

**Aus der Abteilung Neurologie  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof.Dr.med.C.Weiller**

**„Das Auftreten von High Intensity Transient Signals während der  
Linksherzkatheterisierung zur Koronarangiografie oder perkutanen transluminalen  
Koronarangioplastie und ihre neurologischen und neuropsychologischen Effekte“**

**Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Maximilian Moergel,  
geb. 07.01.1976  
in Mainz-Mombach**

**Hamburg 2002**

**Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 20.06.2003**

**Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD. Dr. U. Sliwka**

**Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in: Prof. Dr. C. Weiller**

**Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in: PD. Dr. Th. Hofmann**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIE DES SCHLAGANFALLS .....	2
1.2 DIE GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER DOPPLERSONOGRAFISCHEN EMBOLIEDETEKTION .....	6
<b>2. METHODIK UND GRUNDLAGEN .....</b>	<b>7</b>
2.1 GRUNDLAGEN DES ULTRASCHALLS .....	7
2.2 DER DOPPLER-EFFEKT .....	9
2.3 DIE VERSCHIEDENEN DOPPLERVERFAHREN .....	10
2.3.1 <i>Continous-wave-Doppler = CW-Doppler:</i> .....	10
2.3.2 <i>Pulsed-wave-Doppler = PW-Doppler:</i> .....	10
2.4 TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAFIE.....	11
2.4.1 <i>Ultraschallgerät:</i> .....	12
2.4.2 <i>Transkranielle Dopplersonografie während der Katheterisierung</i> .....	13
2.4.3 <i>High intensive transient signals</i> .....	15
2.5 DIE PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTCA) .....	16
2.5.1 <i>Mechanismus der perkutanen transluminalen Angioplastie</i> .....	17
2.5.2 <i>Komplikationen bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie</i> .....	18
2.5.3 <i>Die Restenosierungsrate nach PTCA</i> .....	19
2.6 NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTSERIE.....	20
2.6.1 <i>Der „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (MDBF)</i> .....	21
2.6.2 <i>Bilder-Lerntest</i> .....	21
2.6.3 <i>Wörter-Lerntest</i> .....	22
2.6.4 <i>Trail Making Test A</i> .....	22
2.6.5 <i>Trail Making Test B</i> .....	22

2.6.6	<i>D2-Test</i>	23
2.6.7	<i>Symbol-Digit-Test</i>	23
2.6.8	<i>Test of Every-Day-Attention</i>	24
2.7	PATIENTENKOLLEKTIV	25
2.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
3.1	PATIENTEN	27
3.2	NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG	27
3.3	BEFINDLICHKEITSTESTUNG	27
3.3.1	<i>Beziehung zwischen mittlerer Gesamtleistung und Befindlichkeitsveränderung</i>	28
3.3.2	<i>Entwicklung der mittleren kognitiven Leistung prä- versus postoperativ</i>	28
3.3.3	<i>Veränderungen der Teilleistungen prä- versus postoperativ</i>	28
3.4	UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN KATHETERVERFAHREN	30
3.4.1	<i>Unterschiede in der mittleren kognitiven Gesamtleistung zwischen den Verfahren</i>	30
3.4.2	<i>Unterschiede in den verschiedenen Teilleistungstest bezüglich der Untersuchungsart</i>	31
3.4.3	<i>Unterschiede zwischen den Katheterverfahren bezüglich Embolieprävalenz, Kontrastmittelmenge und Untersuchungsdauer</i>	33
3.4.4	<i>Unterschiede in der Embolieprävalenz der einzelnen Untersuchungsabschnitte zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“</i>	34
3.4.5	<i>Intensitätsunterschiede der Embolien in den Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“</i>	35
3.4.6	<i>Unterschiede der Dauer der Embolien in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“</i>	36
3.5	AUFTRETEN VON HIGH INTENSITY TRANSIENT SIGNALS	37
3.5.1	<i>Korrelation von Dauer und Intensität der Embolien</i>	40
3.5.2	<i>Unterschied der Embolieintensitäten zwischen den Untersuchungsabschnitten</i>	40

3.5.3	<i>Unterschiede in der Emboliedauer zwischen den Untersuchungsabschnitten</i> .....	40
3.5.4	<i>Korrelation von Embolieprävalenz und Testwertveränderung</i> .....	41
3.5.5	<i>Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz zur verabreichten Kontrastmittelmenge</i> .....	43
3.5.6	<i>Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz zur Untersuchungsdauer</i> .....	44
3.5.7	<i>Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz vom Patientenalter</i> .....	44
3.5.8	<i>Abhängigkeit der Embolieprävalenz vom Geschlecht</i> .....	44
3.5.9	<i>Abhängigkeit von c-Wertveränderung und Embolieprävalenz in den einzelnen Untersuchungsabschnitten</i> .....	45
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>47</b>
4.1	HIGH INTENSITY TRANSIENT SIGNALS (HITS) .....	47
4.1.1	<i>Methodik der HITS Detektion</i> .....	47
4.1.2	<i>Das Auftreten von HITS</i> .....	49
4.2	KLINISCHE RELEVANZ DER MIKROEMBOLIEN .....	51
4.2.1	<i>Neurologische und neuropsychologische Relevanz</i> .....	51
4.2.2	<i>Betrachtung der neuropsychologischen Einzeltests</i> .....	52
4.2.3	<i>Vergleich der Gruppe „PTCA“ mit der Gruppe „CORO“</i> .....	54
4.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	55
	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>57</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>59</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>67</b>
	<b>TABELLARISCHER LEBENS LAUF:</b> .....	<b>68</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>70</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema eines Piezoelementes	8
Abb. 2: Verhalten von Schallwellen im Raum	8
Abb. 3: Schematische Darstellung der Sondenposition bei Beschallung intrakranieller Gefäße mit der Doppler-Sonografie	11
Abb. 4: Anordnung der 2MHz-Sonden in der Bügelhalterung	12
Abb. 5: Schematische Darstellung der Herzkatheter-Technik	14
Abb. 6: Schemazeichnung der Multirangetechnik	15
Abb. 7: Differenzierung zwischen „High Intensity Transient Signal“ (HITS) und Artefakt	16
Abb. 8: Mittlere c-Wert-Veränderung zwischen Gruppe „PTCA“ und „CORO“	30
Abb. 9: Testveränderungen in den Einzeltests zwischen Gruppe „PTCA“ und „CORO“	32
Abb.10: Unterschiede in Kontrastmittelmenge, OP-Dauer und Embolieprävalenz zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“	33
Abb.11: Embolieprävalenz in den einzelnen Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“	34
Abb.12: Embolieintensität in den einzelnen Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“	35
Abb.13: Emboliedauer in den einzelnen Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“	36
Abb.14: Verteilung der HITS-Intensität in den einzelnen Untersuchungsabschnitten	39
Abb.15: Verteilung der HITS-Dauer in den einzelnen Untersuchungsabschnitten	39
Abb.16: Boxplot: Verteilung der Embolieprävalenz aller Patienten	41
Abb.17: Regressionsgerade Embolieprävalenz und mittlere c-Wertveränderung	42
Abb.18: Regressionsgerade Embolieprävalenz und Kontrastmittelmenge	43
Abb.19: Abhängigkeit von Embolieprävalenz und Untersuchungszeit	44
Abb.20: Regressionsgeraden: Embolieprävalenz und c-Wert-Veränderung in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten	45

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Indikationen und Kontraindikationen der PTCA	17
Tab. 2: Geschlechtsverteilung innerhalb der Katheterverfahren	27
Tab. 3: Veränderungen in den kognitiven Teilleistungen prä- zu postoperativ	29
Tab. 4: Deskriptive Statistik der mittleren c-Wertveränderung in den psychologischen Tests zwischen den Katheterverfahren	31
Tab. 5: MWU-Test: c-Wertveränderung in den psychologischen Tests zwischen den Katheterverfahren	32
Tab. 6: Vergleich der Embolien in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten	38
Tab. 7: MWU-Test: Embolie-Intensitätsunterschiede zwischen den Untersuchungsabschnitten	40
Tab. 8: MWU-Test: Unterschiede der Emboliedauer zwischen den Untersuchungsabschnitten	40
Tab. 9: Korrelation zwischen mittlerer c-Wertveränderung und Embolieprävalenz in den einzelnen Untersuchungsabschnitten	46

## Abkürzungsverzeichnis

(M)Hz	-	(Mega-)Hertz
ACA	-	Arteria cerebri anterior
ACM	-	Arteria cerebri media
ACP	-	Arteria cerebri posterior
CORO	-	Koronarangiografie
CW-Doppler	-	Continuous-Wave-Doppler
dB	-	Dezibel
DFG	-	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EDAT	-	Test of Every Day Attention
FFT	-	fast Fourier Transformation
HITS	-	High Intensity Transient Signals
i.v.	-	intravenös
KM-Gabe	-	Kontrastmittelgabe
MDBF	-	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
Min. // Max.	-	Minimum // Maximum
ms	-	Millisekunde
MWU	-	Mann-Whitney-U-Test
NaCl	-	Natrium-Chlorid
PRF	-	Puls-Repetitions-Frequenz
PRIND	-	prolongiertes reversibles neurologisches Defizit
PTCA	-	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PW-Doppler	-	Pulsed-Wave-Doppler
RAM	-	Random Access Memory
SD	-	Standarddeviation
SDT	-	Symbol-Digit-Test
TCD	-	transkranielle Dopplersonografie
TIA	-	transiente ischämische Attacke
TMTA // TMTB	-	Trail Making Test A // Trail Making Test B
WLT // BLT	-	Wörter-Lern-Test // Bilder-Lern-Test

## **1. Einleitung**

In der vorliegenden Studie werden Patienten, die sich einer Koronarangiografie oder einer „perkutanen transluminalen Coronarangioplastie“ (PTCA) mittels Herzkatheter unterziehen, mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie im Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM) untersucht. Diese Art der sonographischen Untersuchung ermöglicht den Nachweis kurzer, hochintenser Signale, sogenannter High-Intensity Transient Signals (HITS). Die HITS entsprechen entweder soliden Mikroembolien oder Luftbläschen. Ziel dieser Studie ist es, das Auftreten von HITS während der Koronardiagnostik mittels Katheter und der PTCA zu dokumentieren und den verschiedenen Stadien der Untersuchung zuzuordnen. Weiterhin sollen Unterschiede in den Signaleigenschaften der HITS während der verschiedenen Untersuchungsstadien festgestellt werden. Die Patienten absolvieren vor und nach der kardiologischen Intervention verschiedene neuro-psychologische Tests und der klinisch-neurologische Status wird erhoben. Es wird untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von HITS und neurologischen oder neuropsychologischen Defiziten festzustellen ist.

## 1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

Dem Schlaganfall kommt als dritthäufigste Todesursache nach Herzinfarkt und Malignom-erkrankungen in den Industrienationen eine besondere Bedeutung zu. Es ist die häufigste zum Tode führende neurologische Erkrankung und stellt in puncto Rehabilitation und Kostenmanagement eine besondere Herausforderung an den Patienten und das Gesundheitssystem dar. Die Inzidenz ist stark von den verschiedenen Populationen und deren geografischer Lage abhängig und schwankt zwischen 145,6/100.000 (Kuweit) und 330/100.000 (Taiwan).<sup>[6], [80], [74], [49]</sup>

Die mittlere Inzidenz für Deutschland wird auf 220/100.000 geschätzt<sup>[48]</sup>. Dabei ist die Dynamik der Inzidenz in Bezug auf das Alter zu berücksichtigen. Während in der Kohorte der 25-34 jährigen Männer in Ostdeutschland eine Inzidenz von 9/100.000 beschrieben ist, steigt diese auf 389/100.000 bei den 55-64 jährigen an<sup>[48]</sup>. Insgesamt haben auch sozioökonomische Faktoren Einfluß auf Inzidenz und Mortalität des Schlaganfalls. Bei der Inzidenz ist in den letzten Jahren eine rückläufige Tendenz in den westlichen Industrienationen feststellbar<sup>[86]</sup> aber auch bei der Mortalität sind sozioökonomische Umstände der einzelnen Regionen zu berücksichtigen: Bsp.: Bulgarien (164/100.000) und USA (32/100.000).

Während für den Patienten tiefe Einschnitte in Lebensführung und Zukunftsgestaltung im Vordergrund stehen, verdeutlichen diese Zahlen auch die massive volkswirtschaftliche Belastung. Die Folgen eines Schlaganfalls sind längere und wiederkehrende Krankenhausaufenthalte, Rehabilitationsmaßnahmen und damit verbunden oftmals Arbeitsausfall, Frühberentung und Pflegebedürftigkeit.

Um die Folgen für Patient und Gesellschaft zu minimieren, müssen Wege gefunden werden, die Inzidenz zu senken und im Falle des Auftretens eines Schlaganfalles eine pathophysiologisch begründete Therapie einzuleiten. Anschließend ist eine frühzeitige Rehabilitation anzustrengen, um Restfunktionen zu trainieren, ebenso wie der Versuch, durch Kombination mit einer Sekundärprophylaxe das Auftreten weiterer Ereignisse zu verhindern.

Die klinische Einteilung des Schlaganfalls erfolgte früher nach zeitlichen Kriterien. Waren die neurologischen Symptome für maximal 24h nachweisbar, sprach man von einer „transitorischen ischämischen Attacke“ (TIA). Zeigten sie sich über einen längeren Zeitraum rückläufig, dann wurde die Klinik mit „prolongiertem reversiblen ischämischen neurologischen Defizit“ (PRIND) bezeichnet. Der „progressive Stroke“ beinhaltete Fälle, in denen die Symptomatik keine rückläufige Tendenz aufwies bzw. das Ereignis zum Tode geführt hatte. Heute steht nicht mehr die Beobachtung der Symptome über die Zeit im Vordergrund. Es

erfolgt vielmehr die Einteilung der Schlaganfälle nach pathophysiologischen Grundlagen. Hiernach werden Schlaganfälle unterschieden, die ischämisch bedingt sind und etwa 80-85 % aller Schlaganfälle ausmachen und solche, die als Ursache eine intrakranielle Blutung haben und in 15-20 % vorliegen. Beiden Formen liegen die unterschiedlichsten Ursachen zugrunde und lassen sich durch die klinische Symptomatik allein nicht sicher voneinander unterscheiden. Die Einteilung erfolgt in sogenannte emboligene Infarkte, hämodynamische Infarkte sowie in zerebrale Mikroangiopathien und weist damit der Pathologie die zugrundeliegende Ätiologie zu [83], [82], [102], [67]. Über den Gefäßverschluß führen Embolien zu sogenannten Territorialinfarkten, da sie im Versorgungsgebiet der Arterie, welches dem Verschluß nachgeschaltet ist, eine Ischämie und Gewebsuntergang hervorrufen. Die Größe des betroffenen Areals ist hierbei von der Größe des betroffenen Gefäßes: Hauptstamm, Astgruppe oder Endast, einer möglichen Kollateralversorgung und der Materialbeschaffenheit des Embolus abhängig. Als Ursache gelten arterio-arterielle oder kardiale Emboliequellen, aus denen sich Teilchen unterschiedlicher Größe und Zusammensetzung lösen. Bei emboligenen, zerebralen Ischämien ist in 30-60 % ein Thrombus aus dem Herzen die Ursache [103], [69]. Mit 45 % ist die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern als häufigste Prädisposition für einen intrakardialen Thrombus anzusehen. Als weitere Risikofaktoren gelten Myokardinfarkte (15 %), rheumatische Klappenveränderungen und künstlicher Klappenersatz (je 10 %). Kardiomyopathien und Myokarditiden sind weitere Herzerkrankungen, die eine intrakardiale Thrombenbildung fördern [18], [23], [25], [24]. Arterioarterielle Embolien haben ihre Ursache in arteriosklerotischen Plaques, wandständigen Thromben nach Gefäßläsion oder gar Gefäßwanddissektionen. Die Embolien bestehen aus Bestandteilen arteriosklerotischer Plaques wie Cholesterinkristallen, Plättchen-Fibrinaggregaten oder Erythrozyten-Fibrin-Thromben [23], [25], [24].

Als Endstrom- oder Grenzzoneninfarkte manifestieren sich die selteneren hämodynamisch bedingten Infarkte. Hier kommt es aufgrund von Stenosen intra- aber auch extrakraniell gelegener Gefäße bei vermindertem Perfusionsdruck und fehlender Kollateralversorgung zu Ischämien. Die Lokalisation der Stenosen bedingt, ob ein Endstrom- (letzte Wiese im Versorgungsbereich einer Arterie) oder Grenzzoneninfarkt (Grenzbereich zweier versorgender Arterien) resultiert. Beispiele für Grenzzoneninfarkte sind fronto-parasagittale Infarkte (A.cerebri media und A. cerebri anterior), temporo-parietale Infarkte (A. cerebri media und A. cerebri posterior) und Infarkte im Grenzbereich aller drei versorgenden Hirnbasisarterien [102]. Als Beispiel für einen Endstrominfarkt im terminalen Versorgungsbereich einer Endarterie gilt die letzte Wiese der A. lenticulostriata. Hierbei finden sich in der CT paraventriculäre, streng subcortical gelegene Läsionen [83].

Die Manifestation einer hämodynamischen Läsion ist durch eingeschränkte Kollateralisation bei unvollständigem Circulus arteriosus willisii oder intra- und extrakraniellen Stenosen und Verschlüssen bedingt <sup>[102]</sup>. Die klinische Kompensation einer sich langsam über Jahre entwickelnden Stenose gelingt besser, als bei plötzlicher Veränderung der Gefäßversorgung, wie sie zum Beispiel bei traumatisch bedingten Gefäßdissektionen auftritt. Bei langsamer Progredienz der Stenose zeigt sich als Ausdruck der zunehmend ausgeschöpften intrakraniellen Vasomotorenreserve eine maximale Dilatation der Gefäße. Als Folge hiervon kann schon ein Blutdruckabfall oder eine Hypovolämie zu einer Ischämie im Grenzbereich zweier versorgender Arterien auftreten. <sup>[82]</sup>.

Die zerebrale Mikroangiopathie wurde von Otto Binswanger 1894 in Jena beschrieben <sup>[13]</sup>. Diese lakunären Infarkte resultieren aus Gefäßverschlüssen der kleinen perforierenden Arterien. Sie gehen als Äste direkt aus den großen Arterien ab und als funktionelle Endarterien verfügt ihr Versorgungsgebiet nicht über eine Kollateralversorgung. Als Ursache eines Verschlusses gilt die Lipohyalinose. Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus <sup>[70],[58],[24]</sup>.

In der bildgebenden Diagnostik von MRT und CT finden sich bei diesem Infarkttyp Demyelinisierungen in der weißen Substanz besonders paraventrikulär im Bereich der Vorder- und Hinterhörner. Beschrieben sind weiterhin Lakunen in den Basalganglien, dem Thalamus, Hirnstamm und im Stromgebiet subcorticaler penetrierender Arteriolen <sup>[38]</sup>.

Während die Folgen eines Schlaganfalls in Angiografie, CT und MRT sichtbar gemacht werden können, bietet die transkranielle Dopplersonografie die Möglichkeit, Embolien direkt im Moment ihrer Gefäßpassage akkustisch und optisch darzustellen. Dies erlaubte den Einsatz der Dopplersonographie bei den Katheterverfahren am Herzen. Hierbei tritt als Komplikation der Schlaganfall in  $\leq 1$  % der Untersuchungen auf <sup>[10]</sup>.

Da in Diagnostik und Therapie des akuten koronaren Syndroms die Katheterverfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben und inzwischen auch bei anderen das Herz betreffenden Erkrankungen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch Verwendung finden, interessierte die Aufzeichnung von Embolien, deren Zuordnung zu verschiedenen Untersuchungsabschnitten mit Hilfe der postprozeduralen Off-line-Analyse und das Erfassen neurologischer und neuropsychologischer Defizite.

Das Auftreten von Mikroembolien in dieser Studie während verschiedener Katheterverfahren am Herzen (Diagnostik, PTCA) wurde mittels transkranieller Doppler-Sonografie beider Arteriae cerebri mediae untersucht. Die Patienten wurden sowohl vor als auch nach dem Kathetereingriff neurologisch und neuropsychologisch untersucht. Zum Ausschluß einer

Beeinflussung der psychologischen Tests durch die Befindlichkeit der Patienten wurde diese ebenso mittels Fragebogen prä- und postoperativ erhoben. Die Aufzeichnung der HITS im zeitlichen Verlauf konnte mit einem Untersuchungsprotokoll offline analysiert werden.

Hierdurch lassen sich folgende Fragestellungen bearbeiten:

1. Unterscheiden sich die Patienten prä- versus postoperativ in ihrem neurologischen Status?
2. Gibt es Unterschiede in der psychischen Gesamtleistung im Vergleich vorher und nachher?
3. Auf welchen Teilleistungen beruhen diese Unterschiede?
4. Traten im Score des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen prä- vs postoperativ Unterschiede auf?
5. Gibt es eine Beziehung zwischen Befindlichkeitstestergebnis und der postoperativen Leistungsveränderung?
6. Gibt es eine Beziehung zwischen dem Testergebnis und der Embolieprävalenz?
7. Die Patienten mit einer Koronarangiographie sollen mit der Patientengruppe verglichen werden, die eine PTCA erhielten bezüglich:
  - Untersuchungsdauer
  - Kontrastmittelmenge
  - Embolieprävalenz
  - Embolie-Intensität
  - Emboliedauer
  - Unterschiede der Embolieprävalenz in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten
8. Besteht ein Unterschied in der Gesamtleistung bezogen auf das Katheterverfahren?
9. Wie sind die Embolieprävalenzen in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten?
10. Gibt es Unterschiede bezüglich Intensität [dB] und Dauer [ms] der Embolien in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten?

## 1.2 Die geschichtliche Entwicklung der dopplersonografischen Emboliedetektion

Während experimenteller Studien zur Taucherkrankheit in den 60er Jahren fiel auf, dass Partikel unterschiedlicher Genese z.B. Gas oder solides Material, welche sich im Blutstrom bewegen hochintense Signale erzeugen, die deutlich über dem Spektrum der Grundströmung liegen [44]. 1969 konnten Spencer et al. Gasbläschen sowohl im extrakorporalen Kreislauf, als auch im Gefäßsystem von Patienten, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen, nachweisen<sup>[94]</sup>. 1986 wurde mit der transkraniellen Doppleruntersuchung während Karotisendarterektomien, sogenannte „Microbubbles“ erstmals intrakraniell detektiert [75]. Spencer formulierte in den 90er Jahren die Hypothese, dass diese Signale Serien kleinster Luftbläschen oder Partikel darstellen, da sie nach Kontrastmittelinjektion und Entfernung von Gefäßklemmen in der Aorta bzw. A.carotis vermehrt nachweisbar waren [95]. Da nach Gefäßoperationen und Bypass-Operationen des Herzens das Auftreten von neurologischen Ausfällen beobachtet werden konnte, folgten mehrere Studien, die den Einsatz des Dopplers als intraoperatives Monitoring prüfen sollten. Unter der Annahme einer emboligenen Ursache der neurologischen Komplikationen, konnten auch Operationsstadien ausgemacht werden, die mit einem hohen Anteil an HITS einhergehen, wie zum Beispiel das Lösen der Kreuzklemmen [11], [60], [78], [93], [95], [94]. Um die emboligene Natur der HITS zu beweisen und eventuell klinisch bedeutsame Aussagen formulieren zu können, wurden in einem nächsten Ansatz Patienten mit arteriosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Carotiden auf HITS untersucht. Hierbei wurde zwischen neurologisch symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit neurologischen Ausfällen mehr HITS nachzuweisen waren, als bei asymptomatischen Patienten [81], [88]. Hinzu kamen Studien, die intrazerebral HITS bei anderen kardialen Emboliquellen nachwiesen [87], [91], [97]. Bei verschiedenen artifiziellen Klappentypen wurden unterschiedlich viele HITS beobachtet. Besonders Patienten mit mechanischen Herzklappen generierten HITS, wobei diese in der Mehrzahl ohne neurologische Komplikationen auftraten und Kavitationsbläschen entsprechen dürften [79], [89].

