

Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Korrelation zwischen dem Auftreten frischer ischämischer
Läsionen in diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie-
Untersuchungen nach Stentangioplastie und
Thrombendarteriektomie einer extrakraniellen Stenose der Arteria
carotis interna und Veränderungen kognitiver Funktionen**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Jana Konstanze Knauf
aus
Nürnberg

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Kastrup

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Knauth

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. T.A. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Patienten, Probanden, Material und Methoden	8
2.1 Patienten	8
2.2 Kontrollgruppe	10
2.3 Stentangioplastie.....	11
2.3.1 Technik der Stentangioplastie	11
2.3.2 Begleittherapie bei Stentangioplastie	12
2.4 Thrombendarteriektomie	13
2.4.1 Technik der Thrombendarteriektomie	13
2.4.2 Begleittherapie bei Thrombendarteriektomie	14
2.5 Magnetresonanztomographie und Analyse	14
2.5.1 Wichtungen der MRT-Bilder	14
2.5.2 Analyse der MRT-Bilder	16
2.6 Die Neuropsychologischen Tests.....	17
2.6.1 Durchführung der Neuropsychologischen Tests	17
2.6.2 Die Neuropsychologischen Tests im Detail	18
2.6.2.1 Tests zur Überprüfung der Aufmerksamkeit.....	18
2.6.2.2 Tests zur Überprüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses.....	19
2.6.2.3 Tests zur Überprüfung Exekutiver Funktionen	22
2.6.2.4 Tests zur Überprüfung des verbalen Lernens und Langzeitgedächtnisses ...	25
2.6.2.5 Tests zur Überprüfung des nonverbales Lernens und Gedächtnisses	25
2.6.2.6 Tests zur Überprüfung visuokonstruktiver Funktionen	29
2.6.3 Die Reihenfolge der neuropsychologischen Tests	30
2.6.4 Die Auswertung der Neuropsychologischen Tests	32
2.7 Datensammlung zur klinischen Einschätzung der Testpersonen	34
2.8 Angaben zur Statistik und Datenverarbeitung	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Demographische Daten	37
3.2 Klinische Ergebnisse	39
3.2.1 Komplikationen.....	39
3.2.2 Stentangioplastie.....	39

3.2.3 Thrombendarteriektomie	39
3.3 MRT-Befunde.....	40
3.4 Neuropsychologische Testergebnisse	44
3.4.1 Neuropsychologische Testergebnisse am ersten Testtag.....	44
3.4.2 Neuropsychologische Testergebnisse am zweiten Testtag	47
3.4.3 Neuropsychologische Testergebnisse am dritten Testtag.....	49
3.4.4 Zusammenfassung der neuropsychologischen Testergebnisse	51
3.5 Zusammenhang zwischen den MRT-Befunden und den neuropsychologischen Testergebnissen	52
4. Diskussion.....	56
4.1 Einführung.....	56
4.2 Erklärungsmöglichkeiten für das unterschiedliche Ausmaß an DWI-Läsionen ...	56
4.3 Neuropsychologie	59
4.4 Zusammenhang zwischen DWI-Läsionen und kognitiver Beeinträchtigung	62
4.5 Weitere mögliche Ursachen der kognitiven Verschlechterung	62
4.6 Limitierungen der Studie	64
4.7 Ausblick.....	65
5. Zusammenfassung	66
6. Anhang.....	69
6.1 Abkürzungsverzeichnis	69
6.2 Tabelle 6	72
6.3 Aufklärungsbögen und Einverständniserklärung für Studienteilnehmer	73
6.4 Veröffentlichung	77
7. Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung

Arteriosklerotisch bedingte Verengungen der Arteria carotis communis (ACC) sowie der daraus hervorgehenden Arteria carotis interna (ACI) stellen einen ernstzunehmenden Risikofaktor für die Entwicklung eines ischämischen Schlaganfalls dar. In Deutschland erkranken jährlich rund 250 Personen pro 100.000 Einwohner an einem ischämischen Schlaganfall, wobei etwa 25 Prozent dieser Ereignisse auf einer Stenose oder einem Verschluss der ACC oder ACI beruhen (Mathias 2004; Rosamond et al. 2007).

Zur Behandlung dieser Gefäßerkrankungen wird seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts die Carotisthrombendarteriektomie (CEA) durchgeführt, die chirurgische Behebung einer Carotisstenose (Biller et al. 1998). Dabei wird der betroffene Gefäßabschnitt eröffnet und das Gefäßlumen durch Ausschälung der arteriosklerotischen Plaques wieder erweitert. Lange Zeit wurde dieses Verfahren eingesetzt, ohne dass ein Nutzen und Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie mit Acetylsalicylsäure nachgewiesen worden war. Doch Anfang der 90er Jahre zeigte die Veröffentlichung erster Ergebnisse zweier Studien, nämlich der „European Carotid Surgery Trial“ (ECST) und der „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET), den Vorteil der CEA gegenüber der medikamentösen Therapie auf. Demnach senkt die CEA das Risiko, bei symptomatischen hochgradigen Carotisstenosen einen Schlaganfall zu erleiden, gegenüber der medikamentösen Therapie mit Acetylsalicylsäure deutlich stärker. Die 1991 publizierten Ergebnisse der ECST zeigten bei einer symptomatischen 80-prozentigen Stenose gegenüber der medikamentösen Therapie eine Risikoreduktion von knapp zwölf Prozent in drei Jahren, die der NASCET eine Risikoreduktion von 17 Prozent in zwei Jahren. Darüber hinaus wurde deutlich, dass für Patienten mit einer hochgradigen Carotisstenose der Nutzen eines solchen Eingriffs deutlich größer ist als für Patienten mit einer geringen Stenose (ECST 1998; NASCET 1991b).

In weiteren prospektiven randomisierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass die CEA auch bei asymptomatischen Carotisstenosen eine wirksame Behandlungsmethode zur Vorbeugung zerebraler ischämischer Ereignisse darstellt. Bei hochgradigen Stenosen mit einer Einengung des Gefäßlumens um 70 bis 99 Prozent führt die CEA laut dieser Studien zu einer hochsignifikanten Risikoreduktion

(ACAS 1995; Halliday et al. 2004). Die chirurgische Behandlung mit Carotisthrombendarteriektomie und Eversionsplastik ist somit heute die anerkannte Standardtherapie zur Primär- und Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit hochgradigen symptomatischen sowie ausgewählten Patienten mit hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen (Biller et al. 1998; Heyer et al. 1998; Zeebregts et al. 2009).

1989 wurde zum ersten Mal als alternatives Verfahren zur CEA die Stentangioplastie (CAS) zur Revaskularisierung einer Carotisstenose beim Menschen eingesetzt. Dem gingen Tierversuche Ende der 1970er Jahre und der Einsatz der perkutanen transluminalen Angioplastie ohne Stenteinsatz voraus. Die Technik der CAS zeichnet sich durch ihre geringe Invasivität aus und gewinnt daher als minimal invasive Technik zunehmend an Bedeutung (Mathias 2004).

Mögliche Vorteile der CAS gegenüber der CEA sind die geringere Invasivität, die Möglichkeit der Behandlung von Patienten, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen, der Wegfall einer Vollnarkose und der chirurgischen Komplikationen wie Hirnnervenverletzungen, Hämatomen und Wundinfektionen (Mathias 2004). Ein wesentlicher Nachteil der CAS ist jedoch, dass hier im Vergleich zur CEA eine deutlich höhere, in manchen Studien signifikant höhere, Anzahl von Mikroemboli freigesetzt werden, die dann zu winzigen Mikroinfarkten im Gehirn führen können (Bendszus und Stoll 2006; Crawley et al. 2000; Flach et al. 2004; Gossetti et al. 2007; Lacroix et al. 2007; Roh et al. 2005; Schnaudigel et al. 2008; Tedesco et al. 2007). Diese Mikroinfarkte können mit Hilfe diffusionsgewichteter MRT-Bilder (diffusion-weighted images, DWI) mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden (Bendszus und Stoll 2006; Wityk et al. 2001). Während die Mehrzahl der Läsionen keine klinischen Symptome hervorruft (Koch et al. 2002; Lacroix et al. 2007), ist bisher nicht klar, inwieweit diese DWI-Läsionen die kognitiven Leistungen der betroffenen Patienten beeinflussen. Eine Gruppe von Studien, die den Zusammenhang zwischen im Rahmen von CAS, CEA oder Herz-Operationen neu aufgetretenen DWI-Läsionen und der kognitiven Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten untersuchten, geben eine Verschlechterung der Kognition durch diese Läsionen an (Barber et al. 2008; Fearn et al. 2001; Gossetti et al. 2007; Lloyd et al. 2004; Restrepo et al. 2002; Russell 2002). Andererseits sieht eine Reihe von Studien, die ebenfalls nach Zusammenhängen zwischen neuen DWI-Läsionen und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests suchten, die im Rahmen von CAS,

CEA oder verschiedenen Herz-Operationen wie Bypass-Operationen oder Herzklappenersatz-Operationen auftraten, in den klinisch stummen Läsionen keine Ursache für eine kognitive Verschlechterung der behandelten Patienten (Bendszus et al. 2002; Cook et al. 2007; Heyer et al. 2006; Knipp et al. 2005; Mathiesen et al. 2004; Tiemann et al. 2009; Vanninen et al. 1998).

Die Frage nach dem Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Rahmen der Erkrankung an einer Carotisstenose und deren Behandlung beschränkt sich allerdings nicht auf das Auftreten von DWI-Läsionen nach der Revaskularisierung. In mehreren Studien fiel auf, dass Patienten mit einer hochgradigen Carotisstenose gegenüber vergleichbaren Kontrollgruppen bereits vor dem Eingriff unter Einschränkungen ihrer kognitiven Fähigkeiten litten. Diese werden zum Teil einer Minderperfusion des durch die betroffene Arterie versorgten Hirngewebes zugeschrieben (Hamster und Diener 1984; Johnston et al. 2004; Mathiesen et al. 2004; O'Brien et al. 2003; Rao R 2001). Über den Einfluss der Wiedereröffnung beziehungsweise der Erweiterung einer Carotisstenose und der damit verbundenen wieder gesteigerten Perfusion des Hirngewebes auf die kognitiven Funktionen besteht allerdings bisher kein Konsens (De Rango et al. 2008; Sztrihá et al. 2009). Zum einen zeigen mehrere Studien eine Verbesserung der Kognition nach CAS oder CEA, die mithilfe neuropsychologischer Tests nachgewiesen wurde (Fearn et al. 2003; Grunwald et al. 2006; Mlekusch et al. 2008; Moftakhar et al. 2005; Turk et al. 2008; Xu et al. 2007) und die in einigen Studien der verbesserten Versorgung des Hirngewebes zugeschrieben wird (Mlekusch et al. 2008; Moftakhar et al. 2005; Xu et al. 2007). Zum anderen weisen die Ergebnisse einiger Studien mit ähnlichem Studienaufbau auf eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten nach Behebung der Carotisstenose durch CAS oder CEA hin (Crawley et al. 2000; Heyer et al. 2002; Jansen et al. 2008; Lind et al. 1993; Vanninen et al. 1998). Eine dritte Gruppe von Studien, die sich allerdings nur auf die Kognitionsveränderungen im Rahmen einer CEA beziehen, zeigt weder verbesserte noch verschlechterte, sondern weitgehend unveränderte kognitive Fähigkeiten bei den untersuchten Patienten nach Revaskularisierung der Stenose (Aharon-Peretz et al. 2003; Aleksic et al. 2006; Bossema et al. 2005; Casey et al. 1989; Parker et al. 1983; Pearson et al. 2003). In den wenigen Studien, die den Einfluss beider Verfahren auf die Kognition untersuchten, wird darauf hingewiesen, dass zwischen CAS und CEA diesbezüglich kein signifikanter Unterschied besteht. Sowohl Crawley et al. (2000) als auch Witt et

al. (2007) fanden nach CAS und CEA kognitive Verschlechterungen in gleichem Ausmaß.

Die kognitive Leistungsfähigkeit ist ein wichtiges Maß für den Erfolg der Behandlung einer Carotisstenose, da ihre Beeinträchtigung großen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten und ihr Zurechtkommen im Alltag hat. Dennoch gibt es, wie oben dargestellt, noch keine endgültigen Ergebnisse darüber, ob und wie sich die kognitiven Fähigkeiten eines Patienten im Rahmen der Revaskularisierung einer Carotisstenose durch eine CAS oder eine CEA verändern und inwiefern die Veränderungen kognitiver Fähigkeiten in Zusammenhang mit dem Auftreten neuer DWI-Läsionen stehen. Bisher wurde keine Untersuchung durchgeführt, die eine Gruppe von mit einer CAS behandelten Patienten mit einer Gruppe von mit einer CEA behandelten Patienten auf die beiden oben gestellten Fragen hin innerhalb einer Studie untersuchte.

In der vorliegenden prospektiven Studie sollten deshalb CAS-Patienten und CEA-Patienten unter Zuhilfenahme einer gesunden Kontrollgruppe auf ihre kognitiven Fähigkeiten vor und nach der Behandlung ihrer Carotisstenose untersucht werden. Hierfür wurde eine umfassende Testbatterie neuropsychologischer Tests verwendet. Darüber hinaus wurde mithilfe von MRT-Bildern der Frage nachgegangen, in welchem Ausmaß neue DWI-Läsionen in den beiden Patientenkollektiven auftreten und inwieweit sich diese auf die Kognition auswirken und mit den neuropsychologischen Testergebnissen in Zusammenhang stehen.

2. Patienten, Probanden, Material und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv der vorliegenden prospektiven Studie setzte sich aus 46 Patienten zusammen, bei denen eine hochgradige Stenose der ACI diagnostiziert worden war, die entweder mit einer Stentangioplastie oder einer Thrombendarteriektomie behandelt wurde. Als hochgradige Stenosen wurden dabei symptomatische Stenosen mit einer Einengung des Gefäßlumens von mindestens 70 Prozent und asymptotische Stenosen mit einer Einengung des Gefäßlumens von

mindestens 90 Prozent klassifiziert. Die Diagnose einer hochgradigen Stenose wurde bei allen Patienten mithilfe der Duplex-Sonographie gestellt. Dabei wurden sowohl direkte als auch indirekte Kriterien in Betracht gezogen und das Vorhandensein und Ausmaß turbulenter Fließeigenschaften des Blutes im stenosierten und poststenotischen Gefäßabschnitt untersucht. Als direkte Kriterien für das Ausmaß der Stenose wurde die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (peak systolic velocity, PSV) im stenosierten und poststenotischen Gefäßabschnitt der ACI und die maximale diastolische Flussgeschwindigkeit innerhalb des stenosierten Gefäßabschnitts gemessen. Bei einer systolischen Flussgeschwindigkeit von über 200 cm/s wurde die Gefäßverengung als mindestens 70-prozentige Stenose, bei einer systolischen Flussgeschwindigkeit von über 400 cm/s als mindestens 90-prozentige Stenose eingestuft. Außerdem wurde der ICA/CCA-Index bestimmt und die prä- und poststenotischen Frequenzmuster untersucht. Das verbleibende Gefäßlumen im B-Bild und die verbleibende Gefäßfläche in der Farbkodierung wurden ebenfalls festgehalten. Als indirekte Kriterien für eine hochgradige Stenose wurden die Fließeigenschaften des Blutes in der A. supratrochlearis und die Pulsatilität der ACC berücksichtigt. Symptomatische Stenosen lagen vor, wenn in den letzten sechs Monaten ipsilateral vorübergehende oder dauerhafte okuläre oder zerebrale ischämische Ereignisse stattgefunden hatten.

Alle Patienten wurden in einem ärztlichen Gespräch über die möglichen Risiken und die Vorteile der beiden Verfahren Stentangioplastie und Thrombendarteriektomie zur Behandlung einer Carotisstenose aufgeklärt. Die Behandlung wurde entsprechend der Entscheidung des jeweiligen Patienten durchgeführt.

Vor Teilnahme an der Studie wurden alle eingeschlossenen Patienten durch eine Doktorandin (J. Knauf, Abteilung Neurologie, UMG) und eine Ärztin (K. Wasser, Abteilung Neurologie, UMG) der Arbeitsgruppe der vorliegenden Studie in einem ausführlichen Gespräch über den Studienverlauf informiert und gaben ihre schriftliche und formale Einwilligung. Außerdem wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, in der die Patienten nach Größe und Gewicht sowie ausführlich nach Vorerkrankungen, Medikation, Schulbildung und insbesondere nach Kontraindikationen für die MRT-Untersuchungen wie Prothesen, Stents, Herzschrittmachern und Zahnimplantaten befragt wurden. Alle Patienten mit einer behandlungsbedürftigen ACI-Stenose, die einwilligten an der Studie teilzunehmen und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurden eingeschlossen. Als

Ausschlusskriterien galten Demenz, Aphasie, Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung und hochgradige Paresen, die die Durchführung und das Ergebnis eines oder mehrerer Tests beeinflussen konnten. Außerdem wurden Analphabeten und Patienten, die der deutschen Sprache nicht mächtig waren, nicht in die Studie eingeschlossen. Zum Ausschluss einer Demenz wurde vor der neuropsychologischen Testung ein Mini-Mental-Test durchgeführt. Patienten, die weniger als 27 Punkte erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Da für die MRT-Untersuchungen keine Kontrastmittelgabe notwendig war, stellte eine Kontrastmittelallergie kein Ausschlusskriterium dar. Unter den Patienten waren keine multimorbiden oder pflegebedürftigen Personen. Die Patienten befanden sich an den ersten beiden Testtagen in stationärer Behandlung und wurden zum dritten Testtag nach 90 Tagen ambulant einbestellt.

Alle erhobenen Datensätze wurden pseudonymisiert, worüber die Patienten ebenfalls in Kenntnis gesetzt wurden. Jeder Patient erhielt je nach Behandlungsverfahren einen Code (zum Beispiel CAS_001 oder CEA_001). Die Daten waren ausschließlich den betreuenden Ärzten, Doktoranden und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe zugänglich.

Die Studie war von der Ethikkommission der Universität Göttingen bewilligt worden.

2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie setzte sich aus 27 Probanden zusammen, die sich wegen leichter neurologischer Erkrankungen an den ersten beiden Testtagen in stationärer und am dritten Testtag in ambulanter Behandlung befanden. Sie wurden mit den gleichen neuropsychologischen Tests in den gleichen Zeitabständen wie die in die Studie eingeschlossenen Patienten untersucht. Personen, die unter einer zerebralen Ischämie, Morbus Parkinson, Multipler Sklerose, Epilepsie oder anderen schwerwiegenden Krankheitsbildern litten, wurden nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen. Alle Probanden wurden ausführlich durch eine Doktorandin (J. Knauf, Abteilung Neurologie, UMG) und eine Ärztin (K. Wasser, Abteilung Neurologie, UMG) der Arbeitsgruppe der vorliegenden Studie über den Studienablauf informiert und gaben ihre schriftliche und formale Einwilligung. Auch bei ihnen wurde eine Anamnese erhoben, um Vorerkrankungen, Medikation und Schulbildung zu erfassen. Da bei den Probanden keine MRT-Untersuchung

durchgeführt wurde, mussten Ausschlusskriterien diesbezüglich nicht beachtet werden. Die Auswahl der Probanden wurde neben dem Ausschluss bestimmter oben genannter Vorerkrankungen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Dauer der Schul- und weiteren Ausbildung der Patientengruppe getroffen.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests der Probanden dienten als Referenzwerte und um Lerneffekte aus den Ergebnissen herausrechnen zu können. Sie wurden in z-Werte umgerechnet, die als Bezug für das Abschneiden der Patienten herangezogen wurden. Auf die Berechnung der z-Werte wird im Kapitel 2.8 „Angaben zur Statistik und Datenverarbeitung“ genauer eingegangen.

2.3 Stentangioplastie

2.3.1 Technik der Stentangioplastie

Bei der Stentangioplastie wird ein selbstexpandierbarer Stent zur dauerhaften Offenhaltung des Gefäßlumens in den stenosierten Gefäßabschnitt eingesetzt. Der Eingriff wird in Lokalanästhesie, meist ohne den Einsatz sedierender Medikamente, durchgeführt. Dadurch ist die Kommunikation mit dem Patienten während des Eingriffs möglich und dient als neurologisches Monitoring.

Zunächst wird transfemorale unter angiographischer Kontrolle die ipsilaterale Arteria carotis externa (ACE) mit einem steifen Draht sondiert. Anschließend wird über diesen Draht eine lange Schleuse oder ein Führungskatheter in die A. carotis communis (ACC) vorgeschoben, wobei ein gewisses Embolierisiko besteht und deshalb äußerst vorsichtig vorgegangen werden muss. Vor dem eigentlichen Stenting kann durch die Schleuse ein Protektionsbesteck im Gefäß platziert werden, um bei der Manipulation im Rahmen der Stenteinlage mögliche Thrombuslösungen und Hirnembolien zu verhindern. Dabei können Filterprotektionssysteme, die einen Blutfluss durch einen Filter zulassen und Ballonokklusionssysteme, die den Blutfluss unterbrechen, eingesetzt werden. Bei höchstgradigen Stenosen kann vor der Platzierung des Stents eine Vordilatation mit Hilfe eines Ballonkatheters notwendig sein.

Der Stent wird über den Draht zur Stenose vorgeschoben, platziert und expandiert. Ist die Stenose rekanalisiert, wird das eventuell platzierte Protektionssystem entfernt

und eine Kontrollangiographie zur Überprüfung der Stentlage sowie des ungehinderten Blutz- und -abstroms angefertigt (Schillinger et al. 2004).

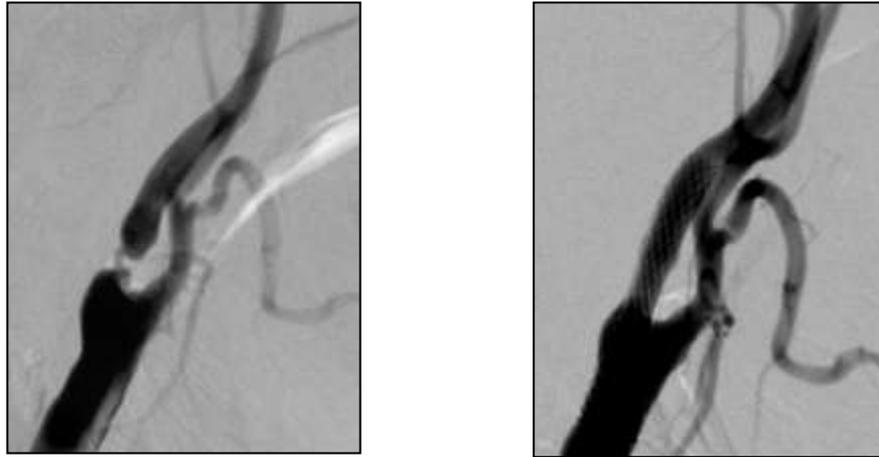


Abbildung 1: ACI vor und nach Stenteinlage. Abteilung Neuroradiologie UMG, 2010

2.3.2 Begleittherapie bei Stentangioplastie

Die medikamentöse Therapie im Rahmen der Stentangioplastie setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen. Erstens erhalten alle Patienten eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie. Mindestens drei Tage vor dem Eingriff erfolgt die Gabe von 100 Milligramm Acetylsalicylsäure sowie 75 Milligramm Clopidogrel pro Tag. Beide Medikamente werden oral appliziert. Nach der Behandlung der Carotisstenose muss eines der beiden Medikamente, meist Acetylsalicylsäure, als Dauermedikation bis zum Lebensende weiterhin eingenommen werden. Clopidogrel kann normalerweise sechs Wochen bis drei Monate nach dem Eingriff abgesetzt werden. Während der Stenteinlage werden außerdem 8000 Internationale Einheiten (IE) Heparin appliziert, davon 5000 IE nach Punktion der Arteria femoralis und 3000 IE über Spülflüssigkeiten. Zweitens muss die durch die Manipulation am Glomus caroticum hervorgerufene vasovagale Reaktion kontrolliert werden. Hierfür werden maximal drei Milligramm Atropin vor Dilatation der Stenose appliziert, in seltenen Fällen ist die Gabe von Adrenalin notwendig.

2.4 Thrombendarteriektomie

2.4.1 Technik der Thrombendarteriektomie

Die operative Behandlungsmöglichkeit einer Carotisstenose ist die Thrombendarteriektomie (TEA). Darunter versteht man die chirurgische Rekanalisierung verschlossener Gefäßabschnitte durch Ausschälung der arteriosklerotischen Plaques. Dieser Eingriff wird im Regelfall in Vollnarkose durchgeführt. Es gibt zwei verschiedene Techniken der TEA. Zum einen die Eversions-TEA, zum anderen die konventionelle Carotisthrombendarteriektomie mit oder ohne Patch.

Bei Durchführung einer Eversions-TEA wird die ACI an der Carotisgabel abgetrennt. Anschließend kann das die Stenose verursachende arteriosklerotische Material aus dem eröffneten Gefäß durch Eversion, also durch Umstülpung des Gefäßes, entfernt werden. Ist die Stenose ausgeräumt, wird die ACI an die ACC reanastomosiert.

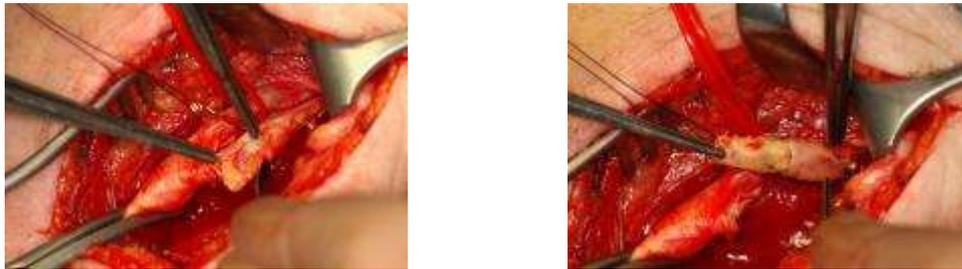


Abbildung 2: Durchführung einer Eversions-TEA

Entnommen aus: <http://www.gefaesszentrum-bremen.de/therapie/carotis/eversions-tea/>, 2010

Bei der konventionellen Carotisthrombendarteriektomie wird die Arterie im stenosierten Gefäßabschnitt durch einen geraden Schnitt eröffnet und der verengte Bereich von arteriosklerotischem Material befreit. Anschließend wird die Inzision mithilfe eines Patches, seltener mit einer einfachen Naht, verschlossen. Ein Patch sollte immer eingesetzt werden, wenn die Gefahr besteht, dass durch Narbenbildung das Gefäßlumen zu stark eingeengt wird.

