

Aus dem Medizinischen Versorgungszentrum

Prof. Mathey, Prof. Schofer

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. J. Schofer

**Späte zerebrale Embolisationen nach emboliegeschützter
Karotisstenangioplastie – nachgewiesen mittels sequentieller
diffusionsgewichteter Magnetresonanztangiographie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Melanie Arendt
aus Marburg

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am:

29.06.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende:

Prof. Dr. Joachim Schofer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter / in:

Prof. Dr. Thomas Meinertz

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter / in:

Prof. Dr. Gerhard Adam

Teile dieser Arbeit wurden vorab publiziert:

Schofer J, Arendt M, Tübler T, Sandstede J, Schlüter M.

„Late cerebral embolization after emboli- protected carotid artery stenting assessed by sequential diffusion- weighted magnetic resonance imaging“

J. Am. Coll. Cardiol. Intv. 2008; 1: 571-77

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel

1.	Einführung	1
1.1	Demographische Daten	1
1.2	Karotisendarterektomie	2
1.3	Karotisangioplastie	3
1.4	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	5
1.5	Ziel der Arbeit	6
2.	Patienten und Methoden	7
2.1	Patienten	7
2.2	Bildgebende Verfahren	8
2.2.1	Farbkodierte Duplexsonographie	8
2.2.2	Magnetresonanzangiographie	9
2.2.3	Invasive Angiographie	11
2.2.3.1	Distaler Stenosierungsgrad	11
2.2.3.2	Plaquemorphologie	12
2.2.3.2.1	Ulzerationsformen	12
2.2.3.2.2	Verkalkungsgrade	13
2.3	Neurologische Untersuchung	13
2.4	Karotisangioplastie	14
2.5	DWMRI	16
2.6	Statistik	17
3.	Ergebnisse	18
3.1	Prozeduren	18
3.2	Läsionscharakteristika	18
3.3	Patientencharakteristika	19
3.4	Neurologische Komplikationen nach Intervention	19
3.5	Ergebnisse der DWMRI	19
3.6	Patientencharakteristika und positive DWMRI- Befunde	20
3.7	Läsionscharakteristika und positive DWMRI- Befunde	20
3.8	Lokalisation der Ischämien im zeitlichen Verlauf	21

3.9	Anzahl und Fläche der zerebralen ischämischen Herde	21
3.10	Patientencharakteristika und Anzahl bzw. Fläche der zerebralen ischämischen Herde	22
3.11	Läsionscharakteristika und Anzahl bzw. Fläche der zerebralen ischämischen Herde	22
4.	Diskussion	23
4.1	Einfluss von Patienten- und Läsionscharakteristika auf Inzidenz, Anzahl und Fläche der ischämischen Herde	23
4.2	Zeitlicher Verlauf	26
4.2.1	Frühe zerebrale Ischämien	26
4.2.2	Späte zerebrale Ischämien	27
4.3	Zerebrale Ischämien und akute neurologische Defizite	29
4.4	Zerebrale Ischämien und neurologische Spätfolgen	30
5.	Schlussfolgerung und klinische Implikationen	32
6.	Einschränkungen	34
7.	Literaturverzeichnis	35
8.	Datenanhang	43
8.1	Tabellen	43
8.2	Abbildungen	45
9.	Danksagung	50
10.	Curriculum vitae	51
11.	Erklärung	52

Tabellenverzeichnis

- 01: relevante Charakteristika bezüglich Patienten, Läsionen und Prozeduren
- 02: mittels DWMRI nachgewiesene zerebrale Ischämien differenziert anhand selektierter Patienten- und Läsionssubgruppen
- 03: Analyse der im DWMRI nachgewiesenen ischämischen Herde

Abbildungsverzeichnis

- 01: Doppler- / Duplexsonographie der Teilungsstelle der A. carotis communis in A. carotis interna und externa
- 02: Bestimmung des in der Duplexsonographie gängigen lokalen Stenosierungsgrades
- 03: MR- Angiographie der intrazerebralen Gefäße
- 04: MR- Angiographie des Aortenbogens und der supraaortalen Äste einschließlich der intrazerebralen Gefäße
- 05: angiographische Bestimmung des distalen Stenosierungsgrades
- 06: angiographische Beurteilung der Plaquemorphologie: glatte Stenose, kein Ulcus
- 07: Ulzeration Typ 1
- 08: Ulzeration Typ 2
- 09: Ulzeration Typ 3
- 10: Ulzeration Typ 4
- 11: angiographische Darstellung der zu behandelnden Gefäßläsion mittels Kontrastmittelinjektion
- 12: freigesetzter Stent im Bereich der A. carotis interna
- 13: Nachdilatation der gestenteten Läsion mittels Ballonkatheter
- 14: abschließende Darstellung der extrakraniellen Gefäßabschnitte
- 15: diffusionsgewichtete MRI zum Zeitpunkt t_1 und t_2 nach CAS
- 16: Verteilung der Todesfälle nach führenden Ursachen, Frauen und Männer, weltweit, 2004
- 17: Tabelle der führenden Todesursachen nach Einkommensgruppen, 2004
- 18: graphische Darstellung der geschätzten Entwicklung der Todesfälle nach ausgesuchten Ursachen, 2004 – 2030
- 19: NIHSS
- 20: Flussdiagramm, Inzidenz der im DWMRI nachgewiesenen zerebralen Ischämien zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 nach CAS
- 21: MR- Angiographie des Aortenbogens und der supraaortalen Gefäße – Abgang der linken A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
CA	Kalifornien
CAS	Karotisstentangioplastie
CEA	Karotisendarteriektomie
DWMRI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
et al.	und andere
IE	Internationale Einheiten
IL	Illinois
IN	Indiana
KI	Konfidenzintervall
li.	links
mg	Milligramm
min	Minute/n
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MN	Minnesota
MR	Magnetresonanz
ms	Millisekunden
µm	Micrometer
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
re.	rechts
TCD	transkranielle Dopplersonographie
Tr.	Truncus
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1 Einführung

1.1 Demographische Daten

Weltweit sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. In dem von der WHO im Oktober 2008 veröffentlichten Report für das Jahr 2004 sind etwa 32% der Todesfälle bei Frauen und etwa 27% der Todesfälle bei Männern hierauf zurückzuführen. Vor allem in Ländern mit mittlerem und hohem Pro- Kopf- Einkommen belegen die ischämischen Herzerkrankungen und die zerebrovaskulären Erkrankungen mit zusammengekommen 28,1 bzw. 27,6% der Todesursachen die beiden ersten Plätze in den Statistiken. In Ländern mit niedrigem Pro- Kopf- Einkommen sind sie für etwa 15% der Todesfälle verantwortlich und folgen den infektiösen und parasitären Erkrankungen als nächst häufigste Todesursache. Laut Prognosen der WHO wird die Zahl der kardiovaskulär bedingten Sterbefälle weltweit von 17,1 Millionen im Jahr 2004 auf 23,2 Millionen im Jahr 2030 ansteigen, und kardiovaskuläre Erkrankungen werden weiterhin die häufigste Todesursache bleiben [47].

Ausführliche Daten hierzu sind in graphischer sowie tabellarischer Form in den Abbildungen 16 – 18 im Anhang dargestellt.

Sie stehen im Einklang mit den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamtes in seinem Jahrbuch 2008. Hiernach waren im Jahr 2006 in Deutschland 358.953 von insgesamt 821.627 Sterbefällen durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht. 144.189 Personen starben an einer ischämischen Herzerkrankung und 65.133 an einer zerebrovaskulären Erkrankung. Das sind zusammengefasst etwa 25% der Todesfälle [43].

Kolominsky- Rabas schätzt die Inzidenz erstmalig auftretender, ischämischer Schlaganfälle in Deutschland für die Jahre 2006 – 2010 auf 756.000. Das entspricht etwa 151.000 Schlaganfällen pro Jahr [22], wobei 90% dieser Schlaganfälle die von der A. carotis interna versorgten Hirnareale betreffen. Insgesamt sind etwa 18% der ischämischen Schlaganfälle auf Stenosierungen im Bereich der extrakraniellen A. carotis zurückzuführen. In Deutschland entspricht dies etwa 27.000 Schlaganfällen pro Jahr.

Das Risiko eines Schlaganfalls im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes ist abhängig vom Grad der Gefäßstenosierung. So liegt das jährliche Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls bei asymptomatischen 80 – 90%igen Karotisstenosen bei 5 – 6%. Asymptomatische Stenosen bis 80% sind mit einem Risiko von weniger als 2% behaftet. Symptomatische Verengungen zeigen ein vergleichsweise höheres Risiko für ipsilateralen Schlaganfall, nämlich 10% für Karotisstenosen von 80 – 99% und 5% für Stenosierungen bis 80% [17].

Schlaganfälle haben enorme Konsequenzen für den individuellen Patienten. Nach Apoplex sind 24 – 53% der Patienten auf fremde Hilfe angewiesen, 48% erleiden eine Hemiparese, 22% verlieren ihre Gehfähigkeit, 32% leiden an Depressionen [41].

Darüber hinaus sind auch die gesundheitsökonomischen Auswirkungen erheblich. Anhand des Erlanger Schlaganfallregisters betragen die Kosten für einen Patienten nach erstmalig aufgetretenem, ischämischen Schlaganfall im ersten Jahr etwa 18.500 Euro und in den folgenden Jahren ungefähr 5.500 Euro per anno. Unter Berücksichtigung der zu erwartenden zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung wurden Lebenszeitkosten von etwa 50.500 Euro für jeden Patienten mit erstmalig aufgetretenem Schlaganfall berechnet [22].

Hieraus wird deutlich, welche große Bedeutung die Verhinderung eines Schlaganfalles bei Vorliegen einer relevanten Stenose der A. carotis sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesundheitsökonomie hat.

1.2 Karotisendarteriektomie

Seit den 50er Jahren des vorherigen Jahrhunderts wird die operative Karotisendarteriektomie durchgeführt. Erst Jahre nach ihrer Einführung konnte in randomisierten, multizentrischen Studien die Überlegenheit der chirurgischen Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie hinsichtlich Tod und Schlaganfall sowohl für symptomatische als auch für asymptomatische Patienten aufgezeigt werden [2]. Vor allem das Schlaganfallrisiko wird durch die Operation langfristig signifikant reduziert [9].

Für symptomatische Stenosen sowohl für 70 – 99% als auch von 50 – 69% liegt die evidenzbasierte Empfehlung für eine Thrombendarteriektomie des Grades Ia/A vor,

wobei eine perioperative Schlaganfallrate bzw. Letalität von weniger als 6% gefordert wird. Die chirurgische Versorgung asymptomatischer Stenosierungen von 60 – 99% wird mit einem Grad Ib/A empfohlen. Hier darf die perioperative Komplikationsrate maximal 3% betragen. Damit ist die Karotisendarteriektomie zurzeit der Goldstandard in der Therapie extrakranieller Karotisstenosen [29].

1.3 Karotisangioplastie

Als weniger invasive Alternative zur chirurgischen Therapie, insbesondere für Patienten mit hohem Operationsrisiko, hat sich seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts die perkutane transluminale Karotisangioplastie etabliert.

Multizentrische, randomisierte Studien wie CAVATAS [5] und SAPHIRE [48] sowie Metaanalysen aus verschiedenen randomisierten Studien und Beobachtungsstudien [9] zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Karotisendarteriektomie und Karotisangioplastie bezüglich der 30- Tage- Komplikationsrate für Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod. Die Rate ipsilateraler Schlaganfälle nach drei Jahren unterschied sich in CAVATAS [5] ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Therapiearten.

Jedoch traten bei der Karotisendarteriektomie mehr systemische, vor allem pulmonale Komplikationen auf, und es kam signifikant häufiger zu Hirnnervenläsionen [24, 48]. Daneben war die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer signifikant länger als bei perkutanen Eingriffen [24].

Kürzlich veröffentlichte Langzeitdaten multizentrischer, randomisierter Studien unterstützen die Hypothese der Gleichwertigkeit von Karotisstentangioplastie und Karotisendarteriektomie.

So zeigten die 2- Jahres- Ergebnisse der SPACE- Studie, einer mit fast 1200 Patienten größten Untersuchung bezüglich dieser Fragestellung, keinen signifikanten Unterschied in der Rate ipsilateraler Schlaganfälle nach zwei Jahren und jeglichem periprozeduralen Schlaganfall und Tod. Allerdings reichte die untersuchte Fallzahl nicht aus, um die Äquivalenz beider Therapieformen nachdrücklich zu beweisen [11].

Die ebenfalls im Oktober 2008 veröffentlichten Daten der EVA- 3S- Studie zeigten zwar eine signifikant höhere Rate von Schlaganfall und Tod nach 30 Tagen und ipsilateralen Schlaganfällen nach vier Jahren (11,1% CAS vs. 6,2% CEA, $p = 0,03$), diese Ergebnisse

sind jedoch auf die sehr hohe periprozedurale Komplikationsrate zurückzuführen, die auf mangelnder Erfahrung der Interventionalisten beruhten. Die Langzeitanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens ipsilateraler Schlaganfälle nach diesem Zeitraum [25].

Durch fortlaufende Innovation konnte die Effektivität und Sicherheit der Karotisangioplastie seit ihrer Einführung verbessert werden. So war eine signifikant geringere Restenosierungsrate nach stentgestützter Karotisangioplastie gegenüber einer alleinigen Ballonangioplastie nachzuweisen [26].