Die Unterscheidung zwischen gasförmigen und festen Teilchen wäre wichtig, um pathophysiologische Rückschlüsse ziehen zu können. Unterschiedliche Therapieansätze wären dann denkbar [23]. Leider sind die technischen Entwicklungen auf diesem Gebiet noch nicht ausgereift [42], [73].

## 2. Methodik und Grundlagen

### 2.1 Grundlagen des Ultraschalls

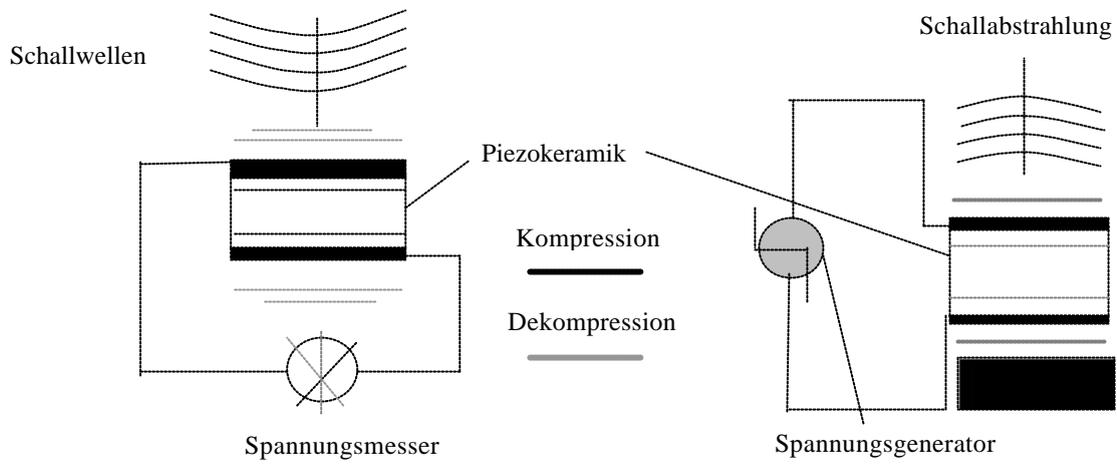
Ultraschall ist die Bezeichnung für mechanisch erzeugte longitudinale Wellen oberhalb des für Menschen wahrnehmbaren akustischen Bereichs mit Frequenzen zwischen 20 KHz und 10 GHz. Physikalisch ist er durch Periode/Schwingungsdauer, Wellenlänge, Fortpflanzungsgeschwindigkeit, Amplitude und Frequenz charakterisiert.

Erzeugt wird Ultraschall mit Hilfe sogenannter piezoelektrischer Elemente. Dies sind Stoffe, meist Keramiken oder Kristalle, welche die Eigenschaft besitzen durch Formveränderung zu polarisieren. Treffen Ultraschallwellen auf ein solches Element, kann elektrische Spannung, entstanden durch Kompression und Dekompression desselben, registriert werden. Der umgekehrte piezoelektrische Effekt beschreibt die Emission von Ultraschallwellen bei Anlage einer Wechselspannung durch rhythmische Schwingung des Piezoelementes (siehe Abb.1).

Die erzeugten Schallwellen haben die Eigenschaft, an Grenzflächen zwischen Medien unterschiedlicher Impedanz gebrochen, gestreut oder reflektiert zu werden (siehe Abb.2). Das Ausmaß dieser Prozesse ist abhängig vom Impedanzsprung, der Oberflächenbeschaffenheit und der Größe der Objekte, auf die der Ultraschall trifft. An glatten Oberflächen und Objekten, die groß im Verhältnis zur Wellenlänge des Ultraschalls sind, kommt es überwiegend zur Brechung und Reflexion, bei rauhen Oberflächen und kleinen Objekten eher zur Streuung.

In der Gefäßdiagnostik trifft der Ultraschall auf die korpuskulären Elemente des Blutes, vornehmlich Erythrozyten, welche zu einer Streuung führen, da sie kleiner sind, als die Wellenlänge des angewandten Ultraschalls. Durch computergestützte Auswertung der reflektierten Anteile, kann wahlweise eine optische oder akustische Darstellung der Blutflüsse erfolgen. Unter Berücksichtigung des Doppler-Effektes, der nachfolgend beschrieben wird, gelingt sogar eine Aussage über die Strömungsrichtung.

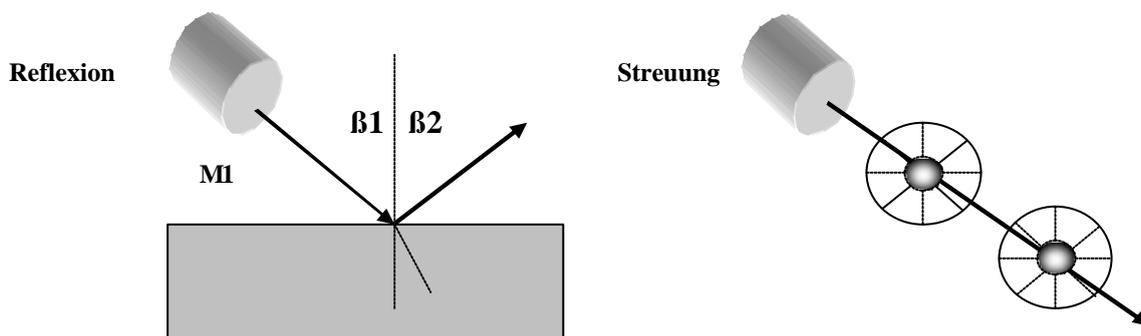
**Abbildung 1: Schema eines Piezoelementes**



**Piezoelektrischer Effekt:** Durch Schalleinwirkung kommt es zu rhythmischen Kompressionen und Dekompressionen, die als Spannung registriert werden können

**Umgekehrter piezoelektrischer Effekt:** Die Wechsellspannung verursacht eine Schwingung der Keramik mit Erzeugung mechanischer Wellen im angrenzenden Medium.

**Abbildung 2: Verhalten von Schallwellen im Raum**



## 2.2 Der Doppler-Effekt

In der Mitte des 19. Jahrhunderts beschrieb der Prager Mathematiker Hans Christian Doppler in seiner Abhandlung, „Über das farbige Licht der Sterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“, das Erscheinen einer Frequenzverschiebung bei einer Lichtquelle und seinem Empfänger, die sich relativ zueinander bewegen <sup>[31]</sup>. Auf die Akustik übertragen, bedeutet es das Auftreten einer positiven Frequenzverschiebung, bei der Relativbewegung von Sender und Empfänger zueinander und umgekehrt einer negativen Frequenzverschiebung bei Entfernung voneinander. Jedermann kennt, dass das Motorengeräusch eines nahenden Autos zunehmend höher empfunden wird, um nach dem Vorbeifahren wieder tiefer zu werden.

Der Dopplereffekt macht die medizinische Anwendung des Ultraschalls im Bereich der Gefäßdiagnostik möglich. Hier wird die Differenz zwischen der Dopplersonden- und der Ultraschallwellen-Frequenz nach Reflexion an den bewegten Blutteilchen festgestellt, die sogenannte Frequenzverschiebung ( $\Delta f$ ) oder Dopplerfrequenz. Dieser Sachverhalt wird mathematisch durch folgende Formel ausgedrückt (Formel 1):

Formel 1:

$$\Delta f = \frac{2 * f * v * \cos\alpha}{c}$$

$\Delta f$  = Frequenzverschiebung in MHz ( Dopplerfrequenz )

$f$  = Mittelwert der Sendefrequenz in Hz

$v$  = Geschwindigkeit des Blutflusses in m/s

$\alpha$  = Beschallungswinkel

$c$  = Schallgeschwindigkeit ( m/s )

Die Formel zeigt, dass bei konstanten Werten für Schallgeschwindigkeit  $c$  und Sendefrequenz  $f$ , Dopplerfrequenz und Blutflußgeschwindigkeit sich direkt proportional zueinander verhalten. Der Cosinus des Beschallungswinkels ist lediglich ein Korrekturfaktor, da davon auszugehen ist, dass sich die beschallten Blutteilchen nicht alle radial zur Schallquelle bewegen.

## 2.3 Die verschiedenen Dopplerverfahren

### 2.3.1 Continuous-wave-Doppler = CW-Doppler:

Bei diesem Verfahren wird ein ununterbrochenes Ultraschallsignal gesendet und von einem Ultraschallwandler ständig empfangen. Hierbei ist es nicht möglich, Signale aus verschiedenen Tiefen zu differenzieren, weil alle empfangenen Signale auf der akustischen Achse des Ultraschallwandlers gemeinsam dargestellt werden und somit die Laufzeiten der Wellen in den verschiedenen Geweben nicht objektiviert werden können. Mit diesem Verfahren ist erstmals in den 60er Jahren die Blutflußgeschwindigkeit extrakranieller Gefäße gemessen worden [52]. Da dieses Verfahren für die Mikroemboliedetektion keine Rolle spielt, wird hiermit nicht weiter darauf eingegangen; jedoch nicht ohne zu erwähnen, dass sich das Verfahren im Rahmen der Diagnostik extrakranieller hirnversorgender Gefäße sowie peripherer Arterien und Venen weiträumig etabliert hat.

### 2.3.2 Pulsed-wave-Doppler = PW-Doppler:

Hier arbeitet ein piezoelektrisches Element abwechselnd als Sender und Empfänger, wodurch es zur Emission kurzer Wellenzüge, sogenannter Bursts kommt. Dies bedeutet, dass ein neues Signal erst nach Empfang des vorangegangenen emittiert werden kann. Hierdurch wird abhängig von der Auswahl der Intervalllänge zwischen Sende- und Empfangsimpuls die Information aus einer definierten Tiefe garantiert:

$$\text{Formel 2: } D = \Delta t * c / 2$$

D = Eindringtiefe

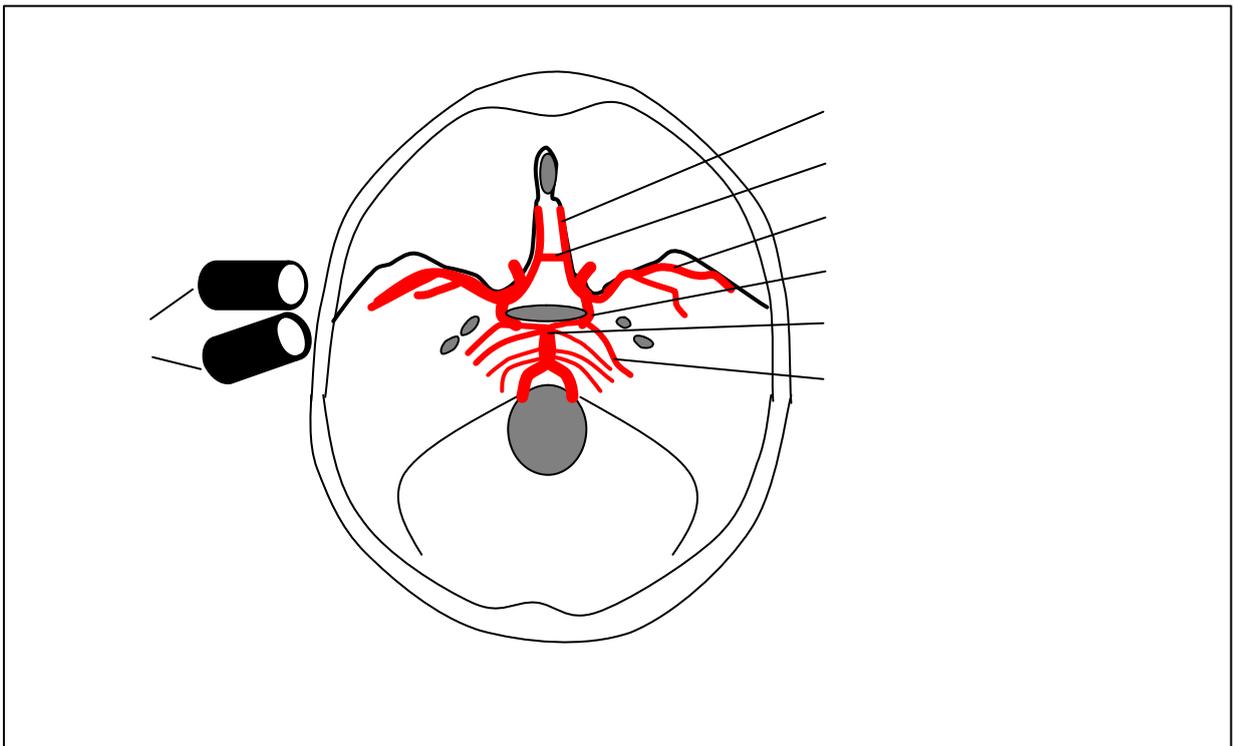
$\Delta t$  = Intervall zwischen Emission und Immission

c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe ( ca. 1540 m/s )

Dieser Bereich definierter Tiefe wird auch als Informations- oder Meßvolumen (Sample-Volume) bezeichnet. Dieser kann entlang der Ultraschallachse verschoben werden. Je kürzer die Pulsrepetitionfrequenz (PRF), desto kleiner das Informationsvolumen und desto größer das axiale Auflösungsvermögen. Somit liegt eine Möglichkeit vor, in definierten räumlichen Abständen Gefäßprozesse im Verlauf zu charakterisieren und einer nichtinvasiven Diagnostik zugänglich zu machen.

## 2.4 Transkranielle Dopplersonografie

Die Beschallung intrakraniell gelegener Gefäße gelingt durch transkranielle Knochenfenster, Kanäle im Bereich der Spongiosa, die den Ultraschall-Durchtritt zulassen. Durch diese war es erstmals Aaslid et al. in den 80er Jahren möglich, im pulsed-wave-Verfahren Blutflüsse in den großen basalen Arterien zu messen <sup>[5]</sup>. Die Knochenfenster sind oberhalb des Processus zygomaticus und unterhalb der Linea temporalis inferior aufzusuchen (siehe Abb.3). Hier ist die Squama ossis temporalis ausreichend dünn, so dass eine Darstellung der ACA, ACM, ACP und eventuell des Basilariskopfes möglich wird. Bei der Zuordnung der Befunde zu einem Gefäß müssen hierbei noch die Untersuchungstiefe, Flußrichtung und das Geschwindigkeitspektrum berücksichtigt werden.

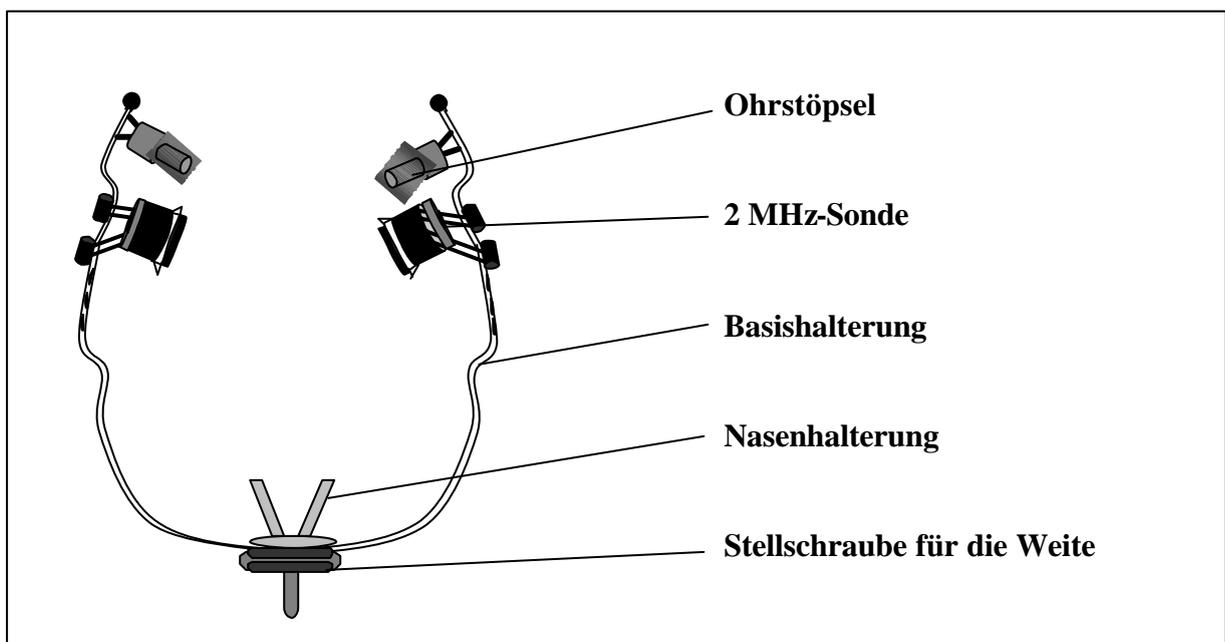


**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Sondenposition bei Beschallung intrakranieller Gefäße mit der transkraniellen Doppler-Sonografie**

### 2.4.1 Ultraschallgerät:

Ziel der Studie war die Aufzeichnung von HITS im Doppler-Flußbild der A. cerebri media während einer laufenden Herzkatheterisierung (Diagnostik, Stenteinlage) zur postprozeduralen off-line Analyse. Hierzu wurde für die Untersuchung das Dopplersonografie-Gerät Multidop X4 der Firma DWL entliehen. Intern war das Gerät mit einem 486 DX Prozessor, 8 Megabyte RAM Arbeitsspeicher und einer 128/256 Punkte FFT-Analyse bestückt. Die Mikroembolie-Detektion wurde durch die Embolie-Erkennungssoftware TCD 7 im Multirange-Modus ermöglicht. Während der laufenden Katheter-Operation erfolgte die Speicherung der Rohdaten auf Festplatte und anschließend eine Sicherung auf magnetoptische Diskette. Dies ermöglichte eine verblindete off-line Analyse der Rohdaten durch einen unabhängigen Auswerter.

Das Dopplersignal wurde durch zwei 2 Mhz-Sonden dem Rechner zugeführt. Diese waren mittels zweier verstellbarer Arme an einem brillenartigen Metallgestell fixiert und garantierten nach einmaliger Voreinstellung die gleichbleibende Ableitung des Dopplersignals aus einem definierten Gefäßabschnitt auch bei Bewegungen des Patienten. Die Dreipunktfixation an Nasenrücken und beiden Ohren bot sicheren Halt, so dass die Einstellung der Sonden schon am Tag vor der Katheterisierung bei der Erstuntersuchung des Patienten vorgenommen werden konnte.



**Abbildung 4: Anordnung der 2 MHz-Sonden in der Bügelhalterung**

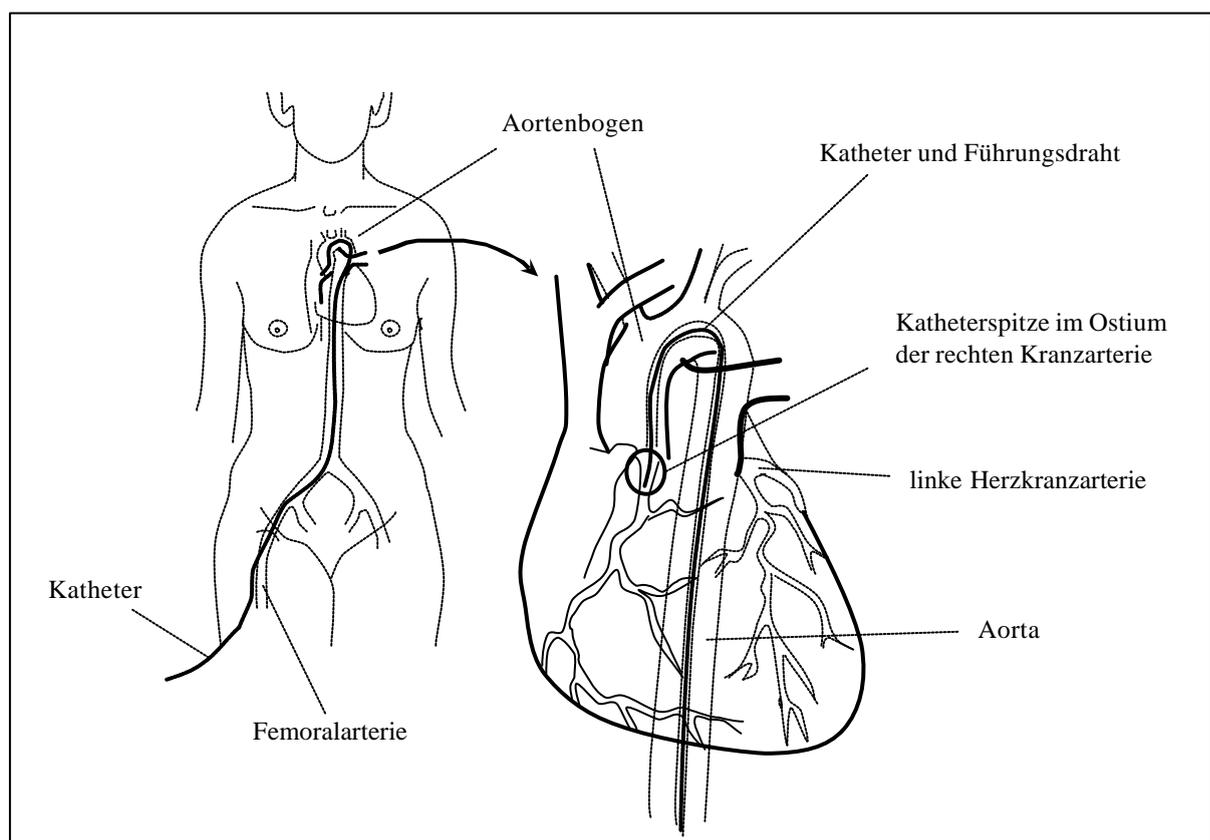
#### 2.4.2 Transkranielle Dopplersonografie während der Katheterisierung

Bei allen Patienten wurde am Tag vor der Katheterisierung das Knochenfenster über der Temporalschuppe eingestellt und die A. cerebri media in einer Tiefe von 45 bis 55 mm aufgesucht. Die ACM wurde mit Hilfe ihres typischen auf die Sonde gerichteten Signals bei einem Peak-Flow von 120 cm/s und einem Mean-Flow von 80 cm/s erkannt. Bei gleichbleibendem Signal wurden die zwei Sonden am Metallbügel fixiert, das Signal nochmals kontrolliert und damit der Beschallungswinkel als konstant angesehen. Die Dreipunktfixation am Metallbügel gewährleistete eine sichere Einstellung des Knochenfensters einen Tag vor OP und half intraoperativ, die durch die Patienten verursachten Artefakte zu minimieren. Es folgte eine Ableitung über zwanzig Minuten, um spontan auftretende HITS auszuschließen. Bei allen Ableitungen wurde durch Anwendung des Multirangemodus eine Differenz beider Meßtiefen von 5 mm gewählt.

