

## 2 Grundlagen

### 2.1 Schlaganfälle

Nach den WHO-Kriterien ist ein Schlaganfall definiert als plötzlich einsetzendes fokales neurologisches Defizit, das auf keine andere als auf eine vaskuläre Ursache zurückgeführt werden kann und länger als 24 Stunden andauert oder zum Tod führt. (Bonita 1992, p.342; Kolominsky-Rabas 1998, S.2502)

In Deutschland erleiden pro Jahr mindestens 150000 (Kolominsky-Rabas 2002) Menschen einen Schlaganfall. Einige Autoren nennen Zahlen, die auf eine etwa doppelt so hohe (Wiesner 1999a) oder dreimal höhere Inzidenz schließen lassen (Statistisches Bundesamt 1998). In den ersten 90 Tagen nach dem Schlaganfall sterben etwa 15% (Grau 2001) bis 30% (Kolominsky-Rabas 2002) der Betroffenen und etwa ein Drittel innerhalb eines Jahres.

Schlaganfälle sind nach Herzkrankheiten und Krebs die dritthäufigste Todesursache in Europa (Bogousslavsky 2000; Statistisches Bundesamt 1998). Schlaganfälle sind die führende Ursache für Behinderungen. Die Hälfte der überlebenden Patienten leidet unter bleibenden neurologischen Einschränkungen, die eine unabhängige Lebensführung beeinträchtigen und 20% (European Stroke Initiative 2000) bis 30% werden ganz von fremder Hilfe abhängig. "*Motorische, sensorische und kognitive Ausfälle und Einschränkungen stehen dabei im Vordergrund.*" (Wiesner 1999a, S.S80).

Als cerebrovasculäre Erkrankungen beruhen Schlaganfälle entweder auf Verschlüssen der extra- oder intrakraniellen unmittelbar hirnversorgenden Arterien oder auf Blutungen aus intrakraniellen Arterien. Man unterscheidet Hirninfarkte (ischämische Schlaganfälle mit oder ohne sekundäre Einblutung), primäre Hirnblutungen, Subarachnoidalblutungen und Sinusvenenthrombosen. (Berger 2000) Subdurale Blutungen und transitorisch ischämische Attacken werden den Schlaganfällen nicht zugerechnet (Wiesner 1999a, S.S80). Als transitorisch ischämische Attacke (TIA) bezeichnet man ischämische Ereignisse mit kurzer, maximal 24stündiger Dauer der neurologischen Symptome.

Etwa 75% der Schlaganfälle sind Hirninfarkte, 15% Hirnblutungen, 5% Subarachnoidalblutungen und 5% sind nicht eindeutig zuzuordnen. (Kolominsky-Rabas 1998; Sudlow 1997).

Hirninfarkte und TIAs entstehen infolge einer unzureichenden Durchblutung von Hirnregionen, meist infolge eines Verschlusses von Hirngefäßen, entweder durch einen von anderer Stelle mit dem Blutstrom kommenden Embolus oder durch arteriosklerotische Veränderungen am Ort des Verschlusses.

Die TOAST-Klassifikation (Adams 1993) ermöglicht auf Basis der klinischen und bildgebenden Untersuchungen eine Einordnung von Hirninfarkten nach der wahrscheinlichen Ätiologie:

- makroangiopathischer Hirninfarkt bei Vorliegen einer mehr als 50%igen Stenose oder Verschluss eines extra- oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäßes.
- kardioembolischer Hirninfarkt bei bildmorphologisch nachgewiesenem Territorialinfarkt und gleichzeitig bestehender kardialer Emboliequelle. "*Hauptursachen für eine kardiale Thrombenbildung sind Vorhofflimmern, akuter Myokardinfarkt, Ersatzklappen und Endokarditiden*" (Kolominsky-Rabas 2002, S.660)
- mikroangiopathischer Hirninfarkt bei Vorliegen lakunärer Symptome und häufig gleichzeitig vorliegender arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion.
- Hirninfarkt anderer bestimmter Ursache zum Beispiel durch Vaskulitis, Gefäßdissektion, oder Gerinnungsstörung.
- Hirninfarkt unklarer Ursache, wenn keine sichere Ursache auszumachen ist oder wenn zwei oder mehr mögliche Ursachen in Frage kommen.

Nach einer populationsbasierten Studie in der Stadt Erlangen beruhen 13,7% der Hirninfarkte auf Makroangiopathien (Kolominsky-Rabas 2001). Aus der Deutschen Schlaganfalldatenbank (Grau 2001) wird ein 20,9%iger Anteil makroangiopathischer Hirninfarkte berichtet. Yip (1997) zeigt in einer Tabelle die Daten von neun Studien, woraus sich für makroangiopathische Schlaganfälle ein Anteil von 43,7% ergibt. In allen diesen Zahlen fehlt der Anteil möglicherweise makroangiopathischer Hirninfarkte an den Hirninfarkten unklarer Ursache oder konkurrierender Ursache.

## 2.2 Stenosen der Arteriae carotis interna

### 2.2.1 Anatomie und Physiologie von Carotisstenosen

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt über die beiden Carotisarterien, als vorderer Hirnkreislauf und über zwei Vertebralarterien als hinterer Hirnkreislauf. Vorderer und hinterer Hirnkreislauf sind über den Circulus arteriosus cerebri Willisii verbunden. Die Carotisarterien haben im Normalfall einen Anteil von etwa 90% der Blutversorgung des Gehirns (Roberts 1964) und sind außerdem auch an der Blutversorgung der Augen über die Arteriae ophthalmicae beteiligt.

Im Ruhezustand werden etwa 15% des Herzminutenvolumens für die Hirnversorgung benötigt. Autoregulatorische Mechanismen ermöglichen durch Erweiterung oder Verengung der cerebralen Gefäße, das Flussvolumen durch das Gehirn vom Blutdruck unabhängig konstant zu halten (Diehl 2002). Durch diese Mechanismen wird auch die bedarfsgerechte Versorgung der Hirnregionen gewährleistet.

“Die A. carotis communis teilt sich in die A. carotis interna (ICA) und die A. carotis externa auf. In Höhe der Teilungsstelle, der so genannten Carotisbifurkation, findet sich eine leichte Erweiterung (Bulbus caroticus), die bis in den Abgang der ICA hineinreicht. Unter einer Carotis-Stenose versteht man eine Gefäßeinengung, die an der Carotisbifurkation und/oder am anschließenden Abgang der ICA lokalisiert ist.” (Mosso 2000)