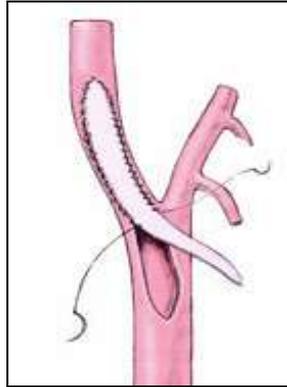


Abbildung 3: Carotisthrombendarteriektomie mit Patch

Entnommen aus: <http://www.klinikum-amberg.de/index.php?id=carotischirurgie>, 2010

Bei beiden Verfahren wird das Gefäß oberhalb der Stenose abgeklemmt und während der Ausschälung Abfallmaterial abgesaugt, um zu vermeiden, dass Teile des Verschlussmaterials Hirnembolien verursachen. Außerdem wird in der Regel intraoperativ ein transkranieller Ultraschall zur Messung der Flussgeschwindigkeit durchgeführt. Wird dabei ein Abfall der Flussgeschwindigkeit über der ipsilateralen A. cerebri media oder eine Amplitudenminderung in den somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) detektiert, so muss während der Beseitigung der Stenose ein Shunt zur Überbrückung des abgeklemmten Arterienabschnitts gesetzt werden, um die Blutversorgung des Gehirns sicher zu stellen.

2.4.2 Begleittherapie bei Thrombendarteriektomie

Im Rahmen der Thrombendarteriektomie erhalten alle Patienten grundsätzlich eine Monotherapie mit Acetylsalicylsäure und vor dem Abklemmen des Gefäßes einmalig 5000 IE Heparin. Bei Patienten mit Vorhofflimmern als Begleiterkrankung wird die Antikoagulation mit Phenprocoumon vor der Operation durch eine Vollheparinisierung ersetzt.

2.5 Magnetresonanztomographie und Analyse

2.5.1 Wichtungen der MRT-Bilder

Von allen Patienten wurden direkt vor CAS beziehungsweise CEA sowie 48 Stunden und drei Monate nach der Intervention zerebrale MRT-Bilder angefertigt. Die Aufnahmen wurden mit einem 3,0 Tesla MRT-Gerät von Siemens (TIM Trio,

Erlangen) unter Verwendung eines Standard-Protokolls in den drei Wichtungen FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), SWI (Susceptibility Weighted Images) und DWI (Diffusion Weighted Images) erstellt.

Bei den T2-gewichteten FLAIR-Sequenzen werden durch das Einfügen von Sättigungsimpulsen die Signale von Wasser unterdrückt. Dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit (Weishaupt et al. 2009). In der vorliegenden Studie wurden die Aufnahmen zur Detektion älterer intraparenchymatöser ischämischer Läsionen angefertigt und um auf den Bildern, die drei Monate nach dem Eingriff angefertigt wurden, das Ausmaß und die Größe der Infarkte bestimmen zu können. Die Aufnahmen wurden mit folgenden Parametern angefertigt: Repetitionszeit (TR) = 9000 ms; Echozeit (TE) = 85 ms; Akquisitionszeit (TA) = 200 s; Schichtdicke = 6 mm; Schichtlücke (distance factor) = 10 %.

Die SWI-Sequenzen, die in der vorliegenden Studie zur Identifikation von Blutungen herangezogen wurden, beruhen auf den unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten zwischen Gefäßlumen und umliegendem Gewebe, die durch den jeweiligen Oxygenierungszustand hervorgerufen werden. Damit können sowohl kleinste Gefäße im Gehirn als auch lokale Hirnaktivitäten dargestellt werden (Reichenbach und Haacke 2001).

In den DWI-Aufnahmen werden die Diffusionsbewegungen von Protonen sichtbar gemacht. Geringe Diffusionsbewegungen führen zu einer leichten Signalabschwächung, starke Diffusionsbewegungen zu einer starken Signalabschwächung im MRT. Da in frischen ischämischen Gewebearealen die Diffusionsbewegungen von Protonen sehr eingeschränkt sind, ist diese Wichtung für die Darstellung frischer ischämischer Läsionen besonders gut geeignet (Mumenthaler und Mattle 2008). Echoplanare DWI-Mehrschicht-Aufnahmen wurden von allen Patienten mit den folgenden Parametern angefertigt: TR = 4800 ms; TE = 135 ms; TA = 83 s; Diffusionswichtungsfaktor (b) = 1000 s/mm²; Schichtdicke = 6 mm; Schichtlücke (distance factor) = 10 %.

Bei allen Patienten, die mit CAS beziehungsweise CEA behandelt wurden, wurde präinterventionell eine CT- oder MR-Angiographie der Kopf- und Halsgefäße durchgeführt, wobei die Gefäße mit Hilfe von Kontrastmittel dargestellt wurden. Außerdem erhielten alle Patienten Doppler-Duplexuntersuchungen, um den Stenosegrad beider ACI und die Flussgeschwindigkeit über der Stenose festzustellen.

2.5.2 Analyse der MRT-Bilder

Die Analyse der MRT-Bilder erfolgte in Zusammenarbeit mit einer Neuroradiologin (S. Pilgram-Pastor, Abteilung Neuroradiologie, UMG) und eines Neurologen (A. Kastrup, Abteilung Neurologie, UMG). Beide Ärzte verfügten über langjährige Erfahrung in der Interpretation von MRT-Bildern. Hinsichtlich der klinischen Daten waren beide Untersucher doppelblind. Dies bedeutet, dass sie weder die Patienten kannten, noch wussten, mit welchen Verfahren die jeweiligen Personen behandelt worden waren. Die Diagnose abnormer DWI-Läsionen erfolgte durch die Inspektion der Bilder. Dabei wurden neue DWI-Läsionen durch den Vergleich der jeweiligen Schichtaufnahmen vor und nach CAS beziehungsweise CEA identifiziert (Abbildung 4).

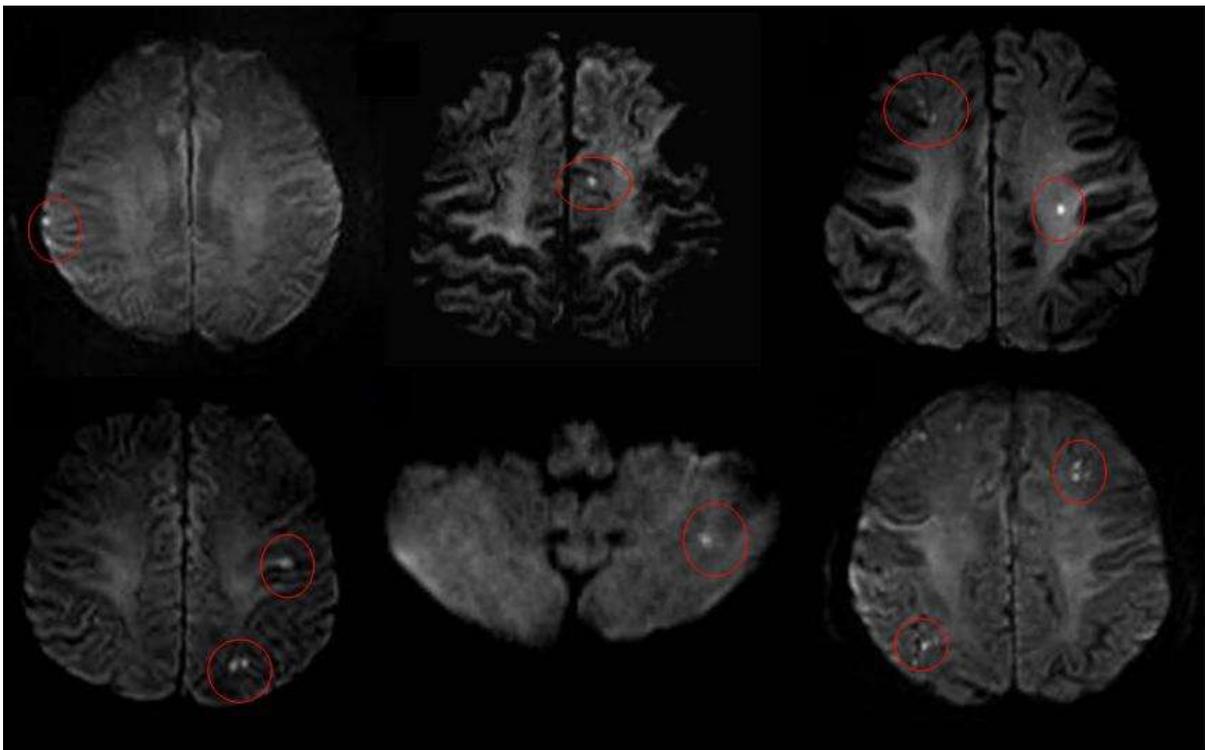


Abbildung 4: Nachweis von postinterventionellen Läsionen nach Stenteinlage auf verschiedenen Schichten in der Diffusionswichtung. Abteilung Neuroradiologie UMG, 2010

Traten Unstimmigkeiten bei der Interpretation der Bilder auf, wurde ein zweiter erfahrener und ebenfalls doppelblinder Neuroradiologe zu Rate gezogen. Die Diagnose wurde dann gemeinsam durch die drei Untersucher gestellt. Bei der Beurteilung der Bilder wurden nur im Rahmen eines Schlaganfalls oder des Eingriffs neu aufgetretene DWI-Läsionen gezählt. Die Vergrößerung einer bereits vor dem

Eingriff bestehenden ischämischen Läsion wurde nicht als neue DWI-Läsion eingestuft. Alle neuen DWI-Läsionen wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation im Gehirn, ihrer Anzahl und ihrer Größe in Quadratmillimetern (mm²) beschrieben. Als Grundlage für die Entscheidung, ob eine neue DWI-Läsion im Versorgungsgebiet der behandelten Arterie lag, wurden die präinterventionell angefertigten Angiographien herangezogen.

2.6 Die Neuropsychologischen Tests

2.6.1 Durchführung der Neuropsychologischen Tests

Alle Patienten und Probanden wurden mit einer Reihe von neuropsychologischen Tests auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit geprüft. Dabei wurden kognitive Funktionen untersucht, die bei einer Schädigung des Gehirns durch Mikroembolien im Rahmen einer CAS oder CEA, beeinträchtigt werden können. Insgesamt bestand die Testbatterie aus 22 einzelnen Tests, die sich entsprechend den überprüften Funktionen in 28 Untertests am ersten und dritten Testtag und in 27 Untertests am zweiten Testtag aufgliedern lassen. Aus den Ergebnissen wurden entsprechend am ersten und dritten Testtag 28 und am zweiten Testtag 27 z-Werte generiert (siehe Tabelle 1, 2 und 3). Die Tests lassen sich nach den überprüften kognitiven Funktionen in sechs Domänen gruppieren: Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Exekutive Funktionen, Verbales Lernen und Langzeitgedächtnis, Nonverbales Lernen und Gedächtnis und Visuokonstruktive Funktionen. Sie wurden bei allen Patienten an drei Testtagen durchgeführt, nämlich einen Tag vor sowie zwei bis vier Tage und drei Monate nach Rekanalisierung der ACI-Stenose. Der erste und zweite Test wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts der Patienten durchgeführt, für den dritten Test fanden sich die Patienten ambulant im Klinikum ein. Am ersten und dritten Testtag wurde die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten mit derselben Testbatterie überprüft. Um Übungseffekte abzuschwächen, die im Rahmen der mehrfachen Testungen zu erwarten waren, wurden am zweiten Testtag einige der Tests durch gleichwertige Parallelversionen ersetzt. Auch wurde die Motivation der Testpersonen durch die abwechslungsreichere Aufgabenstellung gefördert. Trotzdem war aufgrund der Konstellation mit einem Lerneffekt im Verlauf der Testungen zu rechnen. Um diesen von einer möglichen Verbesserung der

kognitiven Leistung durch die Rekanalisierung der ACI-Stenose abgrenzen zu können, wurde die Kontrollgruppe mit den gleichen Tests und in den gleichen Zeitabständen getestet. Alle Personen wurden einzeln getestet, wobei die Tests immer in der gleichen Reihenfolge durchgeführt wurden. Die Patienten wurden entweder durch eine Neurologin (K. Wasser, Abteilung Neurologie, UMG) oder eine Doktorandin (J. Knauf, Abteilung Neurologie, UMG) durch die Testbatterie geführt und angeleitet. Beide waren zuvor durch einen Neuropsychologen (H. Schmidt, Abteilung Neurologie und Abteilung medizinische Psychologie, UMG) in die Durchführung und Bewertung der neuropsychologischen Tests eingewiesen worden und waren hinsichtlich der Ergebnisse der MRT-Bilder verblindet. Die Durchführung der gesamten Testbatterie nahm an allen Testtagen etwa eineinhalb Stunden in Anspruch.

2.6.2 Die Neuropsychologischen Tests im Detail

2.6.2.1 Tests zur Überprüfung der Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit der Testpersonen wurde mit den Untertests „Alertness“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) (Zimmermann und Fimm 2002) am Computer überprüft.

Beim Untertest „Alertness“ wird die Fähigkeit überprüft, unter Erwartung eines Reizes die Aufmerksamkeitsintensität zu steigern und sie aufrecht zu erhalten. Dazu wird die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz auf dem Bildschirm mit und ohne akustischen Warnreiz erfasst. Als visueller Reiz dient ein plötzlich auf dem Bildschirm erscheinendes Kreuz, als akustischer Warnreiz wird ein hoher Ton vor dem Erscheinen des Kreuzes eingespielt. Dabei wird sowohl die einfache Reaktionszeit auf einen Reiz bestimmt, als auch die phasische Alertnessreaktion, indem die Differenz aus mittlerer Reaktionszeit bei Durchgängen mit und ohne Warnreiz gebildet wird.

Die „geteilte Aufmerksamkeit“ wird im Rahmen des entsprechenden Untertests mittels zweier, gleichzeitig dargebotener, Reize überprüft. Um eine strukturelle Interferenz zwischen den Informationskanälen zu vermeiden, werden optische und akustische Reize gleichzeitig eingesetzt. Der optische Reiz besteht aus auf dem Bildschirm aufblinkenden Kreuzen in einem Feld, die ihre Position wechseln. Der

akustische Reiz wird durch hohe und tiefe Töne gebildet, die in unregelmäßigem Wechsel ertönen. Bei einer bestimmten Kombination dieser Reize, nämlich vier in einem Quadrat angeordneten Kreuzen oder zwei direkt aufeinander folgenden gleichen Tönen, ist die Testperson dazu angehalten, möglichst schnell einen Schalter zu betätigen.

Statt des Untertests „Alertness“ der TAP wurde am zweiten Testtag der Test „Visuelle Reaktionszeiten“ des Programms FEPSY (Alpherts und Aldenkamp 1990), ein Computerprogramm zur Durchführung neuropsychologischer Tests, eingesetzt. Dabei werden, ähnlich wie im Test „Alertness“, visuelle Reize gesetzt, auf die die Testperson durch Betätigung eines Schalters möglichst schnell reagieren muss. Zur Überprüfung der geteilten Aufmerksamkeit wurde auch am zweiten Testtag der oben beschriebene Test verwendet.

2.6.2.2 Tests zur Überprüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses

Zur Überprüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses wurden der Untertest „Arbeitsgedächtnis“ der TAP, zwei Untertests der deutschen Version der „Wechsler Memory Scale-R“ (WMS-R) (Wechsler 1987) und der „Selective Reminding Test“ (SRT) (Buschke und Fuld 1974) herangezogen.

Beim TAP-Untertest „Arbeitsgedächtnis“ werden der Testperson visuelle Reize geboten, indem auf dem Bildschirm nacheinander zweistellige Zahlen aufblinken. Immer dann, wenn zwei Mal hintereinander die gleiche Zahl auf dem Bildschirm erscheint, muss die Testperson so schnell wie möglich einen Schalter betätigen. Es werden hintereinander insgesamt 100 Zahlen gezeigt, was der Testperson eine kontinuierliche Kontrolle der Informationen mit Hilfe des Kurzzeitgedächtnisses abverlangt. An allen drei Testtagen wurde das Kurzzeitgedächtnis mit diesem Test überprüft.

Die „Wechsler-Memory-Scale“ besteht aus insgesamt 13 Untertests, von denen in der vorliegenden Studie der jeweils erste Teil der Untertests „Verbale Paarerkenung“ und „Logisches Gedächtnis“ zur Prüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses verwendet wurde. Beim Untertest „Verbale Paarerkenung“ werden der Testperson acht Wortpaare verbal vorgegeben. Die Testperson soll, wie in Abbildung 5 dargestellt, beim anschließenden Abruf, das jeweils zweite Wort bei

der Vorgabe des jeweils ersten Wortes erinnern. Die nicht erinnerten Begriffe werden vom Untersucher genannt.

Durchgang	Abruf
Rose – Blume	Rose - ?
Metall – Eisen	Metall - ?
Schule – Bäckerei	Schule - ?
Salat – Stift	Salat - ?
Baby – Geschrei	Baby - ?
Gedränge – Dunkel	Gedränge - ?
Gehorchen -Meter	Gehorchen - ?
Frucht – Apfel	Frucht - ?

Abbildung 5: WMS-R "Verbale Paarerkenung" Testtag 1 und 3

Die Wortpaare werden mindestens drei Mal, aber höchstens sechs Mal wiederholt. Die erste Wiedergabe durch die Testperson prüft das Kurzzeitgedächtnis. Der Test wird nach dem dritten Durchgang beendet, wenn die Testperson alle Wörter richtig zu Wortpaaren ergänzt hat. Ist dies nicht der Fall, werden die Wortpaare maximal noch weitere drei Mal wiederholt. Am zweiten Testtag wurden acht andere Wortpaare vorgegeben (Abbildung 6).

Durchgang	Abruf
Hölzer – Buche	Hölzer - ?
Katze – Schnurren	Katze - ?
Einsamkeit – Duftend	Einsamkeit - ?
Rathaus – Gärtnerei	Rathaus - ?
Ziege – Tier	Ziege - ?
Verraten – Liter	Verraten - ?
Fleisch – Kotelett	Fleisch - ?
Birne – Uhr	Birne - ?

Abbildung 6: WMS-R "Verbale Paarerkenung" Testtag 2

Beim Untertest „Logisches Gedächtnis“ wird der Testperson eine Kurzgeschichte vorgelesen, die sie direkt im Anschluss sinngemäß und möglichst detailreich wiederholen soll. Jede wiedergegebene Einzelinformation (in den Abbildungen durch

Schrägstriche getrennt) wird mit einem Punkt bewertet. Die Kurzgeschichte, die am ersten und dritten Testtag vorgegeben wurde (Abbildung 7), wurde am zweiten durch eine andere ersetzt (Abbildung 8).

Anna/ Schmidt/ aus einem Hamburger/ Vorort,/ die als
Putzfrau/ in einer Werkskantine/ arbeitete,/ meldete/ auf
dem Polizei-/ Präsidium,/ dass man sie in der Nacht
zuvor/ auf der Schlossstraße/ überfallen und um 86
Euro/ beraubt hatte./ Sie hatte vier/ kleine Kinder,/ die
Miete war fällig,/ und sie hatten seit zwei Tagen/ nichts
gegessen./ Die Polizisten waren von der Geschichte der
Frau gerührt/ und machten eine Sammlung/ für sie.

Abbildung 7: WMS-R "Logisches Gedächtnis" Testtag 1 und 3

Robert / Müller/ fuhr/ mit seinem zehn Tonnen-/ LKW,/ mit dem
er Eier / nach Augsburg brachte,/ nachts/ auf der Autobahn/
über einen Alpenpass,/ als seine Achse/ brach./ Sein LKW
rutschte/ von der Fahrbahn/ in den Graben./ Er wurde gegen
das Armaturenbrett/ geschleudert/ und bekam einen großen
Schrecken./ Es war kein Verkehr/ und er bezweifelte, dass er
Hilfe bekommen würde./ In diesem Moment summte/ sein
Funkgerät/ und er meldete sich schnell:/ „Hier ist Grashüpfer“.

Abbildung 8: WMS-R "Logisches Gedächtnis" Testtag 2

Der SRT prüft das verbale Lernen und Gedächtnis. Die Testperson soll sich zwölf voneinander unabhängige, verbal präsentierte Begriffe einprägen und wiederholen (Abbildung 9). Es finden sechs Durchgänge statt. Die Testperson zählt nach jeder Vorgabe durch den Untersucher alle Wörter auf, die sie noch erinnert, wobei die Reihenfolge der Wiedergabe irrelevant ist. Die nicht erinnerten Wörter werden vom

Untersucher nicht genannt. Die erste Wiederholung der Wörter kann zur Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses herangezogen werden. Die zwölf Wörter im SRT wurden am zweiten Testtag durch andere Wörter ersetzt.

Wörter Testtag 1 und 3	Wörter Testtag 2
Weihnachten	Eisenbahn
Raubtier	Vulkan
Polizist	Nonne
Puppe	Insekt
Fleisch	Fabrik
Mutter	Halle
Geschenk	Gehirn
Vogel	Papier
Elefant	Alkohol
Soße	Pudding
Wolle	Hammer
Tier	Butter

Abbildung 9: SRT Wortlisten

2.6.2.3 Tests zur Überprüfung Exekutiver Funktionen

Exekutive Funktionen wurden mithilfe der Untertests „formallexikalischer Wortflüssigkeitstest mit und ohne Kategorienwechsel“ (FWOK und FWMK) und „semantischer Wortflüssigkeitstest mit und ohne Kategorienwechsel“ (SWOK und SWMK) des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT) (Aschenbrenner et al. 2000) sowie mit dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Nelson 1976) und dem Fünf-Punkte-Test (Regard et al. 1982) getestet.

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest besteht aus 14 einzeln normierten Untertests zur Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit, von denen in der vorliegenden Studie vier durchgeführt wurden, zwei um die formallexikalische und zwei um die semantische Wortflüssigkeit zu überprüfen.

Im ersten Teil der Prüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit sollen die Testpersonen innerhalb einer Minute möglichst viele verschiedene Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nennen, wobei bestimmte Ausnahmen, nämlich Namen, Städte, Länder, Flüsse und mehrere Wörter mit dem selben Wortstamm, nicht genannt werden dürfen. Am ersten und dritten Testtag sollten Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“, am zweiten mit dem Anfangsbuchstaben „P“, aufgezählt werden. Weiterhin wird die formallexikalische Wortflüssigkeitsleistung über eine Aufgabe mit wechselnden Anfangsbuchstaben erfasst, wobei weiterhin die oben genannten Ausnahmen gelten. Dabei hatten die Testpersonen die Aufgabe, alternierend Wörter mit zwei verschiedenen Anfangsbuchstaben, nämlich „G/R“ am ersten und dritten und „I/H“ am zweiten Testtag, zu nennen. Dieser Buchstabenwechsel stellt zusätzliche Anforderungen an die reaktive kognitive Flexibilität.

Bei der Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit müssen möglichst viele verschiedene Wörter aus einer bestimmten Kategorie innerhalb einer Minute genannt werden. Im ersten Teil des Tests sollen Wörter aus nur einer Kategorie, im zweiten Teil des Tests alternierend aus zwei verschiedenen, semantisch weit entfernten, Kategorien genannt werden. So bekamen die Testpersonen am ersten und dritten Testtag die Aufgabe, zunächst alle Wörter aus der Kategorie „Tiere“ und dann alternierend aus den Kategorien „Blumen/Kleider“ zu nennen. Am zweiten Testtag wurde die Kategorie „Tiere“ durch die Kategorie „Hobbys“ und die Kategorien „Blumen/Kleider“ durch die Kategorien „Sportarten/Früchte“ ersetzt.

Beim Wisconsin-Card-Sorting-Test, der am Computer durchgeführt wird, werden vier Karten gleichzeitig auf dem Bildschirm angezeigt, eine fünfte Karte soll von der Testperson einer der vier Karten zugeordnet werden (Abbildung 10). Dabei kann die Karte nach einem der drei Zuordnungskriterien Farbe, Form oder Zahl zugeteilt werden. Das Zuordnungskriterium wird der Testperson nicht mitgeteilt. Findet die Testperson das gültige Kriterium und ordnet die Karte durch Betätigung der entsprechenden Taste richtig zu, erhält sie eine positive Rückmeldung durch den Computer. Das Zuordnungskriterium bleibt für sechs hintereinander richtig durchgeführte Versuche konstant. Bei der siebten Zuordnung wird es spontan und unerwartet vom Computerprogramm geändert, wodurch die Testperson ihr zuvor erworbenes Konzept ändern muss.

Der WCST wurde am zweiten Testtag durch den Untertest „Klassifizierungsaufgabe“ des Programms FEPSY ersetzt, wobei die Aufgabenstellung die gleiche war. Lediglich das Design der vorgelegten vier Karten unterschied sich vom WCST und das Zuordnungskriterium blieb für zehn statt für sechs hintereinander richtige Zuordnungen konstant.

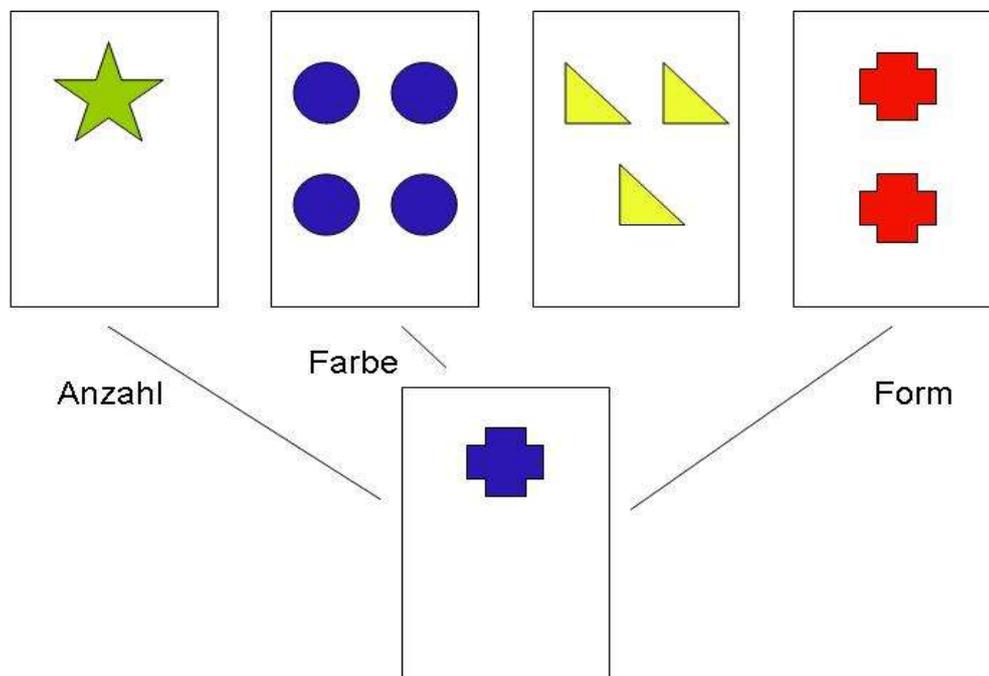


Abbildung 10: Wisconsin-Card-Sorting-Test

Der Fünf-Punkte-Test überprüft die nonverbale Flüssigkeit. Der Testperson wird ein Blatt mit zahlreichen Punkterastern, die aus fünf symmetrischen Punkten in einem Kästchen bestehen, vorgelegt (Abbildung 11).