Am Tag der Katheterisierung erfolgte nach Lagerung des Patienten auf der Liege und dem Einschub der Röntgenbügel das Aufsetzen des Metallbügels. Es wurde kontrolliert, ob das Dopplersignal optimal war. Anschließend wurde die Verstärkung so eingestellt, dass das Hintergrundsignal gerade noch sichtbar war. Mit dieser Einstellung können auch Signale, die nur wenig über dem Hintergrundspektrum liegen, ebenfalls sicher detektiert werden. Die Aufzeichnung der empfangenen Daten wurde mit Punktion der A. femoralis begonnen. Eine Schleuse wurde mit Hilfe der Seldinger Technik in die Femoralarterie eingebracht. Unter röntgenologischer Kontrolle wurde ein Führungsdraht bis in die Aorta descendens und über diesen ein Katheter für die folgende Levoventrikulografie vorgeschoben. Noch in der Aorta descendens wurde der Katheter erstmalig mit heparinierter NaCl-Lösung gespült. Anschließend passierten beide den Aortenbogen und gelangten in die linke Herzhöhle. Der Führungsdraht wurde zurückgezogen und die Darstellung des linken Ventrikels erfolgte bei dextro-anteriorer Projektion unter Zuhilfenahme eines automatischen Injektionssystems. Es folgte ein Katheterwechsel und jeweils ein Katheter für jede Koronararterie wurde in zuvor beschriebener Weise an ihren Einsatzort gebracht. Führungsdraht und Katheter passierten zusammen den Aortenbogen bis zur Aorta ascendens oberhalb der Klappenebene. Hiernach wurde der Führungsdraht entfernt. Die Koronarostien wurden sondiert und Kontrastmittel für die Gefäßdarstellung injiziert. Während der selektiven Darstellung der Koronararterien wurden mehrere Bilder unter Benutzung von axialer und craniocaudaler Projektionseinstellung angefertigt. Neun Patienten erhielten im direkten Anschluß eine Ballondilatation des eingengten Gefäßes mit Einlage eines Drahtgittertubus, einem sogenannten „Stent“.

Gleichzeitig erfolgte die Protokollierung der Untersuchungsvorgänge mit Zeitangabe, um bei

der Off-line-Analyse erkannte HITS, einem bestimmten Operationsabschnitt zuordnen zu können. Die im Dopplergerät integrierte Uhr wies mit Hilfe der Emboliedetektionssoftware jeder erkannten Embolie eine eindeutige Zeit zu. Die Abschnitte Aortenbogenpassage (Vorschub), Kontrastmittelinjektion (KM-Gabe), Manipulation, Katheterrückzug (Rückzug) und Stenteinlage wurden vom Operateur kurz vor Ausführung angekündigt und im Programm markiert. Die fortlaufende Aufzeichnung der Rohsignale wurde fünf Minuten nach Entfernung des letzten Katheters aus der Schleuse beendet. Zur Verblindung wurden die auf der Festplatte befindlichen Rohdaten auf magnetoptische Diskette gespeichert und verblindet zu der neuropsychologischen Testreihe ausgewertet.



**Abbildung 5: Schematische Darstellung der Herzkatheter-Technik**

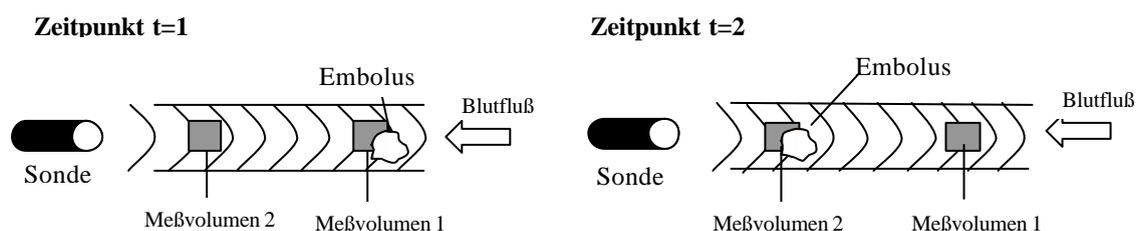
### 2.4.3 High Intensity transient signals

Als High Intensity Transient Signal (HITS) ist ein Dopplersignal dann zu werten, wenn das Rohsignal mindestens 3 dB über dem des Hintergrundspektrums liegt und unregelmäßig über den Herzzyklus verteilt im Dopplerspektrum auftaucht. Weiterhin erscheint das Rohsignal am Monitor als unidirektionaler Ausschlag und ist von einem hochfrequenten, hörbaren Laut begleitet, der in der Literatur als „zwitschernd“, „zirpend“ oder „poppend“ charakterisiert ist [97]. Diese Kriterien wurden 1993 beim Consensus Meeting auf dem 15. World Congress of Neurology in Vancouver und vom Konsensuskomitee des 9<sup>th</sup> International Cerebral Haemodynamic Symposiums 1994 in München festgelegt [27].

Artefakte werden durch Bewegungen von Patient oder Untersuchungstisch, sowie Lautäußerungen seitens des Patienten erzeugt. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie niederfrequent sind und im Dopplerspektrum bidirektional zur Darstellung kommen. Das für HITS charakteristische Geräusch ist nicht wahrnehmbar.

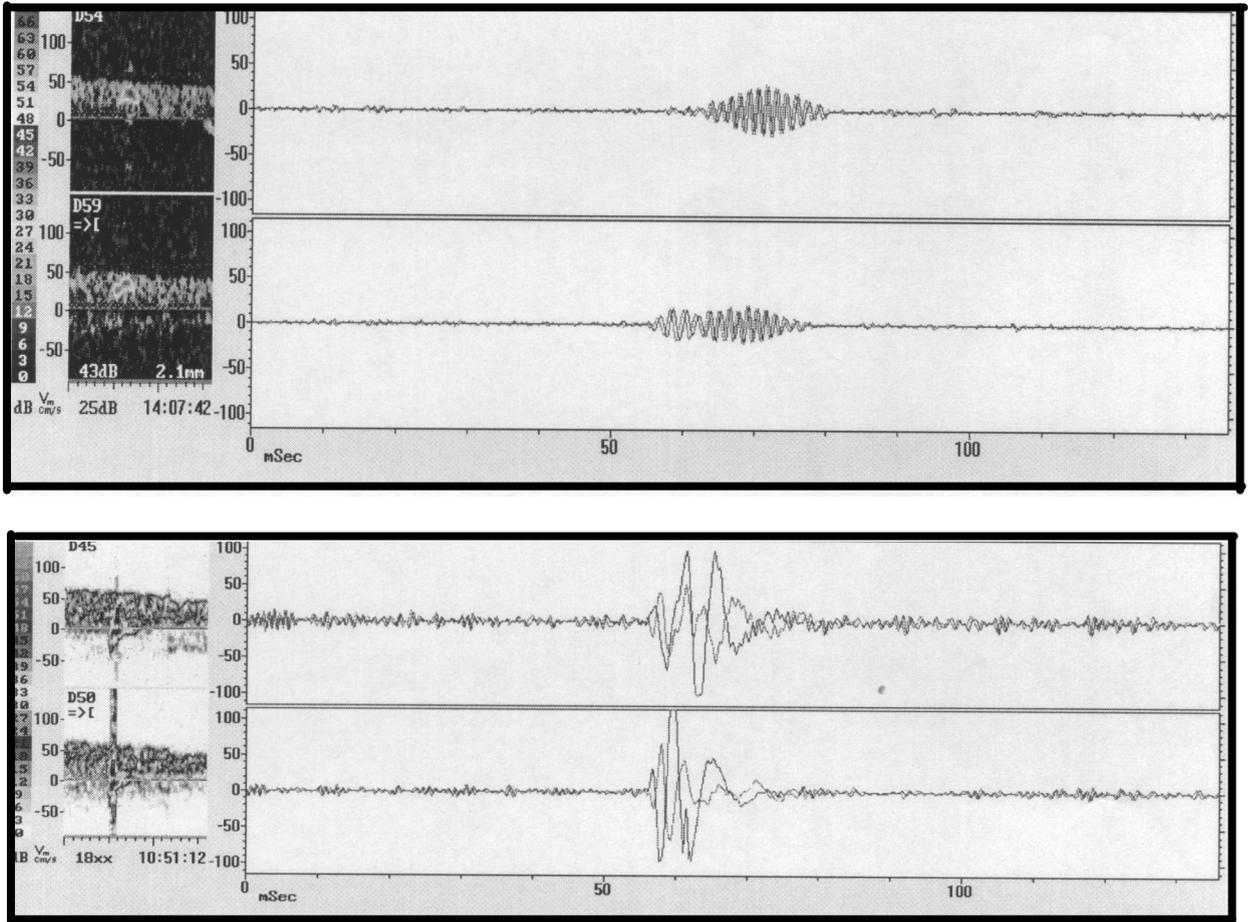
Die im Multidop X4 zur Anwendung gelangte Multirange-Technik (siehe Abb.6), bei dem zwei Schallkegel in unterschiedlichen Tiefen das Dopplersignal abgreifen, ermöglicht eine weitere Differenzierung von Artefakt und HITS. Während ein Artefakt zeitgleich in beiden Meßtiefen erzeugt wird, können HITS mit einem Zeitversatz im Millisekunden-Bereich registriert werden. Dies entspricht der Vorstellung von Teilchen, die sich im Blutstrom fortbewegen und zunächst im ersten Schallkegel registriert werden, um kurze Zeit später in den zweiten Schallkegel einzutreten. Der resultierende Zeitversatz kann mit Hilfe des Dopplersignals genau ausgemessen werden und ermöglicht Geschwindigkeitsberechnungen von Blutfluß und Teilchen. Eine letzte Charakterisierungsmöglichkeit ist durch die graphische Offline-Analyse des Dopplerrohsignals gegeben. Während HITS im Dopplerrohsignal einen zeitversetzten, gleichförmigen, spindelförmigen Verlauf zeigen, zeichnen sich Artefakte durch ein gleichzeitig einsetzendes, unregelmäßig schwankendes Dopplerrohsignal aus (siehe Abb. 7).

**Abbildung 6: Schematische Darstellung der Multirange-Technik**



**Zum Zeitpunkt t=1 wird ein Embolus im ersten Meßvolumen registriert, um kurz darauf (t=2) im zweiten Meßvolumen ebenfalls ein MES zu erzeugen.**

**Abbildung 7: Differenzierung zwischen High intensive transient signal (HITS) und Artefakt**



In dieser Darstellung wird ein Artefakt gezeigt, mit einem bidirektionalen und z.T. außerhalb des Spektrums gelegenen FFT-Signals. Die Dopplerrohkurve zeigt zwei hochamplitudige Signale ohne Zeitversatz.

## 2.5 Die Perkutane transluminale Angioplastie (PTCA)

Die Ersterprobung der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA) fand 1977 durch den Schweizer A.Grüntzig statt [47]. Seither ist sie eine der am häufigsten durchgeführten, medizinischen Intervention: 1993 wurden in der BRD 70.000 und in den USA 300.000 Eingriffe vorgenommen. Ursprünglich eingesetzt für Patienten mit stabiler Angina pectoris und bei diskreten Läsionen innerhalb einer Koronararterie, hat sie heute die vielfältigsten Indikationen: instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt und die Mehrgefäßerkrankung

der Herzkranzgefäße. In spezialisierten Zentren, die mit einem modernen Herzkatheterlabor und geschulten Operateuren ausgestattet sind, besteht somit eine effektive Alternative zur invasiven Bypass-Operation [10], [71], [56].

**Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen der PTCA**

Indikationen	Kontraindikationen
stabile/instabile Angina pectoris kardiale Dyspnoe, Synkope, Rhythmusstörung akuter Myokardinfarkt reversible Ischämie diagnostiziert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- EKG und 24h-EKG</li> <li>- pharmakologische Streßtests</li> <li>- Myokardszintigrafie</li> <li>- Streßechokardiografie</li> </ul> <b>Angiografie</b>	relativ: signifikante Komorbidität
fluß-limitierende Läsion in einem Gefäß > 1,5 mm, das vitales Herzgewebe versorgt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- linke Hauptstamm-Stenose</li> <li>ausser: kurzstreckige, ideale Läsion</li> <li>- chronischer Totalverschluß bei dem kein proximaler Stumpf sichtbar ist</li> <li>massive Kollateralen sichtbar sind</li> <li>- diffuse Läsionen dünner Gefäße</li> <li>- erkrankter Venenbypass</li> <li>- anatomische Abnormitäten</li> </ul>

### 2.5.1 Mechanismus der perkutanen transluminalen Angioplastie

Die ursprüngliche Koronarangioplastie nach Dotter und Judkins beschreibt die Gefäßerweiterung durch das mehrmalige Einführen von Kathetern unterschiedlicher Dicke mit konsekutiver Atheromkompression [32]. Heutzutage wird letztere durch eine Ballondilatation am Stentende bewirkt. Durch neuere pathologische Schnittuntersuchungen weiß man, dass die Plauekompression nur einen kleinen Anteil an der Lumenerweiterung besitzt, der mit dem Aufblasen der Ballonkammer auf Drücke meist zwischen 3-12 Atmosphären einhergeht.

Vielmehr ist es die Dehnung der Gefäßwand, die eine Zunahme des Gefäßlumens bewirkt. Dies wird erklärt mit partiellen Einrissen neben der Intima auch von Media und Adventitia, die dadurch eine Zunahme des äußeren Gefäßdurchmessers bedingen [15], [26], [68]. Geräte zur intraluminalen Atherektomie (z.B.: Rotablator) und Drahtgittertuben (Stents) wurden entwickelt, um den frühen und verzögerten Verlust von Gefäßlumen nach einfacher Ballondilatation zu minimieren [71], [37]. Seit den 90er Jahren werden intrakoronare Stents in großem Umfang eingesetzt. Heute steht dem Operateur eine große Anzahl verschiedener Stents bezüglich Material (rostfreier Stahl, Tantalum, etc.), Architektur (slotted tube vs. coiled wire) und Implantationsmodus (Ballon-Expansion, selbstexpandierend) zur Verfügung. Selbstexpandierende Stents werden in typischer Weise von einer äußeren Hülle zusammengehalten und expandieren, nachdem diese zurückgezogen wird. Ballon-expandierende Stents sind auf einem erschlafften Ballon montiert und werden durch hohe Drücke (16-18 atm) der Gefäßwand angepresst [10], [14].

## 2.5.2 Komplikationen bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie

Die PTCA geht heutzutage nach Verbesserung der Technik und der Materialien mit einer Mortalität und Notfallbypass-Rate von unter 1 % einher [10]. Die Häufigkeit von nicht-fatalen Myokardinfarkten wird mit 5-15 % angegeben, je nachdem welche Definition eines Myokardinfarktes zugrunde liegt. Die Restenosierungsrate die einen zweiten Rekanalisierungseingriff benötigen ist hoch und liegt bei 30-50 %. Diese ist ebenfalls abhängig von den angewandten Kriterien einer Restenose [37]. In den 80er Jahren wurden noch primäre Erfolgsraten von 61 % gemeldet (Coronary Angioplasty Registry) [55], während sie heute mit 95 % für diejenigen Fälle angegeben werden, in denen die einfache Ballonangioplastie mit Stents und Pharmakotherapie kombiniert wird. Die Art und Weise wie das Lumen erweitert wird, geht mit einem direkten Trauma der Gefäßwand einher [15]. Postmortem Studien an Patienten und auch an Tieren konnten zeigen, dass Gefäßwand-Dissektionen in bis zu 50 % auftreten, weshalb sie heute mit dem Lumenzugewinn in Verbindung gebracht werden [33], [35], [68]. Längere Dissektionsabschnitte können jedoch Komplikationen bedingen. So tritt in bis zu 5 % der Fälle ein akuter Gefäßverschluß auf, insbesondere wenn weitere Faktoren vorliegen wie: lange Dissektionslücken, wandständige Thromben, reaktiver koronarer Vasospasmus oder Kombinationen. Die Mikroembolisation von Plaques oder adhärenenten Thromben können für akute Komplikationen unter der Angioplastie verantwortlich gemacht werden und gehen mit

einer postprozeduralen Herzenzymerhöhung und schwer zu beeinflussenden, pektanginösen Brustschmerzen einher [15], [34], [35]. Bei der Embolisation von Thrombusanteilen wird die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen angeschuldigt, einen Koronarspasmus zu induzieren. Diesem versucht man derzeit in pharmakologischen Interventionsstudien mit Ca<sup>2+</sup>-Kanal-Antagonisten, Adenosin oder Nitroprussid zu begegnen [35], [56], [59].

### 2.5.3 Die Restenosierungsrate nach PTCA

Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Gefäßdurchmesser nach der Angioplastie eine Vorhersage bezüglich der Restenose ermöglicht [68], [56], [55], [101]. Das Einbringen von Stents hat hierzu positiv beigetragen, da sie die Wirkung der einfachen Dilatation fixieren und Einflüsse negativer Remodelling-Vorgänge (myoepitheliale Proliferation) minimieren [68]. Bei der einfachen Ballondilatation wird eine Restenose in bis zu 50 % der Patienten sechs Monate nach Eingriff festgestellt. Hiervon müssen 20-30 % einer erneuten Revaskularisation zugeführt werden. Diese Restenosierungsrate kann durch eine Stenteinlage sowohl bei Elektiv- als auch bei Notfalleingriffen um nahezu die Hälfte gesenkt werden [55], [22], [56], [59]. Restenosierung nach Stenteinlage stellt eine besondere Herausforderung besonders bei diffuser Lumeneinengung dar, da sie besonders häufig wiederkehrt. Hier bietet sich seit kurzem die Möglichkeit der Applikation von Gammastrahlen im Stent an, die gute Effekte auf die Stenoseprogression im Stent zeigte [101]. Daneben wird weiter auf dem Feld von Pharmakologie und Gen-Therapie geforscht, so dass in Zukunft neuere Möglichkeiten zur Prevention der Restenosierung erwartet werden dürfen [56].

## 2.6 Neurologische Untersuchung und neuropsychologische Testserie

Einen Tag vor der Katheterisierung wurden die Patienten einer standardisierten neurologischen Untersuchung durch einen Facharzt für Neurologie unterzogen. Anschließend wurde der neuropsychologische Status erhoben. Die ausgewählten Tests stellen hierbei lediglich eine Auswahl von möglichen Tests zur Beschreibung kognitiver Fähigkeiten dar. Dies war notwendig, da die Patienten einer zusätzlichen psychologischen Testung in den allermeisten Fällen ablehnend gegenüber standen und die Rekrutierung freiwilliger Probanden bei zunehmender Gesamttestdauer sich zunehmend schwieriger gestaltet. Letztere betrug in dieser Studie je nach Erklärungsbedarf zwischen 30 und 40 Minuten. Die psychologische Testreihe bestand aus den folgenden Einzeltests, die nach der Aufzählung noch eine Erklärung erfahren:

1. Multidimensionaler Befindlichkeitstest
2. Bilder-Lerntest
3. Wörter-Lerntest
4. Trail-Making A
5. Trail-Making B
6. D2-Test
7. Symbol-Digit-Test
8. Test of Every Day Attention

Mit dieser Auswahl an Tests sollten Veränderungen in der momentanen Befindlichkeit sowie den kognitiven Teilleistungsfeldern: Merkfähigkeitsstörung, visuelle Orientierung, Konzentration sowie Durchhalte- und Abstraktionsvermögen erfasst werden. Psychologische Testauswertungen unterliegen Verzerrungsfehlern verschiedenster Art. Zu den Bedeutendsten zählen Lerneffekte und Einflüsse durch die momentane Befindlichkeit der Patienten. Der Lerneffekt wurde durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Formen eines jeden Subtests minimiert. Um die Befindlichkeit der Patienten präoperativ mit derjenigen postoperativ vergleichen zu können, wurde diese mit einem Fragebogen (MDBF) beschrieben.

### 2.6.1 Der „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (MDBF)

Dies erfolgte mit dem sogenannten „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Entwickelt wurde der MDBF im Rahmen des Projektes „Befindlichkeitsmessung und Latent-State-Trait-Modelle“, mit Förderung durch die DFG <sup>[3]</sup>. Der Test lag in einer Kurzform mit zwei unterschiedlich angeordneten Fragebögen (Kurzform A und B) vor. In diesen Fragebögen mussten von den Patienten jeweils 12 Items aus drei bipolar angelegten Befindlichkeitsbereichen (Gute/Schlechte-Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe) mit einem von fünf möglichen Ausprägungsgraden korreliert werden. Die Bewertung erfolgte in optischer Art durch Kreise, die anzukreuzen und mit Zahlen belegt waren. Die Zahl 1 war gleichzusetzen mit „wenig“ und die Zahl 5 mit „sehr“. Als Orientierungshilfe stand zusätzlich über dem dritten Kreis noch das Wort „mäßig“. Vor dem Ankreuzen musste der Patient den Satz: „Im Moment fühle ich mich...“ sagen, gefolgt von dem zu bewertenden Item. Zur Auswertung wurden alle Zahlen addiert und der Mittelwert als Gesamtbefindlichkeit ermittelt. In die Summe gingen positive Items direkt ein, während negative Items einfließen, nachdem sie von 6 subtrahiert waren. Abschließend wurde die Gesamtbefindlichkeit als Mittelwert der transformierten Werte gebildet. Demnach steht ein hoher Gesamtwert bzw. Mittelwert für eine positive Gesamtbefindlichkeit, während niedrige Zahlen auf „Unwohlsein“ hindeuten. Mit diesen Werten erfolgte später die statistische Prüfung auf Unterschiede.

### 2.6.2 Bilder-Lerntest

Beim Bilderlerntest wird dem Probanden dreimal hintereinander für jeweils 30 Sekunden ein Blatt vorgelegt, auf dem in stilisierter Form zwanzig bekannte Gegenstände aus dem Alltag (Messer, Stern, Schirm, Stuhl,...) gezeichnet sind. Nach Ablauf der Zeit, wird das Blatt umgedreht und der Proband soll in beliebiger Reihenfolge so viele Gegenstände wie möglich erinnern. Wiederholungen sowie falsch benannte Items werden nicht gezählt und die richtig erinnerten Items auf einer Liste abgehakt. Zur Auswertung gelangten die Items der ersten Erinnerung. Die Zahl wurde mit Hilfe des Alters in einen Rangwert umgewandelt, dem sogenannten c-Wert. Damit sind die Ergebnisse unterschiedlicher Altersstufen direkt miteinander vergleichbar.