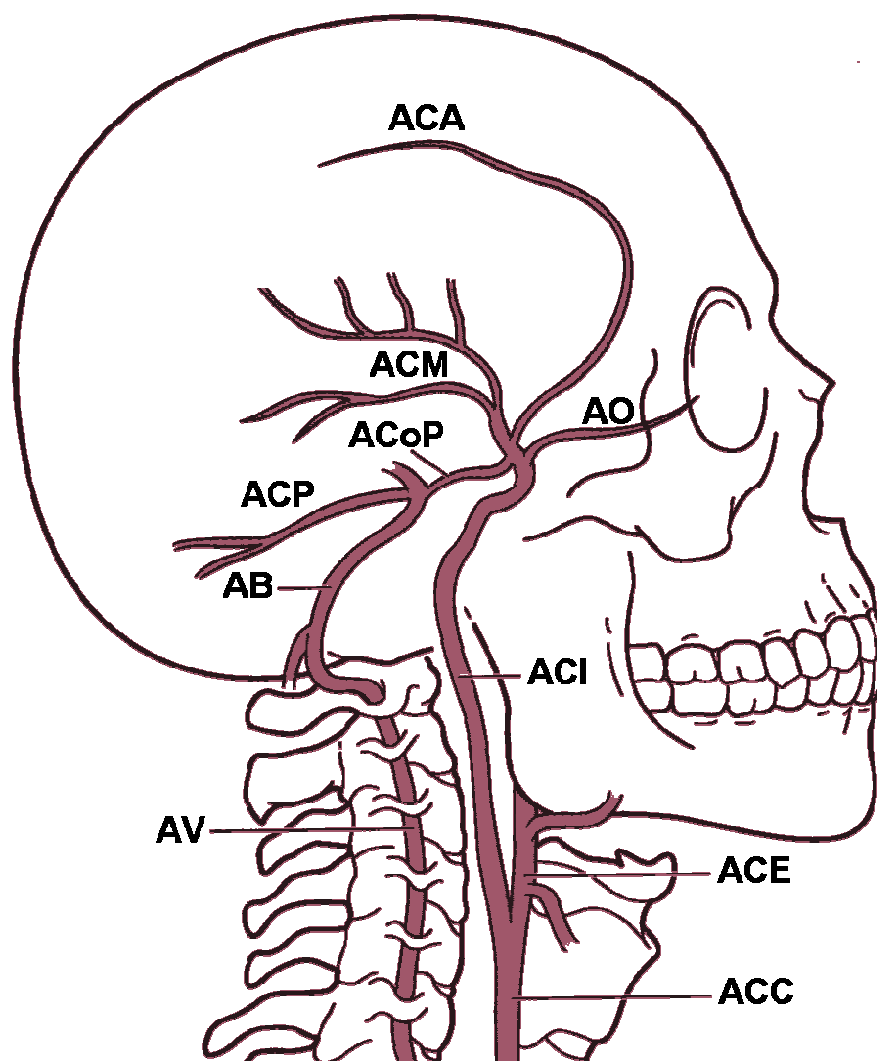


Bild 1: Hirnversorgende Arterien, modifiziert nach Mohr (2004)

ACC = Arteria Carotis Communis	ACE = Arteria Carotis Externa
ACI = Arteria Carotis Interna	AO = Arteria Ophthalmica
ACA = Arteria Cerebri Anterior	ACM = Arteria Cerebri Media
ACoP = Arteria Communicans Posterior	ACP = Arteria Cerebri Posterior
AB = Arteria Basiliaris	AV = Arteria Vertebralis

Hochgradige Stenosen der hirnversorgenden Arterien liegen meistens an den Gefäßaufteilungen, bei Gefäßabgängen und am Syphon, extrakranielle Stenosen meistens an der Carotisbifurkation (Landwehr 2001; Marx 1977, S.67).

Bei nahezu 15% der Patienten mit makroangiopathischer Hirninfarkten oder TIAs findet sich ein totaler Verschluss (Occlusion) einer Carotis-Arterie (Grubb 2001).

Die wesentlichen Klassen von Stenosen der Carotis-Arterien werden in der Patienteninformation der noch nicht abgeschlossenen SPACE-Studie (SPACE 2001, S.1) zusammengefasst:

*“Arteriosklerotische Veränderungen sind die wichtigste Ursache für die Einengung der Hals-Hirnschlagader, die durch Ablagerungen von fettähnlichen Substanzen und Kalk in die Gefäßwand hervorgerufen wird. Seltener ist eine angeborene Gefäßwandschwäche (fibromuskuläre Dysplasie), die zu perlschnurartigen Lichtungseinengungen der Blutaderwand führen kann, sowie Entzündungen der Gefäße (sog. Vaskulitis). Gelegentlich kann es auch zu schrumpfungsbedingten Einengungen der Arterie nach operativen Eingriffen oder Bestrahlung kommen.”*

Carotis-Lumen-Konstriktionen können außerdem durch traumatische und spontane Dissektion und tumorinduzierte vaskuläre Kompression oder Infiltration entstehen (Landwehr 2001, p.1523).

*“Ultrasonographische Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von >50%igen Carotis-Stenosen in der älteren Normalbevölkerung“ (> 60 Jahre) „bei Frauen zwischen 5-7% beträgt und bei Männern mit 6-11% etwas häufiger ist. Dagegen sind <50%ige Carotis-Stenosen häufiger und kommen in 30-40% der männlichen und 27-34% der weiblichen älteren Allgemeinbevölkerung vor.“ (Mosso 2000)*

Über die Mechanismen der Entstehung von Carotisstenosen ist noch wenig bekannt. Bei Frauen vor der Menopause und bei Männern vor dem Alter von 40 Jahren sind klar definierte arteriosklerotische Plaques der Carotis-Arterien selten. Die Ausdehnung von Plaques wird später kompensiert durch fokale Ausweitung des Gefäßes wodurch zunächst Volumenobstruktionen verhindert werden. Erst wenn sich konventionelle Plaques durch Rupturen und anschließende Thrombotisierung verändern, entwickelt sich eine Stenose. *"This process usually starts with small- to medium-sized plaques. Potential determinants of plaque rupture are the composition of the lesion (large lipid-rich core), damage of the fibrous cap (destabilization by chronic inflammation) and hemodynamic stress. According to pathological observations, fissuring of atherosclerotic lesions is a frequent event, while the formation of overlying large thrombi (with progression of stenosis or vessel occlusion) is definitely rare. This conjecture emphasizes the significance of local and systemic thrombus-promoting factors."* (Willeit 2000, p.1)

### 2.2.2 Messung von Carotisstenosen

Der Stenosegrad einer Carotisstenose ist definiert als der Prozentsatz der Reduktion des Gefäßdurchmessers (Rothwell 1994). Zum Beispiel reduziert eine 70%ige Stenose den Gefäßdurchmesser auf 30%. Eine Präzisierung der Definition ergibt sich aus der etablierten Messvorschrift. In den beiden maßgebenden großen prospektiven Studien NASCET und ECST wurden jedoch unterschiedliche Messvorschriften eingesetzt. Gemeinsam war beiden die Be-

stimmung des Stenosegrades anhand von Angiographien. Rothwell diskutiert beide Verfahren, bestimmt einen Umrechnungsfaktor und macht den Vorschlag einer weiteren Messvorschrift CC, die mit weniger Nachteilen verbunden sei (siehe Bild 2).

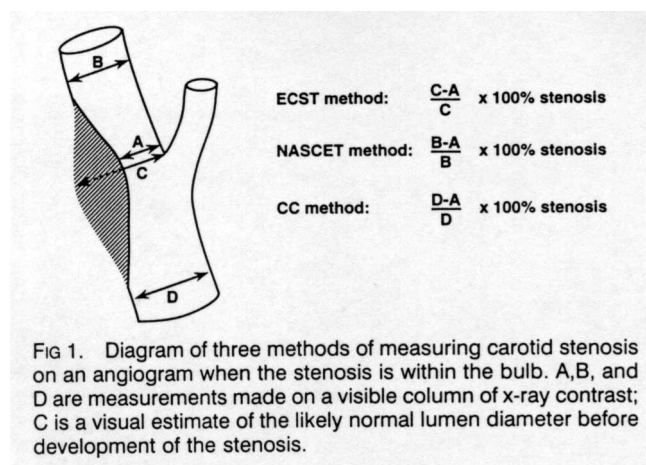


Bild 2: Verschiedene Methoden der Stenosegradbestimmung aus Rothwell (1994, p.2436)

In den großen Endarteriektomie-Studien wurden Stenosegrade angiographisch bestimmt, mit oder ohne digitale Subtraktion. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gilt als Standard der Diagnose von Carotisstenosen (Nederkoorn 2002). Der Vorteil der Angiographie liegt darin, dass sie ein kontinuierliches und gut reproduzierbares Abbild des Blutgefäßes liefert.

Das Problem der Angiographie mit Katheter ist jedoch der invasive Charakter der Untersuchung mit einer periprozeduralen Schlaganfallhäufigkeit von 0,4% bis 1,2% bei Risikopatienten. Neuerburg-Heusler (1999) nennt als weitere Schwäche der Angiographien, die Beschränkung auf wenige Aufnahmeebenen.

Carotisstenosen sind meistens auch gut für Ultraschalluntersuchungen zugänglich. Inzwischen stützen viele Zentren die Indikation für die Operation von Carotisstenosen auf Duplex-Ultraschalluntersuchungen, zum Teil in Kombination mit MR- oder CT-Angiographien. Ultraschalluntersuchungen hängen in ihrer Genauigkeit stärker von der Geschicklichkeit und Erfahrung des Untersuchers ab als angiographische Untersuchungen. Bei der Detektion und Quantifizierung von Carotisstenosen liegt nach der Zusammenfassung von Landwehr (2001, p.1531) die Sensitivität der farbcodierten Duplex-Ultraschalluntersuchungen zwischen 91% und 95% und die Spezifität zwischen 86% und 97% im Vergleich zur Angiographie. Nederkoorn (2002) erreichte in einer besonders gründlichen Studie nur eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 75,7% im Vergleich zur DSA.