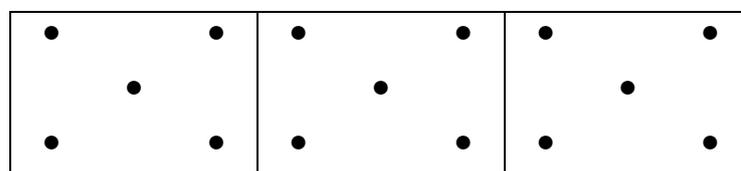


Abbildung 11: Ausschnitt aus dem Fünf-Punkte-Test

Dann sollen innerhalb von drei Minuten möglichst viele verschiedene Figuren, durch die Verbindung unterschiedlicher Punkte über gerade Linien innerhalb jeweils eines Kästchens, eingezeichnet werden. Der Fünf-Punkte-Test wurde am zweiten Testtag unverändert durchgeführt.

2.6.2.4 Tests zur Überprüfung des verbalen Lernens und Langzeitgedächtnisses

Verbales Lernen und Langzeitgedächtnis wurden mit der zweiten bis maximal sechsten Wiederholung und dem zweiten Teil der Untertests der WMS-R sowie der zweiten bis sechsten Wiederholung und dem Spätabruf des SRT erfasst. Der Ablauf der Wiederholungen ist unter 2.6.2.3 beschrieben. Der zweite Teil des WMS-R besteht darin, dass die Testperson nach etwa 15 bis 20 Minuten die Wortpaare nochmals, ohne eine weitere Vorgabe durch den Untersucher, ergänzen muss. In der Zwischenzeit werden andere Tests durchgeführt, in der Testbatterie der vorliegenden Studie der Fünf-Punkte-Test und die vier Untertests des RWT. Im zweiten Teil des Untertests „Logisches Gedächtnis“ wird die Testperson dazu angehalten, die Kurzgeschichte aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Auch dies erfolgt nach circa 15 bis 20 Minuten ohne nochmaliges Vorlesen der Geschichte. Beim SRT erfolgt der Spätabruf etwa 20 Minuten nach dem sechsten Durchgang und in der Testbatterie der vorliegenden Studie nach den in der Zwischenzeit durchgeführten Tests „Arbeitsgedächtnis“, „Alertness“ beziehungsweise „Visuelle Reaktionszeiten“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“. Auch hier muss die Testperson alle Wörter ohne vorherige Vorgabe durch den Untersucher aus dem Gedächtnis aufzählen.

2.6.2.5 Tests zur Überprüfung des nonverbalen Lernens und Gedächtnisses

Um nonverbales Lernen und Gedächtnis zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Studie der Spätabruf der Rey-Osterrieth-Complex-Figure (ROCF) (Osterrieth 1944; Rey 1941) (vergleiche Abbildung 16 und 17), der „Non-Verbal-Learning-Test“ (NVLT) (Sturm und Willmes 1999), der Untertest „Stadtplan“ des „Lern- und Gedächtnistests 3“ (LGT-3) (Bäumler 1974) sowie der „Spatial-Recall-Test“ (SPAT) (Rao SM 1990; Reischies 1987) herangezogen.

Der Spätabruf der ROCF wird etwa 30 Minuten nach erstmaliger Durchführung der ROCF durchgeführt. Dabei wird die Testperson instruiert, alle geometrischen Elemente zu zeichnen, die sie noch erinnert, ohne dass Hinweise auf das Aussehen der Figur gegeben werden oder diese nochmals gezeigt wird. Zwischen erstmaligem Abzeichnen und Spätabruf wurden in der Testbatterie fünf weitere Tests durchgeführt (Tabelle 1).

Der NVLT wird mit Hilfe von 120 Karten durchgeführt, die sinnfreie und damit schwer zu verbalisierende, teils geometrische, teils unregelmäßige Figuren zeigen (Abbildung 12). Die Karten werden der Testperson einzeln für jeweils drei Sekunden vorgelegt. Während des Tests wiederholen sich acht der Figuren. Bei jeder vorgelegten Karte muss die Testperson die Entscheidung treffen, ob die Figur vorher schon einmal gesehen wurde oder ob sie zum ersten Mal dargeboten wird.

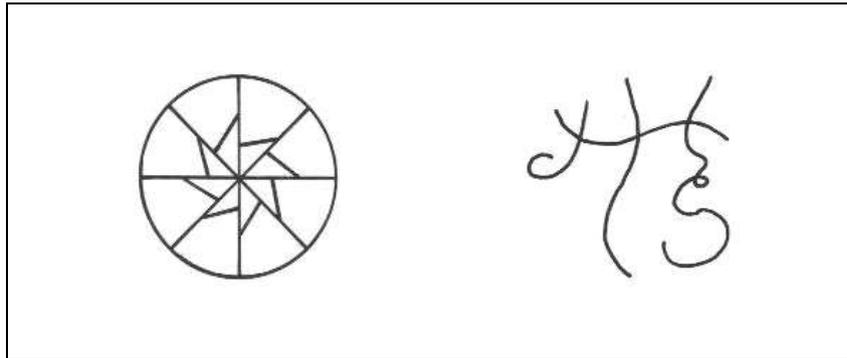


Abbildung 12: Beispiele für Figuren aus dem NVLT

Zur Überprüfung der nonverbalen Lernfähigkeit wurde am zweiten Testtag statt des NVLT den Untertest „Rekognition Einzelerkennung“ des Programms FEPSY eingesetzt. Dieser Test ist in zwei aufeinander folgende Aufgaben gegliedert. Die erste Aufgabe besteht darin, sich vier sinnfreie geometrische Figuren einzuprägen. Die zweite Aufgabe beinhaltet, diejenige Figur unter vieren zu erkennen, die bereits unter den ersten vier Figuren gezeigt wurde und sich nun wiederholt (Abbildung 13).

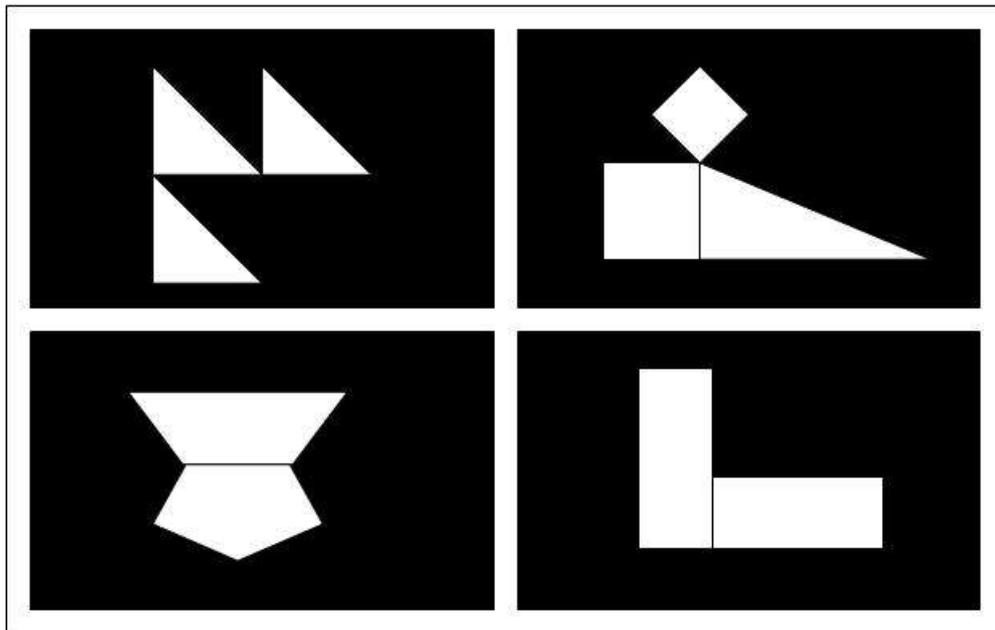


Abbildung 13: Beispiele für Figuren aus dem Programm FEPSY

Beim LGT-3 wird dem Patienten der Ausschnitt eines fiktiven Stadtplanes vorgelegt, in den ein Weg eingezeichnet ist (Abbildung 14). Die Testperson hat eine Minute Zeit, sich diesen Weg einzuprägen. Nach etwa zehn Minuten, in denen die Tests WCST, der Spätabruf des SPAT und der ROCF, durchgeführt werden, wird ihr der Stadtplan erneut vorgelegt, diesmal ohne Weg, den es möglichst genau einzuzeichnen gilt. Im LGT-3 wurde am zweiten Testtag ein anderer, dem ersten in der Schwierigkeitsstufe angepasster, Stadtplan vorgelegt.

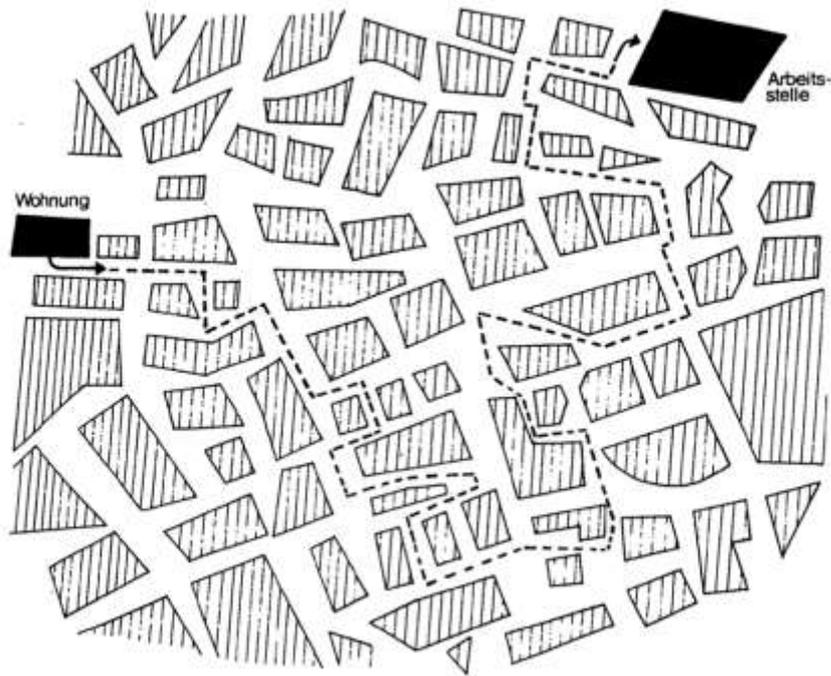


Abbildung 14: LGT-3 Stadtplantest (Testtag 1 und 3)

Bei der Durchführung des SPAT wird ein Spielbrett verwendet, das in sechs mal sechs Felder unterteilt ist. Auf diesen Feldern werden zehn rote Punkte nach einem vorgegeben Muster verteilt (Abbildung 15), während die Testperson die Augen geschlossen hält.

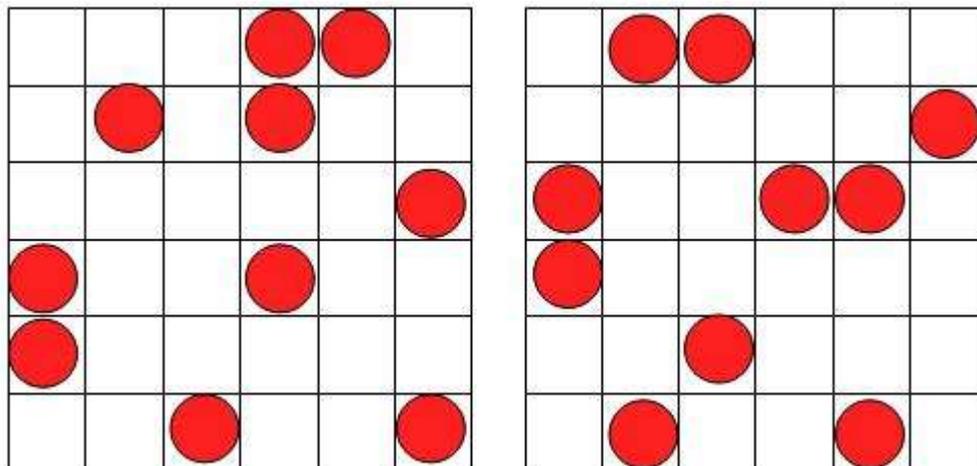


Abbildung 15: SPAT Testtag 1 und 3 (links) und 2 (rechts)

Dann darf sich die Testperson die Lage der Punkte 30 Sekunden lang einprägen. Es finden drei Durchläufe statt, wobei die Testperson sich das gleiche Muster bei allen Durchgängen 30 Sekunden lang einprägen darf. Nach jedem Einprägen werden die Punkte entfernt und von der Testperson auf die vermeintlich richtigen Felder platziert, die nicht wie in der oben genannten Abbildung markiert sind. Auch hier wird ein Spätabruf nach etwa 15 Minuten gefordert, wobei die Testperson die Punkte ohne erneute Einprägung anordnen muss. Beim SPAT wurde das Muster des ersten und dritten Testtages am zweiten durch ein anderes, gleichwertiges ersetzt.

2.6.2.6 Tests zur Überprüfung visuokonstruktiver Funktionen

Zur Überprüfung der Fähigkeit der räumlich visuellen Konstruktion wurde die ROCF herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Figur, die aus verschiedenen geometrischen Elementen besteht, die in 18 Einheiten untergliedert werden können (Abbildung 16).

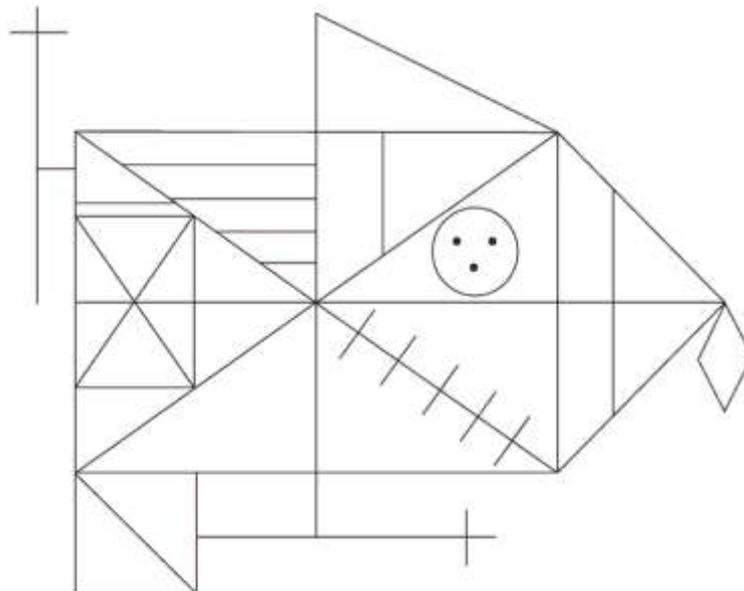


Abbildung 16: Rey-Osterrieth-Complex-Figure (Testtag 1 und 3)

Diese Figur wird der Testperson mit der Aufgabenstellung vorgelegt, sie möglichst detailgetreu von einer Vorlage abzuzeichnen, ohne das vorgelegte Papier aus der aufrechten Position zu drehen. Zu einem späteren Zeitpunkt muss die gleiche Figur aus dem Gedächtnis aufgezeichnet werden.

Die ROCF wurde in der Testbatterie der vorliegenden Studie am zweiten Testtag durch eine andere geometrische Figur ersetzt, welche die gleichen Anforderungen an die visuell räumliche Konstruktionsfähigkeit der Testperson stellt (Abbildung 17).

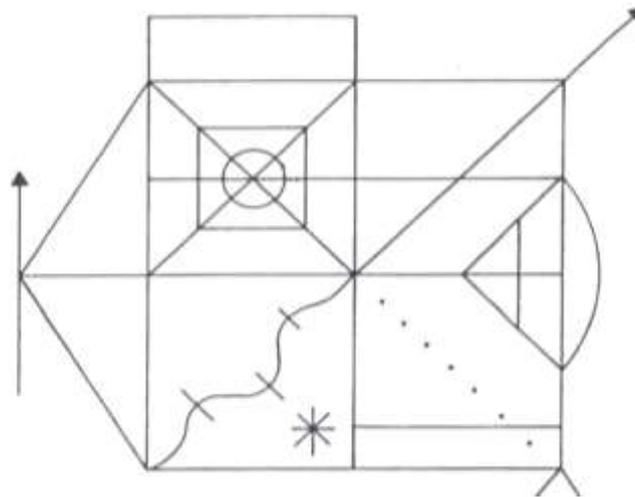


Abbildung 17: Geometrische Figur für ROCF (Testtag 2)

2.6.3 Die Reihenfolge der neuropsychologischen Tests

Die Reihenfolge der Neuropsychologischen Tests war so angelegt, dass zwischen verschiedenen Funktionsprüfungen gewechselt wurde (Tabelle 1).

Tests an Testtag 1 u. 3	Tests an Testtag 2	Überprüfte Funktion	Domäne
SRT-Wortliste	SRT-Wortliste (P)	Verbales Lernen und Gedächtnis	Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis
TAP „Arbeitsgedächtnis“	TAP „Arbeitsgedächtnis“ (I)	Arbeitsgedächtnis	Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis
TAP „Alertness“	FEPSY „Visuelle Reaktionszeiten“ (A)	Allgemeine Reaktionsbereitschaft, Sicherheit und Präzision motorischer Reaktionen	Aufmerksamkeit
TAP „Geteilte Aufmerksamkeit“	TAP „Geteilte Aufmerksamkeit“ (I)	Umstellungsfähigkeit, Geteilte Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit
SRT-Wortliste Spätabruf	SRT-Wortliste Spätabruf (P)	Verbales Lernen und Gedächtnis	Verbales Lernen und Langzeitgedächtnis
ROCF	ROCF (P)	Räumlich visuelle	Visuokonstruktive

		Konstruktion	Funktionen
SPAT	SPAT (P)	Räumlich visuelle Lernfunktionen	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
NVLT	FEPSY „Rekognition Einzelerkennung“ (A)	Nonverbale Lernfähigkeit	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
LGR-3 Lernzeit	LGR-3 Lernzeit (P)	Nonverbale Lernfähigkeit	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
WCST	FEPSY Klassifizierungsaufgabe (A)	abstraktes Denken, Entwickeln von Strategien, planvolles Handeln	Exekutive Funktionen
SPAT Spätabruf	SPAT Spätabruf (P)	Räumlich visuelle Lernfunktionen	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
ROCF Spätabruf	ROCF Spätabruf (P)	Räumlich visuelle Konstruktion	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
LGR-3 Abruf	LGR-3 Abruf (P)	Nonverbale Lernfähigkeit	Nonverbales Lernen und Gedächtnis
WMS-R „Logisches Gedächtnis“	WMS-R „Logisches Gedächtnis“ (P)	Verbale Merkfähigkeit	Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis
WMS-R „Verbale Paarerkennung“	WMS-R „Verbale Paarerkennung“ (P)	Verbale Merkfähigkeit	Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis
5-Punkte-Test	5-Punkte-Test (I)	Nonverbale Flüssigkeit	Exekutive Funktionen
RWT „FWOK“	RWT „FWOK“ (P)	Verbale Wortflüssigkeit	Exekutive Funktionen
RWT „FWMK“	RWT „FWMK“ (P)	Verbale Wortflüssigkeit	Exekutive Funktionen
RWT „SWOK“	RWT „SWOK“ (P)	Verbale Wortflüssigkeit	Exekutive Funktionen
RWT „SWMK“	RWT „SWMK“ (P)	Verbale Wortflüssigkeit	Exekutive Funktionen
WMS-R „Logisches Gedächtnis“ Spätabruf	WMS-R „Logisches Gedächtnis“ Spätabruf (P)	Verbale Merkfähigkeit	Verbales Lernen und Langzeitgedächtnis
WMS-R „Verbale Paarerkennung“ Spätabruf	WMS-R „Verbale Paarerkennung“ Spätabruf (P)	Verbale Merkfähigkeit	Verbales Lernen und Langzeitgedächtnis

Tabelle 1: Reihenfolge der neuropsychologischen Tests

(P) = Parallelversion, (I) = identischer Test, (A) = anderer Test

2.6.4 Die Auswertung der Neuropsychologischen Tests

Für die Auswertung der Testergebnisse wurden die in Tabelle 2 dargestellten Rohdaten heran gezogen.

Tests	Rohdaten
SRT ± Spätabruf	Anzahl der richtig genannten Begriffe
TAP „Arbeitsgedächtnis“	Anzahl der Fehlreaktionen und Auslassungen
TAP „Alertness“	Visuelle Reaktionszeit ohne und mit Warnton, Auslassungen, Fehlreaktionen
TAP „Geteilte Aufmerksamkeit“	Visuelle und auditive Reaktionszeit, Auslassungen, Fehlreaktionen
ROCF ± Spätabruf	Anzahl der am richtigen Ort korrekt gezeichneten geometrischen Einheiten
SPAT ± Spätabruf	Anzahl der richtig gesetzten Steine
NVLT	Anzahl der richtig positiv und der falsch positiv zugeordneten Figuren
LGT-3	Anzahl der korrekt gezeichneten Wegeeinheiten
WCST	Anzahl richtiger Zuordnungen, Konzepte, Fehler, Perseverationen, Reaktionszeiten
WMS-R „Logisches Gedächtnis“ ± Spätabruf	Anzahl der richtig wiedergegebenen Abschnitte der Kurzgeschichte
WMS-R „Verbale Paarerkenung“ ± Spätabruf	Anzahl der richtig ergänzten Wortpaare
5-Punkte-Test	Anzahl der korrekt gezeichneten Figuren, abzüglich Repetitionen und Regelbrüchen
RWT „FWOK“, „FWMK“, „SWOK“, „SWMK“	Anzahl richtiger Wörter, abzüglich Repetitionen und Regelbrüchen
FEPSY „Visuelle Reaktionszeiten“	Visuelle Reaktionszeit, Fehlreaktionen, Auslassungen
FEPSY „Rekognition Einzelerkennung“	Anzahl der richtig positiv und der falsch positiv zugeordneten Figuren, Reaktionszeiten
FEPSY „Klassifizierungsaufgabe“	Anzahl richtiger Zuordnungen, Konzepte, Fehler, Perseverationen, Reaktionszeiten

Tabelle 2: Zur Auswertung der Tests herangezogene Rohdaten

Als normative Daten wurden in der vorliegenden Studie die Testergebnisse der Kontrollgruppe verwendet, die durch z-Transformation der Rohwerte gewonnen wurden. Durch z-Transformation können Daten in die Standardnormalverteilung transformiert und die Testwerte mehrerer Personen vergleichbar gemacht werden. Ein z-Wert gibt an, wie viele Standardabweichungen ein einzelner Rohwert, in diesem Fall das Ergebnis der Testperson im jeweiligen Test, vom arithmetischen Mittel abweicht. Der z-Wert eines Testergebnisses errechnet sich wie folgt:

$$z = \frac{X - M}{SD}$$

(X = Testergebnis, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

Daraus ergibt sich, dass ein höherer z-Wert ein besseres Testergebnis anzeigt. Die Testergebnisse jedes einzelnen Tests wurden ins Verhältnis zu den normativen Daten gesetzt. Es wurde festgelegt, dass ein z-Wert von weniger als -1,5 ein pathologisches Testergebnis anzeigt, z-Werte von -1,5 bis 1,5 für eine im normalen Bereich liegende kognitive Leistung stehen und ein z-Wert von mehr als +1,5 als ein über der Norm liegendes Testergebnis gewertet wird. Diese Festlegung wird auch von Arnaiz et al. (2004) unterstützt.

Um die kognitive Leistung und das Ausmaß einer möglicherweise stattgefundenen Verschlechterung im Verlauf der Testungen einschätzen zu können, wurden für jede kognitive Domäne, in Abhängigkeit der Anzahl der zugehörigen Tests, Cut-Off-Werte festgelegt, bei deren Überschreitung die gesamte Domäne als pathologisch galt. Um eine gesamte Domäne als pathologisch einzustufen, mussten dabei immer mindestens 50 Prozent der zugehörigen z-Werte ein pathologisches Ergebnis aufweisen. Konnte bei einer Testperson die Testbatterie nicht vollständig durchgeführt werden, sodass Ergebnisse einzelner Tests fehlten, verminderte sich die Anzahl der z-Werte, die für eine pathologische Einstufung der gesamten Domäne als notwendig festgelegt wurden, entsprechend.

Der globale kognitive Summenscore, also der gesamte Testtag, wurde als pathologisch eingestuft, wenn zwei oder mehr der sechs Domänen mit einem pathologischen Ergebnis abgeschlossen wurden.

Einen Überblick über die sechs Domänen und die zugehörigen Untertests sowie die Anzahl der z-Werte, die notwendig sind, um die gesamte Domäne als pathologisch einzustufen, gibt Tabelle 3.