Die Erkenntnis, dass die Freisetzung thromboembolischen Materials und die möglicherweise daraus resultierende distale Embolisation von Hirngefäßen die häufigste und schwerwiegendste Komplikation der Angioplastie darstellt, führte zur Entwicklung verschiedener Embolieschutzsysteme. Hierdurch konnte die 30-Tage-Komplikationsrate für Schlaganfall und Tod nach den Ergebnissen von Registern und Metaanalysen gegenüber Eingriffen ohne Verwendung von Protektionssystemen signifikant gesenkt werden [20, 24]. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung liegen allerdings nicht vor.

Verschiedene Untersuchungen bei Hochrisikopatienten bezüglich chirurgischer Therapie, die mittels emboliegeschützter Karotisstentangioplastie behandelt wurden, ergaben ein kumulatives Risiko für Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach Intervention zwischen 5,8 und 8,3% [15, 16, 46]. Jedoch wurde lediglich in der Arbeit von Gray das Risiko für Schlaganfall und Tod ohne Einbeziehung von akutem Myokardinfarkt – hier ist eine Einflussnahme der Protektionssysteme nicht zu erwarten – angegeben, nämlich mit 6,9% [15].

Zusammengefasst entspricht die Datenlage für das interventionelle Vorgehen noch nicht der evidenzbasierten Datenlage für die Karotisendarteriektomie. Unter anderem deswegen sollte die Durchführung von Karotisangioplastien an besondere Bedingungen geknüpft werden. Zum einen müsste die Indikation interdisziplinär durch Zusammenarbeit des Interventionalisten mit einem unabhängigen Neurologen gestellt werden. Letztgenannter sollte auch eine neurologische Untersuchung vor und nach der Intervention durchführen. Ferner ist vom behandelnden Zentrum zu fordern, die von der American Heart Association definierte maximale Komplikationsrate für

asymptomatische Patienten von maximal 3% und für symptomatische Patienten von höchstens 6% nicht zu überschreiten. Schließlich ist zu empfehlen, dass die Daten in einem Register festgehalten werden, um die Indikationsstellung, das interventionelle Vorgehen, das Ergebnis und die Komplikationsraten nachvollziehen und jederzeit überprüfen zu können.

In dem 2006 veröffentlichten Positionspapier nimmt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Stellung zu der Frage der Indikation für Karotisangioplastie. Sie definiert für symptomatische, mindesten 50%ige Stenosen und asymptomatische, mindestens 80%ige Stenosen bei Vorliegen eines erhöhten Operationsrisikos den Empfehlungsgrad IB, für jegliche symptomatische, mindestens 50%ige Stenose den Empfehlungsgrad IIa/C und für Patienten unter 75 Jahren mit asymptomatischer, mindestens 70%iger Stenose den Empfehlungsgrad IIb/C [29].

1.4 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWMRI)

Neben der klinischen- neurologischen Untersuchung vor und nach der Intervention stellt die Durchführung einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWMRI) zur Detektion zerebraler Ischämien nach Eingriffen an den extrakraniellen Hirngefäßen eine weitere Möglichkeit dar, die Sicherheit der verschiedenen Behandlungsmethoden zu kontrollieren. Die DWMRI ist ein Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität [4] zur Identifikation frischer zerebraler Ischämien, die innerhalb weniger Minuten nach ihrem Auftreten mit dieser Untersuchung entdeckt werden können [27, 28]. In ischämischen Regionen entwickelt sich nach einem Gefäßverschluss ein zytotoxisches Ödem. Es kommt zu einer rapiden Abnahme der Protonen- Diffusionskapazität, die durch Addition eines starken Magnetfeldgradientenpulses auf eine reguläre Pulssequenz als hyperintensives Areal detektierbar ist [4]. Dies konnte sowohl experimentell [27, 28] als auch in vivo im Rahmen von Karotisendarteriektomien und perkutanen Angioplastien der hirnversorgenden Gefäße [7, 12, 19, 23] nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität der DWMRI in der Detektion eines akuten Schlaganfalls liegen zwischen 94 und 97% [4].

In verschiedenen Fallstudien wurden DWMRI- Untersuchungen vor und nach emboliegeschützten Karotisstenangioplastien durchgeführt. Hier zeigten sich in 17 – 49% der Fälle neue, nach der Prozedur aufgetretene Hirnischämien. In der Mehrzahl der Fälle blieben diese Ischämien allerdings klinisch stumm [8, 10, 13, 14, 21, 33, 42].

1.5 Ziel der Arbeit

Für die adäquate Überwachung und Behandlung der Patienten nach durchgeführter perkutaner Karotisangioplastie ist es vonnöten, zu wissen, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien haben und ob das Auftreten von zerebralen Ischämien auf die Zeit der Prozedur selbst beschränkt ist, oder ob es sich um einen fortlaufenden Prozess handelt, der sich möglicherweise über Stunden hinzieht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Inzidenz und den zeitlichen Verlauf des Auftretens zerebraler Ischämien nach emboliegeschützter Karotisstenangioplastie mittels sequentieller DWMRI zu untersuchen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum von April 2006 bis Juni 2007 wurden in unserem Zentrum 112 Patienten mittels elektiv geplanter Karotisstenangioplastie unter Verwendung eines zerebralen Protektionssystems behandelt.

Indikation für die katheterinterventionelle Therapie waren entsprechend der Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [29] symptomatische Stenosen mit einem Stenosegrad von mindestens 60% bzw. asymptomatische, mindestens 80%ige Karotisstenosen, wobei der Stenosegrad entweder sonographisch und / oder angiographisch festgelegt wurde (die Kriterien hierfür werden in Abschnitt 2.2 detailliert erläutert).

Die Indikation wurde interdisziplinär durch Zusammenarbeit des interventionell tätigen Kardiologen mit einem unabhängigen Neurologen gestellt.

Bei 58 Patienten, die sich 59 Karotisangioplastien unterzogen, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie vor der Intervention und zu zwei Zeitpunkten nach der Intervention durchgeführt.

Acht der Prozeduren (14%) wurden an symptomatischen, 51 (86%) an asymptomatischen Karotisstenosen vorgenommen.

Die übrigen 54 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen werden: Fehlen der Einverständniserklärung, logistische Probleme während des Aufenthaltes, Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie wie Tragen eines Herzschrittmachers oder Klaustrophobie.

Die wichtigsten Patientencharakteristika sind in der Tabelle 1 im Anhang zusammengefasst.

2.2 Bildgebende Verfahren

Als bildgebende Verfahren zur Sicherung der Indikationsstellung kamen die farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Halsarterien und die Magnetresonanztangiographie zum Einsatz.

Zusätzlich wurde die Stenose während der Prozedur durch den Interventionalisten mittels angiographischer Kriterien beurteilt.

2.2.1 Farbkodierte Duplexsonographie

Für die Quantifizierung von Karotisstenosen hat sich die frequenz- und amplitudengenerierte farbkodierte Duplexsonographie etabliert. Hiermit ist es möglich, durch Bestimmung direkter Parameter wie dem Frequenzspektrum des gepulsten (PW-) Dopplers oder der Messung des minimalen Restlumens im Längs- und Querschnitt Informationen über den Grad der Stenose zu erhalten. Darüber hinaus können auch indirekte Parameter zur Stenosegradbestimmung wie die Änderung der Strömungsgeschwindigkeiten in den prä- oder poststenotischen Gefäßabschnitten herangezogen werden.

Neben der Bestimmung des Stenosegrades sind auch Untersuchungen bezüglich der Plaquemorphologie möglich.

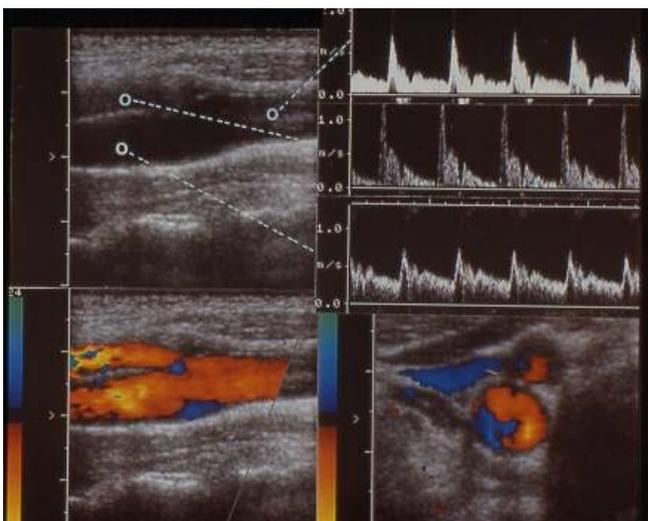


Abb. 1: Doppler- /Duplexsonographie der Teilungsstelle der A. carotis communis in A. carotis interna und externa

Quelle: Med- Update, Online-Fortbildung für Ärzte

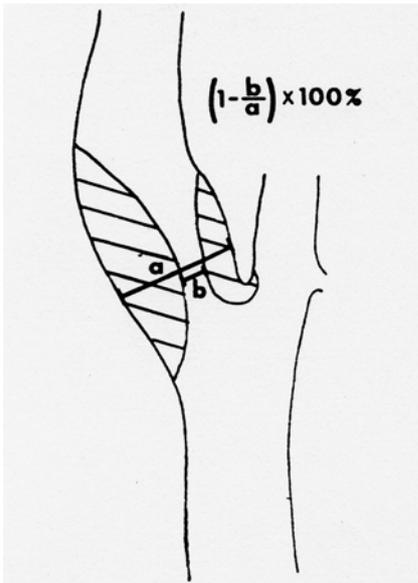


Abb. 2: Bestimmung des in der Duplexsonographie gängigen lokalen Stenosierungsgrades

Quelle: Med- Update, Online-Fortbildung für Ärzte

2.2.2 Magnetresonanztangiographie

Im Vorfeld der Intervention wurde bei allen Patienten eine Magnetresonanztangiographie des Aortenbogens, der supraaortalen und der intrakraniellen Gefäße durchgeführt.

Zielsetzung war es, Details über die Gefäßanatomie, insbesondere des Aortenbogens und des intrazerebralen Kollateralkreislaufes zu erhalten, sowie zusätzliche Informationen über das Ausmaß und die genaue Lokalisation der zu behandelnden Läsion und den Gefäßabschnitt distal der Stenose zu gewinnen.

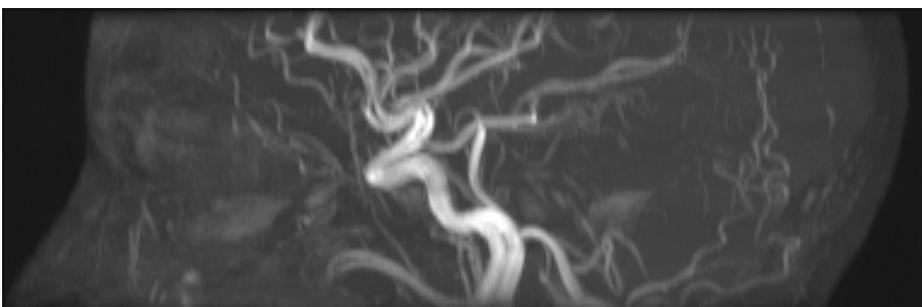


Abb. 3: MR- Angiographie der intrazerebralen Gefäße

Quelle: Röntgenzentrum Hamburg, PD Dr. Sandstede

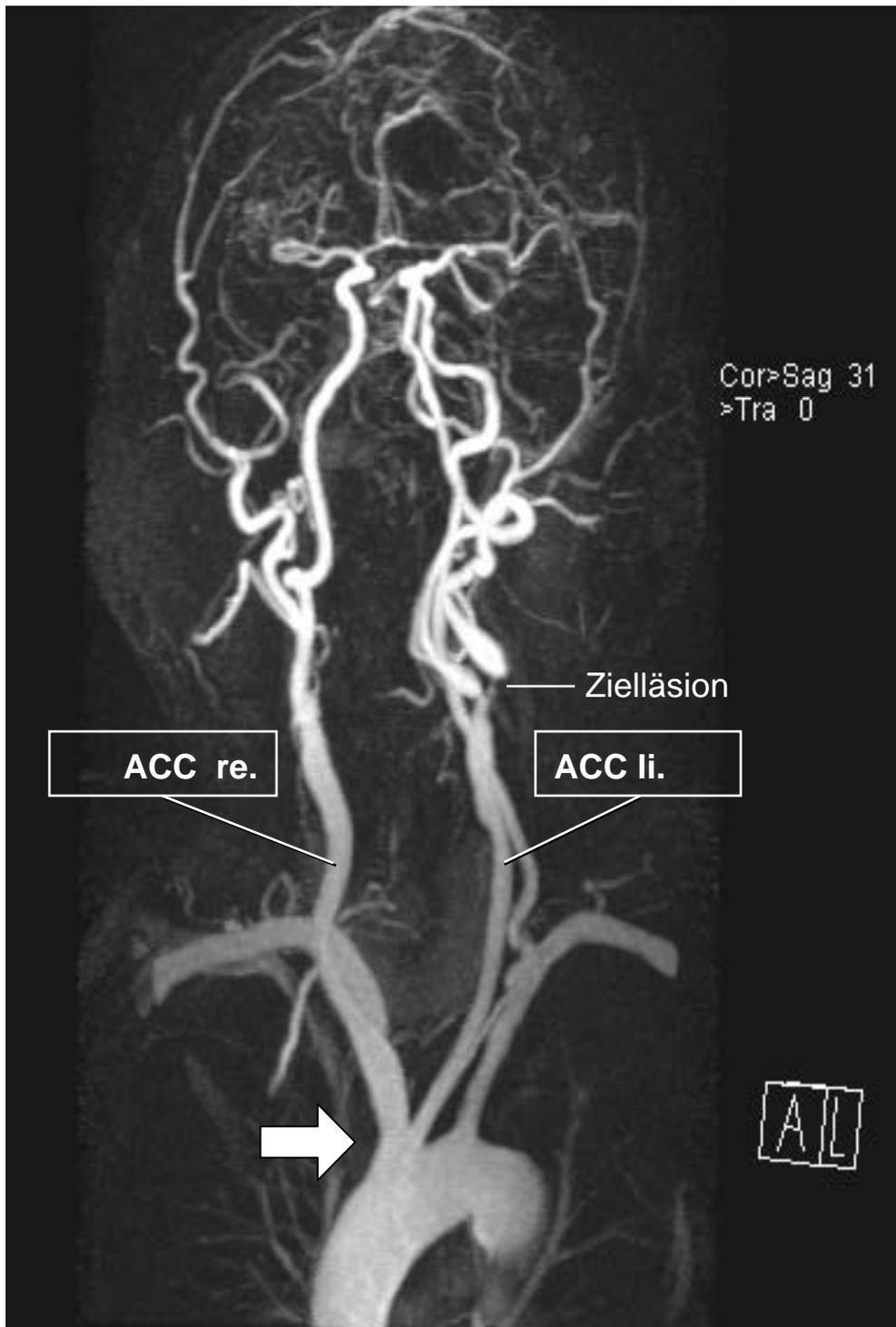


Abb. 4: MR- Angiographie des Aortenbogens und der supraaortalen Äste einschließlich der intrazerebralen Gefäße
Quelle: Röntgenzentrum Hamburg, PD Dr. Sandstede