Ultraschall ermöglicht die Untersuchung der Plaque-Morphologie und dadurch eine verbesserte Risikoabschätzung bei Carotis-Stenosen (Griffin 2002) und eine kontinuierliche Beobachtung der Strömungsverhältnisse: *"Color duplex ultrasound allows for the simultaneous visualization of vascular lesions in the gray-scale image (plaque, stenosis, occlusion) and the associated abnormalities in flow in the color-encoded image (intrastenotic velocity increase,*

*poststenotic flow disturbances, lack of flow signal due to occlusion). After demonstration of pathological findings by color duplex, hemodynamic quantification of the pathology is achieved by analysis of Doppler spectral wave forms."* Landwehr (2001, p.1522).

Eine weitere nichtinvasive und weitgehend risikofreie Messmethode ist neben dem Duplex Ultraschall die Magnetresonanztomographie. Nederkoorn (2002) berichtet für die Magnetresonanztomographie geringfügig genauere Ergebnisse. Bessere Ergebnisse lieferte aber die Kombination beider Verfahren mit einer Sensitivität von 96,3% und einer Spezifität von 80,2%. Beide Verfahren zeigten eine Tendenz, den Stenosegrad zu überschätzen.

Einige Autoren, so Barnett (2002, p.1170), empfehlen vor der Operation der Carotis-Arterie nach wie vor immer eine Angiographie, trotz möglicher Komplikationen, denn bei noninvasiven Verfahren könnten Patienten infolge der möglichen Fehlmessungen und Überschätzungen des Stenosegrades unnötigerweise dem Risiko einer Operation ausgesetzt werden.

Andere Autoren empfehlen die Angiographie vor allem in Zweifelsfällen und dort wo die Sonographie auf Schwierigkeiten stößt: "*Angiography has clear advantages over all Doppler ultrasound methods in the detection of stenosis located near the aortic arch, the base of the skull, and within the cranial cavity. If an obstruction to flow is suspected at these sites, an arterial angiography must be performed. This is also true where ultrasound imaging is seriously hampered by extensive vascular calcifications, a carotid bifurcation located far cranial, or obesity, where there is an urgent clinical suspicion of a stenosis and a basic indication for surgery.*" (Landwehr 2001, p.1531)

Einen kritischen Überblick über Studien zur Messungen von Carotisstenosen gibt Rothwell (2000a).

### 2.2.3 Begleiterkrankungen von Carotisstenosen

Arteriosklerose betrifft neben der Carotis-Arterie auch andere große Arterien. Klinisch auffällig wird diese arteriosklerotische Makroangiopathie vor allem durch Schlaganfall, koronare Herzkrankheit (KHK) oder durch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der Beine (Burke 1995). Viele Studien belegen eine starke Assoziation von Carotisstenosen mit der koronaren Herzkrankheit und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, zum Beispiel Mineva (2002) oder Ballotta (1999).

Die koronare Herzkrankheit beruht in annähernd 95% der Fälle auf Arteriosklerose. Je nach Ausprägungsgrad der Stenosen und daraus folgender Einschränkung der hämodynamischen Reserve der Durchblutung der Koronargefäße bei erhöhtem Sauerstoffbedarf kommt es zur Angina pectoris oder Myokardinfarkt mit den möglichen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, malignen Herzrhythmusstörungen bis zum plötzlichen Herztod. Nach Daten der WHO ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache mit starken regionalen Unterschieden (Dieterich 1993; Stobbe 1996).

Einige Studien haben gezeigt, dass das Risiko an den Folgen einer KHK zu sterben bei Patienten mit hochgradigen Carotisstenosen mehrfach höher ist, als das Risiko an einem Schlaganfall zu sterben (Mosso 2000, S.1227).

#### 2.2.4 Risikofaktoren von Carotisstenosen

Bei einer Literaturrecherche mit Pubmed konnten keine Reviews oder Metaanalysen zu Risikofaktoren von Carotisstenosen gefunden werden. Da Arteriosklerose eine systemische Erkrankung ist, sind jedoch auch die an anderen Lokalisationen als den Carotiden gewonnenen Erkenntnisse übertragbar: *"Age, family history, elevated lipid levels, and diabetes are the major risk factors for cerebrovascular, aortic, renal, and lower-extremity AVD. Within these classic risk factors for atherothrombotic vascular disease, several studies have suggested that cigarette smoking and diabetes are the strongest risk factors for AVD."* (Smith 2004)

Aufgrund der fehlenden Metaanalysen und Reviews seien hier Ergebnisse aus einigen Publikationen zu Risikofaktoren für Carotis-Stenosen genannt:

Zimarino (2001) untersuchte in einer Screening-Studie 624 Patienten, bei denen eine koronare Angiographie durchgeführt wurde. Bei 87 Patienten fanden sich Carotisstenosen. Alter war der primäre Risikofaktor. Diabetes und Rauchen erhöhten das Risiko der Arteriosklerose bei jüngeren Patienten, Hypertonie und Rauchen bei älteren Patienten.

Forsblad (2001) identifizierte 85 Patienten die sich einer Carotis-Operation unterziehen mussten und die vor 6 bis 26 Jahren an einem Bevölkerungsscreening teilgenommen hatten. Als hoch signifikante unabhängige Prädiktoren der späteren Carotis-Operation erwiesen sich Rauchen und Serum-Gesamtcholesterin, als schwach signifikante Prädiktoren höherer Blutdruck und höhere Werte in einem Glukosetoleranztest.

Grau (2001, p.2559) berichtet bei 1024 Patienten mit makroangiopatischen Schlaganfällen aus der Deutschen Schlaganfalldatenbank männliches Geschlecht, aktuelles Rauchen und täglichen Alkoholkonsum als stärkste Risikofaktoren.

Einen starken Zusammenhang von Rauchen und hochgradigen Carotisstenosen ( $\geq 60\%$ ) fand Mast (1998) bei 161 Schlaganfall- und TIA-Patienten mit Carotisstenosen. Dagegen erbrachten Bluthochdruck, Diabetes und Hypercholesterinämie keinen signifikanten Zusammenhang.

Mathiesen (2001) untersuchte in einem Bevölkerungsscreening im Rahmen der Tromsø-Studie bei 6727 Personen die rechte Carotis-Arterie und fand 225 Personen mit Carotisstenosen. Unabhängige Risikofaktoren für Carotisstenosen waren Alter, männliches Geschlecht, aktuelles Rauchen, Gesamtcholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Fibrinogen und systolischer Blutdruck.

Daten zu Risikofaktoren von Carotisstenosen werden häufig im Rahmen von Studien zu anderen Fragestellungen publiziert. Leider fehlt es bei der Gewinnung dieser Daten manchmal an der wünschenswerten Gründlichkeit. Die Einschätzung der Risikofaktoren hängt aber von den Daten ab. In der ärztlichen Praxis bleiben Hypertonie, Diabetes und Hyperlipidämie oft unerkannt. Es sei mir erlaubt, Probleme und Schwächen von Risikoanalysen am Beispiel des Rau-

chens auszuführen: Viele Studien, selbst namhafte große, haben nur gegenwärtiges Rauchen als Risikofaktor untersucht, während Exraucher als Nichtraucher gezählt werden, zum Beispiel ECST (1998, p.1381). Da in der älteren Bevölkerung der Exraucheranteil jedoch etwa so groß ist wie die Anteile an Rauchern und Nichtrauchern (Junge 1999), wird so ein erheblicher Teil der Folgen des Rauchens den Nichtrauchern zugeschlagen. Neben diesen Fehlern im Studiendesign muss mit falschen Angaben der Patienten über ihr Rauchverhalten gerechnet werden. Während aktuelle Raucher noch mit Bluttests festgestellt werden können, können Exraucher, die sich als Nichtraucher darstellen, nur schwer identifiziert werden. Heller (1998a) fand etwa 10% Exraucher unter denen, die sich als Nichtraucher bezeichneten. Howard (1998, p.119) berichtet aus der ARIC-Studie an 10914 Probanden jährliche Stenoseraten der Carotis-Arterie von 43,0µm für Raucher, 35,8µm für Exraucher und 28,7µm für Nichtraucher.

