

Aus der
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr.med. B. E. Strauer

**Bedeutung der Morphologie und Größe von aortalen Plaques
für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt
von

Andreas Hampf

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Christiana Mira Schannwell
Korreferent: Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Inhaltsverzeichnis:

I.	Abstract	I-5
II.	Einleitung	II-6
III.	Diagnostik des zerebralen ischämischen Insultes	III-11
IV.	Echokardiographie	IV-13
V.	Thematik und Zielsetzung	V-17
VI.	Material und Methoden	VI-18
	6.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	VI-18
	6.2 Aufbau der Kontrollgruppe	VI-18
	6.3 Patientencharakteristik	VI-19
	6.4 Ruhe-EKG und Langzeit-EKG	VI-20
	6.5 Echokardiographie.....	VI-20
	6.6 Häufigkeit echokardiographisch nachgewiesener aortaler Thromben.....	VI-24
	6.7 Echokardiographische Einteilung der aortalen Thomben nach Größe und Morphologie	VI-24
	6.8 Statistik	VI-26
VII.	Ergebnisse.....	VII-27
	7.1 Patientencharakteristik	VII-27
	7.2 EKG.....	VII-35
	7.3 Echokardiographie.....	VII-37
	7.4 Häufigkeit echokardiographisch nachgewiesener Thromben.....	VII-38
	7.5 Echokardiographische Einteilung der aortalen Thomben nach Größe und Morphologie	VII-39
VIII.	Diskussion.....	VIII-41
	8.1 Patientencharakteristik / Begleiterkrankungen.....	VIII-41
	8.2 Häufigkeit atherosklerotischer Plaques in Studiengruppe und Kontrollgruppe	VIII-58
	8.3 Verteilungsmuster der atherosklerotischen Ablagerungen	VIII-60
	8.4 Ist die Größe des atherosklerotischen Plaques ein Risikofaktor für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte?	VIII-61
	8.5 Erhöht das Auftreten von Ulzeration oder von mobilen Komponenten im Bereich atherosklerotischer Plaques (= komplexe Plaques) das Risiko für das Auftreten von zerebralen ischämischen Insulten?	VIII-65
	8.6 Limitationen der Studie	VIII-72

IX. Zusammenfassung	IX-73
X. Literaturverzeichnis – alphabetisch.....	X-76
XI. Danksagung	XI-90
XII. Lebenslauf	XII-91

I. Abstract

Bedeutung der Morphologie und Größe von aortalen Plaques für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie konnte die Bedeutung von Plaques der Aorta ascendens und des Aortenbogens für das Auftreten ischämischer zerebraler Insulte nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 62 Patienten >60 Jahre mit akutem ischämischen zerebralem Insult in der Studiengruppe und 62 Patienten in der alters- und geschlechtsangeglichenen Kontrollgruppe wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Andere embolische Ursachen bildeten Ausschlusskriterien. Begleiterkrankungen wurden dokumentiert, welche das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten beeinflussen. Die Einteilung der aortalen Plaques erfolgte nach folgenden Kriterien.

1. Kleine Plaques mit einem Durchmesser von 2-3mm; **2.** Große und unkomplizierte Plaques mit einem Durchmesser > 4mm ohne Nachweis einer Ulzeration von Plaques und ohne Nachweis von mobilen Plaques; **3.** Komplexe Plaques mit Nachweis von Ulzeration von Plaques und / oder Nachweis von mobilen Plaques.

Insgesamt wurden bei 69% (n = 43) der Patienten der Studiengruppe und 27% der Patienten der Kontrollgruppe Plaques im Bereich der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens mittels transösophagealer Echokardiographie nachgewiesen. Komplexe Plaques wurden signifikant häufiger in der Studiengruppe dokumentiert (32,4% versus 2,6%, $p < 0.001$). Auch größere nicht-komplexe Plaques zeigten sich signifikant häufiger in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe (23,7% versus 12,9%, $p < 0,01$). Für kleine Plaques konnten keine relevanten statistischen Unterschiede gefunden werden (12,9% versus 12,1%, $p =$ nicht signifikant).

Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab, dass die komplexe Morphologie eines Plaques der stärkste unabhängige Risikofaktor für einen ischämischen zerebralen Insult ist (Odds Ratio: 16,8). Nicht komplexe Plaques stellten ein leichtgradig erhöhtes Risiko dar (Odds Ratio: 2,4). Kein statistisch relevantes Risiko ergab sich für kleine Plaques.

Im Vergleich der Begleiterkrankungen trat eine Hyperlipoproteinämie hochsignifikant häufiger Patienten der Studiengruppe (62,9% versus 11,2%, $p < 0,001$) auf. Ebenfalls traten in der Studiengruppe signifikant häufiger ein Diabetes mellitus, Adipositas, eine koronare Herzkrankheit und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auf.

Fazit: Die Morphologie der Plaques der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens ist bedeutend für das Auftreten ischämischer zerebraler Insulte. Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab, dass die komplexe Morphologie eines Plaques der stärkste unabhängige Risikofaktor für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte ist. Die Hyperlipoproteinämie könnte einen bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten aortaler Plaques darstellen.

Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Christiana Mira Schannwell

II. Einleitung

Der Schlaganfall tritt in Deutschland mit einer jährlichen Inzidenz zwischen 30 pro 100.000 im Alter bis 44 Jahren und 1230 pro 100.000 im Alter über 75 Jahre auf ^[13]. Etwa 85% aller zerebralen Insulte sind ischämisch verursacht, in 10% der Fälle liegt eine zerebrale Blutung und in 5% der Fälle eine Subarachnoidalblutung zugrunde ^[35].

Der Schlaganfall stellt zum einen in unserer Gesellschaft die dritthäufigste Mortalitätsursache dar (nach der koronaren Herzkrankheit und bösartigen Erkrankungen) ^[13, 51], zum anderen ist die Erkrankung eine häufige Ursache von täglicher Behinderung, Abhängigkeit und Verlust von sozialer Integration ^[115]. Mehr als 80% der Patienten behalten nach der Entlassung aus der Klinik ein erhebliches und persistierendes neurologisches Defizit ^[36]. Innerhalb von 5 Jahren erleiden 30-40% der Patienten einen erneuten Schlaganfall ^[36]. Die Ein-Monats-Letalität liegt zwischen 17-24%, die Ein-Jahres-Letalität beträgt 40% ^[35].

Einem ischämischen Hirninfarkt kann auf der einen Seite eine makroskopische Veränderungen wie ein thromboembolisches Ereignis oder eine durch Stenosen oder Verschlüsse bedingte Ischämie zugrunde liegen (Makroangiopathie). Auf der anderen Seite kann es sich ätiologisch auch um mikroskopische Veränderungen wie eine Hyalinisierung der Gefäßwände kleiner Arterien und Arteriolen oder um Mikrothromben handeln (Mikroangiopathie) ^[92]. Im Rahmen einer Makroangiopathie sind thromboembolische Ereignisse die häufigste Ursache eines Territorialinfarktes. Als Beispiel eines embolischen Verschlusses können kardiogene Thromben und arterio-arterielle Thromben extrakranieller Arterien (z.B. Arteria carotis interna, Arteria vertabralis ^[92] und auch der thorakalen Aorta ^[139] genannt werden. Allein die Prävalenz von atherosklerotischen Ablagerungen in den Carotiden wurde bei Patienten mit ischämischen Insulten mit 8-13 % ^[14] bzw. 10-13% ^[139] angegeben. Hämodynamisch bewirken Stenosen oder Verschlüsse extra- oder intrakranieller Arterien eine Ischämie der Endstrombahnen des Versorgungsgebietes oder eine Minderperfusion im Grenzzonenbereich zweier Gefäßterritorien (Endstrom-Infarkt bzw. Grenzzonen-Infarkt). Im Rahmen einer Mikroangiopathie können vor allem

lakunäre Infarkte im Bereich der Stammganglien im Rahmen einer langjährigen, schlecht eingestellten arteriellen Hypertonie auftreten ^[92].

Aus der Literatur sind mehrere Risikofaktoren des Schlaganfalls bekannt ^[4, 8, 17, 36, 54, 98, 105, 114, 124, 139].

Unbeeinflussbare Risikofaktoren stellen fortgeschrittenes Lebensalter, das männliche Geschlecht, familiäre Häufung von Schlaganfällen und die ethnische Herkunft dar ^[54]. So sind Menschen dunkler Hautfarbe und Personen spanischer Herkunft mit einem höheren Risiko behaftet ^[54]. Als weitere Risikofaktoren gelten vor allem die arterielle Hypertonie, wobei Inzidenz und Höhe vor allem des systolischen Blutdruckes korrelieren, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und die asymptotische Stenosierung der Arteria carotis ^[54]. Begleitende Herzerkrankungen wie die dilatative Kardiomyopathie, verschiedene Klappenerkrankungen (z.B. Mitralklappenprolaps, Endokarditis), angeborene Herzfehler (z.B. offenes Foramen ovale, Vorhofseptumdefekt, Vorhofseptumaneurisma) ^[105] und vor allem das Vorhofflimmern bei absoluter Arrhythmie ^[54] erhöhen ebenfalls das Schlaganfallrisiko. Die Häufigkeit des Vorhofflimmerns wurde bei Patienten mit zerebralem ischämischen Insult mit 15-30% beziffert ^[8, 36]. Ebenso können eine fortgeschrittene linksventrikuläre Dysfunktion (z.B. Herzwandaneurismen nach abgelaufenem Myocardinfarkt) und ein mechanischer Klappenersatz Ursache eines kardiogenen Thrombus sein ^[17]. Aber auch die Sichelzellanämie stellt schon im Kindesalter einen Risikofaktor dar ^[54].

Daneben gibt es einige weniger gut gesicherte Risikofaktoren.

Übergewichtigkeit, häufig kombiniert mit weiteren Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus scheint mit einer erhöhten Schlaganfallinzidenz behaftet zu sein ^[54, 114]. Das gleiche gilt für Bewegungsmangel und übermäßigen Alkoholkonsum (sieben Drinks, entsprechend etwa ein Liter Wein, oder mehr) ^[54, 114]. Ob eine frucht- und gemüsereiche „gesunde“ Ernährung oder einfach der häufig damit verbundene „gesündere“ Lebensstil die Schlaganfallgefahr reduziert, ist jedoch unklar ^[54].

Im Interesse dieser Arbeit stand ein Risikofaktor, welcher erst seit einigen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. Anfang der 90er Jahre wiesen verschiedene Autoren auf den möglichen Zusammenhang von atheromatösen Ablagerungen der thorakalen Aorta und zerebralen ischämischen Insulten hin ^[65, 71, 135, 140]. Bis dahin gab es nur vereinzelte Fallberichte ^[11, 28, 126, 130, 152], welche auf einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren hinwiesen. Noch 1989 fanden Ablagerungen dieser Lokalisation keine Berücksichtigung als mögliche Schlaganfallursache in der „Stroke Data Bank“ des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)“ ^[120]. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Häufigkeit von Schlaganfällen unbekannter Ursache mit 40% angegeben ^[120]. Dies zeigt, wie schwierig es ist, die exakte Ursache eines bestimmten ischämischen zerebralen Insultes zu diagnostizieren. 1992 wurden mittels Autopsie bei 26% der Patienten mit zerebralem Insult ulzerierte Plaques der thorakalen Aorta gefunden ^[4]. Nur 5% der Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wiesen gleiche Erscheinungen auf. Deutlich höher mit 61% war der Anteil an Patienten mit ulzerierten Plaques im Bereich der thorakalen Aorta, bei denen keine andere Ursache des Insultes nachgewiesen werden konnte.

In den Jahren 1999 und 2000 wurde in Übersichten von einer Prävalenz atheromatöser Ablagerungen der thorakalen Aorta von 14-21% ^[14] bzw. 21-27% ^[139] bei Patienten mit Schlaganfall berichtet. Mitusch und Mitarbeiter (96) entdeckten bei Patienten mit Territorialinfarkten unbekannter Ursache in 29% der Fälle atherosklerotische Ablagerungen des Aortenbogens. Die Plaqueprävalenz in der Gesamtbevölkerung wurde mit 2-4% ^[14] bzw. 3,2% bis 8,2% angegeben ^[43]. In Vergleichsstudien zeigten sich bei Patienten der Kontrollgruppe ohne durchgemachten zerebralen Insult in 4% ^[69] bzw. 13% ^[32] Plaques im Bereich der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens.

Atherosklerotische Ablagerungen der Aorta und des Aortenbogens scheinen vor allem im höheren Lebensalter aufzutreten. Eine französische Arbeitsgruppe konnte bei etwa 60% der über 60 Jahre alten Patienten atherosklerotische Ablagerungen im Bereich des Aortenbogens aufzeigen ^[133]. Ulzerierte aortale Plaques wurden in der

genannten Autopsiestudie von Amarengo und Mitarbeitern nur bei Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren aufgedeckt ^[4].

Die Inzidenz zerebraler ischämischer Ereignisse lag bei bestehenden Plaques der thorakalen Aorta in einem Zeitraum von etwa einem Jahr bei 12% ^[144].

Es wurden verschiedene Mechanismen der Pathogenese eines zerebralen ischämischen Insultes im Zusammenhang mit aortalen atherosklerotischen Ablagerungen postuliert ^[124]:

1. abgelöste Plaquebestandteile wirken als direkte embolische Quelle.
2. abgelöste Plaquebestandteile obstruieren die Arteria carotis oder die Arteria vertebralis und bewirken somit eine hämodynamisch bedingte zerebrale Ischämie.
3. aortale Plaques sind Marker für eine generalisierte Atherosklerose (eingeschlossen extra- und intrakranieller Gefäße).

In den Untersuchungen von zerebralen ischämischen Ereignissen auf dem Boden von aortalen Ablagerungen wird von den meisten Autoren die Embolie als Ursache favorisiert ^[79, 99, 129]. Aortale atherosklerotische Ablagerungen können sich spontan oder auch durch Manipulationen wie Abklemmung oder Kanülierung der Aorta im Rahmen von cardiochirurgischen Eingriffen ^[127] oder Vorschieben eines Katheters bei der Koronarangiographie ^[71] lösen.

Zwei mögliche Varianten der athero-arteriellen Embolie werden unterschieden ^[97]. So kann einerseits eine Ruptur oder Ulzeration die Anlagerung von thrombozyten- und fibrinreichen, häufig flächenhaften oder bröckelig imponierenden Auflagerungen, auch als „Debris“ bezeichnet, induzieren und nach Mobilisation Embolien verursachen. Andererseits können lipidreiche Inhaltsstoffe, aus Atheromen freigesetzt, als Cholesterinembolien kleine Arterien und Arteriolen verschließen .

In den letzten 8 Jahren wurden prospektive Studien durchgeführt, welche diese Ablagerungen untersuchten. Mehrere Autoren wiesen diesen Ablagerungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes zu ^[10, 69, 105].

Eine Abhängigkeit von der Größe der Ablagerungen ^[10] und von morphologischen Aspekten wie Ulzeration und Mobilität ^[69] wurde uneinheitlich beurteilt.

Kronzon et al ^[79] konnten zeigen, dass atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta auch mögliche Emboliequellen peripherer Gefäßokklusionen darstellen können. Die Untersuchungen dieser Arbeit konzentrierten sich jedoch ausschließlich auf zerebrale ischämische Ereignisse.

Vor dem Hintergrund der nicht selten erheblichen Beeinträchtigung der betroffenen Personen und ihrer Angehörigen, dem zunehmendem Anteil von Personen höheren Lebensalters und nicht zuletzt der volkswirtschaftlichen Belastung erscheint es sinnvoll und notwendig, das thromboembolische Risiko atherosklerotischer Ablagerungen des Aortenbogens möglichst frühzeitig abschätzen zu können, um alle therapeutischen Maßnahmen ausschöpfen zu können, um den zerebralen Insult bzw. ein Rezidiv zu verhindern.

III. Diagnostik des zerebralen ischämischen Insultes

An erster Stelle der Diagnostik steht die Anamnese mit Eruierung der genannten Risikofaktoren und die klinische Untersuchung. Die klinische Symptomatik kann sehr variabel ausfallen. Je nach Lokalisation der Ischämie kann eine kontralaterale armbetonte oder beinbetonte schlaffe, später spastische Hemiparese auftreten, wenn der Verschluss im Bereich der A. cerebri anterior oder der A. cerebri media zu finden ist. Ist die dominante Seite betroffen, so kann eine motorische Aphasie hinzutreten. Ist die A. cerebri posterior verschlossen, so führt dieses typischerweise zur kontralateralen Hemianopsie und Hemihypästhesie. Abhängig von der Lokalisation eines embolischen Verschlusses im Hirnstammbereich können sich verschiedene Hirnnervenausfälle, Blickparese, Paraparese, Tetraparese und ataktische Störungen entwickeln. Kleinhirnininfarkte münden typischerweise in Koordinationsstörungen wie Ataxie mit Dysmetrie, Intentionstremor, Sprechstörungen, Stimmungsveränderungen, Nystagmus, Dysarthrophonie, Muskelhypotonie. Häufig treten zerebellare Infarkte kombiniert mit Hirnstamminfarkten auf, da eine gemeinsame Gefäßversorgung vorliegt.

Eine vegetative Begleitsymptomatik wie Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzstörungen, aber auch ein Koma können bei jeder Lokalisation auftreten.

Zeitlich lässt sich eine transitorische ischämische Attacke (TIA) mit einer Dauer von Minuten bis 24 Stunden differenzieren von einem reversiblen ischämisch neurologischem Defizit (PRIND), welches Tage bis maximal 3 Wochen dauern kann. Beide Formen stellen reversible Vorgänge dar, jedoch mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines kompletten Hirninfarktes. Ein kompletter Verschluss kann jedoch auch ohne Vorzeichen eintreten.

Differenzialdiagnostisch muss eine Migräne mit zerebralen Herdsymptomen und eine fokale Epilepsie ausgeschlossen werden, ebenso eine akute Hypoglykämie sowie Hirntumore oder -metastasen.

Aus therapeutischen und prognostischen Gründen muss ein ischämischer Insult von einer hypertensiven Massenblutung abgegrenzt werden. Die wichtigste apparative Diagnostik stellt die Computertomographie (CT) dar, welche in der Akutphase eine Blutung ausschließen oder bestätigen kann. Ischämien als relativ scharf begrenzte

hypodense Zonen stellen sich frühestens 7-24 Stunden nach dem Ereignis im CT dar. Zusätzlich kann die Lokalisation des Infarktes eingegrenzt werden. Als Goldstandard wird die Kernspintomographie eingesetzt, welche ischämische Insulte früher darstellen kann.

Ist ein ischämischer Infarkt nachgewiesen, so beginnt neben der Akuttherapie die Suche einerseits nach Stenosen oder Gefäßverschlüssen als Ursache einer hämodynamischen Ischämie oder andererseits nach einer möglichen Emboliequelle. Als diagnostische Methoden stehen die Doppler- und Duplex-Sonographie der supraaortalen extrakraniellen und kraniellen Gefäße, die Digitale Subtraktionsangiographie und nicht zuletzt die Echokardiographie zur Verfügung. Als mögliche Ursachen von Embolien wird nach Ablagerungen in den verschiedenen Gefäßabschnitten gesucht und nach möglichen Ursachen einer kardiogenen Embolie gefahndet. Neben der klinischen Untersuchung der Herzgeräusche bietet die Echokardiographie (transthorakal und transösophageal und das EKG (und Langzeit-EKG) wichtige Erkenntnisse zu Morphologie und Rhythmus. Weitere allgemeine Maßnahmen wie engmaschige Blutdruckkontrollen und Laborkontrollen (HKT, Glukose, die sogenannten Herzenzyme, Gerinnungsfaktoren) gehören mit zum Standard ^[92].

IV. Echokardiographie

Die Echokardiographie hat in der Diagnostik der Ätiologie eines Schlaganfalls einen festen Platz gefunden, da sie nicht invasiv ist, keine Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet und durch mobile Geräte schnell und breit einsetzbar zu ist. Ein weiterer Vorteil der Echokardiographie besteht darin, dass mobile Anteile einer Ablagerung nun einer „real-time“ Beobachtung zugänglich sind, während die anderen Methoden lediglich eine kurze Momentaufnahme liefern ^[139]. Daher setzte sie sich als festes diagnostisches Instrument gegenüber der Magnetresonanztomographie (MR) und der Computertomographie (CT) durch ^[28, 38, 65, 70, 111, 125, 135, 140, 151, 154]. Ein weiterer Vorteil der Echokardiographie gegenüber den radiologischen Methoden liegt in den geringeren Kosten dieser Untersuchung ^[95]. Ein diagnostisches Problem kann bei einigen Patienten die eingeschränkte Schallqualität bei deutlichem Übergewicht darstellen.

Nach Entdeckung des piezoelektrischen Effektes durch die Brüder Curie im Jahre 1880 wurde der diagnostische Ultraschall im Rahmen der Hirnforschung 1941 von Dusik eingesetzt ^[81]. Die erste kardiologische Anwendung erfolgte 1950 durch Keidel. Er versuchte, die Ultraschall-Absorptionsänderungen, die durch Volumenschwankungen des Herzens hervorgerufen wurden, zu registrieren ^[81]. Die Absorption ist umso größer, je geringer das Herzvolumen ist, weil zum Zeitpunkt des kleinsten Herzvolumens mehr lufthaltiges Lungengewebe als Herzmuskel und Blut vom Ultraschall durchlaufen wird. Auf der Suche nach der nichtinvasiven Methode der quantitativen Diagnostik der Mitralklappenfehler setzten der Kardiologe I. Edler und der Physiker C. H. Hertz 1954 erstmals das Ultraschall-Laufzeitverfahren ein und gaben ihm den Namen „Ultraschall-Kardiologie“ ^[81]. Sämtliche heutige Verfahren basieren auf der grundlegenden Arbeit von Edler und Hertz aus dem Jahre 1954 ^[81].