### 2.6.3 Wörter-Lerntest

Beim Wörterlerntest wird dem Probanden ebenfalls ein Blatt zum Auswendiglernen vorgelegt. Auf ihm befinden sich in Großbuchstaben untereinander angeordnet zwanzig Begriffe des täglichen Lebens (Rose, See, Möwe, Lotto, etc). Diesmal standen dem Probanden 1,5 Minuten für die Einprägephase zur Verfügung. Auch hier durfte in beliebiger Reihenfolge erinnert werden (Wiederholungen und falsche Begriffe nicht gezählt) und die Zahl der Items wurde anhand des Alters in den c-Wert umgewandelt.

### 2.6.4 Trail Making Test A

Bei diesem Test waren auf einem weißen Din A4-Blatt Kreise verteilt, die in ihrem Inneren eine Nummer zwischen eins und fünfundzwanzig besaßen. Die Aufgabe bestand nun darin, in möglichst kurzer Zeit mit Hilfe eines Kullis die Kreise in aufsteigender Reihenfolge der Zahlen mittels durchgezogener Linien zu verbinden. Als Orientierungshilfe war über dem Kreis mit der Zahl eins das Wort „Start“ und über dem Kreis mit der fünfundzwanzig das Wort „Ende“ geschrieben. Die benötigte Zeit wurde mit einer Stoppuhr festgehalten und anhand des Alters in den c-Wert umgewandelt. Zum Üben war auf der Vorderseite des Testblattes ein Kästchen mit acht Kreisen abgebildet, die der Proband nach der Testerklärung verbinden durfte.

### 2.6.5 Trail Making Test B

In dieser Variante des Trail-Making-Tests waren ebenfalls Kreise auf einem weißen Din A4-Blatt verteilt. Diesmal befanden sich in ihrem Inneren neben Zahlen auch Buchstaben. Ziel war es, die Kreise in aufsteigender Reihenfolge mit durchgezogenen Linien zu verbinden, so dass sich Buchstaben und Zahlen abwechseln ( 1-A-2-B-3-C-4-D..usw.). Dies sollte vom Proband ebenfalls in kürzester Zeit erledigt werden und wurde mittels Stoppuhr festgehalten. Die Umrechnung in den c-Wert erfolgte anhand des Alters und der gemessenen Zeit. Vor Testbeginn durfte ebenfalls auf der Vorderseite mit einigen Kreisen nach der Erklärung des Testablaufes geübt werden.

### 2.6.6 D2-Test

Dieser Test zur Überprüfung von Konzentration, Koordination und Durchhaltevermögen bestand aus einem quer beschrifteten DinA-4 Blatt, auf dem über 14 Zeilen, die Buchstaben „p“ und „d“ angeordnet waren. Zusätzlich war jeder Buchstabe ober- und unterhalb mit Strichen markiert. Auf Kommando wurde das Blatt umgedreht und der Patient hatte die Aufgabe, von links nach rechts Buchstabe für Buchstabe durchzugehen und alle „d“, die mit zwei Strichen versehen waren, anzustreichen. Dies hatte so schnell wie möglich, aber viel mehr noch so sorgfältig wie möglich zu geschehen. Für die Bearbeitung einer Zeile standen 20 Sekunden zur Verfügung. Nach Ablauf dieser erfolgte das Kommando zum Aufsuchen der nächsten Zeile, unabhängig davon, wie weit der Proband gekommen war. Bei der Auszählung wurde die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen sowie die Fehler der ersten und zweiten Art berücksichtigt. Diese wurden jeweils in einen c-Wert umgewandelt und daraus der Mittelwert gebildet, wobei letzterer bei der statistischen Auswertung Anwendung fand. Fehler der ersten Art waren irrtümlich angekreuzte Zeichen, die keinem „d“ mit zwei Strichen entsprachen, während der Fehler zweiter Art, das Auslassen eines richtigen markierten „d“ meinte.

### 2.6.7 Symbol-Digit-Test

Bei diesem Test war am Kopf eines DinA-4-Blattes eine Zeile mit 9 verschiedenen Symbolen abgebildet, wobei jedem Symbol eine Zahl zwischen 1 und 9 zugeordnet war. Weiter unten befanden sich mehrere Zeilen mit Kästchen, in denen selbige Symbole in willkürlicher Anordnung vorlagen. Darunter hatte der Patient die richtige zugehörige Zahl in ein weiteres Kästchen einzutragen. Es standen 90 Sekunden zur Verfügung und die Zuordnung hatte wiederum richtig, aber dennoch so schnell wie möglich zu erfolgen. Bewertet wurde die Anzahl der richtig zugeordneten Zeichen und daraus der c-Wert ermittelt. Vor Testbeginn stand dem Patienten eine Übungszeile zur Verfügung.

### 2.6.8 Test of Every-Day-Attention

Der Test of Every-Day-Attention war auf einem DinA3-Blatt untergebracht. Geprüft wurde das visuelle Orientierungsvermögen und die Konzentration. Die Aufmachung entsprach einem Telefonbuch. In mehreren Reihen untereinander befanden sich einmal in dicker Schrift die Namen der Hotels oder Restaurants und klein geschrieben die Adresse. Daneben waren in einer zweiten Reihe die Telefonnummern notiert. Letzterer waren jeweils zwei Symbole vorgeschaltet. Der Patient hatte sich vorzustellen, er sei in einer fremden Stadt und wolle anhand des Telefonbuches die schönsten Restaurants und Hotels so schnell wie möglich herausfinden. Die Aufgabe des Patienten bestand nun darin, alle Hotels/Restaurants zu markieren, die zwei gleiche Symbole (Kreis, Stern, Quadrat oder Kreuz) besaßen. Die hierfür benötigte Zeit wurde gemessen und in einen c-Wert umgewandelt.

## 2.7 Patientenkollektiv

Über den Zeitraum von knapp einem Jahr wurden 50 Patienten, die sich in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena entweder einer Koronardiagnostik mittels Katheter bzw. einer Stent-Implantation elektiv unterzogen hatten, in die Studie aufgenommen. Nach ihrem Einverständnis wurden die Patienten einen Tag vor, sowie einen Tag nach der geplanten Prozedur neurologisch nach Protokoll untersucht und ebenfalls einer neuropsychologischen Testreihe unterzogen. In die Auswertung aufgenommen wurden Patienten, bei denen nach Aufklärung ein Einverständnis vorlag, keinerlei neurologische Defizite in der Voruntersuchung zu eruieren waren und die auch anamnestisch (Apoplex, Epilepsie, Paresen, etc.) aus neurologischer Sicht keine Auffälligkeiten boten. Voraussetzung war ebenfalls ein beidseits vorhandenes, temporales Schallfenster mit der Möglichkeit die A. cerebri media einzustellen. Während der Erstuntersuchung wurde bei allen Patienten über 20 Minuten transkranial nach spontanen Mikroembolien gefahndet, was ebenso ein Ausschlusskriterium war.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 24 Patienten: 6 Patienten zeigten bei der neurologischen Untersuchung fokale neurologische Ausfälle. Bei 7 Patienten konnte kein Knochenfenster eingestellt werden, so dass eine Ableitung der Dopplerflüsse über der A. cerebri media nicht möglich war.

5 Patienten verweigerten postoperativ die Mitarbeit bei der Durchführung der psychologischen Tests. 1 Patient war postoperativ bereits entlassen, bevor eine Nachuntersuchung möglich war. Die ersten 5 Patienten wurden retrospektiv von der Studie ausgeschlossen, weil eine psychologische Testung lediglich in Teilen erfolgt war und eine Verzerrung der Ergebnisse in Kombination mit den später korrekt durchgeführten Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte. Die neuropsychologische Testreihe wurde mit Hilfe eines klinisch arbeitenden, erfahrenen Psychologen erstellt. Sie sollte Aufschluß geben, ob neben einer auffälligen neurologischen Symptomatik, meßbare Veränderungen in den psychischen Teilleistungsfeldern: Merkfähigkeitsstörung, visuelle Orientierung, Konzentration, Durchhaltevermögen und Abstraktion auftraten.

Da psychologische Testreihen von der momentanen Befindlichkeit beeinflusst werden und Verzerrungen in dieser Hinsicht weitestgehend gemindert werden sollten, wurden die Patienten mit einem multidimensionalen Befindlichkeitsfragebogen auf eine Befindlichkeitsänderung prä- zu postoperativ getestet.

## 2.8 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten sind im folgenden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Der Median fand Anwendung, wenn die Wertereihe durch Ausreißer geprägt war und/oder eine Darstellung der Werteverteilung im Boxplott erfolgte. Dichotome Merkmale wurden in Vierfeldertafeln dargestellt. Prüfung auf Unterschiede bei Mittelwerten wurde bei Abhängigkeit mit dem Student-t-Test für paarige bzw. unverbundene Stichproben bei Unabhängigkeit durchgeführt. Bei unverbundenen Gruppen mit kontinuierlichen, numerischen Datensätzen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test (MWU) auf Unterschiede getestet. Bei kontinuierlichem Datensatz und mehreren unabhängigen Gruppen, die auf signifikante Unterschiede getestet werden sollten, wurde der Kruskal-Wallis Test eingesetzt. Bei den Korrelationsanalysen fand im Falle normalverteilter und intervallskalierter Werte der Pearsonsche Korrelationskoeffizient Anwendung. Allen Prüfungen auf signifikante Unterschiede liegt ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde.

Die statistische Aufarbeitung der Datensätze erfolgte mit der SPSS Software in der Student Edition VE 10.0 sowie dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel aus dem 98er Office-Paket. Wie oben angedeutet, erfolgte die Darstellung einiger Werte mit Hilfe der Boxplots. Diese bestehen aus einem Rechteck, welches von einem Balken geteilt wird. Das Rechteck repräsentiert die Streuung der mittleren fünfzig Prozent aller Werte, der Balken stellt den Median dar. Die Ausläufer nach oben und unten veranschaulichen die Streuung der oberen bzw. unteren fünfundzwanzig Prozent. Hierdurch gelingt eine optische Darstellung der deskriptiven Statistik und die Verteilung der Werte innerhalb ihrer Spannweite (range) wird verdeutlicht <sup>[1], [2], [4]</sup>.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Die Daten von 26 Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 62,9 Jahre (SD:  $\pm 7$ ; Range: 48-79 Jahre). 15 Patienten (57,7 %) waren männlich (Alter: 62,3; SD:  $\pm 7$ ; Range: 48-79 Jahre) und 11 Patienten (42,3 %) weiblich (Alter: 63,7 SD:  $\pm 7,2$ ; Range: 52-77 Jahre).

17 Patienten (65,4 %) unterzogen sich einer Koronargefäß- und Linksherzdiagnostik mittels Katheter (Coro) und 9 Patienten (34,6 %) bekamen eine PTCA. Die Geschlechtsverteilung zeigt folgende Tabelle:

**Tabelle 2: Geschlechtsverteilung zwischen den Katheterverfahren**

		Männlich	Weiblich	Total
	PTCA	6	3	9
	CORO	9	8	17
Total		15	11	26

Die angewandten Katheterverfahren (PTCA oder Koronarangiographie) unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern nicht (zweiseitiger Test nach Fischer:  $p = 0,68$ ).

#### 3.2 Neurologische Untersuchung

Im Verlauf der Studie konnte nach dem Kathetereingriff bei keinem Patienten ein neurologisches Defizit festgestellt werden.

#### 3.3 Befindlichkeitstestung

Zur Auswertung wurden alle transformierten Zahlen addiert und der Mittelwert als Gesamtbefindlichkeit ermittelt. Bei Transformation gingen in die Summe positive Items direkt ein, während negative Items eingingen, nachdem sie von 6 subtrahiert waren. Die Befindlichkeiten präoperativ versus postoperativ unterschieden sich nicht (Student-t-Test für paarige Stichproben:  $p = 0,17$ ).

### 3.3.1 Beziehung zwischen mittlerer Gesamtleistung und Befindlichkeitsveränderung

Es wurde noch geprüft, ob zwischen mittlerer Befindlichkeitsänderung und Veränderung der mittleren Gesamtttestleistung eine Beziehung besteht. Es konnte keine Beziehung zwischen der postoperativen Befindlichkeit und dem Ergebnis im neuropsychologischen Test festgestellt werden (Pearson-Korrelation: 0,17 ( $p = 0,416$ )).

Mittlere Gesamtttestleistung bedeutet, dass die  $c$ -Werte aus den psychologischen Einzeltests addiert und durch die Gesamttestzahl von sieben geteilt wurde.

### 3.3.2 Entwicklung der mittleren kognitiven Leistung prä- versus postoperativ

Die mittlere kognitive Gesamtleistung der Patienten unterschied sich vor (Mean: 5,2; SD:  $\pm 1,4$ ) und nach dem Kathetereingriff (Mean: 4,8; SD:  $\pm 1,5$ ). Es lag eine postoperative Verschlechterung vor (Student-t-Test für gepaarte Stichproben:  $p = 0,008$ ).

Wird im folgenden von einer „Veränderung der mittleren Testleistung“ gesprochen, dann ist darunter zu verstehen, dass für jeden Patienten die Differenzen (Ergebnis [postoperativ] minus Ergebnis [präoperativ]) in den einzelnen Teiltests berechnet und anschließend der Mittelwert gebildet wurde.

### 3.3.3 Veränderungen der Teilleistungen prä- versus postoperativ

Hier wurden die ermittelten  $c$ -Werte aus den Einzeltests vor und nach der OP miteinander verglichen und ebenfalls mit Hilfe des Student-t-Test für paarige Stichproben auf signifikante Unterschiede hin untersucht (siehe Tabelle 3). Hiermit sollte herausgefunden werden, ob die Verschlechterung der kognitiven Gesamtleistung durch Veränderungen in wenigen Einzeltests hervorgerufen wurde. Es war von Interesse, welches kognitive Teilleistungsgebiet: Merkfähigkeit, Konzentration, Durchhalte- und Abstraktionsvermögen besonders beeinträchtigt war.

**Tabelle 3: Veränderungen in den kognitiven Teilleistungen prä- zu postoperativ**

	Mean	SD	Correlation	Sig.	Diff.*	Sig.(2-tailed)
<b>Bilder-Lern-T. prä-OP</b>	6,04	2,25				
<b>Bilder-Lern-T. post-OP</b>	4,88	2,37	0,622	0,001	-1,16	<b>0,007</b>
<b>Wörter-Lern-T. prä-OP</b>	5,12	1,70				
<b>Wörter-Lern-T. post-OP</b>	3,85	1,85	0,488	0,011	-1,27	<b>0,001</b>
<b>Trail-Making-A prä-OP</b>	3,73	1,56				
<b>Trail-Making-A post-OP</b>	3,27	1,31	0,563	0,003	-0,46	<b>0,097</b>
<b>Trail-Making-B prä-OP</b>	4,81	1,94				
<b>Trail-Making-B post-OP</b>	4,27	2,27	0,647	0,000	-0,54	<b>0,138</b>
<b>D2-Test prä-OP</b>	5,77	1,56				
<b>D2-Test post-OP</b>	6,65	1,72	0,671	0,000	0,88	<b>0,002</b>
<b>Symbol-Digit-T.-prä-OP</b>	3,73	2,38				
<b>Symbol-Digit-T.-post-OP</b>	3,85	2,68	0,854	0,000	0,12	<b>0,677</b>
<b>Every-day-attention-prä</b>	7,38	1,92				
<b>Every-day-attention-post</b>	6,81	1,81	0,689	0,000	-0,57	<b>0,057</b>

\*Diff.: Differenz der Testwerte vor und nach OP, ein negativer Wert bedeutet eine Verschlechterung

Eine Testwertverschlechterung lag bei fünf der sieben Tests vor. Lediglich im D2-Test und dem Symbol-digit-Test war postoperativ eine Verbesserung vorhanden.

Signifikante Unterschiede fanden sich in den Testverfahren Bilder- ( $p=0,007$ ) und Wörter-Lerntest ( $p=0,001$ ) sowie dem D2-Test ( $p=0,002$ ). Die anderen Testverfahren zeigten keine signifikanten Unterschiede.

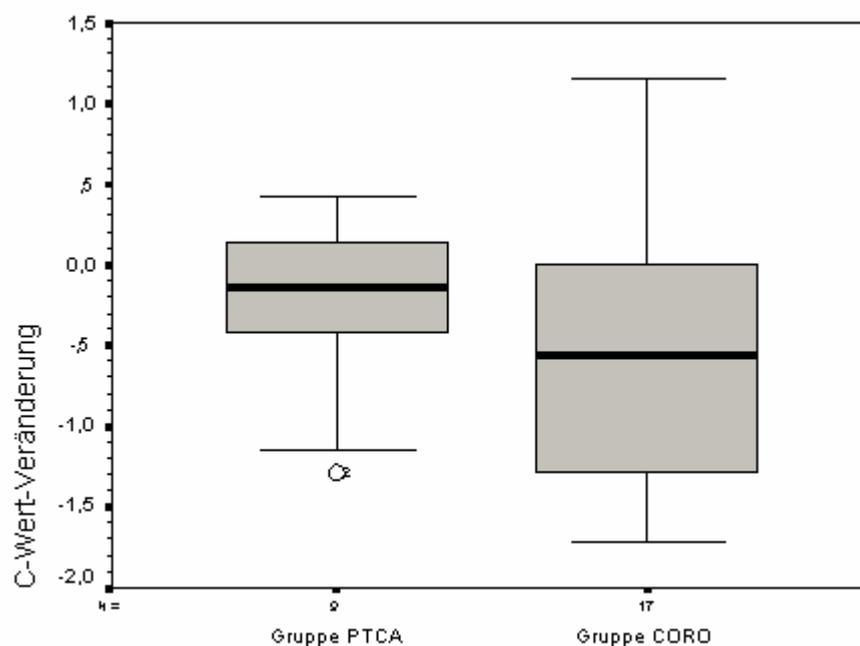
### 3.4 Unterschiede zwischen den Katheterverfahren

Im folgenden wurden die Patienten (n=26) nach dem Katheter-Verfahren in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthielt die 65,4 % (n=17) Patienten, die lediglich einer Koronarangiografie unterzogen wurden, die sogenannte Gruppe „CORO“. Die zweite Gruppe, Gruppe „PTCA“, enthielt 34,6 % (n=9) Patienten, diese erhielten nach der Angiografie noch zusätzlich eine Ballondilatation mit Stentimplantation.

#### 3.4.1 Unterschiede in der mittleren kognitiven Gesamtleistung zwischen den Verfahren

Der Mittelwert der Veränderung der kognitiven Gesamtleistung in der PTCA-Gruppe betrug  $-0,29$  (SD:  $\pm 0,6$ ). Das Minimum betrug  $c = -1,29$  und das Maximum war  $c = 0,42$ .

In der Koronarangiographie-Gruppe betrug der Mittelwert der Veränderung  $-0,51$  (SD:  $\pm 0,9$ ). Das Minimum lag bei  $c = -1,72$ , das Maximum der Veränderung konnte mit  $c = 1,15$  festgestellt werden. Die Patienten die sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten, unterschieden sich nicht von den Patienten, die eine PTCA erhielten (Student-t-Test:  $p=0,445$ ).



Gruppen nach Herzkatheterverfahren

Abbildung 8: C-Wertveränderung in den Gruppen „PTCA“ und „CORO“

### 3.4.2 Unterschiede in den verschiedenen Teilleistungstest bezüglich der Untersuchungsart

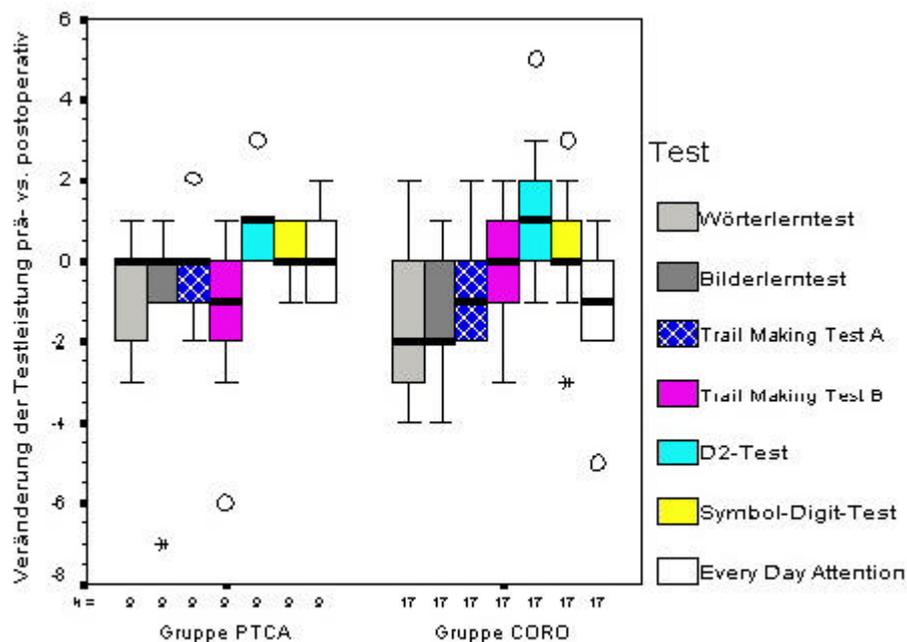
**Tabelle 4.: Mittlere c-Wertveränderungen in den psychologischen Einzeltests zwischen den Verfahren**

Mittelwert der c-Wertveränderung	Gruppe „PTCA“	Gruppe „CORO“
<b>Bilder-Lerntest (BLT)</b>	0,78 (SD:±2,44) Min.: -7,00 Max.: 1,00	-1,35 (SD:±1,8) Min.: -4,00 Max.: 1,00
<b>Wörter-Lerntest (WLT)</b>	-0,78 (SD:±1,56) Min.: -3,00 Max.: 1,00	-1,53 (SD:±1,91) Min.: -4,00 Max.: 2,00
<b>Trail-Making-Test A (TMTA)</b>	-0,11 (SD:±1,36) Min.: -2,00 Max.: 2,00	-0,65 (SD:±1,37) Min.: -2,00 Max.: 2,00
<b>Trail-Making-Test B (TMTB)</b>	-1,44 (SD:±2,07) Min.: -6,00 Max.: 1,00	0,0385 (SD:±1,48) Min.: -3,00 Max.: 2,00
<b>D2-Test (D2T)</b>	0,778 (SD:±0,97) Min.: 0,00 Max.: 3,00	0,941 (SD:±1,52) Min.: -1,00 Max.: 5,00
<b>Symbol-Digit-Test (SDT)</b>	0,111 (SD:±0,78) Min.: -1,00 Max.: 2,00	0,118 (SD:±1,65) Min.: -3,00 Max.: 3,00
<b>Every-Day-Attention-Test (EDAT)</b>	0,111 (SD:±1,05) Min.: -1,00 Max.: 2,00)	-1,059 (SD:±1,35) Min.: -5,00 Max.: 1,00

**Tabelle 5.: „p“-Werte bei Testung auf Unterschiede der c-Wertveränderungen in den psychologischen Einzeltests zwischen den Verfahren (MWU-Test).**

Neuropsychologischer Test	Mann-Whitney-U-Testung „PTCA“ vs „CORO“
Bilder-Lern-Test (BLT)	p=0,238
Wörter-Lern-Test (WLT)	p=0,311
Trail-Making-Test A (TMTA)	p=0,304
Trail-Making-Test B (TMTB)	p=0,088
D2-Test (D2T)	p=0,955
Symbol-Digit-Test (SDT)	p=0,977
Every-Day-Attention-Test (EDAT)	p=0,033

Es zeigte sich somit lediglich beim „EDAT“ ein Unterschied bei den mittleren c-Wert-Veränderungen im Vergleich der Gruppen „PTCA“ und „CORO“. Die Verteilung der Werte in den Einzeltests zeigt Abb.9.



