmung mit den NASCET – Kriterien) wurden vor und nach Stentangioplastie getestet.. Davon befanden sich 8 Stenosen in der rechten ACI und 6 Stenosen in der linken ACI. Alle Probanden waren Rechtshänder. Bei allen Patienten wurde zuvor die Diagnose einer hochgradigen Stenose der ACI mittels Duplexsonographie gestellt. Zudem untersuchten wir eine Kontrollgruppe von 13 Personen, welche keine Stenose der Arteria Karotis hatten.

Ausschlusskriterien

Kein Patient hatte eine Parese der oberen Extremität, eine Einschränkung der Sehfähigkeit oder der Motorik, eine Hemianopsie oder eine psychiatrische Erkrankung. Eine Depression wurde mittels BDI (Beck Depression Inventory) ausgeschlossen. Patienten mit frischen Ischämien in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) wurden ausgeschlossen.

Kontrollgruppe

13 Probanden (6 Frauen, 7 Männer), mittleres Alter 46 Jahre, ohne Verengung der Arteria Carotis Interna (ACI), führten am Computer neuropsychologische Tests durch, um den Lern- und Aufmerksamkeitseffekt abzuschätzen. Es wurden dieselben neuropsychologischen Tests (Stroop und Simon) verwendet wie in der Stent- Gruppe.

Paradigmen

Die 14 Patienten mit hochgradiger Stenose der ACI führten nun dieselben Tests zu Stroop und Simon am Computer durch wie unsere Gruppe der 10 gesunden Probanden in der Vortestung. Dabei absolvierten sie die 4-minütige Übung, in der die Hand nur in der Mitte des Bildschirms erschien und direkt anschließend das 12-minütige Paradigma 1, wobei jetzt die Hand mal oberhalb, unterhalb, rechts oder links des zentralen Fadenkreuzes erschien. Wieder wurde den Probanden erläutert, dass sie jediglich darauf achten sollten wo der Finger der Hand hinzeige. Die Position der Hand auf dem Bildschirm sei zu vernachlässigen. Nachdem die Patienten das Paradigma nun geübt hatten, machten sie das gleiche Paradigma noch einmal unmittelbar bevor ihre Karotisstenose gestentet wurde. Dieses Paradigma bezeichneten wir, wie in unserer Vortestung, als Paradigma 2, da die Reihenfolge in der die Hand an verschiedenen Orten auf dem Bildschirm erschien und mal nach oben oder nach unten zeigte nun eine andere war. Dies taten wir um nochmal einen Lerneffekt auszuschließen. Einen Tag nach dem erfolgreichen Stenteingriff in der Arteria Karotis führten die Patienten ein letztes Mal den Test am Computer durch. Jetzt wurde Paradigma 3 getestet, das wieder in der Reihenfolge der zeigenden Hand unterschiedlich war zu Paradigma 2.

Die Paradigmen waren also wie folgt:

1. Als Vorlauf um Lerneffekt auszuschließen (2 Tage vor Stentangioplastie): Übung und Paradigma 1
2. Einen Tag vor Stentangioplastie: Paradigma 2
3. Einen Tag nach Stentangioplastie: Paradigma 3

Die Kontrollgruppe ohne Stenose der Arteria Karotis führte den Ablauf von Übung und Paradigmen 1, 2 und 3 im gleichen Zeitintervall und in der gleichen Reihenfolge durch.

Ergebnisse zu Stroop- und Simon- Effekt

Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe änderte sich der Stroop- Effekt von Paradigma 2 zu 3 nicht, wie es nach den Ergebnissen unserer Vortestung zu erwarten war. Auch der Simon- Effekt änderte sich nicht signifikant und war geringer als der Stroop- Effekt.

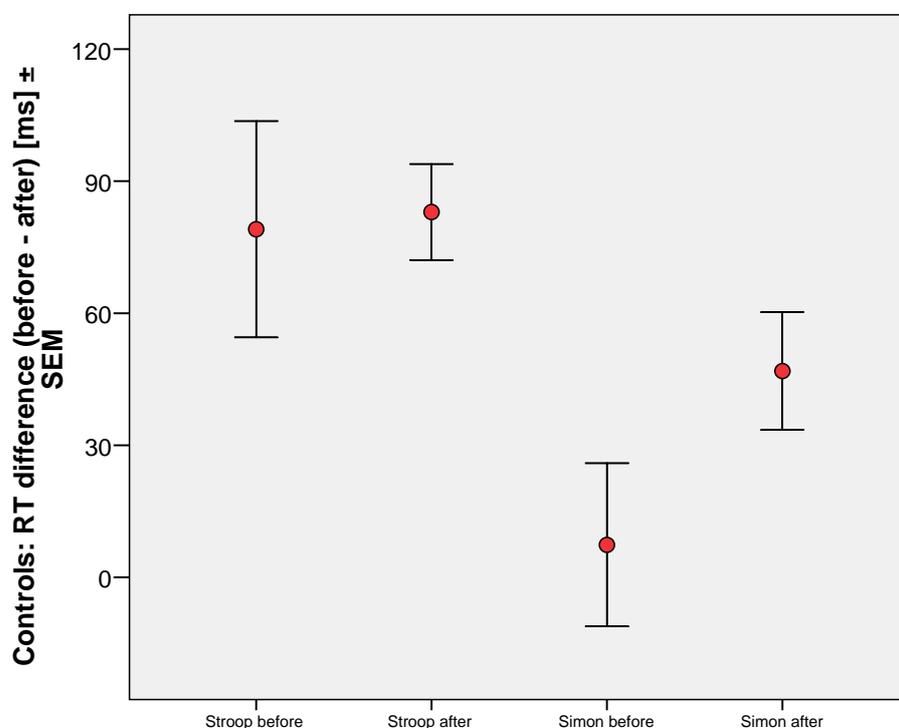


Abbildung 21: Kontrollgruppe: Reaktionszeit (RT)-Differenz (vorher-nachher) bei stroop und simon

Der Stroop- Effekt änderte sich nicht. Der Simon Effekt stieg im Trend (nicht signifikant). Er war geringer als der Stroop- Effekt.

Der Simon- Effekt war daher weniger geeignet eine höhere Aufmerksamkeit der Patienten nach Stentimplantation der Arteria Karotis in der fMRT aufzuzeigen. Zudem schien uns der Stroop- Effekt erfolversprechender, da Vorstudien aus unserem Hause eine kognitive Leistungsverbesserung bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose nach Stentangioplastie im Farb-Wort- Test zeigten, dem, wie bereits erwähnt, der Stroop- Effekt zugrunde liegt.

Stentgruppe

In der Patientengruppe zeigte sich im Gegensatz zur Kontrollgruppe von Paradigma 2, also vor Stentangioplastie, nach Paradigma 3, nach Stentangioplastie, im Trend ein Anstieg des Stroop- Effekts.