Für Makroangiopathien sind deutliche Geschlechtsunterschiede belegt. Kolominsky-Rabas (2001, S.2739) berichtet für Männer verglichen mit Frauen eine mehr als doppelt so hohe, Grau (2001) eine doppelt so hohe Inzidenzrate von makroangiopathische Hirninfarkten. Ähnlich sind die Verhältnisse bei der koronaren Herzkrankheit (Nikol 2002). Für eine umfassende Einschätzung der Geschlechtsunterschiede der Arteriosklerose ist es jedoch wichtig, die Geschlechtsunterschiede beim Rauchen zu berücksichtigen: In Deutschland ist die Lebenszeitprävalenz des Rauchens (Rauchen oder Exrauchen) bei älteren Männern etwa doppelt so hoch als bei älteren Frauen (Junge 1999). Daraus leiten manche ab, dass die Geschlechtsunterschiede überwiegend durch Rauchen bedingt sind, Junge (S.S125): "Wenn Frauen rauchen wie Männer, sterben sie wie Männer."

## 2.2.5 Hämodynamische und ischämische Folgen von Carotisstenosen

### Hämodynamische Folgen von Carotisstenosen

Carotisstenosen mit einem Stenosegrad bis etwa 70% haben keine hämodynamischen Auswirkungen im Gehirn, da das verringerte Lumen am Ort der Stenose durch eine größere Fließgeschwindigkeit kompensiert werden kann. Bei höhergradigen Stenosen nimmt jedoch das Blutflussvolumen durch die betroffene Arteria carotis interna ab (Eckstein 2003).

Bei guter kollateraler Versorgung über extra-intrakraniale Kollateralen, vor allem aber über den Circulus Willisii, kann die vasodilatorische Regulationskapazität (=Reservekapazität) aufrechterhalten werden. Ansonsten wird durch autoregulatorische Erweiterung der präkapillären Arteriolen der Strömungswiderstand gesenkt und so die Perfusion gewährleistet. Weil dadurch aber die vasodilatorische Regulationskapazität ganz oder teilweise beansprucht wird und keine Reserven verbleiben, könnte sich das Risiko von hämodynamisch bedingten Schlaganfällen erhöhen, vor allem bei systemischem Blutdruckabfall (Diehl 2002, p.33; Markus 2001; Stoll 2002).

*"Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) bezeichnet die potentielle Steigerungsmöglichkeit der zerebralen Durchblutung aus einer Ruhesituation heraus. Typischerweise wird*



*die CVR durch eine CBF (Cerebral blood flow)-Messung mittels PET oder SPECT bestimmt."* (Stoll 2002, S.711)

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität kann auch mit relativ geringem Aufwand per Dopplersonographie bestimmt werden, indem eine Messung im Ruhezustand mit einer Messung bei erhöhtem zerebralem Blutbedarf verglichen wird. Zur Provokation eines größeren zerebralen Blutbedarfs werden CO<sub>2</sub>-Inhalation, Acetazolamid-Injektion, das Anhalten des Atems oder eine Aktivierung des Motorkortex durch Handbewegungen eingesetzt. Die zerebrovaskuläre Reservekapazität ist vermindert, wenn Arteriolen schon zur Kompensation des chronisch niedrigen Perfusionsdruckes erweitert sind. Dann können sie durch die Stimulation nur noch wenig oder gar nicht mehr zusätzlich erweitert werden. In diesem Fall zeigt sich im Vergleich der Messungen vor und nach Stimulation nur noch ein geringer oder kein Anstieg der cerebralen Durchblutung.

Diel (2002) zitiert einige Studien, die für Patienten mit erschöpfter Reservekapazität ein mehrfach erhöhtes Risiko von ipsilateralen Schlaganfällen und TIAs nachweisen.

*"Zusammengefasst lässt sich sagen, dass, nach empirischen Daten, eine erniedrigte CVR für ein deutlich erhöhtes Ischämierisiko spricht. Da die wenigsten Infarkte als hämodynamisch verursacht angesehen werden, ist dies pathophysiologisch nicht zwanglos zu erklären. Möglichkeiten wären ein doch höherer Anteil von hämodynamischen Infarkten als angenommen oder auch ein auf andere Weise begründetes höheres Risiko für arterioarteriell embolische Infarkte bei eingeschränkter CVR."* (Stoll 2002, S.716)

Ein einfach feststellbares Indiz für eine hämodynamische Störung ist auch eine abgeflachte Pulswellenform (=Pulsatilitätsminderung) im transkranialen Doppler einer der beiden Arteriae cerebri mediae (ACM) mit reduziertem systolischem Blutfluss. Hartmann (2000) untersuchte Patienten mit hochgradigen ACI-Stenosen und fand wesentlich häufiger eine abgeflachte ACM-Pulswellenform bei Patienten mit ischämischer Symptomatik als bei asymptomatischen Patienten.

Bei Markus (2001) erwies sich der Pulsatilitätsindex der ACM als Prädiktor für neue ischämische Ereignisse bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit Carotis-Occlusion, wenn auch als schwächerer Prädiktor als die Messung eines um weniger als 20% gesteigerten Blutfluss in der ACM nach CO<sub>2</sub>-Inhalation.

Abgeflachte Pulswellen in einer Arteria cerebri media kommen meist bei höhergradigen Stenosen vor. Beide Faktoren sind also nicht unabhängig. Die reduzierte Pulsatilität ist ein direktes Indiz für eine Erschöpfung der zerebrovaskulären Reservekapazität, während manche hochgradigen Stenosen bei guter Kollateralisierung keine Auswirkung auf die Wellenform haben. Pulsatilitätsminderungen wurden bei 54% der Patienten mit Stenosegrad über 80% gefunden (Hartmann 2000). Nach Endarteriektomie normalisiert sich die Pulswellenform (Müller 1999).

### Ischämien als Folgen von Carotisstenosen

"*Karotisstenosen werden klinisch meist durch thromboembolische oder seltener durch hämodynamische Beeinträchtigungen der Durchblutung von Auge oder Gehirn manifest.*" (Mosso 2000, S.1227) Durch arteriosklerotische Ablagerungen verhärtet sich das Blutgefäß. Es nimmt an Umfang zu und verliert die natürliche Elastizität. Das Lumen des Gefäßes wird im Bereich der Ablagerungen im Laufe der Jahre enger. Die Regulation des Blutdruckes wird erschwert, der Blutfluss kann reduziert oder ganz unterbrochen werden. Vor allem kann die Stenose zu einer Quelle von Embolien werden, wodurch es an anderer Stelle zu Gefäßverschlüssen kommt. "*Local platelet aggregations tend to develop on irregular plaque surfaces, plaque ulcerations and in areas of poststenotic vorticity (flow reversal) with reduced flow rates. If these tiny thrombi are not destroyed by endogenous lysis, they may become dislodged from the wall and embolize. The risk of local thrombosis is greater in the presence of increased coagulability, abnormally high platelet aggregation, and a rise in hematocrit, but can be reduced by drug therapy with platelet aggregation inhibitors or coumarins*" (Landwehr 2001 p.1528)

Hämodynamisch verursachte Hirninfarkte (engl. "*low-flow infarctions*") sind selten und entstehen durch Fernwirkungen extrakranieller hochgradiger Stenosen oder totaler Verschlüsse einer Arteria carotis interna oder Arteria carotis communis. Es kommt zu einer "*Minderdurchblutung des Gehirnes infolge des reduzierten Blutdruckes in den Hirngefäßen jenseits der Stenose. Die hirnversorgenden Gefäße sind in diesem Fall zwar nicht durch ein Blutgerinnsel verstopft; die Durchblutung des Gehirnes reicht ... aber nicht aus, die Hirnzellen auf Dauer mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen.*" (SPACE 2001, S.2) Die Infarktzone bei hämodynamisch verursachten Infarkten liegen häufig an der Grenze der Versorgungsgebiete zweier oder mehrerer Hirnarterien. Dies bezeichnet man dann als Grenzzoneninfarkt. In Folge von Carotisstenosen kommen hämodynamisch verursachte Infarkte bei Verschluss der ACI oder hochgradiger Einengung über 90% vor (Hartmann 2001).