Domänen	Zugehörige Tests	Mindestanzahl pathologischer z-Werte (z-Wert < -1,5) damit die ganze Domäne als pathologisch gilt, wenn alle Tests durchgeführt werden konnten
Aufmerksamkeit	TAP Alertness ohne Warnton TAP Alertness mit Warnton TAP Geteilte Aufmerksamkeit auditiv TAP Geteilte Aufmerksamkeit visuell	2/4
Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis	TAP Arbeitsgedächtnis WMS-R Verbale Paarererkennung 1. Durchgang WMS-R Logisches Gedächtnis 1. Durchgang SRT 1. Durchgang	2/4
Exekutive Funktionen	RWT FWOK RWT FWMK RWT SWOK RWT SWMK WCST Fehler WCST Konzepte WCST Perseverationen 5-Punkte-Test	4/8
Verbales Lernen und Gedächtnis	WMS-R Verbale Paarererkennung Spätabruf WMS-R Logisches Gedächtnis Spätabruf SRT 2.-6. Durchgang SRT Spätabruf	2/4
Nonverbales Lernen und Gedächtnis	ROCF Spätabruf NVLT richtig positiv NVLT falsch positiv NVLT Differenzwert LGT-3 SPAT 1.-3. Durchgang SPAT Spätabruf	4/7
Visuokonstruktive Funktionen	ROCF Kopie	1/1

Tabelle 3: Domänen mit zugehörigen Untertests und Angabe der Anzahl von z-Werten für eine pathologische Wertung der gesamten Domäne

2.7 Datensammlung zur klinischen Einschätzung der Testpersonen

Um zu erfassen, ob die Testpersonen einem erhöhten zerebrovaskulären Risiko durch bestimmte Risikofaktoren ausgesetzt waren, wurden alle Testpersonen auf die im Folgenden dargestellten Parameter untersucht. Es wurde geprüft, ob ein

arterieller Hypertonus, ein Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie, eine koronare Herzerkrankung oder Verengungen der kontralateralen ACI vorlagen und ob die Testpersonen rauchten. Die in Tabelle 4 dargestellten Bedingungen mussten erfüllt sein, damit ein Risikofaktor als vorliegend eingestuft wurde.

Risikofaktor	Bedingung
Arterieller Hypertonus	RR \geq 140/90, gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten oder die Einnahme von Antihypertensiva
Diabetes mellitus	HbA1c > 6,5%, Nüchtern-Glucose > 120 mg/dl oder Vorliegen einer Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin
Hyperlipidämie	Nüchtern-Cholesterin > 220mg/dl oder die Einnahme von Statinen
Koronare Herzerkrankung	Angina pectoris, Myokardinfarkt, Bypass-Operationen oder Perkutane transluminale Angioplastie in der Anamnese
Verengung der kontralateralen ACI	Doppler/Duplex und CT- oder MR-Angiographie
Rauchen	Aktuell oder während des letzten Jahres

Tabelle 4: Bedingungen für positive Wertung von Risikofaktoren

Außer den oben genannten Risikofaktoren wurden bei den Testpersonen neurologische Komplikationen in Form einer Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA) oder eines Schlaganfalls (Stroke) erfasst, die vor oder bis zu 30 Tage nach Rekanalisierung der Stenose auftraten. Diese wurden in der vorliegenden Studie entsprechend einer Studie von Mathur et al. (1998) in TIA, „Minor Stroke“ und „Major Stroke“ eingeteilt. Dabei wurde jedes okuläre oder neurologische Defizit, das vorübergehend war und nicht länger als 24 Stunden anhielt, als TIA bezeichnet. Jedes okuläre oder neurologische Ereignis, das länger als 24 Stunden anhielt und entweder innerhalb von 30 Tagen vollständig verschwand oder auf der NIH-Stroke-Scale (NIHSS) einen Wert von maximal drei Punkten erreichte, wurde als „Minor Stroke“ klassifiziert. Als „Major Stroke“ wurde jedes okuläre oder neurologische Defizit bezeichnet, das über 30 Tage lang anhielt oder auf der NIHSS mehr als drei Punkte erreichte. Diese Information diente nicht nur der besseren Einschätzung der zerebrovaskulären Risikofaktoren, sondern auch der Erhebung der Komplikationsrate nach Rekanalisierung der Stenose und der Einteilung der Testpersonen hinsichtlich symptomatischer und asymptomatischer Stenosen. So wurden Patienten mit einer vor Rekanalisierung stattgefundenen TIA beziehungsweise Stroke, die in Zusammenhang mit der ACI-Stenose stand, als symptomatisch eingestuft. Bei der

NIHSS handelt es sich um eine Skala zur Einschätzung des Schweregrads neurologischer Defizite nach einem Schlaganfall.

Die notwendigen ausführlichen neurologischen Untersuchungen wurden durch einen erfahrenen Neurologen (A. Kastrup, Abteilung Neurologie, UMG) kurz vor und am ersten Tag nach Rekanalisierung der Stenose sowie drei Monate später durchgeführt.

2.8 Angaben zur Statistik und Datenverarbeitung

Zur statistischen Auswertung und Darstellung der Testergebnisse wurden in der vorliegenden Studie im Folgenden dargestellten Parameter, Tests und Programme verwendet.

Nominale Werte, wie beispielsweise das Geschlecht der Testpersonen, wurden in Zahlen und Prozentzahlen ausgedrückt. Stetige Werte, wie beispielsweise das Alter der Testpersonen, wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Es wurden die Lagemaße Median und Interquartilbereich verwendet. Der Regressionskoeffizient R wurde berechnet, um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu prüfen.

Um die beiden unabhängigen Stichproben (CEA und CAS) bezüglich bestimmter Merkmale, wie beispielsweise dem Auftreten von DWI-Läsionen, analysieren und vergleichen zu können, wurde der χ^2 -Unabhängigkeitstest mit Yates-Korrektur und der Fisher's Exakttest verwendet. Der Fisher's Exakttest wurde anstelle des χ^2 -Unabhängigkeitstests immer dann verwendet, wenn dessen Voraussetzungen bezüglich der Häufigkeiten nicht erfüllt waren, d.h. wenn die erwarteten Häufigkeiten mit weniger als fünf für den χ^2 -Unabhängigkeitstest zu klein waren.

Da die Daten der Bildgebung, also die Lokalisation, Anzahl und Größe der Läsionen auf den MRT-Bildern, nicht normalverteilt waren, wurden die Unterschiede zwischen den Untergruppen hier mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht.

Als statistisch signifikanter Wert wurde ein p-Wert $< 0,05$ definiert. Alle gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL archiviert, sämtliche statistische Berechnungen mit dem Programm SPSS (Version 16, SPSS inc.) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Es wurden 46 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. 22 Patienten entschieden sich für eine CAS, 24 Patienten für eine CEA. Das Durchschnittsalter der mit CAS behandelten Patienten lag bei 66 ± 9 Jahren, 19 der 22 Patienten waren männlich. Bei den mit CEA behandelten Patienten lag das Durchschnittsalter bei 67 ± 8 Jahren, 16 der 21 Patienten waren männlich. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag in beiden Gruppen mit $28,7 \pm 3,7$ beziehungsweise $27,5 \pm 4,0$ im präadipösen Bereich.

Zerebrovaskuläre Risikofaktoren waren in beiden Gruppen zahlreich vorhanden, wobei der arterielle Hypertonus an erster Stelle zu nennen ist. 91 Prozent der mit CAS und 79 Prozent der mit CEA behandelten Patienten waren davon betroffen. Am zweithäufigsten trat in beiden Gruppen mit 77 Prozent in der CAS-Gruppe und 75 Prozent in der CEA-Gruppe eine Hyperlipidämie auf. An dritter Stelle stand in beiden Gruppen der Tabakmissbrauch, wobei 45 Prozent der mit CAS und 63 Prozent der mit CEA behandelten Patienten angaben zu rauchen oder noch während des letzten Jahres geraucht zu haben.

In der Gruppe der CAS-Patienten fanden sich bei 68 Prozent symptomatische ACI-Stenosen, während in der Gruppe der CEA-Patienten nur 33 Prozent der Stenosen symptomatisch waren. Stenosen oder Verschlüsse der kontralateralen ACI traten in beiden Patientengruppen etwa gleich häufig auf, wobei weniger als 30 Prozent der Patienten davon betroffen waren.

In beiden Gruppen wurden etwa gleich häufig die rechte und linke ACI rekanalisiert. Eine Behandlung einer rechtsseitigen ACI-Stenose wurde bei 23 Patienten durchgeführt, darunter zwölf CAS-Patienten und elf CEA-Patienten. Eine linksseitige ACI-Stenose wurde ebenfalls bei 21 Patienten rekanalisiert, darunter zehn CAS-Patienten und 13 CEA-Patienten.

Signifikante Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika gab es zwischen CAS- und CEA-Patienten hinsichtlich der neurologischen Symptomatik. In der Gruppe der CAS-Patienten traten signifikant häufiger symptomatische Stenosen (p -Wert = 0,038) und TIA (p -Wert = 0,007) auf.

Bei 38 Patienten wurden alle neuropsychologischen Tests vollständig durchgeführt. Zwei Patienten lehnten direkt nach CAS beziehungsweise CEA ab weiterhin an der Studie teilzunehmen. Sieben Patienten konnten aus gesundheitlichen oder organisatorischen Gründen den Termin drei Monate nach dem Eingriff nicht wahrnehmen. Bei zwei Patienten mussten einzelne Tests aus gesundheitlichen oder organisatorischen Gründen ausgelassen werden.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika bietet Tabelle 5.

Patientencharakteristika	CAS (n=22)		CEA (n=24)		p-Wert
	n	%	n	%	
Mittleres Alter in Jahren (SD)	66 ± 9		67 ± 8		
Männliches Geschlecht	19	86	16	67	0,171
Mittlerer BMI (SD)	28.7 ± 3.7		27.4 ± 4.0		
Zerebrovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus	7	32	10	42	0,552
Arterieller Hypertonus	20	91	19	79	0,418
Hyperlipoproteinämie	17	77	18	75	1,000
Tabakmissbrauch	10	45	15	63	0,375
Koronare Herzkrankheit	3	14	5	21	0,702
Kammerflimmern	2	9	6	25	0,247
Neurologische Symptomatik					
Symptomatische Stenose	15	68	8	33	0,038
TIA	10	45	2	8	0,007
Minor stroke	3	14	1	4	0,336
Major stroke	2	9	1	4	0,600
Gefäßstatus					
Kontralaterale ACI-Stenose (≥ 70%)	2	9	3	13	1,000
Kontralateraler ACI-Verschluss	4	18	1	4	0,178

Tabelle 5: Übersicht über die relevanten Patientencharakteristika

3.2 Klinische Ergebnisse

3.2.1 Komplikationen

Postinterventionell trat bei einem Patienten in der Gruppe der CAS-Patienten ein „Minor Stroke“ auf. „Major Strokes“ kamen nicht vor. Ein Patient verstarb fünf Tage nach der Stentangioplastie, da sich eine akute Thrombose infolge des eigenständigen Absetzens der antithrombotischen Medikation innerhalb des Stents gebildet hatte.

In der Gruppe der CEA-Patienten kamen im Rahmen dieser Studie weder „Minor Strokes“ noch „Major Strokes“ vor. Todesfälle traten ebenfalls nicht auf.

3.2.2 Stentangioplastie

Im Rahmen der Studie wurden die folgenden Stenttypen eingesetzt: 17 x Carotid Wallstent, Boston Scientific; 2 x Driver, Medtronic; 1 x Precise, Cordis; 1 x Genesis, Cordis; 1x Sinus-Carotid-Conical-Rx-Stent, OptiMed. Bei 19 Patienten lag eine extrakranielle ACI-Stenose vor. Bei zwei Patienten wurden intrakranielle Stenosen der Pars petrosa der ACI mit einer CAS behandelt und in einem Fall wurden im Rahmen eines Eingriffs sowohl eine intra- als auch eine extrakranielle Stenose versorgt. Bei neun Patienten (41 Prozent) wurden während der Stentangioplastie Filterprotektionssysteme (Filter Wire, Boston Scientific) verwendet, die das Fortschwemmen kleiner Thromben einschränken sollen, die durch die Behandlung gelöst werden können. Zerebrale Angiographien (Siemens Axiom Artis, Erlangen) wurden nur auf der ipsilateralen Seite durchgeführt.

3.2.3 Thrombendarteriektomie

Alle Operationen wurden von erfahrenen Gefäßchirurgen der Abteilung Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums Göttingen unter Vollnarkose durchgeführt. In zehn von 24 Fällen (42 Prozent) wurde die Carotisthrombendarteriektomie mit anschließendem Einsetzen eines Patches angewandt, in 14 von 24 Fällen (58 Prozent) wurde eine Eversions-TEA durchgeführt. Bei der Carotisthrombendarteriektomie wurde in acht von zehn Fällen (80 Prozent) ein

intraoperativer Shunt gelegt, bei der Eversions-TEA war dies in nur drei von 14 Fällen (21 Prozent) notwendig.

Die Dauer der Abklemmung des Gefäßes und damit verbundene Unterbrechung des Blutflusses, die während des Eingriffs für eine adäquate Behebung der ACI-Stenose notwendig war, war bei den einzelnen Patienten unterschiedlich lang. Sie betrug zwischen zwei und 59 Minuten. Dabei waren bei der überwiegenden Anzahl der Patienten kurze Abklemmzeiten für die Behandlung der Stenose ausreichend. Bei 14 der 23 Patienten (61 Prozent), bei denen die Abklemmzeit gemessen wurde, betrug sie maximal 15 Minuten. Bei sieben Patienten (30 Prozent) musste die behandelte Arterie zwischen 15 und 30 Minuten abgeklemmt werden. Nur bei zwei Patienten (9 Prozent) waren Abklemmzeiten von über 30 Minuten notwendig, in einem Fall wurde der Blutfluss für insgesamt 36, im anderen für 59 Minuten unterbrochen.

3.3 MRT-Befunde

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten wurden zu allen drei Testterminen zerebrale MRT-Bilder angefertigt. Bei einem Patient der CAS-Gruppe konnte nach Einschluss in die Studie aufgrund einer zuvor nicht bekannten Klaustrophobie keine Bildgebung im MRT durchgeführt werden. Aus Gründen der Ablehnung von Seiten der Patienten oder aus organisatorischen Gründen konnte bei sechs Patienten, von denen zwei mit einer CAS und vier mit einer CEA behandelt wurden, innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Eingriff keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Bei zwölf Patienten, sieben mit einer CAS und fünf mit einer CEA behandelten Patienten, wurden drei Monate nach der Revaskularisation aus oben genannten Gründen keine MRT-Bilder angefertigt.

Vor Rekanalisierung der Stenose sind bei sieben der 21 CAS-Patienten (33 Prozent) und bei sechs der 24 CEA-Patienten (25 Prozent) DWI-Läsionen auf den Bildern identifizierbar. Dabei weisen zwei der sieben CAS-Patienten (29 Prozent) nur eine DWI-Läsion auf, ein Patient (14 Prozent) zeigt zwei DWI-Läsionen. Die restlichen vier Patienten (57 Prozent) haben mindestens drei DWI-Läsionen, wobei keiner der Patienten mehr als neun Einzelläsionen aufweist. Die Summe der Flächen der einzelnen Läsionen beträgt je nach Patient zwischen 43 mm² und 913 mm².

In der Gruppe der CEA-Patienten haben vier Patienten je eine und zwei Patienten je drei DWI-Läsionen. Die Größe der DWI-Läsionen beträgt zwischen $11,5 \text{ mm}^2$ und 630 mm^2 .

Auf den MRT-Aufnahmen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Eingriff angefertigt wurden, sind in der Gruppe der CAS-Patienten bei 14 der 20 untersuchten Patienten (70 Prozent) neue DWI-Läsionen sichtbar. In der Gruppe der CEA-Patienten gibt es dagegen bei allen 20 untersuchten Patienten keine neuen DWI-Läsionen direkt nach dem Eingriff. Dies entspricht einem p-Wert $< 0,01$. Alle postinterventionell neu aufgetretenen DWI-Läsionen liegen im Versorgungsgebiet der stenosierten und behandelten Arterie. Fünf der 14 Patienten weisen nur eine einzelne Läsion auf, ein Patient zwei Läsionen. Bei den anderen acht Patienten sind zwischen drei und acht neue Läsionen hinzugekommen. Die Gesamtfläche der meisten dieser DWI-Läsionen pro Patient ist klein und liegt bei unter 22 mm^2 . Nur bei fünf der 14 Patienten beträgt die Gesamtfläche der Läsionen zwischen 22 mm^2 und 42 mm^2 . Bei Auswertung der SWI-gewichteten Bilder findet sich postinterventionell bei einer Person der CEA-Gruppe eine neu aufgetretene punktförmige Blutung.

Bei der Mehrzahl der Patienten sind auf den MRT-Aufnahmen, die drei Monate nach dem Eingriff angefertigt wurden, die oben beschriebenen DWI-Läsionen nicht mehr erkennbar. Nur bei vier der 14 betroffenen Patienten (29 Prozent) kann auf den MRT-Bildern, die drei Monate nach dem Eingriff angefertigt wurden, in der FLAIR-Wichtung ein struktureller Schaden des Hirngewebes nachgewiesen werden.

Blutungen in der SWI-Wichtung oder neue DWI-Läsionen sind auf den im Rahmen des dritten Testtages angefertigten MRT-Bildern nicht nachweisbar. Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit DWI- beziehungsweise FLAIR-Läsionen an den drei Testtagen gibt Abbildung 18.

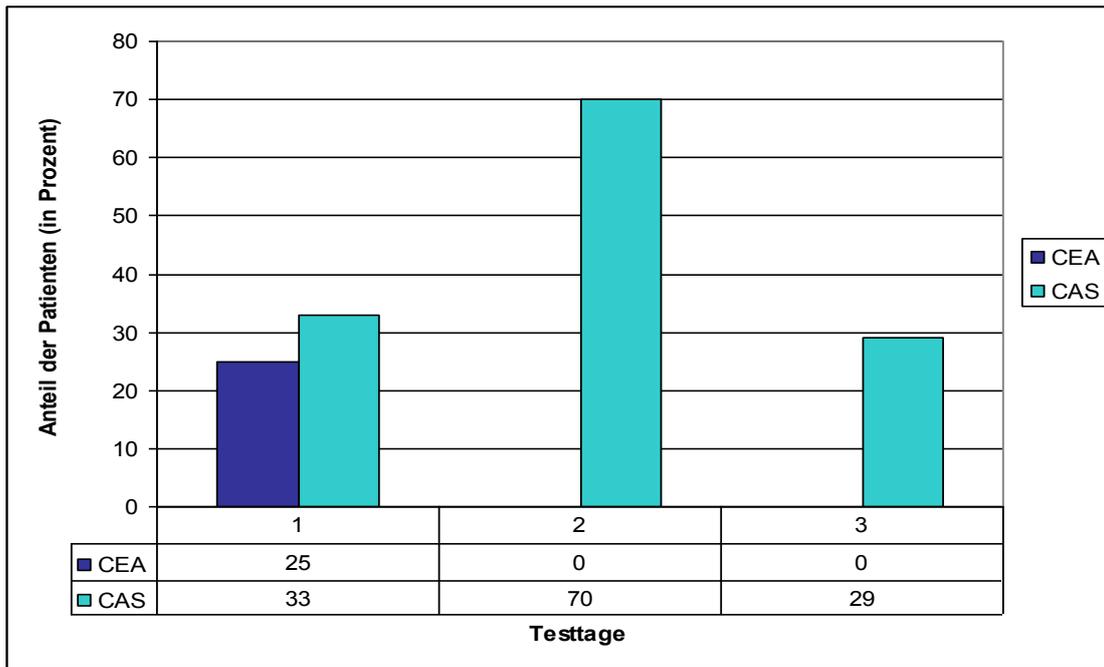


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit neuen DWI- bzw. FLAIR-Läsionen an den Testtagen 1, 2 und 3. CEA: 6/24 (25 Prozent), 0/20 (0 Prozent), 0/12 (0 Prozent). CAS: 7/21 (33 Prozent), 14/20 (70 Prozent), 4/14 (29 Prozent)

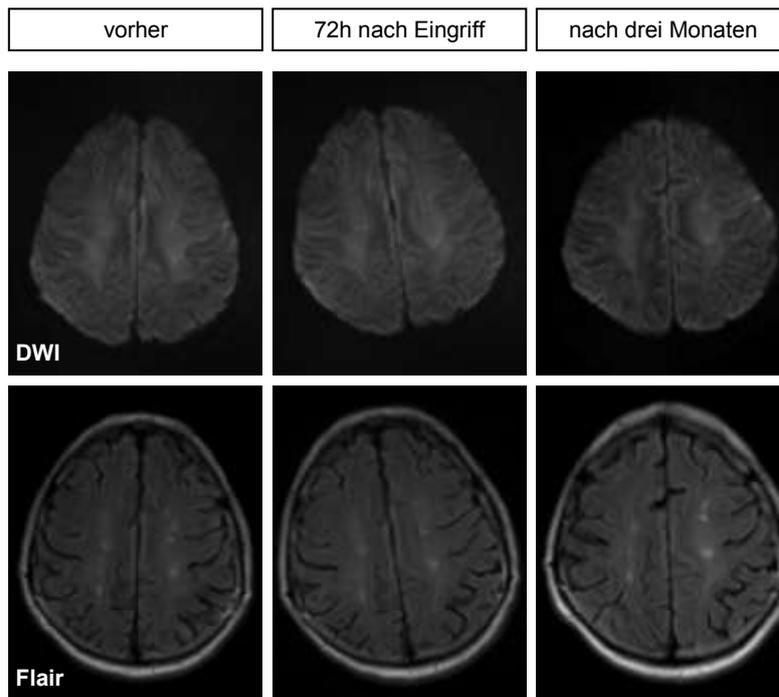


Abbildung 19: Keine neuen DWI- oder FLAIR-Läsionen nach dem Eingriff. Abteilung Neuroradiologie UMG, 2010

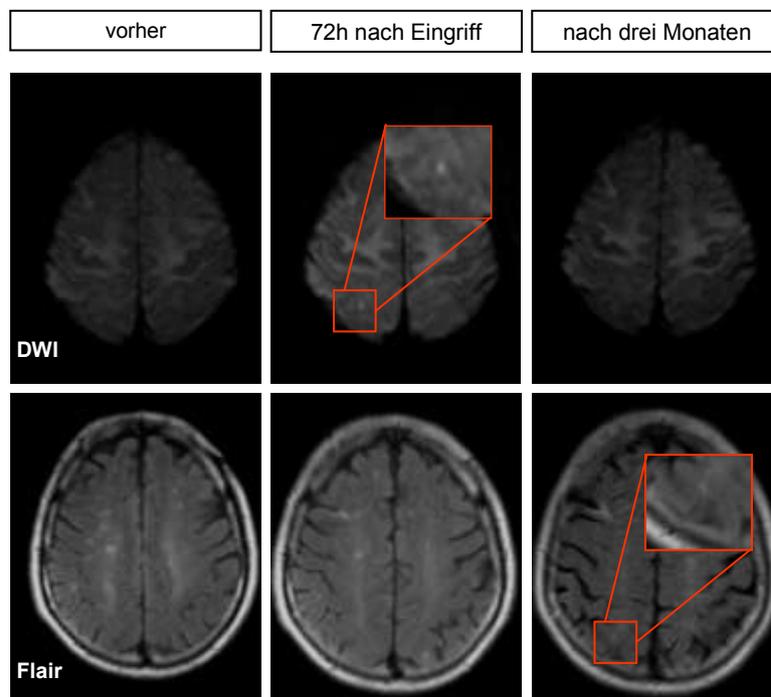


Abbildung 20: Eine neue DWI-Läsion 72 Stunden nach Eingriff, eine neue FLAIR-Läsion drei Monate nach dem Eingriff. Abteilung Neuroradiologie UMG, 2010

Einen Überblick über die Größe und Anzahl der auf den MRT-Bildern sichtbaren Läsionen gibt auch Tabelle 6 im Anhang. Die Daten der Läsionen der ersten beiden Testtage sind aus den DWI-gewichteten Bildern, die des dritten Testtages aus den FLAIR-gewichteten Bildern gewonnen.

3.4 Neuropsychologische Testergebnisse

Die Testpersonen erzielten bei der Überprüfung ihrer kognitiven Fähigkeiten durch die neuropsychologischen Tests die im Folgenden ausgeführten Ergebnisse. Dabei galt, wie oben dargestellt, dass ein Test als pathologisch eingestuft wurde, wenn der z-Wert des einzelnen Tests $\leq -1,5$ betrug. Als Referenzwerte wurden dabei die Ergebnisse der Kontrollgruppe herangezogen. Eine Domäne galt immer dann als pathologisch, wenn mindestens 50 Prozent aller zugehörigen z-Werte ein pathologisches Ergebnis aufwiesen. Wurde in zwei oder mehr Domänen ein pathologisches Ergebnis erreicht, so galt der globale kognitive Summenscore als pathologisch.

3.4.1 Neuropsychologische Testergebnisse am ersten Testtag

Am ersten Testtag, also vor Rekanalisierung der ACI-Stenose, zeigen nur drei der CEA-Patienten (12,5 Prozent) bei keinem der 28 z-Werte ein pathologisches Ergebnis. Sechs Patienten (25 Prozent) schneiden mit einem beziehungsweise zwei pathologischen z-Werten ab. Die anderen 15 Patienten (63 Prozent) weisen dagegen mindestens drei pathologische z-Werte auf, wobei keiner der Patienten mit mehr als neun pathologischen z-Werten abschneidet. Überträgt man diese Werte auf die sechs Domänen, so wird bei elf der 24 Patienten (46 Prozent) keine Domäne als pathologisch gewertet. Bei zehn Patienten (42 Prozent) muss eine Domäne als pathologisch eingestuft werden. Drei der Patienten (12,5 Prozent) schneiden in mindestens zwei Domänen mit pathologischen Ergebnissen ab. Dabei ist am häufigsten, nämlich bei neun der 13 Patienten, die pathologische Domänen aufweisen, die sechste Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“ betroffen. Bei drei der Patienten ist die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ pathologisch, bei jeweils zwei der Patienten die zweite „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ und vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Die fünfte Domäne „Nonverbales Lernen und

Gedächtnis“ ist nur bei einem der Patienten als pathologisch zu werten. Die Ergebnisse der dritten Domäne „Exekutive Funktionen“ liegen bei allen Patienten im Normbereich.