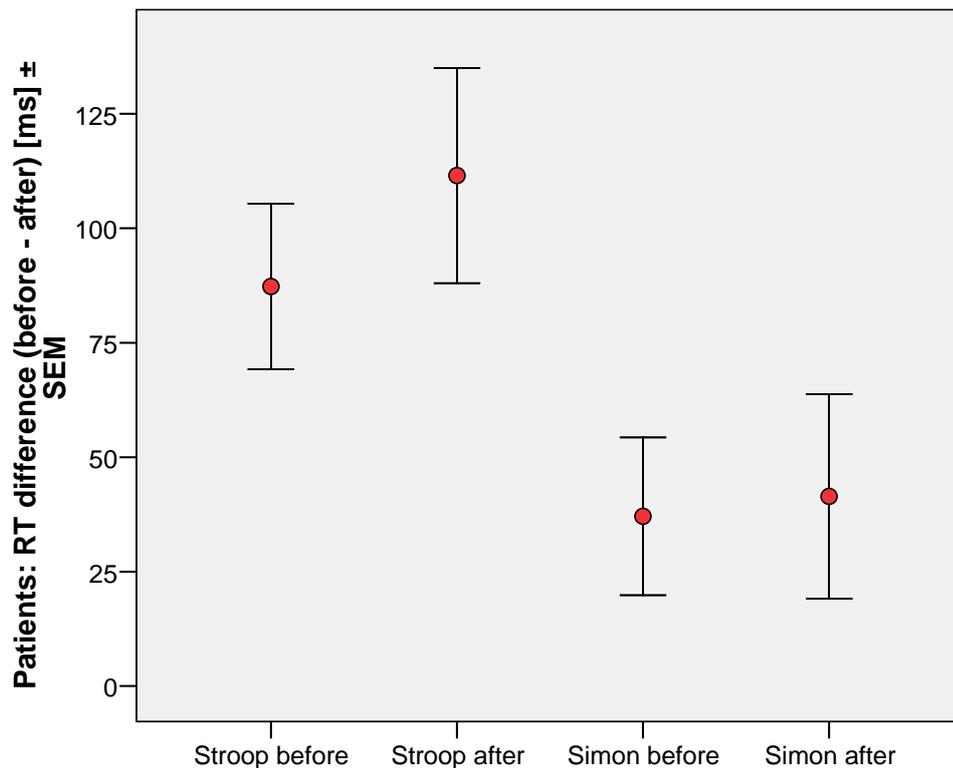


Abbildung 22: Anstieg des Stroop- Effekts nach Stentangioplastie

Ergebnisse zu Fehlerzahl und Geschwindigkeit

Geschwindigkeit

Die Reaktionszeiten in der Patientengruppe nahm nach Stentangioplastie ab, das heißt die Patienten reagierten schneller. Die asymptotische Signifikanz betrug $p < 0.18$, was einem

Trend entspricht, jedoch nicht signifikant war. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied.

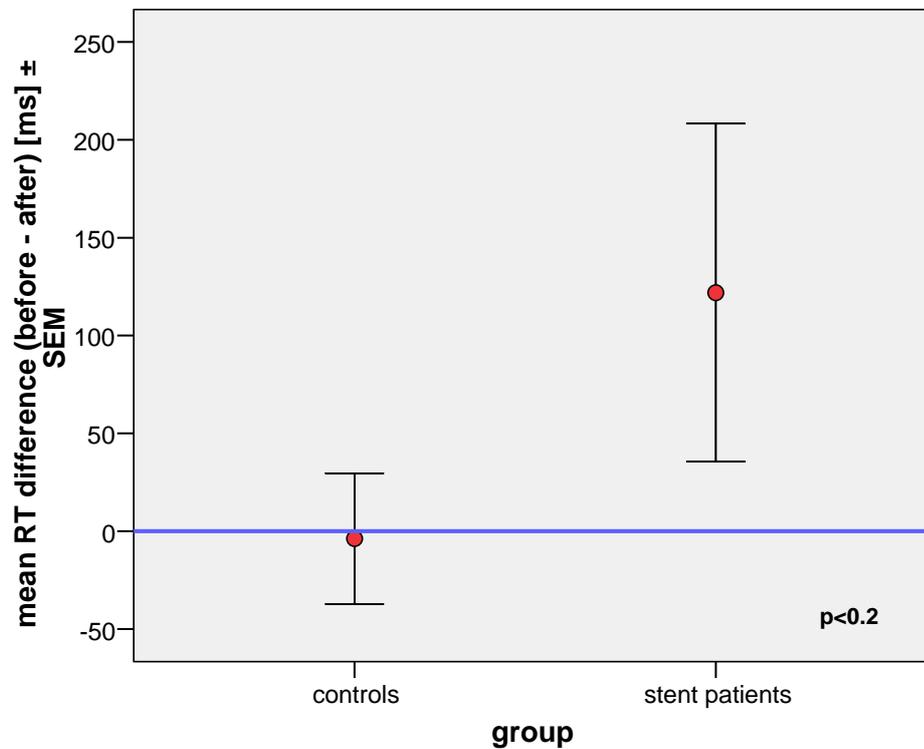


Abbildung 23: Reaktionszeit (RT) Differenz (bevor – danach); 13 Kontrollen, 14 Patienten
Die Reaktionszeiten in der Patientengruppe nahm nach Stentangioplastie im Trend ab ($p < 0,18$), war jedoch nicht signifikant. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied im Vergleich vorher zu nachher.

Fehlerquote

Die Fehlerquote nahm in der Stentgruppe nach Stentangioplastie der Arteria Karotis im Vergleich zur Fehlerquote vor Stentangioplastie ab. Dieses war jedoch nicht signifikant ($p = 0.25$)

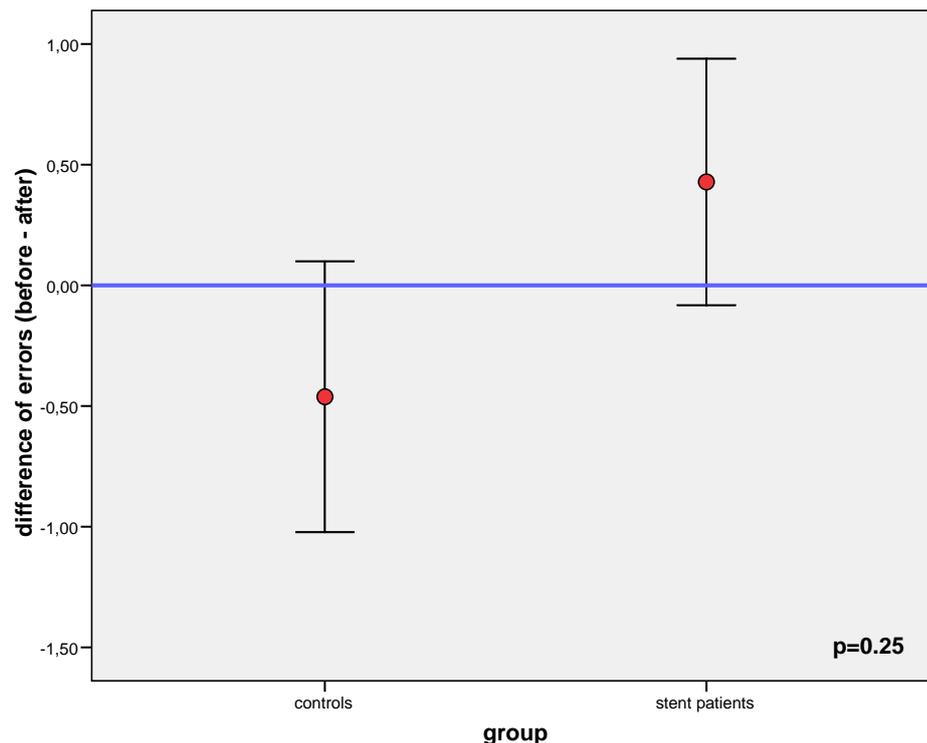


Abbildung 24: Fehlerquote nimmt bei Stentgruppe ab (nicht signifikant); 13 Kontrollen, 14 Patienten

8.3 Durchführung der Testung in der fMRT

Da der Stroop- Effekt sich bei den Testungen am Computer bei den Probanden in der Kontrollgruppe nicht veränderte, er aber in der Stentgruppe nach Stentangioplastie der Arteria Karotis anstieg, war nun die Frage was sich in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten nach Stentangioplastie im Vergleich zu vorher zeigt.