Einteilung der Gruppen nach dem Katheterverfahren

**Abbildung 9:** Die Veränderung in den neuropsychologischen Einzeltests aufgeteilt auf die Gruppen „CORO“ und „PTCA“

### 3.4.3 Unterschiede zwischen den Katheterverfahren bezüglich Embolieprävalenz, Kontrastmittelmenge und Untersuchungsdauer

Die mittlere Embolieprävalenz in der Gruppe „PTCA“ lag bei 97,7 (SD:± 94,4; Range:20-312) und in der Gruppe „CORO“ bei 55,5 (SD:± 32,7; Range:10-134). Die Embolieprävalenz zwischen beiden Verfahren war vergleichbar (p=0,4).

Die mittlere Menge an appliziertem Kontrastmittel betrug in der Gruppe „PTCA“ 117,8 ml (SD:± 60,1; Range: Min.: 60 ml; Max.: 250 ml) und in der Gruppe „CORO“ 98,5 ml (SD:± 39,3; Range: 45-190 ml). Die applizierte Kontrastmittelmenge zeigte keinen Unterschied zwischen den Verfahren (p=0,46).

Die Operationszeit dauerte in bei der Gruppe „PTCA“ im Mittel 50,2 min (SD:± 30,3; Range: 18-109 min) und in der Gruppe „CORO“ 32,8 min (SD:± 12,2; Range: 16-60 min) und war ebenfalls vergleichbar (p=0,22).

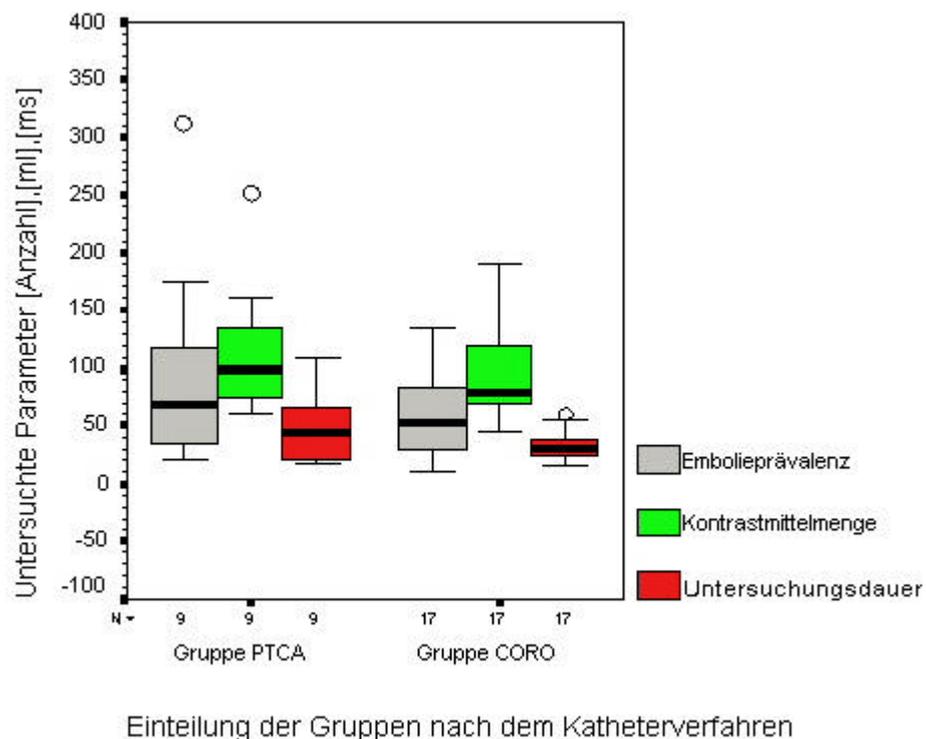
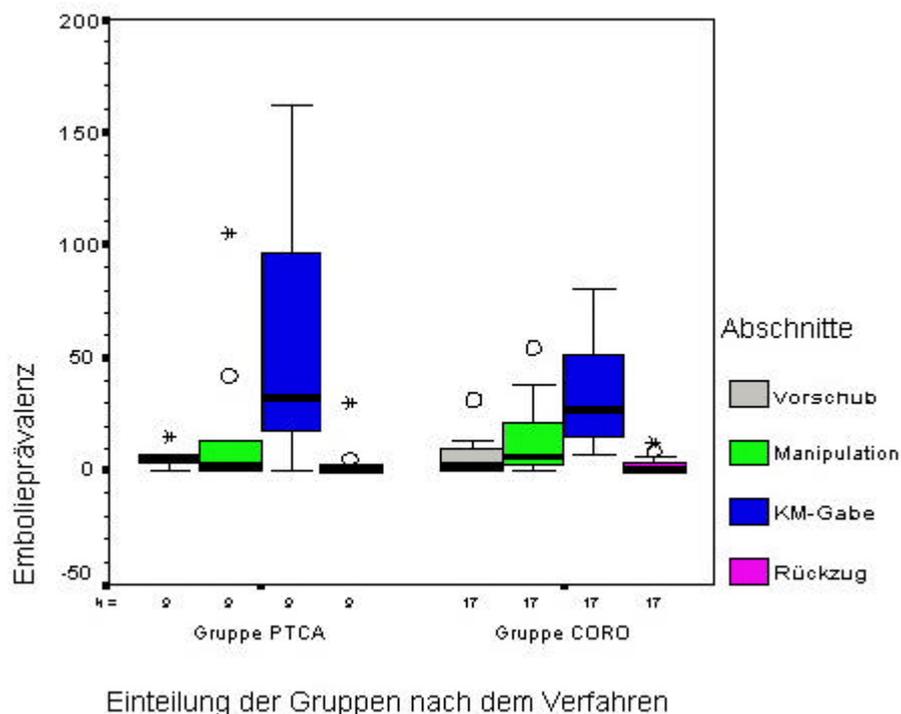


Abbildung 10: Embolieprävalenz, KM-Menge und Untersuchungsdauer aufgeteilt in die Gruppen „PTCA“ und „CORO“.

### 3.4.4 Unterschiede in der Embolieprävalenz der einzelnen Untersuchungsabschnitte zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“

In der Gruppe „PTCA“ traten im Abschnitt „Vorschub“ im Mittel 6,1 (SD:± 5,4; Range: 0-5) Embolien auf. In den Abschnitten „Manipulation“ und „KM-Gabe“ lagen die mittleren Prävalenzen bei 19,6 (SD:± 34,9; Range: 0-105) bzw. 60,1 (SD:± 56,6; Range: 0-162). Für den Abschnitt „Rückzug“ war die mittlere Prävalenz mit 4,1 (SD:±9,9; Range: 0-30) festzustellen. In der Gruppe „CORO“ traten im Abschnitt „Vorschub“ im Mittel 6 (SD:± 8,3; Range:0- 32) Embolien auf. In den Abschnitten „Manipulation“ und „KM-Gabe“ lagen die mittleren Prävalenzen bei 13,7 (SD:± 15,6; Range: 0-54) bzw. 33,7 (SD:± 22; Range: 7-81). Für den Abschnitt „Rückzug“ war die mittlere Prävalenz mit 2,2 (SD:± 3,8; Range: 0-13) festzustellen. Zwischen den Verfahren „CORO“ und „PTCA“ wiesen die einzelnen Abschnitte vergleichbare HITS-Prävalenzen auf: „Vorschub“ (p=0,396), „Manipulation“ (p=0,56), „KM-Gabe“ (p=0,339) und „Rückzug“ (p=0,833).

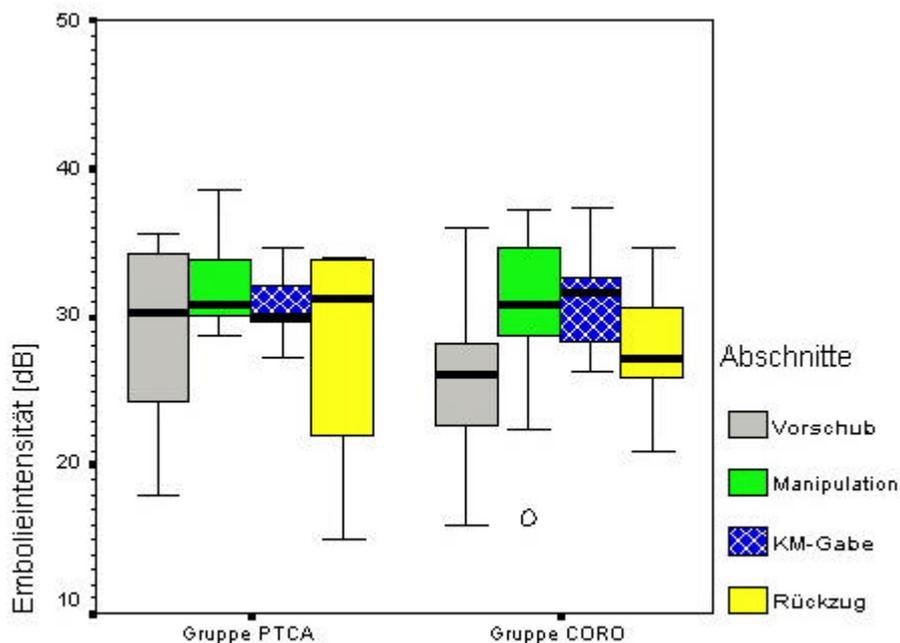


**Abbildung 11:** Die Embolieprävalenz in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten aufgeteilt auf die Verfahren „CORO“ und „PTCA“.

### 3.4.5 Intensitätsunterschiede der Embolien in den Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“

In der Gruppe „PTCA“ betrug die mittlere Intensität der Embolien im Abschnitt „Vorschub“ 28,5 dB (SD:  $\pm$  6,1; Range: 18-35,5 dB). Für die Abschnitte „Manipulation“ und „KM-Gabe“ lag dieser Wert bei 32,3 dB (SD: $\pm$  3,4; Range: 28,7-38,5 dB) bzw. 30,8 dB (SD: $\pm$  2,5; Range: 27,2-34,7 dB). Im Abschnitt „Rückzug“ konnte in dieser Gruppe der Wert mit 27,9 dB (SD: $\pm$  8,9; Min.: 15 dB; Max.: 34 dB) bestimmt werden.

In der Gruppe „CORO“ betrug die mittlere Intensität der Embolien im Abschnitt „Vorschub“ 25,4 dB (SD:  $\pm$  5,6; Range: 16-36 dB). Für die Abschnitte „Manipulation“ und „KM-Gabe“ lag dieser Wert bei 30,1 dB (SD: $\pm$  5,9; Range:16,5-37,2 dB) bzw. 31 dB (SD: $\pm$  3,1; Range: 26,3-37,3 dB). Im Abschnitt „Rückzug“ konnte in dieser Gruppe der Wert mit 28 dB (SD:  $\pm$  4,5; Range: 21-34,7 dB) bestimmt werden. Die Intensitäten der HITS in den einzelnen Abschnitten unterschieden sich zwischen „CORO“ und „PTCA“ nicht: „Vorschub“ (p=0,345), „Manipulation“ (p=0,699), „KM-Gabe“ (p=0,916) und „Rückzug“ (p=0,788).

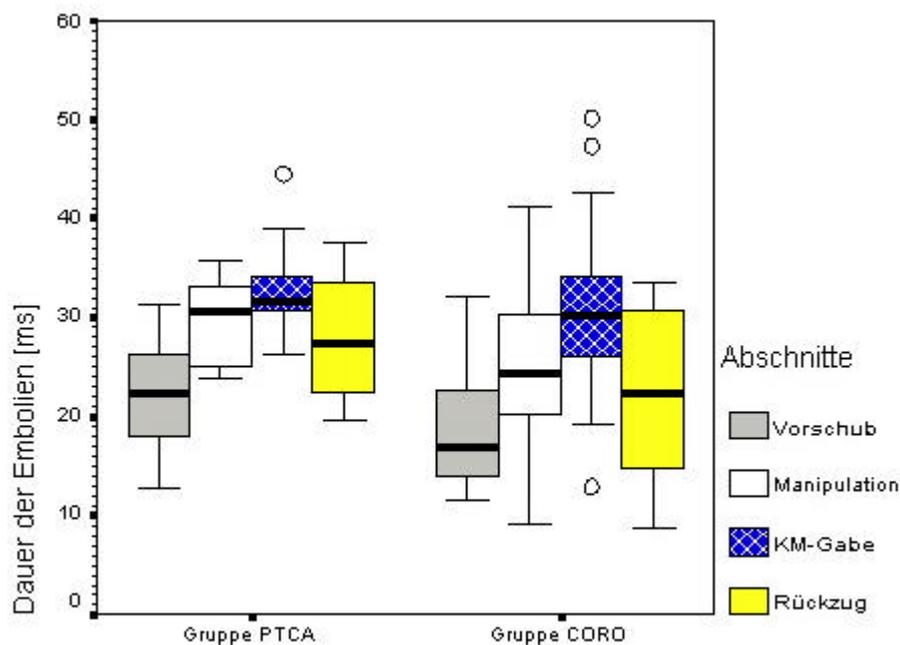


Einteilung der Gruppen nach dem Verfahren

**Abbildung 12:** Die Embolieintensitäten in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten aufgeteilt auf die Verfahren „CORO“ und „PTCA“.

### 3.4.6 Unterschiede in der Dauer der Embolien in den Untersuchungsabschnitten zwischen den Gruppen „PTCA“ und „CORO“

In der Gruppe „PTCA“ lag die mittlere Zeitdauer der Embolien im Abschnitt „Vorschub“ bei 22,1 ms (SD:± 5,7; Range: 12,8-31,4 ms). Für die Abschnitte „Manipulation“ und „KM-Gabe“ waren hier Werte von 29,5ms (SD:± 4,9; Range: 23,8-35,7 ms) bzw. 33,1 ms (SD:± 5,6; Range: 26,3-44,5 ms) zu eruieren. Im Abschnitt „Rückzug“ fanden sich in dieser Gruppe mittlere Emboliedauern von 28 ms (SD:± 7,5; Range: 19,7-37,5 ms). In der Gruppe „CORO“ lag die mittlere Zeitdauer der Embolien im Abschnitt „Vorschub“ bei 18,5 ms (SD:± 6,1; Range: 11,5-32,2 ms). Für die Abschnitte „Manipulation“ und „KM-Gabe“ waren hier Werte von 24,7 ms (SD:± 9,1; Range: 9,2- 41,2 ms) bzw. 31,1 ms (SD:± 9,4; Range: 12,9-50 ms) zu erkennen. Im Abschnitt „Rückzug“ fanden sich in dieser Gruppe mittlere Emboliedauern von 22,2 ms (SD:±9,9; Range: 8,8-33,5 ms). Die Emboliedauer der HITS in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten unterschied sich zwischen den Gruppen „Coro“ und „PTCA“ nicht: „Vorschub“ (p=0,193) „Manipulation“ (p=0,211), „KM-Gabe“ (p=0,426) und „Rückzug“ (p=0,527).



Einteilung der Gruppen nach dem Verfahren

**Abbildung 13:** Die Emboliedauer in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten aufgeteilt in die Verfahren „CORO“ und „PTCA“

### 3.5 Auftreten von High Intensity transient Signals

HITS konnten im Verlauf der Untersuchung bei allen katheterisierten Patienten (n=26; 100%) nachgewiesen werden. Die durchschnittliche HITS-Prävalenz bei Betrachtung aller Untersuchungen betrug 70,1 (SD:± 62,9; Range: 10-312). Die durchschnittliche HITS-Prävalenz bei der Koronarangiographie betrug 55,5 (SD:±32,7; Range: 10-134); bei der PTCA 97,7 (SD:±94,4; Range: 20-312).

HITS traten mit vergleichbaren Häufigkeiten bei der Koronarangiographie und der PTCA auf (MWU: p=0,396) (Siehe auch 3.4.3 und 3.4.4).

Die durchschnittliche Signalintensität lag bei 30,4 dB (SD:± 8,1) und die durchschnittliche Zeitdauer der HITS betrug 29,1 ms (SD: ±16,2).

Die durchschnittliche Signalintensität der HITS während der Koronarangiografie lag bei 29,3 dB (SD:±2,6), die durchschnittliche Zeitdauer bei 25,8 ms (SD:±6). Während der PTCA lag die durchschnittliche Signalintensität bei 30,5dB (SD:±3,8) und die durchschnittliche Zeitdauer der HITS bei 28,4 ms (SD:±3).

Die durchschnittlichen HITS-Intensitäten waren bei den Gruppen „Coro“ und „PTCA“ ebenfalls vergleichbar (p=0,269). Die durchschnittliche Zeitdauer der HITS zwischen den beiden Untersuchungsmethoden war unterschiedlich (p=0,043), sie ließ sich jedoch durch Aufteilung auf die Untersuchungsabschnitte nicht weiter konkretisieren.

Die Charakterisierung der Embolien in Bezug auf Prävalenz, Intensität und Zeitdauer ist zuvor schon für die Gruppen PTCA und CORO (Siehe 3.4.3 bis 3.4.6) vorgenommen worden.

**Tabelle 6: Vergleich der Embolien in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten**

<b>Embolieprävalenz</b>	<b>Vorschub</b>	<b>Manipulation</b>	<b>KM-Gabe*</b>	<b>Rückzug</b>
<b>Patientenzahl</b>	<b>N=21</b>	<b>N=20</b>	<b>N=26</b>	<b>N=11</b>
<b>Gesamtembolie-Anzahl</b>	<b>165</b>	<b>482</b>	<b>1198</b>	<b>75</b>
<b>Mittelwert</b>	6,04	15,69	42,80	2,84
<b>Standardabweichung</b>	7,31	23,51	38,83	6,40
<b>Median</b>	3,50	5,50	29,00	0,00
<b>Minimum</b>	0	0	0	0
<b>Maximum</b>	32	105	162	30
<b>Embolieintensität (dB)</b>	<b>Vorschub</b>	<b>Manipulation</b>	<b>KM-Gabe*</b>	<b>Rückzug</b>
<b>Mittelwert</b>	26,40	31,76	30,49	28,49
<b>Standardabweichung</b>	7,75	7,78	8,19	7,38
<b>Median</b>	26,00	33,00	31,00	29,00
<b>Minimum</b>	11,00	4,00	4,00	12,00
<b>Maximum</b>	45,00	53,00	55,00	44,00
<b>Embolie -Dauer (ms)</b>	<b>Vorschub</b>	<b>Manipulation</b>	<b>KM-Gabe*</b>	<b>Rückzug</b>
<b>Mittelwert</b>	20,20	28,15	30,89	25,94
<b>Standardabweichung</b>	11,25	14,66	17,10	13,93
<b>Median</b>	17,30	25,20	27,20	23,70
<b>Minimum</b>	3,80	5,00	3,30	4,50
<b>Maximum</b>	62,30	78,30	94,30	65,30

\* KM-Gabe=Kontrastmittel-Gabe

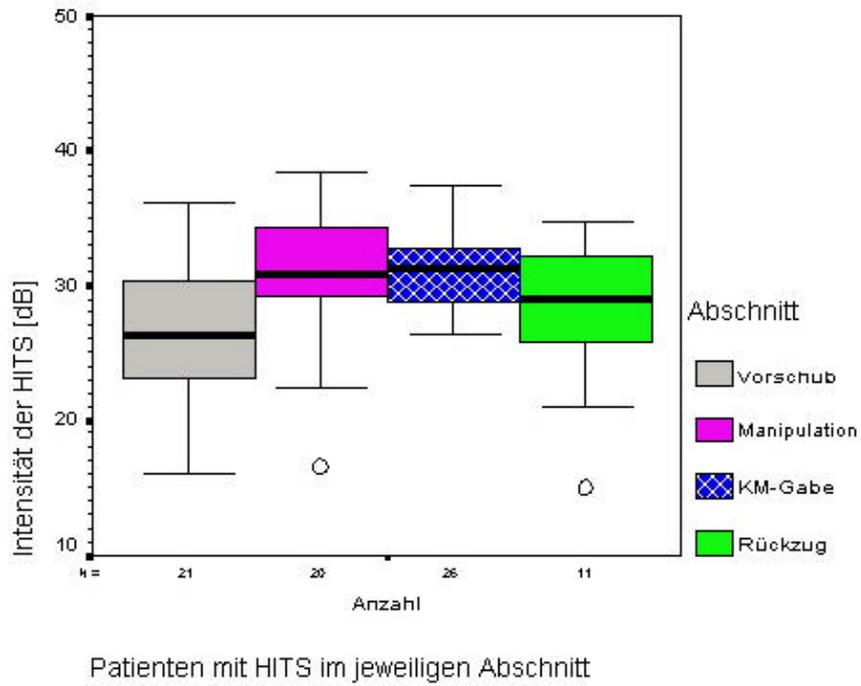


Abbildung 14: Intensitäten aller detektierten Embolien aufgeteilt in die verschiedenen Untersuchungsabschnitte..