In der Gruppe der CAS-Patienten stellen sich die Ergebnisse des ersten Testtages ähnlich dar. Nur zwei der 21 getesteten Patienten (9,5 Prozent) weisen bei keinem der 28 z-Werte ein pathologisches Ergebnis auf. Sieben Patienten (33 Prozent) schneiden in einem beziehungsweise zwei Tests mit einem pathologischen Ergebnis ab. Die anderen zwölf Patienten (57 Prozent) weisen dagegen mindestens drei pathologische z-Werte auf, wobei nur zwei der Patienten mehr als sieben pathologische z-Werte zeigen. Überträgt man diese Werte auf die sechs Domänen, so wird bei zwölf Patienten (57 Prozent) keine Domäne als pathologisch gewertet. Bei sechs Patienten (29 Prozent) muss eine Domäne als pathologisch eingestuft werden und drei der Patienten (14 Prozent) schneiden in mindestens zwei Domänen mit pathologischen Ergebnissen ab. Dabei sind die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ und die sechste Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“, nämlich bei jeweils fünf der neun Patienten, die eine pathologische Domäne aufweisen, am häufigsten betroffen. An zweiter Stelle stehen mit pathologischen Werten bei jeweils drei der neun Patienten die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ und die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“. Bei zwei Patienten ist die dritte Domäne „Exekutive Funktionen“ und bei nur einem Patienten die fünfte Domäne „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ als pathologisch einzustufen.

Eine Übersicht über das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen am ersten Testtag bietet Abbildung 21.

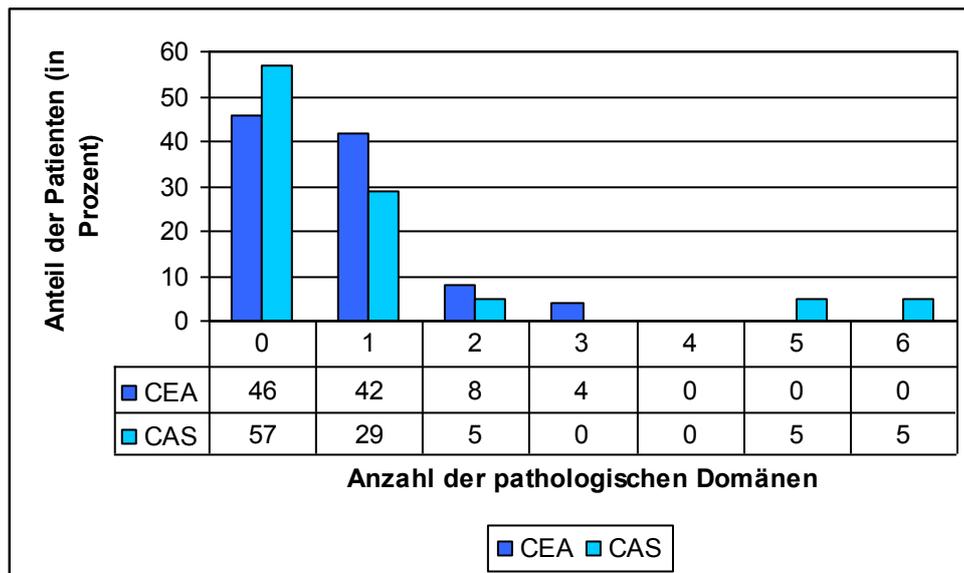


Abbildung 21: Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen an Testtag 1. CEA: 11/24 (46 Prozent), 10/24 (42 Prozent), 2/24 (8 Prozent), 1/24 (4 Prozent), 0/24 (0 Prozent). CAS: 12/21 (57 Prozent), 6/21 (29 Prozent), 1/21 (5 Prozent), 0/21 (0 Prozent)

Eine Übersicht darüber, welche Domänen in den beiden Patientengruppen am ersten Testtag pathologisch waren, gibt Abbildung 22.

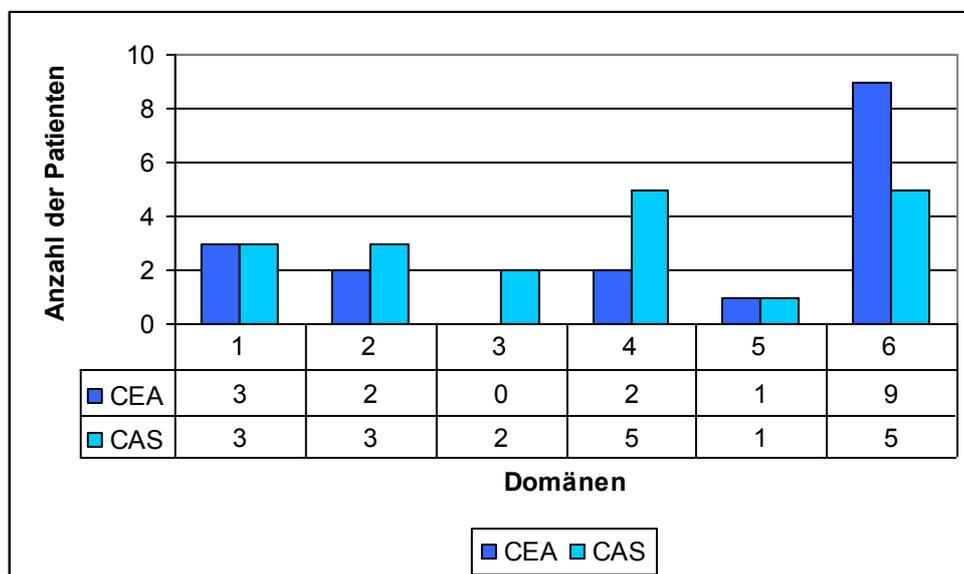


Abbildung 22: Anzahl der Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in den jeweiligen Domänen an Testtag 1. Domäne 1: „Aufmerksamkeit“. Domäne 2: „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“. Domäne 3: „Exekutive Funktionen“. Domäne 4: „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 5: „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 6: Visuokonstruktive Funktionen“

3.4.2 Neuropsychologische Testergebnisse am zweiten Testtag

In der Gruppe der CEA-Patienten ist am zweiten Testtag, also innerhalb der ersten 72 Stunden nach Rekanalisierung der ACI-Stenose, bei zwei der 23 getesteten Patienten (9 Prozent) keiner der 27 z-Werte pathologisch. Acht der Patienten (35 Prozent) weisen einen beziehungsweise zwei pathologische Tests auf. Die anderen 13 Patienten (56,5 Prozent) schneiden bei mindestens drei z-Werten mit einem pathologischen Ergebnis ab, wobei kein Patient mehr als elf pathologische z-Werte aufweist. Dies bedeutet für die Domänen, dass neun Patienten (39 Prozent) keine pathologische Domäne aufweisen während weitere neun Patienten (39 Prozent) in einer Domäne ein pathologisches Ergebnis zeigen. Bei fünf Patienten (22 Prozent) liegt bei zwei oder mehr Domänen ein pathologisches Resultat vor. Dabei ist auch hier die sechste Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“ am häufigsten betroffen. Bei zwölf der 14 Patienten, die mindestens eine pathologische Domäne aufweisen, ist die sechste darunter. Die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ ist bei fünf Patienten pathologisch, die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ und die dritte Domäne „Exekutive Funktionen“ bei jeweils zweien. Während die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ bei einem Patient als pathologisch eingestuft werden muss, zeigt die fünfte Domäne „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ bei keinem Patient ein pathologisches Ergebnis.

Bei den CAS-Patienten weist am zweiten Testtag nur einer der 21 getesteten Patienten (5 Prozent) keinen pathologischen Einzeltest auf. Fünf Patienten (24 Prozent) schneiden bei einem beziehungsweise zwei z-Werten mit einem pathologischen Ergebnis ab. Die restlichen 15 Patienten (71 Prozent) weisen mindestens drei pathologische z-Werte auf, wobei nur zwei Patienten mehr als neun pathologische z-Werte zeigen. Bezogen auf die Domänen weisen sieben Patienten (33 Prozent) keine pathologische Domäne auf, während zehn Patienten (48 Prozent) in einer Domäne mit einem pathologischen Resultat abschneiden. Bei vier Patienten (19 Prozent) zeigt sich ein pathologisches Ergebnis in zwei oder mehr Domänen. Bei zwölf der 14 Patienten, die mindestens eine pathologische Domäne aufweisen, ist die sechste „Visuokonstruktive Funktionen“ darunter. Die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ ist bei sechs Patienten pathologisch, die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ bei vier und die dritte Domäne „Exekutive Funktionen“ bei zwei Patienten. Während die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ bei

einem Patient als pathologisch eingestuft werden muss, zeigt die fünfte Domäne „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ bei keinem Patient ein pathologisches Ergebnis.

Eine Übersicht über das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen am zweiten Testtag bietet Abbildung 23.

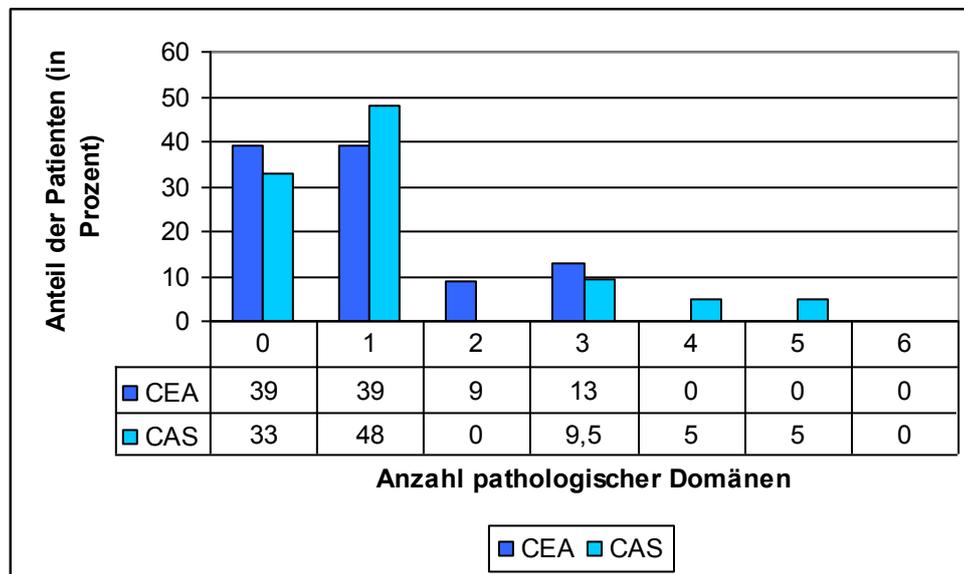


Abbildung 23: Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen an Testtag 2. CEA: 9/23 (39 Prozent), 2/23 (9 Prozent), 3/23 (13 Prozent). CAS: 7/21 (33 Prozent), 10/21 (48 Prozent), 2/21 (9,5 Prozent), 1/21 (5 Prozent)

Eine Übersicht darüber, welche Domänen in den beiden Patientengruppen am zweiten Testtag pathologisch waren, gibt Abbildung 24.

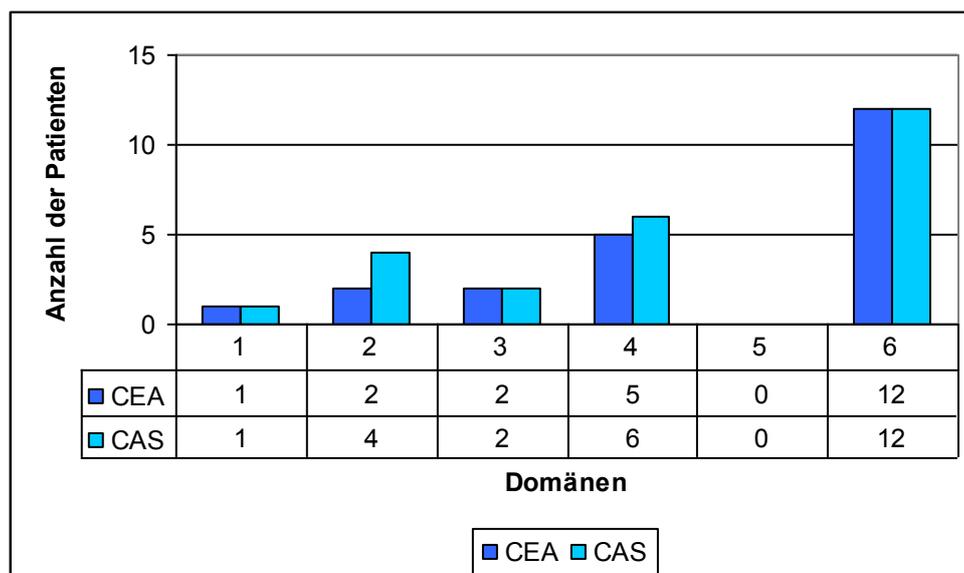


Abbildung 24: Anzahl der Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in den jeweiligen Domänen an Testtag 2. Domäne 1: „Aufmerksamkeit“. Domäne 2: „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“. Domäne 3: „Exekutive Funktionen“. Domäne 4: „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 5: „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 6: Visuokonstruktive Funktionen“

3.4.3 Neuropsychologische Testergebnisse am dritten Testtag

Am dritten Testtag, der drei Monate nach Revaskularisation der ACI-Stenose durchgeführt wurde, weisen zwei der 22 getesteten CEA-Patienten (9 Prozent) bei keinem der 28 z-Werte ein pathologisches Ergebnis auf. Nur ein Patient (4,5 Prozent) schneidet in einem Test mit einem pathologischen Ergebnis ab, keiner in zweien. 19 Patienten (86 Prozent) zeigen in drei oder mehr Tests ein pathologisches Ergebnis, wobei nur ein Patient mehr als neun pathologische z-Werte aufweist.

Für die Domänen bedeutet dies, dass acht Patienten (36 Prozent) in keiner Domäne mit einem pathologischen Ergebnis abschneiden. Zehn Patienten (45,5 Prozent) weisen eine pathologische Domäne auf. Vier Patienten (18 Prozent) zeigen mindestens zwei pathologische Domänen. Hierbei ist die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ am häufigsten betroffen, sieben der 13 Patienten, die mindestens eine pathologische Domäne aufweisen, schneiden in der zweiten mit einem pathologischen Ergebnis ab. An zweiter Stelle steht mit fünf der 13 Personen die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Jeweils drei Patienten haben pathologische Ergebnisse in der fünften Domäne „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ und in der sechsten Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“. Die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ ist in zwei Fällen pathologisch, die dritte „Exekutive Funktionen“ in einem Fall.

In der Gruppe der CAS-Patienten weisen zwei der 17 getesteten Patienten (12 Prozent) am dritten Testtag keinen pathologischen Einzeltest auf. Zwei Patienten (12 Prozent) schneiden in einem beziehungsweise zwei Tests mit einem pathologischen Resultat ab. 13 Patienten (76 Prozent) zeigen mindestens drei pathologische Tests. Bezogen auf die Domänen weisen damit neun Patienten (53 Prozent) keine pathologische Domäne auf. Fünf Patienten (29 Prozent) zeigen eine pathologische Domäne. Drei Patienten (18 Prozent) weisen mindestens zwei pathologische Domänen auf. Am häufigsten ist die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“ pathologisch, nämlich bei vier der acht Patienten, die mindestens eine pathologische Domäne aufweisen. Die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ ist mit drei Fällen am zweithäufigsten betroffen, gefolgt von der fünften Domäne „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“, die in zwei Fällen als pathologisch eingestuft werden muss. Die dritte Domäne „Exekutive Funktionen“ und sechste Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“ sind jeweils einmal betroffen,

während die erste Domäne „Aufmerksamkeit“ bei allen Patienten im Normbereich liegt. Eine Übersicht über das Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen am dritten Testtag bietet Abbildung 25.

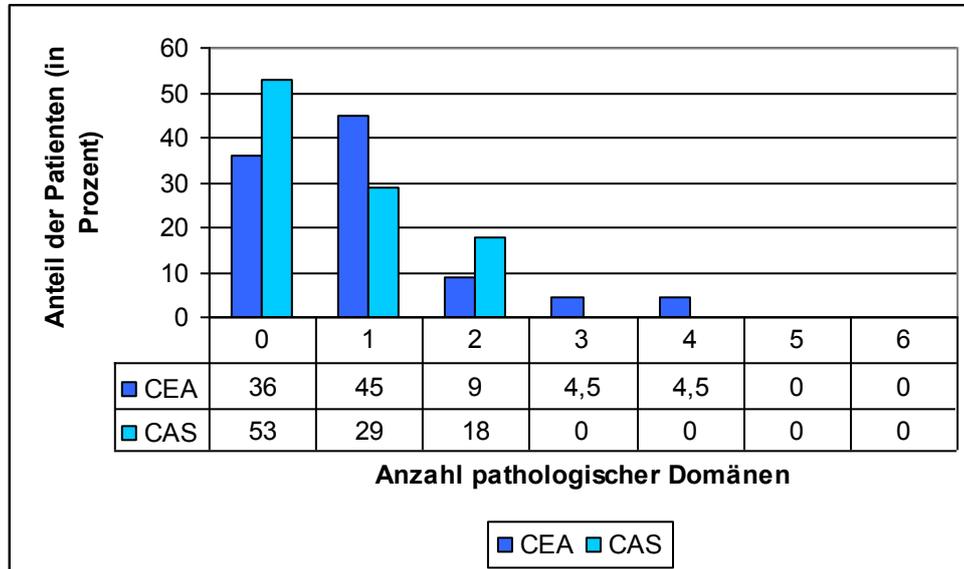


Abbildung 25: Abschneiden in den neuropsychologischen Tests in den beiden Patientengruppen an Testtag 3. CEA: 8/22 (36 Prozent), 10/22 (45 Prozent), 2/22 (9 Prozent), 1/22 (4,5 Prozent), 0/22 (0 Prozent). CAS: 9/17 (53 Prozent), 5/17 (29 Prozent), 3/17 (18 Prozent), 0/17 (0 Prozent)

Eine Übersicht darüber, welche Domänen in den beiden Patientengruppen am dritten Testtag pathologisch waren, gibt Abbildung 26.

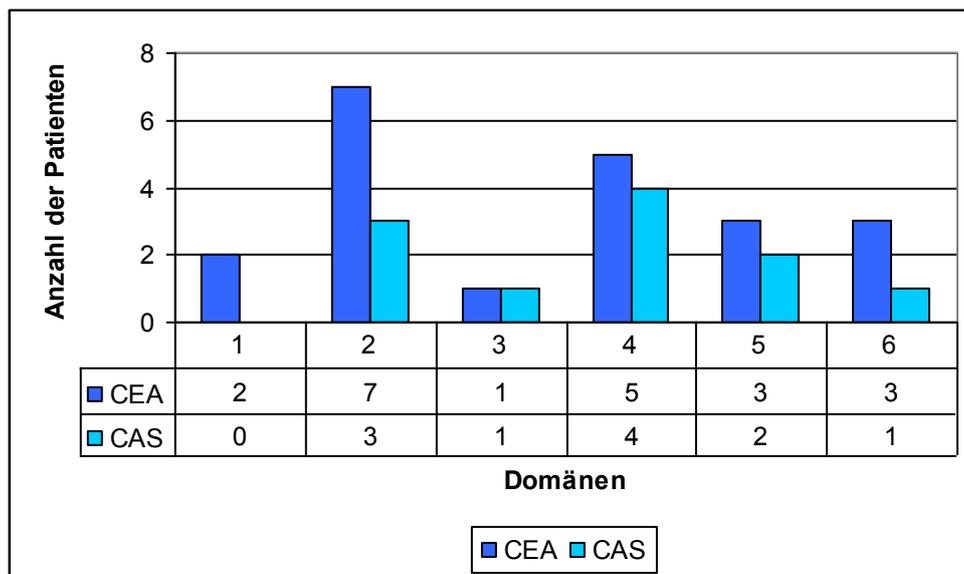


Abbildung 26: Anzahl der Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in den jeweiligen Domänen an Testtag 3. Domäne 1: „Aufmerksamkeit“. Domäne 2: „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“. Domäne 3: „Exekutive Funktionen“. Domäne 4: „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 5: „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“. Domäne 6: Visuokonstruktive Funktionen

3.4.4 Zusammenfassung der neuropsychologischen Testergebnisse

Fasst man die Ergebnisse im Verlauf der drei Testtage zusammen, so lässt sich folgendes feststellen: Am ersten Testtag weisen 12,5 Prozent der CEA- und 14 Prozent der CAS-Patienten mindestens zwei pathologische Domänen und damit einen pathologischen globalen Summenscore auf. Am zweiten Testtag sind es 22 Prozent der CEA- und 19 Prozent der CAS-Patienten. Am dritten Testtag schneiden 18 Prozent der CEA- und 18 Prozent der CAS-Patienten mit mindestens zwei pathologischen Domänen ab.

Einen Überblick über die Anteile der Patienten mit mindestens zwei pathologischen Domänen an den drei Testtagen gibt Abbildung 27.

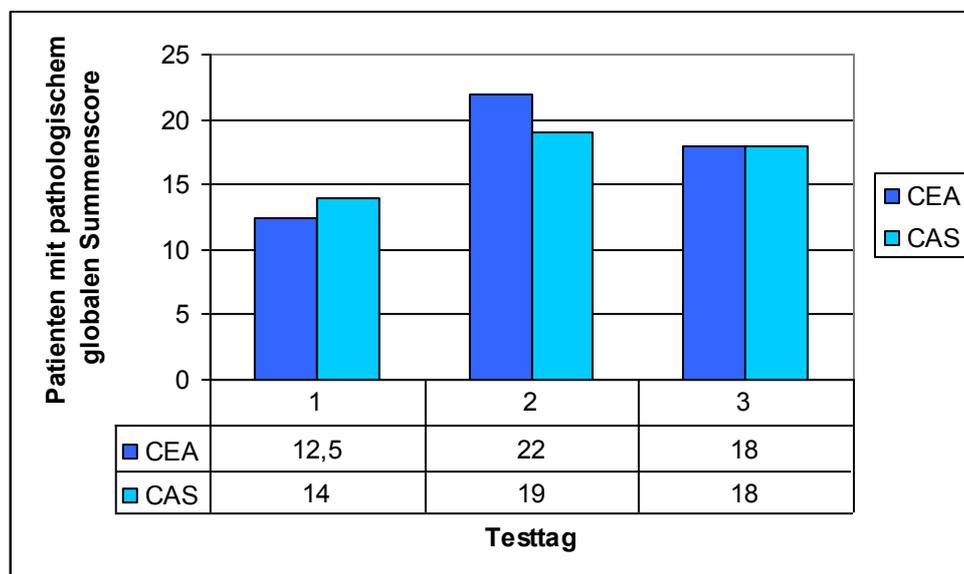


Abbildung 27: Anteil der Patienten mit pathologischem globalen Summenscore, also mindestens zwei pathologischen Domänen, an Testtag 1,2 und 3

Dabei sind die sechs Domänen unterschiedlich oft betroffen. Besonders häufig wurde mit einem Anteil von 36,5 Prozent an allen pathologischen Domänen die sechste Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“ als pathologisch eingestuft. An zweiter Stelle steht mit 23,5 Prozent die vierte Domäne „Verbales Lernen und Gedächtnis“. Die zweite Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ ist mit 18 Prozent am dritthäufigsten. Die Domänen eins „Aufmerksamkeit“, drei „Exekutive Funktionen“ und fünf „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ haben mit neun, sieben und sechs Prozent etwa gleiche Anteile an der Gesamtheit aller pathologischen Domänen.

Eine Übersicht über die Anteile der jeweiligen Domänen an der Gesamtmenge aller pathologischen Domänen gibt Abbildung 28.

Einen Gesamtüberblick über die Ergebnisse der drei Testtage bietet auch Tabelle 6 im Anhang.

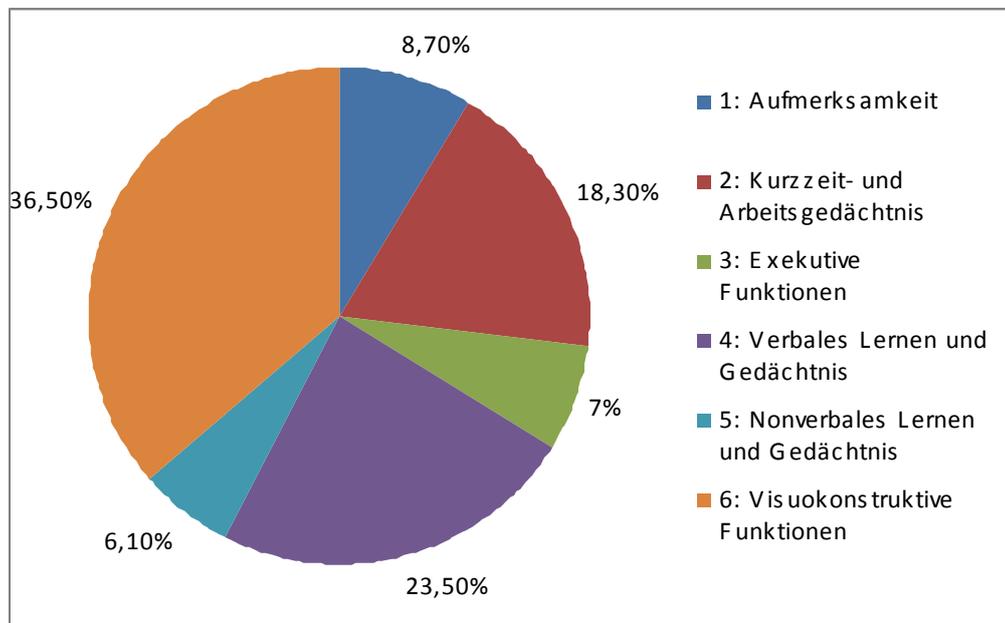


Abbildung 28: Prozentuale Anteile der sechs Domänen an der Gesamtheit pathologischer Domänen

3.5 Zusammenhang zwischen den MRT-Befunden und den neuropsychologischen Testergebnissen

Vergleicht man die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests derjenigen Patienten, die direkt nach der Revaskularisierung neue DWI-Läsionen aufweisen mit denjenigen, die keine neuen DWI-Läsionen zeigen, so lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Die Patienten ohne neu hinzugekommene DWI-Läsionen weisen unter Berücksichtigung aller pathologischen Testergebnisse in der neuropsychologischen Testbatterie und mit Bezugnahme auf die gesamte Studienpopulation keine besseren Testergebnisse auf. Insgesamt liegen von 40 Patienten MRT-Bilder vor, die in den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff angefertigt wurden. Vier der 14 Patienten (29 Prozent) mit DWI-Läsionen und neun der 26 Patienten (35 Prozent) ohne DWI-Läsionen schneiden in keiner Domäne mit pathologischen Ergebnissen ab. Acht der Patienten (57 Prozent) mit DWI-Läsionen und zwölf der Patienten (46 Prozent) ohne DWI-Läsionen weisen eine pathologische Domäne auf. Mindestens zwei pathologische Domänen zeigen zwei der Patienten

(14 Prozent) mit DWI-Läsionen und fünf der Patienten (19 Prozent), die direkt nach der Revaskularisierung keine neuen DWI-Läsionen haben. Bei einem Patienten, der mindestens zwei pathologische Domänen aufwies, konnte keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.