Vorstudien aus unserem Hause hatten nach Stentangioplastie vor Allem eine Verbesserung im sogenannten Farb- Wort- Test gezeigt. Hierbei ist vor Allem der Stroop- Effekt beteiligt. Dieser stellt eine Bedeutungsvertauschung dar, wobei das strategische Denken benötigt wird. Dieses liegt frontoparietal im Stirnlappen, genauer in den Brodman Arealen 10, 11 und im ACC (anteriores Cingulum).

Das ACC ist bekannt als die Region für Aufmerksamkeit und Wachheit. Das strategische Denken liegt im Stirnlappen, daher erwarten wir hier eine Verbesserung bei vorbeschriebener

Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit. Da wir nach Stentimplantation eine höhere Aufmerksamkeit bzw. Wachheit der Patienten beobachtet hatten und eine der möglichen Zielregionen das ACC ist, erwarteten wir dort eine Veränderung in der f-MRT Messung.

Probanden

6 Patienten (1 Frau, 5 Männer) von 56 bis 81 Jahren, mittleres Alter 71 Jahre, mit einer über 70 %igen Stenose der Arteria Karotis. Davon waren 4 Stenosen rechts und 2 Stenosen links lokalisiert. Eingeschlossen wurden 6 Patienten waren Rechtshänder und hatten keine Einschränkung der Sehfähigkeit oder der Motorik.

Paradigmen

Der Ablauf war wie folgt: Zwei Tage vor Stentangioplastie wurde von den Probanden die Übung und das Paradigma 1 am Computer absolviert. Einen Tag vor Stentangioplastie machten die Probanden das Paradigma 2 am Computer unmittelbar bevor sie dasselbe Paradigma im Kernspin absolvierten. Einen Tag nach der Stentimplantation wurde dann das Paradigma 3 von den Patienten sowohl am Computer als auch unmittelbar danach in der Kernspintomographie absolviert.

Die Paradigmen waren auf die fMRT Sequenz abgestimmt. Jeder Reiz dauerte insgesamt 2500 ms an. Zuerst sahen die Probanden für 500 ms das Fixationskreuz in der Mitte, danach folgte für 1500 ms die Hand, anschließend zeigte sich ein leerer Bildschirm für weitere 1300 ms.

Versuchsaufbau Kernspintomographie:

Nachdem die Probanden das Paradigma am Computer durchgeführt hatten, kamen sie nun in die Kernspintomographie. Sie wurden gebeten sich bequem hinzulegen und den Kopf ganz still zu halten. Damit dies gewährleistet war benutzten wir zusätzlich ein Vakuumkissen um den Kopf zu fixieren. Anschließend wurde die Kopfspule geschlossen und darauf ein Spiegel angebracht, in dem die Probanden den Test über einen Beamer sehen konnten.



Abbildung 25: Kopfspule mit aufgesetztem Spiegel.

Dieser ermöglichte die Betrachtung der Leinwand, auf der das Testparadigma zu sehen war.

Drücker, welche eine Fehleranalyse ermöglicht hätten standen uns zum Zeitpunkt der Testung nicht zur Verfügung. Da die Patienten den Test unmittelbar zuvor am Computer durchgeführt hatten, wurde die Fehleranalyse aus diesen Daten gewonnen. Damit die Patienten dennoch darauf reagieren konnten, ob die Hand nach oben oder nach unten zeigte, gaben wir ihnen eine leere CD-Hülle in die Hand, auf die sie jeweils mit dem linken Zeigefinger klicken sollten, wenn die Hand nach oben zeigte und mit dem rechten Zeigefinger, wenn die Hand nach unten zeigte. Zusätzlich klebten wir Ihnen noch einfache rote Verschlüsse eines Drei-Wege-Hahnes auf die Finger. So konnten die Probanden besser auf die CD-Hülle klicken. Da in der Kernspintomographie dasselbe Paradigma lief wie zuvor am Computer war es möglich die Ergebnisse des Computers auf die fMRT Bilder zu übertragen.



Abbildung 26: Versuchsaufbau in der Kernspintomographie

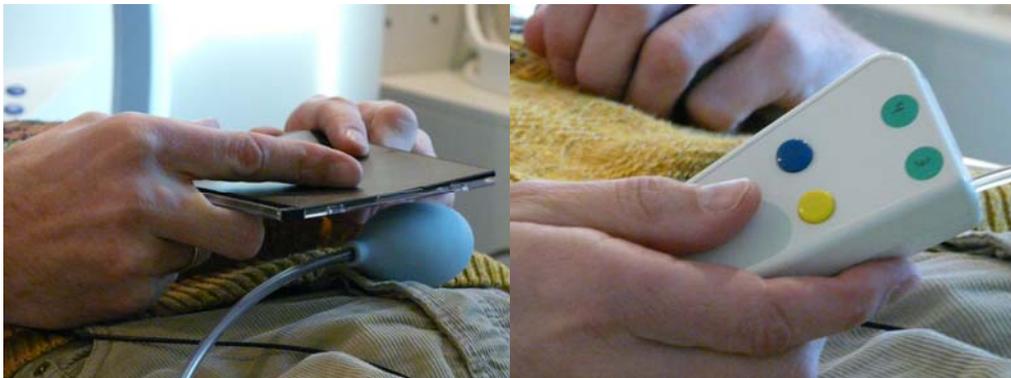


Abbildung 27: Messung mit und mit CD-Hülle (li) und Drücker (re)

8.4 Datenanalyse

Die Bildgebung wurde mit einem Kernspintomographen der Firma Siemens: „1,5 Tesla Siemens Sonata“ durchgeführt. Vor der statistischen Auswertung der fMRT- Daten erfolgte eine Vorverarbeitung. Für diese Vorverarbeitung der funktionellen Bildgebungsdaten sind eine Reihe von Schritten notwendig, um die Daten auszuwerten: Die Bewegungskorrektur (*re-*

alignment), die räumliche Normalisierung (*stereotactic normalisation*) und das räumliche Glätten (*spatial smoothing*). Danach können die Daten sinnvoll dargestellt werden und der statistischen Analyse zugeführt werden.

Die Bewegungskorrektur als erster Schritt der Datenverarbeitung war bedeutend, da es durch mögliche Bewegung der Probanden während der Messung zu unterschiedlicher Positionierung der Bilder im Raum kommt. Um solche Bewegungen zu vermeiden wurden unsere Probanden in der Spule zusätzlich mit einem Vakuumkissen fixiert. Nach der Korrektur möglicher Bewegungsartefakte, die bei unseren Probanden ohne Probleme durchgeführt werden konnte wurde eine räumliche Normalisierung durchgeführt. Dies ist notwendig um alle Daten der verschiedenen Probanden den entsprechenden Hirnaralen zuordnen zu können. Hierfür wurde das vom Montreal Neurological Institute (MNI) sogenannte „repräsentive Gehirn“ eingesetzt. Zuletzt wurden die Daten räumlich geglättet, d.h. dass die vielen verschiedene Voxel, die um einen Bildgebungskern herumliegen zusammengefasst werden. Eine räumliche Glättung trägt dazu bei, eine definierte Abhängigkeit zwischen benachbarten Voxeln einzubringen, die bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden kann. Zudem eliminiert die räumliche Glättung der Daten Messfehler.

Anschließend wurden alle Daten statistisch ausgewertet. Zuerst erstellten wir hierfür eine „Design Matrix“. In ihr wurden sämtliche Aufnahmen aller Probanden abgebildet. So konnten die einzelnen Aufnahmen bestimmten Paradigmen zugeordnet werden. Mittels SPM99 war es möglich einzelne Kontraste auf Grundlage der Matrix zu berechnen.