Häufiger als hämodynamische sind thromboembolische Hirninfarkte infolge von Carotisstenosen. Wichtige Faktoren bei der Entstehung von thromboembolischen Infarkten sind der Stenosegrad und unregelmäßige Plaqueoberflächen (Sillesen, 2002): Rothwell (2000) untersuchte Patienten mit kürzlich symptomatischen Carotisstenosen, die in den nicht operierten Zweig der ECST-Studie randomisiert wurden: Bei diesen Patienten steigt das Hirninfarktrisiko rapide mit dem Stenosegrad und ist bei über 80%igen Stenosen nahezu zehnmal größer als bei unter 40%igen Stenosen. Allerdings ist das Risiko nach drei Jahren nur noch gering und nicht mehr eindeutig mit dem Stenosegrad assoziiert. In der gleichen Studie erwiesen sich unregelmäßige Plaqueoberflächen als vom Stenosegrad unabhängiger Prädiktor für Hirninfarkte. Auch bei asymptomatischen Stenosen steigt das Schlaganfallrisiko mit dem Stenosegrad, bleibt aber über die Zeit konstant (Rothwell, 1994).

Thromben entstehen vermehrt auf oder aus unregelmäßigen Plaqueoberflächen und im Bereich verminderter oder umgekehrter Strömung hinter der Stenose. Thrombusfragmente, Cholesterinkristalle und Thrombozytenaggregate lösen sich ab und strömen in die Gehirngefäße.

Ein Teil dieser Partikel führt zu partiellen oder kompletten Verschlüssen von Gefäßen (Hartmann, 2001).

Möglicherweise spielt auch bei ischämischen Infarkten ein hämodynamischer Faktor eine Rolle: Eine höhere Strömungsgeschwindigkeit und Pulsatilität könnten den Weitertransport und die Thrombolysen von Emboli fördern und eine weitere Aggregation behindern.

Neben Hirninfarkten oder TIAs ist ein temporärer Netzhautinfarkt (Amaurosis fugax) in einem Auge häufig. In seltenen Fällen kommt es zu einer irreversiblen monokulären ischämischen Sehstörung als anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) oder posteriore ischämische Optikusneuropathie (PION) (Hartmann, 2001).

### 2.2.6 Carotisendarterektomie

#### Chirurgisches Vorgehen

*"Carotid stenosis is an important cause of transient ischemic attacks and stroke. With the introduction of cerebral angiography in the 1920s, carotid-artery disease was found among persons with stroke. Beginning in the 1950s, C.M. Fisher (1965) called attention to atherosclerosis involving the bifurcation of the extracranial carotid artery as an important cause of stroke and suggested surgery as a possible therapy."* (Sacco 2001, siehe auch Fisher 1951).

Zur operativen Beseitigung von hochgradigen Carotisstenosen ist die Carotisendarterektomie (CEA) schon lange etabliert. Das wesentliche Ziel der Carotisendarterektomie ist die Verhinderung von Schlaganfällen durch Entfernung der Quelle des arterio-arteriellen Embolismus (Lunn 1999, p.74). Bailes (2002) gibt eine detaillierte Übersicht zu diesem Operationsverfahren mit Zeichnungen, einem Verweis auf ein im Internet verfügbares Video und Informationen zu den möglichen Komplikationen und der postoperativen Versorgung. Als erfahrener Chirurg beschreibt Harbaugh (2001) das Verfahren.

In der chirurgischen Klinik des Campus Benjamin Franklin der Charité wird die CEA meistens als Eversionsendarterektomie durchgeführt. Dabei wird die Arteria Carotis Interna (ACI) von der Arteria Carotis Communis abgetrennt. Anschließend wird die äußere Gefäßwand der ACI von dem arteriosklerotischen Plaque getrennt und umgestülpt und der verkalkte Plaque, in dem meist thrombotisches Material erkennbar ist, wird entfernt, siehe Bild 3. Meistens wird noch der Bereich der Bifurkation ausgeschält. Dann erfolgt die Reimplantation der ACI, wobei eine Längskorrektur durchgeführt werden kann (Cao 2002; Darling 1996; Debus 2004; Marx 2001).

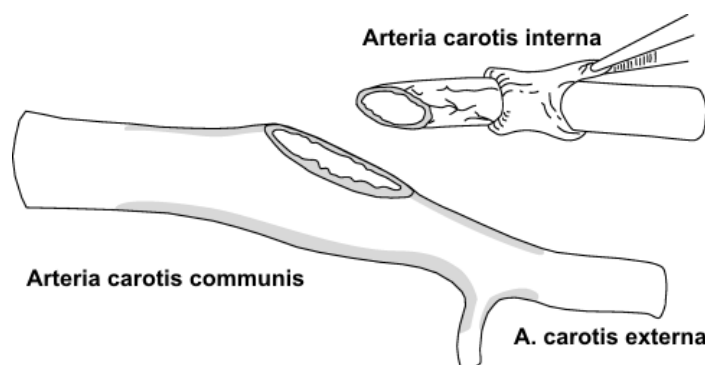


Bild 3: Eversionsthrombendarteriektomie, nach Darling (1996)

### Indikation und Risikoabwägung für Carotisendarteriektomie

"Die Indikation zur Endarteriektomie einer Karotisstenose hängt unter anderem davon ab, ob sie zu Ischämien in ihrem Versorgungsgebiet geführt hat (symptomatische Stenose) oder nicht (asymptomatische Stenose). Entsprechend muss entschieden werden, ob eine Ischämie im Versorgungsgebiet der gleichseitigen A. centralis retinae, A. cerebri media oder A. cerebri anterior aufgetreten ist. Die A. cerebri posterior wird in 10-30% auch von der A. carotis interna versorgt. Deshalb muss bei Durchblutungsstörungen in ihrem Stromgebiet immer bekannt sein, ob sie von der Karotis mitversorgt wird oder nicht." (Mosso 2000, S.1228)

Die Carotisendarteriektomie kann das Risiko von Hirninfarkten bei Patienten mit hochgradigen symptomatischen Stenosen verringern, wenn das perioperative Risiko unter 6% liegt. Dies ist das Ergebnis aus drei großen prospektiven randomisierten klinische Studien (ECST 1998; Mayberg 1991; NASCET 1998). Die Rohdaten dieser Studien unterzog Rothwell (2003, p.107) einer Reanalyse: "Reanalysis of the trials with the same measurements and definitions yielded highly consistent results. Surgery is of some benefit for patients with 50-69% symptomatic stenosis, and highly beneficial for those with 70% symptomatic stenosis or greater but without near occlusion. Benefit in patients with carotid near-occlusion is marginal in the short-term and uncertain in the long-term."

Zur Anwendung von CEA bei asymptomatischen Carotisstenosen sind die Meinungen geteilt. Grundlage der Diskussion bilden die Daten zweier großer Studien ACAS (1995) und ACST (Halliday 2004). Beide fanden, dass CEA bei Patienten mit hochgradigen asymptomatischen Carotisstenosen das Schlaganfallrisiko innerhalb von 5 Jahren reduziert.

Rothwell (2004) kritisiert jedoch, dass die ACAS Studie durch rigorose Auswahl von besonders erfolgreichen Chirurgen eine für die Praxis unrealistisch niedrige Komplikationsrate erreichte. Außerdem ist die Rate von durch CEA verhinderten behindernden Schlaganfällen oder Todesfällen so gering, dass etwa 40 Operationen asymptomatischer hochgradiger Carotisstenosen nötig sind, um ein solches Ereignis zu verhindern (Rothwell 2004).

Die Operation ist möglicherweise sinnvoll, bei asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (Gladstone 2004), zum Beispiel bei erschöpfter cerebraler Autoregulation

(Diehl 2002), aber nur bei niedriger perioperativer Komplikationsrate (Hartmann 1999). Allerdings liegen dazu noch keine CEA-Studien vor. Ansonsten wird eine rein medikamentöse Behandlung empfohlen. Außerdem ist die Aufklärung der Patienten über Risikofaktoren und das Verhalten bei Schlaganfällen wichtig (Gladstone 2004). Zu ähnlichen Empfehlungen kommen auch zwei Metaanalysen, die kleinere Studien mit einbezogen (Benavente 1998, Chambers 2003)

Perry (1997) rät vom Routinescreening der Carotis-Arterien bei asymptomatischen Personen ab. Nach Whitty (1998) sind Ultraschall-Screenings erst sinnvoll, wenn die untersuchte Patientengruppe eine über 20%ige Wahrscheinlichkeit von Carotisstenosen hat. Dies ist wahrscheinlich nur bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)- und vielleicht Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) der Fall und nur insofern als die prophylaktische Operation von Carotisstenosen bei asymptomatischen Patienten überhaupt in Betracht gezogen wird. Eine medikamentöse Behandlung ist bei pAVK- und KHK-Patienten ohnehin angezeigt.