2.2.3 Invasive Angiographie

Während der Prozedur wurde die Stenose durch den Interventionalisten nach Länge, Stenosierungsgrad und Plaquemorphologie anhand angiographischer Kriterien beurteilt.

2.2.3.1 Distaler Stenosierungsgrad

Der Stenosegrad wurde entsprechend der in der NASCET- Studie für die extrakranielle A. carotis interna verwendeten Kriterien bestimmt. Hier wurde der kleinste Durchmesser des Lumens in Höhe der Stenose mit dem Durchmesser des Lumens distal der Stenose in Beziehung gesetzt [31].

Der so genannte distale Stenosierungsgrad berechnet sich wie folgt:

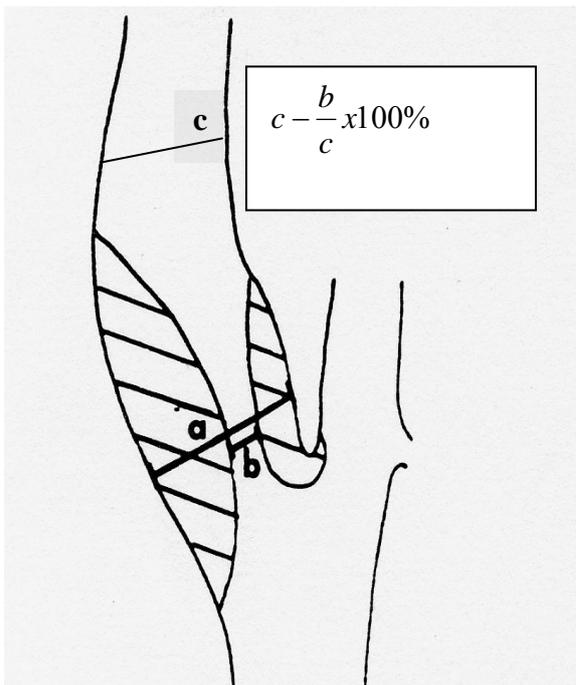


Abb. 5: angiographische Bestimmung distalen Stenosierungsgrades

Quelle: Med- Update, Online-Fortbildung für Ärzte

2.2.3.2 Angiographisch ermittelte Plaquemorphologie

Die Plaquemorphologie wurde nach ihrer Kontur und dem Grad der Verkalkungen beurteilt. Es wurde zwischen vier Verkalkungsgraden und vier Ulzerationstypen unterschieden.



Abb. 6: angiographische Beurteilung der Plaquemorphologie: glatte Stenose, kein Ulkus

2.2.3.2.1 Ulzerationsformen

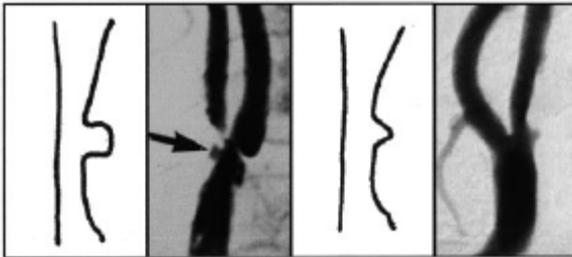


Abb. 7: Ulzeration Typ 1 (Ulkus erscheint lotrecht im Lumen mit parallelen Seiten oder Seiten, die aufeinander zulaufen)

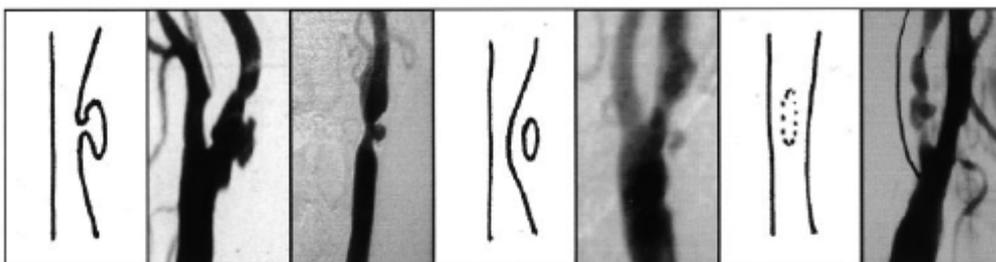


Abb. 8: Ulzeration Typ 2 (Ulkus mit engem Hals (pilzförmig) oder ohne sichtbaren Hals)



Abb. 9: Ulzeration Typ 3 (Ulkus mit proximal gelegenen Hals, größter Teil des Ulkus zeigt nach distal)

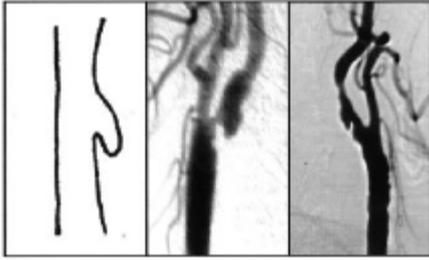


Abb. 10: Ulzeration Typ 4 (Ulkus mit distal gelegenem Hals, größter Teil des Ulkus zeigt nach proximal)
Quelle: Lovett et al., Circulation 2004

2.2.3.2.2 Verkalkungsgrade

Mögliche Verkalkungen der Gefäßwände wurden anhand ihres angiographisch beurteilten Ausmaßes in verschiedene Grade eingeteilt, wobei die Abwesenheit von Verkalkungen mit dem Verkalkungsgrad 0 bezeichnet wurde. Ein Verkalkungsgrad 1 wurde als leicht verkalkt mit einzelnen kleinen Herden definiert, ein Grad 2 als mäßig verkalkt und schließlich ein Verkalkungsgrad 3 als stark verkalkt mit großen konfluierenden Herden.

2.3 Neurologische Untersuchung

Bei jedem Patienten wurde im Vorfeld eine neurologische Untersuchung durchgeführt, um die Indikation zur interventionellen Therapie interdisziplinär in Zusammenarbeit mit dem interventionell tätigen Kardiologen zu stellen.

Teil dieser Untersuchung war die neurologische Befunderhebung anhand der „National Institute of Health Stroke Scale“, NIHSS [30]. Diese Skala gliedert sich in verschiedene Abschnitte, wobei die erreichten Punktwerte der einzelnen Abschnitte summiert werden. Je höher die Punktzahl, desto größer das neurologische Defizit. Die neurologische Befunderhebung anhand des NIHSS ist im Anhang in Abbildung 19 im Detail erläutert.

Die neurologische Untersuchung wurde nach erfolgter Angioplastie wiederholt.

2.4 Karotisstentangioplastie

Die Karotisstentangioplastie erfolgte über einen transfemoralen Zugang. Alle Patienten erhielten eine körperrgewichtsadaptierte Bolusinjektion von Heparin (5000 – 7500 IE). Mittels einer langen, 6 oder 7 French Schleuse (Shuttle-SL, Cook Medical Inc., Bloomington, IN) wurde die A. carotis communis sondiert, um durch Kontrastmittelinjektion die extra- und intrakraniellen Gefäßstrukturen darzustellen.



Abb. 11: angiographische Darstellung der zu behandelnden Gefäßläsion mittels Kontrastmittelinjektion

In der Mehrzahl der Interventionen wurde ein Filterdevice als flusserhaltendes Protektionssystem gewählt (meist (n = 55) Emboshield BareWire Embolic Protection System, Abbott Vascular, Abbott Park, IL), welches distal der Stenose platziert wurde. Okkludierende Protektionssysteme wie ein distaler Ballon (n = 3, GuardWire, Medtronic Inc., Minneapolis, MN) oder ein proximales „flow- blockage“ System (n = 1, Mo.Ma, Invatec s. r. l., Roncadelle, Italien) blieben Fällen mit angiographischen Besonderheiten wie mehr als 20 mm Länge bei mehr als 90%iger Stenosierung (GuardWire) oder äußerst stark gewundene Gefäße (Mo.Ma) vorbehalten. Nach Positionierung der Protektionssystems erfolgte eine Vordilatation in Fällen von hohem Verkalkungsgrad oder mehr als 90%iger Stenose. Schließlich wurde der Stent platziert und freigesetzt. Hier kam vor allem er selbstexpandierende Acculink Carotid Stent (Abbott Vascular) zum Einsatz (n = 54).

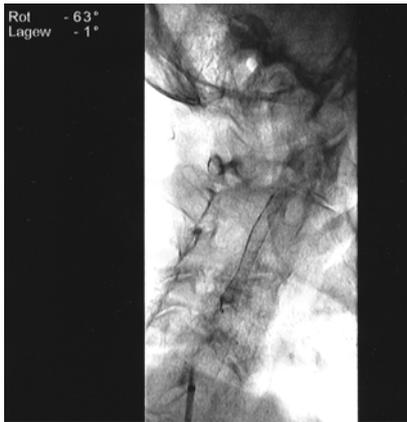


Abb. 12: freigesetzter Stent im Bereich der A. carotis interna

Alle gestenteten Läsionen wurden mit einem Ballonkatheter nachdilatiert, welcher im Durchmesser 0,5 – 1,0 mm kleiner war als der Referenzdurchmesser des Gefäßes.

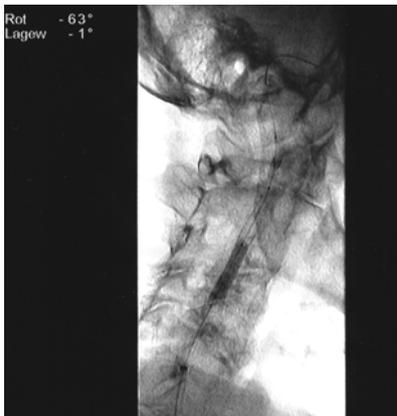


Abb. 13: Nachdilataion der gestenteten Läsion mittels Ballonkatheter

Nach Entfernen des Protektionssystems erfolgte eine abschließende Darstellung der Karotiden und der intrakraniellen Gefäße.

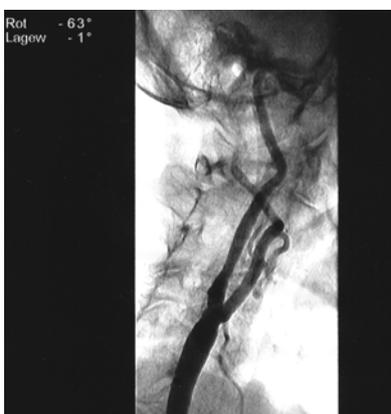


Abb. 14: abschließende Darstellung der extrakraniellen Gefäßabschnitte

Alle Patienten wurden entweder mit Clopidogrel (75 mg / Tag) und Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg / Tag) für mindestens drei Tage vorbehandelt oder erhielten eine Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel per os und / oder einen intravenösen Bolus von 500 mg ASS direkt vor der Intervention. Nach erfolgter Stentimplantation erhielten alle Patienten für vier Wochen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mittels 75 mg Clopidogrel und 100 mg ASS pro Tag, gefolgt von einer dauerhaften Monotherapie von ASS (100 mg / Tag).