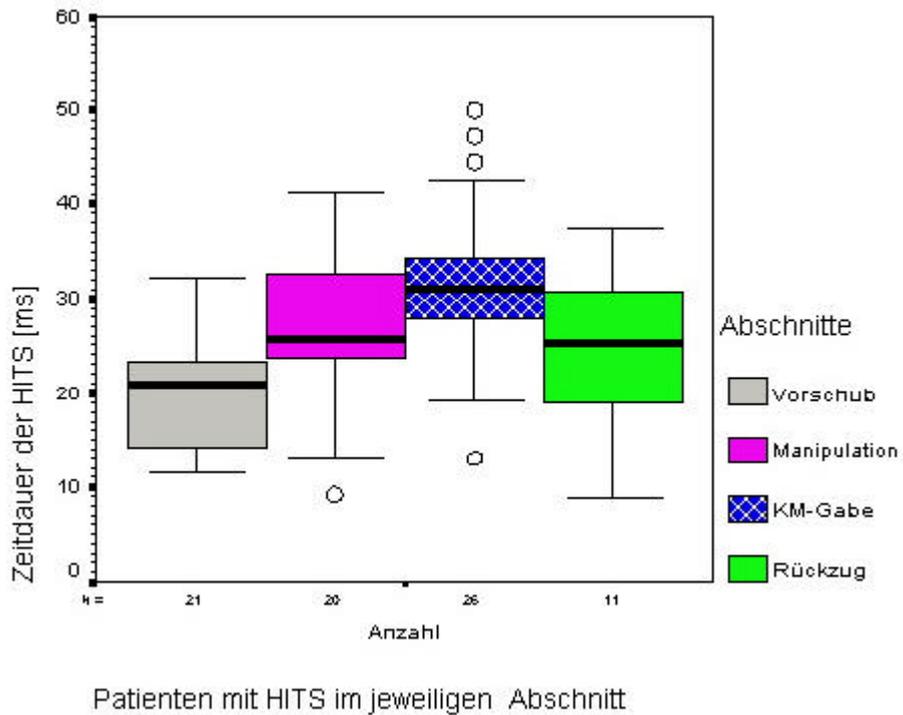


Abbildung 15: Die Zeitdauern aller detektierten Embolien aufgeteilt in die verschiedenen Untersuchungsabschnitte

### 3.5.1 Korrelation von Dauer und Intensität der Embolien

Zwischen Intensität [dB] und Dauer [ms] einer Embolie, ließ sich eine Beziehung finden (Korrelation nach Pearson von 0,496 bei  $p \leq 0,01$ ).

Auf die einzelnen Untersuchungsabschnitte aufgeschlüsselt, ergab sich für Embolien aus dem Abschnitt „Vorschub“ eine Korrelation von 0,528 ( $p \leq 0,01$ ), in Abschnitt „Manipulation“ von 0,376 ( $p \leq 0,01$ ), in Abschnitt „KM-Gabe“ von 0,321 ( $p \leq 0,01$ ) und für diejenigen aus dem Abschnitt „Rückzug“ von 0,386 ( $p \leq 0,01$ ).

### 3.5.2 Unterschied der Embolieintensitäten zwischen den Untersuchungsabschnitten

**Tabelle 7.: „p“ bei Testung auf Unterschiede der Embolieintensitäten in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten (MWU)**

MWU-Test	Vorschub	Manipulation	KM-Gabe	Rückzug
Vorschub		0,023	0,005	0,506
Manipulation	0,023		0,602	0,169
KM-Gabe	0,005	0,602		0,181
Rückzug	0,506	0,169	0,181	

### 3.5.3 Unterschiede der Emboliedauer zwischen den Untersuchungsabschnitten

**Tabelle 8.: „p“ bei Testung auf Unterschiede der Emboliedauer in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten (MWU)**

MWU-Test	Vorschub	Manipulation	KM-Gabe	Rückzug
Vorschub		0,005	$\leq 0,01$	0,180
Manipulation	0,005		0,052	0,528
KM-Gabe	$\leq 0,01$	0,052		0,043
Rückzug	0,180	0,528	0,043	

### 3.5.4 Korrelation von Embolieprävalenz und Testwertveränderung

Geht eine hohe Embolierate mit einer Verschlechterung in der neuropsychologischen Testreihe einher? Da der Pearsonsche Korrelationskoeffizient sehr störungsempfindlich in Bezug auf Ausreißer ist und diese somit ein Ergebnis verfälschen, erfolgte eine Darstellung im Boxplot (siehe Abb.16), der deutlich zwei Ausreißer markierte. Diese wurden bei den anschließenden Berechnungen, sowie den Darstellungen der Regressionsgeraden nicht berücksichtigt. Dies konnte geschehen, da die anderen Werte homogen um den Median streuten, und somit die Ausreißer als zufallsbedingt, aufgrund der kleinen Fallzahl, anzusehen waren.

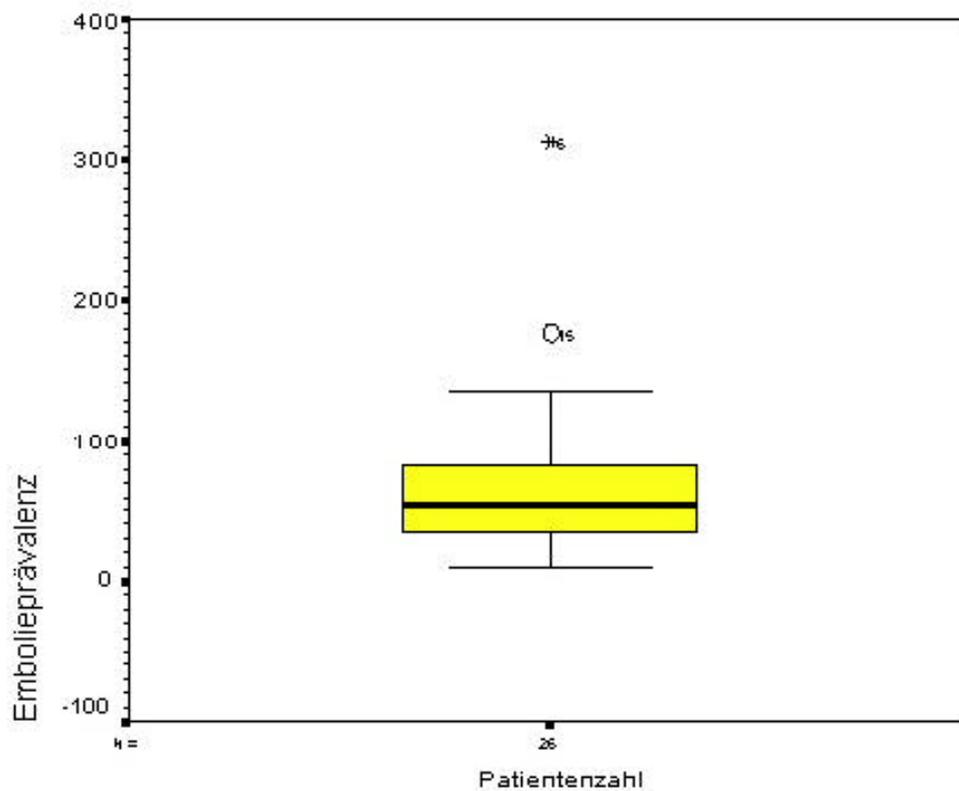
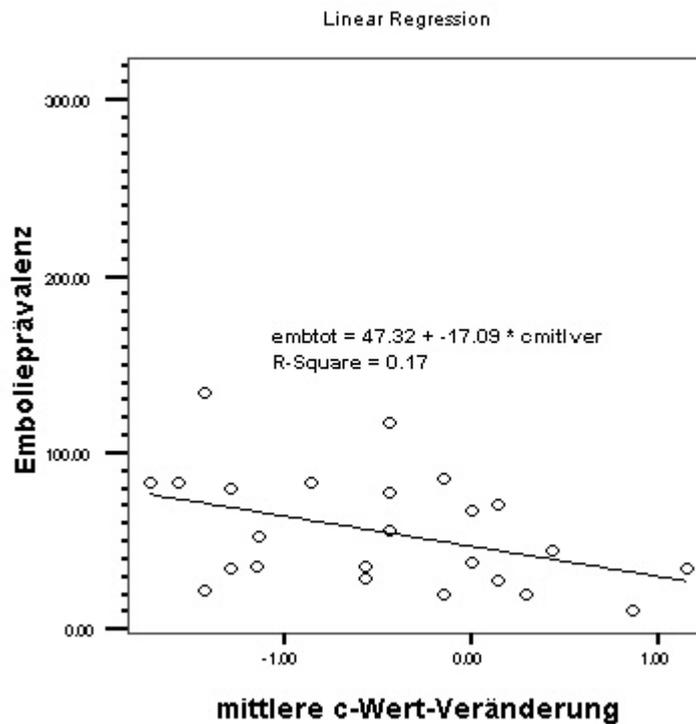


Abbildung 16: Verteilung der Embolieprävalenzen im Boxplot.

Mit n=24 Patienten erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Parameter Embolieprävalenz und mittlere c-Wert-Veränderung. Hier zeigte sich, dass eine hohe Embolieprävalenz mit einer postoperativen Testwertverschlechterung (negativer c-Wert) einherging ( -0,416 bei p=0,043). Der lineare Zusammenhang wird in der Regressionsgerade (Abb.17) verdeutlicht.



**Abbildung 17:** Abhängigkeit einer Testverschlechterung von der Embolieprävalenz

### 3.5.5 Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz zur verabreichten Kontrastmittelmenge

Embolie-Prävalenz und verabreichte Kontrastmittelmenge standen ebenfalls in Beziehung zueinander (Pearsonsche Korrelation: 0,771 ;  $p \leq 0,01$ ).

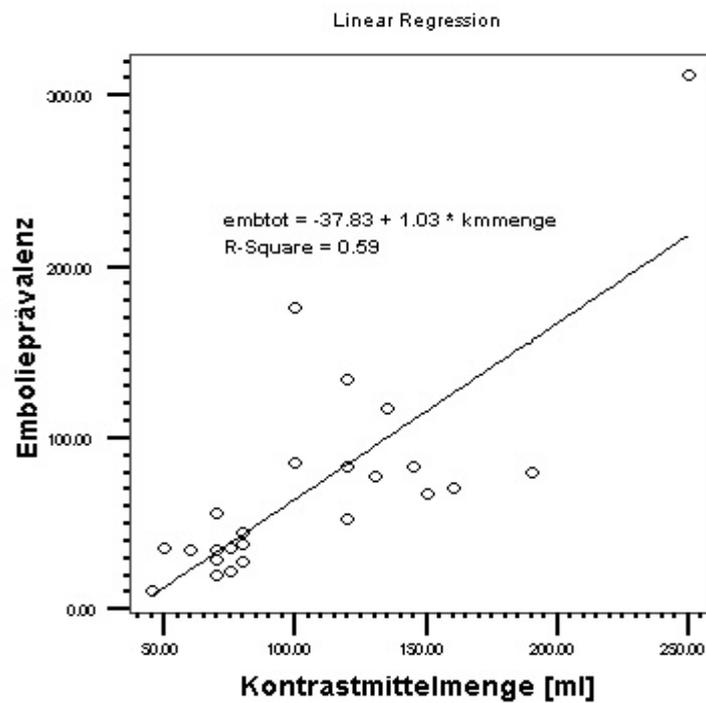


Abbildung 18: Die lineare Abhängigkeit von Kontrastmittelgabe und Embolieprävalenz

### 3.5.6 Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz zur Untersuchungsdauer

Für Untersuchungszeit und Embolie-Prävalenz konnte ebenso eine direkte Beziehung gefunden werden (Korrelation nach Pearson: 0,736 ;  $p \leq 0,01$ ).

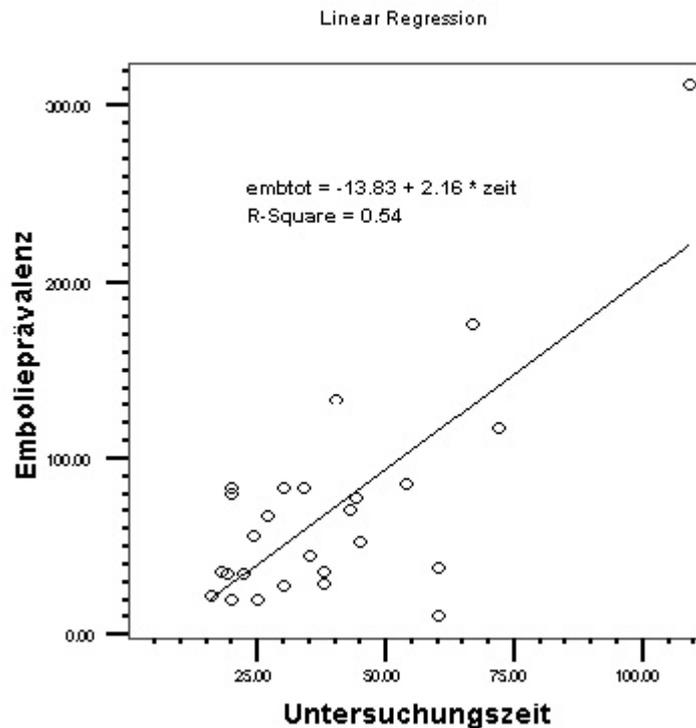


Abbildung 19: Die lineare Abhängigkeit von OP-Zeit zu Embolieprävalenz

### 3.5.7 Abhängigkeit der Embolie-Prävalenz vom Patientenalter

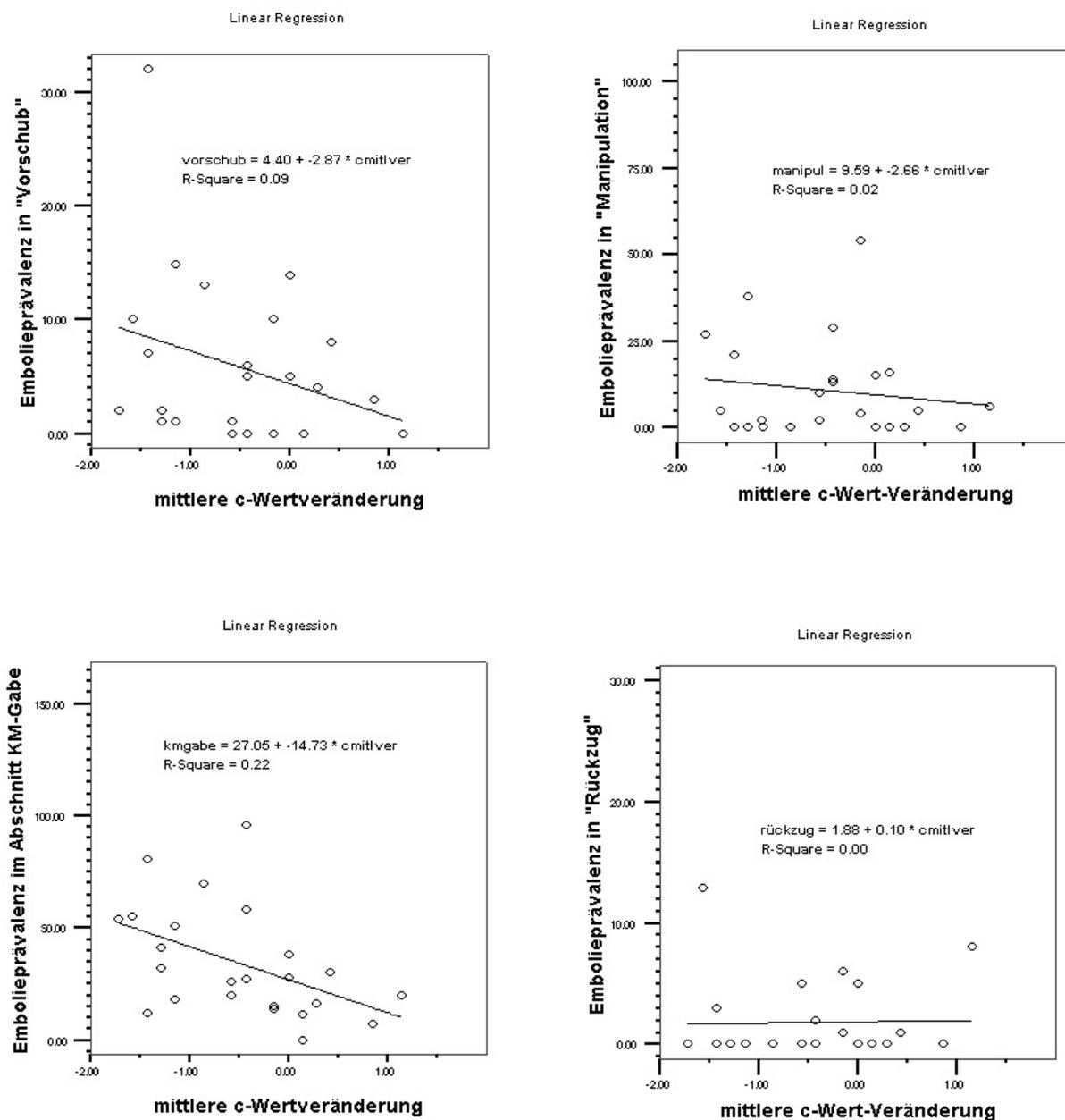
Zwischen Patientenalter und Embolie-Prävalenz konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Pearsonsche Korrelationskoeffizient: 0,01 ;  $p=0,947$ ). Damit lag keine lineare Abhängigkeit beider Faktoren vor. In der Regressionsanalyse betrug  $R^2=0,00$ . Eine Überprüfung im Diagramm mit einer Punktwolke ergab auch keinen Hinweis auf eine kurvenartige Beziehung.

### 3.5.8 Abhängigkeit der Embolieprävalenz vom Geschlecht

Die Embolieprävalenz zwischen den Geschlechtern unterschied sich ebenfalls nicht (MWU-Test : $p=0,799$ ).

### 3.5.9 Abhängigkeit von c-Wertveränderung und Embolieprävalenz in den einzelnen Untersuchungsabschnitte

Weiterhin sollte herausgefunden werden, ob hohe Embolieprävalenzen in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten Einfluß auf die Testwertveränderung hatten.



**Abbildung 20:** Die Regressionsgeraden zeigen, dass nur im Untersuchungsabschnitt „KM-Gabe“ eine Situation vorliegt ( $R^2=0,22$ ), in der eine hohe Embolieprävalenz mit schlechteren Werten in der mittleren c-Wert-Veränderung einhergeht. Die Abschnitte Vorschub und Manipulation zeigen minimalste Zuordbarkeit ( $R^2=0,09$ ) bzw. ( $R^2=0,02$ ), was bezogen auf die kleine Fallzahl aber noch im Bereich der natürlichen Streuung liegt.

**Tabelle 9: Korrelation zwischen mittlerer c-Wertveränderung und Embolieprävalenz in den einzelnen Untersuchungsabschnitten**

Embolieprävalenz im Abschnitt:		Vorschub	Manipulation	KM-Gabe	Rückzug
Mittlere c-Wert- veränderung	Pearson Correlation	-0,307	-0,148	-0,471	0,024
	Sig. (2-tailed)	0,145	0,490	0,02	0,912
	(n) Patients	24	24	24	24

Die Korrelation nach Pearson verdeutlicht die durch die Regressionsanalyse gemachten Aussagen und lediglich im Falle der Embolieprävalenz im Untersuchungsabschnitt „KM-Gabe“ lag mit  $-0,471$  ( $p=0,02$ ) eine signifikante und damit lineare Abhängigkeit vor, bei der hohe Emboliezahlen mit einer schlechteren c-Wert-Veränderung einhergingen.

## 4. Diskussion

### 4.1 High Intensity Transient Signals (HITS)

#### 4.1.1 Methodik der HITS Detektion

Während interventioneller Verfahren konnten sowohl am Herzen als auch an hirnversorgenden Gefäßen Mikroembolien mittels Doppler nachgewiesen werden [16],[19],[36],[57]. Neurologische Komplikationen dieser Verfahren sind bekannt und somit stellt sich die Frage nach dem Nutzen von prädiktiven Markern oder eines intraoperativen Monitorings zur Risikoabschätzung für den einzelnen Patienten mit der transkraniellen Doppler Sonographie [29],[10].

Frühere Studien zur HITS-Detektion hatten das Problem der Interobservervariabilität bei der Beurteilung, ob ein Artefakt oder eine Mikroembolie vorliegt [62],[40]. Artefakte werden besonders hervorgerufen durch Fluktuationen im Hintergrundspektrum sowie Verwirbelungen im Blutstrom und werden durch unterschiedliche Einstellungen der technischen Parameter am Dopplergerät wie „Sample Volume“ und „Gain“ verstärkt [64],[73]. Da in der vorliegenden Studie lediglich ein Auswerter, verblindet zu den psychologischen Tests, die Auszählung der HITS bei der Off-Line-Analyse vorgenommen hat, haben Interobserver-Probleme keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Hinzu kommt, dass bei dem benutzten Doppler-Gerät das Rohsignal direkt betrachtet werden konnte, so dass mit Hilfe des spezifischen Rohsignalverlaufes und des Zeitversatzes eine sichere Differenzierung zwischen Artefakt und HITS möglich war. Zeitliche Unterschiede zwischen Aufzeichnungsvermögen des Gerätes und der Geschwindigkeit der FFT-Analyse-Software können ebenfalls so überlappen, dass einzelne Embolien verloren gehen [66]. Da bei dieser Studie fortlaufend das Dopplerrohsignal auf der Festplatte gespeichert wurde, ist dieser Fehler zu vernachlässigen. Eine Studie von Markus et al konnte noch zeigen, dass sich Unterschiede in der Detektion von HITS durch die Intensitätsschwellenwerte ergeben; die Auswertungssoftware verschiedener Dopplersysteme werteten bei fixen Intensitätsschwellenwerte die Embolien unterschiedlich [65]. Dieser Fehler wurde durch den Einsatz ein und deselben Gerätes mit den gleichen Grundeinstellungen ausgeschlossen. Zudem wurde bei der vorliegenden Untersuchung das sogenannte „Multirange Verfahren“ bei der Emboliedetektion verwendet, welches eine sichere Unterscheidung zwischen echter Mikroembolie und Artefakt ermöglicht.

Bei der zugrunde liegenden Studie konnte bei allen katheterisierten Patienten in mindestens einem Untersuchungsabschnitt HITS festgestellt werden. Bei Betrachtung aller Unter-

suchungen betrug die durchschnittliche HITS-Prävalenz 70,1 HITS bei einer Gesamtprävalenz von 1920 HITS. Obwohl die Testung auf Unterschiede mit dem MWU-Test keine Signifikanz ergab, lag im Vergleich der MES-Prävalenzen zwischen Koronarangiografie und PTCA die durchschnittliche MES-Prävalenz bei der PTCA fast doppelt so hoch. Frühere Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen atheromatösen Prozessen im Aortenbogenbereich und dem Auftreten von systemischen oder intrakraniellen ischämischen Ereignissen während Katheterverfahren am Herzen <sup>[53], [43], [54], [99], [8]</sup>.

Besonders für die Untersuchungsabschnitte „Vorschub“ und „Rückzug“ gilt die Vorstellung, dass durch die Katheterbewegung, bei der Aortenbogenpassage, atheromatöses Material von der Gefäßwand abgelöst wird und sekundär embolisieren kann. Vergleicht man hierzu die Prävalenzen der Untersuchungsabschnitte „Vorschub“ mit dem Abschnitt „Rückzug“, so fällt auf, dass mehr als doppelt so viele Embolien beim Kathetervorschub detektiert wurden ( $p=0,10$ ). Das Mehr könnte dadurch erklärbar sein, dass beim Vorschub die Katheterspitze durch das Atherombeet im Aortenbogen schabt, während er passiv gekrümmt wird, um zum Herzen zu gelangen. Der Katheterrückzug gestaltet sich zudem deutlich schneller und der Katheterstamm liegt bereits auf der Plaque, wodurch eine Plaque-Embolisierung weniger provoziert wird.