Abbildung 1:

I. Edler und C.H. Hertz in der
Universität Lund in Schweden
mit einem Ultraschallreflektor
der Firma Siemens

1959 wurden zum ersten Mal Echokardiogramme großer intraarterialer Thromben von Effert publiziert ^[81]. Erste Versuche einer alternativen Anschallung der Herzkammern wurden vorgenommen, da in den Anfangsjahren die Qualität der transthorakalen Echokardiographie noch deutlich eingeschränkt waren. Es wurden in den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts Schallköpfe intravasal im rechten Vorhof platziert ^[81].



Abbildung 2:

Professor Dr. med. Sven Effert (1922-2000)
1948 bis 1966 tätig an der 1. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf unter
Professor Grosse-Brockhoff und Professor Derra
1959 gelang ihm die Erstbeschreibung eines
Vorhofmyxoms

Die transösophageale Echokardiografie wurde 1976 von Frazin et al eingeführt ^[50]. Die Methodik beschränkte sich damals jedoch auf die Aufzeichnung von M-Mode-Echokardiogrammen.

Anfang der Achtziger Jahre gelang es, einen miniaturisierten Phased-Array-Schallkopf in ein flexibles Gastroskop einzubringen. Somit waren die Voraussetzungen für eine breite Anwendung mit zweidimensionaler Darstellungsweise geschaffen ^[123]. Es wurden immer kleinere Schallköpfe konstruiert, die über den Oesophagus eingeführt werden konnten und so eine detailgenauere Darstellung des Herzens und der großen Gefäße ermöglichten. Diese ermöglichte ein komfortableres Einführen der nun dünneren Ultraschallsonden und deutlich weniger Unannehmlichkeiten für den Patienten.

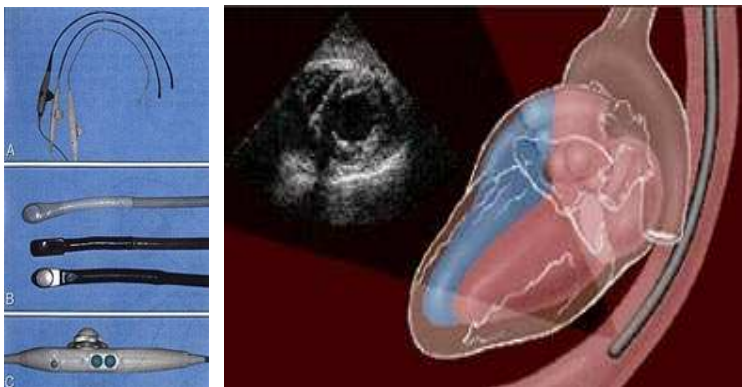


Abbildung 3:
Beispiel verschiedener
transösophagealer Sonden und
Schallköpfe

Durch die weiter ausgereifte Technik der Echokardiographiegeräte wurden atherosklerotische Ablagerungen im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens seit dem Ende der achtzigerer Jahre genaueren Untersuchungen in Form von prospektiven Beobachtungen und Studien zugänglich. Die vollständige Beurteilung des Aortenbogens wurde mit biplanen oder multiplanen Schallsonden möglich ^[97].

Es ließen sich durch die transösophageale Echokardiographie (TEE) auch besser intravasale Risikofaktoren eines Schlaganfalles erkennen und so die Einordnung des Risikos für einen zerebralen Reinfarkt besser abschätzen als per transthorakaler Echokardiographie ^[105]. Ebenso zeigte die transösophageale Echokardiographie

Vorteile bei der Erkennung von intrakardialen Thromben im Gegensatz zur transthorakalen Echokardiographie ^[25, 91, 108, 148].

V. Thematik und Zielsetzung

Das Ziel meiner Arbeit war es, herauszufinden, ob sich morphologische Aspekte atherosklerotischer Ablagerungen der Aorta ascendens und des Aortenbogens benennen lassen, welche eine differenzierte Einschätzung für das Risiko von zerebralen ischämischen Ereignissen bieten.

Ich verwendete Methoden, welche der klinisch üblichen Diagnostik zur Verfügung stehen, da ich Parameter finden wollte, welche im klinischen Alltag anwendbar sein sollten.

Als Studienform wählte ich eine prospektive Fall-Kontroll-Studie. Ich verglich Patienten mit Zustand nach kürzlich durchlebtem ischämischen zerebralem Insult mit einem alters- und geschlechtsentsprechendem Vergleichskollektiv.

VI. Material und Methoden

6.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: Patienten mit Zustand nach akutem ischämischen zerebralem Insult. Dieser musste einhergehen mit klinischen Symptomen, die durch ein akut einsetzendes neurologisches Defizit gekennzeichnet waren. Der morphologische Nachweis musste per Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erbracht werden. Die transösophageale Echokardiographie musste innerhalb von 10 Tagen nach dem Ereignis durchgeführt worden sein.

Ausschlusskriterien: Alle morphologischen oder funktionellen pathologischen Veränderungen des linken Vorhofs oder Ventrikels, ebenso wie atriale oder ventrikuläre Arrhythmien. Ebenso mussten Plaques im Bereich der Arteria carotis (-communis, -externa, -interna) und Arteria vertebralis per Duplexsonographie ausgeschlossen sein. Des Weiteren bildeten ein nicht einstellbarer arterieller Hypertonus und eine Dialysepflichtigkeit Faktoren, die einen Einschluss in die Studie verhinderten.

Alle Patienten wurden den üblichen nichtinvasiven diagnostischen Methoden unterzogen wie Anamnese, körperliche Untersuchung, Ruhe-EKG, 24-Stunden Holter Monitoring und der transthorakalen Echokardiographie.

Ergänzend führten wir bei allen Patienten eine transösophageale Echokardiographie durch.

6.2 Aufbau der Kontrollgruppe

Es wurden Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen, welche klinisch keine Anzeichen für einen zerebralen Insult boten und aus anderen Indikationen einer transösophagealen Echokardiographie zugeführt wurden. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Studiengruppe. Die Gruppe wurde in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung an die Studiengruppe angeglichen ausgewählt.

6.3 Patientencharakteristik

Es wurde zum einen die Altersverteilung und die Geschlechtsverteilung erfasst. Wie erwähnt, wurde das Kontrollkollektiv in Bezug auf diese Faktoren der Studiengruppe ausgewählt. Zum anderen wurden vor allem solche Begleiterkrankungen erfasst, welche ein kardiovaskuläres Risikoprofil des Patienten darstellen. Neben Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck erfassten wir angiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Adipositas, Niereninsuffizienz sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit, durch Angiographie oder Duplex-Sonographie nachgewiesen

Neben den bekannten Erkrankungen dokumentierten wir die derzeitige Medikation der Patienten. Von großem Interesse waren insbesondere die Therapeutika der kardiovaskulären Risikofaktoren.

6.3.1 Definition des kardiovaskulären Risikoprofils

Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem aktuell gemessenen Gesamtcholesterinwert von über 220 mg/dl bzw. bei positiven anamnestischen Angaben oder lipidsenkender Medikation angenommen. Gleiches galt für eine Hypertriglyzeridämie mit gemessenen Werten von über 200 mg/dl. Dementsprechend wurde von einer Hyperlipoproteinämie ausgegangen, wenn entweder eine Hypercholesterinämie und / oder eine Hypertriglyzeridämie vorlagen.

Ein Diabetes mellitus wurde bei Blutzuckerwerten über 120 mg/dl bzw. bei einer antidiabetischen Therapie als gegeben angesehen.

Die arterielle Hypertonie wurde definiert durch ein Ruhe-Blutdruck von über 140 mmHg systolisch bzw. über 90 mmHg diastolisch, entsprechende anamnestische Angaben oder eine antihypertensive Medikation.

Die Charakterisierung von aktuellem bzw. Ex-Nikotinkonsum erfolgte ausschließlich nach anamnestischen Angaben. Ein positiver Nikotinkonsum wurde grundsätzlich angenommen bei aktiven Rauchern und bei denen, die innerhalb der letzten sechs

Monate geraucht haben. Als Exraucher wurden alle Patienten definiert, die mindestens sechs Monate nicht mehr geraucht haben.

Eine Adipositas wurde bei einem Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht in kg/(Körperlänge in m)² von >25 bei Männern und >24 bei Frauen angenommen.

Eine Hyperurikämie wurde als Harnsäurekonzentration > 7mg/dl bei Männern und > 6mg/dl bei Frauen definiert.

Als positive Familienanamnese wurden kardiovaskuläre Ereignisse bei Eltern und Geschwistern gewertet.

6.4 Ruhe-EKG und Langzeit-EKG

Das 12-Kanal-Ruhe-EKG führten wir durch, um mögliche Zeichen einer koronaren Ischämie bzw. einer myokardialen Hypertrophie zu erkennen. Ebenso wollten wir mögliche Schenkelblöcke und Rhythmusstörungen aufdecken. Ein Vorhofflimmern galt als Ausschlusskriterium. Daher führten wir eine Langzeit-EKG durch, um kein intermittierendes Vorhofflimmern zu übersehen. Die Registrierung des Langzeitelektrokardiogramms erfolgte über zwei Ableitungen (Tracker; Reynolds Medical) unter automatischer Auswertung (Pathfinder 4 Reynolds Medical). Die Differenzierung der Rhythmusstörungen wurde entsprechend der Lown-Klassifikation vorgenommen ^[88].

6.5 Echokardiographie

Die Ultraschalluntersuchungen erfolgten mit einem Toshiba Ultraschallgerät, Modell SSH-160 A, wobei ein elektronischer Sektor Scanner mit gepulstem Doppler (PW) bei einer Schallkopf-Frequenz von 2,5 MHz zur Anwendung kam. Neben den Dimensionen des linken Vorhofs und der linken Kammer, den systolischen und diastolischen Wanddicken wurden zusätzlich folgende Parameter berechnet:

Relative systolische Wanddicke - WD/ESD

Verhältnis des Septums zur Hinterwand in der Diastole - IVS/LVPW

Linksventrikuläre Muskelmasse - LVMM (nach Devereux)(6)

Fraktionale Verkürzungsfraction - FS

Desweiteren wurde die PEP/LEVET Ratio bestimmt, unter der der Quotient aus Anspannungs- und Austreibungszeit verstanden wird. Es handelt sich dabei um ein systolisches Zeitintervall. Als PEP (preejection period) wird die Anspannungszeit, als LVET (left ventricular ejection time) die Austreibungszeit bezeichnet. Da jedoch Anspannungs- und Austreibungszeit frequenzabhängig sind und bezüglich der Herzfrequenz „normiert“ werden müssten, wurde in dieser Untersuchung nur die weitgehend frequenzunabhängige PEP/LVET-Ratio angegeben.

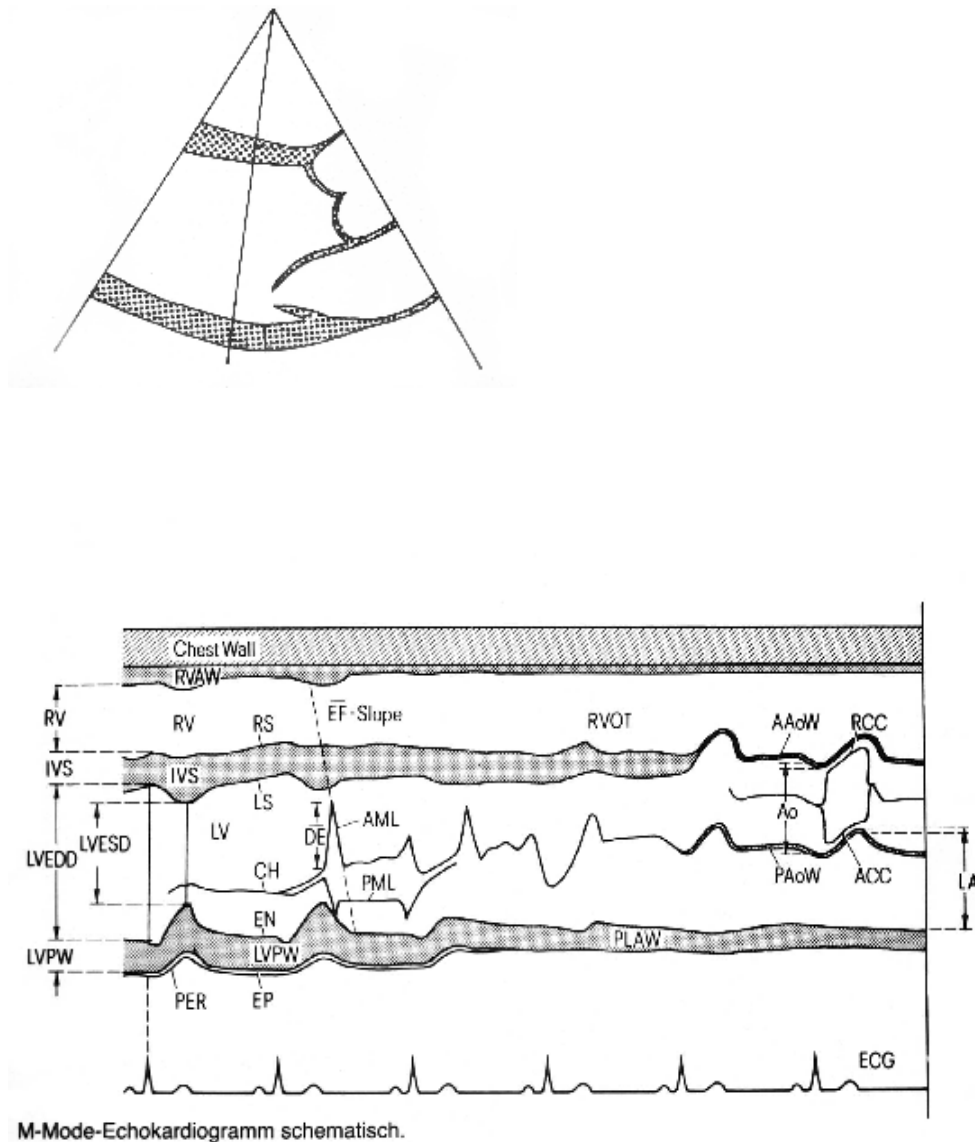


Abbildung 4: schematische Darstellung eines M-Mode-Echokardiogramms

Zur Bestimmung verschiedener Indizes der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde das Dopplermessvolumen für die Registrierung des linksventrikulären Einstroms in der Höhe der Spitze des geöffneten Mitralsegels positioniert. Die Geschwindigkeit des Pulmonalvenenflusses wurde dokumentiert, indem das PW-“Sample volume“ im apikalen Vierkammerblick an die Mündung der linken oberen Pulmonalvene neben das Vorhofseptum platziert und am Ende der Expiration gemessen wurde. Ausgewertet wurde jeweils der Mittelwert aus 5 konsekutiven Herzzyklen zur Bestimmung verschiedener funktioneller Parameter.

Maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit - VE

Maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit - VA

VE/VA - VE/VA

Akzelerationszeit - AT

Dezelerationszeit - DT

Isovolumetrische Relaxationszeit - IVRT

Flußintegral des frühdiastolischen Einstroms - VTI-E

Flußintegral des spätdiastolischen Einstroms - VTI-A

Quotient aus VTI-E/VTI-A

Pulmonalvenenfluß systolisch - PVFs

Pulmonalvenenfluß diastolisch - PVFd

Atrialer Pulmonalvenenfluß - PVFa

Zur Analyse der linksventrikulären Hinterwand wurde der diastolische Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand zu Beginn des ersten QRS-Komplexes, der systolische Durchmesser zum Zeitpunkt des endsystolischen Ventrikeldurchmessers gemessen.

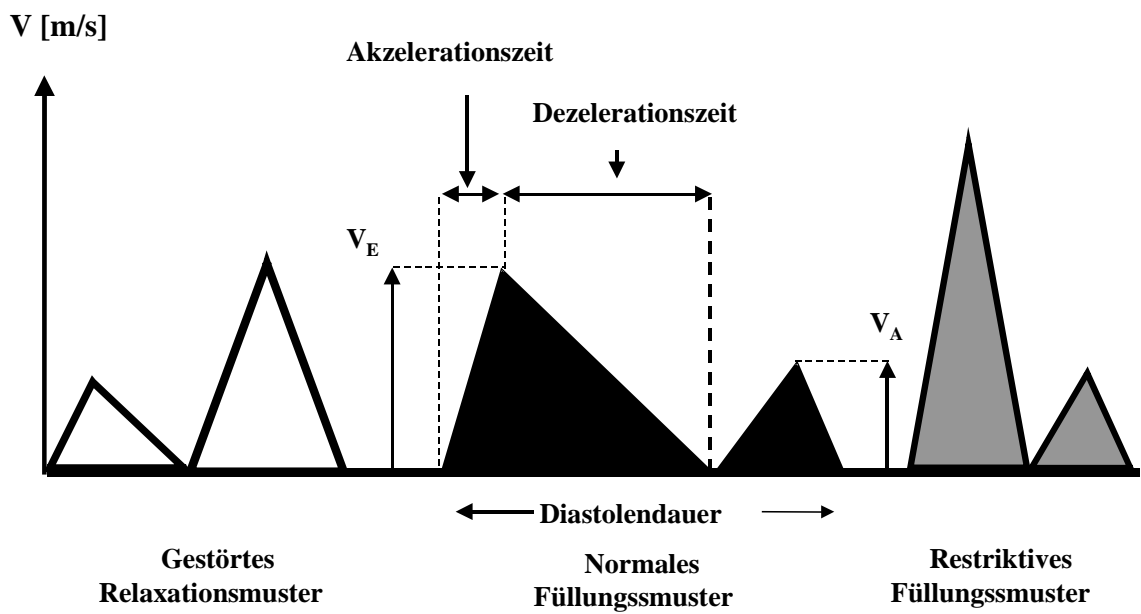


Abbildung 5: Diastolische Füllungsmuster

6.6 Häufigkeit echokardiographisch nachgewiesener aortaler Thromben

Wir erfassten die Häufigkeit von echokardiographisch nachgewiesenen Thromben im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe. Die Daten erhoben wir zunächst unabhängig von Größe und Morphologie, um mögliche signifikante Unterschiede der Gesamthäufigkeiten darzustellen.

6.7 Echokardiographische Einteilung der aortalen Thromben nach Größe und Morphologie

Bei einem echokardiographischen Nachweis von Ablagerungen im Bereich des Aortenbogens wurden diese nach morphologischen Aspekten in folgender Weise klassifiziert:

1. Kleine Plaques mit einem Durchmesser von 2-3mm

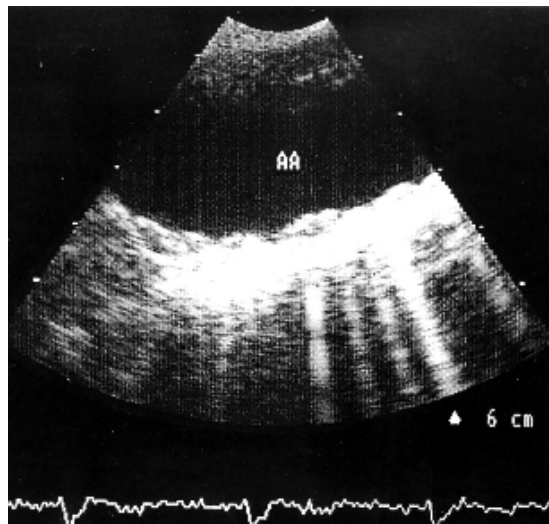


Abbildung 6:

TEE-Darstellung kleiner aortaler Plaques

2. Große und unkomplizierte Plaques mit einem Durchmesser $> 4\text{mm}$ ohne Nachweis einer Ulzeration von Plaques und ohne Nachweis von mobilen Plaques

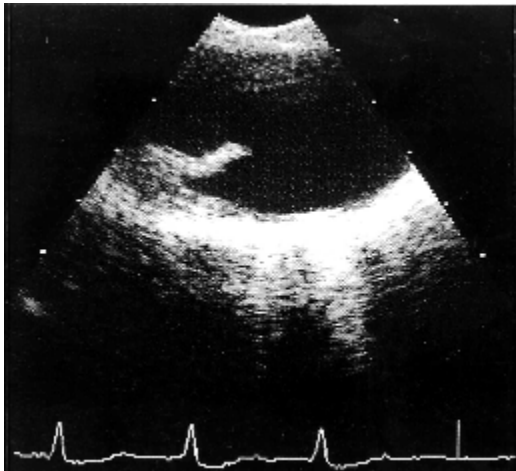


Abbildung 7:
TEE-Darstellung einer großen unkomplizierten
aortalen atherosklerotischen Ablagerung

3. Komplexe Plaques mit Nachweis von Ulzeration von Plaques und / oder Nachweis von mobilen Plaques

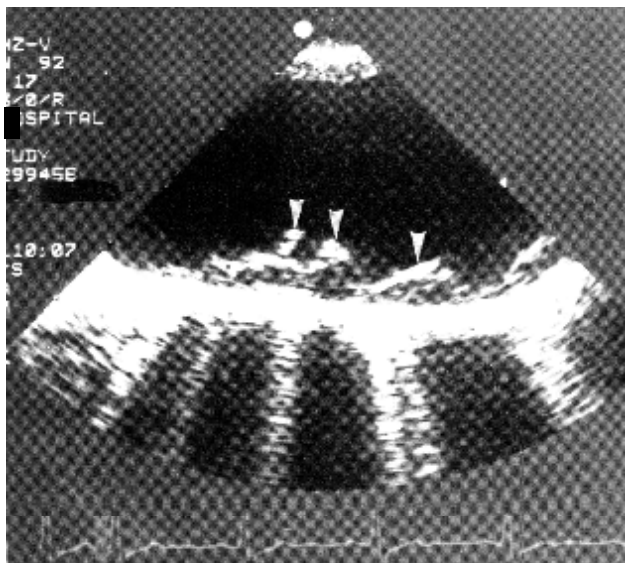


Abbildung 8:
TEE-Darstellung von mobilen aortalen
Plaques (siehe Pfeile)

6.8 Statistik

Mit Hilfe des T-Tests mit einem Konfidenzintervall von 95% wurden fragliche signifikante Unterschiede in der Auftrittshäufigkeit von untersuchten Einzelaspekten der beiden Gruppen untersucht. Darunter fielen die Faktoren Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, echokardiographische Messergebnisse von Vorhof, Kammer und Aorta und die Auftrittshäufigkeit von Plaques im Bereich des Aortenbogens und der Aorta ascendens.

Bei möglichen signifikanten Unterschieden mit einer größeren Häufigkeit nach ischämischem Ereignis sollte mit Hilfe von multiplen logistischen Regressionsanalysen die Frage geklärt werden, ob es sich um einen unabhängigen Risikofaktor handelt.

Mit diesem Verfahren wird die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen untersucht.

Bei einer dichotomen Variablen handelt es sich um ein Ereignis, das eintreten kann oder nicht. Die logistische Regression berechnet dann die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens des Ereignisses in Abhängigkeit von den Werten der unabhängigen Variablen.

Ergibt sich ein Wert kleiner als 0,5, so nimmt man an, dass das Ereignis nicht eintritt, im anderen Fall nimmt man das Eintreffen des Ereignisses an.

Es ergibt sich jedoch keine Information über die Prävalenz des möglichen Risikofaktors.

Die statistischen Berechnungen wurden begleitet vom Rechenzentrum der Universität Düsseldorf.

VII. Ergebnisse

7.1 Patientencharakteristik

Es konnten 62 Patienten eingeschlossen werden, welche einen akutes ischämisches zerebrales Ereignis durchgemacht hatten. Die Personen waren im Durchschnitt 69,9 Jahre alt (Minimum = 62 Jahre, Maximum = 75 Jahre). Eine Kontrollgruppe mit 62 Personen wurde mit exakt gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung gebildet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Verteilung von Geschlecht und Alter		
	Kontrollkollektiv	Patienten mit cerebralem Insult
	n = 62	n = 62
Männlich (n)	36 (58%)	36 (58%)
Weiblich (n)	26 (42%)	26 (42%)
Alter (Jahre)	69 _± 9 [62-75]	69 _± 9 [62-75]

Mit Hilfe einer logistischen Regression können wir für den Faktor Alter einen Odds Ratio von 0,8 (Konfidenzintervall von 0,2 - 2,8) ermitteln, für den Faktor Geschlecht ergibt die logistische Regression einen Wert von 0,4 (Konfidenzintervall von 0,1 - 1,9). Somit erweist sich das Eintreten eines zerebralen ischämischen Insultes als nur in geringem Maße abhängig von dem Faktoren Alter und als nicht abhängig von der Art des Geschlechtes (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2:

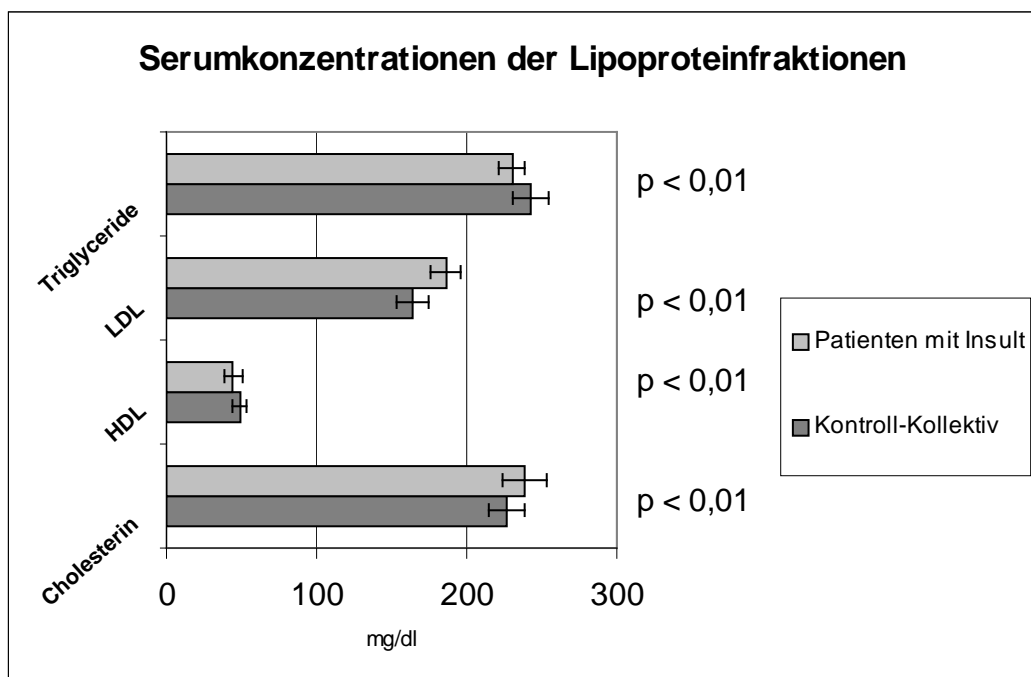
Multivarianzanalyse – Logistische Regression		
	Odds Ratio	[95% CI]
		n = 62
Alter	0,8	CI 0,2 – 2,8
Geschlecht	0,4	CI 0,1 – 1,9
Kleine Plaques	0,5	CI 0,1 – 1,8
Große nicht komplexe Plaques	2,4	CI 1,1 – 5,3
Komplexe Plaques	16,8	CI 5,1 – 55,7
	CI = Konfidenzintervall	

Im Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren treten Diabetes mellitus (46,7% versus 30,6%, $p < 0,01$) und Adipositas (46,7% versus 19,3%, $p < 0,01$) signifikant häufiger in der Studiengruppe auf. In vergleichbaren Häufigkeiten beobachten wir in beiden Gruppen eine arterielle Hypertonie und Nikotinabusus, differenziert nach Rauchern und Ex-Rauchern. Eine Hyperurikämie weist jeweils nur ein Patient jeder Gruppe auf.

Der eindruckvollste Unterschied betrifft das statistisch signifikant häufigere Auftreten einer Hyperlipoproteinämie in der Studiengruppe (62,9% versus 11,2%, $p < 0,001$). Somit ist diese bei zwei Drittel der Patienten der Studiengruppe nachweisbar, dagegen nur in etwa einem Achtel der Kontrollpersonen. Auch die Serumkonzentrationen der einzelnen Fraktionen der Lipoproteine unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen. Es treten signifikant höhere LDL- (228 ± 21 versus

209±19 mg/dl, $p < 0,01$) und Gesamtcholesterin-Konzentrationen (289±32 versus 235±20 mg/dl, $p < 0,01$) in der Studiengruppe auf, sowie eine signifikant niedrigere HDL-Konzentration (37±4 versus 45±9 mg/dl, $p < 0,01$) (siehe Tabelle 3 und Graphik 1).

Graphik 1:



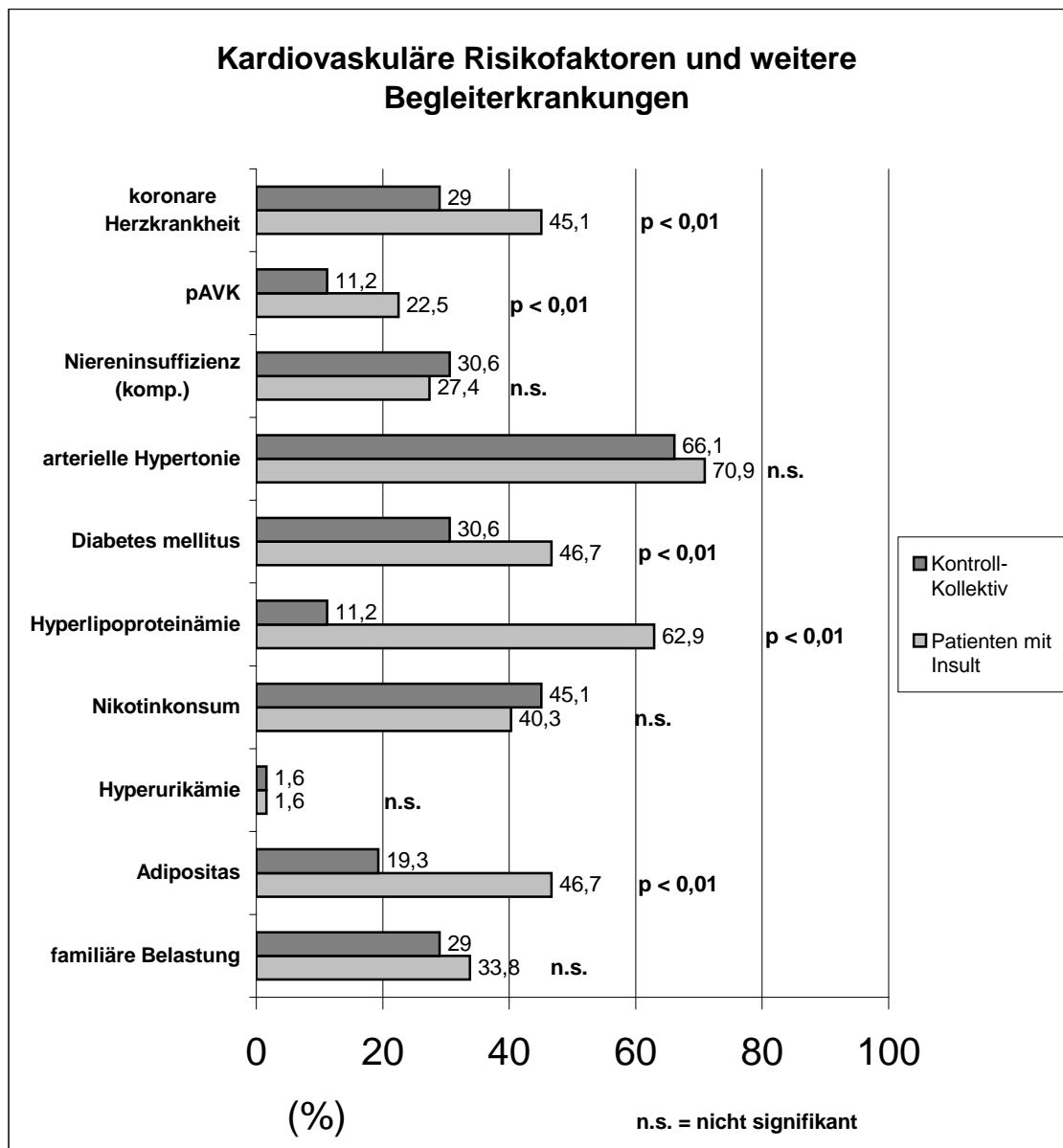
Im Vergleich weiterer Begleiterkrankungen tritt in der Studiengruppe statistisch signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit (45,1% versus 29,0%, $p < 0,01$) auf. Ebenso lässt sich in der Studiengruppe signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit diagnostizieren (22,5% versus 11,2%, $p < 0,01$).

Die beiden Gruppen gleichen sich statistisch in Bezug auf Herzfrequenz, Höhe des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Eine kompensierte Nierensuffizienz tritt in vergleichbarer Häufigkeit auf. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Graphik 2 dargestellt.

Tabelle 3:

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und weitere Begleiterkrankungen			
	Kontroll Kollektiv	Patienten mit zerebralem Insult	p-Wert
	n = 62	n = 62	
Herzfrequenz [bpm]	74±22	77±20	n.s.
Blutdruck systolisch [mm Hg]	137±14	136±18	n.s.
Blutdruck diastolisch [mm Hg]	77±10	74±8	n.s.
KHK [n] (in der Vorgeschichte HL.)	18 (29,0%)	28 (45,1%)	p < 0,01
pAVK [n]	7 (11,2%)	14 (22,5%)	p < 0,01
Arterielle Hypertonie [n]	41 (66,1%)	44 (70,9%)	n.s.
Niereninsuffizienz (kompensiert)	19 (30,6%)	17 (27,4%)	n.s.
Diabetes mellitus [n]	19 (30,6%)	29 (46,7%)	p < 0,01
Nikotinkonsum [n]	28 (45,1%)	25 (40,3%)	n.s.
Raucher	19 (30,6%)	18 (29,1%)	n.s.
ExRaucher	9 (14,5%)	7 (11,2%)	n.s.
Nie geraucht	34 (54,9%)	37 (59,7%)	n.s.
Hyperlipoproteinämie [n]	7 (11,2%)	39 (62,9%)	p < 0,01
Cholesterin [mg/dl]	235±20	289±32	p < 0,01
HDL-Cholesterin [mg/dl]	45±9	37±4	p < 0,01
LDL-Cholesterin [mg/dl]	209±19	228±21	p < 0,01
Hyperurikämie [n]	1 (1,6%)	1 (1,6%)	n.s.
Adipositas [n]	12 (19,3%)	29 (46,7%)	p < 0,01
		n.s. = nicht signifikant	

Graphik 2:



In der Studiengruppe können wir bei 39 Personen eine Hyperlipoproteinämie diagnostizieren. Von diesen werden 34 Personen mit lipidsenkenden Pharmaka behandelt. In der Kontrollgruppe registrieren wir eine Hyperlipoproteinämie bei 7 Patienten, von denen 2 mit lipidsenkenden Pharmaka behandelt werden. Es bleiben also in beiden Gruppen je 5 Personen mit einer Hyperlipoproteinämie, die bisher nicht behandelt werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4:

Serumkonzentrationen der Lipoproteinfraktionen bei den Patienten mit nicht behandelter Hyperlipoproteinämie			
	Kontroll Kollektiv	Patienten mit cerebralem Insult	p-Wert
n	n = 5	n = 5	
Cholesterin [mg/dl]	242±21	288±29	p < 0,01
HDL-Cholesterin [mg/dl]	41±8	34±5	p = n.s.
LDL-Cholesterin [mg/dl]	206±18	258±19	p < 0,001
Triglyceride [mg/dl]	231±17	228±16	p = n.s.
		n.s. = nicht signifikant	

In diesen eingeschränkten Untergruppen verzeichnen wir in der Studiengruppe einen signifikant höheren Gesamtcholesterin- und LDL-Serumspiegel. Aufgrund der sehr kleinen Zahl an Personen in diesen Untergruppen kann dieses Ergebnis allerdings nur als Trend bewertet werden.

Die Vormedikationen der Personen beider Gruppen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Vergleichbar viele Mitglieder der Studiengruppe und der Kontrollgruppe werden antihypertensiv behandelt (71,0% versus 66,1%, nicht signifikant), es nehmen jedoch statistisch signifikant mehr Personen der Studiengruppe Calciumantagonisten ein (43,5% versus 3,2%, $p < 0,001$).

ACE-Hemmer (25,8% versus 27,4%, nicht signifikant) und Diuretika (22,6% versus 19,4%, nicht signifikant) werden vergleichbar häufig verabreicht in beiden Gruppen. Nitrate (46,7% versus 33,9%, nicht signifikant) werden tendenziell häufiger in der Studiengruppe eingenommen. Eine statistische Signifikanz besteht nicht..

Ein behandelter Diabetes mellitus, in Form von Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin, beobachten wir signifikant häufiger in der Studiengruppe (46,9% versus 30,6%, $p < 0,01$). Eine diätetische antidiabetische Therapie wird signifikant häufiger in der Studiengruppe eingesetzt (14,5% versus 8,1%, $p < 0,01$). Die Häufigkeit der Behandlung mit oralen Antidiabetika (17,7% versus 12,9%, nicht signifikant) und Insulin (14,5% versus 9,7%, nicht signifikant) unterscheidet sich statistisch nicht zwischen den Gruppen.

In der Studiengruppe werden statistisch signifikant mehr Patienten mit Acetylsalicylsäure (42,9% versus 9,6%, $p < 0,001$) therapiert. Dies erklärt sich aus der Zusammensetzung der Gruppen, denn alle Personen der Studiengruppe haben einen ischämischen zerebralen Insult durchgemacht.

Entsprechend der signifikant häufiger diagnostizierten Hyperlipoproteinämie bei Patienten mit abgelaufenem zerebralen ischämischen Insult nehmen signifikant mehr Personen der Studiengruppe (54,8% versus 3,2%, $p < 0,001$) orale lipidsenkende Pharmaka ein. Es werden deutlich mehr HMG-CoA-Reduktase Hemmer (38,7% versus 3,2%, $p < 0,001$) als Fibrate (16,1% versus 0%, $p < 0,01$) eingesetzt. Beide Wirkstoffgruppen werden signifikant häufiger in der Studiengruppe angewendet.

Eine Schilddrüsenmedikation nimmt lediglich eine Person der Kontrollgruppe gegenüber keiner Person in der Studiengruppe ein (0% versus 1,6%, nicht signifikant).

Statistisch signifikant mehr Personen der Studiengruppe nehmen eine Antiparkinson-Medikation ein (17,7% versus 6,5%, $p < 0,01$).

Tabelle 5:

Vormedikation			
Medikation	Kontroll Kollektiv	Patienten mit cerebralem Insult	p -Wert
	n = 62	n = 62	
Antihypertensive Therapie	41 (66,1%)	44 (71,0%)	n.s.
Calciumantagonist	2 (3,2%)	27 (43,5%)	< 0,001
ACE-Hemmer	17 (27,4%)	16 (25,8%)	n.s.
Diuretikum	12 (19,4%)	14 (22,6%)	n.s.
Nitrate	21 (33,9%)	29 (46,7%)	n.s.
Diabetestherapie	19 (30,6%)	29 (46,9%)	< 0,01
Diät	5 (8,1%)	9 (14,5%)	< 0,01
Oral	8 (12,9%)	11 (17,7%)	n.s.
Insulin	6 (9,7%)	9 (14,5%)	n.s.
Antikoagulation			
Acetylsalicylsäure	4 (6,5%)	23 (42,9%)	< 0,001
Lipidsenker	2 (3,2%)	34 (54,8%)	< 0,001
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	2 (3,2%)	24 (38,7%)	< 0,001
Fibrate	0	10 (16,1%)	< 0,01
Schilddrüsenmedikation	1 (1,6%)	0	n.s.
Parkinsontherapie	4 (6,5%)	11 (17,7%)	< 0,01
	n.s. = nicht signifikant		

7.2 EKG

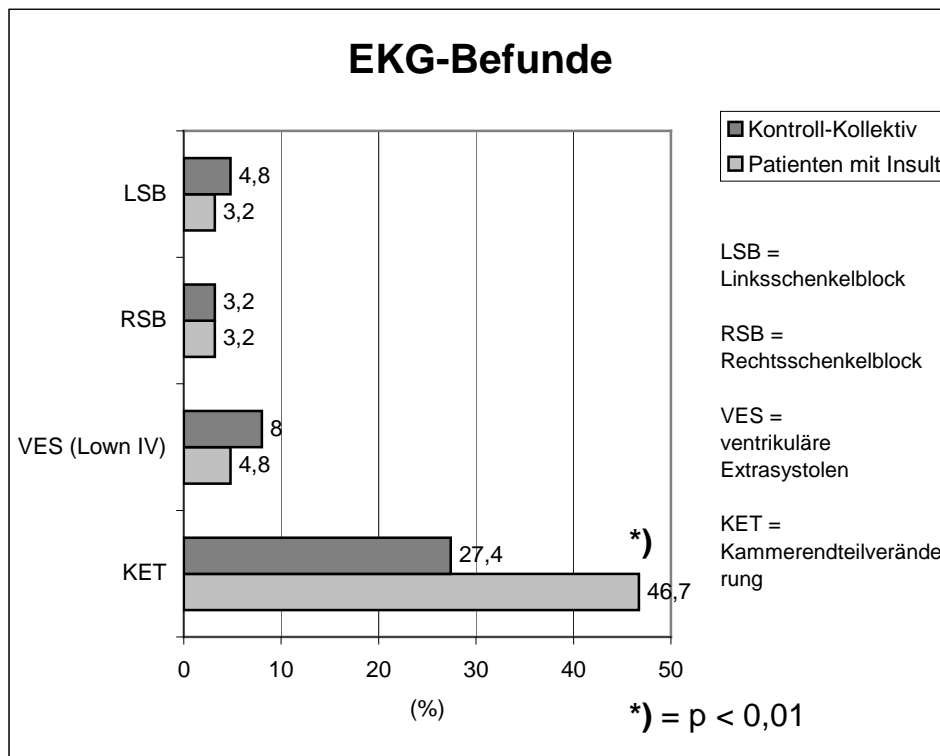
Nach Ableitung des 12-Kanal Ruhe EKG's beobachten wir signifikant ($p < 0,01$) mehr pathologische Kammerendteilveränderungen bei Patienten der Studiengruppe (46,7% versus 27,4%). Nur wenige Personen beider Gruppen weisen elektrokardiographisch einen Links- oder Rechtsschenkelblock oder höhergradige ventrikuläre Extrasystolen (entsprechend Lown IV) auf. Eine Zusammenfassung der elektrokardiographischen Befunde findet sich in Tabelle 6 und Graphik 3.

Langzeitelektrokardiographisch läßt bei keinem Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern nachweisen.

Tabelle 6:

Elektrokardiographische Befunde			
	Kontroll-Kollektiv	Patienten mit cerebralem Insult	p - Wert
	n = 62	n = 62	
Linksschenkelblock [n; %]	3 (4,8%)	2 (3,2%)	n.s.
Rechtsschenkelblock [n; %]	2 (3,2%)	2 (3,2%)	n.s.
VES [Lown IV; %]	5 (8,0%)	3 (4,8%)	n.s.
Kammerendteilveränderungen [n; %]	17 (27,4%)	29 (46,7%)	< 0,01
		n.s. = nicht signifikant	

Graphik 3:



7.3 Echokardiographie

Die Patienten der Kontrollgruppe und der Studiengruppe weisen echokardiographisch (transösophageale Echokardiographie) keine statistischen Unterschiede auf hinsichtlich des linksatrialen (33mm versus 31mm, nicht signifikant) und des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (48mm versus 49mm, nicht signifikant.). Auch das Verhältnis des Septums zur Hinterwand in der Diastole und die fraktionale Verkürzungsfraction ist in beiden Gruppen vergleichbar. Ebenfalls ergeben die Befunde bezüglich der Ejektionsfraction (61% versus 63%, nicht signifikant) und des Schlagvolumenindex (45ml/m² versus 46ml/m², nicht signifikant) keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Messwerte des aortalen Durchmessers (35mm versus 36mm, nicht signifikant) sind ebenso vergleichbar zwischen den Gruppen.

Eine Zusammenfassung der echokardiographischen Befunde findet sich in Tabelle 7.

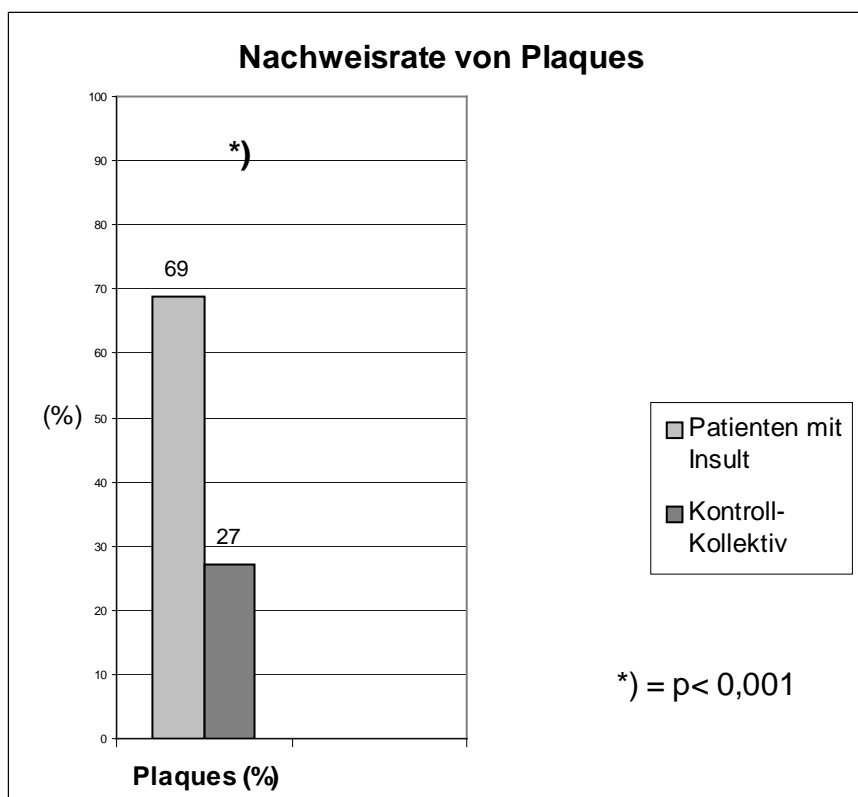
Tabelle 7:

Echokardiographische M-Mode Befunde			
M-mode Parameter	Kontroll Kollektiv	Patienten mit zerebralem Insult	p -Wert
	n = 62	n = 62	
Aorta [mm]	35±4	36±7	n.s.
LA [mm]	33±3	31±5	n.s.
LVEDD [mm]	48±4	49±6	n.s.
IVS [mm]	8±2	9±2	n.s.
PLW [mm]	8±4	8±3	n.s.
Fractional Shortening [%]	34±5	36±9	n.s.
EF [%]	61±6	63±7	n.s.
Schlagvolumenindex [ml/m ²]	45±13	46±11	n.s.
		n.s. = nicht signifikant	

7.4 Häufigkeit echokardiographisch nachgewiesener Thromben

Mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie lassen bei 43 Patienten, entsprechend 69% der Studiengruppe Plaques im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens, proximal des Abganges der Aorta subclavia sinistra, nachweisen. Im gleichen Gefäßabschnitt sind nur bei 17 Patienten der Kontrollgruppe, entsprechend 27% Plaques darstellbar. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

Graphik 4:



7.5 Echokardiographische Einteilung der aortalen Thromben nach Größe und Morphologie

In beiden Gruppen lassen sich vergleichbar häufig kleine Plaques mit einem Durchmesser von 2-3mm nachweisen. In der Studiengruppe gelingt dies bei 8 Patienten (12,9%), in der Kontrollgruppe bei 7 Personen (12,1%). Auch mit Hilfe der logistischen Regression lässt sich keine Abhängigkeit des Eintretens des zerebralen ischämischen Insultes von dem Vorhandensein eines Plaques dieser Größe nachweisen. Odds Ratio beträgt 0,5 (Konfidenzintervall von 0,1-1,8).

Deutlich häufiger beobachten wir große, nicht-komplexe Plaques bei Patienten mit Zustand nach abgelaufenem zerebralem ischämischen Insult. Dies betrifft 15 Personen (23,7%) der Studiengruppe, dagegen sehen wir diese Plaque nur bei 8 Personen (12,9%) der Kontrollgruppe. Mit einem p-Wert $< 0,01$ ist dieser Unterschied signifikant. Mit einer Odds Ratio von 2,4 (Konfidenzintervall von 1,1 – 5,3) als Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse erweisen sich diese Plaques als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls.

Sogenannte komplexe Plaques können wir bei 20 Patienten (32,4%) der Studiengruppe nachweisen, dagegen sehen wir in der Kontrollgruppe nur bei 2 Personen (2,6%) diese Art von Ablagerungen. Diese Differenz erweist sich als statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Durch Analyse mittels der logistischen Regression stellen sich komplexe Plaques als stärkster unabhängiger Risikofaktor für das Eintreten eines ischämischen zerebralen Insultes in unserer Studie dar. Die Odds Ratio beträgt 16,8 (Konfidenzintervall 5,1 – 55,7).

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ablagerungen ist in Tabelle 8 und Graphik 5 dargestellt. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Graphik 5:

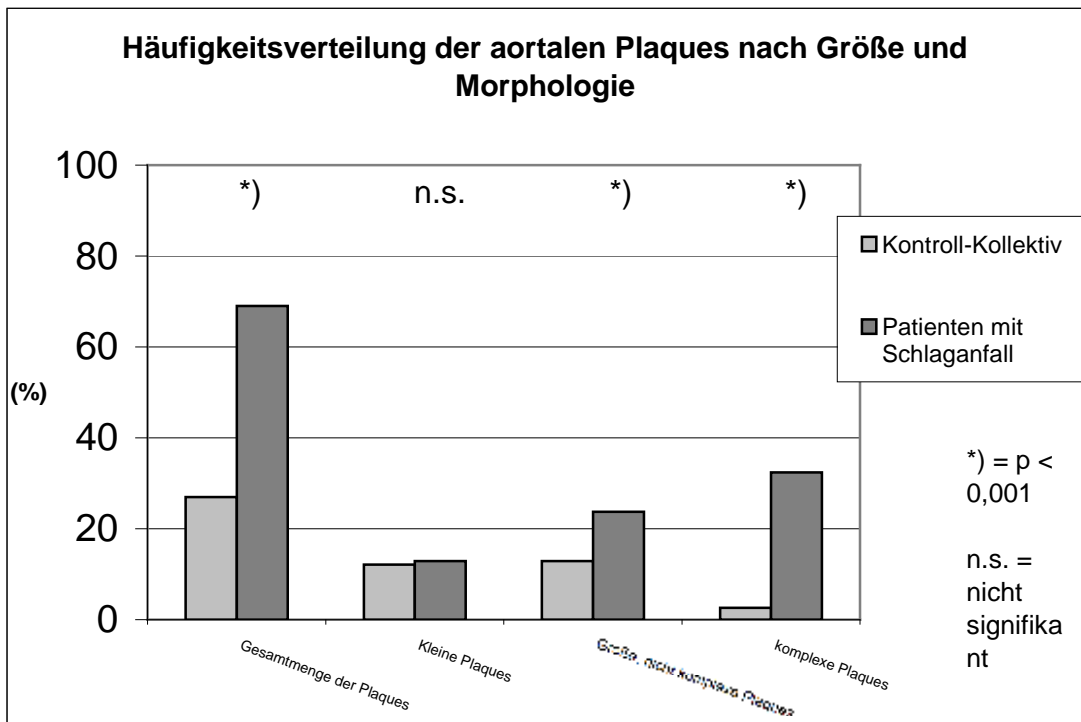


Tabelle 8:

Häufigkeitsverteilung der aortalen Plaques nach Größe und Morphologie			
	Kontroll-Kollektiv	Patienten mit zerebralem Insult	p - Wert
	n = 62	n = 62	
Kleine Plaques [%]	12,1	12,9	n.s.
Große, nicht-komplexe Plaques [%]	12,3	23,7	< 0,01
Komplexe Plaques [%]	2,6	32,4	< 0,001
	n.s. = nicht signifikant		

VIII. Diskussion

8.1 Patientencharakteristik / Begleiterkrankungen

8.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten in unserer Studie liegt zwischen 62 bis 75 Jahren. Das Auftreten von Plaques im Bereich der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens scheint mit fortschreitendem Alter zuzunehmen ^[129]. Die Ausprägung der Plaques scheint ebenfalls im Alter anzusteigen ^[124]. In einer Untersuchungsgruppe unterschiedlicher Altersstufen wurden hervorstehende Plaques mit und ohne mobile Komponenten fast ausschließlich bei Personen mit einem Lebensalter über 50 Jahren gefunden ^[132]. Bei allen Personen dieser Gruppe hatte sich ein zentrales oder peripheres embolisches Geschehen ereignet. Di Tullio ^[34] fand komplexe atherosklerotische Plaques der Aorta ascendens und des Aortenbogens gehäuft bei Patienten höheren Lebensalters (≥ 60 Lebensjahre). So waren die Patienten mit Atherosklerose der proximalen Aorta signifikant älter als Patienten ohne diese Ablagerungen in einer prospektiven Analyse von 1200 kardiochirurgischen Eingriffen ^[28]. Ulzerierte atherosklerotische Ablagerungen der Aorta ascendens wurden in einer Autopsiestudie ausschließlich bei Patienten über 60 Lebensjahren gefunden ^[4]. Die Alters- und Geschlechtsverteilung unserer Untersuchung (62-75 Jahre) ist vergleichbar mit anderen Publikationen ^[32, 46, 135]. Die von uns untersuchten Menschen repräsentieren somit eine Altersgruppe erhöhten Risikos bezüglich der genannten Ablagerungen.

Es wird jedoch auch von vereinzelten thrombusbeladenen Plaques mit embolischen Komplikationen bei Patienten jüngeren Alters berichtet ^[84].

Die von uns erhobenen Daten ergeben keinen Anhalt für ein mögliches geschlechtsspezifisches Risiko. Nur wenige andere Publikationen zeigen eine geschlechtsspezifische Häufung atherosklerotischer Ablagerungen in den thorakalen Abschnitte der Aorta. Bei einer prospektiven Untersuchung von 82 Patienten, welchen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorstand ^[138], traten atherosklerotische

Ablagerungen der thorakalen Aorta häufiger bei männlichen Personen auf. Während einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit je 152 Personen (>59 Lebensjahre) in Studiengruppe und Kontrollgruppe ^[33] traten Ablagerungen der proximalen Aorta mit einer Größe von mehr als oder gleich 4mm signifikant häufiger bei Männern auf. Ablagerungen mit einem Durchmesser von 3-3,9 mm hingegen wurden in dieser Publikation signifikant häufiger bei Frauen diagnostiziert.

8.1.2 Hyperlipoproteinämie

In unserer Studie registrieren wir wesentlich häufiger eine Hyperlipoproteinämie in Form einer LDL-Hypercholesterinämie bei Patienten, die einen zerebralen Insult erlitten haben als bei Patienten der Kontrollgruppe. Etwa zwei Drittel der Patienten mit durchgemachtem Schlaganfall weisen ein erhöhtes LDL-Hypercholesterin auf, in der Kontrollgruppe können wir dies nur bei etwa jedem achten Patienten feststellen. Wir schliessen andere embolische Ursachen in unserer Arbeit aus, soweit es die angewandten diagnostischen Methoden erlauben.

Erhöhtes LDL-Cholesterin im Serum ist ein guter Prädiktor für fortschreitende Atherosklerose ^[56]. Hyperlipidämie wurde beschrieben als Risikofaktor für die Atherosklerose und Atherothrombose auch des Aortenbogens ^[59, 87, 115].

Entsprechend dem Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ^[53] erbringt eine therapeutische Senkung von erhöhten Spiegeln des LDL-Cholesterins einen prognostischen Benefit für Patienten mit koronarer Herzkrankheit ^[64, 118]. Eine Senkung des LDL-Cholesterinplasmaspiegels um 20% erbrachte einen prognostischen Benefit für den Patienten allerdings erst nach bis zu vier Jahren ^[89, 107]. Dieser Vorteil wurde definiert in einer geringeren Progression vorhandener koronarer atherosklerotischer Ablagerungen und in einer geringeren Rate an neu entstandenen koronaren Ablagerungen.

Ein erhöhter Serum-Cholesterinspiegel wird als Risikofaktor eines Schlaganfalles kontrovers beurteilt ^[30, 82]. Verschiedene Studien liegen in der Literatur vor, die nur eine schwache oder keine Assoziation dieser beiden Faktoren ermittelten ^{[12, 55, 67, 73,}

^{110, 112, 131]}. Als ein Hauptargument zur Begründung der unterschiedlichen Ergebnisse der Studien wird die Heterogenität der Ätiologie des Schlaganfalles angeführt ^[30, 145]. Eine andere Begründung stellt die unterschiedliche Klassifizierung von Untergruppen der zerebralen Infarzierung der unterschiedlichen Studien dar ^[145].

Tabelle 9:

Beziehung von Serum-Cholesterin-Spiegeln und Risiko des zerebralen ischämischen Insultes - Übersicht verschiedener Studien (nach van Mil ^[145])				
Studie / Jahr	Anzahl der Personen	Anzahl der Schlaganfälle	Alter	Stellen erhöhte Serumcholesterinspiegel einen Risikofaktor dar?
Prospective studies collaboration ^[112] / 1995	450000	13397	15-99	Nein
Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group ^[40] / 1992	69767	1044	18-98	Nein
Multiple Risk Factor Intervention Trial ^[67] / 1992	350977	707	35-57	Nein
PROGETTO 3A Investigators ^[31] / 1995	230	230	30-69	Ja
Benfante et al. ^[12] / 1994	6352	252	51-74	Ja
Copenhagen City Heart study ^[87] / 1994	19698	693	≥ 20	Ja (nur bei Cholesterin-Spiegel > 8 mmol/L)

Als Ergebnis von großen prospektiven und randomisierten Studien und zweier Meta-Analysen, welche primär den Zusammenhang von LDL-Cholesterin und koronarer Herzerkrankung untersuchten, zeigte sich, dass sich durch Senkung des Serum-Cholesterinspiegels die Inzidenz von Schlaganfällen um einem vergleichbaren Prozentsatz reduzieren ließ wie der Anteil koronarer Ereignisse ^[16, 19, 44, 60, 110, 117, 121, 122, 134, 147]. Die Reduktion des Auftretens von ischämischen zerebralen Insulten bewegte sich in einer Größenordnung von 30-50% ^[16, 20, 110, 122]. In der CARE-Studie ^[110] wurde die mit der Pravastatintherapie assoziierte Senkung der Schlaganfallrate um 32% für alle Schlaganfallklassifizierungen gefunden. Schlaganfall war ein vordefinierter sekundärer Endpunkt dieser prospektiven, randomisierten Studie. Oberhalb einer Ausgangskonzentration des LDL-Cholesterins von 150mg/dl war dieser Effekt statistisch noch ausgeprägter. Für Pravastatin wurde auch eine milde Reduktion der Häufigkeit von ischämischen zerebralen Insulten bei initial normalem

Cholesterinwert gezeigt ^[85]. In der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ ^[122] konnte sogar eine Reduktion von nichtembolischen ischämischen zerebralen Schlaganfällen um 51% und von transitorischen ischämischen Attacken um 38% erzielt werden. Die Häufigkeit embolischer zerebraler Insulte wurde jedoch in dieser Studie nicht gesenkt. In einer anderen große prospektiven Studie ^[134] wurden 9014 Personen über einen Zeitraum von etwa 6 Jahren untersucht. Es stellte sich im Pravastatin-Arm dieser Studie eine signifikante Reduktion der Schlaganfallereignisse um 19% ein. Diese wurden jedoch nicht näher klassifiziert. Eine schottische Arbeitsgruppe ^[150] konnte unter Therapie mit Pravastatin nur eine nichtsignifikante Senkung der Schlaganfallrate um 11% feststellen.

Als ein Haupteinwand gegen eine zu gewichtige Bewertung dieser Ergebnisse wurden die relativ geringen Absolutzahlen der Schlaganfallereignisse in diesen Studien angeführt ^[82]. In der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ ^[122] ereigneten sich beispielsweise bei 2223 Patienten der Kontrollgruppe bei nur 33 Personen (1,5%) ein nichtembolischer Schlaganfall und bei 16 Personen (0,7%) ein embolischer Schlaganfall. In der Studiengruppe traten nicht embolische Ereignisse bei 16 Personen (0,7%) und embolische bei 13 Patienten (0,6%) auf.

Die Patienten, welche in die genannten Studien aufgenommen wurden, wiesen ein Durchschnittsalter von 54-60 Lebensjahren auf ^[60]. Nur in einer der genannten Studien wurden auch Patienten mit höherem Lebensalter eingeschlossen ^[134]. Dieses erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den eigenen Daten. Das Patientenalter der oben genannten Studien entspricht nicht der typischen Altersgruppe von Menschen mit erhöhte Schlaganfallrisiko, welche Personen mit mehr als 60 Lebensjahren betrifft ^[30]. Auch repräsentieren sie nicht die typische Altersgruppe der Patienten mit atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta ^[4, 124, 129] (siehe Kapitel 8.1.1).

In welcher Häufigkeit zerebrale Ereignisse in den Studien Berücksichtigung fanden, welche durch aortale Plaques bedingt waren, bleibt unklar, da diese Parameter nicht weiter untersucht wurden.

Tabelle 10:

Effekt von HMG-CoA Reduktase-Hemmern auf die Schlaganfallinzidenz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Prospektive randomisierte Studien (modifiziert nach Herbert ^[60])					
Studie / Jahr	Anzahl der Personen	Primär-/Sekundärprävention	Mittlere LDL-Cholesterinspiegel vor Therapie (mg/dl)	Grad der Senkung der LDL-Cholesterinspiegel	Reduktion der Schlaganfälle aller Klassifizierungen
4S ^[122] / 1994	4444	Sekundärprävention	189	36%	28% *
WOSCOPS ^[150] / 1998)	6595	Primärprävention	192	26%	11%
CARE ^[110] / 1999	4159	Sekundärprävention	139	28%	32%*
LIPID ^[134] / 1998	9014	Primärprävention	150	25%	19%*

* = statistisch signifikante Reduktion der Schlaganfallereignisse

Es ist bisher noch keine verbindliche Einigung getroffen worden über die angestrebten LDL-Cholesterin-Zielkonzentration bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und / oder Atherosklerose ^[58]. Nach Maßstäben der Evidenz basierten Medizin konnte jedoch die Reduktion von erhöhtem LDL Cholesterin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit als Evidenz Ebene 1 und Grad A beurteilt werden ^[54]. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung dieser Substanzen zur Schlaganfallprävention bei Patienten ohne manifeste koronare Herzkrankheit wurde bisher noch nicht gegeben ^[51].

Andere cholesterinsenkende Pharmaka konnten keine schlaganfallsenkenden Effekte zeigen. In einer Metaanalyse von prospektiven, randomisierten Studien wurden alle Schlaganfallursachen zusammengefasst ^[9, 110]. Aufgrund dieser Metaanalyse wurde vermutet, dass Effekte eine Rolle spielen müssen, die unabhängig von dem cholesterinsenkenden Effekt sind ^[62, 145, 147]. Neben dem LDL-Cholesterin-senkenden Effekt wurde ein direkter Einfluss der CoA-Reduktase-Hemmer auf atherosklerotische Plaques vermutet ^[44, 51]. So schien eine Verringerung der endothelialen Dysfunktion und eine Verbesserung der Vasomotorik bei hypercholestrinämischen Patienten einzutreten ^[44, 78]. Die endotheliale Dysfunktion wird wahrscheinlich durch die Hemmung von vaskulärem NO durch oxidiertes LDL

hervorgerufen ^[5, 42, 86]. Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin reduzierten somit signifikant die durch Azetylcholin hervorgerufene Vasokonstriktion von Koronararterien ^[41, 44, 106, 136].

Die Einlagerung von Lipiden in die Muskelschichten der arteriellen Gefäßwand wurde vermindert ^[44, 100]. Es wird angenommen, dass somit ein direkter Einfluss auf die Progression von atherosklerotischen Plaques stattfindet ^[51]. Ebenso wird ein plaquestabilisierender Effekt vermutet ^[51]. Einige Statine verursachten eine Reduktion der Anzahl an inflammatorischen Zellen im Bereich der atheromatösen Ablagerungen ^[51, 116]. So wurde bei Gabe von Pravastatin während einer Follow-up-Studie über 5 Jahre eine Reduktion von CRP Spiegeln beobachtet. Dagegen stieg der CRP Spiegel bei Patienten, welche ein Placebopräparat erhielten. Auch dies war ein Hinweis auf die antiinflammatorischen Effekte dieser Substanz ^[54, 113].

Eine Verminderung der prothrombotischen Eigenschaften zirkulierender Thrombozyten könnte möglicherweise auch die Schlaganfallinzidenz senken ^[44, 80, 94]. Es wurde eine Verminderung der Plättchenaggregation und eine Besserung des Gleichgewichtes von prothrombotischen und fibrinolytischen Mechanismen durch Statine postuliert ^[116].

Des Weiteren wurden auch neuroprotektive Eigenschaften der „Statine“ diskutiert ^[54, 62, 146]. Pravastatin senkte bei Patienten mit arterieller Hypertension den systolischen und diastolischen Blutdruck. Ursächlich könnte hier eine Modulation der sympathischen und endothelialen Regulation des Vasomotorentonus sein. Auch dieser Effekt könnte zu einer Reduktion von Schlaganfallereignissen führen ^[51].

Ob die genannten Effekte auf die neueren synthetischen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie Atorvastatin, Cervistatin und Fluvastatin übertragbar sind, blieb bisher ungeklärt ^[51].

Zusammenfassend sind mehrere mögliche Effekte der cholesterinunabhängigen Auswirkungen der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auf atherosklerotisch veränderte Gefäße denkbar:

1. Durch Stabilisierung atherosklerotischer Plaques im Bereich großer Arterien kommt es zu weniger zerebral embolischen Geschehnissen.
2. Zerebrale atherosklerotische Veränderungen werden in ihrer Progredienz behindert ^[145].
3. Erholung der endothelialen Funktion zerebraler Gefäße führt zu normalisiertem zerebralen Vasotonus und verbessert möglicherweise die zerebrale Perfusion ^[29, 145, 147].

Erhöhte LDL-Cholesterinspiegel scheinen häufiger bei Vorhandensein von atherosklerotischen Ablagerungen der Arteria carotis aufzutreten ^[2, 83]. Es gibt Anhaltspunkte, dass eine Beziehung besteht zwischen Serum-Lipoproteinspiegeln und dem vermehrten Auftreten von lipidreichen Plaques im Bereich der Arteria carotis. So korrelierten Serumspiegel der LDL- und VLDL- Fraktion mit der echokardiographisch dargestellten echoarmen Struktur von Ablagerungen dieser Region ^[57]. Es wurden 137 Patienten mit einer Carotisstenose von $\geq 50\%$ untersucht. Die Echodichte des sonographischen Bildes wurde subjektiv und auch computererrechnet analysiert. Beide Verfahren zeigten eine gute Übereinstimmung der Diagnose. Bei 58 Personen mit Endarteriektomie der Arteria carotis korrelierten erhöhte LDL-Cholesterinspiegel mit dem histologisch erhobenen Lipidgehalt der Ablagerungen ^[57]. In dieser histologischen Untersuchung korrelierte LDL-Cholesterin mit dem Gesamtvolumen der Plaques der Arteria carotis. Es gibt Hinweise auf eine höhere Vulnerabilität dieser lipidreichen Plaques ^[56, 57]. Echoarme Ablagerungen der Arteria carotis korrelierten mit einem höheren Risiko neurologischer Ereignisse als echodichte Ablagerungen ^[18, 57, 66, 68, 128]. In einer retrospektiven Analyse von 10002 Personen ^[37] wurde eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Intima und Media der Arteria carotis und ansteigenden Quartilen von LDL-Cholesterin, aber auch von Gesamtcholesterin und Serumtriglyzeriden festgestellt.

Eine Reduktion des Serum-LDL-Cholesterinspiegels um 25% über vier Jahre verhinderte das Fortschreiten der Intima- und Mediadicke bei Patienten mit bekannten atherosklerotischen Ablagerungen der Arteria carotis ^[90, 107] Auch andere Studien konnten zeigen, dass durch Senkung erhöhter LDL-Cholesterinspiegel eine Verzögerung des Fortschreitens von asymptomatischer Atherosklerose der Carotiden resultierte ^[15, 24, 47, 52, 54, 63]. Als therapeutische Substanzen wurden in den Studien CoA-Reduktase-Inhibitoren verwendet. Eine Zunahme dieser Ablagerungen wurde in einer prospektiven Multizenterstudie als Prädiktor sowohl für ein Schlaganfallereignis als auch für einen Myokardinfarkt bei Patienten zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr nachgewiesen ^[104]. Diese Altersgruppe entspricht auch dem typischen Alter, in dem atheromatöse Plaques der proximalen Aorta und des Aortenbogens gehäuft auftraten ^[4, 124].

Es lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine LDL-Hypercholesterinämie mit atherosklerotischen Ablagerungen im Bereich der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens assoziieren könnte. Diese fördert möglicherweise die Vulnerabilität der Ablagerungen und könnte korelieren mit zerebralen thromboembolischen Ereignissen, hervorgerufen durch lösende Plaquebestandteile oder sich lösende Thromben.

Es ist schwierig, LDL-Hypercholesterinämie als Risikofaktor einer bestimmten embolischen Quelle eines Schlaganfalls nachzuweisen. Dieses ist bedingt durch die Heterogenität der Ätiologie eines ischämischen zerebralen Insultes, während eine koronare Herzkrankheit dagegen fast ausschließlich durch atherosklerotische Ablagerungen der Koronarien bedingt ist ^[30, 107, 145]. So erscheint es uns sinnvoll, bestimmte Untergruppen eines zerebralen Insultes auf ihre Korrelation mit einer Lipoproteinämie zu untersuchen, da die Gefahr besteht, dass durch Zusammenfassen verschiedenster Schlaganfallursachen diese mögliche Korrelation verwischen könnte ^[30]. Aus diesem Grund schließen wir in unserer Arbeit alle embolischen Ursachen mit Ausnahme der atherosklerotischen Plaques der thorakalen Aorta aus.

Nach Angaben von Oliver et al. wurden weniger als die Hälfte der ischämischen Schlaganfälle durch die Folgen von atheromatösen Ablagerungen im Bereich der

großen Arterien hervorgerufen ^[107]. In der Literatur wurde die Häufigkeit dieser Genese zwischen 11% ^[124] und 29% ^[98] genannt. In einer Übersichtsarbeit wurde von einer Prävalenz von atherosklerotischen Plaques der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens bei nachgewiesenem embolischem Ereignis (zentral oder peripher) von 21-27% berichtet ^[141].

In einer jüngeren prospektiven Untersuchung von 82 Patienten, welchen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorstand ^[138], erwies sich LDL-Cholesterin neben Homozystein, Alter und Diabetes mellitus als unabhängiger Prädiktor von atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta. In einer histologischen Analyse von atherosklerotischen Ablagerungen menschlicher Aorta ^[26] erwiesen sich thrombusbeladene Plaques charakteristischerweise als Ablagerungen mit einem erhöhten Anteil von extrazellulären Lipiden. In 41 von 45 untersuchten Ablagerungen nahmen die Lipidbeladungen mehr als 40% des Plaquequerschnittes ein.

Einige Jahre zuvor konnte ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Atherosklerose des Aortenbogens und Hypercholesterinämie und erhöhtem Lipoprotein (a) gezeigt werden ^[93, 97, 102]. M. Nishino und Mitarbeiter ^[103] arbeiteten an 88 konsekutiven Patienten in multivariaten Analysen die Faktoren Alter, Low density lipoprotein cholesterol und Diabetes mellitus als unabhängige Risikofaktoren für die Atherosklerose der Aorta ascendens und des Aortenbogens heraus und die Faktoren Alter und arterielle Hypertension als unabhängige Risikofaktoren für die Sklerose dieser Region. In einer Studie wurden fünf von acht Patienten mit nachgewiesenen Plaques der thorakalen Aorta, welche an einer familiären Hypercholesterinämie litten, mit einer LDL-Apherese behandelt ^[61, 141]. Das Plaqueareal verkleinerte sich. Bei konservativer Therapie trat keine Reduktion auf. In einer weiteren Untersuchung wurden Personen mit familiärer Hypercholesterinämie und aortalen Plaques ^[109, 141] mit Pravastatin therapiert. Die Autoren sahen unveränderte Ablagerungen bei sieben Patienten, eine Progression bei drei Patienten und eine Regression der Ablagerungen bei sechs Personen. Die Patienten mit Regression wiesen eine signifikant größere Reduktion der LDL-Plasmaspiegel auf.

Es gibt keine uns bekannte zweite prospektive Fall-Kontroll-Studie, welche neben unserer eigenen Untersuchung eine signifikant häufigere Lipoproteinämie bei Patienten mit erlittenem Schlaganfall nachwies, wenn andere embolische Ursachen mit Ausnahme atheromatöser Ablagerungen der thorakalen Aorta ausgeschlossen waren.

In anderen Studien, welche sich mit dem Zusammenhang von Schlaganfallereignissen und Plaques der thorakalen Aorta befassen, fanden sich nur vereinzelt Angaben über Lipoproteinspiegel. In der Literaturrecherche fand sich keine Studie, welche LDL-Cholesterin aufführte. Meist wurde nur das Gesamtcholesterin gemessen.

In den meisten Studien wurden andere mögliche embolische Quellen wie kardiale Thromben bei Arrhythmia absoluta, Klappenvitien oder Ablagerungen der Arteria carotis nicht ausgeschlossen [33, 34, 69, 74, 96, 124, 133, 135]. In wiederum anderen Studien wird leider überhaupt keine Aussage getroffen zur Inzidenz einer Hyperlipoproteinämie [32, 46].

Lediglich eine Follow up Studie [96] befasste sich ausschließlich mit Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Plaques der thorakalen Aorta. Es wurde die Häufigkeit von zerebralen Ischämien bei nachgewiesenen Plaques dieser Region in einem Zeitraum von 2 Jahren beurteilt. Bei Patienten mit komplexen Plaques, definiert als Plaques mit einer Dicke von $\geq 5\text{mm}$ oder mit nachgewiesenen mobilen Komponenten, wiesen 53% der 43 Patienten eine Hypercholesterinämie auf. Bei Vorhandensein von Plaques mit einem Durchmesser von $< 5\text{mm}$ waren es 28% von 136 Patienten.

In einer Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2000 [34] wurde als Nebenergebnis vermehrt eine Hypercholesterinämie von über 200mg/dl bei Patienten nach durchlebtem Schlaganfall nachgewiesen. Dieses war besonders ausgeprägt bei dunkelhäutigen Patienten. Allerdings wurden auch in dieser Untersuchung verschiedene embolische Ursachen in die Studie eingeschlossen. Die gleiche Arbeitsgruppe dokumentierte eine signifikante Korrelation zwischen einer

Hypercholesterinämie von über 200mg/dl und einem Schlaganfallereignis in einer weiteren Studie gleichermaßen bei männlichen und weiblichen Patienten^[33].

Eine Untersuchung von Stone und Mitarbeitern^[129] konnte als Nebenergebnis keinen signifikanten Unterschied aufzeigen in Bezug auf die Häufigkeit einer Hypercholesterinämie von über 240mg/dl. Es wurden 3 Gruppen gebildet. Eine Gruppe wurde definiert als Patienten nach Schlaganfall und Ausschluss anderer embolischer Ursachen. Allerdings wurden auch Patienten in diese Gruppe eingeschlossen mit einer Carotisstenose von weniger als 70%. Eine weitere Gruppe wurde gebildet aus Patienten nach Schlaganfall und bekannter embolischer Ursache, die Kontrollgruppe bestand aus Personen ohne durchlebten Schlaganfall. Die beiden Studiengruppen beinhalteten jedoch mit 23 Patienten in der ersten Gruppe und 26 Personen in der zweiten Gruppe nur eine relative geringe Anzahl von Personen

Die Arbeitsgruppen um Jones^[69] und Amarenco^[3] konnten in prospektiven Fall-Kontroll-Studien mit jeweils über 200 Personen in Studien- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede feststellen in der Häufigkeit des Auftretens von Hypercholesterinämie bei Patienten mit und ohne durchlebten zerebralen Insult. Auch Weinberger und Mitarbeiter^[149] konnten bei der Untersuchung von 500 konsekutiven Patienten keine erhöhte Häufigkeit von Hypercholesterinämie (>230 mg/dl) bei Patienten beobachten, welche einen Schlaganfall erlitten hatten.

Kessler und Mitarbeiter^[74] untersuchten prospektiv 100 Patienten nach abgelaufenem zerebralen Insult. Er stellte bei Patienten mit nachgewiesenen Plaques im Aortenbogen tendenziell häufiger eine Hyperlipidämie fest (9 Patienten von 75 versus 1 Patient von 25). Auch in dieser Studie war der Unterschied nicht signifikant.

Barasch^[10] konnte in einer retrospektiven Studie tendenziell häufiger eine sogenannte Dyslipoproteinämie bei Patienten ohne durchgemachten Schlaganfall feststellen (37 Personen von 98 versus 4 Personen von 19 Patienten nach Schlaganfall). S. Sen und Mitarbeiter fanden häufiger eine Hypercholesterinämie bei Patienten mit sogenanntem „large vessel stroke“ (Infarktausmaß > 1,5cm) versus „small vessel stroke“ (Infarktausmaß < 1,5 cm) und einer transitorischen ischämischen Attacke^[124].

Cohen und Mitarbeiter^[21] näherten sich dieser Frage aus einer anderen Richtung. Sie fanden in einer Follow up Studie (siehe auch Kapitel 8.4 und 8.5) die höchste

Prävalenz von ischämischen Schlaganfällen bei Ablagerungen des Aortenbogens von 4 und mehr mm Durchmesser und vorhandenem echoarmen Kontrast. Diese echoarmen Ablagerungen wurden als kalkarme und lipidreiche Plaques gedeutet. Die Autoren konnten jedoch keine Korrelation dieser Ablagerungen mit gesteigerten Lipoproteinspiegeln feststellen, wie dies etwa Groenholdt und Mitarbeitern ^[57] für atherosklerotische Ablagerungen der Arteria carotis beschrieb.

Somit untermauert unsere Untersuchung eine bisher neue Hypothese. Es bestehen deutliche Hinweise für einen Zusammenhang von Hyperlipoproteinämie und dem Auftreten von ischämischen zerebralen Insulten, bedingt durch atherosklerotischen Ablagerungen der proximalen Aorta und des Aortenbogens. Sollte sich diese Hypothese in weiteren großen Multizenterstudien bestätigen, so würden sich therapeutische Konsequenzen für die betroffenen Patienten ergeben. In jedem Falle sollte dann bei Vorhandensein von komplexen atherosklerotischen Ablagerungen im Bereich der thorakalen Aorta eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erwogen werden.

Folgende Fragen bleiben jedoch unbeantwortet:

Korrelieren die Serum-LDL-Cholesterinspiegel mit der Ausprägung und / oder der Komplexität der atherosklerotischen Ablagerungen der Aorta oder des Aortenbogens?

Korrelieren sie somit möglicherweise mit risikoträchtigeren aortalen Ablagerungen?

Korrelieren sie mit echographisch verminderter Echogenität aortaler Plaques?

Erbringt eine Senkung des Plasma-LDL-Cholesterinspiegels einen prognostischen Benefit für Patienten mit diesen Ablagerungen?

Führt eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zu einer Regression dieser atherosklerotischen Veränderungen?

Diese Fragen müssen durch zukünftige kontrollierte Studien geklärt werden.

8.1.3 Koronare Herzkrankheit

Häufig wiesen Patienten mit fortschreitender Atherosklerose des Aortenbogens ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf ^[97]. Atherosklerotische Plaques selbst schienen Marker einer koronaren Herzkrankheit zu sein ^[28, 144]. Es fand sich bei 152 untersuchten Personen eine deutliche Korrelation von koronarangiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und dem Nachweis von atherosklerotischen Plaques im Bereich der thorakalen Aorta ^[76].

Es wurde nur in wenigen der vorliegenden Untersuchungen ein Zusammenhang von atherosklerotische Ablagerungen der thorakalen Aorta und Schlaganfällen untersucht. In der Studiengruppe unserer Untersuchung finden sich signifikant mehr Patienten, welche anamnestisch einen Herzinfarkt erlitten haben, als in der Vergleichsgruppe. Auch der größere Anteil von Patienten mit ischämietypischen Kammerendteilveränderungen in der Studiengruppe weist auf ein vermehrtes Auftreten einer koronaren Herzkrankheit in dieser Gruppe.

Kessler und Mitarbeiter ^[74] beobachteten bei vorliegenden atherosklerotischen Plaques der thorakalen Aorta häufiger eine koronare Herzkrankheit als bei Patienten ohne Plaques. Allerdings hatten alle Personen dieser Studie einen zerebralen Insult hinter sich, im Gegensatz zu den Patienten unserer Kontrollgruppe. Tunick und Mitarbeiter ^[144] analysierten 42 Patienten mit Plaques im Aortenbogen und eine Kontrollgruppe von 42 Patienten ohne Plaques über einen Zeitraum von bis 1,5 Jahren. Die Kontrollgruppe war „gematched“ nach Alter, Geschlecht und bestehender arterieller Hypertonie. Das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit korrelierte nicht mit einem embolischen Ereignis. Auch Amarenco ^[3] konnte bei Patienten mit durchgemachtem ischämischen Insult weniger häufig einen durchgemachten Myokardinfarkt in der Anamnese erheben als bei Patienten ohne dieses Ereignis (9,6% versus 22,4% von je 250 Personen).

8.1.4 Diabetes mellitus

Der Zusammenhang von Diabetes mellitus und einem ischämischen zerebralen Insult wird unterschiedlich beurteilt. In unserer Untersuchung tritt ein Diabetes mellitus signifikant häufiger in der Patientengruppe mit abgelaufenem ischämischen zerebralem Insult auf als in der Kontrollgruppe.

Auch weitere Studien dokumentierten die Prävalenz von Diabetes mellitus bei der Untersuchung des Zusammenhangs von aortalen Plaques und zerebraler Ischämie. In einer prospektive Studie von Amarenco und Mitarbeitern ^[3] wurde kein erhöhtes Auftreten von Diabetes mellitus bei Patienten mit Zustand nach einem zerebralen Insult festgestellt. Ebenso konnte in einer neueren Fall-Kontroll-Studie ^[33] mit je 152 Personen pro Gruppe keine Korrelation von Diabetes mellitus und einem Schlaganfallereignis nachgewiesen werden. Es wurden Patienten mit verschiedenen möglichen Ursachen des zerebralen Insultes zusammengefasst.

Es fand sich jedoch auch in mehreren Publikationen einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, dem Auftreten von atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta und zerebralen ischämischen Insulten.

Im Gegensatz zu den zuvor zitierten Arbeiten beobachteten Barasch et al und Di Tullio et al ein erhöhtes Auftreten von Diabetes mellitus bei Patienten mit abgelaufenem ischämischen Insult ^[10, 32]. Letzterer schloss in diese Studie nur Patienten mit abgelaufenem ischämischen Insult bekannter Genese ein ^[32]. Andere Autoren sahen eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus bei Personen mit erlittenem Schlaganfall und nachgewiesenen aortalen Plaques im Vergleich zu Patienten mit gleicher Krankheitsgeschichte ohne nachgewiesene Plaques ^[74]. Jones und Mitarbeiter ^[69] bewerteten aufgrund ihrer Daten den Faktor „Diabetes mellitus“ als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines zerebralen Insultes. Zu dem gleichen Schluss kamen die Autoren einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit je 42 Personen mit und 42 Personen ohne Nachweis von hervorstehenden Plaques der thorakalen Aorta ^[144]. Beide Gruppen wurden im Mittel 14 Monate begleitet. Bei einer weiteren prospektiven Untersuchung von 82 Patienten, welchen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorstand ^[138], erwies sich das Vorhandensein eines Diabetes mellitus neben erhöhten Homozysteinwerten, erhöhtem Alter und erhöhten LDL-Cholesterinwerten als unabhängiger Prädiktor von atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta.

8.1.5 Adipositas

In unserer Studie tritt eine Adipositas, definiert durch einen erhöhten Body-Mass-Index, signifikant häufiger in der Patientengruppe mit zerebralem ischämischen Ereignis auf als in der Kontrollgruppe.

Bei intraoperativ echokardiographierten Patienten wiesen Personen mit nachgewiesener Atherosklerose der proximalen Aorta einen durchschnittlich signifikant höheren Body-Mass-Index auf als Patienten ohne nachgewiesene Ablagerungen ^[28]. Allerdings trat dieser Faktor nicht mit erhöhter Häufigkeit nach durchgemachter zerebraler Ischämie auf. In anderen prospektiven Untersuchungen ^[3] konnten die Autoren keinen Unterschied des Body-Mass-Indexes bei Personen mit oder ohne abgelaufenem zerebralen Insult beobachten. „The french study group“ ^[133] beobachtete ebenfalls keinen Unterschied des Body-Mass-Index bei Patienten mit aortalen Plaques unterschiedlichen Durchmessers. In einer prospektiven Untersuchung von 82 Patienten, welchen ein kardiochirurgischer Eingriff bevorstand ^[138], zeigte sich keine vermehrte Übergewichtigkeit bei Personen mit oder ohne atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta.

Somit bleiben die Hinweise widersprüchlich bezüglich des Zusammenhanges des potentiellen Risikofaktors Adipositas und dem Auftreten von atherosklerotischen Plaques der thorakalen Aorta.

8.1.6 Arterielle Hypertonie

In unserer Studie sind die erhobenen arteriellen Blutdruckwerte vergleichbar in beiden Untersuchungskollektiven. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis erkannten andere Autoren den Faktor „arterielle Hypertonie“ als unabhängigen Risikofaktor für embolische Ereignisse ^[69, 98]. Weitere Arbeitsgruppen konnten den Faktor arterielle Hypertonie signifikant häufiger beobachten bei Patienten mit abgelaufenem Schlaganfall ^[3, 28, 33].

Bei nachgewiesenen Plaques der thorakalen Aorta wiesen signifikant mehr Patienten eine arterielle Hypertonie auf ^[137, 138]. Diese Untersuchungen wurden jedoch nicht bei Patienten mit nachgewiesenem Schlaganfall durchgeführt. Es handelte sich um präoperative Erhebungen.

Agmon und Mitarbeiter ^[1] untersuchten den Zusammenhang von arterieller Hypertonie und atherosklerotische Plaques der Aorta bei 581 Personen. Es handelte sich ebenfalls nicht um Schlaganfallpatienten. Arterielle Hypertonie korrelierte unabhängig mit aortaler Atherosklerose. Bei Personen mit vorhandener aortaler Atherosklerose wiederum korrelierte die arterielle Hypertonie mit komplexen aortalen Ablagerungen.

8.1.7 Nikotinabusus

Vergleichbar viele Patienten beider Gruppen unserer Studie betrieben einen Nikotinabusus. Es liegen unterschiedliche Ergebnisse anderer Studien vor, welche den Zusammenhang aortaler Plaques und zerebraler ischämischer Ereignisse untersuchten.

Di Tullio ^[33] und Mitarbeiter konnten ebenfalls in ihrer prospektiven Fall-Kontroll-Studie keine signifikante Korrelation zwischen Nikotinabusus und einem zerebralen Insult ableiten. In Erhebungen anderer Autoren wurde ein Nikotinabusus häufiger bei Patienten mit aortalen Plaques ^[74, 124] registriert. In einer weiteren Studie erhoben die Autoren den Zigarettenkonsum häufiger bei Patienten mit Plaques von einer Größe von mehr als 4mm im Vergleich zu Personen mit Plaques von einer Dicke kleiner als 4mm ^[133]. Ebenso wurden Personen mit Nikotinabusus häufiger in der Gruppe mit durchgemachtem Insult beobachtet als in der Vergleichsgruppe ^[3]. Elisabeth Jones ^[69] konnte Nikotinabusus als einen von mehreren unabhängigen Risikofaktoren für das Eintreten eines ischämischen zerebralen Insultes ermitteln.

Nikotinabusus korrelierte mit Atherosklerose der thorakalen Aorta in einer Untersuchungsgruppe, welche keine Personen mit akutem Schlaganfall eingeschlossen hatten ^[136, 138], sondern vor kardiochirurgischen Eingriffen einer transösophagealen Echokardiographie unterzogen wurden.

Zusammenfassend lassen sich einige deutliche Unterschiede bei der Verteilung der Begleiterkrankungen in unterschiedlichen klinischen Studien aufzeigen.

Am deutlichsten stellte sich in unserem selektierten Patientengut eine positive Korrelation zwischen einer Hyperlipoproteinämie und einem durchgemachten ischämischen zerebralen Insult heraus. Differierende Ergebnisse der verschiedenen

Studien lassen sich am ehesten auf die in den verschiedenen Erhebungen angewendeten unterschiedlichen Aus- und Einschlusskriterien zurückzuführen. Die meisten Autoren untersuchten ebenso wie wir nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten. Hier können nur Erhebungen größeren Umfangs zur weiterführenden Klärung beitragen.

8.2 Häufigkeit atherosklerotischer Plaques in Studiengruppe und Kontrollgruppe

In unserer Studie weisen wir signifikant häufiger atherosklerotische Plaques bei Patienten mit Zustand nach ischämischem Schlaganfall nach als bei Patienten ohne dieses Krankheitsbild (62% [Studiengruppe] versus 27% [Kontrollgruppe], $p < 0,001$). Um einer Isolierung dieses Risikofaktors näher zu kommen, schließen wir möglichst viele andere mögliche Emboliequellen aus (morphologische oder funktionelle pathologische Veränderungen des linken Vorhofs oder Ventrikels, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien, Plaques im Bereich der Arteria carotis und Arteria vertebralis).

Ferrari und Mitarbeiter ^[46] beobachteten bei Patienten, welche eine zerebrale Ischämie erlitten hatten, eine besonders hohe Inzidenz von Plaques im Bereich der thorakalen Aorta, wenn die anderen nachweisbaren Emboliequellen ausgeschlossen waren. Aortale Plaques diagnostizierten sie bei 47,7% von 118 Patienten ohne nachweisbare weitere Emboliequellen, während dieses nur bei 16,7% von 311 Personen mit nachgewiesenen weiteren Emboliequellen der Fall war.

In mehreren prospektiven Studien ^[69, 70, 144] und retrospektiven Studien ^[10] wurde von einer größeren Häufigkeit von Plaques im Bereich der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens nach erlittenem zerebralem ischämischem Insult berichtet. Jones und Barasch kamen zu der Erkenntnis, dass allein das Vorhandensein von Plaques schon einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, allerdings wiesen sie darauf hin, dass das Risiko mit ansteigender Größe ^[10] beziehungsweise mit zunehmender Oberflächenunregelmäßigkeit und zunehmenden mobilen Komponenten ^[69] anstieg. Alle Studien waren Fall-Kontroll-Studien mit Gruppengrößen von 36 bis 215 Personen. Die Gruppe um Tunick ^[144] schloss Patienten mit möglichen anderen Emboliequellen aus (außer Aortenklappenersatz). Anderen Autoren wiederum schlossen weitere Risikoquellen eines Embolus ein. Patienten, die sich einer Operation am Herzen unterzogen, wiesen zum Beispiel eine signifikant höhere intraoperative Schlaganfallsrate auf, wenn bei diesen atheromatöse Ablagerungen im Bereich des Aortenbogens vorhanden waren ^[126].

Das Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques ist weitgehend akzeptiert als Risikofaktor. Es stellt sich nun zwangsläufig die Frage, welche Aspekte der atherosklerotischen Ablagerung das Risiko eines ischämischen Insultes erhöhen.

Nimmt das Risiko mit dem Durchmesser des Plaques zu?

Beeinflussen Oberflächenunregelmäßigkeiten das Risiko?

Diesen Fragen widmen sich die Abschnitte 8.4 und 8.5.

8.3 Verteilungsmuster der atherosklerotischen Ablagerungen

Der Aortenbogen stellt neben der abdominellen Aorta einen Prädilektionsort für atherosklerotische Ablagerungen dar. Dies wurde begründet mit der komplexen Flussdynamik, bedingt durch Abgänge der großen Arterien und die Umkehr der Stromrichtung um 180 Grad in diesem Abschnitt der Aorta ^[97]. Plaques im Bereich der Aorta descendens stellten kein erhöhtes Risiko für zerebrale Embolien dar ^[98]. Die Embolierate schien jedoch zu steigen, je weiter proximal sich die Plaques befanden ^[3, 48, 69, 133]. Bei einer Untersuchung von atherosklerotischen Plaques größer oder gleich 4 mm Durchmesser wurde bei 105 Patienten ein proximo-distal ansteigender Gradient festgestellt ^[124]. Dieser Verteilungsgradient aortaler Plaques wurde von weiteren Autoren bestätigt ^[1, 69, 76, 101, 124, 132].

Montgomery und Mitarbeiter ^[99] fanden die Ablagerungen mit den deutlichsten Ausprägungen im deszendierenden Anteil der Aorta. Bei Patienten mit einer Koexistenz von koronarer Herzkrankheit und aortalen Plaques wurden in 93% der Fälle Ablagerungen im Bereich der deszendierenden Aorta und in 80% im Bereich des Aortenbogens diagnostiziert ^[76]. Nur bei 37% der Personen fanden sich Plaques in der ascendierenden Aorta. Sogenannte komplexe Plaques fanden sich vor allem in der deszendierenden Aorta und im Aortenbogen, jedoch nicht im ascendierenden Abschnitt.

In einer frühen Untersuchung ^[79, 143] fanden Tunick und Mitarbeiter häufiger atheromatöse Ablagerungen distal als proximal der sogenannten „innominate artery“ (= Truncus brachiocephalicus). Sie folgerten daraus, dass Plaques des Aortenbogens häufiger für zerebrale Insulte der linken als der rechten Hemisphäre verantwortlich sind. In ihrer Untersuchungsgruppe traten bei 33 Patienten 8 embolische Ereignisse (18%) in der rechten Hemisphäre gegenüber 31 Ereignissen (72%) in der linken Hemisphäre auf.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen ethnischer Herkunft und der Verteilung der aortalen Ablagerungen in einer afrikanisch-amerikanischen Patientengruppe festgestellt werden ^[124].

8.4 Ist die Größe des atherosklerotischen Plaques ein Risikofaktor für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte?

In unseren Untersuchungen stellen nicht komplexe atherosklerotische Ablagerungen der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens mit einem Durchmesser von ≥ 4 mm einen unabhängigen Faktor für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes dar (siehe Tabelle 2). Es treten deutlich mehr Plaques mit einer Größe von 4 mm und mehr in der Studiengruppe auf (23,7% versus 12,3%, $p < 0,01$). In Multiregressionsanalysen ergibt sich, dass die Plaquedicke einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Odds Ratio = 2,4).

Es ist uns lediglich eine andere prospektive Fall-Kontroll-Studie ^[144] bekannt, welche diesen Nachweis unter Ausschluss anderer potentieller embolischer Quellen erbrachte. Insgesamt fanden sich während der Literaturrecherche nur zwei Studien, welche dieser Fragestellung nachgingen, in denen ebenfalls andere mögliche embolische Quellen ausgeschlossen wurden. Es handelte sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ^[48] und um die genannte prospektive Fall-Kontroll-Studie ^[144].

Mehrere Autoren teilten die aortalen Ablagerungen in Durchmesser von kleiner bzw. größer als 4 mm (in einigen Fällen auch 5 mm) ein. Dieses ist am ehesten auf Amarenco ^[3] und seine Mitarbeiter zurückzuführen. Seine Arbeitsgruppe beobachtete in Multiregressionsanalysen einen prägnanten Anstieg des Ischämierisikos, wenn die Plaquedicke 4 mm überschritt (Odds Ratio stieg von < 5 auf > 13).

Leider gibt es keine standardisierte Einteilung der atheromatösen Ablagerungen nach Größe und Schweregrad. So existieren mehrere verschiedene Klassifizierungen ^[3, 48, 69, 138], welche eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander erschweren.

Mehrere prospektive echokardiographische Studien führten zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der atherosklerotischen Ablagerung einen unabhängigen Risikofaktor für zerebrale ischämische Insulte darstellt.

Tabelle 11:

Studien mit Aussage über Korrelation des Schlaganfallrisikos mit dem Durchmesser thorakalaortaler atherosklerotischen Ablagerungen, mittels transösophagealer Echokardiographie beurteilt						
Autor	Jahr	Prospektiv?	Art der Studie	Gruppengröße (Personen)	Steigt das Risiko mit der Größe der Ablagerungen?	Besonderheiten
Di Tullio ^[34]	2000	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	152 versus 152	Ja	Unterschiedliche ethnische Gruppen wurden untersucht („white“, „black“, „hispanic“), alle > 60Jahre alt
Ferrari ^[46]	1999	Ja	Follow up (22+/-10 Monate) mit aortalen Ablagerungen	129	(Ja)	Sign. Risiko bei kombiniertem Endpunkt Embolie und Tod, nicht signifikant bei Endpunkt Tod allein
Finkelhor ^[48]	1999	nein	Fall-Kontroll-Studie „Aortale Ablagerungen“ versus „keine Ablagerungen“	61 versus 41	Nein	Andere embolische Quellen wurden ausgeschlossen
Barasch ^[10]	1998	nein	Fall-Kontroll-Studie „Ablagerungen der Aortenwurzel“ versus „keine Ablagerungen“	60 versus 60	Ja	Ablagerungen der Aortenwurzel wurden beurteilt
Cohen ^[21]	1997	Ja	Follow up (2-4 Jahre) nach Schlaganfall	334	Ja	Unkalzifizierte Plaques > 4 mm wiesen größtes Risiko auf
Di Tullio ^[32]	1996	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	106 versus 114	Ja	
The French Study Group ^[133]	1996	Ja	Follow up 2-4 Jahre “Patienten mit Schlaganfall“	331	Ja	
Jones ^[69]	1995	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall/TIA“ versus „nicht Schlaganfall/TIA“)	215 versus 202	(Ja)	Ablagerungen > 5 mm und alle Ablagerungen mit Ulzeration oder mobiler Komponente wurden zusammengefasst
Amarengo ^[3]	1994	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	250 versus 250	Ja	
Mitusch ^[98]	1994	Ja	Fall-Studie ohne Kontrollgruppe	335 (111 mit Schlaganfall)	Ja	19-96 Jahre („transösophageale Echokardiographie“ mit unterschiedlichen Fragestellungen)
Tunick ^[144]	1994	Ja	Fall-Kontroll-Studie Follow-up 1 Jahr, „Patienten mit aortalen Ablagerungen“	42 versus 42	Ja	Andere mögliche embolische Quellen wurden ausgeschlossen

Nur eine prospektive Fall-Kontroll-Studie ließ sich zu dieser Fragestellung finden, in welcher andere mögliche embolische Quellen konsequent ausgeschlossen wurden [144]. Mit je 42 Patienten in Studien und Kontrollgruppe wurden relativ kleine Einheiten untersucht. Beide Gruppen wurden im Mittel 14 Monate diagnostisch begleitet. Es traten in der Studiengruppe bei 14 Personen (33%) embolische Ereignisse auf (7 zerebrale Ereignisse, 7 periphere Embolien), während in der Kontrollgruppe nur 3 Patienten (7%) Embolien erlitten, welche alle im zentralen Nervensystem auftraten.

Finkelhor und Mitarbeiter [48] konnten nicht bestätigen, dass die Plaquedicke allein einen relevanten Risikofaktor darstelle. Ihre Studiengruppe (61 Patienten) bestand ausschließlich aus Patienten mit aortalen Plaques von mehr als 4 mm Durchmesser mit eventuell zusätzlich vorhandener ulzerierender oder mobiler Komponente oder Patienten mit nachgewiesenem spontanen echokardiographischem Kontrast im Bereich der Aorta ascendens oder des Aortenbogens. Spontanechos wurden als mögliche Zeichen einer erhöhten Koagulationsneigung des Blutes (z.B. erhöhter Fibrinogenspiegel) gedeutet. Allerdings handelte es sich hier um eine retrospektive Beobachtung.

Di Tullio und Mitarbeiter [32, 34] kamen in zwei Fall-Kontroll-Studien unter anderem zu dem Resultat, dass thorakalaortale atherosklerotische Ablagerungen von 4 mm Durchmesser und mehr signifikant häufiger bei Personen nach abgelaufenem Schlaganfall auftraten (Odds Ratio von 2,4 / 2,4).

Noch deutlicher stellte sich dieses Resultat in der Untersuchung von Amarenco und Mitarbeitern [3] dar, ebenfalls eine prospektive Fall-Kontroll-Studie. Sie schlossen verschiedenste Risikofaktoren ein und ermittelten ebenfalls in Multiregressionanalysen den Durchmesser der Ablagerung als unabhängigen Risikofaktor (Odds Ratio von 9,4). Seine Arbeitsgruppe konnte zusätzlich zeigen, dass der Risikofaktor „Plaquedicke“ unabhängig war von dem Auftreten einerseits einer Arteria carotis Stenose und andererseits einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern.

Die Arbeitsgruppe „The french study of aortic plaques in stroke group“ [133] versuchte, das Risiko eines Zweitinfarktes durch Follow up Beobachtung bei Patienten nach zerebralem Insult einzuschätzen. Nach einer durchschnittlichen

Nachbeobachtungsdauer von 2,4 Jahren traten signifikant häufiger Reinfarkte bei einer Plaquegröße von mehr als 4 mm (11,9%) auf als bei Plaques mit einer Größe von 1-4 mm (3,5%). A. Cohen ^[21] aus der Arbeitsgruppe der „The french study of aortic plaques in stroke group“ beobachtete 2-4 Jahre lang 334 Patienten nach abgelaufenem Schlaganfall mit einem Alter von mehr als 60 Jahren. Auch er bestätigte die Abhängigkeit der Größe der Ablagerungen. Diese differenzierte er weiter und beobachtete ein weiter erhöhtes Risiko für echoarme Plaques > 4mm. Diese deutete er als Plaques mit fehlender Kalzifikation. Ferrari und Mitarbeiter ^[46] analysierten 129 Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Ablagerungen im Bereich der thorakalen Aorta in einem Zeitraum von 22 +/- 10 Monaten. Sie registrierten eine höhere relative Häufigkeit an embolischen Ereignissen bei Patienten mit einem Plaquesdurchmesser > 4mm, statistisch war die Differenz jedoch nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch dann, wenn die Endpunkte Schlaganfall und Tod zusammengefasst wurden.

In einer weiteren prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit recht kleiner Fallzahl (46 Patienten) konnte bei Patienten höheren Alters (72,5 +/- 8,8 Jahre) eine erhöhte Rate an transienten ischämischen Attacken bei Patienten mit aortalen Plaques mit einer Dicke von mehr als 4 mm nachgewiesen werden ^[119]. Der Nachweis erfolgte anhand erhöhter Frequenzen von bitemporal nachgewiesener „high-intensity transient signals“.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die überwiegende Anzahl der durchgeführten Studien den Durchmesser einer atherosklerotischen Ablagerung im Bereich der Aorta ascendens und des proximalen Aortenbogens als Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes bestätigte.

8.5 Erhöht das Auftreten von Ulzeration oder von mobilen Komponenten im Bereich atherosklerotischer Plaques (= komplexe Plaques) das Risiko für das Auftreten von zerebralen ischämischen Insulten?

Die individuelle Morphologie der atherosklerotischen Ablagerungen der thorakalen Aorta stellt keinen statischen Zustand dar. So konnten innerhalb eines Jahres neu aufgetretene mobile Komponenten nachgewiesen werden, in anderen Fällen stellten ehemals mobile Plaques nun feste Formationen dar^[99]. Daher erschien es sinnvoll, komplexe Komponenten und mobile Plaquebestandteile in einer gemeinsamen Risikogruppe zusammenzufassen^[97].

Die mittels transösophagealer Echokardiographie als mobile Komponenten definierten Plaquebestandteile im Bereich des Aortenbogens wurden in einigen Fallberichten intraoperativ als Thrombusmaterial analysiert^[79, 142, 101]. In einer Autopsieserie^[75] wurde bei 17 von 120 Personen aortale Thrombusablagerungen gefunden. Die Autoren fanden eine Korrelation zwischen komplexen Plaques und vorausgegangenen Embolien. Andere Autoren diagnostizierten mittels transösophagealer Echokardiographie hervorstehende Plaques des Aortenbogens, häufig mit mobilen Komponenten, bei Personen mit cholesterinhaltigen peripheren Embolien^[23, 77, 79]. Diese traten spontan oder nach Manipulation der Aorta auf. Mittels Biopsien von Haut, Muskel oder Nierenanteilen wurde das cholesterinhaltige embolische Material isoliert. Thromben schienen eher mittlere bis große Gefäße (wie Arteria cerebri media, Arteria femoralis, Arteria renalis) zu verschließen, Cholesterinkristalle bevorzugt die kleineren Arterien^[141].

In unserer Studie erweisen sich sogenannte komplexe Plaques, definiert als Ablagerungen mit Nachweis von Ulzeration und/oder mobilen Komponenten als statistisch stärkster Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insult. Der Faktor „komplexe Plaques“ stellt sich als führender unabhängiger Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 16,8 heraus. Die Odds Ratio für den Faktor „große nicht komplexe Plaques“ fällt deutlich geringer aus mit 2,4 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 12:

Studien mit Aussage über Korrelation des Schlaganfallrisikos mit Ulzeration und/oder mobiler Komponente im Bereich der thorakalaortalen atherosklerotischen Ablagerungen, mittels transösophagealer Echokardiographie beurteilt						
Autor	Jahr	Prospektiv?	Art der Studie	Gruppengröße (Personen)	Steigt das Risiko bei Ulzeration und/oder mobiler Komponente?	Besonderheiten
Di Tullio ^[34]	2000	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	152 versus 152	Ja	Unterschiedliche ethnische Gruppen wurden untersucht („white“, „black“, „hispanic“), alle > 60 Jahre alt
Ferrari ^[46]	1999	Ja	Follow up (22+/-10 Monate) mit aortalen Ablagerungen	129	Ja	Signifikantes Risiko bei kombiniertem Endpunkt Embolie und Tod, nicht signifikant Bei Endpunkt Tod allein
Finkelhor ^[48]	1999	Nein	Fall-Kontroll-Studie „Aortale Ablagerungen“ versus „keine Ablagerungen“	61 versus 41	Ja	Andere embolische Quellen wurden ausgeschlossen
Tenenbaum ^[132]	1998	Nein	Fall-Kontroll-Studie „Embolie“ versus „keine Embolie“	108 versus 461	Ja	
Cohen ^[21]	1997	Ja	Follow up (2-4 Jahre) nach Schlaganfall	334	nein	Ulzeration steigert Risiko, jedoch:Unkalzifizierte Plaques > 4 mm wiesen größtes Risiko auf
Di Tullio ^[32]	1996	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	106 versus 114	(Ja)	Gilt nur für die Untergruppe mit Alter > 60 Jahre mit ischämischem Schlaganfall ohne bis dahin erkennbare Ursache
Khatibzadeh ^[75]	1996	Nein	120 konsekutive Autopsien	120	Ja	Autopsiebefunde, keine tranösophageale Echokardiographie
Jones ^[69]	1995	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall/TIA“ versus „nicht Schlaganfall/TIA“)	215 versus 202	(Ja)	Ablagerungen > 5mm und alle Ablagerungen mit Ulzeration oder mobiler Komponente wurden zusammengefasst
Mitusch ^[98]	1994	Ja	Fall-Studie ohne Kontrollgruppe („tranösophageale Echokardiographie“ mit unterschiedlichen Fragestellungen)	335 (111 mit Schlaganfall)	Ja	19-96 Jahre
Toyoda ^[135]	1992	Ja	Studiengruppe, keine Kontrollgruppe	62	Ja	
Amarengo ^[4]	1992	Nein	Fall-Kontroll-Studie „Schlaganfall“ versus „nicht Schlaganfall“	239 versus 261	Ja	Autopsiebefunde, keine tranösophageale Echokardiographie
Karalis ^[70]	1991	Ja	Fall-Kontroll-Studie „Aortale Ablagerungen“ versus „keine Ablagerungen“	36 versus 100	(Ja)	Ablagerungen > 5 mm und alle Ablagerungen mit Ulzeration oder mobiler Komponente wurden zusammengefasst

Wir schließen in unserer Arbeit Emboliequellen eines zerebralen Insultes wie Stenosen der Arteria carotis interna oder eine absolute Arrhythmie aus, um die Aorta ascendens und den proximalen Aortenbogen als mögliche Emboliequelle weitgehend zu isolieren. In nur einer weiteren Studie, welche dieser Fragestellung nachging, wurden andere mögliche embolische Quellen ausgeschlossen. Es handelte sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ^[48].

Somit stellt unsere Untersuchung die erste prospektive Fall-Kontroll-Studie dar, welche das Risiko von „komplexen Plaques“ der proximalen Aorta und des Aortenbogens unter Ausschluss anderer Emboliequellen nachwies.

Einzelne Autoren ^[70, 72, 140] wiesen schon früh anhand klinischer Beobachtungen mit Hilfe der tranösophagealen Echokardiographie auf ein mögliches Risiko von hervorstehenden, mobilen Plaques im Bereich der proximalen Aorta und des Aortenbogens mit unregelmäßiger Oberfläche hin.

In einer eingangs erwähnten Autopsiestudie ^[4] konnten bei 239 Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in 26% der Fälle ulzerierende aortale Plaques diagnostiziert werden. Deutlich höher mit 61% war der Anteil der ulzerierten Plaques bei den Patienten, bei denen zuvor keine Infarkursache gefunden wurde. Möglicherweise vorhandenes Thrombusmaterial wurde in dieser Untersuchung möglicherweise durch Waschungs- oder Präparationsprozesse oder Lyse vor der pathologischen Untersuchung eliminiert ^[141].

Auch eine weitere Autopsiestudie führte zu einem ähnlichen Ergebnis ^[75, 97]. Bei der Analyse von 120 pathologisch anatomischen Befunden wurde mit Hilfe von multivariaten Regressionsanalysen ulzerierte Plaques des Aortenbogens sowie eine schwere Atherosklerose der ipsilateralen Arteria carotis und Vorhofflimmern als unabhängige Prädiktoren von Embolieereignissen identifiziert.

Finkelhor und Mitarbeiter ^[48] untersuchten retrospektiv 61 Personen als Studien- und 42 Patienten als Kontroll-Gruppe. Patienten mit Ulzeration oder mobilen Anteilen der aortalen Ablagerungen wiesen eine erhöhte Prävalenz von Schlaganfällen auf (Odds Ratio = 4,5). Die höchste Rate an Embolien trat jedoch auf, wenn die Ablagerungen von mehr als 4 mm Durchmesser und Plaques mit mobilen Komponenten oder Ulzeration in Kombination mit spontanem echokardiographischem Kontrast im Bereich der Aorta oder des linken Vorhofs als

eine Gruppe zusammengefasst wurden (Odds Ratio = 9,0). Dieser Kontrast wurde gedeutet als gesteigerte Koagulationsneigung des Blutes.

In einer konsekutiven Erhebung an 500 Patienten mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie ^[149] beobachteten die Autoren signifikant häufiger zerebrale Ereignisse bei sogenannten heterogenen aortalen Plaques als bei bestehenden Plaques mit homogener Oberfläche. Sie übernahmen die Einteilung der Plaques nach Amarenco ^[3] und der „The french study of aortic plaques in stroke group“ ^[133].

Eine Follow-up-Studie ^[96] befasste sich ausschließlich mit Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Plaques. Es wurde die Häufigkeit von zerebralen Ischämien bei nachgewiesenen Plaques dieser Region in einem Zeitraum von 2 Jahren beurteilt. Bei Patienten mit komplexen Plaques, definiert als Plaques mit einer Größe von ≥ 5 mm oder mit nachgewiesenen mobilen Komponenten, traten ischämische zerebrale Insulte mit einer Inzidenz von 13,7 pro 100 Personen-Jahren auf. Bei Vorhandensein von Plaques mit einem Durchmesser von < 5 mm betrug die Inzidenz lediglich 4,1 pro 100 Personen-Jahren.

Retrospektiv konnten Stone und Mitarbeiter ^[129] zeigen, dass bei Patienten mit ischämischen zerebralen Ereignissen ohne bisher erkannte Ursache vermehrt ulzerierte Plaques im Bereich der aufsteigenden Aorta zu erkennen waren. Einschränkungen dieser Studie bestanden in der recht kleinen Gruppengröße von 23 bis 57 Personen pro Gruppe und in der Tatsache der retrospektiven Erhebung.

Bei 108 Personen mit nachgewiesenen zentralen oder peripheren Embolien konnten signifikant häufiger Plaques der thorakalen Aorta mit mobilen Komponenten nachgewiesen werden als in der Vergleichsgruppe (Odds Ratio 30,1) ^[132]. Sie zeigten eine deutlich höhere Prävalenz bei einem embolischen Ereignis auf als Ablagerungen ohne mobile Anteile.

Di Tullio und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie ^[32], in welcher die Plaques etwa unserem Schema entsprechend differenziert wurden, lediglich in der Untergruppe von Personen mit einem Lebensalter von mehr als 60 Jahren mit abgelaufenem ischämischen Insult ohne bis dahin erkennbare Ursache, eine signifikant erhöhte Rate an komplexen Thromben feststellen im Vergleich zu Kontrollpersonen gleichen Alters. Die gleiche Arbeitsgruppe bestätigte in einer späteren Fall-Kontrollstudie mit je 152 Patienten die Rolle der komplexen

atherosklerotischen Plaques als unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle bei Patienten mit mehr als 60 Lebensjahren ^[34].

Die Bedeutung des höheren Lebensalters wurde schon in Amarencos ^[4] angesprochenen Autopsiestudie betont. Er und seine Mitarbeiter fanden bei Patienten mit abgelaufenem zerebralen Insult nur bei Personen mit einem Lebensalter von mehr als 60 Jahren ulzerierte Plaques im Bereich der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens.

Es konnte ebenfalls in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie bei Patienten höheren Lebensalters (72,5 +/- 8,8 Jahre) bei Vorhandensein komplexer atherosklerotischer Ablagerungen eine erhöhte Rate an transienten ischämischen Attacken nachgewiesen werden ^[119]. Es handelte sich allerdings um eine relativ geringe Fallzahl (gesamt 46 Patienten). Das Risiko von komplexen Plaques wurde anhand einer weiteren prospektiven ^[69] echokardiographischen Fall-Kontroll-Studie betont. Es wurden jedoch alle atherosklerotischen Ablagerungen mit einem Durchmesser von mehr als 4 bzw. 5 mm und Plaques mit unregelmäßiger Oberfläche zusammengefasst.

Es wurde aber auch von vereinzelt thrombusbeladenen Plaques mit embolischen Komplikationen bei Patienten jüngeren Alters berichtet ^[84].

Cohen und Mitarbeiter ermittelten zwar ein erhöhtes Risiko für Ablagerungen mit vorhandener Ulzeration. Das statistisch höchste Risiko für embolische Ereignisse bildeten jedoch in dieser Follow-up Studie Ablagerungen mit ≥ 4 mm Durchmesser mit fehlender Kalzifikation dieser Ablagerung ^[21]. Echoarme Plaques deuteten sie als lipidbeladene Ablagerungen mit fehlender Kalzifikation. Es wurden 334 Personen mit abgelaufenem zerebralen Insult über einen Zeitraum von 2 bis 4 Jahren beobachtet. Eine Vergleichsgruppe war nicht vorhanden. In dieser Erhebung ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer Hypercholesterinämie und den genannten Ablagerungen.

Die Arbeitsgruppe um Groenholdt ^[56, 57] kam zu vergleichbaren Erkenntnissen wie Cohen und Mitarbeiter ^[21]. Sie untersuchten allerdings Ablagerungen der Arteria carotis. Sie deuteten echoarme Plaques als lipidreich und mit höherer Vulnerabilität behaftet als echodichte Ablagerungen (siehe auch Kapitel 8.1.2). Die fehlende

Echodichte der Ablagerungen der Arteria carotis korrelierten mit dem histologisch erhobenen Lipidgehalt dieser Strukturen bei einer Subgruppe von Patienten mit durchgeführter Endarteriektomie der Arteria carotis. Echoarme Ablagerungen der Arteria carotis korrelierten mit einem höheren Risiko bezüglich neurologischer Ereignisse als echodichte Ablagerungen ^[18, 57, 66, 68, 128]. Im Gegensatz zu den Resultaten von Cohen ließ sich in dieser Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der Lipoproteinspiegel und der Echogenität der Ablagerungen belegen (siehe auch Kapitel 8.1.2).

In der Literatur wurde bisher kein Unterschied der Prävalenz atherosklerotischer Ablagerungen der thorakalen Aorta bei Patienten ethnisch unterschiedlicher Herkunft festgestellt. In der Erhebung von Di Tullio und Mitarbeitern ^[34] war das Schlaganfallrisiko von komplexen atherosklerotischen Plaques für alle drei eingeschlossenen ethnischen Gruppierungen in vergleichbarem Maße erhöht (white, black, hispanic). Auch in einer afrikanisch-amerikanischen Patientengruppe konnten keine Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit oder Verteilung von aortalen Ablagerungen festgestellt werden ^[124].

Es lässt sich zusammenfassen, dass atherosklerotische Plaques mit nachweisbarer Ulzeration und / oder Mobilität das Risiko eines ischämischen zerebralen Insultes erhöhen. Patienten höheren Alters sind wesentlich häufiger betroffen. Atherosklerotische Ablagerungen der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens stellen eine vergleichbar häufige embolische Ursache dar wie die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und atherosklerotische Plaques der Arteria carotis. Es gibt Hinweise, dass lipidbeladene und somit kalkarme atherosklerotische Ablagerungen ebenfalls ein erhöhtes thrombogenes Risiko aufweisen. Vor allem kommen atherosklerotische Plaques der thorakalen Aorta bei Patienten als thrombogene Quelle in Betracht, wenn häufige Ursachen wie die absolute Arrhythmie, intrakardiale Thromben oder atherosklerotische Ablagerungen der Arteria carotis interna beidseits ausgeschlossen wurden. Als diagnostisches Werkzeug sollte die transösophageale Echokardiographie bei allen Patienten mit zerebralen Ischämien unklarer Genese

eingesetzt werden. Die transösophageale Echokardiographie hat sich in der Diagnostik von thrombogenen Ablagerungen der großen intrathorakalen Arterien und des Herzens bewährt ^[22].

Prospektive Untersuchungen größeren Umfanges sollten durchgeführt werden, um diese Erkenntnisse zu untermauern.

Neben den bestehenden Grundprinzipien der Sekundärprävention ^[115]. bleiben die Fragen nach der vorteilhaftesten antikoagulatorischen Therapie von Plaques im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens zu beantworten. Es gab Hinweise, dass die Verabreichung von Warfarin die Gefahr eines Zweitinsultes drastisch reduzieren kann ^[6, 7, 39, 141]. Ebenso steht die Antwort noch offen, ob eine serumlipidsenkende Therapie einen prognostischen Benefit für Patienten mit Plaques dieser benannten Region erbringt, womöglich einen plaquestabilisierenden Effekt nach sich zieht ^[27, 30, 141].

8.6 Limitationen der Studie

Generell ist es schwierig, einem vaskulären Ereignis eine bestimmte kausale Ursache zuzuweisen, daher können wir nur versuchen, dies mit der Korrelation von Ereignis und vermuteten Risikofaktoren zu erreichen.

Eine Randomisierung sowie eine Blind- oder Doppelblind-Technik sind auf unser Patientengut nicht anwendbar, denn die Studiengruppe ist durch ein eingetretenes Ereignis (Schlaganfall) definiert. Wir wählten die Form einer Fall-Kontroll-Studie.

Im Idealfall sollte die Kontrollgruppe repräsentativ sein für die Normalbevölkerung dieser Altersgruppe (62-75Jahre). Dieses ist durch die Form der Studie kaum zu erreichen, da die Kontrollgruppe alters- und geschlechtsentsprechend ausgewählt wurde. Ebenfalls ist dieses nicht erreichbar, da wir verschiedene Ausschlusskriterien wie eine Arrhythmia absoluta oder intracardial nachgewiesene Thromben definierten, um die Emboliequellen möglichst auf Ablagerungen im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens zu beschränken.

Trotz dieser Ausschlusskriterien ist es nicht möglich, eine eindeutige Isolation des Risikofaktors Plaque zu erreichen. So sind atherosklerotische Plaques selbst Marker für eine koronare Herzkrankheit ^[45, 144] und schienen laut Tunick nicht selten mit Plaques der Arteria carotis aufzutreten. Möglicherweise sind sie somit auch ein Marker für eine Atherosklerose, die ihrerseits ein erhöhtes embolisches Risiko in sich birgt.

Wir untersuchen in unserer Studie nicht mögliche Einflüsse von Blutgerinnungsstörungen wie Hyperfibrinogenämie ^[49, 137], erhöhte Aktivität des Plasminogenaktivatorinhibitorcomplexes, Antithrombin-III-Mangel, Mangel an Protein C oder Protein S, Einflüsse der Plasmaviskosität, des Hämatokrits oder metabolische Störungen wie etwa die Homocysteinämie ^[153], welche mit einer erhöhten Schlaganfallinzidenz einhergingen ^[115].

Die Gruppengrößen limitieren ebenfalls die Aussagekraft der Studie. Es sollte daher eine Bestätigung der Ergebnisse in möglichst umfangreicher Form erfolgen, am besten in Form großer klinischer Multizenterstudien.

IX. Zusammenfassung

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir, ob atherosklerotische Ablagerungen der Aorta ascendens und des Aortenbogens einen relevanten Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen zerebralen Insultes darstellen.

Eingeschlossen in die Studiengruppe wurden Patienten mit abgelaufenem ischämischen zerebralem Insult. Dieser musste mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie nachgewiesen worden sein. Eine transösophageale Echokardiographie erfolgte innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten des Insultes. In die Kontrollgruppe wurden alters- und geschlechtsangeglichene Patienten ohne durchgemachten ischämischen Insult aufgenommen, welche aus anderen Indikationen einer transösophagealen Echokardiographie zugeführt wurden. Es wurden je 62 Patienten in die Studiengruppe und in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Ausschlusskriterien stellten alle morphologischen oder funktionellen pathologischen Veränderungen des linken Vorhofs oder Ventrikels sowie der Arteria carotis und der Arteria vertebralis dar, ebenso wie atriale oder ventrikuläre Arrhythmien. Des Weiteren bildeten ein nicht einstellbarer arterieller Hypertonus und eine Dialysepflichtigkeit Ausschlusskriterien.

Wir verglichen die Häufigkeit von aortalen atherosklerotischen Ablagerungen sowie die Größe und morphologischen Unterschiede dieser Ablagerungen.

Die Größe wurde in folgender Weise klassifiziert:

- 1.** Kleine Plaques mit einem Durchmesser von 2-3mm;
- 2.** Große und unkomplizierte Plaques mit einem Durchmesser > 4mm ohne Nachweis einer Ulzeration von Plaques und ohne Nachweis von mobilen Plaques;
- 3.** Komplexe Plaques mit Nachweis von Ulzeration von Plaques und / oder Nachweis von mobilen Plaques.

Ergänzend wurden Begleiterkrankungen erfasst, welche das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten bestimmen. Neben Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck dokumentierten wir eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum,

Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Adipositas, Niereninsuffizienz sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit. Mit Hilfe des T-Tests mit einem Konfidenzintervall von 95% wurden die Ergebnisse beider Gruppen verglichen.

Die Häufigkeit nachgewiesener aortaler Thromben war signifikant ($p < 0,001$) häufiger in der Studiengruppe (43 versus 17 Patienten entsprechend 69% versus 27%). Die Häufigkeit kleiner Thromben war statistisch vergleichbar (8 versus 7 Pat., entspr. 12,9% versus 12,1%). Große, nicht komplexe Ablagerungen (Plaques) traten signifikant ($p < 0,01$) häufiger in der Studiengruppe auf (15 versus 8 Pat., entsprechend 23,7% versus 12,9%). Komplexe Plaques beobachteten wir ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) häufiger in der Studiengruppe (20 versus 2 Pat., entsprechend 32,4% versus 2,6%). Durch Analyse mittels der logistischen Regression kristallisierten sich komplexe Plaques als stärkster unabhängiger Risikofaktor für das Eintreten eines ischämischen zerebralen Insultes in unserer Studie. Die Odds Ratio betrug 16,8 (Konfidenzintervall 5,1 – 55,7).

Im Vergleich der Begleiterkrankungen trat der eindrucksvollste Unterschied in der Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie auf. Diese betraf signifikant ($p < 0,001$) häufiger Patienten der Studiengruppe (62,9% versus 11,2%). Ebenfalls traten in der Studiengruppe signifikant häufiger ein Diabetes mellitus, Adipositas, eine koronare Herzkrankheit und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auf.

Die Studie konnte zeigen, dass atherosklerotische Ablagerungen der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen ischämischen Insulten darstellen. Dieses Risiko hängt entscheidend von der Größe und der Morphologie (Ulzeration oder mobile Plaques) ab. Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab, dass die komplexe Morphologie eines Plaques der stärkste unabhängige Risikofaktor für das Auftreten zerebraler ischämischer Insulte ist. Einen weiteren Risikofaktor stellt bei diesen Patienten das Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie dar.

In der Literatur gibt es Hinweise, dass lipidbeladene und somit kalkarme atherosklerotische Ablagerungen ebenfalls ein erhöhtes thrombogenes Risiko aufweisen.

Vor allem kommen atherosklerotische Plaques der thorakalen Aorta bei Patienten als thrombogene Quelle in Betracht, wenn häufige Ursachen wie die absolute Arrhythmie,

intrakardiale Thromben oder atherosklerotische Ablagerungen der Arteria carotis interna beidseits ausgeschlossen wurden. Als diagnostisches Werkzeug sollte die transösophageale Echokardiographie bei allen zerebralen Ischämien bis dahin unklarer Genese eingesetzt werden. Sie hat sich bewährt in der Diagnostik von thrombogenen Ablagerungen der großen intrathorakalen Arterien und des Herzens. Die therapeutische Bedeutung von HMG-CoA Reduktase Hemmern für diese Patienten sollte in weiteren Studien geklärt werden.

X. Literaturverzeichnis – alphabetisch

- 1 Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, Gentile F, Whisnat JP, Wiebers DO, Seward JB
*Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis
A population based study
Circulation 2000; 102: 2087-2093*
- 2 Alam R, Yatsu FM, Kasturi R, Bui G
*Low and high density protein metabolism in atherothrombotic brain infarction
Stroke 1992; 23 (9): 1265-1270*
- 3 Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Hommel G, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG
*Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke
N Engl J Med 1994; 331: 1474-1479*
- 4 Amarenco P, Duyckaertes C, Tzourio C, Hénin D, Bousser MG, Hauw JJ
*The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke
N Engl J Med 1992; 326: 221-225*
- 5 Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P
*Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in human
Circulation 1996; 93: 1647-1650*
- 6 Arko F, Buckley C, Baisden C, Manning L
*Mobile atheroma of the aortic arch is an underestimated source of embolization
Am J Surg 1997; 174: 737-740*
- 7 Arko FR, Fritcher S, Mettauer M, Patterson DE, Buckley CJ, Manning LG
*Mobile atheroma of the aortic arch and the risk of carotid artery disease.
Am J Surg. 1999; 178: 206-208.*
- 8 Asinger RW, Herzog CA, Dick CD
*Echocardiography in the evaluation of cardiac sources of emboli: the role of 9transthoracic echocardiography
Echocardiography 1993; 10: 373-396*
- 9 Atkins D, Psaty B, Koepsell T, Longstreth W, Larson E
*Cholesterol reduction and the risk for stroke in men: a meta-analyses of randomised, controlled trials
Ann Intern Med 1993; 119: 136-145*
- 10 Barasch E, Kaushik V, Ahn C
*Aortic sinotubular atherosclerotic debris associated with cerebral embolic events can be identified by transthoracic echocardiographie
Cardiology 1998; 90: 253-257*
- 11 Beal MF, Willaims RF, Richardson EP Jr, Fischer CM
*Cholesterol embolism as a cause of transient ischemic attacks and cerebral infarction
Neurology 1981; 31: 860-865*

- 12 Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kegan A, Ross W
Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implication of shared risk
Stroke 1994; 25: 814-820
- 13 Berlit P
Schlaganfall – Möglichkeiten der Prävention
Nervenarzt 2000; 71: 231-237
- 14 Blackshear JL, Brott TG
Transesophageal echocardiography in source-of-embolism evaluation: the search for a better therapeutic rationale
Mayo Clin Proc 1999; 74: 941-945
- 15 Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Lin CR, Lin CH, Mack WJ, Alaupovic P
Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound
Circulation 1993; 88: 20-28
- 16 Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ
Stroke, statins and cholesterol
Stroke 1997; 28: 946-950
- 17 Brickner ME, Friedmann, DB, Cigarroa, Grayburn PA
Relation of thrombus in the left atrial appendage by transesophageal echocardiography to clinical risk factors for thrombus formation..
Am J Cardiol 1994; 74: 391-393
- 18 Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ
The natural history of asymptomatic carotid artery disease.
J Vasc Surg 1993; 17: 160-169
- 19 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH
Systemic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions
Thromb Vasc Biol 1999; 19: 187-195
- 20 Byington RB, Jukema W, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini J
Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy
Pooled analyses of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program
Circulation 1995; 92: 2419-2425
- 21 Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P
Aortic plaque morphology and vascular events
Circulation 1997; 96: 3838-3841
- 22 Conti A, Innocenti R, Cagliarelli G, Sica ML
Aetiologic diagnosis of ischaemic stroke in the emergency department: relevance for triage and clinical management.
Eur J Emerg Med 2000; 7: 9-14
- 23 Coy KM, Maurer G, Goodman D, Siegel RJ
Transesophageal echocardiographic detection of aortic atheromatosis may provide clues to occult renal dysfunction in the renal dysfunction in the elderly

Am Heart J 1992; 123: 1684-1686

- 24 Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD
Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II)
Am J Cardiol 1995; 75: 455-459
- 25 Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A
Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients
Stroke 1991; 22: 727-733
- 26 Davies MR, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J
Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content
Br Heart J 1993; 69: 377-381
- 27 Davignon J, Laaksonen R
Low-density lipoprotein-independent effects of statins.
Curr Opin Lipidol 1999 Dec;10(6):543-59
- 28 Dávila-Román VG, Barzilai B, Wareing TH, Murphey SF, Schechtman KB, Kouchoukos NK
Atherosclerosis of the ascending aorta
Prevalence and role as an independent predictor of cerebrovascular events in cardiac patients
Stroke 1994; 25: 2010-2016
- 29 Delanty N, Vaughan CJ
Vascular effects of statins in stroke
Stroke 1997; 28: 2315-2320
- 30 Demchuk AM, Hess DC, Brass LM, Yatsu FM
Is cholesterol a risk factor for stroke? Yes
Arch Neurol 1999; 56: 1518-1520
- 31 Di Mascio R, Marchioli R, Vitullo F, Di Pasquale A, Cavasinni L, Tognoni G
Serum cholesterol and risk of ischemic stroke: results of a case-control study. On behalf of PROGETTO 3A Investigators.
Prev Med 1995; 24: 128-133.
- 32 Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman D, Homma S
Aortic atheromas and acute ischemic stroke: A transoesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population
Neurology 1996; 46: 1560-1566
- 33 Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma S
Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheromas
Stroke 2000; 31: 2623-2627
- 34 Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma S
Aortic atheroma morphology and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population.
Am Heart J 2000 Feb; 139(2 Pt 1): 329-336
- 35 Diener HC
Zerebrale Durchblutungsstörungen

- 36 *Dißmann R, Völler H*
Echokardiographie bei Patienten mit zerebraler Ischämie
Dt Ärzteblatt 2001; 98: A 1054-4058
- 37 *Dobs AS, Nieto FA, Szklo M, Barnes MR, Sharett AR, Ko WJ for the ARIC Study Group*
Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study
Am J Epidemiol 1999; 150: 1055-1067
- 38 *Dooms GC, Higgins CB*
The potential of magnetic resonance imaging for the evaluation of thoracic arterial diseases
J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 1088-1095
- 39 *Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ*
Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke
J Am Coll Cardiol 1998; 31(1): 134-138
- 40 *Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group*
Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia
Lancet 1998; 352: 1801-1807
- 41 *Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A.*
Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia
Circulation 1994; 89: 2519-2524
- 42 *Endres M, Laufs U*
HMG-CoA –Reduktasehemmer und Schlaganfallrisiko
Nervenarzt 1998; 69: 717-721
- 43 *Entelmann M, Sheikhzadeh A*
Thromben der Aorta als Emboliequelle
Dt Ärzteblatt 2001; 98: A 1968-1970
- 44 *Farnier M, Davignon J*
Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins.
Am J Cardiol 1998; 82 (4B): 3J-10J
- 45 *Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB*
Transoesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease
J Am Coll Cardiol 1993; 21: 144-150
- 46 *Ferrari E, Vidal R, Chevallier R, Baudouy M*
Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: Benefit of oral anticoagulants
J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1317-1322
- 47 *Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB*
Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study
Neurology 1994; 44: 1046-1050

- 48 Finkelhor RS, Youssefi ME, Lamont WE, Bahler RC
Emboic risk based on aortic atherosclerotic morphologic features and aortic spontaneous echocardiographic contrast
Am Heart J 1999; 137: 1088-1093
- 49 Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Alesic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators
Prospective study of markers of hemodynamic function with risc of ischemic stroke
Circulation 1999; 100: 736-742
- 50 Frazin L, Talano JV, Stephanidis L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM
Esophageal echocardiography
Circulation 1976; 54: 102-108
- 51 Furberg CD
Natural statins and stroke risk
Circulation 1999; 99: 185-188
- 52 Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, et al.
Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group.
Circulation 1994; 90: 1679-1687
- 53 Gohlke H, Kübler W, Madkes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G
Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen
Z Kardiol 2003; 92: 522-524
- 54 Goldstein LB, Adams R, Becker K, Fuhrberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ
Primary prevention of ischemic stroke
A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association
Stroke 2001; 32: 280-299
- 55 Gordon T, Kannel W, Castelli W, Dawber T
Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: the Framingham Study
Arch Intern Med 1981; 141: 1128-1131
- 56 Groenholdt ML
Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19 (1): 2-13
- 57 Groenholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H
Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content
Circulation 1998; 97 (1): 34-40
- 58 Grundy SM
Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy
Circulation 1998; 97: 1436-1439
- 59 Heiss G, Sharrett AR, Barneth R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C

Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC-study
Am J Epidemiol 1991; 134: 250-256

- 60 *Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH*
Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke, and total mortality
JAMA 1997; 278: 313-321
- 61 *Herrera CJ, Frazin LJ, Dau PC, DeFrino P, Stone NJ, Mehlmann DJ, Vonesh MJ, Talano JV, McPherson DD*
Atherosclerotic plaque evolution in the descending thoracic aorta in familial hypercholesterolemic patients. A transesophageal echo study.
Arterioscler Thromb 1994; 14: 1723-1729
- 62 *Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM*
HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention.
Neurology 2000 Feb 22; 54(4):790-6
- 63 *Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP*
Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial.
Ann Intern Med 1996; 124: 548-556
- 64 *Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, van de Werf F, Collen D*
Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease
Circulation 1998; 98 (15): 1487-1494
- 65 *Horowitz DR, Tuhim S, Budd J, Goldman ME*
Aortic plaque in patients with brain ischemia
Diagnosis by transoesophageal echocardiography
Neurology 1992; 42: 1602-1604
- 66 *Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, Rubba P, Bryan FA, Bond MG*
Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke.
Stroke 1995; 26: 614-619
- 67 *Iso H, Jakobs DR, Wentworth*
Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial
N Engl J Med 1989; 320: 904-910
- 68 *Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A*
Natural history of asymptomatic carotid plaque
Arch Surg 1985; 120: 1010-1012
- 69 *Jones EF, Kalman JM, Calaffiore P, Tonkin AM, Donnan GA*
Proximal aortic atheroma
An independent risk factor for cerebral ischemia
Stroke 1995; 26: 218-224
- 70 *Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor ME, Ross JJ, Mintz GS*
Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris
J Am Coll Cardiol 1991; 17: 73-78

- 71 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
Am Heart J 1996; 131: 1149-1155
- 72 Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, Ribakove G, Spencer FC, Kronzon I
Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: Experience with intraoperative transoesophageal echocardiography
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 70-77
- 73 Kegan A, Popper J, Rhoads G
Factors related to stroke incidence in Hawaiian Japanese men: The Honolulu Heart Study
Stroke 1980; 11: 14-21
- 74 Kessler C, Mitusch R, Guo Y, Rosengart A, Sheikhzadeh A
Embolism from the aortic arch in patients with cerebral ischemia
Thromb Res 1996; 84: 145-155
- 75 Khatibzadeh M, Mitusch R, Stierle U, Gromoll B, Sheikhzadeh A
Aortic stherosclerotic plaques as a source of systemic embolisation
J Am Coll Cardiol 1996; 27: 664-669
- 76 Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren A
Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease
Am J Cardiol 1997; 79: 23-27
- 77 Koppang JR, Nanda NC, Coghlan C, Sanyal R
Histologically confirmed cholesterol atheroemboli with identification of the source by the transesophageal echocardiography
Echocardiography 1992; 9: 379-383
- 78 Kostner KM, Kostner GM
Cholesterinsenkung 1998
Cholesterinsynthese-Hemmer im Vergleich
Wien Med Wochenschr 1998; 110/18: 625-630
- 79 Kronzon I, Tunick PA
Atheromateous disease of the thoracic aorta: Pathology and clinical implications
Ann Intern Med 1997; 126: 629-37
- 80 Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D
Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction
Circulation 1995; 92: 3172-3177
- 81 Lambertz H, Lethen H
Transösophagele Echokardiographie
Lehratlas zur Untersuchungstechnik und sicheren Befundinterpretation
Thieme Verlag; 2000

- 82 Landau WM
Is cholesterol a risk factor for stroke? No
Arch Neurol 1999; 56: 1521-1524
- 83 Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GY
Association of atherogenetic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis
QJM 1998; 91 (5): 345-351
- 84 Leperche T, Laurian TC, Roudaut R, Steg PG
Mobile thrombosis of the aortic arch without aortic debris
A transoesophageal echocardiographic finding associated with unexplained arterial embolism
Circulation 1997; 96: 288-294
- 85 Lewis SJ, Moyle LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E, for the CARE Investigators
Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: Results of the cholesterol and recurrent events (CARE) trial
Ann Intern Med 1998; 129: 681-689
- 86 Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL
Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase
85J Biol Chem 1995; 270: 319-324
- 87 Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J
Influence of total Cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study
Br Med J 1994; 309: 11-15
- 88 Lown B, Wolf M
Approaches to sudden death from coronary heart disease
Circ 1971; 44: 130-142
- 89 MAAS Investigators
Effect of simvastatin on coronary atheromas: A multicentre antiatheroma study
Lancet 1994; 344: 633-638
- 90 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H
Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group
Circulation 1998; 97: 1784-1790
- 91 Marx P, Schmacher HC, Hartmann A, Blum S, Schultheiß HP, Völler H, Dißmann R, Mast H
Diagnostischer Gewinn durch transthorakale und transösophageale Echokardiographie bei akutem ischämischem Insult
Fortschr Neurol Psychiatr 1996; 64(8): 307-311
- 92 Masuhr FM, Neumann M
Neurologie, 2. Auflage
Duale Reihe, Hippokratesverlag 1992: 350-368

- 93 Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, Michishige H, Tanaka N, Okuda F, Kusukawa R
Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta--the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions.
Jpn Circ J 1992; 56: 592-602
- 94 Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, Kochsiek K
Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets
Ann Hematol 1992; 64: 196-201
- 95 McNamara RL, Lima JAC, Whelton PK, Powe NR
Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis
Ann Intern Med 1997; 127: 775-787
- 96 Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle U, Kessler C, Sheikhzadeh A
Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis.
Stroke. 1997;28:36-39.
- 97 Mitusch R, Stierle U, Sheikhzadeh A
Die Atherosklerose der Aorta als Quelle arterieller Embolien
Z Kardiol 1998; 87: 789-796
- 98 Mitusch R, Stierle U, Tepe U, Kummer-Kloess D, Kessler C, Sheikhzadeh A
Systemic embolism in aortic arch atheromas
Eur Heart J 1994; 15: 1373-1380
- 99 Montgomery DH, Ververis JJ, McGorisk G, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR
Natural history of severe atheromatous disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study.
J Am Coll Cardiol. 1996; 27(1): 95-101.
- 100 Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH
Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types
Biochim Biophys Acta 1997; 1345: 259-268
- 101 Nihoyannopoulos P, Joshi J, Athanasopoulos G, Oakley CM
Detection of atherosclerotic lesions in the aorta by transoesophageal echocardiography
Am J Cardiol 1993; 71: 1208-1212
- 102 Nishino M, Ito T, Yasuno M, Kuryu T, Yamada Y, Abe H, Hori M, Kamada T
Serum lipoprotein (a) as a risk factor for thoracic aortic atherosclerosis in subjects aged > 40 years.
Am J Cardiol 1993; 72: 227-229
- 103 Nishino M, Masugata H, Yamada Y, Abe H, Hori M, Kamada T
Evaluation of thoracic aortic atherosclerosis by transoesophageal echocardiography
Am Heart J 1994; 127: 336-344
- 104 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SKJ

Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults
N Engl J Med 1999; 340: 14-22

- 105** O'Brien PJ, Thiemann DR, McNamara RL, Roberts JW, Raska K, Oppenheimer SM, Lima JAC
Usefulness of transesophageal echocardiography in predicting mortality and morbidity in stroke patients without clinically known sources of embolus
Am J Cardiol 1998; 81(9): 1144-1151
- 106** O'Driscoll G, Green D, Taylor RR
Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month
Circulation 1997; 95: 1126-1131
- 107** Oliver MF
Cholesterol and strokes. Cholesterol lowering is indicated for strokes due to carotid atheroma
BMJ 2000 Feb 19;320(7233):459-60
- 108** Pearson AC
Transthoracic echocardiography versus transesophageal echocardiography in detecting cardiac sources of embolism.
Echocardiography 1993; 10: 397-403
- 109** Pitsovas CE, Aggeli KI, Barbetseas JD, Skoumas IN, Lambrou SG, Frogoudaki AA, Stefanadis CI, Toutouzas PK
Effects of pravastatin on thoracic aortic atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.
Am J Cardiol 1998; 82: 1484-1488
- 110** Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Braunwald E for the CARE Investigators
Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin
The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study
Circulation 1999; 99: 216-223
- 111** Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Sit TW, de Jong G, Roeland JRTC
Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks
Stroke 1990; 21: 560-565
- 112** Prospective Studies Collaboration
Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 45 000 people in 45 prospective cohorts
Lancet 1995; 346: 1647-1653
- 113** Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E
Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators
Circulation 1999; 100: 230-235
- 114** Ringelstein EB, Henningsen H
Primärprävention des Schlaganfalls
Dt Ärztebl 2001; 98: A 323-328
- 115** Ringelstein EB, Nabavi D

Long-term prevention of ischaemic stroke and stroke recurrence
Thromb Res 2000; 98(3): 83-96

- 116** Rosenson RS, Tangney CC
Antiatherothrombotic properties of statins
Implications for cardiovascular event reduction
JAMA 1998; 279: 1643-1650
- 117** Ross SD, Allen IE, Connely JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D
Clinical outcomes in statin treatment trials. A meta-analyses
Arch Intern Med 1999; 159: 1793-1802
- 118** Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J
Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol
N Engl J Med 1999; 341 (6): 410-418
- 119** Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, Sacco RL
Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients.
Stroke 1999 Dec; 30(12): 2683-2686
- 120** Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier CB, Price TR, Wolf PA
Infarcts of undetermined cause; the NINCDS Stroke Data Bank
Ann Neurol 1989; 25: 382-390
- 121** Sacks FM, Pfeffer MA, Moyle LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels
N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009
- 122** Scandinavian Simvastatin Survival Study Group
Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
Lancet 1994; 344: 1383-1389
- 123** Schlüter M
Transoesophageal cross-sectional echocardiographie with a phased array transducer system. Technique and initial clinical results
Br Heart J 1982; 48: 67-72
- 124** Sen S, Wu K, McNamara R, Lima J, Piantadosi S, Oppenheimer SM
Distribution, severity and risk factors for aortic atherosclerosis in cerebral ischemia.
Cerebrovasc Dis 2000; 10(2): 102-109
- 125** Seward JB, Khanderia BK, Oh JK, Abel MD, Hughes RW, Edwards WD, Nichols BA, Freeman WK, Tajik AJ
Transesophageal echocardiography; technique, anatomic correlations, implementation and clinical applications
Mayo Clin Proc 1988; 63:649-680
- 126** Soloway HB, Aronson SM
Atheromatous emboli to central nervous system
Arch Pathol 1964; 11: 657-667

- 127 Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger MS, Marschall K, Shah A, Grossi E, Kronzon I
Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy
Am Heart J 1999; 138: 746-452
- 128 Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, Hunter WJ
Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits.
Surgery 1988; 104: 652-560
- 129 Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Coreti M, Sample C, Price TR, Plomick GD
Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: A multiplane transoesophageal echocardiographic study
Am Heart J 1995; 130: 105-108
- 130 Sturgill BC, Netzký MG
Cerebral infarction by atheromatous emboli
Arch Neurol 1963; 76: 185-196
- 131 Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R
Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community
Stroke 1982; 13: 62-73
- 132 Tenenbaum A, Fisman EZ, Schneiderman J, Stroh CI, Shemesh J, Schwammenthal E, Vered Z, Motro M
Disrupted mobile aortic plaques are a major risk factor for systemic embolism in the elderly
Cardiology 1998; 89(4): 246-251
- 133 *The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group*
Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke
N Engl J Med 1996; 334: 1216-1221
- 134 *The long-term intervention with pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group*
Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels
N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357
- 135 Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, Yamaguchi T
Aortogenetic embolic stroke: A transoesophageal echocardiographic approach
Stroke 1992; 23: 1056-1061
- 136 Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW
Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease
N Engl J Med 1995; 332: 481-487

- 137 Tribouilloy C, Peltier M, Colas L, Senni M, Ganry O, Rey JL, Lesbre JP
Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis
Am J Cardiol 1998; 81: 321-326
- 138 Tribouilloy CM, Peltier M, Iannetta Peltier MC, Trojette F, Andrerjak M, Lesbre JPM
Plasma homocysteine and severity of thoracic aortic atherosclerosis
Chest 2000; 118: 1685-1689
- 139 Tunick PA, Krinsky GA, Lee VS, Kronzon I
Diagnostic imaging of thoracic aortic atherosclerosis
AJR Am J Roentgenol 2000 Apr; 174(4):1119-25
- 140 Tunick PA, Kronzon I
Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolisation; a new finding by transesophageal echocardiography
Am Heart J 1990; 120: 658-660
- 141 Tunick PA, Kronzon I
Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update.
J Am Coll Cardiol 2000; 35(3): 545-554. Review
- 142 Tunick PA, Lackner H, Katz ES, Culliford AT, Giangola G, Kronzon I
Multiple emboli from a large aortic arch thrombus in a patient with thrombotic diathesis
Am Heart J 1992; 124: 239-241
- 143 Tunick PA, Perez JL, Kronzon I
Protruding atheromas in the aortic aorta and systemic embolization
Ann Intern Med 1991; 115: 423-427
- 144 Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I
High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: A Prospective Study
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1085-1090
- 145 van Mil AHM, Westendorp RGJ, Bollen ELE, Lagaay AM, Blauw GJ
HMG-CoA Reductase Inhibitors in the prevention of stroke
Drugs 2000; 59: 1-6
- 146 Vaughan CJ, Delanty N
Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke
Stroke 1999; 30: 1969-1973
- 147 Vaughan CJ, Gotto Jr. AM, Basson CT
The evolving role of statins in the management of atherosclerosis
J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1-10
- 148 Völler H, Dißmann R, Schröder K, Horstkotte D, Eule A, Wegscheider K, Mast H, Marx P, Schultheiß HP
Potentielle Emboliequellen im transösophagealem Echokardiogramm-Prognaostische Bedeutung bei Patienten mit zerebralen Ischämien
Z Kardiol 1996; 85(3): 204-213
- 149 Weinberger J, Papamitsakis N, Newfield A, Godbold J, Goldman M
Plaque morphology correlates with cerebrovascular symptoms in patients with complex aortic arch plaque

Arch Neurol 2000 Jan; 57(1): 81-84

- 150** *West of Scotland Coronary prevention Study Group*
Influence of Pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)
Circulation 1998; 97: 1440-1445
- 151** *White RD, Doms CG, Higgins CB*
Advances in imaging thoracic aortic disease
Invest Radiol 1986; 21: 761-778
- 152** *Winter WJ*
Atheromatous emboli: a cause of cerebral infarction
Arch Pathol 1957; 64: 137-142
- 153** *Yoo JH, Chung CS, Kang SS*
Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis
Stroke 1998 Dec; 29(12): 2478-2483
- 154** *Zenker G, Erbel R, Kramer G, Mohr-Kahaly S, Drexler M, Hamoncourt K, Meyer J*
Transesophageal two-dimensional echocardiography in young patients with cerebral ischemic events
Stroke 1988; 19: 345-348

XI. Danksagung

Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. Schannwell gilt mein besonderer Dank für ihre wertvolle, geduldige und kritische Betreuung der Dissertation.

Meiner lieben Familie danke ich sehr, die mir die Zeit und die emotionale Unterstützung gab zur Fertigstellung dieser Arbeit.

XII. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Andreas Hampf
Geburtsdatum: 09.11.1967
Geburtsort: Duisburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, ein Sohn

Schulbildung:

1973-1978: Grundschule Gestfeld, Kamp-Lintfort
1978-1987 Städtisches Gymnasium Kamp-Lintfort

Grundwehrdienst:

1987-1988 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Giebelstadt und Rheine

Beruflicher Werdegang:

1988 - 1995 Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
01.12.1995 Arzt im Praktikum; Anästhesiologische
- 19.05.1996 Gemeinschaftspraxis Krefeld; Leiter: Drs. med. Krätzschar,
Will, Flachsenberg-Haep und Pirschel
20.05.1996 Arzt im Praktikum; Evangelisches Krankenhaus Bethesda in
Duisburg; Anästhesie und Intensivmedizin;
- 31.05.1997 Chefarzt Dr. med. E. Rink
01.07.1997 Assistenzarzt; St. Bernhard-Hospital in Kamp-Lintfort;
Anästhesie und Intensivmedizin;
- 31.12.1999 Chefarzt Dr. H.-J. Drechsler
01.01.2000 Assistenzarzt; Johanniter Krankenhaus in Duisburg-
Rheinhausen; Anästhesie und Intensivmedizin;
- 31.03.2001 Chefarzt K. L. Tio
Seit 01.04.2001 Assistenzarzt; St. Josef Krankenhaus in Moers;
Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie;
Chefarzt Dr. med. Th. Ziegenfuss
Seit 2001 Facharzt für Anästhesie
Seit 2004 Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie

September 2005