2.5 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Aufnahmen des Zerebrums mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie wurden unter Verwendung eines 1,5 Tesla Ganzkörpersystems (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) innerhalb von 24 Stunden vor und zu zwei Zeitpunkten nach Intervention durchgeführt: Die erste erfolgte nach 3,5 +/- 1,8 Stunden (t_1), die zweite nach 18 +/- 3,1 Stunden (t_2). Die DWMRI- Bildgebung setzt sich zusammen aus einer diffusionsgewichteten echoplanaren Bildsequenz ($b = 1000 \text{ mm}^2 / \text{s}$, TR 2900 ms, TE 84 ms) in axialer Bildrichtung, in die simultan Diffusionsgradienten in allen drei Achsen eingespeist werden. In ischämischem Hirngewebe entwickelt sich innerhalb von Minuten nach Gefäßverschluss ein zytotoxisches Ödem und es kommt zu einer rapiden Abnahme der Diffusionskapazität für Protonen. Diese reduzierte Diffusionskapazität ist durch die o. g. Gradienten nachweisbar. In den Aufnahmen erscheinen akute Ischämien mit reduzierter Protonen-Diffusionskapazität als hyperintense (helle) Areale, die sich gegen den dunkleren Hintergrund normalen Hirngewebes abgrenzen. Durch die Einspeisung der Gradientenpulse in allen drei Achsen ist der Nachweis auch kleinster Läsionen mit einer hohen Sensitivität möglich. Sensitivität und Spezifität der DWMRI in der Detektion eines akuten Schlaganfalls liegen zwischen 94 und 97% [4].

Die Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Radiologen befundet. In den Fällen, in denen ischämische Herde zum ersten Mal in der zweiten Bildgebung t_2 nach Intervention auffielen, wurde die Befundung der t_1 - Aufnahmen wiederholt, um das Nichtvorhandensein ischämischer Herde in der ersten Aufnahme zu verifizieren.

Die hyperintensiven Läsionen wurden anhand ihrer Zahl, Lokalisation und Größe beschrieben. Eine ipsilaterale Lokalisation wurde definiert als Herdbefund im Bereich

des Versorgungsgebiets der behandelten Zielläsion, alle anderen als nicht- ipsilateral. Für die Festlegung der Größe der jeweiligen Herde wurden diese manuell markiert, die Berechnung der Fläche wurde automatisch vom System ausgeführt. Die Fläche wurde schließlich als mittlere Fläche pro Patient, maximale Fläche (Fläche des größten Herdes) und totale Fläche (Summe aller identifizierten Herde) angegeben.

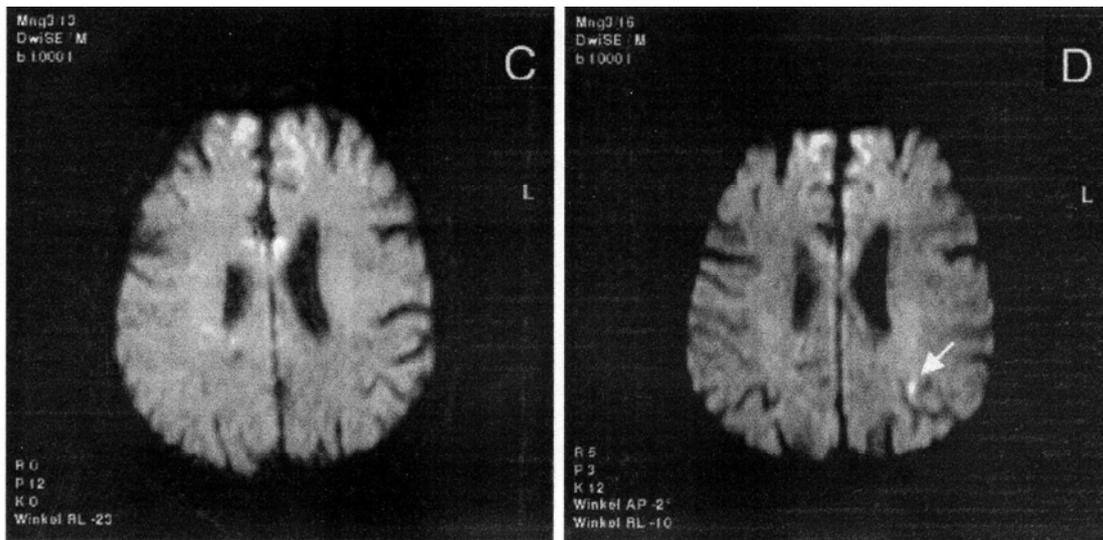


Abb. 15: DWMRI zum Zeitpunkt t_1 (C) und t_2 (D) nach CAS, späte zerebrale ischämische Läsion zum Zeitpunkt t_2 (Pfeil)

Quelle: Röntgenzentrum Hamburg, PD Dr. Sandstede

2.6 Statistik

Kontinuierliche Variable sind beschrieben durch ihr Mittelwert $+ / - 1$ Standardabweichung oder, wenn angemessen, durch ihren Median und „interquartilen“ Rang. Nominale Variable sind beschrieben durch Zählung und Perzentilen. Exakte 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden anhand der binominalen Verteilung berechnet. „Gruppen-,“ Differenzen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden verglichen mithilfe des Mann-Whitney U Test. Vergleiche zwischen nominalen Variablen wurden beschrieben mittels des Fishers Exakt Test. Die Analyse bedient sich des StatView 4,5 Software Package (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA). Ein p-Wert von $> 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Prozeduren

Alle 59 Karotisangioplastien waren erfolgreich, wobei die Dauer der Eingriffe im Mittel 28 +/- 12 Minuten betrug. Die Prozeduren wurden sämtlich emboliegeschützt durchgeführt. Die Protektionssysteme verweilten im Mittel 4,8 Minuten im Gefäß. Meist verwendetes Protektionssystem war der distal der Läsion positionierte Filter (n = 55, 93%). In drei Fällen lagen Läsionen von mehr als 20 mm Länge und einem Stenosierungsgrad von mehr als 90% vor, so dass hier alternativ die distale Ballonokklusion verwendet wurde. Ein proximales Gefäßverschlussystem fand in einem Fall Verwendung. Hier handelte es sich um ein stark gewundenes Gefäß, welches ein Vorführen eines anderen Protektionssystems unmöglich machte.

Relevante Charakteristika bezüglich der Prozeduren sind tabellarisch im Anhang aufgeführt (Tabelle 1).

3.2 Läsionscharakteristika

In den meisten Fällen wurden neu aufgetretene Stenosen (n = 57, 97%) behandelt. Zwei Eingriffe erfolgten an In- Stent- Restenosen.

Die zu behandelnde Läsionen waren in 46% (n = 27) der Fälle im Bereich der linken A. carotis interna gelegen.

Die Länge der Stenosen betrug 15 +/- 6 mm, der Stenosierungsgrad im Mittel 80%. Die Mehrzahl der Stenosen war exzentrisch gelegen (n = 54, 92%), etwa die Hälfte der Läsionen zeigte Ulzerationen (n = 25, 44%) und Verkalkungen (n = 33, 56%).

Acht der 59 Karotisstenosen hatten in den letzten sechs Monaten vor Intervention zu einer neurologischen Symptomatik geführt. Die verbleibenden 51 Eingriffe wurden an asymptomatischen Läsionen durchgeführt.

Relevante Läsionscharakteristika sind ebenfalls tabellarisch im Anhang aufgeführt (Tabelle 1).

3.3 Patientencharakteristika

Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt, wobei der Anteil von über 75jährigen bei 27% (n = 16) lag. In 67% der Fälle (n = 40) wurden männliche Patienten behandelt. Etwa ein Drittel (n = 18, 30%), waren Diabetiker, nahezu alle Patienten (n = 53, 91%) litten an arteriellem Hypertonus. Eine Fettstoffwechselstörung war bei 72% (n = 42) vorhanden, bei etwa der Hälfte der Patienten (n = 32, 55%) lag eine positive Anamnese für Nikotin vor. Bilaterale Karotisstenosierungen waren bei 17 Patienten (29%) zu finden.

Relevante Charakteristika der Patienten sind tabellarisch im Anhang beschrieben (Tabelle 1).

3.4 Neurologische Komplikationen nach erfolgter Intervention

Neurologische Komplikationen konnten bei keinem der Patienten während oder innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention beobachtet werden.

3.5 Ergebnisse der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWMRI)

Keine der vor der Intervention durchgeführten DWMRI zeigte frische Hirnischämien. Die erste postinterventionelle DWMRI erfolgte im Mittel nach 3,5 +/- 1,8 Stunden (t_1). Hier zeigten sich in 12 von 59 Fällen (20,3%, 95%-KI 11,0% - 32,8%) neue hyperintense Läsionen.

Die zweite DWMRI wurde im Mittel 18 +/- 3,1 Stunden nach der Intervention durchgeführt (t_2). Hier konnten neue ischämische Herde in sieben Fällen (11,9%, 95%-KI 4,9% - 22,9%) beobachtet werden. Darüber hinaus zeigten sich in drei Fällen (5,1%, 95%-KI 1,1% - 14,2%) zusätzliche Läsionen bei Patienten, deren erstes DWMRI nach Intervention zum Zeitpunkt t_1 bereits positiv für frische Ischämien ausgefallen war. Zusammengefasst konnten in den zum Zeitpunkt t_2 durchgeführten DWMRI in zehn Fällen (17%, 95%-KI 8,4% - 29,0%) neue oder zusätzliche ischämische Herde nachgewiesen werden.

Hieraus resultiert eine kumulierte Inzidenz frischer zerebraler Ischämien nach 18 +/- 3,1 Stunden von 32,2% (19 Fälle, 95%- KI 20,6% - 45,6%).

Die bildliche Darstellung in Form eines Flussdiagramms erfolgt im Anhang (Abbildung 20).

3.6 Patientencharakteristika und positive DWMRI- Befunde

Basierend auf oben genannten Patientencharakteristika wurden Subgruppen gebildet und die Inzidenz neuer ischämischer Herde bezüglich dieser Subgruppen bestimmt. Eingang in die Analyse fanden das Geschlecht, ein Alter unter 75 Jahren bzw. 75 Jahre und älter, das Vorliegen eines Diabetes oder einer Hyperlipoproteinämie und eine positive Anamnese für Nikotin. Detaillierte Ergebnisse hierzu sind aus Tabelle 2 im Anhang ersichtlich.

Schließlich erfolgte eine Differenzierung in kumulative Inzidenz neuer ischämischer Herde zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 sowie die Inzidenz später, d. h. erstmals bzw. zusätzlich zum Zeitpunkt t_2 aufgetretener Läsionen.

Für Diabetiker konnte gegenüber Nicht- Diabetikern eine tendenziell höhere kumulative Inzidenz ischämischer Herde beobachtet werden (50% für Diabetiker gegen 24% für Nicht- Diabetiker), wobei keine Signifikanz erreicht wurde ($p = 0,072$).

Für keine andere Subgruppe konnte, weder für die kumulative Inzidenz neuer Ischämien noch für die Inzidenz später ischämischer Herde, ein Einfluss erkannt werden.

3.7 Läsionscharakteristika und positive DWMRI- Befunde

Ebenfalls gab es in der Subgruppenanalyse bezüglich bestimmter Läsionscharakteristika wie dem Vorliegen von Ulzerationen oder Verkalkungen keinen Unterschied in der Inzidenz von ischämischen Herden zu beobachten.

Ein Einfluss von symptomatischen Karotisstenosen auf die Inzidenz neuer ischämischer Herde gegenüber asymptomatischen Stenosen konnte ebenfalls nicht gefunden werden. Auch hier sind detaillierte Ergebnisse in Tabelle 2 im Anhang aufgeführt.

3.8 Lokalisation der zerebralen Ischämien im zeitlichen Verlauf

Alle ischämischen Herde, die zum Zeitpunkt t_1 entdeckt wurden, waren ipsilateral lokalisiert, d. h. im Bereich des Versorgungsgebiets der behandelten Zielläsion.

Ein anderes Bild ergibt sich bei den späten, also neuen oder zusätzlichen Läsionen, die zum Zeitpunkt t_2 erstmals beobachtet wurden. Diese waren nur in sechs von zehn DWMRI ausschließlich ipsilateral zu beobachten. In drei Fällen waren sie exklusiv im non- ipsilateralen Gebiet lokalisiert, und im verbleibenden konnten neue ischämische Herde sowohl ipsilateral als auch non- ipsilateral gefunden werden. Zusammengefasst waren in vier von zehn DWMRI non- ipsilaterale Ischämien zu beobachten (40%, 95%-KI 12,2% - 73,8%).

Von diesen vier Eingriffen wurden je zwei an der rechten und zwei an der linken A. carotis interna durchgeführt. In den beiden Fällen der linken A. carotis interna waren Besonderheiten in der Gefäßanatomie zu beobachten. So war der Ursprung der A. carotis communis bei einem Patienten sehr nah am Abgang des Tr. Brachiocephalicus gelegen, und im anderen Fall ging das Gefäß direkt aus diesem ab (Abbildung 21).

3.9 Anzahl und Fläche der zerebralen ischämischen Herde

Insgesamt wurden 31 DWMRI- Aufnahmen ausgewertet, in denen neue Ischämien beobachtet wurden, davon zwölf positive DWMRI zum Zeitpunkt t_1 und 19 positive DWMRI zum Zeitpunkt t_2 .

Die Zahl der ischämischen Herde bewegte sich von eins bis fünf bei einem Median von 1, sowohl zum Zeitpunkt t_1 als auch zum Zeitpunkt t_2 .

Die Gesamtfläche der ischämischen Herde rangierte zwischen 3 und 94 mm². Zum Zeitpunkt t_1 lag der Median der Gesamtfläche der ischämischen Läsionen bei 29 mm², zum Zeitpunkt t_2 bei 42 mm².

Der Median der maximalen Fläche eines Herdes betrug 29 mm² (t_1) bzw. 38 mm² (t_2), die mittlere Fläche der einzelnen Herde 29 mm² (t_1) bzw. 37 mm² (t_2).