9 Ergebnisse

Insgesamt wurden 6 Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie 24 Stunden vor und 48 Stunden nach Stentangioplastie untersucht. Da wir bei den Patienten eine Verbesserung der Aufmerksamkeit/Vigilanz erwarteten, wurde vor Allem der Stroop- Effekt untersucht.

Der Stroop- Effekt ließ sich bei allen 12 Datensätzen nachweisen.

Die folgende Abbildung zeigt die Akkumulation aller Datensätze auf ein standardisiertes Gehirn. Es zeigte sich eine signifikante Aktivierung der Stroop- Areale.

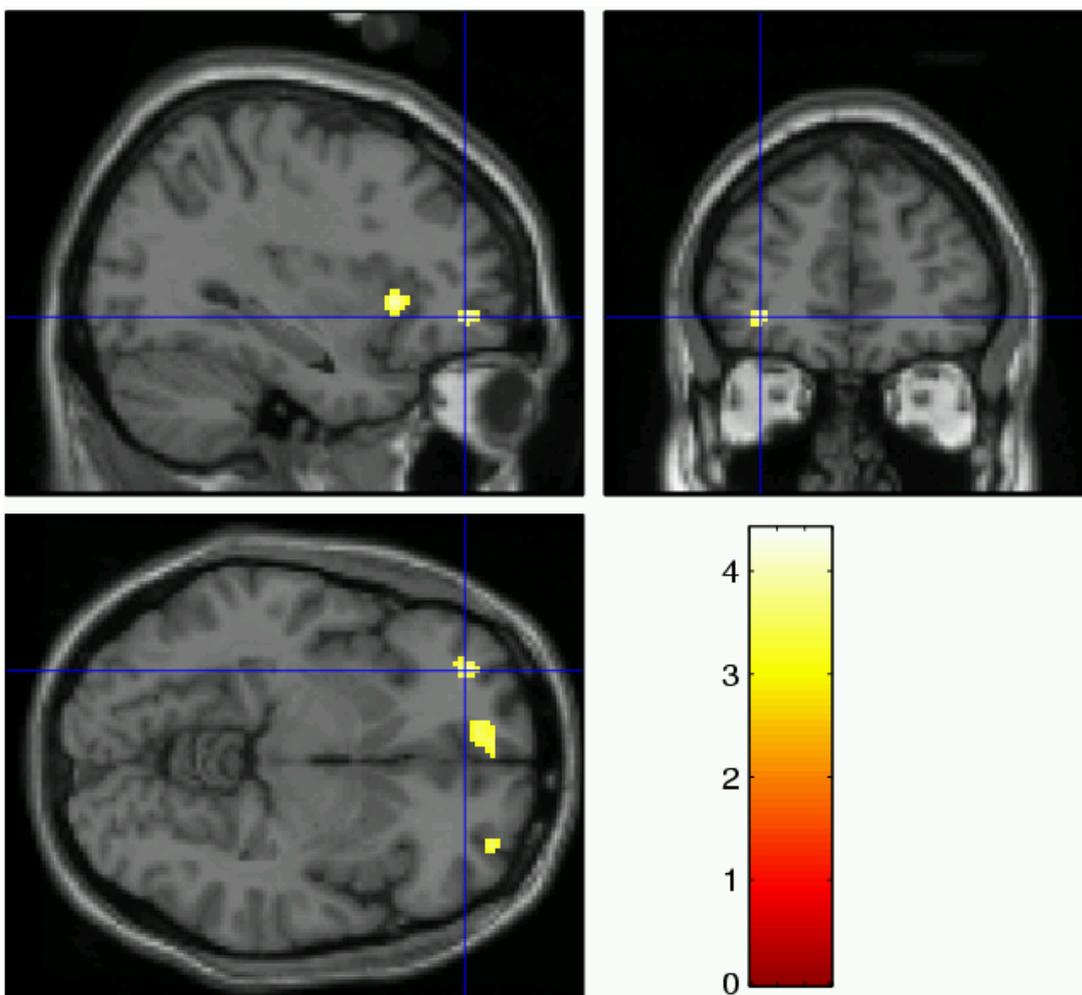


Abbildung 28: Aktivierung bei Stroop- Effekt (n=6 x 2)

Zur genauen Lokalisation des Hirnareals wurden anschließend die MNI Koordinaten (Montreal Neurological Institute) der standardisierten stereotaktischen x-, y-, und z- Koordinaten entsprechend der Konventionen des stereotaktischen Raums nach Talairach und Tournoux (96) ausgedrückt. Dieser Referenzraum bietet den Vorteil, dass die stereotaktischen Koordinaten mit Brodman-Arealen in Verbindung gebracht werden können, was durch die MNI-Koordinaten nicht ermöglicht wird. So können die Ergebnisse gut mit anderen Studien verglichen werden, obwohl die Brodman-Areale nicht mehr dem aktuellen Stand der cytoarchitektonischen Organisation des menschlichen Gehirns entsprechen.

So entsprechen die MNI- Koordinaten -8/50/-4 den Talairach- Daten -8/44/-5 was wiederum dem Brodman Areal BA32 entspricht. Die Koordinaten 32/56/-8 entsprechen den Talairach-Koordinaten 31/52/-6, welche dem Brodman Areal BA10 zugeordnet werden können. Genauso werden die MNI- Daten -32/46/-6 schließlich über Umwandlung in die Talairach- Daten -32/42/-4 dem Brodman Areal BA 11 zugeteilt.

Tabelle 6: Aktivierung bei Stroop-Effekt: Umwandlung der MNI-Koordinaten in Talairach- Daten und Zuordnung zu den jeweiligen Brodman- Arealen

	MNI			TAL			BA
Mitte	-8	50	-4	-8	44	-5	BA32
Rechts	32	56	-8	31	52	-6	BA10
Links	-32	46	-6	-31	42	-4	BA 11

Der mittlere Aktivierungspunkt entspricht dem anterioren Cingulum (ACC), gelegen in der grauen Substanz des linken limbischen Areals.

Der rechte Aktivierungspunkt entspricht dem mittleren frontalen Gyrus des rechten Großhirns, graue Substanz.

Der linke Aktivierungspunkt entspricht dem mittleren frontalen Gyrius, gelegen in der grauen Substanz.

Vergleich der Aktivierung vor und nach Stentangioplastie

Beim Vergleich der Patienten vor und nach Stentangioplastie zeigte sich eine hoch signifikante vermehrte Aktivität im ACC (anteriore cingulate cortex) ($p < 0.001$ nach Stentangioplastie).