Das kombinierte perioperative Risiko der Carotisendarterektomie für Schlaganfall oder Tod der NASCET- und der ACE-Studien wird von Barnett (2002, p.1170) mit 6,2% angegeben. Das Risiko des Todes oder eines behindernden Schlaganfalles betrug dabei 2,1%. Zu diesen schweren Komplikationen kam es zu 64,4% innerhalb von 24 Stunden nach CEA. Rothwell (1996) ermittelte aus 51 Studien eine Rate von 5,6% für perioperativen Tod oder Schlaganfall, wobei bei Autoren aus der Chirurgie tendenziell geringere Raten bei von Neurologen untersuchten Patienten höhere Raten berichtet wurden. In einer Metaanalyse von 213 Publikationen mit 36482 Patienten ermittelte Bond (2004, p.40) eine Rate von 5% Schlaganfällen oder Tod infolge von CEA.

Allgemein werden außerhalb von kontrollierten Studien tendenziell höhere Komplikationsraten erwartet je nach Erfahrung des Chirurgen, der Klinik und der verwendeten Qualitätskontrolle (Debus 2004; Marx 2001, S.452). Aufgrund der häufig lückenhaften Dokumentation, gibt es dazu jedoch nur wenige Informationen. In Schweden berechnete Kragsterman (2004) aus den in den Kliniken erhobenen Daten aller in drei Jahren durchgeführten CEA eine Rate von 4,3% für Tod oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach CEA.

An der Operationsstelle sind typische Komplikationen Hämatome und Verletzungen der regionalen Hirnnerven Nervus vagus und Nervus hypoglossus (Barth 2000). Es kommt dadurch aber nur selten zum Tod oder zu bleibenden Behinderungen.

In etwa 1,3% der Fälle kommt es zu einer Occlusion der Carotis Interna.

Gelegentlich entsteht innerhalb von Stunden bis zu drei Wochen nach CEA ein cerebrales Reperfusionssyndrom (=Hyperperfusionssyndrom). Ho (2000): *"It may occur within hours to 3 weeks after CEA and is characterized by symptoms ranging from headaches, fits, confusion, focal neurological signs to intracerebral hemorrhage."* Das Reperfusionssyndrom trifft vor allem Patienten mit ausgeschöpfter Reservekapazität, bei denen cerebrale Gefäße maximal dilatiert sind. Eine Wiederherstellung des Perfusionsdruckes nach erfolgreicher Rekanalisati-

on des stenosierten Halsgefäßes in Verbindung mit hypertensiven Blutdruckwerten führt zu Mikrotraumen der Gefäßwände mit kleinen subarachnoidalen und kortikalen Einblutungen sowie einem hemispheriellen Ödem. Das Reperfusionssyndrom kann Folge oder Vorbote einer cerebralen Blutung sein, kann aber auch ohne Blutung vorkommen. Hirnblutungen treffen etwa 0,4% bis 1,8% der Patienten nach CEA. Die Prognose ist mit einer Sterblichkeit von etwa 50% schlecht. Die Überlebenden leiden häufig an bleibenden Behinderungen (Hosoda 2001). Zur Vermeidung des Reperfusionssyndroms ist eine sorgfältige peri- und postoperative Blutdruckkontrolle angezeigt. Außerdem ist es wichtig, das Syndrom möglichst früh zu erkennen, um Gegenmaßnahmen einzuleiten.

Gasparis (2003) zeigt, dass so genannte Hochrisikopatienten, die aus der NASCET-Studie ausgeschlossen wurden, wie zum Beispiel über 80jährige Patienten oder Patienten mit kontralateralen Occlusionen, kein erhöhtes CEA-Operationsrisiko haben. *"If a high-risk group exists, it is small and restricted to reoperation or radiated neck."* Nur für diese wenigen Patienten sieht Gasparis (p.40) eine Indikation für Stenting außerhalb von randomisierten Trials.

Barth (2003) fasst den gegenwärtigen Stand von Leitlinien zum Einsatz der CEA so zusammen: *"According to current guidelines CEA is recommended for patients with a symptomatic high-grade stenosis when the estimated rate of perioperative complications does not exceed 6%. Because of the risk of stroke is highest during the first 2 to 3 years, life expectancy should be at least 2 years when the operation is proposed."* Ähnlich sind die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2003).

Bei Okklusion der Arteria Carotis Interna wurde in den 1970er und 80er Jahren häufig ein extrakranialer-intrakranialer arterieller Bypass gelegt bis 1985 eine große randomisierte Studie keinen Vorteil nachweisen konnte (EC/IC Bypass Study Group 1985). Nachdem gezeigt werden konnte, dass Patienten mit hämodynamischem Defizit distal von der verschlossenen ACI ein hohes Schlaganfallrisiko haben, laufen momentan zwei Studien, um zu überprüfen, ob diese Hochrisikopatienten vom Bypass profitieren. Bis diese Studien zu Ergebnissen kommen sieht Grubb (2004) jedoch außerhalb von Studien auch bei diesen Patienten keine Indikation für Bypass.

### Restenosen und Komplikationen

Frericks (1998) führte eine Metaanalyse von 29 Studien zu Restenoseraten nach CEA durch. Er fand sehr heterogene Daten. Durchschnittlich betrug das Risiko von neuen Restenosen im ersten Jahr 10%, im zweiten 3% und im dritten Jahr 2% (p.244): *"The risk of recurrent stenosis is highest in the first few years after carotid endarterectomy and very low in later years. By use of general decision-analytic arguments, it can be argued that, given the test characteristics of carotid ultrasound, a small number of tests can be done in the first few years and that testing for restenosis should not be done after 4 years."*

*"Frühe Restenosen entstehen in der Regel aufgrund einer myointimalen Hyperplastie und entwickeln sich nach einigen Monaten. Sie sind klinisch fast immer asymptomatisch und erfordern daher auch keine Reoperation. ... Späte Restenosen beruhen auf erneuter Arteriosklerose."*

*roseentwicklung im Operationsgebiet, die sich einer myointimalen Hyperplasie aufpfropfen kann.*“ (Marx 2001, S.446)

Harbaugh (2001) berichtet eine Verringerung von perioperativen Komplikationen bei CEA nach Umstellung von genereller auf regionale Anästhesie. Nach einer Metaanalyse von Tangkanakul (2003) gibt es aber nicht genug Belege aus randomisierten Studien für einen Vorteil lokaler Anästhesie. Nichtrandomisierte Studien legen einen solchen Vorteil zwar nah, unterliegen aber möglicherweise einem Bias.

### Alternative Behandlungsverfahren

Grüntzig entwickelte in den 1970er Jahren die perkutane transluminale Angioplastie (PTA). Das Roche-Online-Lexikon (2000) beschreibt die Methode anhand der der PCTA (Koronarangioplastie): *Es wird "unter Röntgenkontrolle ein Führungskatheter ... eingebracht u. zunächst die Stenose mit einem Kontrastmittel dargestellt. Nach Verschieben eines Führungsdrahtes zur richtigen Platzierung des Ballonkatheters wird im Bereich der Stenose der am Ende des Katheters befindliche Ballon aufgeblasen u. die betreffende arteriosklerotische Plaque komprimiert, was i.d.R. einen freien Blutdurchfluss zur Folge hat. Bei ausbleibendem Erfolg kann das Entfalten des Ballons in derselben Sitzung mehrmals wiederholt werden."* Die langfristige Wirksamkeit der PTA ist jedoch durch wohl dokumentierte Restenosen eingeschränkt (Bettmann 1998).

Um die bei Angioplastie vorkommenden Restenosen zu vermeiden, wurde das Verfahren weiterentwickelt: Per Katheter wird ein Drahtgeflecht (Stent) zur Stenose geführt und dort ausgedehnt. Das Drahtgeflecht verbleibt dann am Ort (Phatouros 2000).