Diese Daten sind im Anhang tabellarisch aufgeführt (Tabelle 3).

3.10 Patientencharakteristika und Anzahl bzw. Fläche der zerebralen ischämischen Herde

Bei fünf von 16 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (31%) wurden mehrere Herde beobachtet, aber nur bei drei von 42 Patienten unter 75 Jahren (7%). Der Einfluss des Alters der Patienten auf das Auftreten mehrerer Herde war statistisch signifikant ($p = 0,0278$).

Für kein anderes Charakteristikum konnte ein Einfluss auf Anzahl oder Größe der zerebralen Ischämien gefunden werden.

3.11 Läsionscharakteristika und Anzahl bzw. Fläche der zerebralen ischämischen Herde

Eine Tendenz zu häufigerem Auftreten mehrerer Herde war bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosierungen zu beobachten. Hier traten in drei von acht Fällen (38%) mehrere Herde auf, dagegen bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen nur in fünf von 51 Fällen (10%). Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,0678$).

Das Vorhandensein symptomatischer Karotisstenosen war in Bezug auf die Fläche der ischämischen Herde der einzig Einfluss nehmende Faktor. Die mittlere Fläche der ischämischen Herde war bei Patienten mit symptomatischen Stenosen mit 48 mm² signifikant größer als bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen (31 mm², $p = 0,0205$).

4 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

1. Diabetiker hatten eine tendenziell höhere Inzidenz neuer zerebraler Ischämien, und bei älteren Patienten fanden sich signifikant häufiger mehrere Herde. Die Behandlung symptomatischer Karotisstenosierungen führte zu Herden mit signifikant größerer Fläche und zeigte daneben eine Tendenz zu einem Auftreten mehrerer ischämischer Läsionen.

2. In vorliegender Arbeit wurden zwei diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographien nach erfolgter Intervention durchgeführt, die erste nach 3,5 +/- 1,8 Stunden (t_1) und eine zweite nach 18 +/- 3,1 Stunden (t_2). Die Inzidenz neuer ischämischer Herde betrug zum Zeitpunkt t_1 20% (zwölf von 59) und zum Zeitpunkt t_2 17% (zehn von 59). Die kumulative Inzidenz neuer zerebraler Ischämien bezogen auf die Zeitpunkte t_1 und t_2 betrug 32% (19 von 59). Dieses kumulative Ergebnis ist vergleichbar mit den in vorangehenden Untersuchungen beobachteten Inzidenzen von 17 – 49% [8, 10, 13, 14, 21, 33, 42].

4.1 Einfluss von Patienten- und Läsionscharakteristika auf Inzidenz, Anzahl und Fläche der ischämischen Herde

In der Analyse bezüglich des Einflusses von Patientencharakteristika auf die Häufigkeit zerebraler Ischämien konnte lediglich für das Vorliegen eines Diabetes mellitus gegenüber Nicht-Diabetikern eine tendenziell höhere Inzidenz beobachtet werden.

Auch Poppert et al. fanden für Diabetiker ein signifikant höheres Risiko für im DWMRI nachweisbare zerebrale Ischämien nach invasiver Therapie von Stenosen der A. carotis interna [34]. Dagegen war in der Studie von Pinero et al. keinerlei Einfluss von Patientencharakteristika auf die Inzidenz ischämischer Herde zu erkennen [33].

Dieser Widerspruch ist durch Vergleich der Patientencharakteristika nicht zu erklären. Der Anteil diabetischer Patienten in der Arbeit von Pinero war mit 49% deutlich höher als der in vorliegender Arbeit (29%). Möglicherweise spielen in unserer Untersuchung

vergleichsweise häufiger vorliegende Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus (78% vs. 91%), Hyperlipoproteinämie (61% vs. 72%) oder positive Anamnese für Nikotin (50% vs. 55%) eine Rolle als potenzierende Faktoren. In unseren Ergebnissen ist allerdings keine statistische Signifikanz, sondern nur eine Tendenz zu häufigerem Auftreten ischämischer Läsionen bei Diabetikern zu beobachten ($p = 0,072$). Daher ist der Widerspruch am ehesten durch die im Vergleich zur Arbeit von Pinero mit 162 behandelten Patienten relativ kleine Fallzahl von 59 zu erklären.

Bezogen auf Läsionscharakteristika wurden in dieser Untersuchung weder für Ulzerationen noch für Verkalkungen signifikante Unterschiede für das Auftreten neuer Ischämien gefunden, ebenso nicht für symptomatische gegenüber asymptomatischen Stenosen.

Diese Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen. So konnten weder Kastrup et al. [21] noch Pinero et al. [33] einen Einfluss verschiedener Läsionstypen auf die Inzidenz ischämischer Läsionen nachweisen. Auch in einer Untersuchung aus unserer eigenen Arbeitsgruppe [42] fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz ischämischer Herde bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosierungen gegenüber denen mit asymptomatischen Stenosen.

Die Zahl der ischämischen Herde rangierte pro Fall in der vorliegenden Studie von 1 bis 5 bei einem Median von 1, sowohl zum Zeitpunkt t_1 als auch t_2 .

Auch in anderen Untersuchungen bewegte sich die Anzahl ischämischer Herde pro Patient um einem Median von 1 [8, 10, 21]. Dagegen lag der Median in der Studie von Rapp et al. [38] bei 4 Herden.

Die Gesamtfläche der ischämischen Herde in unserer Arbeit betrug zwischen 3 und 94 mm². Zum Zeitpunkt t_1 lag der Median der Gesamtfläche der ischämischen Läsionen bei 29 mm², zum Zeitpunkt t_2 bei 42 mm². Der Median der maximalen Fläche eines Herdes betrug 29 mm² (t_1) bzw. 38 mm² (t_2), die mittlere Fläche der einzelnen Herde 29 mm² (t_1) bzw. 37 mm² (t_2).

Die geometrische Beschreibung der zerebralen Läsionen in vorangegangenen Arbeiten war nicht einheitlich. Flach et al. beschrieben ischämische Herde anhand ihres Volumens in cm³. Das mittlere Volumen der einzelnen Herde betrug hier 0,52 cm³, das mittlere Gesamtvolumen aller ischämischen Herde 1,74 cm³ [13]. Andere

Arbeitsgruppen bevorzugten die eindimensionale Messung mittels Angabe des Durchmessers der einzelnen Herde, wobei dieser meist kleiner als 10 mm angegeben wurde [8, 10, 21, 33]. Durch die unterschiedliche Geometrie der zerebralen Läsionen, die sich in der zweidimensionalen Ebene als Ellipse oder Kreis, in der dreidimensionalen Ebene als Ellipsoid oder Kugel darstellen, sind die Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten nicht direkt miteinander vergleichbar. Es fehlen Angaben zu Variablen, die in die Berechnung von Flächen und Volumina einfließen.

In der Arbeit von Schlüter et al. [42] wurden die ischämischen Läsionen ebenfalls in ihrer Fläche beschrieben. Die Gesamtfläche betrug zwischen 7,9 und 84,5 mm², wobei hier die größte Gesamtfläche von 84,5 mm² bei einem Patienten mit einem major stroke als Komplikation nach erfolgter Angioplastie zu messen war. Diese Fläche war fast doppelt so groß wie die größte Gesamtfläche ischämischer Herde bei Patienten ohne neurologische Komplikation mit 43,0 mm². Die DWMRI wurde hier innerhalb 24 Stunden nach emboliegeschützter Karotisstenangioplastie durchgeführt. Die Ergebnisse sind also mit unseren Ergebnissen zum Zeitpunkt *t2* direkt vergleichbar. Die Fläche der einzelnen Läsionen betrug zwischen 2,4 und 108,0 mm², ausgenommen des Patienten mit neurologischer Komplikation nach Intervention zwischen 2,4 und 55,0 mm², wobei die mittlere Fläche mit 18,0 mm² angegeben wurde.

Die größere Fläche der einzelnen Herde in vorliegender Arbeit ist methodisch nicht zu erklären, vor allem wurden in der Mehrzahl der Fälle die gleichen Filterschutzsysteme mit entsprechenden Porengrößen verwendet. Ein Erklärungsversuch ist, dass die Herde mit größerer Fläche im non- ipsilateralen Versorgungsgebiet auftraten, das nicht mit einem Embolieprotektionssystem geschützt war. Dies konnte bereits in der Arbeit von Schlüter beobachtet werden. Hier waren sowohl die ischämischen Läsionen mit der größten Gesamtfläche als auch die mit der größten einzelnen Fläche im non- ipsilateralen Versorgungsgebiet gelegen. In vorliegender Arbeit hat der größte non- ipsilateral gelegene Herd mit 0,94 mm² im Vergleich zum größten ipsilateral gelegenen Einzelherd mit 0,68 mm² eine fast eineinhalbfach größere Fläche, allerdings ist die Gesamtfläche mit 40,2 mm² im non- ipsilateralen Versorgungsgebiet mit der im ipsilateralen mit 42,8 mm² vergleichbar.

In dieser Studie wurden bei fünf von 16 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter (31%) mehrere Herde beobachtet, aber nur bei drei von 42 Patienten unter 75 Jahren (7%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Der Befund entspricht den

Ergebnissen einer anderen Arbeit, in der ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten mehrerer Herde bei Patienten höheren Alters festgestellt wurde [10]. Möglicherweise hängen die Ergebnisse mit der fortgeschrittenen Atherosklerose bei älteren Patienten zusammen.

Mehrere Herde traten bei 38% der Patienten mit symptomatischen Karotisstenosierungen, dagegen nur bei 10% der Patienten mit asymptomatischen Stenosen auf. Dieser Unterschied erreichte das Signifikanzniveau nicht ($p = 0,0678$). Allerdings war die mittlere Fläche der ischämischen Herde bei Patienten mit symptomatischen Stenosen mit 48 mm^2 signifikant größer als bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen (31 mm^2 , $p = 0,0205$). Die Ursache hierfür ist möglicherweise in ulzerierten Plaques und thromboembolischen Auflagerungen zu suchen, die bei symptomatischen Stenosen häufiger anzutreffen sind [1, 32] und deren Nachweis mit der Angiographie nicht immer eindeutig gelingt.

4.2 Zeitlicher Verlauf

4.2.1 Frühe zerebrale Ischämien

Die zerebralen Ischämien, die zum Zeitpunkt t_1 in den diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographien nachgewiesen wurden, sind am ehesten durch Thromboembolien verursacht, die im Verlauf der Intervention selbst oder kurz danach entstehen. Der wahrscheinlichste Mechanismus ist die Loslösung atherosklerotischen oder thrombotischen Materials während einer oder mehrerer der einzelnen Phasen der Prozedur. Dafür kommen in Betracht: die Positionierung der Schleuse in der A. carotis communis, die Passage der stenosierenden Läsion und Platzierung der distalen Embolieschutzsystems oder der Durchfluss von Partikeln durch den Filter während der Prozedur, die kleiner als die Porengröße des Filters sind. Andere mögliche Ursachen sind eine der Gefäßwand nicht ganz anliegender Filter, etwaiger Verlust von Teilchen beim Einziehen des Filters oder die Freisetzung atherosklerotischen Materials aus den Stentmaschen. Im Falle der Verwendung eines Ballonokklusionssystems kommt noch die inkomplette Aspiration von freigesetzten Teilchen nach Stenting in Betracht.

Rosenkranz et al. versuchten, mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) Mikroembolisationen während zerebraler Angiographie und Angioplastie aufzudecken und sie den einzelnen Schritten der Prozedur zuzuordnen. Sie identifizierten vor allem die Phasen der Stentfreisetzung und der Ballondilatation als besonders riskant für distale Embolisationen [40].

Allerdings wurde mittels der transkraniellen Dopplersonographie auch beobachtet, dass es sich bei den im Rahmen von Karotisangiographien und Karotisangioplastien freigesetzten Emboli sowohl um solide als auch gasförmige Emboli handelt [3, 40]. In letzterer Untersuchung war sogar die Mehrzahl (81%) der Emboli gasförmig [40]. Diese gasförmigen Emboli entstehen während der Kontrastmittelinjektion bzw. während des Spülens der Katheter.

4.2.2 Späte zerebrale Ischämien

Wesentliches Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit ist der Nachweis, dass der Prozess der Embolisierung nach geschützter Karotisangioplastie nicht auf die Intervention selbst beschränkt ist, sondern sich in einem zeitlichen Rahmen von mindestens 18 Stunden nach Beendigung der Prozedur fortsetzt. Rapp et al. berichteten in ihrer im März 2007 publizierten Studie erstmals über das Phänomen solcher späten Embolisationen [38]. Hier wurden zu einem Zeitpunkt t_1 (1 -2 Stunden nach Prozedur) in 9% der Fälle neue zerebrale Ischämien aufgedeckt und zu einem Zeitpunkt t_2 (48 Stunden nach Prozedur) in 78%.