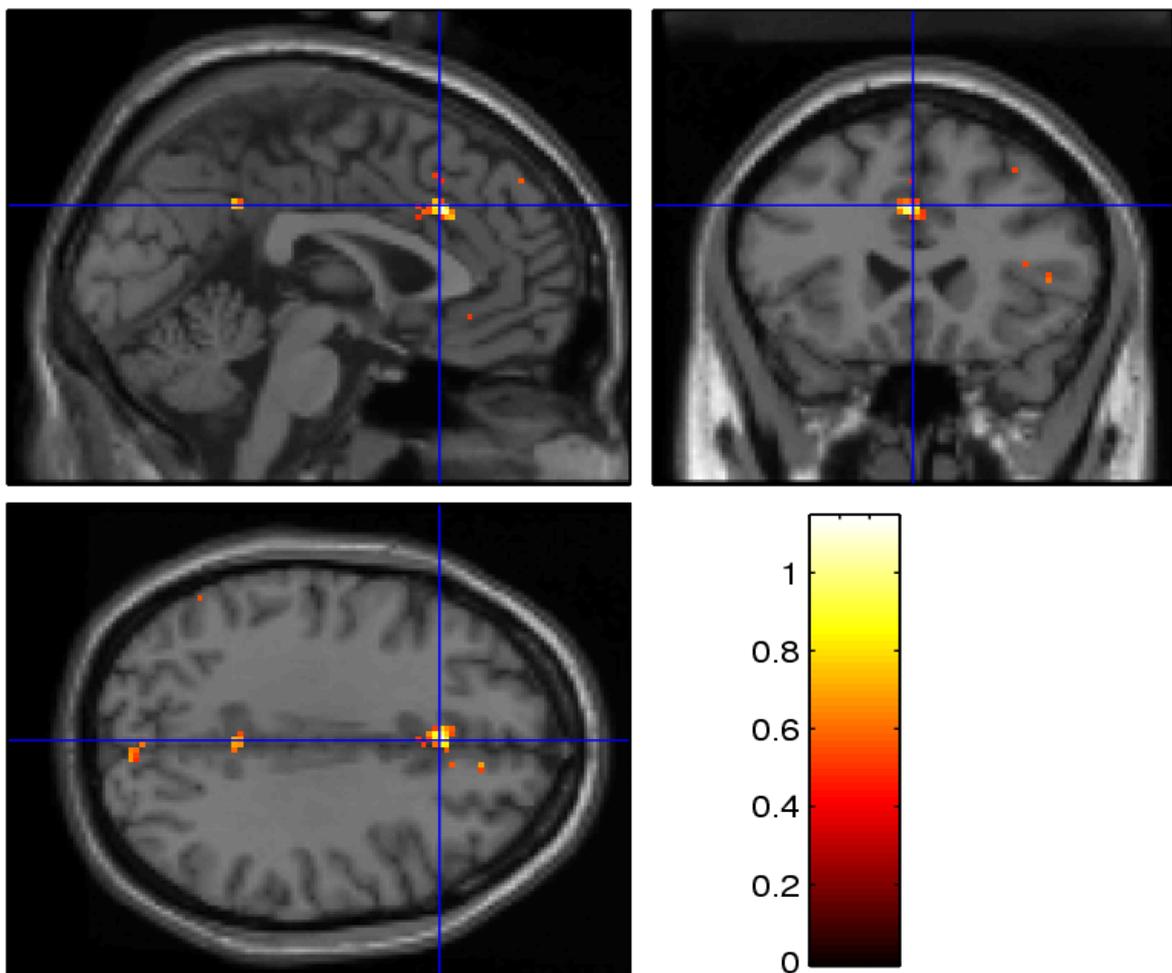


Abbildung 29: Erhöhte Aktivierung im ACC nach Stentimplantation ($p < 0.001$ uncorrected)

Auch hier wurden zur genauen Lokalisation des Hirnareals die MNI Koordinaten (Montreal Neurological Institute) mit Hilfe des Talairach Clients in Talairach (nach Talairach 1988 (88)) Daten umgewandelt.

Tabelle 7: Aktivierung im ACC nach Stentangioplastie: Umwandlung der MNI- Daten in Talairach Koordinaten und Zuordnung zum Brodman Areal BA32

	MNI			TAL			BA
ACC	0	24	34	0	24	31	32

Die MNI- Koordinaten 0/24/34 entsprechen somit dem Talairach- Daten 0/24/31 welche wiederum das Brodman- Areal BA32 representieren. Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) befindet sich in der grauen Substanz im Cingulum im Bereich des limbischen Systems BA32.

10 Diskussion

Der Schlaganfall stellt die häufigste zu permanenten Defiziten führende Erkrankung dar und ist nach der koronaren Herzkrankheit und Malignomen die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Ländern. Die häufigsten Ursachen für einen apoplektischen Insult sind Stenosen oder Verschlüsse der Arteria Karotis, wobei die meisten Karotisstenosen asymptomatisch verlaufen. Die Technik der Karotisstentangioplastie hat sich trotz fehlender Evidenz (26, 37, 46) in den letzten Jahren etabliert und stellt eine Alternative zur Operation dar. Inwieweit sich Kognitionsdefizite durch Verbesserung der Hirnperfusion nach Stentangioplastie oder Operation verbessern wird kontrovers diskutiert. Der Einfluss einer Karotisendarterektomie auf die kognitive Funktion war bereits das Thema einer Vielzahl von Studien mit oft widersprüchlichen Ergebnissen. Lunn et al. (59) geben in ihrer Metaanalyse einen systematischen Literaturüberblick. 16 der untersuchten 28 Studien beobachteten eine Verbesserung der kognitiven Funktion nach der Karotisendarterektomie. Zudem wurde gezeigt, dass Studien, welche vor 1984 durchgeführt worden sind eher dazu tendierten von einer Verbesserung zu berichten, während später durchgeführte Studien eher von keiner Änderung der Kognition sprachen. Eine Verbesserung der kognitiven Funktion war größer, wenn der Abstand zwischen operativen Eingriff und Überprüfung der Kognition länger war. Die von Lunn et al. untersuchten 28 Studien unterschieden sich stark in ihrem methodischen Vorgehen. Dazu zählten beispielweise das untersuchte Patientengut und die Kontrollgruppe, der Stenosegrad und die Seite der Stenose sowie die Art und Weise der kognitiven Testung und der Zeitpunkt der postoperativen Beurteilung. Auch wurde nicht berücksichtigt ob es sich um symptomatische, also Patienten nach einem Schlaganfall oder asymptomatische Patienten handelte. Wegen der großen Unterschiede in den einzelnen Kriterien, war es nicht möglich festzustellen welchen Einfluss die Karotisendarterektomie auf die kognitive Funktion hatte.

Die erste Studie zu kognitiven Verbesserungen nach Stentangioplastie wurde von Moftakhar et al. (70) 2005 veröffentlicht. Es handelte sich hierbei um eine retrospektive Analyse mit 20 Patienten im Alter von 31-88 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre), wobei sich bei 79%, genauer bei 15 von 19 Patienten, eine Verbesserung der kognitiven Funktion, gemessen an Punktwerten, zeigte. Jedoch war die Lokalisation der Stentimplantation innerhalb der 19 Patienten nicht einheitlich. Insgesamt wurden 21 Stents platziert. Davon befanden sich 10 in der extrakraniellen ACI, 4 in der intrakraniellen ACI und 7 sogar im extra- oder intrakraniellen

vertebrobasilären Stromgebiet. Die Verbesserung der kognitiven Funktionen wurde anhand von Telefoninterviews, die entweder mit den Patienten selbst oder einem Angehörigen durchgeführt wurden, mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Dieser enthielt 16 Fragen, die die Bereiche Gedächtnis und Entscheidungsfreiheit beinhalteten. Das Patientengut von Moftakhar enthielt sowohl Patienten mit symptomatischer Stenose als auch mit asymptomatischer Stenose, wobei eine separate Betrachtung dieser Gruppen nicht durchgeführt wurde. Dieses bedeutet, dass Patienten nach Schlaganfall eine Verbesserung erreicht haben können, die jedoch nicht durch den Stent verursacht wurde.

In unserer prospektiven Studie hingegen untersuchten wir einheitlich ein stenotisches Gefäß, die Arteria carotis interna in ihrem extrakraniellen Anteil. Alle Patienten waren asymptomatisch und Rechtshänder. Die Testung wurde konstant von einem Untersucher und nach einem genau festgelegten Testparadigma durchgeführt.