Eine Übersicht über die Anzahl pathologischer Domänen bei Patienten mit und ohne neue DWI-Läsionen am zweiten Testtag gibt Abbildung 29.

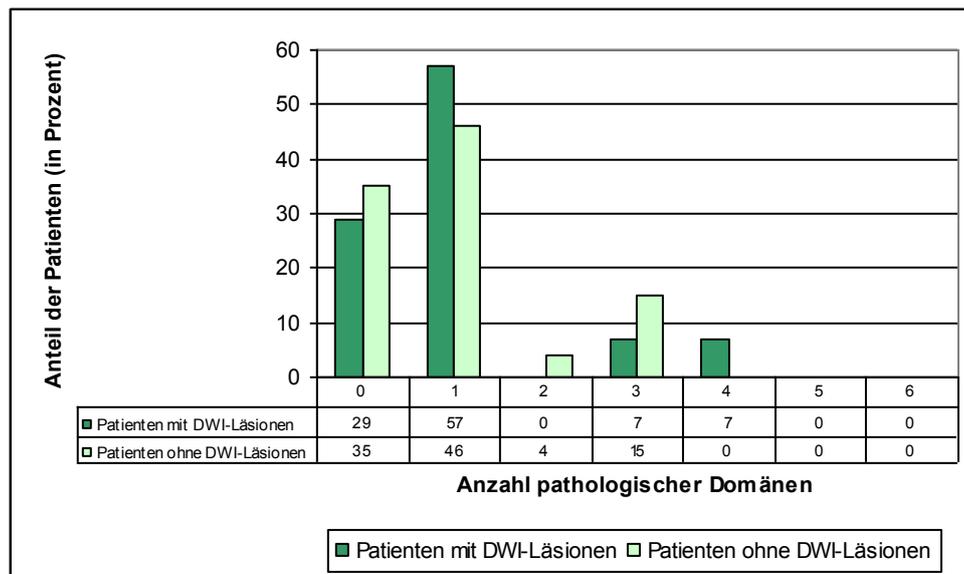


Abbildung 29: Anzahl pathologischer Domänen bei Patienten mit und ohne neue DWI-Läsionen an Testtag 2

In der Gruppe der Patienten mit neuen DWI-Läsionen direkt nach dem Eingriff liegt der Median bei 4, der Interquartilbereich bei 2,5-6. In der Gruppe der Patienten ohne neu hinzugekommene DWI-Läsionen beträgt der Median 3, der Interquartilbereich 2-6,5. Dies entspricht einem p-Wert von 0,3.

Bei den CAS-Patienten, die, im Gegensatz zu den CEA-Patienten, in 70 Prozent der Fälle nach dem Eingriff neue DWI-Läsionen aufweisen, kann kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der pathologischen Domänen und der Größe der neuen DWI-Läsionen hergestellt werden. Der Wert des Regressionskoeffizienten R errechnet sich hierfür als 0, der p-Wert beträgt 0,8.

Einen Überblick über den Zusammenhang zwischen Anzahl der pathologischen Domänen und der Größe der neuen DWI-Läsionen gibt Abbildung 30.

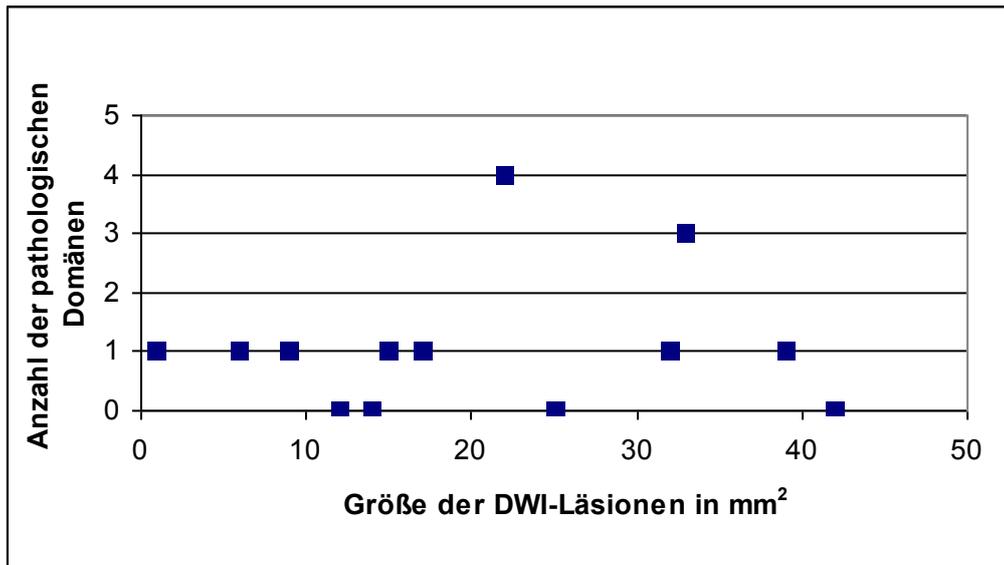


Abbildung 30: Zusammenhang der Testergebnisse mit der Größe der DWI-Läsionen in der CAS-Gruppe an Testtag 2

Außerdem ließ sich bei den Patienten, die nach Revaskularisation der Stenose neue DWI-Läsionen aufwiesen, kein Zusammenhang zwischen Anzahl der pathologischen Domänen und Anzahl der DWI-Läsionen herstellen. Der Wert des Regressionskoeffizienten R errechnet sich hierfür als 0, der p-Wert beträgt 0,8. Einen Überblick über dieses Ergebnis gibt Abbildung 31.

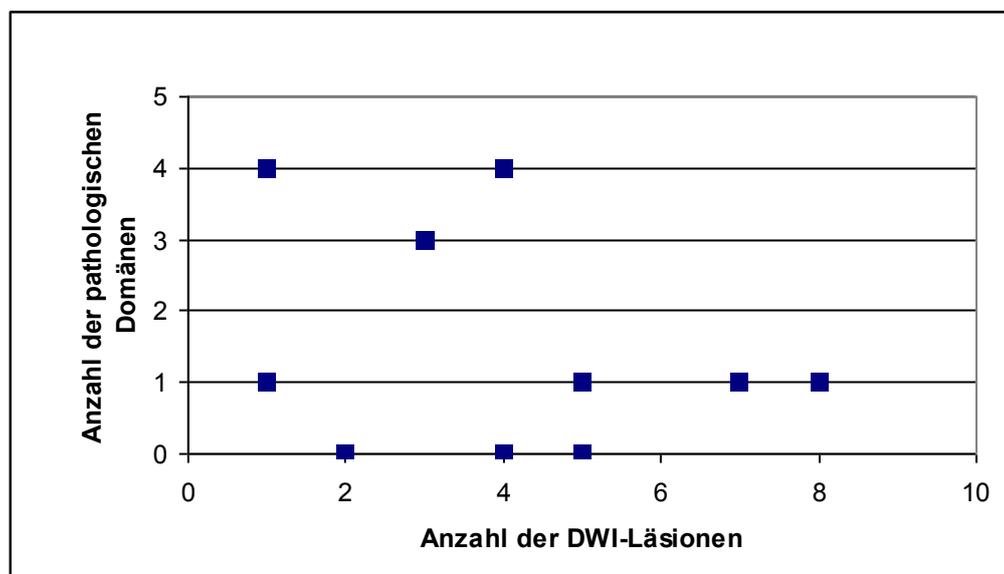


Abbildung 31: Zusammenhang der Testergebnisse mit der Anzahl der DWI-Läsionen in der CAS-Gruppe an Testtag 2

Ebenso zeigt sich in der Gruppe der CAS-Patienten keine Korrelation zwischen der Anzahl der pathologischen Domänen und der Größe der Läsionen, die nach drei Monaten in der FLAIR-Wichtung noch nachweisbar waren (siehe Abbildung 32). Hierfür beträgt $R -0,2$ und der p -Wert $0,4$.

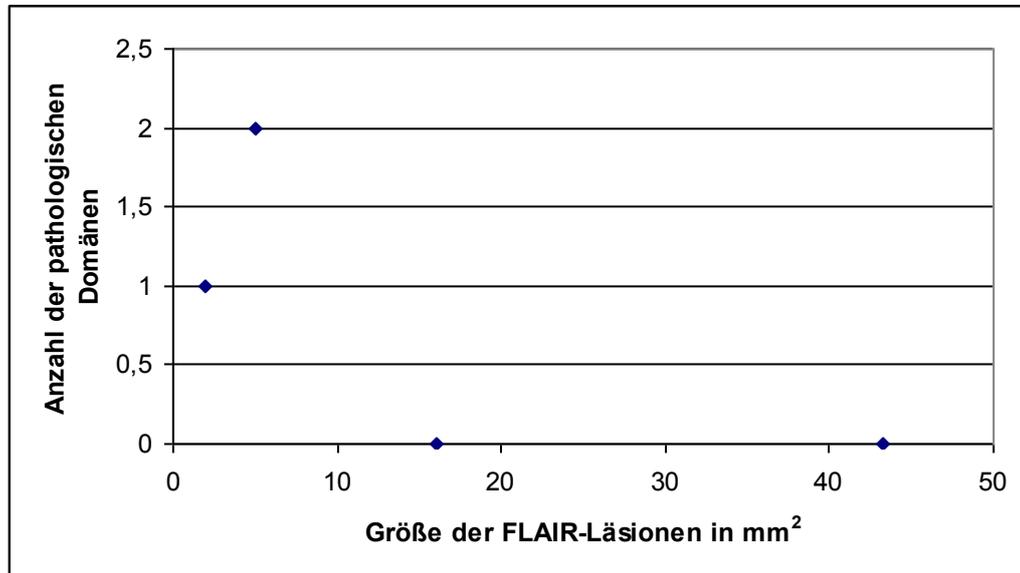


Abbildung 32: Zusammenhang der Testergebnisse mit der Größe der FLAIR-Läsionen in der CAS-Gruppe an Testtag 3

4. Diskussion

4.1 Einführung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss klinisch unauffälliger DWI-Läsionen auf die kognitiven Fähigkeiten von 46 Patienten untersucht, die sich aufgrund einer behandlungsbedürftigen Stenose der Arteria carotis interna einer stentgeschützten perkutanen Angioplastie oder einer Thrombendarteriektomie zur Revaskularisierung der Stenose unterzogen. Zur Überprüfung der kognitiven Funktionen wurde an drei Testtagen, nämlich kurz vor dem Eingriff sowie ein bis drei Tage und drei Monate danach sowohl in der Gruppe der mit CAS behandelten Patienten als auch in der Gruppe der mit CEA behandelten Patienten eine ausführliche Testbatterie angewendet. Diese Testbatterie, bestehend aus einer Reihe neuropsychologischer Tests, umfasste die sechs kognitiven Domänen „Aufmerksamkeit“, „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“, „Exekutive Funktionen“, „Verbales Lernen und Gedächtnis“, „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ sowie „Visuokonstruktive Funktionen“. Damit konnten die verschiedenen Hirnfunktionen und Hirnareale überprüft werden, die im Rahmen einer CAS oder CEA durch Mikroembolien geschädigt werden können. Um Lerneffekte im Verlauf der drei Testtage zu minimieren, wurden am zweiten Testtag einige der Tests durch gleichwertige Parallelversionen ersetzt. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe mit derselben Testbatterie und in den gleichen zeitlichen Abständen getestet, um Normwerte für die Testergebnisse festlegen und Lerneffekte besser einschätzen zu können. An allen drei Testtagen wurden kraniale MRT-Bilder der Patienten angefertigt, um im Rahmen des Eingriffs möglicherweise neu aufgetretene Läsionen detektieren zu können.

4.2 Erklärungsmöglichkeiten für das unterschiedliche Ausmaß an DWI-Läsionen

Während in der Gruppe der CEA-Patienten keine neuen DWI-Läsionen nach Revaskularisierung der Stenose auftraten, zeigten 70 Prozent (14 von 20) der CAS-Patienten direkt nach dem Eingriff mindestens eine neue DWI-Läsion. Bei 29 Prozent (vier von 14) dieser Patienten waren die Läsionen auf den MRT-Bildern, die drei

Monate nach dem Eingriff angefertigt wurden, in der FLAIR-Wichtung noch sichtbar. Damit traten in der mit einer CAS behandelten Patientengruppe signifikant häufiger neue DWI-Läsionen auf. Auch andere Studien, die das Auftreten von neuen DWI-Läsionen nach CAS und CEA untersuchten, wiesen eine deutlich höhere Auftreten neuer DWI-Läsionen nach der Behandlung mit einer CAS nach. So zeigten die Resultate einer Studie von Flach et al. (2004) bei 43 Prozent der CAS- und nur bei neun Prozent der CEA-Patienten neue DWI-Läsionen nach der Revaskularisierung. In einer weiteren Untersuchung, durchgeführt von Lacroix et al. (2007), wurden ähnliche Werte angegeben. Neue DWI-Läsionen im Rahmen des Eingriffs traten hier bei ebenfalls 43 Prozent der CAS und zwölf Prozent der CEA-Patienten auf. In einer Studie von Tedesco et al. (2007) traten neue DWI-Läsionen mit den gleichen Anteilen wie in der vorliegenden Studie auf. 70 Prozent der CAS-Patienten, aber kein CEA-Patient waren betroffen.

Laut einer Metaanalyse zum Auftreten neuer DWI-Läsionen nach CAS und CEA, durchgeführt von Schnaudigel et al. (2008), sind durchschnittlich 37 Prozent der mit CAS und zehn Prozent der mit CEA behandelten Patienten nach dem jeweiligen Eingriff von neuen DWI-Läsionen betroffen. Das zeigt diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsverfahren.

Eine Ursache für die deutlich höhere Belastung mit DWI-Läsionen durch eine CAS liegt womöglich darin begründet, dass zum Einsetzen des Stents und für die Angioplastie Katheter und Führungsdrähte durch das arterielle System vorgeschoben werden müssen. Diese können durch die intravasale Manipulation in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen Mikroemboli lösen, die dann in das Gefäßsystem des Gehirns gelangen und dort kleine Läsionen setzen. Darüber hinaus konnten Bendszus et al. (1999) in einer Studie nachweisen, dass auch die vor einer CAS notwendige Angiographie zur Entstehung von DWI-Läsionen beiträgt. 23 der 100 in der Studie untersuchten Patienten wiesen nach der Angiographie neue DWI-Läsionen auf. In der vorliegenden Studie spielt dies als mögliche Ursache des Auftretens neuer DWI-Läsionen allerdings wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle, da in der Gruppe der CAS-Patienten nur bei einem Patienten eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt wurde. Die anderen Patienten wurden mit Hilfe einer CT-Angiographie (CTA), dem weniger invasiven Verfahren, untersucht. Hierbei erfolgt die Kontrastmittelgabe nicht wie bei der DSA direkt in die darzustellenden Gefäße, sondern über eine Armvene.

Bezüglich der Patientencharakteristika lag außerdem ein in Zusammenhang mit dem Auftreten neuer DWI-Läsionen erwähnenswerter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen vor. In der Gruppe der CAS-Patienten befanden sich mit 68 Prozent (15 von 22), im Gegensatz zu 33 Prozent in der CEA-Gruppe (acht von 24), signifikant mehr symptomatische Patienten. Diese weisen ein höheres Risiko für das Auftreten neuer DWI-Läsionen auf (Lal 2007). Dies könnte ebenfalls zur höheren Inzidenzrate neuer DWI-Läsionen in der CAS-Gruppe beigetragen haben.

Weiteren Einfluss auf das Auftreten von DWI-Läsionen im Rahmen einer CAS hat die Verwendung von Filterprotektionssystemen. So traten bei Patienten einer von Kastrup et al. (2008) veröffentlichten Studie signifikant weniger neue DWI-Läsionen durch die Behandlung mit einer CAS auf, wenn Filterprotektionssysteme verwendet wurden. Allerdings traf dieser Effekt nicht bei über 75-jährigen und asymptomatischen Patienten zu. Auch eine Metaanalyse der zwischen Januar 1990 und Juni 2002 veröffentlichten Literatur zum Auftreten von DWI-Läsionen nach CAS mit und ohne Filterprotektionssystemen zeigte, dass Filterprotektionssysteme das Auftreten neuer DWI-Läsionen nach CAS deutlich senken (Kastrup et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurden bei 41 Prozent (neun von 22) der CAS-Patienten Filterprotektionssysteme verwendet. Es wurde also ein nicht geringer Anteil der Patienten ohne Filterprotektionssystem behandelt, was eine weitere mögliche Erklärung für den hohen Anteil von Patienten mit neuen DWI-Läsionen darstellt. Bei 70 Prozent (14 von 20) der CAS-Patienten wurden neue DWI-Läsionen gefunden, wobei zehn dieser Patienten ohne Protektionssystem behandelt wurden. Vier Patienten zeigten neue DWI-Läsionen trotz der Verwendung von Protektionssystemen. Filterprotektionssysteme können die Entstehung von Mikroläsionen also nicht vollständig verhindern. Auch Rapp et al. (2003) zeigten in einer Studie, dass durch Protektionssysteme das Auftreten von durch Mikroemboli verursachten Läsionen nicht ganz vermieden werden kann. Im Tierversuch konnte hier gezeigt werden, dass sehr kleine Emboli durch die Poren des Filters in das Gehirn gelangen können (Rapp et al. 2003). Lal (2007) wies darauf hin, dass auch eine CAS, die mit Filterprotektionssystemen durchgeführt wird, eine größere Anzahl von Mikroemboli erzeugt als eine CEA. Darüber hinaus ist denkbar, dass das Einbringen und Entfernen des Protektionssystems selbst durch den Kontakt mit arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden Mikroemboli freisetzen kann.

Während bei Durchführung der CAS die Verwendung von Protektionssystemen Einfluss auf das Auftreten von DWI-Läsionen hat, spielt beim Verfahren der CEA das Anlegen von Shunts während der Abklemmung des Gefäßes eine Rolle. Durch die chirurgische Manipulation an der stenosierten Arterie können Mikroemboli freigesetzt werden, die dann über einen eingebrachten Shunt in das Gehirn gelangen können. Während in der vorliegenden Studie keine neuen DWI-Läsionen bei CEA-Patienten auftraten, obwohl 46 Prozent (elf von 24) der Patienten intraoperativ zur besseren Perfusion des Gehirns während der Abklemmung des Gefäßes einen Shunt erhielten, weisen andere Studien auf die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhangs hin (Aburahma et al. 2010; Bond et al. 2003).

Es gilt festzuhalten, dass in verschiedenen Studien sehr unterschiedliche Angaben zu der Inzidenzrate neuer DWI-Läsionen nach einer CAS und einer CEA gemacht werden. Für CAS-Patienten werden Werte zwischen neun (Gauvrit et al. 2004) und 70 Prozent (Tedesco et al. 2007) und für CEA-Patienten Werte zwischen null (Tedesco et al. 2007) und 17 Prozent (Poppert et al. 2004) angegeben. Konsens besteht darüber, dass die Rate neuer DWI-Läsionen nach einer CAS gegenüber einer CEA deutlich höher ist. Das unterschiedliche Ausmaß des Auftretens neuer DWI-Läsionen nach den jeweiligen Verfahren in den verschiedenen Studien lässt sich wahrscheinlich nur durch ein komplexes Zusammenspiel aus Studiendesign, Patientencharakteristika und im Einzelnen unterschiedlich durchgeführten Verfahren erklären. Die vorliegende Studie wies mit bei 70 Prozent der CAS-Patienten neu aufgetretenen DWI-Läsionen im Vergleich zu anderen Studien eine der höchsten Raten an neuen Läsionen auf. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass für die Anfertigung der MRT-Bilder in dieser Studie ein hochsensitives 3-Tesla-MRT-Gerät verwendet wurde und nicht wie in vielen anderen Studien ein 1,5-Tesla-MRT-Gerät (Gauvrit et al. 2004; Lacroix et al. 2007; Poppert et al. 2004).

4.3 Neuropsychologie

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests waren in beiden Gruppen vergleichbar. Am zweiten Testtag zeigten 22 Prozent (fünf von 23) der CEA-Patienten und 19 Prozent (vier von 21) der CAS-Patienten ein pathologisches Gesamtergebnis mit mindestens zwei pathologischen Domänen. In beiden Gruppen bedeutet dies eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem ersten

Testtag, an dem nur 12,5 Prozent (drei von 24) der CEA-Patienten und 14 Prozent (drei von 21) der CAS-Patienten mit einem pathologischen Gesamtergebnis abschnitten. Auch drei Monate nach dem Eingriff bestand die Verschlechterung gegenüber dem ersten Testtag und war in beiden Gruppen ähnlich. 18 Prozent (vier von 22) der CEA-Patienten und 18 Prozent (drei von 17) der CAS-Patienten wiesen hier ein pathologisches Gesamtergebnis auf.

Hinsichtlich der Auswirkung der Revaskularisierung einer Carotisstenose auf die kognitiven Fähigkeiten betroffener Patienten bestehen unterschiedliche Meinungen in der Literatur. So wurde in verschiedenen Studien darauf hingewiesen, dass eine Revaskularisierung die Kognition der Patienten verbessert (Fearn et al. 2003; Grunwald et al. 2006; Mlekusch et al. 2008; Moflakhar et al. 2005; Sinfioriani et al. 2001; Turk et al. 2008; Xu et al. 2007). Als mögliche Ursache wird dabei in einigen Studien die wieder hergestellte ausreichende Perfusion des Hirngewebes angegeben (Mlekusch et al. 2008; Moflakhar et al. 2005; Xu et al. 2007). Andererseits ist es auch möglich, dass das bessere Abschneiden in den neuropsychologischen Tests durch Lerneffekte hervorgerufen wurde, da beispielsweise in der Studie von Sinfioriani et al. (2001) die gleichen Testversionen vor und nach Revaskularisierung angewendet wurden und keine Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen wurde. In der vorliegenden Studie wurden Lerneffekte dadurch ausgeschlossen, dass eine Kontrollgruppe Referenzwerte lieferte. Lerneffekte konnten damit, vorausgesetzt, dass Patienten und Probanden gleiche Lerneffekte in ihren Ergebnissen zeigen, heraus gerechnet werden.

Die Ergebnisse anderer Studien zeigten unveränderte kognitive Funktionen der untersuchten Patienten nach Behebung der Carotisstenose (Aharon-Peretz et al. 2003; Aleksic et al. 2006; Bossema et al. 2005; Casey et al. 1989; Parker et al. 1983; Pearson et al. 2003). Ein Grund für unveränderte kognitive Funktionen nach Revaskularisierung könnte darin bestehen, dass die chronische Minderdurchblutung das Gehirn der betroffenen Patienten bereits so nachhaltig geschädigt hat, dass eine wieder hergestellte Durchblutung diese Schädigung nicht aufheben und rückgängig machen kann.

Eine dritte Gruppe von Studien stellte bei den untersuchten Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten fest (Crawley et al. 2000; Heyer et al. 2002; Jansen et al. 2008; Lind et al. 1993; Vanninen et al. 1998; Witt et al. 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Resultate. Hier wurde eine

Verschlechterung der kognitiven Funktionen bei etwa 20 Prozent der Patienten deutlich. Dabei stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen von Heyer et al. (2002), Crawley et al. (2000) und Witt et al. (2007) überein, die ebenfalls bei etwa 20 Prozent der Patienten nach Behandlung einer Carotisstenose eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten beobachteten. Warum eine solche Verschlechterung eintreten kann, wurde bisher nicht endgültig geklärt. Als mögliche Ursachen kommen Unterbrechungen der Perfusion des Gehirns während einer CAS oder CEA, aber auch postischämische Entzündungsreaktionen und Mikroemboli in Frage.

Die direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse der drei Meinungsgruppen, aber auch der einzelnen Studien untereinander, wird durch mehrere Faktoren erschwert. So gibt es große Unterschiede der Untersuchungen bezüglich der Auswahl der Patienten, der Zusammensetzung der neuropsychologischen Tests, dem Einschluss und der Zusammenstellung von Kontrollgruppen und dem zeitlichen Abstand zwischen der Revaskularisierung und den postinterventionell durchgeführten Tests.

In der vorliegenden Studie fiel hinsichtlich der neuropsychologischen Testergebnisse auf, dass bestimmte Domänen häufiger mit einem pathologischen Ergebnis abgeschnitten wurden als andere. In der sechsten Domäne „Visuokonstruktive Funktionen“ wurde am häufigsten ein pathologisches Ergebnis erzielt. Ebenso schnitten die untersuchten Personen häufiger in den Domänen „Verbales Lernen und Gedächtnis“ und „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“ mit pathologischen Ergebnissen ab als in den übrigen drei Domänen „Aufmerksamkeit“, „Exekutive Funktionen“ und „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“. Dies kann bedeuten, dass die Untertests der unterschiedlichen Domänen ungleich anspruchsvoll waren und Patienten aufgrund des höheren Schwierigkeitsgrades in den genannten Domänen schlechter abschnitten als in anderen Bereichen. Ein weiterer Faktor, warum gerade die sechste Domäne so schlecht ausfiel, ist sicher die Tatsache, dass nur ein Untertest pathologisch sein musste, damit die gesamte Domäne als pathologisch eingestuft wurde. Es wäre auch denkbar, dass die für die genannten Domänen notwendigen Hirnbereiche durch die Folgen einer Carotisstenose oder deren Behandlung besonders häufig beeinträchtigt werden. Allerdings konnte eine solche Relation in der Literatur nicht gefunden werden.

4.4 Zusammenhang zwischen DWI-Läsionen und kognitiver Beeinträchtigung

Bezüglich der Frage, ob im Rahmen einer CAS oder CEA neu aufgetretene DWI-Läsionen mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung zu bringen sind, liegen ebenfalls widersprüchliche Meinungen in der aktuellen Literatur vor.