Der Mechanismus dieser späten Embolisationen konnte bisher nicht geklärt werden. Bendszus et al., die den Einfluss einer fortlaufenden systemischen Heparin-gabe während Karotisangiographie auf die Inzidenz von im DWMRI nachgewiesenen zerebralen Ischämien untersuchten [3], fanden in der Heparin-gruppe gegenüber einer Kontrollgruppe, in der eine konventionelle Angiographie durchgeführt wurde, eine signifikant kleinere Anzahl zerebraler Läsionen. Mit zunehmender Dauer der Eingriffe wurde der protektive Effekt der fortlaufenden systemischen Heparinisierung sogar immer deutlicher. Daten zum Effekt einer fortlaufenden Heparinisierung nach Karotisstentimplantation liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Man kann über den Mechanismus der späten Embolisierung in der vorliegenden Arbeit spekulieren, dass atherosklerotisches Material noch über Stunden nach erfolgter Prozedur durch die Stentmaschen freigesetzt wird. Ferner muss diskutiert werden, ob während der Kathetermanipulation Läsionen an der Gefäßwand des Aortenbogens und / oder den Abgängen der hirnversorgenden Halsarterien gesetzt werden. Diese können, wenn die Heparinwirkung Stunden nach der Prozedur abgeklungen ist, zu thrombotischen Ablagerungen führen und Ausgangspunkt für zerebrale Embolien sein.

Arbeiten, die die Inzidenz von im DWMRI nachweisbaren Ischämien sowohl nach koronarer Bypassoperation als auch nach Koronarangiographie bzw. Koronarangioplastie untersuchten, stützen die Vermutung, dass atherosklerotisches Material aus Gefäßgebieten außerhalb der hirnversorgenden Arterien freigesetzt wird. So beschrieben Restrepo et al. in vier von 13 Fällen (31%) neu aufgetretene zerebrale Ischämien nach Bypassoperation [39]. In einer Arbeit von Büsing et al., die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographien nach Koronarangiographie bzw. Koronarangioplastie durchführten, zeigten sich in sieben von 48 Fällen (15%) neue, nach der Prozedur aufgetretene zerebrale Ischämien. Diese waren vorrangig in den Versorgungsgebieten der Karotiden zu finden. In zwei Fällen wurden allerdings auch Läsionen im vertebrobasilären Versorgungsgebiet nachgewiesen. Bezüglich der Verteilung in links- oder rechtshirnige Befunde fand sich erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied [6].

Bemerkenswert in der vorliegenden Arbeit und diese Hypothese unterstützend ist, dass non- ipsilaterale Läsionen nur in der zweiten postinterventionellen diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie nach 18 +/- 3,1 Stunden beobachtet wurden. Die Inzidenz non- ipsilateraler Herde von 40% (vier von zehn) ist allerdings mit einem sehr großen 95%- Konfidenzintervall von 12,2% - 73,8% verbunden. Andere Studien mit vergleichbaren Fallzahlen fanden einen Anteil non- ipsilateraler Herde von 14% [18] bzw. non- ipsilaterale Herde in 37% der Fälle [10]. In einer weiteren Untersuchung mit einer wesentlich größeren Fallzahl [33] wurden non- ipsilaterale Ischämien in 32% der Fälle beobachtet, wobei hier Angaben zum 95%- Konfidenzintervall fehlen.

Obwohl es denkbar wäre, dass die späten ipsilateralen Läsionen durch die Manipulation im Bereich der A. carotis interna selbst verursacht werden, so z. B. durch eine späte

Freisetzung atherosklerotischen Materials durch die Stentmaschen, lässt das annähernde Verhältnis von 60% ipsilateraler und 40% non- ipsilateraler Herde einen anderen Mechanismus der späten Embolisationen, nämlich den oben beschriebenen, vermuten. Hiernach werden während der Kathetermanipulation Läsionen an den Wänden des Aortenbogens und / oder der Abgänge der hirnversorgenden Gefäße gesetzt, die nach Abklingen der Heparinwirkung zu thrombotischen Ablagerungen führen und Ausgangspunkt für zerebrale Embolien sein können. Mit non- ipsilateralen Embolien in die rechte Hirnhälfte bei Intervention an der linken A. carotis interna ist besonders in den Fällen zu rechnen, in denen die linke A. carotis communis ihren Ursprung in unmittelbarer Nähe des Tr. Brachiocephalicus hat. In der Tat fanden wir in den Fällen mit rechtshirniger Ischämie bei Intervention an der linken Karotisarterie diese anatomische Variante (siehe Abbildung 21 im Anhang). Mit einer linkshirnigen Embolisierung bei Intervention an der rechten A. carotis interna ist dagegen auch ohne anatomische Besonderheit zu rechnen, das bei der Sondierung der A. carotis communis rechts der Abgang der der linken A. carotis communis passiert wird.

4.3 Zerebrale Ischämien und akute neurologische Defizite

Innerhalb von 30 Tagen nach emboliegeschützter Karotisangioplastie konnte bei keinem Patienten eine neurologische Symptomatik beobachtet werden. Die im DWMRI dokumentierten zerebralen Herdbefunde waren somit klinisch stumm. Bis dahin berichteten alle Studien über DWMRI nach emboliegeschützter perkutaner Karotisintervention übereinstimmend über eine niedrige Anzahl neurologischer Komplikationen in Anwesenheit ischämischer Herde [8, 10, 13, 21, 38, 42].

Von entscheidender Bedeutung für das Auftreten neurologischer Defizite sind anscheinend das Ausmaß und die Lokalisation der Hirnischämien. So konnten Autoren bei einem Patienten, der einen Schlaganfall während einer Karotisangioplastie erlitt, eine im Vergleich zu Patienten ohne neurologische Komplikation signifikant höhere Anzahl ischämischer Läsionen mit einer signifikant größeren Fläche nachweisen [42]. In einer anderen Studie war die Anzahl der zerebralen Läsionen bei Schlaganfallpatienten ebenfalls signifikant höher (Median 7,5 für minor und major stroke gegen Median 1 für neurologisch unauffällige Patienten). Hier waren bei den Patienten, die einen major stroke erlitten, multiple Herde mit einer Größe von mehr als 20 mm zu beobachten,

wogegen bei den Patienten mit minor stroke mehrere Herde kleiner 10 mm aufgedeckt wurden [21].

Daneben betonen Bendszus und Stoll die Bedeutung der Lokalisation der Läsionen im Hirn bezüglich des Ausmaßes neurologischer Defizite. So können sogar kleine Läsionen schwere neurologische Folgen nach sich ziehen, wenn sie in „eloquenten“ Hirnarealen wie z. B. dem Hirnstamm lokalisiert sind [4].

4.4 Zerebrale Ischämien und neurologische Spätfolgen

Akute neurologische Defizite konnten also nur bei einer Minderheit der Patienten mit positivem DWMRI- Befund nach emboliegeschützter Karotisangioplastie beobachtet werden. In vorliegender Arbeit gab es sogar keinerlei neurologische Komplikationen. Über chronische Folgen bezüglich der neurokognitiven Funktion ist bislang nur wenig bekannt. Bereits in einer früheren Arbeit wurde die klinische Unbedenklichkeit der „stummen“ Ischämien in Frage gestellt [4].

Diese Vermutung wird gestützt durch die Ergebnisse einer Untersuchung bezüglich der Verschlechterung der kognitiven Funktion nach aortokoronarer Bypassoperation. In dieser Studie von Restrepo et al. wurden bei vier von 13 Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, neue zerebrale Ischämien im DWMRI aufgedeckt. Bei zehn der 13 Patienten kam es zu einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, wobei eine stärkere Abnahme in den Fällen mit positiven DWMRI zu beobachten war. Eine stärkere Abnahme war ebenfalls vergesellschaftet mit einer höheren Anzahl ischämischer Herde [39].

Von einer Verschlechterung der kognitiven Funktion wurde sowohl nach Karotisendarteriektomie als auch nach emboliegeschützter Karotisangioplastie berichtet [14].

Takahashi vermutete einen ursächlichen Zusammenhang zwischen fortgeschrittener vaskulärer Demenz und Embolisationen auf dem Boden einer atheromatös veränderten thorakalen Aorta [44].

In einer prospektiven Studie wurde bei mehr als 1000 Probanden die Beziehung zwischen stummen Hirninfarkten und dem Risiko der Entwicklung einer Demenzerkrankung bzw. dem einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Die globale kognitive Funktion war bei Probanden mit im DWMRI

nachgewiesenen stummen Hirninfarkten schlechter als bei Probanden ohne Infarkte. Die Präsenz stummer Hirninfarkte zu Zeit des Einschlusses erhöhte das Risiko einer Demenzerkrankung bzw. war mit einer steileren Abnahme des kognitiven Leistungsvermögens um mehr als das Doppelte verbunden [45].

In einer Fall- Kontroll- Studie wurde das Auftreten spontaner zerebraler Embolisationen mittels transkranieller Dopplersonographie bei Patienten mit Alzheimer- oder Vaskulärer Demenz gegenüber Kontrollgruppen untersucht. Positive Dopplerbefunde als Ausdruck spontaner zerebraler Embolien wurden bei Patienten mit Alzheimer- bzw. Vaskulärer Demenz häufiger beobachtet [35].

In einer tierexperimentellen Untersuchung wurden atherosklerotische Plauefragmente verschiedener Größe in hirnversorgende Gefäße injiziert. Bei Fragmenten zwischen 200 – 500 µm Größe kam es innerhalb von drei Tagen zu einem neuronalen Zelltod. Dieses Phänomen konnte für Fragmente kleiner 200 µm nicht bestätigt werden, allerdings kam es hier sieben Tage nach intraarterieller Injektion zu einer Entzündungsreaktion, die zu Vernarbung und konsekutiver Gefäßokklusion führte, was zum Absterben von Nervenzellen führte [36]. Diese Mechanismen werden unter anderem als Ursache einer späteren Verschlechterung der kognitiven Funktion diskutiert [37].

5 Schlussfolgerung und klinische Implikationen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass trotz der Verwendung zerebraler Protektionssysteme im Rahmen einer Karotisstenangioplastie neue Hirnischämien, aufgedeckt durch die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie, bei 32% der Patienten zu beobachten sind. Für das Auftreten ipsilateraler, d. h. im Versorgungsgebiet der behandelten Läsion gelegener Herde wird in erster Linie die Freisetzung atherosklerotischen Materials aus dem Bereich der Zielläsion selbst während der Prozedur oder kurz danach verantwortlich gemacht. Daneben sollte allerdings auch das non- ipsilaterale Versorgungsgebiet der Hirngefäße beobachtet werden, da hier in 40% der Fälle zerebrale Ischämien nachweisbar sind. Hier wird die Freisetzung atherosklerotischen Materials aus dem Aortenbogen und / oder des proximalen Tr. brachiocephalicus bzw. der A. carotis communis als Ursache der im DWMRI nachweisbaren ischämischen Herde vermutet.

Da die neu aufgetretenen zerebralen Ischämien in etwa der Hälfte aller beobachteten positiven DWMRI (zehn von 19) erst zum Zeitpunkt t_2 nachgewiesen wurden, die Embolisationen also nicht auf den Eingriff beschränkt sind, sondern mindestens 18 Stunden andauern, scheint es ratsam, die Patienten für wenigstens diesen Zeitraum nach Intervention zu überwachen und diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographien erst nach diesem Zeitraum durchzuführen.

Um die Inzidenz zerebraler Embolisationen bei der Karotisstenimplantation zu reduzieren, sollten sich präventive Maßnahmen nicht nur auf die Zeit der Prozedur selbst beschränken, sondern auf die nächsten, wenigstens 18 Stunden ausgedehnt werden. Ferner dürfen sich solche Maßnahmen nicht nur auf das Zielgebiet, nämlich die Karotisstenose selbst, sondern auch auf die zuführenden Gefäße wie den Aortenbogen und die supraaortalen Äste fokussieren. Eine Weiterentwicklung der Technik sowie der verwendeten Materialien ist hierfür unabdingbar.

Daneben sollten weitere Studien initiiert werden, um die protektive Wirkung von Luftfiltern bzw. einer systemischen Heparinisierung, fortgeführt für einige Stunden nach der Intervention, zu untersuchen. Hier müssten allerdings die Vorteile der Reduktion

zerebraler Ischämien gegenüber dem Nachteil der zu erwartenden höheren Rate an Blutungskomplikationen abgewogen werden.

In geübter Hand kann bei der Karotisstentprozedur von einer niedrigen 30- Tage-Komplikationsrate ausgegangen werden. Es sind allerdings Langzeituntersuchungen anzustreben, um die Auswirkungen akute asymptomatischer zerebraler Ischämien auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu ermitteln.

6 Einschränkungen

Da in dieser Studie nur eine niedrige Fallzahl untersucht wurde, kommt es zu relativ großen Konfidenzintervallen. Aus diesem Grund können verlässliche Rückschlüsse über prädiktive Faktoren für frühe und späte Embolisationen nicht gezogen werden.

Ferner ist die klinische Bedeutung der mit der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie erhobenen Befunde bisher nicht bekannt. Sie können aber als Surrogatparameter für potentielle neurologische Komplikationen herangezogen werden. Damit ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ein geeignetes Verfahren, auf deren Grundlage die Interventionstechnik des Karotisstenting weiter verbessert, vor allem sicherer gemacht werden kann.