Obwohl Stenting schon große Verbreitung gefunden hat, ist es bisher den Nachweis eines der Carotisendarterektomie mindestens gleichen Gesamtnutzens schuldig geblieben (Golledge 2000). Im Gegensatz zur CEA (Cunningham 2002) gibt es über die langfristige Haltbarkeit und Effektivität des Stenting im Verhindern von Schlaganfällen noch keine Daten (Phatouros 2000). Deshalb empfiehlt die American Heart Association (Bettmann 1998): *"At this point, with few exceptions, use of carotid stenting should be limited to well-designed, well-controlled randomized studies with careful, dispassionate oversight."* In einer Ausgabe der Zeitschrift Stroke plädieren Brott (2002) und Davis (2002) für vorsichtige Anwendung ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien, wogegen Roubin (2002) anmerkt, dass für neuere Stenting-Techniken schon mit der Carotisendarterektomie vergleichbare Ergebnisse vorliegen und dass es wichtig sei, auch außerhalb von Studien Erfahrungen zu sammeln, schon alleine weil für Studien nur erfahrene Anwender in Frage kommen. Kastrup (2003) kommt durch ein Review der Literatur zu dem Schluss, dass neu entwickelte Protektoren thromboembolische Komplikationen beim Stenting reduzieren können.

## 2.3 Kognitive Leistung bei Carotisstenosen

Als kognitive Leistungen sind im Rahmen dieser Arbeit Leistungen definiert, die durch psychologische Tests gemessen werden, die Bestandteile von Intelligenztests sind oder nach Art der Aufgaben sein könnten.

### 2.3.1 Geringere kognitive Leistungen von Patienten mit Carotisstenosen

Die Kognitive Leistungen von Patienten mit Carotisstenosen liegen unter denen ihrer Alterskohorten (Irvine 1998, p.202). Nach Bakker (2000, p.674) berichten 14 von 18 Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit Carotisstenosen vor der Operation kognitive Defizite: *"There are indications for a mild diffuse detrimental effect. ... Seven of the 11 studies (64%) analyzing the performance of TIA patients concluded that cognitive deficits were present. Furthermore, all three studies assessing asymptomatic patients with carotid obstruction found cognitive deficits. Hence, the absence or disappearance of neurological signs does not guarantee undisturbed cognitive functioning in patients with carotid obstruction."* Bakker (p.674-675) zählt jedoch einige methodische Schwächen der Studien auf, vor allem die Problematik von unzureichenden Vergleichsgruppen. Rao (2001, p.68) bleibt nach der Metaanalyse von 14 Studien, von denen 5 auch von Bakker ausgewertet wurden, vorsichtig: *"There is some evidence that carotid stenosis is associated with cognitive impairment, yet lack of adequately powered studies focusing on its impact on neuropsychological function does not allow meaningful conclusions to be drawn."*

In einem Editorial in der gleichen Ausgabe der *Annals of Internal Medicine* fordert Barnett (2004) weitere und größere Studien zum Zusammenhang von Carotisstenosen und kognitiven Leistungen und beklagt, dass Kenntnisse über beteiligte physiologische Mechanismen fehlen.

### 2.3.2 Veränderungen der kognitiven Leistung nach Carotisendarteriektomie

Patienten, deren Angehörige oder Ärzte berichten manchmal über nachhaltige Verbesserungen des kognitiven oder emotionalen Status der Patienten nach der Operation einer Arteria carotis interna. Zum Beispiel berichtet Coumans (2000) das vollständige Verschwinden sowohl einer Demenz als auch einer Depression bei einer 72-jährigen Patientin nach CEA.

Einen möglichen Mechanismus für solche Verbesserungen nennt Aharon-Peretz (2003, p.525): *"CEA may benefit cognition by improving the capacity to cope hemodynamically with hypotension and by removing a source of embolisms into the brain."* Tatsächlich ist nach der Operation von hochgradigen Carotisstenosen (von mindestens 82% nach ECST-Kriterium) der Blutfluss durch die betroffene Carotis-Arterie messbar verbessert (Eckstein 2003). Und eine geringere embolische Belastung nach der Operation ist anhand der dann niedrigeren Ischämieinzidenz plausibel.

Verbesserungsberichte könnten aber auch subjektive Gründe haben: Die Patienten sind nach der Operation weniger besorgt und optimistischer und werden deshalb wieder aktiver und lebensfroher. Oder Patienten berichten Verbesserungen, um einer tatsächlichen oder vermuteten



ten Erwartungshaltung ihres sozialen Umfeldes oder ihrer Ärzte entgegenzukommen. Bei den an der Operation beteiligten Ärzten könnte ein Bias in Richtung auf die Wahrnehmung und das Berichten von kognitiven Verbesserungen vermutet werden, zumal inzwischen belegt ist, dass selbst die direkten Operationsrisiken in alleine chirurgisch verantworteten Publikationen niedriger angegeben werden als in Publikationen an denen Neurologen beteiligt sind (Rothwell 1996).

Auch Verschlechterungen der kognitiven Leistungen nach Carotisendarteriektomie müssen in Betracht gezogen werden. Mögliche Ursachen solcher kognitiver Verschlechterungen wären: Minderdurchblutung oder embolische Belastung des Gehirns während CEA, peri- oder postoperative Schlaganfälle, ACI-Verschlüsse und Reperfusionssyndrome.

### 2.3.3 Studien zu kognitiven Veränderungen nach Carotisendarteriektomie

Die erste Studie über Veränderungen von kognitiven Leistungen nach CEA wurde von Williams (1964) veröffentlicht. Das erste Review mehrerer Studien veröffentlichte Asken (1977). Neuere Reviews stammen von Irvine (1998), Lunn (1999) und Rao (2001). Die Ergebnisse dieser drei Reviews bezüglich der einzelnen Studien habe ich soweit möglich überprüft und um alle von mir zusätzlich gefundenen meist neueren Studien bis Ende 2005 ergänzt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 1. Bei Studien mit mehreren Follow-up Zeitpunkten wurde in der Tabelle jeweils der längste ausreichend untersuchte Zeitabstand zur Operation verwendet.

Die von Rao verarbeitete Studie von Nielsen (1985) und die von Irvine, Lunn und Rao verarbeitete Studie von Jacobs (1983) wurden weggelassen, weil in diesen Studien Auswirkungen von Carotis-Bypass-Operationen untersucht wurden.

Die 50 Studien zu Veränderungen der kognitiven Leistungen nach CEA hatten im Median 28 CEA Patienten untersucht und das Follow-up nach drei Monaten (13 Wochen) durchgeführt. Bessere Leistungen im Follow-up berichteten 23 Studien, 23 andere Studien berichteten unveränderte und vier Studien berichteten schlechtere Leistungen. Die Studien, die Verbesserungen berichteten, hatten im Median einen Stichprobenumfang von 28, die anderen 34. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ( $p=0,51$  zweiseitig, Mann-Whitney-Test).

In den vier Studien, die schlechtere kognitive Leistungen nach CEA berichteten, wurde das Follow-up innerhalb von maximal vier Wochen durchgeführt (Mittelwert und Median 2,4 Wochen). Später wurden nur noch unveränderte oder verbesserte kognitive Leistungen gemessen, mit einem mittleren Follow-up-Abstand von 34,2 Wochen (Median 13,0 Wochen).

Das Follow-up der 23 Studien, die verbesserte kognitive Leistungen berichteten, lag im Median nach 13 Wochen. Das Follow-up der 23 Studien, die keine eindeutige Veränderung der kognitiven Leistung berichteten, lag im Median nach 14 Wochen. Die Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes betrug  $p=0,58$  im zweiseitigen Mann-Whitney-Test.