In vorausgehenden Studien wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen im MRT sichtbaren DWI-Läsionen oder in der transkraniellen Dopplersonographie detektierten Mikroemboli und einer kognitiven Verschlechterung nach einer CAS oder CEA beziehungsweise nach Herzoperationen nachgewiesen (Barber et al. 2008; Fearn et al. 2001; Gossetti et al. 2007; Lloyd et al. 2004; Restrepo et al. 2002; Russell 2002). Jedoch konnte in der vorliegenden Studie ein solcher Zusammenhang nicht hergestellt werden. Trotz der signifikant höheren Belastung mit neuen DWI-Läsionen in der Gruppe der CAS-Patienten schnitten diese in den neuropsychologischen Tests zu allen drei Testzeitpunkten nicht schlechter ab als die CEA-Patienten. Darüber hinaus konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der mit einem pathologischen Ergebnis abgeschnittenen Domänen und der Anzahl und Größe der neuen DWI-Läsionen in der Gruppe der CAS-Patienten nachgewiesen werden. Damit bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Resultate derjenigen Untersuchungen, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten neuer DWI-Läsionen und einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen nach Revaskularisierung einer Carotisstenose feststellen konnten (Bendszus et al. 2002; Cook et al. 2007; Crawley et al. 2000; Grunwald et al. 2006; Heyer et al. 2006; Knipp et al. 2005; Mathiesen et al. 2004; Tiemann et al. 2009; Vanninen et al. 1998). Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass bei der Mehrheit derjenigen Patienten, die eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten nach Revaskularisierung aufwiesen, keine neuen DWI-Läsionen im MRT nachweisbar waren.

4.5 Weitere mögliche Ursachen der kognitiven Verschlechterung

Der fehlende Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen und dem Auftreten von DWI-Läsionen in der vorliegenden Studie kann mehrere Gründe haben. Zum einen waren viele der nach einer CAS neu aufgetretenen DWI-Läsionen sehr klein. Die meisten Patienten waren durch eine

Gesamtfläche der Läsionen von maximal 22 mm² belastet, sodass nur sehr kleine Hirnareale einschränkend auf die Kognition wirken konnten, was schwer nachweisbar ist. Außerdem waren diese kleinen ischämischen Läsionen meist reversibel und verursachten somit keine dauerhafte strukturelle Hirnschädigung. Nur bei 29 Prozent der Patienten mit neuen DWI-Läsionen waren in der FLAIR-Wichtung am dritten Testtag noch Veränderungen erkennbar. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Untersuchungen. Schluter et al. (2003) und Hauth et al. (2005) konnten ebenfalls nach vier beziehungsweise sechs Monaten nur noch bei einem geringen Anteil der Patienten die Läsionen im DWI-gewichteten MRT nachweisen, die kurz nach der CAS sichtbar gewesen waren.

Zum anderen kommen neben den DWI-Läsionen auch andere Faktoren in Frage, die im Zusammenhang mit der Behebung einer Carotisstenose durch eine CAS oder CEA eine Beeinträchtigung der Kognition hervorrufen könnten und somit einen fehlenden Zusammenhang zwischen dem Auftreten neuer DWI-Läsionen und der Kognitionsbeeinträchtigung erklären würden.

So könnte die während der beiden Verfahren notwendige Unterbrechung des zerebralen Blutflusses die Kognition beeinflussen. Bei der CAS wird diese Unterbrechung durch die Ballondilatation, bei der CEA durch die Abklemmung des Gefäßes hervorgerufen. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass die durchschnittliche Ischämiezeit laut einer Studie von Crawley et al. (1997) bei der CEA 165 ± 40 Sekunden und bei der CAS 17 ± 5 Sekunden andauert. Wäre also nur dieser Faktor von Bedeutung, müssten die CEA-Patienten unter einer stärkeren Einschränkung ihrer Kognition leiden, was nicht der Fall war.

Auch postischämische Entzündungsreaktionen infolge der Behandlung müssen als mögliche Ursache einer kognitiven Einschränkung angeführt werden. In einer Studie von Jander et al. (2007) konnte gezeigt werden, dass Stunden nach einem zerebralen ischämischen Ereignis Entzündungsreaktionen im Gehirn auftreten, die teilweise das Infarktareal überschreiten. In einer Studie von Hu et al. (2010) wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass neuronale Entzündungsreaktionen in Zusammenhang mit postoperativen kognitiven Einschränkungen stehen könnten. Dass ein solcher Entzündungsmechanismus in der vorliegenden Studie Einfluss auf die neuropsychologischen Testergebnisse nach den Eingriffen hatte, kann nicht ausgeschlossen werden. Auch die weiterhin bestehende Verschlechterung in beiden Patientengruppen am dritten gegenüber dem ersten Testtag stellt kein

Gegenargument dar. Laut Hu et al. (2010) können Beeinträchtigungen der Kognition über Wochen nach einem operativen Eingriff bestehen bleiben.

In mehreren Studien wurde außerdem darauf hingewiesen, dass bis zu 68 Prozent der mit einer CAS behandelten Patienten einen Abfall des systolischen Blutdruckes erleiden (Gupta et al. 2006; Park et al. 2005; Trocciola et al. 2006). Eine durch Hypotension verursachte Minderdurchblutung und daraus folgende Zellschädigung des Gehirns während einer Revaskularisierung könnte sich auch in der vorliegenden Studie bei einem Teil der Patienten negativ auf die kognitiven Fähigkeiten ausgewirkt haben. So wurden in einer Studie von Connolly et al. (2001) erhöhte Werte des Proteins S100B bei Patienten mit subklinischen neurologischen Defiziten nach CEA nachgewiesen. S100B stellt einen biochemischen Marker für gliale Zellschädigung dar. Ein solcher Zusammenhang ist auch in der vorliegenden Studie denkbar, wurde aber nicht überprüft.

Heyer et al. (2002) wiesen in einer Studie außerdem auf die Möglichkeit hin, dass eine Verschlechterung der Kognition nach einer CEA durch die Nachwirkungen der Vollnarkose verursacht sein könnte. In der vorliegenden Studie hielten die kognitiven Defizite jedoch meist über mindestens drei Monate an und in der Gruppe der CAS-Patienten, die keine Vollnarkose erhielt, zeigte sich eine Verschlechterung in ähnlichem Ausmaß wie in der Gruppe der CEA-Patienten. Ein solcher Zusammenhang ist in den vorliegenden Fällen also eher unwahrscheinlich.

4.6 Limitierungen der Studie

Die Untersuchungen wurden an einer relativ kleinen Anzahl von Patienten durchgeführt. Dies könnte zu einer Missinterpretation der Daten geführt haben. Möglicherweise liegt ein Zusammenhang vor, der nicht nachweisbar war und deshalb eine Fehleinschätzung im Sinne eines Typ-II-Fehlers hervorrief.

Eine weitere Ursache für den fehlenden Zusammenhang zwischen dem Auftreten neuer DWI-Läsionen und der beobachteten Verschlechterung der kognitiven Funktionen könnte in der verwendeten neuropsychologischen Testbatterie liegen. Die Testbatterie überprüfte umfassend die kognitiven Funktionen verschiedener Hirnareale. Es ist jedoch möglich, dass die einzelnen Tests nicht ausreichend sensitiv sind, um die durch Mikroläsionen verursachten minimalen Kognitionsstörungen erfassen zu können. Mathiesen et al. (2004) gaben in einer

Studie allerdings an, dass eine Beeinträchtigung kortikaler kognitiver Funktionen im Anfangsstadium ihrer Entstehung, also kurz nach Revaskularisierung, durch neuropsychologische Tests mit größerer Sensitivität widergespiegelt werden als durch MRT-Bilder. Allerdings würde das auf die vorliegende Studie bezogen bedeuten, dass zumindest DWI-Läsionen, die auf späteren Aufnahmen detektiert wurden, mit kognitiven Beeinträchtigungen in Zusammenhang stehen müssten. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall. Andererseits wurden weder die neuropsychologische Untersuchung noch die MRT-Bilder bei allen Patienten zum exakt gleichen Zeitpunkt nach dem Eingriff durchgeführt. Auch wurden die beiden Untersuchungen nicht in direkter Abfolge, sondern aus organisatorischen Gründen ein bis drei Tage nach Behebung der Stenose angefertigt. Somit könnte auch eine zeitliche Dissoziation der neuropsychologischen Testung und der MRT-Aufnahmen den Nachweis eines Zusammenhangs von Kognition und DWI-Läsionen am zweiten Testtag verhindert haben. Das allerdings ist eher unwahrscheinlich, da die MRT-Untersuchung am dritten Testtag bei allen Patienten direkt nach der neuropsychologischen Testung durchgeführt wurde und auch hier kein Zusammenhang nachweisbar war.

In anderen Untersuchungen wurde eine Relation zwischen der Gesamtzahl an DWI-Läsionen und dem klinischen Zustand der Patienten nach CAS festgestellt (Kastrup et al. 2006). Die DWI-Läsionen könnten also durchaus in Zusammenhang mit ischämischen Verletzungen stehen, die eine Beeinträchtigung für die Patienten darstellen, aber durch die in der vorliegenden Studie verwendeten Tests nicht erfasst wurden.

4.7 Ausblick

Es gilt festzuhalten, dass die in der vorliegenden Studie in beiden mit unterschiedlichen Verfahren behandelten Untersuchungsgruppen bei etwa 20 Prozent aller Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten auftrat. Allerdings konnte diese Beeinträchtigung der Kognition mit den angewandten Tests nicht mit den während der Verfahren neu aufgetretenen DWI-Läsionen in Zusammenhang gebracht werden. Möglicherweise geben zukünftig größere Patientenkollektive, die nach noch strengeren Kriterien ausgewählt werden, eine endgültige Antwort auf die Frage des Zusammenhangs zwischen DWI-Läsionen und

kognitiven Fähigkeiten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten allerdings an, dass das DWI-gewichtete MRT nicht unbedingt zur Validierung neuropsychologischer Tests herangezogen werden kann, um zukünftig die neurokognitiven Funktionen der Patienten nach einer CAS oder CEA einzuschätzen. Auch andere Faktoren müssen in Betracht gezogen werden, um zu verstehen, warum bei Patienten nach CAS und CEA eine Einschränkung der Kognition auftreten kann. Wahrscheinlich handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel vieler der oben genannten Faktoren.

Das signifikant höhere Auftreten von DWI-Läsionen in der CAS-Gruppe ist trotz eines in der vorliegenden Studie nicht nachweisbaren Zusammenhangs mit einer kognitiven Beeinträchtigung nicht von der Hand zu weisen. Es ist durchaus möglich, dass andere, in dieser Studie nicht untersuchte, Beeinträchtigungen durch die Läsionen hervorgerufen werden.

Mit den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wird es außerdem zukünftig darum gehen, Prädiktionsfaktoren zu identifizieren, die schon vor Revaskularisierung einer Carotisstenose auf das Risiko einer kognitiven Verschlechterung hinweisen. Damit wird es hoffentlich möglich sein, präventive Maßnahmen für betroffene Patienten durchführen zu können.

5. Zusammenfassung

Verengungen der Arteria carotis communis und der daraus hervorgehenden Arteria carotis interna stellen für die betroffenen Patienten ein hohes Risiko dar, einen Schlaganfall zu erleiden, da sich Mikroemboli aus den verengten Gefäßabschnitten lösen und in das Gehirn gelangen können. Deshalb wurden Patienten mit signifikanten Carotisstenosen seit Mitte der 1950er Jahre mit einer CEA zur Beseitigung arteriosklerotischer Plaques und zur Wiederherstellung eines ausreichend weiten Gefäßlumens versorgt. Seit einigen Jahren wird zunehmend als alternatives und weniger invasives Verfahren die CAS eingesetzt. Allerdings gaben DWI-gewichtete MRT-Bilder, die nach Durchführung einer CEA oder CAS angefertigt wurden, Hinweise darauf, dass die Inzidenz neuer embolischer Ereignisse nach einer CAS signifikant höher ist als nach einer CEA (Schnaudigel et al. 2008).

Der Nutzen der Revaskularisierung durch eine CEA oder CAS hinsichtlich der Reduktion des Schlaganfallrisikos wurde bereits in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen (CAVATAS 2001; ECST 1991; NASCET 1991a). Jedoch ist noch unklar, ob und wie sich die Beseitigung einer Carotisstenose auf die kognitiven Fähigkeiten betroffener Patienten auswirkt und welche Rolle das Auftreten neuer DWI-Läsionen diesbezüglich spielt. In der aktuellen Literatur liegen, wie in der Einleitung und Diskussion dargestellt, zu dieser Thematik widersprüchliche Meinungen vor.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu überprüfen, ob und inwiefern die Anzahl und Größe neu aufgetretener DWI-Läsionen mit neuropsychologischen Veränderungen korrelieren.

Zur Überprüfung dieses möglichen Zusammenhangs wurde eine prospektive Studie durchgeführt, in die Patienten mit einer symptomatischen oder hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden nach ihrem Behandlungsverfahren in zwei Gruppen unterteilt, bestehend aus 24 CEA- und 22 CAS-Patienten. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus 27 gesunden Probanden zusammengestellt. Die kognitiven Fähigkeiten der Patienten wurden direkt vor Revaskularisierung der Stenose sowie ein bis drei Tage und drei Monate nach dem Eingriff mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Diese umfasste die sechs kognitiven Domänen „Aufmerksamkeit“, „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis“, „Exekutive Funktionen“, „Verbales Lernen und Gedächtnis“, „Nonverbales Lernen und Gedächtnis“ sowie „Visuokonstruktive Funktionen“. Die Kontrollgruppe wurde mit derselben Testbatterie und in den gleichen zeitlichen Abständen getestet, um Normwerte für die Testergebnisse festlegen und Lerneffekte besser einschätzen zu können. In den beiden Patientengruppen wurden zusätzlich an den drei Testtagen MRT-Bilder angefertigt, um das Auftreten neuer DWI-Läsionen hinsichtlich Anzahl, Größe und Lokalisation zu bestimmen und den Zusammenhang mit den neuropsychologischen Testergebnissen untersuchen zu können.

Wie in vorhergehenden Studien nachgewiesen, traten auch in der vorliegenden Untersuchung in der Gruppe der CAS-Patienten signifikant häufiger neue DWI-Läsionen nach Revaskularisierung der Carotisstenose auf. 70 Prozent (14 von 20) der CAS-Patienten waren davon betroffen, wohingegen sich bei keinem der 24 CEA-Patienten neue DWI-Läsionen zeigten. Trotz dieser höheren Belastung mit DWI-

Läsionen in der CAS-Gruppe konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Läsionen und den neuropsychologischen Testergebnissen festgestellt werden. Der Anteil derjenigen Patienten, die eine Verschlechterung in mindestens zwei der sechs untersuchten kognitiven Domänen sowohl kurz nach dem Eingriff als auch drei Monate später aufwiesen, war in beiden Patientengruppen ähnlich. Unmittelbar nach Revaskularisierung wiesen 22 Prozent (fünf von 23) der CEA-Patienten und 19 Prozent (vier von 21) der CAS-Patienten ein pathologisches Gesamtergebnis auf. Drei Monate nach Revaskularisierung waren es 18 Prozent der CEA- (vier von 22) und 18 Prozent (drei von 17) der CAS- Patienten. Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der mit einem pathologischen Testergebnis abgeschnittenen Domänen und der Anzahl und Größe der neuen DWI-Läsionen in der Gruppe der CAS-Patienten festgestellt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die These, dass im Rahmen der Revaskularisierung einer Carotisstenose durch eine CEA oder CAS kognitive Einschränkungen bei einem Teil der Patienten auftreten können. Außerdem konnte bestätigt werden, dass die CAS mit einem signifikant höheren Auftreten neuer DWI-Läsionen verbunden ist. Trotzdem war die Verschlechterung der Kognition in der Gruppe der CAS-Patienten nicht stärker ausgeprägt als in der Gruppe der CEA-Patienten.

Dass in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen kognitiver Verschlechterung und dem Auftreten neuer DWI-Läsionen hergestellt werden konnte, liegt möglicherweise daran, dass ein zu kleines Patientenkollektiv untersucht wurde. Aber auch andere Ursachen wie eine mangelnde Sensitivität des globalen Summenscores oder die Tatsache, dass die meisten DWI-Läsionen nur klein und darüber hinaus vorübergehend waren, sind in diesem Zusammenhang denkbar und sollten noch weiter untersucht werden, um die verursachenden Vorgänge zu verstehen und wenn möglich zu vermeiden.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
b	Diffusionswichtungsfaktor
BMI	Body Mass Index
CAS	Stentangioplastie (Carotid Angioplasty and Stenting)
CAVATAS	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CCA	Common carotid artery
CEA	Carotisthrombendarteriektomie (Carotid Endarterectomy)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomograph-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Bilder (Diffusion-Weighted Images)
ECST	European Carotid Surgery Trial
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FWMK	Formallexikalischer Wortflüssigkeitstest mit Kategorienwechsel
FWOK	Formallexikalischer Wortflüssigkeitstest ohne Kategorienwechsel
ICA	Internal carotid artery
IE	Internationale Einheiten

LGT-3	Lern- und Gedächtnistest 3
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale (NIH-Stroke-Scale)
NVLT	Non-Verbal-Learning Test
PSV	Peak Systolic Velocity
R	Regressionskoeffizient
ROCF	Rey-Osterrieth-Complex-Figure
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
s	Sekunde
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
SPAT	Spatial Recall Test
SRT	Selective Reminding Test
SWI	Susceptibility-Weighted Images
SWMK	Semantischer Wortflüssigkeitstest mit Kategorienwechsel
SWOK	Semantischer Wortflüssigkeitstest ohne Kategorienwechsel
TA	Akquisitionszeit (time of acquisition)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echozeit (time of echo)
TEA	Thrombendarterektomie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TR	Repetitionszeit (time of repetition)

UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-R	Wechsler Memory-Scale R

6.2 Tabelle 6

Nr.	Geschlecht/ Alter	Verfahren	Vor dem Eingriff			1-3 Tage nach dem Eingriff			3 Monate nach dem Eingriff		
			DWI-Läsion	Kognitive Tests		DWI-Läsion	Kognitive Tests		Flair-Läsion	Kognitive Tests	
			Anzahl/ Fläche [mm ²]	Anzahl abnormaler kognitiver Tests	Abnormale kognitive Domänen	Anzahl/ Fläche [mm ²]	Anzahl abnormaler kognitiver Tests	Abnormale kognitive Domänen	Anzahl/ Fläche [mm ²]	Anzahl abnormaler kognitiver Tests	Abnormale kognitive Domänen
1	m/65	CEA	0/0	5	6	0/0	2	keine	0/0	6	6
2	m/59	CEA	1/630	2	6	0/0	6	6	-/-	-	-
3	w/66	CEA	0/0	5	1	0/0	5	6	0/0	4	1
4	w/73	CEA	0/0	2	keine	0/0	1	keine	0/0	5	2
5	m/76	CEA	0/0	4	keine	0/0	8	2, 3, 6	-/-	8	6
6	m/63	CEA	0/0	0	keine	-/-	2	keine	0/0	3	6
7	w/61	CEA	0/0	2	keine	0/0	1	keine	0/0	1	keine
8	m/68	CEA	0/0	7	keine	0/0	8	3, 4, 6	0/0	8	2, 4
9	m/55	CEA	0/0	0	keine	0/0	0	keine	0/0	0	keine
10	w/70	CEA	0/0	2	6	0/0	2	6	-/-	5	keine
11	w/72	CEA	1/359	9	1, 5	-/-	8	keine	-/-	9	4, 5
12	w/75	CEA	0/0	3	keine	-/-	11	4	0/0	13	2, 3, 4, 5
13	m/79	CEA	0/0	4	4	-/-	6	2, 4	0/0	6	4
14	m/73	CEA	0/0	3	keine	0/0	-	-	0/0	6	5
15	m/81	CEA	0/0	6	6	0/0	2	6	0/0	5	2
16	w/56	CEA	0/0	4	6	0/0	3	6	-/-	-	-
17	m/54	CEA	3/518	2	keine	0/0	0	keine	0/0	3	keine
18	w/79	CEA	1/11,5	9	1, 2, 4	0/0	10	1, 4, 6	0/0	13	1, 2, 4
19	m/58	CEA	1/17,2	4	6	0/0	5	4, 6	0/0	3	keine
20	m/60	CEA	0/0	1	keine	0/0	2	keine	0/0	0	keine
21	m/57	CEA	0/0	0	keine	0/0	2	6	0/0	3	keine
22	m/63	CEA	0/0	3	6	0/0	3	6	0/0	5	2
23	m/72	CEA	0/0	3	6	0/0	3	6	0/0	3	keine
24	m/60	CEA	3/103	3	2, 6	0/0	4	keine	0/0	6	2
25	m/76	CAS	-/-	4	6	-/-	1	keine	-/-	7	4, 5
26	m/66	CAS	1/161	7	6	5/15	6	6	0/0	4	keine
27	w/55	CAS	0/0	1	keine	0/0	5	4	0/0	3	keine
28	m/67	CAS	0/0	0	keine	4/12	0	keine	0/0	4	2
29	m/68	CAS	3/913	15	1, 2, 3, 4, 6	4/22	14	2, 3, 4, 6	0/0	8	2
30	m/69	CAS	0/0	21	1, 2, 3, 4, 5, 6	0/0	17	1, 2, 3, 4, 6	-/-	-	-
31	m/50	CAS	0/0	7	keine	1/6	3	6	-/-	-	-
32	m/68	CAS	2/43	2	keine	2/14	4	keine	1/16	6	keine
33	m/71	CAS	3/784	3	keine	1/9	5	6	0/0	1	keine
34	m/58	CAS	0/0	3	keine	1/17	2	6	0/0	3	keine
35	m/64	CAS	0/0	1	keine	0/0	3	keine	0/0	2	keine
36	m/55	CAS	0/0	1	keine	0/0	2	keine	0/0	0	keine
37	m/66	CAS	0/0	4	keine	1/6	6	4	-/-	-	-
38	m/67	CAS	0/0	4	4	3/33	9	2, 4, 6	1/5	10	5, 6
39	m/82	CAS	0/0	3	keine	1/1	6	6	1/2	7	3
40	m/80	CAS	4/171	-	-	-/-	-	-	-/-	-	-
41	m/62	CAS	0/0	6	2, 4	0/0	8	2, 4, 6	0/0	7	2, 4
42	m/65	CAS	0/0	1	keine	0/0	3	6	0/0	4	4
43	m/74	CAS	0/0	0	keine	7/39	2	6	-/-	0	keine
44	w/44	CAS	9/457	2	6	8/32	4	6	2/43,3	3	keine
45	m/72	CAS	1/514	5	1	5/42	4	keine	-/-	-	-
46	w/77	CAS	0/0	2	4	5/25	2	keine	0/0	3	4

Tabelle 6: Überblick über pathologische Domänen und DWI- bzw. FLAIR-Läsionen der einzelnen Patienten

6.3 Aufklärungsbögen und Einverständniserklärung für Studienteilnehmer

Aufklärungsbogen für Stentpatienten

Patientenaufklärung zur Studie:

"Korrelation zwischen dem Auftreten frischer ischämischer Läsionen in diffusions-gewichteten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen nach Stent-Therapie einer extrakraniellen Stenose der Arteria carotis interna und Veränderungen kognitiver Funktionen."

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine Verengung der Halsschlagader festgestellt, die zur Verhinderung eines (erneuten) Schlaganfalls therapiert werden sollte. Hierfür wurden Sie in einem ärztlichen Gespräch über die Möglichkeit einer "Stent-Therapie" aufgeklärt und haben sich für diese Therapie entschieden. Dieses Verfahren wird bereits seit vielen Jahren eingesetzt und hat im Vergleich zu einer chirurgischen Therapie den Vorteil, dass keine Vollnarkose und keine chirurgische Freilegung der hirnversorgenden Gefäße erfolgen müssen. Es ist jedoch bekannt, dass sich durch die Manipulation an der Gefäßwand kleinste Blutgerinnsel oder Plaque-Anteile ablösen können, welche im Gehirn im ungünstigsten Fall zu einer Minderdurchblutung und somit zu der Entstehung kleiner bzw. größerer Schlaganfälle führen. Diese können mittels einer Kernspin-Untersuchung des Kopfes sichtbar gemacht werden. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, inwieweit sie nachteilig für den Patienten sind und ob sie Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit haben, da es den Patienten häufig nach ihrem subjektivem Empfinden unverändert gut geht. Dieses soll in dieser Studie mittels kurz aufeinander folgenden Testungen tiefer gehend untersucht werden.

Inhalt der Studie wird eine dreimalige Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sowie eine Testung Ihrer Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Lernfunktionen sein. Außerdem möchten wir Ihnen anhand von Fragebögen einige Fragen zu Ihrer Lebensqualität und möglichen Behinderungen im täglichen Leben stellen. Die Untersuchungen finden vor und nach der Intervention im Rahmen des stationären Aufenthaltes statt, so dass für Sie kein zusätzlicher Arztbesuch oder Anfahrt entsteht. Eine abschließende Untersuchung ist 3 Monate nach dem Eingriff geplant. Dies würde zeitgleich mit der ambulanten Verlaufskontrolle stattfinden und circa 2,5 Stunden zusätzlich in Anspruch nehmen.

Durch die neurologische und neuropsychologische Untersuchung entstehen Ihnen keine Risiken. Die Untersuchung mittels MRT vor der Stent-Implantation wird unabhängig von dieser Studie im Rahmen der diagnostisch notwendigen Abklärung durchgeführt.

Die Kontrolluntersuchung erfolgt vor einem wissenschaftlichen Hintergrund im Rahmen dieser Studie und es handelt sich um eine circa 15 Minuten dauernde, zusätzliche Untersuchung. Die MRT-Messung bedeutet für Sie keine Strahlenbelastung. Es handelt sich jedoch um einen starken Magneten, daher dürfen Sie keinen Herzschrittmacher, kein Metallimplantat oder andere metallische Gegenstände am Körper tragen, dies wird jedoch bereits im Rahmen der klinischen Fragestellung durch Ihren behandelnden Arzt geprüft.