7 Literaturnachweis

1. Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens.
J Surg Res. 2000; 89: 78-84
2. Barr JD, Connors JJ 3rd, Sacks D, Wojak JC, Becker GJ, Cardella JF, Chopko B, Dion JE, Fox AJ, Higashida RT, Hurst RW, Lewis CA, Matalon TA, Nesbit GM, Pollock JA, Russell EJ, Seidenwurm DJ, Wallace RC; for the ASITN, ASNR and SIR Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for the performance of cervical carotid angioplasty and stent placement.
Am J Neuroradiol. 2003; 24: 2020-2034
3. Bendszus M, Koltzenburg M, Bartsch AJ, Goldbrunner R, Günthner- Lengsfeld T, Weilbach FX, Roosen K, Toyka KV, Solymosi L. Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography. A prospective, randomized trial.
Circulation. 2004; 110: 2110-5
4. Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures.
Lancet Neurol. 2006; 5: 364-372
5. Brown MM; for the CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial.
Lancet 2001; 357: 1729-1737

6. Büsing KA, Schulte- Sasse C, Flüchter S, Süselbeck T, Haase KK, Neff W, Hirsch JG, Borggreffe M, Düber C. Cerebral infarction. Incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization- prospective evaluation at diffusion-weighted MR- Imaging.
Radiology 2005; 357: 1729-37
7. Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD. Cerebral infarction: Time course of signal intensity changes in diffusion-weighted MR images.
Am J Roentgenol. 1998; 171: 791-5
8. Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, Lazzarotti G, Orlandi G, Marconi F. Parenti G, Bartolozzi C. Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting.
Stroke. 2005; 36: 2389-2393
9. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy. A Cochrane systematic review of the randomized evidence.
Stroke. 2005; 36: 905-911
10. du Mesnil de Rochemont R, Schneider S, Yan B, Lehr A, Sitzer M, Berkefeld J. Diffusion-weighted MR imaging lesions after filter-protected stenting of high-grade symptomatic carotid artery stenoses.
Am J Neuroradiol. 2006; 27: 1321-5
11. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial.
Lancet Neurol. 2008; 7: 893-902

12. Feiwell RJ, Besmertis L, Sarkar R, Saloner DA, Rapp JH. Detection of clinically silent infarcts after carotid endarterectomy by use of diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 646-9
13. Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, Van Sambeek MR, Veenland JF, Koudstaal PJ, Van Dijk LC, Van Der Lugt A. Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther.* 2004; 11: 251-7
14. Gossetti B, Gattuso R, Irace L, Faccenna E, Venosi S, Bozzao L, Fiorelli M, Andreoli R, Gossetti C. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg.* 2007; 107: 151-4
15. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A, Fairman R, Walker G, Verta P, Popma J, Virmani R, Cohen DJ; ARCHeR Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHeR results. *J Vasc Surg.* 2006; 44: 258-268. Erratum in *J Vasc Surg.* 2007; 45: 226
16. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, Hopkins LN, Atkinson R, Raabe R, Barnwell S, Green R. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69: 341-8
17. Haberl RL. Das akute Gefäßsyndrom der Karotiden und die therapeutischen Strategien. *J Kardiol.* 2001; 8: 490-2
18. Hauth EAM, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ, Mathias KD. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 2336-2341

19. Jaeger HJ, Mathias KD, Drescher R, Hauth E, Bockisch G, Demirel E, Gissler HM. Diffusion-weighted MR imaging after angioplasty or angioplasty plus stenting of arteries supplying the brain.
Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1251-9
20. Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices. A systematic review of the literature.
Stroke. 2003; 34: 813-9
21. Kastrup A, Nägele T, Gröschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection.
Stroke. 2006; 37: 2312-6
22. Kolominsky- Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ; for the CompetenceNet Stroke. Lifetime cost of ischemic stroke in germany: results and national projections from a population-based stroke registry. The Erlangen Stroke Project.
Stroke. 2006; 37: 1179-83
23. Lövblad KO, Plüschke W, Remonda L, Gruber- Wiest D, Do DD, Barth A, Kniemeyer HW, Bassetti C, Mattle HP, Schroth G. Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions.
Neuroradiology. 2000; 42: 134-8
24. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis.
N Eng J Med. 2006; 355: 1660-1671

25. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G; EVA 3S- Investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial.
Lancet Neurol. 2008; 7: 885-92
26. McCabe DJH, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM; on behalf of the CAVATAS investigators. Restenosis after carotid angioplasty, stenting or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS).
Stroke. 2005; 36: 281-6
27. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats.
Magn Reson Med. 1991; 18: 39-50
28. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy.
Magn Reson Med. 1990; 14: 330-346
29. Mudra H, Büchele W, Mathias K, Schuler G, Sievert H, Theiss W; Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Positionspapier zur Indikation und Durchführung der interventionellen Behandlung extrakranieller Karotisstenosen.
Clin Res Cardiol. 2006; 95: 85-91
30. NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale, abrufbar unter:
<http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>

31. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis.
N Eng J Med. 1991; 325: 445-53
32. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology.
J Vasc Surg. 98; 27: 872-8
33. Pinero P, Gonzalez A, Mayol A, Martinez E, Gonzalez- Marcos JR, Boza F, Cayuela A, Gil- Peralta A. Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid stenting: A diffusion-weighted MRI study.
Am J Neuroradiol. 27: 1338-1345
34. Poppert H, Wolf O, Theiss W, Heider P, Hollweck R, Roettinger M, Sander D. MRI lesions after invasive therapy of carotid artery stenosis: a risk-modeling analysis.
Neurol Res. 2006; 28: 563-7
35. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G, McCollum C. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study.
BMJ British Medical Journal. 2006; 332: 1119-1124
36. Rapp JH, Pan XM, Sharp FR, Shah DM, Wille GA, Velez PM, Troyer A, Higashida RT, Saloner D. Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death.
J Vasc Surg 2000; 32: 68-76
37. Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, Saloner D. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli < 100µm in size.
Stroke. 2003; 34: 1976-1980

38. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, Coogan S, Wintermark M. Subclinical embolization after carotid artery stenting: New lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 867-872; discussion 872-4
39. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz L, Barker PB, Jacobs MA, Beauchamps NJ, Hillis AE, McKhann GM. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke.* 2002; 33: 2909-2915
40. Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, Kucinski T, Röther J, Zeumer H, Weiller C, Sliwka U. The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 157-161
41. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA; American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke.* 1997; 28: 1507-17
42. Schlüter M, Tübler T, Steffens JC, Mathey DG, Schofer J. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1007-1013
43. Statistisches Bundesamt – Statistisches Jahrbuch 2008, *abrufbar unter: www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Publikationen/Querschnittsveroeffentlichungen/JahrbuchDownloads,templated=renderPrint.psml_nnn=true*

44. Takahashi K, Iijima K, Nagasaki M, Torii I, Yamaguchi S, Kobayashi S. Deterioration of vascular dementia caused by recurrent multiple small emboli from thoracic aortic atheroma.
Internal Medicine. 2004; 43: 607-611
45. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.
N Engl J Med. 2003; 348: 1215-1222
46. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME; BEACH Trial Investigators. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: the BEACH trial 30 days results.
Catheter Cardiovasc Interv. 2006; 67: 503-512
47. WHO – The global burden of disease: 2004 update, Okt. 2008, abrufbar unter:
www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
48. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients.
N Engl J Med. 2004; 351: 1493-1501

8 Datenanhang

8.1 Tabellen

Tabelle 1: relevante Charakteristika bezüglich Patienten, Läsionen und Prozeduren

Patienten (n = 58)	
Alter, Jahre	69.6 ± 8.3
Alter ≥75 Jahre, n (%)	16 (27)
männlich, n (%)	39 (67)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (29)
Hypertonus, n (%)	53 (91)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	42 (72)
positive Anamnese für Nikotin, n (%)	32 (55)
bilateral Karotisstenosierung, n (%)	16 (28)
Zielläsion (n = 59)	
linke Arteria carotis interna, n (%)	27 (46)
rechte Arteria carotis interna, n (%)	32 (54)
de novo- Stenosen, n (%)	57 (97)
exzentrisch, n (%)	54 (92)
ulzeriert, n (%)	26 (44)
verkalkt, n (%)	33 (56)
neurologische Symptomatik innerhalb der vergangenen 6 Monate, n (%)	8 (14)
Grad der Stenosierung, %*	80 ± 10
Länge der Stenose, mm	15 ± 6
Prozeduren (n = 59)	
Dauer, min	28 ± 12
Art des verwendeten Embolieschutzsystems	
distaler Filter, n (%)	55 (93)
distaler Ballon, n (%)	3 (5)
proximaler Ballon, n (%)	1 (2)
Verweilzeit des Protektionssystems im Gefäß, min	4.8 ± 1.5
Art des implantierten Stents	
Open cell	57 (97)
Closed cell	1 (2)

*visueller Schätzwert

Tabelle 2: mittels DWMRI nachgewiesene zerebrale Ischämien differenziert anhand selektierter Patienten- und Läsionssubgruppen

	Zahl CAS, n	neue zerebrale Ischämien, n (%)	<i>P</i>	späte zerebrale Ischämien, n (%)	<i>P</i>
Total	59	19 (32)		10 (17)	
Patienten Subgruppen					
männlich	40	13 (33)	>0.999	7 (18)	>0.999
weiblich	19	6 (32)		3 (16)	
Alter <75 Jahre	43	12 (28)	0.348	6 (14)	0.436
Alter ≥75 Jahre	16	7 (44)		4 (25)	
Nicht- Diabetiker	41	10 (24)	0.072	5 (12)	0.256
Diabetiker	18	9 (50)		5 (28)	
Normale Blutfette	16	6 (38)	0.755	2 (13)	0.713
Hyperlipidämie	43	13 (30)		8 (19)	
Nichtraucher	26	11 (42)	0.169	6 (23)	0.311
Raucher	33	8 (24)		4 (13)	
einseitiger Befall	43	13 (30)	0.755	7 (16)	>0.999
bilateraler Befall	16	6 (38)		3 (19)	
Läsions Subgruppen					
nicht- verkalkt	26	10 (39)	0.410	6 (23)	0.311
verkalkt	33	9 (27)		4 (13)	
nicht- ulzeriert	33	10 (30)	0.784	6 (18)	>0.999
ulzeriert	26	9 (35)		4 (15)	
asymptomatisch	51	15 (29)	0.417	9 (18)	>0.999
symptomatisch	8	4 (50)		1 (13)	

Neu= kumulative Inzidenz neuer ischämischer Herde, nachgewiesen zu den Zeitpunkten t_1 and t_2 ; späte = neue plus zusätzliche ischämische Herde zum Zeitpunkt t_2 .

Tabelle 3: Analyse der im DWMRI nachgewiesenen ischämischen Herde

	Zeitpunkt des postinterventionellen DWMRI	
	t_1	t_2
Zeitpunkt nach CAS, h	3.5 ± 1.8	18.0 ± 3.1
Zahl der Fälle mit positivem Befund	12	19
Zahl der ischämischen Herde*	1 (0 – 1)	1 (1 – 3)
durchschnittliche Fläche*, mm ²	29 (20 – 48)	37 (26 – 46)
maximale Fläche*, mm ²	29 (20 – 59)	38 (26 – 58)
Gesamtfläche*, mm ²	29 (20 – 66)	42 (26 – 152)

*Median und Quartile

8.2 Abbildungen

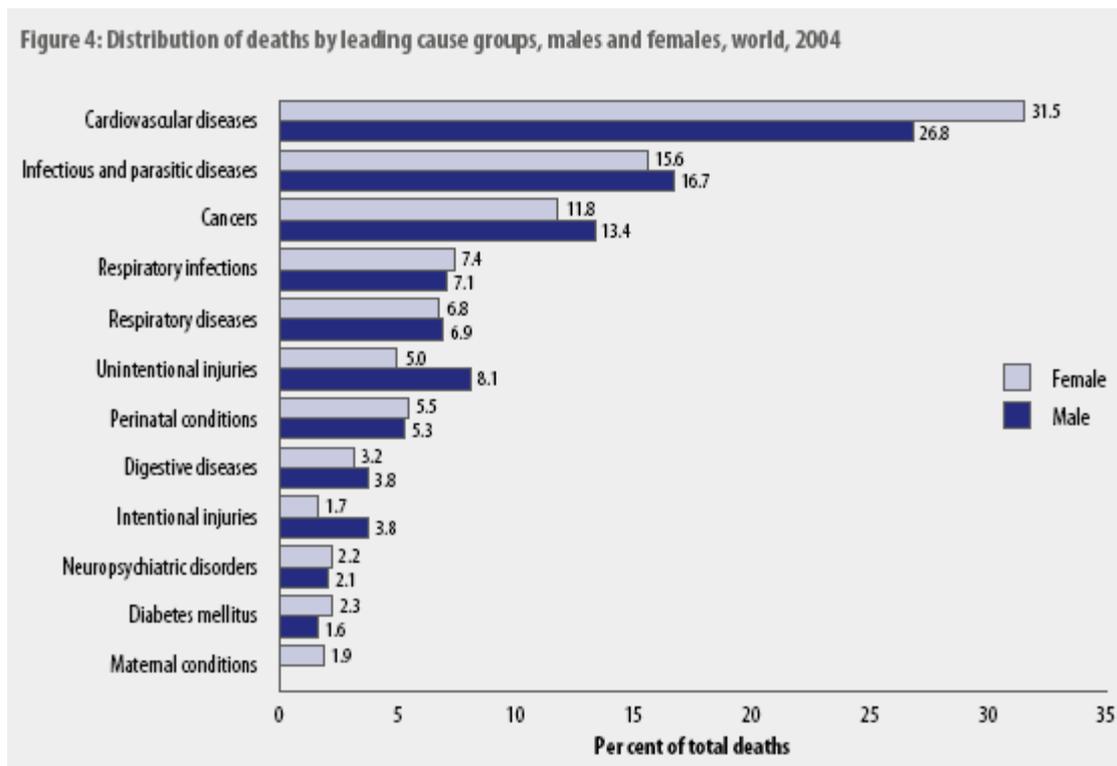


Abb. 16: Verteilung der Todesfälle nach führenden Ursachen, Männer und Frauen, weltweit, 2004
 Quelle: WHO, The global burden of disease- update 2004