Autor	Jahr	FUW	Ä	n	nK	I	L	R	E
Williams	1964	4	0	6		x	x		
Drake	1968	26	+	73	72		x		
Duke	1968	63	+	17	30	x	x		
Goldstein	1970	13	+	6		x	x		
Horne	1974	13	+	16		x	x		
Perry	1975	13	+	20		x	x		x
Haynes	1976	6	+	17	9	x	x	x	x
King	1977	6	+	11	8	x	x	x	x
Rosenstock	1978	?	+	3		x			
Matarazzo	1979	6	0	17	80	x	x	x	
Kelly	1980	7	+	35	17	x	x	x	x
Owens	1980	20	0	28		x	x		
Boeke	1981	17	0	15	15	x	x		x
Bornstein	1981	26	+	55	27	x	x		x
Hemmingsen	1982	35	+	25		x	x	x	x
Parker	1983	26	0	36	15	x		x	x
Wilson	1983	1	0	29	29		x		
Brinkman	1984	1	0	14			x		x
Cushman	1984	1	-	34		x			x
Diener	1984	44	0	23			x	x	x
Bennion	1985	13	0	53		x	x		x
Van Den Burg	1985	10	0	20	40		x	x	x
Hemmingsen	1986	13	+	31	11	x	x		x
Parker	1986	26	0	40	39		x		
De Leo	1987	36	+	25	13		x	x	x
Greiffenstein	1988	13	+	30	15		x		x
Casey	1989	9	0	24	12	x	x	x	x
Mononen	1990	9	+	46		x	x	x	x
Sirkka	1992	495	0	44	18		x	x	x
Lind	1993	61	+	25					x
Gaunt	1994	1	-	91		x			x
Vanninen	1996	4	-	36			x		
Iddon	1997	0	0	30	30			x	x
Incalzi	1997	17	+	28	30			x	x
Ucles	1997	4	+	28					x
Heyer	1998	4	+	76					x

Diese Tabelle wird auf der nächsten Seite fortgesetzt.

**Tabelle 1:** Ergebnisse von 50 Studien zu Veränderungen der kognitiven Leistung nach Carotisendarterektomie:

**Jahr** = Erscheinungsjahr

**FUW** = Durchschnittlicher Abstand der Follow-up-Untersuchung zur CEA-Operation in Wochen: Bei mehreren Follow-up-Untersuchungen wurde die letzte Untersuchung ausgewertet.

**Ä** = Änderung der kognitiven Leistung im Follow-up:

- = verschlechtert

0 = unverändert

+ = verbessert

**n** = Anzahl der CEA-Patienten

**nK** = Umfang einer Kontrollgruppe (leer = keine Kontrollgruppe)

**x** = aufgeführt bei:

**I** = Irvine (1998)

**L** = Lunn (1999)

**R** = Rao (2001)

**E** = eigene Auswertung

Fortsetzung von Tabelle 1 der vorhergehenden Seite									
Autor	Jahr	FUW	Ä	n	nK	I	L	R	E
Crawley	2000	26	0	26					x
Pettigrew	2000	280	0	772	772				x
Sinforiani	2001	14	0	64	32				x
Heyer	2002	4	-	48	17				x
Aharon-Peretz	2003	5	0	22	38				x
Fearn	2003	9	+	158	20				x
Kishikawa	2003	4	+	23	17				x
Pearson	2003	14	0	37					x
Wahlqvist	2003	13	0	21	21				x
Borroni	2004	14	+	78					x
Brand	2004	14	0	36					x
Lloyd	2004	26	0	100					x
Bossema	2005	52	0	56	69				x
Ogasawara	2005	4	+	92					x

#### Studien seit dem Jahr 2000

Die Ergebnisse von Bossema (2005) stammen aus drei Publikationen.

**FUW** = Follow-up-Abstand zur CEA

**Ä** = Richtung der Änderung der kognitiven Leistung im Follow-up

**n** = Anzahl der CEA-Patienten

**nK** = Umfang einer Kontrollgruppe

**x** = aufgeführt bei:

**I** = Irvine (1998)

**L** = Lunn (1999)

**R** = Rao (2001)

**E** = eigene Auswertung

Bei neun Studien, die zwei oder mehr Follow-up-Untersuchungen durchgeführt hatten, fand ich eindeutige Angaben über die Entwicklung der kognitiven Leistung: Acht Studien berichteten eine Verbesserung der kognitiven Leistung zwischen dem ersten und dem letzten Follow-up. Dabei lag das erste Follow-up durchschnittlich 14,7 Tage ( $s=10,3$  Tage) nach der Operation, das letzte Follow-up 4,3 Monate ( $s=2,1$  Monate) (Fearn 2003; Hemmingsen 1982; Heyer 1998; Incalzi 1997; Mononen 1990; Ogasawara 2005a; Owens 1980; Sinforiani 2001). Nur Bennion (1985) berichtete eine Verschlechterung der kognitiven Leistung vom ersten Follow-up 7 Tage nach der Operation zum zweiten Follow-up nach drei Monaten.

Eine Kontrollgruppe ohne Obliteration der Karotis-Arterie verwendeten 26 der Studien, wobei die Kontrollgruppe im Median 21 Probanden umfasste. Von diesen Studien mit Kontrollgruppe berichteten 12 Verbesserungen, 13 unveränderte Ergebnisse und eine Verschlechterungen. Nur eine dieser Studien (Pettigrew 2000) hatte die Patienten randomisiert auf Behandlungs- und Kontrollgruppe verteilt: Pettigrew wertete die Ergebnisse der Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study aus wo beide Gruppen mit jeweils 772 Patienten über fünf Jahre regelmäßig mit dem Mini-Mental-State-Test untersucht wurden. Die Ergebnisse dieser beiden Gruppen unterschieden sich nicht. Der Mini-Mental hat als Demenztest allerdings einen starken Deckeneffekt und ist unsensibel für kognitive Veränderungen im Normalbereich.

Randomisierte Kontrollgruppen erfüllen hohe wissenschaftliche Anforderungen, während andere Kontrollgruppen meistens schwierig zu konstruieren und leicht zu kritisieren sind. Die Carotisendarteriektomie wurde von Anfang an als optimale Behandlung für Carotisstenosen angesehen, was später wenigstens für hochgradige symptomatische Stenosen durch Studien belegt wurde. Dadurch war es außerhalb solcher Studien nie vertretbar, durch Randomisierung auf eine Nicht-CEA-Gruppe einem Teil der Patienten die Operation vorzuenthalten.

Deshalb fehlt der Erforschung kognitiver Veränderungen nach CEA leider das schärfste Instrument (Irvine 1998, p.197; Kelly 1980, p.743).

Irvine (1998, p.195) kommt nach der Analyse von 22 Studien zu dem Schluss: "*There are many methodological problems with the study of cognitive function before and after carotid endarterectomy and wide disagreement in the interpretation of results. Further studies should contain control groups, use test resistant to practice and be performed when the effects of surgery and anaesthesia are passed.*"

Lunn (1999, p.74) schreibt nach der Auswertung von 28 bis 1996 veröffentlichten Studien: "*Given the conflicting findings, and the methodological issues, it is not possible to draw a clear conclusion regarding the impact of carotid endarterectomy upon cognition.*"

Rao (2001) verarbeitete in seinem Review 15 bis 1997 erschienene Studien zu Veränderungen der kognitiven Leistung nach CEA. Er kommt zu dem gleichen Schluss (p.67) wie Lunn: "*It is clear that carotid surgery is not invariably associated with an improvement in neuropsychological function, with nearly half the studies finding no improvement in a wide variety of cognitive domains.*"

Einige Studien haben einen Ansatz verfolgt, der den Einsatz einer Nicht-CEA-Kontrollgruppe erübrigt, indem sie den Zusammenhang zwischen hämodynamischen Faktoren und kognitiver Leistung untersuchten:

Einen Zusammenhang zwischen hämodynamischen und kognitiven Verbesserungen berichteten Jacobs, (1983), Bennion (1985), Fearn (2003) und Kishikawa (2003). Bei Patienten, deren Carotisstenose per Stent behandelt wurde, fand Moftakhar (2005) einen solchen Zusammenhang. Perry (1975), Hemmingsen (1986) und Crawley (2000) konnten keinen Zusammenhang finden. Größere kognitive Verbesserungen für Patienten mit höhergradigen Stenosen berichteten Owens (1980), Bornstein (1981) und Jacobs (1983), während Diener (1984) keinen Unterschied fand. Während sieben Studien positive Auswirkungen einer nach CEA verbesserten Hämodynamik nahe legen, konnten vier Studien kein signifikantes Ergebnis erbringen. Siehe auch Kapitel 6.1.2, Seite 78, wo alle elf Studien etwas ausführlicher dargestellt werden.