In tierexperimentellen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen verminderter Perfusion und Gedächtnisfunktion gezeigt. Ohta et al. 1997 (77) untersuchten den Einfluss einer chronisch zerebralen Ischämie auf das Lernverhalten von Ratten. Hierbei nahmen sie 2 Gruppen von Ratten. Bei der ersten Gruppe wurde eine bilaterale Ligatur der Arteria carotis interna (BICL), bei der anderen Gruppe eine bilaterale Ligatur der Arteria carotis communis (BCCL) durchgeführt und somit künstlich eine Minderperfusion herbeigeführt. Beide Gruppen mussten 2 Tests durchführen, die darauf ausgerichtet waren Veränderungen der kognitiven Funktionen zu erkennen und so Aufschluss über Lern- und Gedächtnisprozesse geben können. Der erste Test untersuchte das räumliche Gedächtnis der Tiere. Die Ratten mussten anhand von Kennzeichen die im Raum verteilt waren eine Plattform, die sich in einem Wassertank mit milchiger Flüssigkeit befand, auffinden. Hierbei wurde die Position der Plattform in der Flüssigkeit immer wieder verändert. Der zweite Test untersuchte ähnlich diese räumlichen Lernprozesse, allerdings erlaubte er zusätzlich visuelle und taktile Diskriminierungen. Beide Gruppen zeigten eine geringere Leistung im zweiten Test, wobei die Gruppe mit der bilateralen Ligatur der Arteria carotis communis im ersten 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. Mit diesen Ergebnissen konnte nun gezeigt werden, dass eine chronische Verminderung der Hirnperfusion bei Ratten zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses führt, auch ohne signifikante pathologische Veränderungen am Hirngewebe zu hinterlassen. Im klinischen Bezug

gesehen würde dies bedeuten, dass eine verminderte Hirndurchblutung eine Ursache der Abnahme von kognitiven Funktionen darstellt.

Odano et al. (76) zeigten an Wüstenmäusen, dass Zellen auch in einem chronischen hypometabolischen Zustand überleben können. Nachdem den Tieren die Arteria cerebri media abgebunden wurde, wurden Untersuchungen zu Glucose- und Iomazenil- Metabolismus, sowie zu zentralen Benzodiazepin-Rezeptoren mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 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. Zellen, die schwer beschädigt sind haben nur einen geringen Glucosemetabolismus und geringere Iomazenil-Bindungen. Zellen mit geringer Schädigung hatten ebenfalls einen geringeren Glucose-Metabolismus aber eine fast normale Iomazenil-Aufnahme. Dieses Ergebnis führt zur Annahme, dass trotz einer Verminderung der Hirnperfusion und des Metabolismus, Neuronen in einem hypofunktionellen, aber funktionierenden Zustand über eine längere Zeit bestehen können.

Grunwald et al. (36) führten an 41 Patienten mit einer asymptomatischen hochgradigen Stenose der ACI neuropsychologische Tests vor und 3 Monate nach Stentangioplastie durch. Hierbei zeigte sich mit einer hohen Signifikanz ($p < 0,001$) eine Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit nicht aber der Gedächtnisfunktion. Dabei zeigte sich insbesondere eine Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit im Farb- Wort Test (95). Der Test besteht aus mehreren Tafeln. Zuerst hatten die Probanden die Aufgabe schwarz gedruckte, danach farbige Wörter zu lesen. Darauf folgte eine Tafel, bei der die Probanden in verschiedene Farben dargebotene Quadrate benennen mussten. Die letzte Tafel war die entscheidende. Hier waren nun Farbwörter in nicht übereinstimmender Druckfarbe geschrieben. Es mussten lediglich die Farben genannt werden, wobei der Inhalt der Wörter zu vernachlässigen war. Es kam zu einem Antwortkonflikt zwischen gelernten Automatismen wie dem Lesen und dem Benennen der Farbe. Die Latenz zwischen der Benennung der Farbe zeigte, dass die Aufmerksamkeit auf den Wortinhalt bewusst unterdrückt werden musste. Der Stroop- Test in seiner eigentlichen Form (95) wurde bereits 1992 von MacLeod als der „Gold Standard“ bei Messungen der Aufmerksamkeit bezeichnet (61).

1990 wurde von Pardo et al. (79) eine der ersten Studien zum Farb- Wort Test veröffentlicht, die versuchte den Stroop Effekt einer Hirnregion zuzuordnen. Sie beschrieben den anterioren cingulären Cortex (ACC) als entscheidende Region für den Antwortselektionsprozess bei wettstreitenden Antwortalternativen. In den darauffolgenden Jahren belegten eine Vielzahl weiterer Studien die entscheidende Rolle des ACC für die Stroop-Aufgabe (10, 11, 14, 16, 60). Zusätzlich wurde versucht zwischen anderen präfrontalen Arealen und dem ACC zu differenzieren (68, 69, 84).

Als Zentrum von Aufmerksamkeitsprozessen im Gehirn werden vor Allem Teile des parietalen und präfrontalen Cortex angenommen (7, 93, 102, 111). Somit ist zu vermuten, dass es nach Stenung der Arteria carotis interna zu einer erhöhten Aktivierung in den entsprechenden Zentren, wie dem präfrontalen Cortex und dem ACC kommt.

Um Kognitionsprozesse im Gehirn sichtbar zu machen, können verschiedene Bildgebungstechniken angewandt werden. Diese sind sowohl strukturelle (MRT, DTI, CT) als auch funktionelle (PET, fMRT, MEG/EEG) Techniken, die jeweils ihre Vor- und Nachteile bezüglich zeitlicher und räumlicher Auflösung haben. Die elektromagnetischen Bildgebungstechniken wie MEG und EEG haben bereits eine hervorragende zeitliche Auflösung, da sie die zugrunde liegenden neuronalen Ströme bis auf Millisekunden genau erfassen, jedoch mit begrenzter örtlicher Genauigkeit.

Die funktionelle Magnetresonanz- Bildgebung hat eine exzellente räumliche Auflösung bis auf den Grad von Millimetern, jedoch hängt sie von der hämodynamischen Antwort ab, welche die zeitliche Auflösung limitiert. Da uns insbesondere die genaue örtliche Zuordnung interessierte, führten wir uns für unsere Testung mit Hilfe der fMRT durch. Das Testparadigma wurde im Ablauf zeitlich genau auf die Hämodynamik abgestimmt mit besonderem Augenmerk auf den zuvor als signifikant getesteten Stroop- Effekt.

Der Stroop- Effekt eignet sich für Darstellung höherer Aufmerksamkeit, da strategisches Denken von Nöten ist. Er zeichnet sich insbesondere durch einen vernachlässigbaren Lerneffekt aus. Dies zeigte sich auch in unsere Studie. Alle Patienten und Probanden in unserer Studie hatten einen signifikanten Stroop- Effekt, welcher auch bei Wiederholungen keinen signifikanten Lerneffekt aufwies. Wie bereits aus Vorstudien bekannt, liegt der Stroop- Effekt frontoparietal und insbesondere im ACC. Auch unsere Probanden und Patienten zeigten eine signifikante Aktivierung in den frontoparietalen Hirnarealen und dem anterioren Cingulum

(BA 10, BA 11, ACC). Frühere Studien hatten eine Abnahme dieser Aktivität durch Lernen oder Übung nachgewiesen (15, 81). In unserer Studie hingegen kam es trotz Wiederholung der Übung zu einer signifikanten Steigerung der Aktivität. Diese signifikante Erhöhung der Aktivität im ACC ist mit einer Verbesserung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie vereinbar. Erstmals konnten wir somit nach Stentangioplastie eine hoch signifikante ($p < 0,001$) Zunahme der Aktivierung im ACC nachweisen.

Somit konnte diese vorliegende Arbeit bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose eine Veränderung der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie aufzeigen und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie lokalisieren. Wir konnten eine Methode am Computer entwickeln, die funktionelle kognitive Veränderungen aufzeigt und anschließend diese Veränderungen in der funktionellen MRT nachweisen. Somit wurde die Fragestellung der Arbeit beantwortet.