Table 2: Leading causes of death by income group, 2004

Disease or injury		Deaths (millions)	Per cent of total deaths	Disease or injury		Deaths (millions)	Per cent of total deaths
<i>World</i>				<i>Low-income countries*</i>			
1	Ischaemic heart disease	7.2	12.2	1	Lower respiratory infections	2.9	11.2
2	Cerebrovascular disease	5.7	9.7	2	Ischaemic heart disease	2.5	9.4
3	Lower respiratory infections	4.2	7.1	3	Diarrhoeal diseases	1.8	6.9
4	COPD	3.0	5.1	4	HIV/AIDS	1.5	5.7
5	Diarrhoeal diseases	2.2	3.7	5	Cerebrovascular disease	1.5	5.6
6	HIV/AIDS	2.0	3.5	6	COPD	0.9	3.6
7	Tuberculosis	1.5	2.5	7	Tuberculosis	0.9	3.5
8	Trachea, bronchus, lung cancers	1.3	2.3	8	Neonatal infections ^b	0.9	3.4
9	Road traffic accidents	1.3	2.2	9	Malaria	0.9	3.3
10	Prematurity and low birth weight	1.2	2.0	10	Prematurity and low birth weight	0.8	3.2
<i>Middle-income countries</i>				<i>High-income countries</i>			
1	Cerebrovascular disease	3.5	14.2	1	Ischaemic heart disease	1.3	16.3
2	Ischaemic heart disease	3.4	13.9	2	Cerebrovascular disease	0.8	9.3
3	COPD	1.8	7.4	3	Trachea, bronchus, lung cancers	0.5	5.9
4	Lower respiratory infections	0.9	3.8	4	Lower respiratory infections	0.3	3.8
5	Trachea, bronchus, lung cancers	0.7	2.9	5	COPD	0.3	3.5
6	Road traffic accidents	0.7	2.8	6	Alzheimer and other dementias	0.3	3.4
7	Hypertensive heart disease	0.6	2.5	7	Colon and rectum cancers	0.3	3.3
8	Stomach cancer	0.5	2.2	8	Diabetes mellitus	0.2	2.8
9	Tuberculosis	0.5	2.2	9	Breast cancer	0.2	2.0
10	Diabetes mellitus	0.5	2.1	10	Stomach cancer	0.1	1.8

Abb. 17: Tabelle der führenden Todesursachen nach Einkommensgruppen, 2004
 Quelle: WHO, The global burden of disease- update 2004

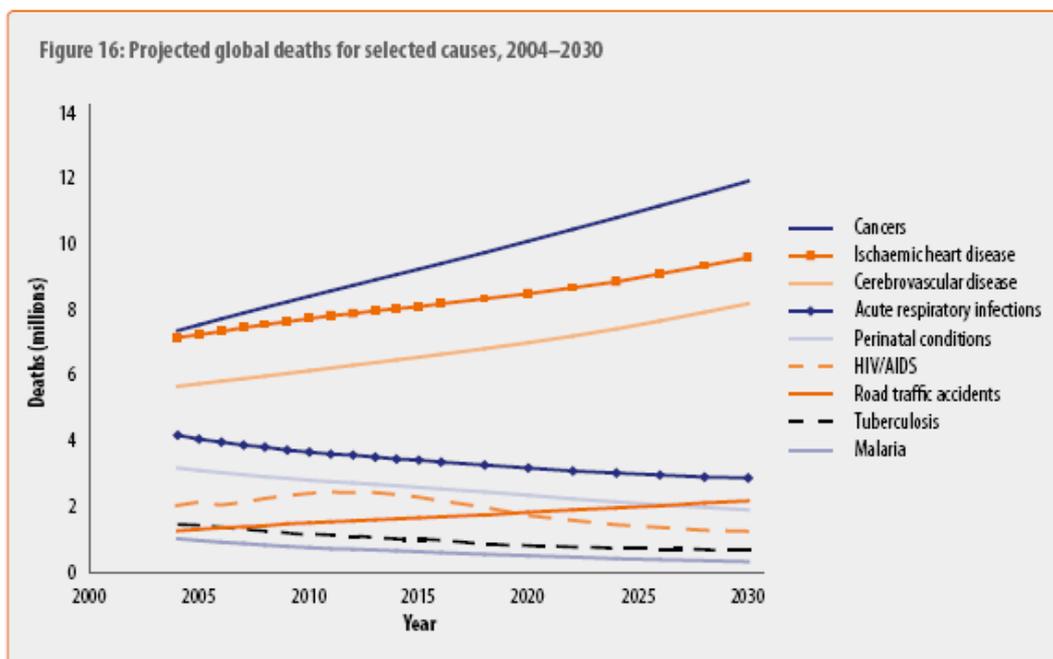


Abb. 18: graphische Darstellung der geschätzten Entwicklung der Todesfälle nach ausgesuchten Ursachen, 2004-2030
 Quelle: WHO, The global burden of disease- update 2004

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

Abb. 19: NIHSS

Quelle: <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>

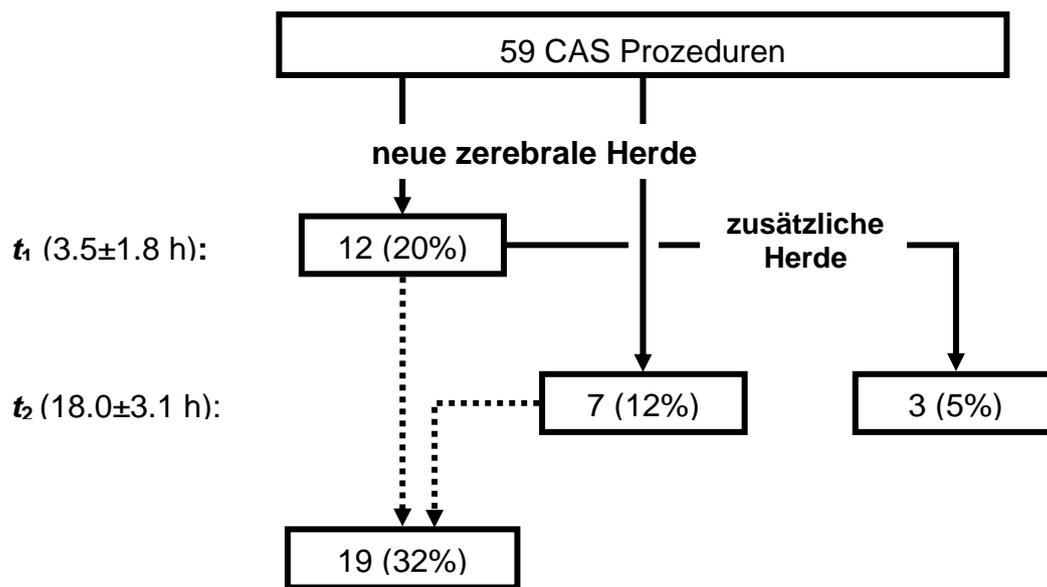


Abb. 20: Flussdiagramm, Inzidenz der im DWMRI nachgewiesenen zerebralen Ischämien zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 nach CAS

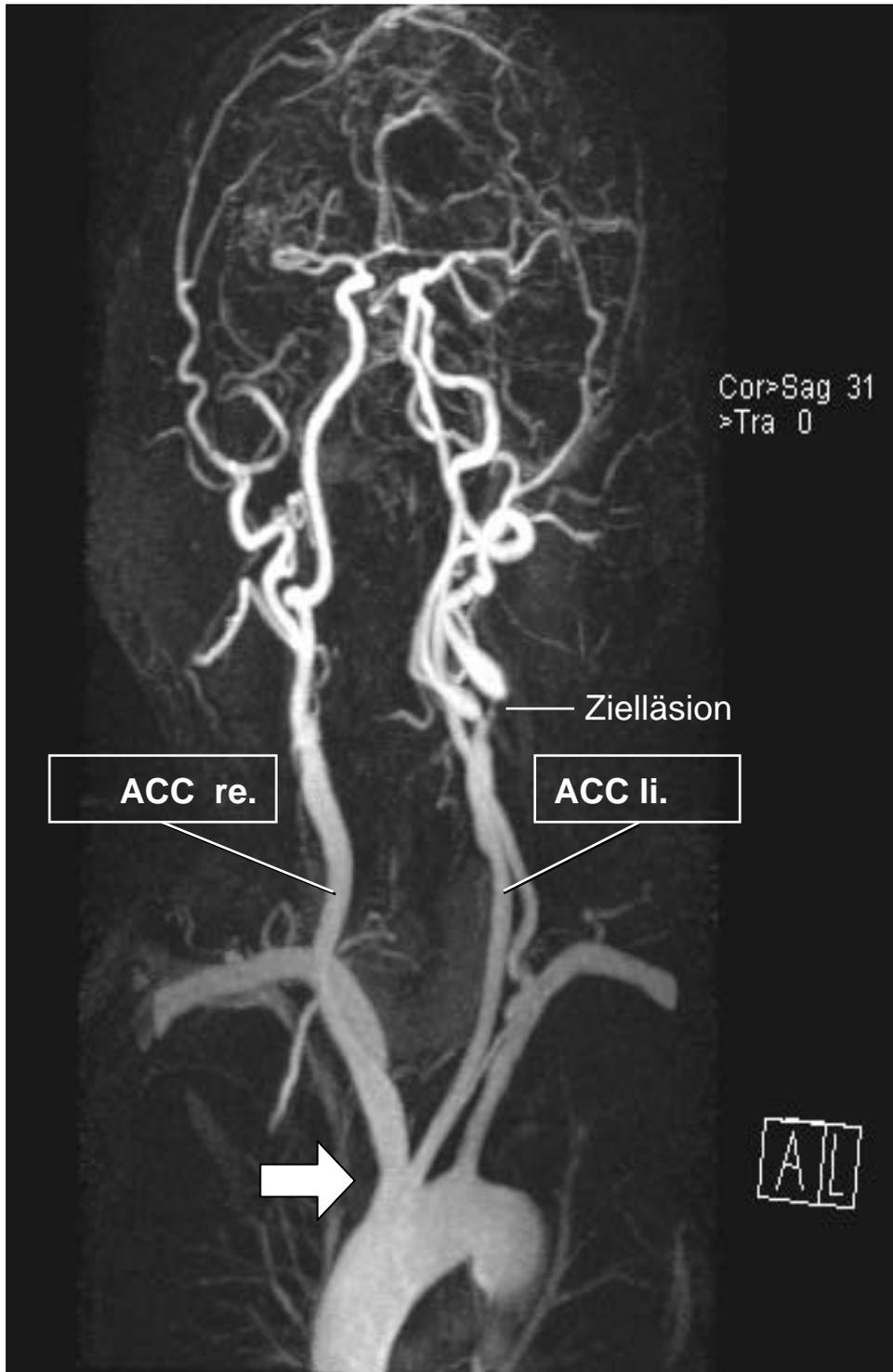


Abb. 21: MR- Angiographie des Aortenbogens und der supraaortalen Gefäße – Abgang der linken A. carotis communis aus dem Tr. brachiocephalicus (Pfeil)
(ACC = A. carotis communis)

9 Danksagung

Dem Medizinischen Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer – unter der ärztlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schofer – danke ich dafür, meine Untersuchungen möglich gemacht zu haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Schofer für die Betreuung meiner Arbeit. Er stand mir während der gesamten Zeit, von der Themenauswahl bis hin zur Niederschrift, stets fachmännisch, kollegial und mit ermutigender Kritik zu Seite.

Des Weiteren möchte ich mich bei der wissenschaftlichen Abteilung unseres Hauses unter der Leitung von Herrn Dr. rer. nat. Schlüter für das Krisenmanagement der Statistik bedanken.

Last but not least, großer Dank gilt auch meinem Freund Philipp Möller, der mit mir durch diese aufregende Zeit gegangen ist.

10 Curriculum vitae

Name: Melanie Arendt
Geburtsdatum: 23.02.1977
Geburtsort: Marburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1997 – 2003 Studium der Humanmedizin, Philipps- Universität Marburg
1989 – 1996 Gymnasium, Schwalmschule, Schwalmstadt- Treysa
1987 – 1989 Förderstufe, Ostergrundschule, Schwalmstadt- Treysa
1983 – 1987 Grundschule Hochlandschule, Gilserberg

Akademische Abschlüsse:

2003: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2000: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999: Ärztliche Vorprüfung
1996: Abitur

Ärztliche Tätigkeit:

2004 bis heute Assistenzärztin im Medizinischen Versorgungszentrum Prof.
Mathey, Prof. Schofer, Wördemanns Weg, Hamburg

Praktisches Jahr:

06/03 – 09/03 Drittes Tertial in der Inneren Medizin, Rotes Kreuz Krankenhaus,
Kassel
02/03 – 06/03 Zweites Tertial in der Anästhesie / Intensivmedizin, Rotes Kreuz
Krankenhaus, Kassel
10/02 – 02/03 Erstes Tertial in der Chirurgie, Rotes Kreuz Krankenhaus, Kassel

Hamburg, 05.03.2009

11 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

(Melanie Arendt)