Bladdin zeigte jedoch, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Embolien während des Herzkatheterverfahrens PTCA und zuvor gemessenen atheromatösen Veränderungen im Bereich der Aorta gibt <sup>[16]</sup>. Hinzu kommt eine Untersuchung, ob die Hauptfaktoren für Arteriosklerose, wie Jahre an Zigarettenkonsum, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, etc. positiv mit dem Auftreten von soliden Embolien korrelieren, die in einer Studie von Leqlerq überprüft und als nicht signifikant bewertet wurde <sup>[57]</sup>.

In der vorliegenden Studie fällt die Embolie-Prävalenz für Untersuchungsabschnitte, die solide Embolien erwarten lassen können [Vorschub (8,6 %); Rückzug (3,9 %)], ebenfalls deutlich niedriger aus, als im Abschnitt „KM-Gabe“ (62,4 %). Die zweithöchste Anzahl an HITS wurde im Abschnitt Manipulation (25,1 %) erfasst. Bei Betrachtung der Mittelwerte fällt auf, dass besonders der Abschnitt „Kontrastmittelgabe“ sich signifikant ( $p \leq 0,01$ ) von den anderen unterscheidet. Diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit den Beobachtungen aus anderen Studien, die ebenfalls die höchsten HITS-Prävalenzen bei der Injektion von Kontrastmittel aufzeichneten <sup>[16], [57]</sup>. Dadurch wird wieder die Frage nach der Natur der Embolien aufgeworfen, die entweder als gasförmig oder solide angesehen werden muß <sup>[16], [36]</sup>. Fisher et al wiesen in den Neunzigern während der Levokardiografie das vermehrte Auftreten von Mikroembolien nach Applikation von Kontrastmittel- oder Salzlösung nach und äußerten die

Vermutung, dass es sich am ehesten um Gasbläschen (microbubbles) oder Mikrokavitationen handelt <sup>[36]</sup>. Erstere entstehen beim Aufziehen des Kontrastmittels in die Applikatorspritze und werden begünstigt durch eine hohe Viskosität. Markus et al. zeigten zudem, dass das Auftreten von Mikroembolien um 90 % reduziert werden konnte, wenn das Kontrastmittel nach dem Aufziehen erst einmal 10 Minuten stand. In dieser Zeit können die Bläschen beständig entweichen und gelangen somit nicht mehr ins Gefäßsystem <sup>[61]</sup>. Sliwka et al. beobachteten das Phänomen der „microbubbles“ auch bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. Hier sollten die durch die Klappenbewegung hervorgerufenen Mikrokavitationen für die Entstehung der MES verantwortlich sein. <sup>[90], [91]</sup>. Wie im Falle der Herzklappen, können Mikrokavitationen ebenfalls Ursache der HITS sein, wenn das Kontrastmittel unter relativ hohem Druck ins Gefäßsystem gelangt. Interessant erscheint, dass Mikrokavitationen bei niedrig viskösem Kontrastmittel vermehrt auftreten, durch langsame Applikation aber wieder vermindert werden können <sup>[61]</sup>.

Zur Klärung der Natur der Embolien, kann noch der Kurvenverlauf vom Doppler-Rohsignal hinzu genommen werden. Während einzelne HITS durch relativ kurze Kurvenverläufe dokumentiert werden und die Spitzen darstellbar sind, zeichnen sich die Kurvenverläufe der HITS bei Kontrastmittelgabe durch eine extrem hohe Amplitude aus, die in der Darstellung vom Computerprogramm meistens abgeschnitten werden. Dies ist Kennzeichen für eine hohe Reflektion der Ultraschallwellen, so wie sie in tierexperimentellen Dopplersonografie-Studien für injizierte Luftbläschen oder in neueren Studien am Patienten beschrieben worden ist. Weiteres gemeinsames Kennzeichen für diese Überlegung ist das Clustering-Phänomen, welches das Auftreten von Signalen in Schauern bezeichnet und in der Vorstellung, durch im Gefäßsystem dicht beieinander treibender Gasbläschen hervorgerufen wird <sup>[9], [42], [73], [85]</sup>.

#### 4.1.2 Das Auftreten von HITS

Auf der Suche nach generellen prädiktiven Markern für eine hohe Embolieprävalenz konnte keine Korrelation zwischen dem Auftreten von HITS und dem Patientengeschlecht oder –alter festgestellt werden. Bei der Betrachtung von Einflüssen durch OP-Parameter zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Untersuchungsdauer und Gesamtprävalenz (0,736;  $p \leq 0,01$ ).

Da die PTCA im Mittel 50,2 Minuten und die Koronarangiografie 32,8 dauerte, kann hierin die Ursache für die erhöhte Embolieprävalenz bei der PTCA liegen. Da die Patienten vor der PTCA einer Koronarangiografie unterzogen wurden, ist die längere Dauer der PTCA zu verstehen. Hierbei steigert sich die applizierte Kontrastmittelmenge, da erneutes Sondieren

des Koronarostiums und die Überprüfung der korrekten Stentlage erneute Kontrastmittelgaben notwendig machen. Unterstrichen wird diese Überlegung durch folgenden Sachverhalt: Untersuchungsdauer und applizierte Kontrastmittelmenge korrelieren positiv. Die HITS-Prävalenz ist im Abschnitt „Kontrastmittelgabe“ am größten. Hinzu kommt, dass bei allen Patienten (n=26) im Abschnitt Kontrastmittelgabe HITS nachgewiesen werden konnten. Die applizierte Kontrastmittelmenge korreliert direkt mit der Embolielast.

Ein Vergleich mit gemachten Beobachtungen in der Klinik zeigt, dass bei schwer zu lokalisierenden Abgängen der Koronararterien, der Untersucher länger sondieren muß und die Katheterlage durch häufige, kleine Kontrastmittelgaben überprüft wird. An diesem Punkt fließt, im Falle einer klinischen Relevanz von kontrastmittelbedingten Mikroembolien die Fähigkeit des einzelnen Kardiologen ein, Koronararterien schnell und sicher sondieren zu können.

Weiterhin konnte durch das Setzen von Markern während der Dopplerableitung dokumentiert werden, dass beim Absetzen der Stents keine HITS ausgelöst wurden. Berücksichtigt man den Blutfluß in den Koronararterien von der Aorta zur Peripherie der Herzkranzgefäße, so ist zu überlegen, ob im Falle einer partiellen Plaqueruptur eher distale Gefäßbezirke von Mikroembolien betroffen werden, und eine retrograde Ausschwemmung einzelner solider Teilchen in die Aorta eher selten erfolgt. Die Wahrscheinlichkeit für eine retrograde Embolisation wird umso geringer sein, je tiefer die Stenose in der Koronararterie lokalisiert ist. Mikroembolien verursacht durch Plaque-Teilruptur oder Gefäßdissektion mit Intimaeinriß sind als Ursache für einen Herzzymanstieg oder pectanginöse Beschwerden nach Koronarangioplastiken bekannt. In nahezu 5 % der Fälle führt die Mikroembolisation des Thrombus durch die Freisetzung vasoaktiver Enzyme sogar zu einem schwer zu beeinflussenden distalen Vasospasmus <sup>[15], [35]</sup>. Die hier genannten Komplikationen betreffen aber nur das distale Gefäßbett und so ist die für das zerebrale Strömungsgebiet bedeutsame retrograde Embolisation als seltenes Ereignis anzusehen.

## 4.2 Klinische Relevanz der Mikroembolien

### 4.2.1 Neurologische und neuropsychologische Relevanz

Neurologische und neuropsychologische Defizite sind als Komplikationen bei Eingriffen am Herzen, der herznahen Aorta und dem Carotisstromgebiet bekannt [72], [77], [78]. In einer neueren Studie zeigten Braekken et al., dass 30 % der Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypass-Operation unterzogen hatten, zwei Monate nach OP neben neurologischen auch neuropsychologische Defizite aufwiesen [20].

In der vorliegenden Studie erfolgte die erneute klinische Untersuchung mit anschließender neuropsychologischer Testung einen Tag nach dem Kathetereingriff. Letztere sollte hierdurch auch temporäre Störungen kognitiver Funktionen erfassen. Durch die klinische Untersuchung konnte bei keinem Patienten ein neurologisches Defizit festgestellt werden, jedoch muß die Betrachtung der neuropsychologischen Testergebnisse differenzierter ausfallen.

Da die Ergebnisse eines neuropsychologischen Tests durch die momentane Befindlichkeit beeinflusst werden kann und damit der Einfluß der HITS auf das Testergebnis fraglich gewesen wäre, stellten wir eine Befindlichkeitstestung mit dem „Multidimensionalen Befindlichkeitsfragebogen“ voran. Hierbei stellte sich kein Unterschied ( $p=0,168$ ) in der Befindlichkeit der Probanden vor und nach der OP dar. Damit war sichergestellt, dass zumindest im Rahmen der Gütekriterien dieses Fragebogens, welche in der Literatur von Psychologen als „gut“ bis „sehr gut“ befundet werden, die Befindlichkeit keinen Einfluß auf das Testergebnis hatte [3]. Zur Sicherung dieser Überlegung wurde noch überprüft, ob in der zugrunde liegenden Studie Befindlichkeit und Gesamtestleistung korrelierten, was nicht der Fall war.

Bei Betrachtung der kognitiven Gesamtestleistung fiel auf, dass sich die Patienten postoperativ verschlechterten ( $p \leq 0,01$ ).

Es folgte eine Überprüfung ob ein schlechtes Ergebnis in der Gesamtestleistung mit einer hohen Embolieprävalenz einherging. Es zeigte sich, dass in dieser Studie eine Verschlechterung in der Gesamtestleistung linear mit einer hohen Embolielast korrelierte. Bei Betrachtung der Embolieprävalenzen in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten zeigt sich (siehe Tab.9), dass nur im Falle der Embolieprävalenzen im Abschnitt KM-Gabe eine lineare Korrelation vorlag.

Einige Autoren bewerten das Auftreten der luftbedingten Mikroembolien als benigne [16], [36] wobei diese an anderer Stelle für neurologische Komplikationen nach zerebraler Angiographie verantwortlich gemacht werden [61]. Das Auftreten von neuropsychologischen Defiziten in

Zusammenhang mit per Doppler registrierten HITS während gefäßchirurgischer Eingriffe ist schon gezeigt worden [77], [20], [72]. Hierbei spielte besonders das Öffnen der Gefäßklemmen eine Rolle. Bei diesem Prozeß kommt es, durch den plötzlich einsetzenden Fluß im zuvor verschlossenen Gefäß, zum Abschwemmen soliden Materials von der Gefäßwand mit Embolisation in das zerebrale Gefäßsystem und den entsprechenden Folgen [21], [11]. Die vorliegende Studie zeigt, dass auch weniger invasive Eingriffe (Koronarangiografie), bei gehäuften Auftreten von Mikroembolien, mit neuropsychologischen Defiziten einhergehen können. Das dabei auch Mikroembolien eine Rolle spielen, die in ihrer Natur vornehmlich als gasförmig anzunehmen sind, wurde oben dargestellt. Eine weiterführende Fragestellung wäre nun, inwiefern sich Kontrastmittel unterschiedlicher Viskosität auf Prävalenz und neuropsychologisches Abschneiden auswirken, da Viskositätsunterschiede für die Bildung von HITS angeschuldigt werden [61].

#### 4.2.2. Betrachtung der neuropsychologischen Einzeltests

Wir untersuchten, ob signifikante Unterschiede in den neuropsychologischen Einzeltests vorlagen. Wurden Veränderungen der Gesamttestleistung durch wenige Einzeltests bedingt, oder durch gleichmäßige Effekte in den Einzeltests verursacht?

Die Tests zur Überprüfung der kurzfristigen Merkfähigkeit: Bilderlerntest ( $\Delta$ -1,16;  $p \leq 0,01$ ) und Wörterlerntest ( $\Delta$ -1,27;  $p \leq 0,01$ ) fielen postoperativ schlechter aus. Eine postoperative Verbesserung fand sich beim D2-Test ( $\Delta$ 0,88;  $p \leq 0,01$ ). Damit wurde gezeigt, dass die Tests zur Überprüfung der kurzfristigen Merkfähigkeit (Bilder- und Wörter-Lern-Test) dominanten Anteil an der Verschlechterung der kognitiven Leistung hatten, während die Tests zur räumlich-visuellen Orientierung (Trail-making-Test Form A und B, Test of Every-Day-Attention) keinen Einfluß besaßen. Bei Interpretation der schlechteren Ergebnisse muß berücksichtigt werden, dass die Motivation einen entscheidenden Einfluß auf das Testergebnis hat. Diese spielt ganz besonders im Bereich Merkfähigkeit und bei Einfluß von Zeitdruck eine Rolle. Mangelnde Motivation ist gerade auch bei Tests, die unter Zeitdruck absolviert werden, möglicherweise Grund für ein schlechteres Ergebnis, auch wenn die Physis ein besseres zugelassen hätte. Neben der Feststellung der momentanen Befindlichkeit (z.B. per „Mehrdimensionalem Befindlichkeitsfragbogen“) ist demnach eine weitere Befragung in

zukünftigen Studien zu fordern, die Auskunft über den Motivationslevel gibt. Ein Vergleich mit der Fachliteratur zeigt, dass die beiden größten Faktoren zur Beeinflussung von psychologischen Testergebnissen: Befindlichkeit und Motivation, in der Diskussion klinischer Studien noch unberücksichtigt bleiben. Dies ist umso verwunderlicher, da eine Verschlechterung neuropsychologischer Testergebnisse somit direkt in Zusammenhang mit stattgefundenen Mikroembolien gebracht werden.

Eine postoperative Verbesserung, die dem schlechteren postoperativen Gesamtergebnis entgegen wirkte, lag im Bereich Konzentrationsvermögen (D2-Test). Hier ist zu überlegen, inwieweit eine verbesserte Perfusion der Koronargefäße nach Stenteinlage und konsekutiver Verbesserung der Herz-Kreislauf-Funktion eine längere Konzentrationsfähigkeit bewirken können. Daneben ist ein weiterer Faktor zu diskutieren, der Testergebnisse verzerrt, nämlich das Üben. Selbst bei Einsatz verschiedener Formblätter, die diesen Faktor zu minimieren trachten, kann es gerade bei einem Test, in dem auch manuelle Geschicklichkeit eine Rolle spielt, zu Verzerrungen dieser Art kommen. Der D2-Test ist ein Test, der auch an die Geschicklichkeit große Anforderungen stellt. Sieht man beide Überlegungen nebeneinander, scheint der Übungsfaktor einen größeren Einfluß zu nehmen, da selbst bei verbesserter Herz-Kreislauffunktion und Perfusionsverbesserung fraglich erscheint, ob diese schon einen Tag nach dem Kathetereingriff wirksam werden. Eine Verbesserung der peripheren Perfusion, die sich auch in einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit widerspiegelt, wird eher Einfluß bei Studien nehmen, die eine Überprüfung nach einem größeren Zeitraum vornehmen; z.B. zwei Monate, wie es bei Braekken et al. der Fall war <sup>[20]</sup>.

Denkbar wäre eine Folgestudie unter Zuhilfenahme diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen, bei der durch den Nachweis von Läsionen in wichtigen Hirnregionen, die verminderte Leistung erklärt werden könnte <sup>[43]</sup>. Ebenso wäre ein Vergleich der intrazerebralen Flüsse zum Nachweis einer eventuell veränderten intrazerebralen Perfusionssituation möglich. Da in klinischen Verlaufsstudien nach Schlaganfällen gezeigt werden konnte, dass sich das Auftreten von HITS über die Zeit verändert und mit dem klinischen Bild korreliert <sup>[87]</sup>, wären auch Überlegungen sinnvoll, inwieweit die hier getroffenen Aussagen über die kognitive Leistung lediglich temporärer Natur sind. Aufschlußreich könnte hier eine sequentielle, neuropsychologische Testung sein, beispielsweise direkt postoperativ, sowie nach einem, nach vier und nach sechs Monaten. Problematisch hierbei ist die Rekrutierung von Patienten zu sehen, die in diesen Abschnitten für eine Nachuntersuchung wieder einbestellt werden müßten.

#### 4.2.3 Vergleich der Gruppe „PTCA“ mit der Gruppe „CORO“

Beide Verfahren unterscheiden sich im postoperativen Abschneiden bei der neuropsychologischen Gesamtleistung nicht. Ebenso fallen alle Teilleistungstests bis auf den „Test of Every-Day-Attention“ vergleichbar aus. Wiederum in Ergänzung zu Abschnitt 4.1.1 wurden die Embolien in der Gruppeneinteilung „PTCA“ und „Coro“ in Bezug auf Prävalenz, Dauer und Intensität untersucht. Die untersuchten Parameter sind zwischen den Gruppen vergleichbar. Vielmehr wird die Beobachtung (Siehe 4.1.1) abgebildet, dass Embolien aus dem Untersuchungsabschnitt KM-Gabe eine deutlich höhere Prävalenz aufweisen, als in anderen Abschnitten, wobei die Gruppe „PTCA“ im Mittel eine höhere Prävalenz und eine weitere Streuung aufweist. Hierdurch wird deutlich, dass nicht das Verfahren, sondern die Embolielast abhängig von Untersuchungsdauer und Kontrastmittelmenge mit einer neuropsychologischen Verschlechterung einhergeht.

### 4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Faßt man die gemachten Beobachtungen zusammen, kommt man zu folgendem Ergebnis. Die Prävalenz von Mikroembolien während Katheterverfahren am Herzen ist hoch. Patientenalter sowie Geschlecht haben als vorgegebene Größen keinen Einfluß auf das Auftreten von Mikroembolien. Bei den operationstechnischen Faktoren hat das Verfahren keinen signifikanten Einfluß, wohl aber die Untersuchungsdauer und die applizierte Kontrastmittelmenge, die untereinander ebenfalls korrelieren. Weiterhin treten die meisten Embolien bei der Injektion des Kontrastmittels auf und deutlich weniger in anderen Untersuchungsabschnitten. Zur Klärung der Frage nach der Natur der Embolien sind folgende Feststellungen zu treffen: Die deutlich größere Prävalenz von Embolien im Untersuchungsabschnitt „KM-Gabe“ macht die Einstufung der HITS in der Hauptsache als „Microbubbles“ oder als Folge von Microcavitationen möglich. Unterstützt wird dies durch den signifikanten Unterschied zwischen „Vorschub“ und den Abschnitten „Manipulation“ und „KM-Gabe“ in Bezug auf Embolie-Dauer und -Intensität. Leider lassen sich durch die Streuung der Werte keine sicheren Bereiche definieren, zu denen die jeweilige Embolieart alleine zugeordnet werden könnte. Letztlich liegt damit kein Beweis für die Natur der Embolien vor, obwohl sich noch feststellen läßt, dass die im Abschnitt „Vorschub“ lokalisierten HITS eher kürzer und weniger intensiv sind, als es die HITS von den anderen Abschnitten sind. Emboliedauer und Embolieintensität korrelierten in diesem Abschnitt mit 0,53 positiv ( $p \leq 0,01$ ). Eine Abhängigkeit von Emboliedauer und Intensität trat auch in den anderen Untersuchungsabschnitten auf. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Intensität einer Embolie und ihrer Dauer aufzeigen konnten [85], [16], [84]. Trotz dieser Überlegungen wird von einigen Autoren die Einstufung der Einzelembolie zu einer der Kategorien (solide vs gasförmig) als schwierig eingestuft [16],[57].

In der Zukunft mögen neuere Geräte mit nochmals verbessertem Auflösungsvermögen (z.B. mittels Mehrfrequenzsonden) in der Lage sein, zwischen soliden und gasförmigen Partikeln in der Blutbahn zu unterscheiden. Für die Qualitätsoptimierung im chirurgischen und kardiologisch-interventionellen Bereich, genauso wie für das „Follow-up“ von Schlaganfallpatienten und daraus resultierenden kausalen Therapieansätzen, wäre das zu wünschen. Erste Ansätze und Erfolge in einer Studie verzeichnete Smith et al. Hier wurde anstelle der FFT-Analyse des Rohsignals ein anderes mathematisches Verfahren eingesetzt, die sogenannte Wigner-Analyse, womit die Unterscheidung verschiedener emboligener Materialien deutlich besser gelang [93]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist dieses Verfahren jedoch nicht kommerziell

erhältlich. Nebenbei sei noch erwähnt, dass in einer Studie von Braekken et al. mit einer speziell entwickelten Software die automatische HITS-Detektion gelang und ein Vergleich mit einem Auswerter eine Sensitivität des Programms von 94 % ergab <sup>[20]</sup>.

Trotz der Annahme, dass die Mikroembolien in der Mehrzahl gasförmigen Ursprungs sind und bei den Patienten postoperativ keine neurologischen Defizite auftraten, konnte gezeigt werden, dass eine lange Untersuchungsdauer mit einer höheren Embolielast einherging. Beide Faktoren standen in linearer Beziehung zu einem schlechteren Abschneiden in den neuropsychologischen Tests und waren vom Verfahren unabhängig.

Ebenso ist gezeigt worden, dass die Stenteinlage nicht mit einer vermehrten Mikroembolie-Prävalenz und damit möglichen zerebralen Folgen einhergeht. Hiermit steht bei ihr der vordergründige Nutzen bezüglich der Verbesserung der kardialen Situation beim akuten koronaren Syndrom im Vergleich zur Häufigkeit von zerebralen Ausfallserscheinungen im Vordergrund.

Im Zusammenhang mit atheromatösen Prozessen wird die transkraniale Dopplersonografie dann interessant, wenn es in Zukunft gelingt, die Natur der Embolien sicher zu unterscheiden. Hier könnten erweiterte physikalisch-mathematische Verfahren helfen, Embolien zu einem hohen Prozentsatz sicher als solide oder gasförmige Partikel zu markieren. Mit Verbesserung heutiger Computersysteme und der Option auf vollautomatische Detektion, Erkennung und Auswertung könnte die zeitaufwendige Auswertung des Rohdatenmaterials durch einen menschlichen Auswerter entfallen. Falls eine online Diskriminierung zwischen festen und gasförmigen Partikeln gelänge, könnten noch in der selben Sitzung Modifikationen an der Kathetertechnik vorgenommen und eventuell neuroprotektive bzw. gerinnungsbeeinflussende Maßnahmen begonnen werden.

Bei neuropsychologischen Testreihen, sollte in Zukunft neben der Befindlichkeit zusätzlich der Faktor „Motivation“ Beachtung finden, da er großes Potential besitzt, Testergebnisse zu verändern.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das akute Koronarsyndrom und die akut zerebrale Ischämie gehören zu den häufigsten Krankheitsbildern des höheren Lebensalters in den Industrienationen. Die Koronarangiografie durch Linksherzkatheterisierung spielt eine entscheidende Rolle bei der Gefäßdiagnostik am Herzen und die PTCA ermöglicht, seit der Ersterprobung durch Dr.med. Andreas Grünzig (Schweiz), eine therapeutische Intervention noch in der gleichen Sitzung. Per transkranieller Doppler-Sonografie können während dieser Intervention Mikroembolien (gasförmig oder solide) als HITS detektiert werden. Von Interesse waren die Charakterisierung und die Häufigkeit der HITS während der Untersuchung. Nicht nur neurologische Ausfälle sondern auch neuro-psychologischen Defizite können bei der Intervention mittels Herzkatheter auftreten.