Schlussfolgerung:

Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria Karotis Interna zeigten nach Stentangioplastie eine erhöhte Aktivierung in den für Aufmerksamkeitsprozesse relevanten Hirnarealen. Somit könnte die Behandlung einer Stenose der Arteria Karotis Interna mehr als nur ein vermindertes Schlaganfallrisiko bewirken.

11 Danksagung

Mein großer Dank gilt meiner „Doktormutter“ PD Dr. med. Iris Q. Grunwald für die Überlassung des interessanten Themas, die Betreuung der Arbeit und vor Allem die Geduld und Hilfsbereitschaft die Sie mir entgegengebracht hat. Trotz nur wenig Zeit in Ihrem immer vollen Terminkalender hat Sie sich immer Lücken geschaffen um die Arbeit voranzutreiben, mich zu unterstützen, mir Mut zu machen. Ich danke Ihr für das kritische Durchlesen der Arbeit und die vielen Tipps und Anregungen.

Ich danke zudem Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung der Arbeitsräume und die zur Verfügung gestellte Messzeit an den Geräten, die stets engumkämpft war.

Ein ganz besonderer Dank geht an Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Christoph Krick für die Hilfe bei der Entwicklung der Tests, und bei deren Auswertung. Vor Allem bedanke ich mich für die Hilfestellung in den unendlichen Weiten der Statistik, in denen ich mich sonst verloren hätte und für die Tipps bei Verfassung der Diskussion.

Ich danke Prof. Dr. med. Fassbender und Prof. Dr. Haaß für die Zusammenarbeit mit dem neurologischen Institut und die Überlassung der Patientendaten.

Zudem gilt mein Dank der Abteilung für Psychiatrie insbesondere PD Dr. Heinz für seine freundliche Unterstützung.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Bernadette Muskalla, geb. Kaiser

Anschrift: Am Krämer 14, D-66440 Blieskastel

Tel.: 06842/891678

Mobil: 0178/4668262

Geburtsdatum / -ort: 15.04.1982 / Saarbrücken

Familienstand: verheiratet

1 Kind (16.03.2008)

Eltern: Irene Kaiser, geb. Hoffmann
Rudolf Kaiser (10.04.1943 – 16.06.2002)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Interessen: rhythmische Sportgymnastik, Volleyball

Schulischer Werdegang

1992-2001 Albertus-Magnus-Gymnasium, St.Ingbert

Juni 2001 Allgemeine Hochschulreife

Juli 2001 – Oktober 2001 Sprachaufenthalt Marbella, Spanien

Universitärer Werdegang

Oktober 2001	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
März 2005	Ärztliche Vorprüfung
Famulaturen	4 Wochen Anästhesiologie Klinikum Saarbrücken 8 Wochen Chirurgie Kreiskrankenhaus St. Ingbert 4 Wochen Neuroradiologie Uniklinik Homburg 4 Wochen Allgemeinmedizin Praxis Dr. Thamm, St. Ingbert
März 2007	Beginn der Promotion in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Homburg
Dezember 2008	Besuch des “International Course of Carotid angioplasty“ (ICCA), Frankfurt
Januar 2009	Besuch des „Leipzig Interventional Course“ (LINC), Leipzig
Juni 2008 – April 2009	Praktisches Jahr Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken Wahlfach: Gynäkologie
Oktober 2009	Voraussichtlicher Abschluss des Studiums mit dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Zusatzkurse

2002	„Grenzen der Medizin“ bei Prof. Dr. N. Graf
2004	EKG- Kurs

2007 Wahlfach Sportmedizin

2008 Chirurgicaler Nahtkurs

Sonstige Kenntnisse

EDV: Microsoft Word, Excel, Power Point, SPSS

Sprachen: Englisch, Spanisch, Französisch, Latein

Literaturverzeichnis

1. Abu Rhama AF, Covelli MA, Robinson PA, et al. (1999) The role of carotid duplex ultrasound in evaluating plaque morphology: potential use in selecting patients for carotid stenting. *J Endovasc Surg* 6: 59-65
2. Aleksic M, Huff W, Hoppmann B et al. (2006) Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 31: 616-621
3. Amarenco P (2001) Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. *Neurology* 57: 35-44
4. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE et al. (2000) CT-angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 31: 2168-2174
5. Anonymous (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1397-1387
6. Antonelli Incalzi R, Gemma A, Landi F et al. (1997) Neuropsychologic effects of carotid endarterectomy. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 785-794
7. Asahi S, Okamoto Y, Okada G et al (2004) Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 245-51
8. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group (ACAS) (1989) Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 20: 844-849
9. Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A et al. (2003) Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 11: 1340-7
10. Banich, M.T., Milham, M.P, Jacobson, B.L. et al. (2001) Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights of fMRI examinations of the stroop task. *Prog. Brain Res.* 134: 459-470
11. Bench, C.J., Frith, C.D., Grasby P.M. et al. (1993) Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 31 (9), 907-922

12. Boeke S (1981) The effect of carotid endarterectomy of mental functioning. *Clin Neurol Neurosurg* 4: 209-17
13. Bossema ER, Brand N, Moll FL et al. (2005) Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? *J Vasc Surg.* 41: 775-781
14. Brown, G.G., Kidermann, S.S., Siegle, G.J. et al. (1999) Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 5 (4), 308-319
15. Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R. et al. (1998) The counting stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging-validation study with functional MRI, *Hum. Brain Map.* 6: 270-282
16. Carter, C.S., Mintun, M., Cohen, J.D. et al. (1995) Interference and facilitation effects during selective attention: an H2150 PET study of Stroop task performance. *Neuro Image* 2 (4), 264-272
17. Cimeron-Arnas A, Camarasa JG (2000) Metal-induced generalized dermatitis and endovascular surgery. *Contact Dermatitis* 43: 35-40
18. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-38
19. Crawley F, Stygall J, Lunn S et al. (2000) Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 31: 1329-1334
20. Davies KN, Humphrey PR (1993) Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid ischemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 967-72
21. De Rango P, Caso V, Leys D et al. (2008) The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: A systematic review. *Stroke* 39: 3116-3127
22. DeBakey ME. Carotid endarterectomy revisited. *J Endovasc Surg* (1996); 3:4
23. Diener HC (2003) Zerebrale Ischämie. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.* Stuttgart, Kohlhammer, 4. Auflage
24. Dunbar K, MacLeod CM (1984) A horse of a different color: Stroop interference patterns with transformed words. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 10: 622-39

25. Eascott HH, Pickering GW, Rob CG (1954) Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 267: 994-6
26. Eckstein et al. (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
27. Edelman RR, Siewert B, Adamis M et al. (1994a) Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography. *Magnetic Resonance in Medicine*. 31: 233-238
28. Edelman RR, Siewert B, Darby DG et al. (1994b) Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echoplanar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 192: 513-520
29. European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group (ECST) (1991) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243
30. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-8
31. Funkunaga S, Okada Y, Inoue T et al. (2006) Neuropsychological changes in patients with carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Eur Neurol*. 55: 145-150
32. Gelmers H, Kraemer G, Hacke W et al. (1998) *Zerebrale Ischämien*. Berlin: Springer S. 48-9
33. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. (2001) Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-99
34. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32: 2559-66
35. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M et al. (2006) Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology* 48: 319-323
36. Grunwald et al. (2009) Influence of carotid artery stenting on cognitive function. *Neuroradiology* in press
37. Hacke W et al. for the ECASS investigators (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329

38. Hankey GJ, Warlow CP, Molineux AJ (1990) Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 542-8
39. Hennerici MG, Aulich A, Sandmann W et al. (1981) Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 12: 750-758
40. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, et al. (1987) Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 110: 777-91
41. Hennerici MG et al (2006) *Vascular diagnosis with ultrasound, vol 1*. Thieme, Stuttgart New York
42. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS et al. (1993) Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veteran Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 328: 221-227
43. Hofman A, Ott A, Breteler MM et al. (1997) Atherosclerotic, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 350: 151-4
44. Hopf HC, Deutschl G, Diener HC (1999) *Neurologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Georg Thieme, 3. Auflage
45. Huber P. (1982) Radiological anatomy and topographie of cerebral vessels. In: Huber P, ed. *Cerebral Angiographie*. Stuttgart: Thieme S.164
46. ICSS: Carotid endarterectomy superior to stenting (2009) European Stroke Conference (ESC)
47. Iddon JL, Sahakian BJ, Kirkpatrick PJ (1997) Uncomplicated carotid endarterectomy is not associated with neuropsychological impairment. *Pharmacol Biochem Behav* 4: 781-7
48. Irvine CD, Gardner FV, Davies AH et al. (1998) Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15: 195-204
49. Johnson MB, Wilkinson ID, Wattam J et al (2000) Comparison of Doppler ultrasound, magnetic resonance angiographic techniques and catheter angiography in evaluation of carotid stenosis. *Clin Radiol* 55: 912-920
50. Johnston DC, Chapman KM, Goldstein LB (2001) Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology* 57: 2012-4

51. Johnston DC, Goldstein LB. (2001) Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology* 56: 1009-99
52. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA et al. (2004) Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 4: 237-47
53. Kelly MP, Garron DC, David H (1980) Carotid artery disease, carotid endarterectomy and behaviour. *Arch Neurol* 12: 743-8
54. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA et al. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.* 89: 5675-5679
55. Lal BK. (2007) Cognitive function after carotid artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg.* 41: 5-13
56. Leherner J, Willforth A, Milekush I et al. (2005) Neuropsychological outcome 6 month after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 27: 859-866
57. Limbourg P et al. (2000) Carotisangioplastie. *Z. Kardiol.* 89 (Suppl. 8), 32-39
58. Lösse B, Hennerici MG, Kaiser W et al. (1981) Recommendations for Stroke Management. Update 2003 European Stroke Initiative (EUSI). Incidence of extracranial cerebrovascular disease in patients with coronary artery disease (author's trans). *Z Kardiol* 70: 203-206
59. Lunn S, Crawley F, Harrison MJ et al. (1999) Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systemic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2: 74-81
60. MacDonald 3rd, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A. et al. (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288 (5472), 1835-1838
61. MacLeod C (1991) Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review, *Psychol. Bull.* 109: 163-203
62. MacLeod C, Hagan R (1992) Individual differences in the selective processing of threatening information, and emotional responses to a stressful life event. *Behav Res Ther* 33: 451-4
63. Mathias K, Jaeger H, Sahl H, et al. (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Radiologe* 39: 125-34
64. Mathias K, Jaeger H, Gissler HM (2000) Die endoluminale Therapie der Carotisstenose. *ZKardiol* 89: 19-26

65. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation* 103: 2171-5
66. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O et al. (2004) Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology* 5: 695-701
67. Mattle H, Arnold M, Barth A, et al. (2000) Praktisches Vorgehen beim Hirninfarkt: Diagnostik. *Schweiz Ärztezeitung* 81: 739-46
68. Milham, M.P., Banich, M.T., Webb, A., et al. (2001) The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12(3): 467-473
69. Milham, M.P., Banich, M.T., Claus, E.D., et al. (2003) Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *NeuroImage* 18(2): 483-493
70. Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB et al. (2005) Effects of carotid or vertebralbasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Am J Neuroradiol* (7): 1772-1780
71. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC et al (1998) Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 29: 211-24
72. Mosso M, Baumgärtner RW (2000) Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1226-30
73. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein, et al. (1991) Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22: 1485-90
74. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (1991): Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 64: 45-53
75. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453
76. Odano I, Miyashita K, Minoshima S et al (1995) A potential use of a ¹²³I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: comparisons with ¹⁴C-labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Commun* 16: 443-6

77. Ohta H, Nishikawa H, Kimura H et al (1997) Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. *Neuroscience* 79: 1039-50
78. Papataniotiou P, Roth C, Grunwald IQ et al (2009) Carotid artery stenting for acute stroke. *Radiologie* 49: 335-9
79. Pardo, J.V., Pardo, P.J., Janer, K.W., et al. (1990) The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87(2): 256-259
80. Pashler, H. (Ed.). (1998). *Attention*. East Sussex: Psychology Press Ltd.
81. Passingham R.E. (1996) Attention to action, *Phil. Trans. R. Soc. London B* 351: 1473-1479
82. Patel MR, Kuntz KM, Klufas RA et al (1995) Preoperative assessment of the carotid bifurcation. Can magnetic resonance angiography and duplexultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke* 26: 1753-1758
83. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS et al. (2003) Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 25-38
84. Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C. et al. (1999) A fMRI study of Stroop word-color interference: Evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol. Psychiatry* 45(10): 1237-1258
85. Pokras R, Dyken ML (1988) Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of the extracranial arteries of the head. *Stroke* 19: 1289-90
86. Rothwell PM, Warlow CP (1999) Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 353: 2105-10
87. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP (2000) Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. One behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 31: 615-621
88. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. (2003) Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 361: 107-16

89. Schillinger M, Ahmadi R, Minar E (2004) Die endovaskuläre Therapie der Karotisstenose aus Sicht des Angiologen. *Journal für Kardiologie* 11: 105-112
90. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, et al. (1995) The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. *J Surg Res* 58: 330-6
91. Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM et al (2000) Accuracy of three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol* 175: 455-463
92. Simon JR, Small Jr, AM (1969) Processing auditory information: interference from an irrelevant cue. *J. Appl. Psychol.* 53(5):433- 435
93. Smith EE, Jonides J (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-61
94. Staikov In, Nedeltchev K, Arnold M, et al. (2002) Duplex sonographic criteria for measuring carotid stenoses. *J Clin Ultrasound* 30: 275-81
95. Stroop, JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18: 643-662
96. Talairach J & Tournoux (1988) Co-Planar stereotaxis atlas of the human brain. 3Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
97. Théron J, Raymond J, Casas A et al. (1987) Percutaneous angioplasty of atherosclerotic and postsurgical stenosis of carotid arteries. *AJNR* 8: 495-500
98. Théron J, Payelle GG, Coskun O et al. (1996) treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 201: 627-636
99. Toole JF, and the Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428
100. Treisman AM (1971) Shifting attention between the ears. *Q J Exp Psychol* 2: 157-67
101. van den Burg W, Saan RJ, Van Zomeren et al. (1985) Carotid endarterectomy: does it improve cognitive or motor functioning? *Psychol Med* 2: 341-6
102. Wager TD, Jonides J, Reading S (2004) Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage* 22: 1679-93
103. Warlow C, Dennis M, van Gijn J et al. (1996) A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science 35-218

104. Wholey MH, Wholey M, Mathias K et al. (2000) Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 50: 160-7
105. Wilterdink JL, Easton JD (1992) Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 49: 857-863
106. Witt K, Borsch K, Daniels C et al. (2007) Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis. A prospective randomized study. *J Neurol* 254:1524-1532
107. Wutke R, Lang W, Fellner C et al. (2002) High-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance angiography with elliptical centric k-space ordering of supra-aortic arteries compared with selective X-ray angiography. *Stroke* 33: 1522-9
108. www.icp.inpg.fr
109. Xu G, Liu X, Meyer JS et al. (2007) Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with protection devices. *Neurol Res* 29: 251-255
110. Yadav, J. S., et al. (1997) Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 95: 376-381
111. Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G (2002) Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11447-51