Wenn sich im Rahmen dieser zusätzlichen Untersuchungen Anhaltspunkte für eine behandlungsbedürftige Krankheit ergeben, werden wir, sofern Sie dies wünschen, die entsprechenden Befunde an Ihren Hausarzt oder an einen Spezialisten Ihrer Wahl weiterleiten. Ihre personenbezogenen Daten werden zum Zwecke dieser Untersuchung gespeichert und frühestmöglich pseudonymisiert, d.h. durch einen Code ersetzt und getrennt von ihren persönlichen Daten gespeichert. Alle Personen, die in diese Daten Einsicht haben, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist auf freiwilliger Basis und der Rücktritt ist jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich, ohne dass dabei irgendwelche Nachteile für Sie entstehen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen dazu dienen, Behandlungsentscheidungen zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Verengungen der Halsschlagader in Zukunft leichter und gezielter stellen zu können. Wir bitten Sie deshalb um Ihre Mitwirkung an der beschriebenen Untersuchung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Andreas Kastrup
Geschäftsführender Oberarzt
Abteilung Neurologie

Prof. Dr. Michael Knauth
Leiter der Abteilung
Abteilung Neuroradiologie

Aufklärungsbogen für CEA-Patienten

Patientenaufklärung zur Studie:

"Korrelation zwischen dem Auftreten frischer ischämischer Läsionen in diffusions-gewichteten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen nach Stent-Therapie einer extrakraniellen Stenose der Arteria carotis interna und Veränderungen kognitiver Funktionen."

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine Verengung der Halsschlagader festgestellt, die zur Verhinderung eines (erneuten) Schlaganfalls therapiert werden sollte. Hierfür wurden Sie in einem ärztlichen Gespräch über die Möglichkeit einer operativen Therapie aufgeklärt und haben sich für diese Therapie entschieden. Dieses Verfahren wird bereits seit vielen Jahren eingesetzt. Es ist jedoch bekannt, dass sich durch die Manipulation an der Gefäßwand kleinste Blutgerinnsel oder Plaque-Anteile ablösen können, welche im Gehirn im ungünstigsten Fall zu einer Minderdurchblutung und somit zu der Entstehung kleiner bzw. größerer Schlaganfälle führen. Diese können mittels einer Kernspinn-Untersuchung des Kopfes sichtbar gemacht werden. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, inwieweit sie nachteilig für den Patienten sind und ob sie Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit haben, da es den Patienten häufig nach ihrem subjektivem Empfinden unverändert gut geht. Dieses soll in dieser Studie mittels kurz aufeinander folgenden Testungen tiefer gehend untersucht werden.

Inhalt der Studie wird eine dreimalige Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sowie eine Testung Ihrer Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Lernfunktionen sein. Außerdem möchten wir Ihnen anhand von Fragebögen einige Fragen zu Ihrer Lebensqualität und möglichen Behinderungen im täglichen Leben stellen. Die Untersuchungen finden vor und nach der Intervention im Rahmen des stationären Aufenthaltes statt, so dass für Sie kein zusätzlicher Arztbesuch oder Anfahrt entsteht. Eine abschließende Untersuchung ist 3 Monate nach dem Eingriff geplant. Dies würde zeitgleich mit der ambulanten Verlaufskontrolle stattfinden und circa 1,5 Stunden zusätzlich in Anspruch nehmen.

Durch die neurologische und neuropsychologische Untersuchung entstehen Ihnen keine Risiken. Die Untersuchung mittels MRT vor der Stent-Implantation wird unabhängig von dieser Studie im Rahmen der diagnostisch notwendigen Abklärung durchgeführt.

Die Kontrolluntersuchung erfolgt vor einem wissenschaftlichen Hintergrund im Rahmen dieser Studie und es handelt sich um eine circa 15 Minuten dauernde, zusätzliche Untersuchung. Die MRT-Messung bedeutet für Sie keine Strahlenbelastung. Es handelt sich jedoch um einen starken Magneten, daher dürfen Sie keinen Herzschrittmacher, kein Metallimplantat oder andere metallische Gegenstände am Körper tragen, dies wird jedoch bereits im Rahmen der klinischen Fragestellung durch Ihren behandelnden Arzt geprüft.

Wenn sich im Rahmen dieser zusätzlichen Untersuchungen Anhaltspunkte für eine behandlungsbedürftige Krankheit ergeben, werden wir, sofern Sie dies wünschen, die entsprechenden Befunde an Ihren Hausarzt oder an einen Spezialisten Ihrer Wahl weiterleiten. Ihre personenbezogenen Daten werden zum Zwecke dieser Untersuchung gespeichert und frühestmöglich pseudonymisiert, d.h. durch einen Code ersetzt und getrennt von ihren persönlichen Daten gespeichert. Alle Personen, die in diese Daten Einsicht haben, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist auf freiwilliger Basis und der Rücktritt ist jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich, ohne dass dabei irgendwelche Nachteile für Sie entstehen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen dazu dienen, Behandlungsentscheidungen zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Verengungen der Halsschlagader in Zukunft leichter und gezielter stellen zu können. Wir bitten Sie deshalb um Ihre Mitwirkung an der beschriebenen Untersuchung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Andreas Kastrup
Geschäftsführender Oberarzt
Abteilung Neurologie

Prof. Dr. Michael Knauth
Leiter der Abteilung
Abteilung Neuroradiologie

Aufklärungsbogen für Probanden

Patientenaufklärung zur Studie:

"Korrelation zwischen dem Auftreten frischer ischämischer Läsionen in diffusions-gewichteten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen nach Stent-Therapie einer extrakraniellen Stenose der Arteria carotis interna und Veränderungen kognitiver Funktionen."

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zurzeit werden am Universitätsklinikum Göttingen Patienten mit einer Verengung der Halsschlagader untersucht, die sich für eine "Stent-Therapie" entschieden haben. Dieses Verfahren wird bereits seit vielen Jahren eingesetzt und hat im Vergleich zu einer chirurgischen Therapie den Vorteil, dass keine Vollnarkose und keine chirurgische Freilegung der hirnversorgenden Gefäße erfolgen müssen. Es ist jedoch bekannt, dass sich durch die Manipulation an der Gefäßwand kleinste Blutgerinnsel oder Plaque-Anteile ablösen können, welche im Gehirn im ungünstigsten Fall zu einer Minderdurchblutung und somit zu der Entstehung kleiner bzw. größerer Schlaganfälle führen. Diese können mittels einer Kernspin-Untersuchung des Kopfes sichtbar gemacht werden. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, inwieweit sie nachteilig für den Patienten sind und ob sie Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit haben, da es den Patienten häufig nach ihrem subjektivem Empfinden unverändert gut geht. Dieses soll in dieser Studie mittels kurz aufeinander folgenden Testungen tiefer gehend untersucht werden.

Im Rahmen der Studie soll auch eine dreimalige Testung der Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Lernfunktionen von Patienten stattfinden, die nicht von einer Verengung der Halsschlagadern betroffen sind. Zwei der Untersuchungen finden während Ihres stationären Aufenthaltes statt, so dass für Sie kein zusätzlicher Arztbesuch oder Anfahrt entsteht. Eine abschließende Untersuchung ist 3 Monate nach dem Eingriff geplant. Dies würde zeitgleich mit der ambulanten Verlaufskontrolle stattfinden und circa 2,5 Stunden zusätzlich in Anspruch nehmen.

Durch die neurologische und neuropsychologische Untersuchung entstehen Ihnen keine Risiken. Die Untersuchung mittels MRT vor der Stent-Implantation wird unabhängig von dieser Studie im Rahmen der diagnostisch notwendigen Abklärung durchgeführt.

Die Kontrolluntersuchung erfolgt vor einem wissenschaftlichen Hintergrund im Rahmen dieser Studie und es handelt sich um eine circa 15 Minuten dauernde, zusätzliche Untersuchung. Die MRT-Messung bedeutet für Sie keine Strahlenbelastung. Es handelt sich jedoch um einen starken Magneten, daher dürfen Sie keinen Herzschrittmacher, kein Metallimplantat oder andere metallische Gegenstände am Körper tragen, dies wird jedoch bereits im Rahmen der klinischen Fragestellung durch Ihren behandelnden Arzt geprüft.

Wenn sich im Rahmen dieser zusätzlichen Untersuchungen Anhaltspunkte für eine behandlungsbedürftige Krankheit ergeben, werden wir, sofern Sie dies wünschen, die entsprechenden Befunde an Ihren Hausarzt oder an einen Spezialisten Ihrer Wahl weiterleiten. Ihre personenbezogenen Daten werden zum Zwecke dieser Untersuchung gespeichert und frühestmöglich pseudonymisiert, d.h. durch einen Code ersetzt und getrennt von ihren persönlichen Daten gespeichert. Alle Personen, die in diese Daten Einsicht haben, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist auf freiwilliger Basis und der Rücktritt ist jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich, ohne dass dabei irgendwelche Nachteile für Sie entstehen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen dazu dienen, Behandlungsentscheidungen zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Patienten mit Verengungen der Halsschlagader in Zukunft leichter und gezielter stellen zu können. Wir bitten Sie deshalb um Ihre Mitwirkung an der beschriebenen Untersuchung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Andreas Kastrup
Geschäftsführender Oberarzt
Abteilung Neurologie

Prof. Dr. Michael Knauth
Leiter der Abteilung
Abteilung Neuroradiologie

Einwilligungserklärung zur Studie:

"Korrelation zwischen dem Auftreten frischer ischämischer Läsionen in diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen nach Stent-Therapie einer extrakraniellen Stenose der Arteria carotis interna und Veränderungen kognitiver Funktionen."

Ich, _____ wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem oben genannten Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen und diese wurden vollständig beantwortet. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Ich weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist und ich jederzeit ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dies für mich nachteilig auswirkt.

Ich willige hiermit in die Testung von Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Lernfunktionen, sowie die im Rahmen der Studie zusätzlich durchgeführten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen ein.

Ich wünsche / wünsche nicht, dass bei dieser Untersuchung erhobene behandlungsbedürftige Befunde meinem Hausarzt mitgeteilt werden (Nichtzutreffendes bitte streichen). Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten zum Zweck dieser wissenschaftlichen Untersuchung in verschlüsselter Form gespeichert werden und ich bin damit einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift Patient

Ort, Datum

Unterschrift Arzt

6.4 Veröffentlichung

New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance.

Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, Gröschel K, Knauth M, Hildebrandt H, Kastrup A.

Department of Neurology, University of Göttingen, Göttingen, Germany.

Abstract

PURPOSE: Carotid angioplasty and stenting (CAS) is increasingly being used as a treatment alternative to endarterectomy (CEA) for patients with significant carotid stenosis. However, diffusion-weighted imaging (DWI) has indicated that CAS is associated with a significantly higher burden of microemboli. This study evaluated the potential effect on intellectual functions of new DWI lesions after CEA or CAS.

METHODS: This prospective study analyzed the neuropsychologic outcomes after revascularization in 24 CAS and 31 CEA patients with severe carotid stenosis compared with a control group of 27 healthy individuals. All patients underwent clinical examinations, magnetic resonance imaging scans, and a neuropsychologic test battery that assessed six major cognitive domains performed immediately before CEA or CAS, ≤ 72 hours after, and at 3 months.

RESULTS: New DWI lesions were detected among 15 of 21 (71%) of the CAS patients immediately after treatment but in only 1 of the 28 CEA patients (4%; $P < .01$). As a group, patients with new DWI lesions showed a decline in their performance in the cognitive domains, attention, and visuoconstructive functions within 72 hours of carotid revascularization. Individually, however, in none of the cognitive domains did the decreases reach a clinically relevant threshold of $z < -1.5$. Moreover, the cognitive performance was not significantly different between patients with and without new DWI lesions 3 months after treatment. The cognitive performance was similar between CEA and CAS patients at all points.

CONCLUSIONS: The findings support the assumption that new brain lesions, as detected with DWI after CAS or CEA, do not affect cognitive performance in a manner that is long-lasting or clinically relevant. Despite the higher embolic load detected by DWI, CAS is not associated with a greater cognitive decline than CEA.

Journal of Vascular Surgery. 2010 Sep 25. [Epub ahead of print]

PMID: 20875716 [PubMed - as supplied by publisher]

7. Literaturverzeichnis

Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, Dean LS, Habib J, Keiffer T, Emmett M (2010): Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. *J Vasc Surg* 51, 1133-1138.

ACAS (1995): Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273, 1421-1428.

Aharon-Peretz J, Tomer R, Gabrieli I, Aharonov D, Nitecki S, Hoffman A (2003): Cognitive performance following endarterectomy in asymptomatic severe carotid stenosis. *Eur J Neurol* 10, 525-528.

Aleksic M, Huff W, Hoppmann B, Heckenkamp J, Pukrop R, Brunkwall J (2006): Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31, 616-621.

Alpherts WC, Aldenkamp AP (1990): Computerized neuropsychological assessment of cognitive functioning in children with epilepsy. *Epilepsia* 31 Suppl 4, S35-40.

Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC (2004): Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1275-1280.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: Regensburg Word Fluency Test [Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)]. Hogrefe-Verlag, Göttingen 2000

Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P (2008): Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke* 39, 1427-1433.

Bäumler G: Lern- und Gedächtnistest. LGT-3. Hogrefe Verlag, Göttingen 1974

Bendszus M, Stoll G (2006): Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 5, 364-372.

Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999): Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354, 1594-1597.

Bendszus M, Reents W, Franke D, Mullges W, Babin-Ebell J, Koltzenburg M, Warmuth-Metz M, Solymosi L (2002): Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol* 59, 1090-1095.

Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittmore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, et al. (1998): Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 29, 554-562.

Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM (2003): Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Stroke* 34, 824-825.

Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ (2005): Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? *J Vasc Surg* 41, 775-781.

Buschke H, Fuld PA (1974): Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24, 1019-1025.

Casey JE, Ferguson GG, Kimura D, Hachinski VC (1989): Neuropsychological improvement versus practice effect following unilateral carotid endarterectomy in patients without stroke. *J Clin Exp Neuropsychol* 11, 461-470.

CAVATAS (2001): Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 357, 1729-1737.

Connolly ES, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J, Solomon RA, Todd G, Quest DO, Stern Y, et al. (2001): Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 49, 1076-1082.

Cook DJ, Huston J, Trenerry MR, Brown RD, Zehr KJ, Sundt TM (2007): Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 83, 1389-1395.

Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM (1997): Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 28, 2460-2464.

Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S (2000): Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 31, 1329-1334.

De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P (2008): The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 39, 3116-3127.

ECST (1991): MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 337, 1235-1243.

ECST (1998): Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351, 1379-1387.

Fearn SJ, Pole R, Wesnes K, Faragher EB, Hooper TL, McCollum CN (2001): Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 1150-1160.

Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN (2003): Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26, 529-536.

Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, Van Sambeek MR, Veenland JF, Koudstaal PJ, Van Dijk LC, Van Der Lugt A (2004): Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther* 11, 251-257.

Gauvrit JY, Delmaire C, Henon H, Debette S, al Koussa M, Leys D, Pruvo JP, Leclerc X (2004): Diffusion/perfusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting. *J Neurol* 251, 1060-1067.

Gossetti B, Gattuso R, Irace L, Faccenna F, Venosi S, Bozzao L, Fiorelli M, Andreoli R, Gossetti C (2007): Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg* 107, 151-154.

Grunwald IQ, Supprian T, Politi M, Struffert T, Falkai P, Krick C, Backens M, Reith W (2006): Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology* 48, 319-323.

Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, Schumacher HC, Yadav JS (2006): Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 47, 1538-1543.

Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D (2004): Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363, 1491-1502.

Hamster W, Diener HC (1984): Neuropsychological changes associated with stenoses or occlusions of the carotid arteries. A comparative psychometric study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234, 69-73.

Hauth EA, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ, Mathias KD (2005): MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 2336-2341.

Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd GJ, Quest DO, McMahon DJ, Steneck SD, Choudhri TF, Connolly ES (1998): Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 29, 1110-1115.

Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, Todd GJ, McCormick PC, McMurtry JG, Quest DO, et al. (2002): A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 59, 217-222.

Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J, Benvenisty AI, Quest DO, Todd GJ, Lavine S, et al. (2006): Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 58, 474-480.

<http://www.gefaesszentrum-bremen.de/therapie/carotis/eversions-tea/>. (Entnommen am 01.10.2010)

<http://www.klinikum-amberg.de/index.php?id=carotischirurgie>. (Entnommen am 01.10.2010)

Hu Z, Ou Y, Duan K, Jiang X (2010): Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 74, 722-724.

Jander S, Schroeter M, Saleh A (2007): Imaging inflammation in acute brain ischemia. *Stroke* 38, 642-645.

Jansen C, Ringleb P, Bockler D, Hartmann M, Hacke W (2008): Cognitive functions after surgery and stenting for extracranial stenosis of the carotid artery. *Nervenarzt* 79, 1424, 1426-1428, 1430-1431.

Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, Carlson MC, Fried LP, Longstreth WT (2004): Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 140, 237-247.

Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB (2003): Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 34, 813-819.

Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U (2006): Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 37, 2312-2316.

Kastrup A, Groschel K, Nagele T, Riecker A, Schmidt F, Schnaudigel S, Ernemann U (2008): Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions after carotid stenting with and without the use of distal filter devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 608-612.

Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jakob H (2005): Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg* 28, 88-96.

Koch C, Kucinski T, Eckert B, Wittkugel O, Rother J, Zeumer H (2002): Endovascular therapy of high-degree stenoses of the neck vessels-stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery without cerebral protection. *Rofo* 174, 1506-1510.

Lacroix V, Hammer F, Astarci P, Duprez T, Grandin C, Cosnard G, Peeters A, Verhelst R (2007): Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33, 430-435.

Lal BK (2007): Cognitive function after carotid artery revascularization. *Vasc Endovascular Surg* 41, 5-13.

Lind C, Wimmer A, Magometschnigg H, Ehrmann L, Havelec L, Reichenauer M, Zeiler K (1993): Effects of carotid endarterectomy on various neuropsychologic parameters. A neuropsychologic longitudinal study. *Langenbecks Arch Chir* 378, 345-352.

Lloyd AJ, Hayes PD, London NJ, Bell PR, Naylor AR (2004): Does carotid endarterectomy lead to a decline in cognitive function or health related quality of life? *J Clin Exp Neuropsychol* 26, 817-825.

Mathias K (2004): Endovascular Treatment of Carotid Artery Stenosis. *J Kardiol* 11, 217-224.

Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH (2004): Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology* 62, 695-701.

Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS, et al. (1998): Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 97, 1239-1245.

Mlekusch W, Mlekusch I, Haumer M, Kopp CW, Lehrner J, Ahmadi R, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M (2008): Improvement of neurocognitive function after protected carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 71, 114-119.

Moftakhar R, Turk AS, Niemann DB, Hussain S, Rajpal S, Cook T, Geraghty M, Aagaard-Kienitz B, Turski PA, Newman GC (2005): Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 1772-1780.

Mumenthaler M, Mattle H: *Neurologie*. 12. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2008

NASCET (1991a): Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325, 445-453.

NASCET (1991b): Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke* 22, 816-817.

Nelson HE (1976): A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313-324.

O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, et al. (2003): Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2, 89-98.

Osterrieth PA (1944): Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie* 30, 286-350.

Park B, Shapiro D, Dahn M, Arici M (2005): Carotid artery angioplasty with stenting and postprocedure hypotension. *Am J Surg* 190, 691-695.

Parker JC, Granberg BW, Nichols WK, Jones JG, Hewett JE (1983): Mental status outcomes following carotid endarterectomy: a six-month analysis. *J Clin Neuropsychol* 5, 345-353.

Pearson S, Maddern G, Fitridge R (2003): Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 38, 1248-1252.

Poppert H, Wolf O, Resch M, Theiss W, Schmidt-Thieme T, Graefin von Einsiedel H, Heider P, Martinoff S, Sander D (2004): Differences in number, size and location of intracranial microembolic lesions after surgical versus endovascular treatment without protection device of carotid artery stenosis. *J Neurol* 251, 1198-1203.

Rao R (2001): The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *Eur Neurol* 46, 63-69.

Rao SM: A manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. National Multiple Sclerosis Society, New York 1990

Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, Saloner D (2003): Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in Size. *Stroke* 34, 1976-1980.

Regard M, Strauss E, Knapp P (1982): Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept Mot Skills* 55, 839-844.

Reichenbach JR, Haacke EM (2001): High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed* 14, 453-467.

Reischies FM (1987): Neuropsychological deficit screening. A short study of organic brain disorders in performance. *Nervenarzt* 58, 219-226.

Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz L, Barker PB, Jacobs MA, Beauchamp NJ, Hillis AE, McKhann GM (2002): Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke* 33, 2909-2915.

Rey A (1941): L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 28, 286-340.

Roh HG, Byun HS, Ryoo JW, Na DG, Moon WJ, Lee BB, Kim DI (2005): Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 376-384.

Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, et al. (2007): Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 115, 69-171.

Russell D (2002): Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 203-204, 211-214.

Schillinger M, Ahmadi R, Minar E (2004): Carotid Artery Stenting from the Viewpoint of the Interventional Angiologist in 2004. *J Kardiol* 11, 200-205.

Schluter M, Tubler T, Steffens JC, Mathey DG, Schofer J (2003): Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 42, 1007-1013.

Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, Kastrup A (2008): New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 39, 1911-1919.

Sinforiani E, Curci R, Fancellu R, Facchinetti P, Mille T, Bono G (2001): Neuropsychological changes after carotid endarterectomy. *Funct Neurol* 16, 329-336.

Sturm W, Willmes K: *Verbaler und Nonverbaler Lerntest (VLT/NVLT)*. Hogrefe-Verlag, Goettingen 1999

Sztriha LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L (2009): Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* 283, 36-40.

Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, Lane B, Loh C, Haukoos JS, Rapp JH, Coogan SM (2007): Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 46, 244-250.

Tiemann L, Reidt JH, Esposito L, Sander D, Theiss W, Poppert H (2009): Neuropsychological sequelae of carotid angioplasty with stent placement: correlation with ischemic lesions in diffusion weighted imaging. *PLoS One* 4, e7001.

Trocciola SM, Chaer RA, Lin SC, Ryer EJ, De Rubertis B, Morrissey NJ, McKinsey J, Kent KC, Faries PL (2006): Analysis of parameters associated with hypotension requiring vasopressor support after carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 43, 714-720.

Turk AS, Chaudry I, Haughton VM, Hermann BP, Rowley HA, Pulfer K, Aagaard-Kienitz B, Niemann DB, Turski PA, Levine RL, et al. (2008): Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 265-268.

Vanninen R, Aikia M, Kononen M, Partanen K, Tulla H, Hartikainen P, Paranen J, Manninen H, Enberg P, Hippelainen M (1998): Subclinical cerebral complications after coronary artery bypass grafting: prospective analysis with magnetic resonance imaging, quantitative electroencephalography, and neuropsychological assessment. *Arch Neurol* 55, 618-627.

Wechsler D: WMS-R: Wechsler Memory Scale - Revised (Manual). The Psychological Corporation, San Antonio 1987

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 6. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009

Witt K, Borsch K, Daniels C, Walluscheck K, Alfke K, Jansen O, Czech N, Deuschl G, Stिंगele R (2007): Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis: a prospective randomised study. *J Neurol* 254, 1524-1532.

Wityk RJ, Goldsborough MA, Hillis A, Beauchamp N, Barker PB, Borowicz LM, McKhann GM (2001): Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. *Arch Neurol* 58, 571-576.

Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R (2007): Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res* 29, 251-255.

Zeebregts CJ, Meerwaldt R, Geelkerken RH (2009): Carotid artery stenting: a 2009 update. *Curr Opin Cardiol* 24, 528-531.

Zimmermann P, Fimm B: A test battery for attentional performance; in: Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation: hrsg. Leclerc M, Zimmermann P u.a.; Psychology Press, London 2002, 110-152

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Kastrup für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung Neurologie der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen sowie für seine wertvollen Anregungen und die Betreuung bei der Durchführung der klinischen Studie und der Ausarbeitung der Dissertation.

Frau Dr. med. K. Wasser gilt mein größter Dank für die außergewöhnlich gute Zusammenarbeit, engagierte Unterstützung, zahlreichen Gespräche und Diskussionen und die hilfreiche Betreuung bei der Datengewinnung und Auswertung der Arbeit. Außerdem möchte ich ihr herzlich für das intensive Korrekturlesen und die vielfältigen Anregungen danken.

Bei Frau S. Pilgram-Pastor bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Gewinnung und Auswertung der MRT-Bilder aller Patienten. Ebenfalls möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere bei Herrn PD Dr. med. K. Gröschel und Frau Dr. med. S. Schnaudigel, für die freundliche Aufnahme in ihr Team und die Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken.

Herrn PD Dr. med. T. Stojanovic und den Mitarbeitern der Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie danke ich für die gute Zusammenarbeit und Hilfestellung bei der Patientenrekrutierung.

Herrn PD Dr. med. H. Schmidt bin ich für die Beratung im Umgang mit den neuropsychologischen Tests und die Literaturhinweise zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Frau Traphagen und den Mitarbeitern der radiologischen Diagnostik für die unkomplizierte Zusammenarbeit und die Möglichkeit, die Doppler- und MRT-Untersuchungen für unsere Studienteilnehmer nutzen zu können. Außerdem danke ich allen Ärzten und dem Pflegepersonal der Stationen der Neurologie und der Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Und nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank allen Patienten, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese erst möglich gemacht haben. Ich wünsche ihnen alles Gute.

Lebenslauf

Am 26. August 1983 wurde ich, Jana Konstanze Knauf, als drittes Kind des Diplom-Ingenieurs Roland Knauf und seiner Ehefrau Helga Knauf in Nürnberg geboren.

Von 1990 bis 2003 besuchte ich die Rudolf-Steiner-Schule in Nürnberg, wo ich im Juni 2003 die allgemeine Hochschulreife erwarb. Anschließend arbeitete ich von August 2003 bis Mai 2004 in einer Einrichtung für behinderte Menschen in den USA und absolvierte danach mein Pflegepraktikum in der Abteilung Innere Medizin des Krankenhauses Rummelsberg in Schwarzenbruck.

Im Wintersemester 2004/2005 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg auf und legte dort den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Anschließend wechselte ich an die Georg-August-Universität Göttingen, um hier ab dem Sommersemester 2007 mein Studium fortzusetzen.

Im Februar 2010 begann ich das Praktische Jahr. Das erste Tertial absolvierte ich zur Hälfte in der Abteilung Chirurgie des Reinhard-Nieter-Krankenhauses in Wilhelmshaven, zur anderen Hälfte in der chirurgischen Abteilung des Kilimanjaro Christian Medical Center in Tansania, einem Lehrkrankenhaus der Tumaini-University bei Moshi. Das zweite Tertial in der Inneren Medizin verbrachte ich am Gilbert-Bain-Hospital in Schottland, einem Lehrkrankenhaus der University of Aberdeen und am Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch in Sande. Im dritten Tertial durchlaufe ich nun mein Wahlfach Psychiatrie am Asklepios-Fachklinikum in Göttingen.

Im Frühjahr 2011 werde ich voraussichtlich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ablegen.