**Methodik:** 26 Patienten wurden bei der Auswertung dieser Studie berücksichtigt, wobei 17 (65,4 %) Patienten einer Koronarangiografie unterzogen wurden und 9 (34,6 %) Patienten im Anschluß an diese, noch eine perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage erhielten. Alle Patienten wurden einen Tag vor sowie einen Tag nach OP neurologisch untersucht und mußten neben einer Befindlichkeitstestung noch eine psychologische Testreihe absolvieren. Die Katheteruntersuchung am Herzen wurde in die Untersuchungsabschnitte: „Vorschub“, „Manipulation“, „KM-Gabe“, „Stenteinlage“ und „Rückzug“ gegliedert, um detektierte HITS zuordnen zu können. Die Auswertung der Dopplerrohnsignale wurde verblindet zu den Testergebnissen und der neurologischen Untersuchung ausgewertet.

**Ergebnisse:** Alle Patienten zeigten in mindestens einem Untersuchungsabschnitt HITS, wobei der Abschnitt KM-Gabe mit einer Gesamtprävalenz von 1198 Mikroembolien deutlich dominierte. Es konnte gezeigt werden, dass die Embolieprävalenz unabhängig von Patientenalter und Geschlecht war, jedoch linear mit der applizierten Kontrastmittelmenge 0,77 ( $p \leq 0,01$ ) und der Untersuchungszeit 0,74 ( $p \leq 0,01$ ) anstieg. Weiterhin konnte in keinem Fall bei der Stentablage die Auslösung von HITS dokumentiert werden. Bei der Charakterisierung der HITS durch Dauer [ms] und Intensität [dB] konnte festgestellt werden, dass zwischen diesen Faktoren ebenfalls ein linearer Zusammenhang bestand: 0,496 ( $p \leq 0,01$ ), der sich bei Betrachtung der HITS in den einzelnen Untersuchungsabschnitten als konsistent herausstellte. Bei Betrachtung der Embolien in Bezug auf Prävalenz, Intensität und Dauer in den einzelnen Untersuchungsabschnitten, konnten im Vergleich der Katheterverfahren keine Unterschiede erkannt werden.

Die Patienten wurden einer Befindlichkeitstestung mittels Fragebogen unterzogen, deren Auswertung ergab, dass die Befindlichkeit vor und nach OP vergleichbar war. Die kognitive Gesamt-Testleistung wies postoperativ ein schlechteres Ergebnis auf ( $p \leq 0,01$ ). Auf die Teiltests übertragen, ließ sich ein Unterschied besonders in den Tests zur kurzfristigen Merkfähigkeit (BLT und WLT) eruieren. Das Abschneiden in der neuropsychologischen Testreihe korrelierte linear negativ mit der Gesamtembolieprävalenz  $-0,416$  ( $p=0,043$ ) und ließ sich ebenfalls negativ linear mit einer hohen Embolieprävalenz im Abschnitt „Kontrastmittelgabe“ in Zusammenhang bringen. Die Verfahren (PTCA und CORO) unterschieden sich nicht bezüglich c-Wertveränderung, Embolieprävalenz, Kontrastmittelmenge und Untersuchungszeit.

**Diskussion:** HITS während Herzkatheteruntersuchungen sind häufig. Sie treten zum größten Teil bei der Kontrastmittelapplikation auf. Hier spielen wahrscheinlich kleine Luftbläschen (microbubbles) und Mikrokavitationen ausgelöst durch Viskositätsunterschiede eine Rolle. Das Auftreten neurologischer Komplikationen nach Kontrastmittelapplikation in zerebrale Gefäße ist bekannt <sup>[61]</sup>. Diese Studie zeigt, dass eine größere Menge an Kontrastmittel und eine längere Untersuchungszeit mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistung einhergeht. Inwieweit diese temporärer Natur sind, ist fraglich und müßte durch eine serielle Testung in zeitlichen Abständen verifiziert werden. Da der diagnostische Nutzen der Koronarangiografie mit der Option auf eine therapeutische Intervention per PTCA unbestritten ist, wäre eine online Klassifikation der HITS mit der Option auf therapeutische Veränderungen in der gleichen Sitzung wünschenswert.

## Literaturverzeichnis

1. „Biomathematik, Statistik und Dokumentation“ von Harms V.; Harms Verlag Kiel, 6. Auflage
2. „Biostatistik – ein Fach für die Praxis“, Herausgeber der deutschen Auflage: Achim Heinecke und Wolfgang Köpcke, Original: Stanton A Glantz; 4.Auflage 1998 McGrawHill
3. „Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)“ von Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, und Eid M; Hogrefe Verlag für Psychologie, 1997
4. „Medizinische Statistik für Humanmediziner - Skript zum Statistik-Kurs für Mediziner“ der Friedrich-Schiller-Universität Jena
5. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries; 1982; J Neurosurg :57:769-774
6. Abdul Ghaffar NU, el Sonatby MR, el Din Abdul Baky MS, Marafie AA, al Said AM: Stroke in Kuwait: a three year prospective study; 1997; Neuroepidemiology:16:40-47
7. Ackerstaff RG, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, Mauser HW: The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy; 1995; J Vasc Surg:21:963-969
8. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke; 1994; N Engl J Med:331:1474-1479
9. Babikian VL, Rosales R, Pochay V: Composition of particles associated with embolic signals in transcranial doppler ultrasonography; 1994;Stroke:4:86-90
10. Baim DS, Grossmann W: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention; 5<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1995
11. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartmann GS, Buefach M, Williams-Russo P, Charlson ME, Gold JP: Cerebral emboli detected during bypass-surgery are associated with clamp removal; 1994; Stroke:25:2398-2402
12. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al.: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; 1998; N Engl J Med:339:1415-1425
13. Binswanger O: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse:1894; Berl Klin Wrsch:31:1103-1105,1137-1139,1180-1186
14. Bittl JA: Advances in coronary angioplasty; 1996 N Engl J Med: Oct 24; 335(17):1290-1302

15. Black AJ, Namay DL, Niederman AL: Tear or dissection after coronary angioplasty. Morphologic correlates of an ischemic complication; 1989; *Circulation*:79(5):1035-1042
16. Bladdin C, Bingham L, Grigg L, Yapunis AG, Gerraty R, Davis S: Transcranial doppler detection of microemboli during percutaneous transluminal coronary angioplasty: 1998; *Stroke*:29:2367-2370
17. Bland MJ, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement; 1986;*Lancet*:1:307-310
18. Bogousslavsky J, Cachin C, Re gli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L: Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomittants: The Lausanne Stroke Registry; 1991; *Neurology* 41:855-859
19. Braekken SK, Endresen K, Russel D, Brucher R, Kjekshus J: Influence of guidewire and catheter type on the frequency of cerebral microemboli signals during left heart catheterization; 1998; *AM J Cardiol*:82:632-637
20. Braekken SK, Reinvang I, Russel D, Brucher R, Svennevig JL: Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass crafting; 1998; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*:65:573-576
21. Braekken SK, Russel D, Brucher R et al.: Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and the association with patient and surgical characteristics; 1997; *Stroke*:28:1988-1992
22. Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R: Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the Primary Angioplasty Registry; 1994; *Circulation*:Jul:90(1):156-162
23. Caplan LR: Brain embolism, revisited; 1993; *Neurology* 43:1281-1287
24. Caplan LR: Intracranial branch atheromatosis disease: a neglected, understudied, and underused concept;1989; *Neurology* 39:1246-1250
25. Caplan LR: Of Birds, nests and brain emboli;1991; *Rev Neurol Paris*:147:256-273
26. Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthy M: The mechanism of balloon angioplasty; 1980; *Radiology*:Jun:135(3):565-571
27. Consensus Committee on the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals; 1995; *Stroke*:26:1123
28. Dagirmanjian A, Davis DA, Rothfuß WE, Deeb ZL, Goldberg AL: Silent cerebral microemboli during carotid angiography: frequency as determined with Doppler sonography: 1993; *AJR Am J Roentgenol.*:161:1037-1040

29. De Bono D: Complications of diagnostic cardiac catheterization: results from 34041 patients in the United Kingdom; 1993; *Br Heart J*:70:297-300
30. Detre K, Holubkov R, Kelsey S: Percutaneous transluminal coronar angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry; 1988; *N Engl J Med*:Feb:4:318(5):265-270
31. Doppler C: Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Versuch einer das Bradley'sche Aberrationstheorem als integrierenden Theil in sich einschließenden allgemeinen Theorie; 1842; *Abh. Kgl. Böhm. Ges. Wiss. Prag*: 465-482
32. Dotter CT JM: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions: Description of a new technique and a preliminary report of its application; 1964; *Circulation*:30:654
33. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ: Increased coronary perforation in the new device era: Incidence, classification, management, and outcome; 1994; *Circulation*:Dec:90(6):2725-2730
34. Ellis SG, Roubin GS, King SB: Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty; 1988; *Circulation*:Feb:77(2):372-379
35. Ferguson JJ, Barasch E, Wilson JM: The relation of clinical outcome to dissection and thrombus formation during coronary angioplasty. Heparin Registry Investigators; 1995; *J Invasive Cardiol*:7(1):2-10
36. Fischer A, Özbeck C, Bay W, Hamman GF: Cerebral microemboli during left heart catheterization; 1990; *Am Heart J*: 137: 162-168
37. Fischman DL, Leon MB, Baim DS: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators; 1994; *N Engl J Med*:25:331(8):496-501
38. Fisher CM: Lacunes: small, deep, cerebral infarcts; 1965; *Neurology*15:774-784
39. Galbreath C, Salgado ED, Furlan AJ, Hollman J: Central nervous system complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty; 1986; *Stroke*:17:616-619
40. Georgiadis D, Kaps M, Siebler M, Hill M, König M, Berg J, Kahl M, Zunker P, Diehl B, Ringelstein EB: Variability of Doppler microembolic signal counts in patients with prosthetic cardiac valves; 1995; *Stroke*:26: 439-443.
41. Georgiadis D, Lindner A, Manz M, Sonntag M, Zunker P, Zerkowski HR et al.: Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls; 1997; *Stroke*:28:1203-1207
42. Georgiadis D, Mackay TG, Kelman AW, Grosset DG, Wheatley DJ, Lees KR:

- Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo; 1994; Stroke:25:1559-1563
43. Gerraty RP, Bowser DN, Infeld B, Mitchell PJ, Davis SM: Microemboli during carotid angiography – Association with stroke risk factors or subsequent magnetic resonance imaging changes;1996, Stroke: 27:1543-1547
  44. Gillis MF, Peterson PL, Karagianes MT: In vivo detection of circulating gas emboli associated with decompression sickness using Doppler flowmeter; 1968;Nature;217: 965-967
  45. Graf T, Fischer H, Reul H, Rau G: Cavitation potential of mechanical heart valve prostheses; 1991; Int J Artif Organs:14:169-174
  46. Gruentzig A: Transluminal dilatation of coronary artery stenosis: 1978; Lancet:1:263
  47. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ: Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease: 1990; Stroke:21:209-222
  48. Heinemann LAJ, Barth W, Garbe E, Willich SN, Kunze K: Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung; 1998; Nervenarzt 69:1091-1099
  49. HU HH, Sheng WY, Chu FL, Chiang BN: Incidence of stroke in Taiwan; 1992; Stroke:23:1237-1241
  50. Jansen C, Ramos LMP, van Heesewijk JPM, Moll FL, van Gijn J, Ackerstaff RGA: Impact of microembolism and haemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy; 1994; Stroke:25:992-997
  51. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA: Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia; 1995; Stroke:26:218-224
  52. Kaneko Z, Kotani H, Komuta K, Satomura S: Studies on peripheral circulation by „ultrasonic blood reography“; 1961; Jap Circ J:25:203-213
  53. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ, Mintz GS: Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris; 1991; J Am Coll Cardiol :17:73-78
  54. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, Ross JJ, Polansky M, Spratt KA, Chandrasekaran K: Risk of catheter related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta;1996; Am Heart J:131:1149-1155
  55. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC: Long-term efficacy of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): report from The National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry; 1984; Am J Cardiol:15:53(12):27C-31C
  56. Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ: Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions; 2000;

- Catheter Cardiovasc Interv:Jan:49(1): 19-22
57. Leclercq F, Kassnasrallah S, Cesari JB, Blard JM, Macia JC, Messner-Pellenc P, Mariottini CJ, Grolleau-Raoux R: Transcranial Doppler Detection of Cerebral Microemboli during Left Heart Catheterization; 2001; Cerebrovasc Dis:12:59-65
  58. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP: Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction?;1990; Stroke21:375-381
  59. Mac Donald RG, Feldman RL, Conti CR: Thromboembolic complications of coronary angioplasty; 1984; Am J Cardiol:1:54 (7):916-917
  60. Markus H, Clifton A, Buckenham T, Brown MM: Carotid angioplasty: detection of microembolic signals during and after the procedure; 1994; Stroke:25:2403-2406
  61. Markus H, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown M.: Microscopic air embolism during cerebral angiografie and strategies for its avoidance; 1993; Lancet: 341:784-787
  62. Markus HS, Bland M, Rose G, Sitzer M, Siebler M: How good is intercenter agreement in the identification of embolic signals in carotid artery disease; 1996; Stroke:27:1249-1252
  63. Markus HS, Brown MM: Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model; 1993; Stroke:24:1-5
  64. Markus HS, Harrison MJ: Microembolic signal detection using ultrasound; 1995; Stroke:26:1517-1519
  65. Markus HS, Molloy J: Use of a decibel threshold in detecting doppler embolic signals; 1997; Stroke:28:692-695
  66. Markus HS: Importance of time-window overlap in the detection and detection and analysis of embolic signals; 1995; Stroke: 26:2044-2047
  67. Mathers SE, Chambers BR, Merory JR, Alexander I: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease; 1987; Clin Exp Neurol:23:67-70
  68. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study; 1996; Circulation:1:94(1):35-43
  69. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP et al.: The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry; 1978;Neurology:28:754-762
  70. Mohr JP: Lacunes;1982;Stroke:13:3-11
  71. Mueller RL, Sanborn TA: The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions;1995; Am Heart J:129(1):146-172
  72. Newman S: The incidence and nature of neuropsychological morbidity following cardiac surgery; 1989; Perfusion: 4:93-100

73. Nicholls SC, Glickermann DJ, Lam AM: Cerebral embolization: transcranial Doppler monitoring in the swine model;1992;23,3:473
74. Norrving B, Lowenhielm P: Epidemiology of stroke in Lund-Orup, Sweden, 1983-85. Incidence of first stroke and age related changes in subtypes;1988; Acta Neurol Scand:78: 408-413
75. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverell PB: The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators; 1987; Ann Thorac Surg:44: 298-302
76. Piana RN, Paik GY, Moscucci M: Incidence and treatment of „no-reflow“ after percutaneous coronary intervention; 1994; Circulation:89(6):2514-8
77. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al: The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning; 1994; Stroke:25:393-1399
78. Pugsley W: The use of Doppler ultrasound in the assessment of microemboli during cardiac surgery; 1989;Perfusion:4:115-122
79. Rams JJ, Davis DA, Lolles DM, Berger MP, Spencer M: Detection of microemboli in patients with artificial heart valves using transcranial doppler: preliminary observations;1993; J Heart Valve Dis.:2:37-41
80. Ricci S, Celani MG, Guercini G, Rucireta P, Vitali R, La Rosa F, et al.: First-year-results of a community-based study of stroke incidence in Umbria; 1989; Stroke:20:853-857
81. Ries S, Steinke W, Neff W, Schindlmayr C, Meairs S, Hennerici M: Ischemia induced migraine from paradoxical cardioembolic stroke; 1996; Eur Neurol: 36:76-78
82. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM: Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions;1988; Stroke 19: 963-969
83. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R: Der Beitrag der zerebralen Computertomografie zur Differenttypologie und Differentialtherapie des ischämischen Großhirninfarktes; 1985; Fortschr Neurol Psychiatr:53:315-336
84. Russel D, Brucher R, Madden K, Clark WM, Sandset PM, Zivin J: The intensity of the doppler signal caused by arterial embolie depends on embolus size in „Recent advances in Neurosonology“. Editors: Oka M, von Reutern GM, Furuhashi H, Kodaira K: Amsterdam, Elsevier 1992: pp 57-60.
85. Russel D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA: Detection of arterial emboli using doppler ultrasound in rabbits; 1991; Stroke:22:253-258

86. Sarti C, Tuomilehto J, Sivenius J, Kaarsalo E, Nava EV, Salmi K et al.: Declining trends in incidence, case-fatality and mortality of stroke in three geographic areas of Finland during 1983-1989; 1994; *J Clin Epidemiol* 47:1259-1269
87. Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M: Patent foramen ovale: a potential source of cerebral embolism? 1995; *Cerebrovasc. Dis.*:5:133-138
88. Sitzer M, Siebler M, Steinmetz H: Silent emboli and their relation to clinical symptoms in extracranial carotid artery disease; 1995; *Cerebrovasc. Dis.*:5:121-123
89. Sliwka U, Diehl RR, Meyer B, Schöndune F, Noth J: Transcranial Doppler High-Intensity Transient Signals in the acute phase and long-term follow-up of mechanical heart valve implantation; 1995; *J Stroke Cerebrovasc Dis*:5:139-146
90. Sliwka U, Georgiadis D: Clinical Correlations of Doppler Microembolic Signals in Patients with Prosthetic Cardiac Valves; 1998; *Stroke*:29:140-143
91. Sliwka U, Job F, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf F, Hanrath P, Noth J: Occurrence of transcranial Doppler High Intensity Transient Signals in patients with potential cardiac source of embolism; 1995; *Stroke*: 26: 2067-2070
92. Sliwka U, Lignau A, Stohlmann WD, Schmidt P, Mull M, Diehl RR: Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke; 1997, *Stroke*:28:358-363
93. Smith JL, Evans DH, Fan L, Gaunt ME, London NJM, Bell PRF, Naylor AR: Interpretation of embolic phenomena during carotid endarterectomy; 1995; *Stroke*:26:2281-2284
94. Spencer MP, Lawrence GH, Thomas GI, Sauvage LR: The use of ultrasonics in the determination of air embolism during open heart surgery; 1969; *Ann Thorac Surg*:8:489-497
95. Spencer MP, Thomas GI, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography; 1990; *Stroke*:21:415-423
96. Stump DA, Tegeler CH, Hager R, Culler R, Entine G: In vivo emboli detection simultaneous CW-Doppler monitoring and B-mode imaging of gaseous and solid material; 1992; *Stroke*:23: 474 (abstract)
97. Tegeler CH: High Intensity Transient Signals detected by Doppler ultrasonography; 1994; *Cerebrovasc Dis* :4:379-382
98. Tong DC, Bolger A, Albers GW: Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography; 1994; *Stroke*:25:2138-2141
99. Tunnick PA, Perez JL, Kronzon I: Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic

- embolisation; 1991; ANN Inter Med:115:423-427
100. Van Zuilen EV, Mess WH, Jansen C, van der Tweel I, van Giin J, Ackerstaff RGA. Automatic embolus detection compared with human experts – a doppler ultrasound study;1996;Stroke:27:1840-1843.
  101. Waksman R, White RL, Chan RC: Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis; 2000; Circulation:9(5):101(18):2165-2171
  102. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U: Clinical and haemodynamic aspects of low-flow infarcts; 1991; Stroke:22:1117-1123
  103. Wolf P, Cobb J, D'Agostino R: Epidemiology of stroke; 1992; Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Managment, edited by Barnett H, Mohr J, Stein B and Yatsu F. Churchill Livingstone Inc.. New York, Edingborough, London, Melbourne, Tokyo

## **Danksagung:**

PD.Dr.med.habil.U.Sliwka möchte ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas meinen herzlichen Dank aussprechen. Danken möchte ich insbesondere Herrn PD.Dr.med.habil. U. Sliwka für die jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Diskussion dieser Studie. Weiterhin geht mein Dank an die freundlichen Mitarbeiter des Doppler-Labors der Neurologischen Klinik ebenso wie an die des Katheterlabors der Inneren Medizin der Universitätsklinik Jena, ohne die das Erlernen der Dopplertechnik und die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre. Zuletzt geht mein Dank noch an Herrn Dr.med. WD. Niesen, der die verblindete off-line Analyse der Mikroembolien vorgenommen hat und mir bei technischen Problemen stets mit Rat zur Seite stand.

## **Tabellarischer Lebenslauf**

Maximilian Moergel  
Kurt Schumacher Str. 19  
55270 Zornheim

### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum: 07.01.1976  
Geburtsort: Mainz-Mombach  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: ledig  
Kinder: keine  
Eltern: Vater: Dr.med.Kurt Moergel, Chirurg  
Mutter: Doris Moergel, geb. Uhrmacher, Sonderpädagogin  
Geschwister: Schwester: Marie-Florentine Moergel, Studentin d. Psychologie

### **Ausbildungsdaten:**

Aug.1982 – Jul. 1986      Grundschule Nieder Olm  
Aug.1986 – Mai 1995      Gymnasium Nieder Olm  
Jun. 1995                      Erwerb der allgemeinen Hochschulreife  
Okt.1995 – Sept.2001      Studium der Humanmedizin Jena:  
  
Sep.1997                      Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
Sep.1998                      1. Staatsexamen  
Sep.2000                      2. Staatsexamen  
2001                              3. Staatsexamen  
  
seit Okt. 2001                Studium der Zahnmedizin an der Universität Mainz

## Tätigkeiten:

01.08.95 – 01.10.95	Pflegepraktikum DRK-Krankenhaus Alzey/Worms
29.01.97 – 30.01.97	Erste Hilfe Kurs
16.02.98 – 17.03.98	Famulatur: Unfallchirurgie – St. Vincenz-Hospital Mainz
12.09.98 – 12.10.98	Praxisfamulatur Chirurgie Mainz
15.02.99 – 26.03.99	Elective Period: General Surgery – Rochester General Hospital New York State
06.09.99 – 08.10.99	Famulatur: Neurologie – Universitätsklinikum Jena
23.09.00 – 11.02.01	1. Terial: Praktisches Jahr: Neurologie: Universitätsklinikum Jena
12.02.01 – 03.06.01	2. Terial: Praktisches Jahr: Traumatologie Weimar
04.06.01 – 23.09.01	3. Terial: Praktisches Jahr: Innere Medizin Weimar
18.02.02-18.08.02	AIP-Stelle: ambulantes OP-Zentrum am Brand/Mainz
ab 01.01.2003	AIP-Stelle: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Mainz
Sprachkenntnisse:	Englisch, Französisch
Weitere Kenntnisse:	Maschinenschreiben, Office-Paket, SPSS DOS und Windows-Betriebssysteme Digitale Fotografie/Video-Bearbeitung

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Eidesstattliche Versicherung:**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Dissertationsordnung der Universität Hamburg vom **02.01.02** bekannt ist.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 Angabe (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.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift