

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

CardioVasculären Centrum Sankt Katharinen, Frankfurt  
Leiter: Prof. Dr. med. H. Sievert

**Proximale Okklusion als Embolieprotektion bei der Carotis interna  
Stentimplantation – perioperative und mittelfristige Ergebnisse**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Kasja Friederike Rabe  
aus Bremen

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. H. Sievert

Koreferent: Prof. Dr. med. F. Zanella

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 2007

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2. Methoden</b>	<b>12</b>
2.1. Indikationen zur Carotis Angioplastie und Stentimplantation	12
2.2. Beschreibung des Parodi Anti-Embolie Systems	13
2.3. Durchführung der Angioplastie und Stentimplantation	15
2.4. Klinisches Protokoll und bildgebende Verfahren	19
2.4.1. Klinische Untersuchungen	19
2.4.2. Nachbefragungen	20
2.5. Definitionen	21
2.6. Statistik	22
<b>3. Patienten</b>	<b>24</b>
3.1. Patientencharakteristik	24
3.2. Gefäßstatus	28
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1. Akute Ergebnisse	30
4.1.1. Technische Ergebnisse	30
4.1.2. Transiente neurologische Symptome	34
4.1.2.1. Fallbeschreibungen	36
4.1.3. Ergebnisse der zerebralen Bildgebung	39
4.2. Subakute Ergebnisse	40
4.2.1. Vaskuläre Komplikationen	40
4.2.2. Neurologische Komplikationen/Todesfälle	40

	Seite
4.2.2.1. Fallbeschreibungen	41
4.2.3. Myokardinfarkte	42
4.3. Mittelfristige Ergebnisse	42
4.3.1. Follow-up	42
4.3.2. Mittelfristige Komplikationen	44
4.3.2.1. Fallbeschreibungen	46
4.3.3. Rezidivstenosen	47
<b>5. Diskussion</b>	<b>48</b>
5.1. Akuter und subakuter Erfolg der Carotis Angioplastie und Stentimplantation im Vergleich zur Carotis Thrombendarterektomie	48
5.1.1. Einleitung	48
5.1.2. Randomisierte Studien (Thrombendarterektomie versus medikamentöse Behandlung)	49
5.1.2.1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)	49
5.1.2.2. European Carotid Surgery Trial (ECST)	50
5.1.2.3. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)	50
5.1.2.4. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)	51
5.1.2.5. Ergebnisse der Carotis Thrombendarterektomie bei Hochrisiko-Patienten	51

	Seite
5.1.3. Randomisierte Studien (Thrombendarterektomie versus Carotis Angioplastie) und klinische Serien	52
5.1.3.1. Einleitung	52
5.1.3.2. Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)	53
5.1.3.3. Der "stopped trial"	54
5.1.3.4. Carotid Angioplasty and Stenting Versus Carotid Endarterectomy: Randomized Trial in a Community Hospital	54
5.1.3.5. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE)	54
5.1.3.6. Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy (SPACE)	55
5.1.3.7. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis (EVA-3S)	56
5.1.3.8. Klinische Serien der Carotis Angioplastie	56
5.1.4. Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs	57
5.1.5. Zerebrale Protektionssysteme	57
5.2. Mittelfristige und Langzeit-Ergebnisse	62
5.3. Rezidivstenosen	63

	Seite
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>7. Abstracts</b>	<b>67</b>
7.1. Deutsches Abstract	67
7.2. Englischs Abstract	69
<b>8. Literatur</b>	<b>70</b>
<b>9. Abkürzungen</b>	<b>80</b>
<b>10. Anhang</b>	<b>82</b>
10.1.    Veröffentlichungen zum Thema der Arbeit	82
10.2.    Danksagung	84
10.3.    Lebenslauf	85
10.4.    Schriftliche Erklärung	86

## 1. Einleitung

Rund 150 bis 200 000 Menschen in Deutschland erleiden jährlich einen Schlaganfall. Es ist die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Behinderungen in den westlichen Industrienationen. Insgesamt sind in Deutschland rund 500 000 Menschen von den Folgen eines Schlaganfalls betroffen. [1]

Dabei haben mehrere epidemiologische Studien gezeigt, dass ischämische Ereignisse etwa vierfach so häufig auftreten wie intrazerebrale Blutungen. [2] Darüber hinaus steigt die Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls mit dem Alter erheblich an (33 % bei Patienten unter 45 Jahre und 80 % bei Patienten über 50 Jahre). [2] Ischämische Schlaganfälle werden zu einem großen Teil durch Stenosen der hirnversorgenden Arterien verursacht. Diese beeinträchtigen zum einen hämodynamisch die Blutversorgung des Gehirns, zum anderen können sich an ihnen Thromben bilden, die in das Gehirn embolisieren. [3] Etwa 20 - 30 % aller ischämischen Insulte gehen auf eine atherosklerotische Verengung der Arteria carotis interna (ACI) zurück. [4]

Die Vorgehensweise bei einer Carotis-Stenose wird kontrovers diskutiert. [5] Bereits 1954 führte Eastcott in den USA erstmals ein operatives Verfahren, die Thrombendarterektomie (TEA), zur Behandlung einer Carotis-Stenose durch. [6] Erste Studien mussten wegen der hohen Morbidität und Mortalität vorzeitig beendet werden. [7,8] Erst 1991 konnte mit dem „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) [9] gezeigt werden, dass die Operation einer mindestens 50%igen Carotis-Stenose im Vergleich zur medikamentösen Behandlung

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

bei Patienten, die bereits ein ipsilaterales neurologisches Ereignis erlitten hatten, einen prophylaktischen Effekt hat. In dem erst kürzlich veröffentlichten „Asymptomatic Carotid Surgery Trial“ (ACST-Studie) [10] profitierten auch asymptomatische Patienten mit einer hochgradigen Carotis-Stenose (>70 %) von einer operativen Desobliteration. Voraussetzung für den Nutzen der Operation ist nach den Ergebnissen der NASCET und der Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study (ACAS) [11] eine Komplikationsrate von höchstens 6 % (symptomatische Patienten) bzw. höchstens 3 % (asymptomatische Patienten) in den behandelnden Zentren. [12]

Als Komplikationen der Operation sind unter anderem Hirnnervendefekte, Nachblutungen, Wundinfekte und Aneurysmabildungen sowie allgemeine Komplikationen wie Myokardinfarkt oder respiratorische Insuffizienz beschrieben. [13] Das Risiko, einen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach der Operation zu erleiden, liegt in aktuellen Untersuchungen zwischen 2,3 % [11] (asymptomatische Patienten) und 7,5 % [14] (symptomatische Patienten). Lähmungen der Hirnnerven IX, XI und XII treten in 7,6 % bis 12,5 %, Wundkomplikationen in 9,3 % auf. [15-17]

1964 wurde erstmalig die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) von Dotter und Judkins beschrieben. [18] 1977 wurde von Grüntzig ein stenosiertes Koronargefäß bei einem Menschen dilatiert. [19] Zwischen 1977 und 1979 fanden erste Angioplastien der ACI anhand von Tiermodellen statt. [20,21]

Nachdem sich perkutane Katheterverfahren erfolgreich bei koronaren, renalen und peripheren Stenosen einsetzen ließen, wurde 1979 erstmals eine PTA der Arteria carotis bei einer 32-jährigen Patientin mit fibromuskulärer Dysplasie von Mathias



Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

durchgeführt. Im selben Jahr dilatierte Kerber, 1980 dann Mathias eine atherosklerotische Stenose der ACI. [22,23]

Bisher gibt es wenige randomisierte Studien, die die Carotis PTA und Stentimplantation (CAS) mit der operativen Behandlung vergleichen. Dazu zählen folgende Studien: Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) [24], the „stopped trial“ von Naylor [25], zwei Studien in einem kleineren Krankenhaus (Brooks) [26,27], die SAPPHIRE-Studie (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) [28] und die EVA-3S Studie (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis) [29]. Diese zeigen ähnliche neurologische Komplikationsraten in beiden Verfahren, wobei Hochrisiko-Patienten eher von einer Katheterbehandlung zu profitieren scheinen. Industrie gesponserte Studien und größere klinische Serien weisen darauf hin, dass die CAS eine Alternative zur Operation darstellen kann.

Eine objektive Beurteilung, um eine für den Patienten optimale Vorgehensweise zu definieren, wurde durch die Ergebnisse der „Stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid versus endarterectomy“ (SPACE) Studie erhofft. [30] Inzwischen ist die Studie aufgrund von geringen Einschlussraten vorzeitig beendet worden. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Auswertung des primären Endpunktes (ipsilateraler Schlaganfall und Tod), womit die Gleichwertigkeit der CAS gegenüber der TEA nicht bewiesen ist. [31] Die Publikation der Ergebnisse steht noch aus.

Derzeit wird die Gleichstellung der CAS mit der TEA in der Behandlung von risikoarmen Patienten diskutiert. Auch über langfristige Ergebnisse gibt es noch keine zuverlässigen Studien.

Vorteile der Angioplastie liegen in der Vermeidung einer größeren Operationswunde und der Durchführung in Lokalanästhesie. Komplikationen wie Hirnnervenlähmungen sowie sichtbare Narben können hierdurch vermieden werden. Mit dieser Methode können auch Menschen mit einem erhöhten Operationsrisiko behandelt werden. Die ambulante Durchführbarkeit ermöglicht einen kürzeren Krankenhausaufenthalt.

Komplikationen der CAS stellen lokale Hämatom, Infektionen und die Ausbildung von Pseudoaneurysmen im Bereich der Punktionsstelle dar. [32,33]

Der größte limitierende Faktor besteht in der Gefahr der Embolisation durch sich während des Eingriffs ablösende Mikroembolie, resultierend in neurologische Komplikationen. [34-39] Aus diesem Grund wurden zerebrale Protektionssysteme (ZPS) entwickelt. Wie in einigen klinischen Studien gezeigt wurde, können diese periprozedurale Komplikationen reduzieren. [40-44] Randomisierte Studien sind bislang nicht durchgeführt worden.

Bei der Carotis Angioplastie wird ein Katheter in Seldinger Technik meistens über die Arteria femoralis, seltener auch über die Arteria brachialis, in die Arteria carotis communis (ACC) eingeführt. Nach einer Darstellung der Läsion mittels Kontrastmittel wird der diagnostische Katheter gegen eine lange Schleuse oder einen größeren Katheter ausgetauscht. Anschließend wird ein ZPS eingesetzt. Dafür wird die Stenose

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

mit einem Führungsdraht sondiert, über den das System vorgeschoben wird, wenn ein distales ZPS (Filter oder Ballon) eingesetzt wird.

Dann wird ein selbst expandierender Stent in die Stenose eingesetzt, der durch einen Ballonkatheter nachdilatiert wird. In einigen Zentren wird vor der Stentimplantation eine Vordilatation mit einem Ballonkatheter durchgeführt.

Nach erfolgreicher Angioplastie werden Stent- und Ballonkatheter und das ZPS wieder entfernt. Abschließend wird eine Angiographie der extra- und intrakraniellen Gefäße durchgeführt.

Der erste Stent wurde 1989 eingesetzt. [45] Inzwischen werden Stents routinemäßig verwendet. Sie sollen durch Fixation des Plaquematerials und andauernde Dehnung das Risiko kurz- und längerfristiger Rezidivstenosen reduzieren. Die folgende Abheilung des Atheroms durch Intimaproliferation verhindert dabei Thromboembolien. [46] Anfänglich wurden Stents eingesetzt, die mit einem Ballon aufgedehnt werden mussten. Inzwischen wurden diese weitgehend von selbst expandierenden Stents aus Nitinol (Metalllegierung aus Nickel und Titan) abgelöst.

Die ZPS sind innerhalb der letzten fünf Jahre kontinuierlich verbessert worden und werden inzwischen in vielen Krankenhäusern standardmäßig beim endovaskulären Eingriff eingesetzt.

Immer noch gibt es Einschränkungen bei der Verwendung der verschiedenen Systeme. Anatomische Gegebenheiten können das Einsetzen einiger Systeme erschweren oder verhindern. Deshalb besteht weiterhin der Bedarf, die Sicherheit, Effektivität und die Benutzerfreundlichkeit zu verbessern.

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Ein neues Konzept der zerebralen Protektion besteht in der Umkehr des Blutflusses (retrograd) in der ACI. Dieses wird durch proximale Okklusionsballons in der ACC und Arteria carotis externa (ACE) sowie einem extrakorporalen arteriovenösen Shunt mit einem Blutfilter erreicht. Diese Technologie wird mit dem Parodi Anti-Embolie System (PAES, ArteriA Medical Science, San Francisco, CA) verwirklicht.

Erste Erfahrungen mit dem PAES wurden im Jahr 2000 [47], 2002 [48] und 2005 [49] veröffentlicht.

Ähnlich konzipiert ist das MO.MA Cerebral Protection Device (Invatec, Roncadell, Italien). Hierbei kommt es zu einer Stagnation des Blutflusses ebenfalls durch proximale Okklusionsballons. Intermittierend kann das Blut retrograd mit einer Spritze durch den Katheter abgesaugt werden.

In der vorliegenden Arbeit werden die perioperativen und mittelfristigen Ergebnisse der CAS unter zerebraler Protektion mit dem Parodi Anti-Embolie System bei 56 Patienten beschrieben.

## **2. Methoden**

### **2.1. Indikationen zur Carotis Angioplastie und Stentimplantation**

Eine Carotis Angioplastie und Stentimplantation wurde bei Patienten mit Stenosen der Arteria carotis interna durchgeführt. Anlehnend an die Ergebnisse der NASCET- und ACAS-Studien wurden symptomatische Patienten ab einem Stenosegrad von 50 % und asymptomatische Patienten ab einem Stenosegrad von 70 % behandelt. Patienten mit Verschlüssen der ACC oder ACI wurden nicht eingeschlossen.

Die Indikation für die Einsetzung des PAES wurde gestellt, wenn die Patienten die Einschlusskriterien anderer Studien nicht erfüllten. Als besonders geeignet wurde das PAES bei Patienten mit hochgradigen Stenosen, stark elongierter ACI oder einem sichtbaren Thrombus im Gefäß empfunden. Bei Patienten mit stark stenosierter oder verschlossener ACE wurde das PAES dem MO.MA System vorgezogen, weil im Gegensatz zum MO.MA System hierbei der ACE-Okklusionsballon getrennt vom ACC-Ballon eingesetzt werden kann.

Höhergradige periphere Verschlusskrankheit der Iliakalgefäße stellte eine relative Kontraindikation dar, weil der Durchmesser der für das ZPS nötigen Schleuse relativ hoch ist. Weil eine Patientin mit einem kontralateralen Verschluss der ACI das PAES nicht tolerierte, wurde darauf folgend bei Patienten mit dieser Gefäßkonstellation ein Filtersystem eingesetzt.

## **2.2. Beschreibung des Parodi Anti-Embolie Systems**

Das PAES besteht aus drei Komponenten. (Abbildung 2.1)

1. Der Führungskatheter (9.5 French (F), Länge: 90 cm) des PAES wird über einen „stiff-wire“ in der ACC platziert. An seiner Spitze sitzt ein atraumatischer Okklusionsballon, der die ACC verschließt. Über diesen Katheter werden Stentsysteme und Dilatationsballons eingeführt. (Abbildung 2.2)
2. Um einen retrograden Blutfluss von der ACE in die ACI zu verhindern, verschließt ein zweiter weicher, atraumatischer Okklusionsballon, der an einem Führungsdraht (0,019 inch) befestigt ist, die ACE. (Abbildung 2.2) Der Führungsdraht wird durch den Führungskatheter eingeführt.
3. Das proximale Ende des Führungskatheters ist über einen arteriovenösen Shunt mit einem extrakorporalen Blutfilter (Porengröße 180 Mikrometer) mit der ipsilateralen oder kontralateralen Vena femoralis über eine 6 F Schleuse verbunden. (Abbildung 2.3) Nach Öffnung eines Vierwegehahns entsteht ein retrograder Blutfluss aus der kontralateralen ACI über den Circulus arteriosus Willisii infolge des Druckunterschiedes zwischen der ACI und dem venösen System. (Abbildung 2.4)

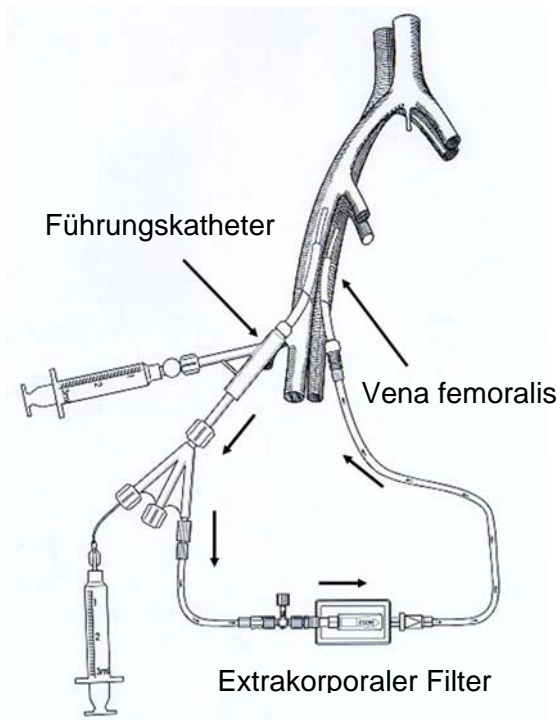


Abbildung 2.1: Das Parodi Anti-Embolie System; extrakorporaler Anteil

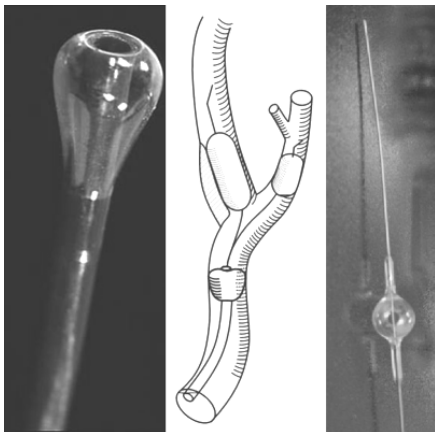


Abbildung 2.2: a – Okklusionsballon der ACC; b – Okklusionsballons in der ACC und ACE; Dilatationsballon in der ACI; c – Okklusionsballon der ACE

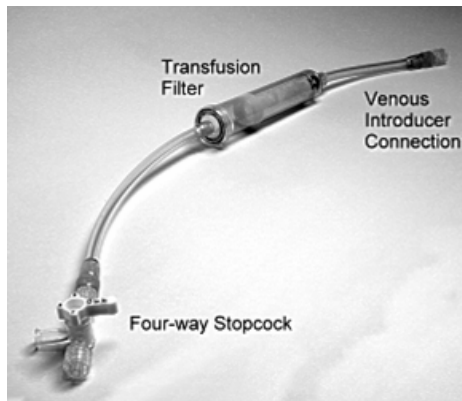


Abbildung 2.3: extrakorporaler Filter (Vierwegehahn; Blutfilter; Verbindungsstück an die venöse Schleuse)



Abbildung 2.4: a – Okklusionsballon nicht gefüllt; antegrader Blutfluss; b – Okklusionsballon in der ACC gefüllt; dadurch Blutfluss von der ACE in die ACI; c – Okklusionsballons in der ACC und ACE gefüllt; dadurch retrograder Blutfluss

### 2.3 Durchführung der Angioplastie und Stentimplantation

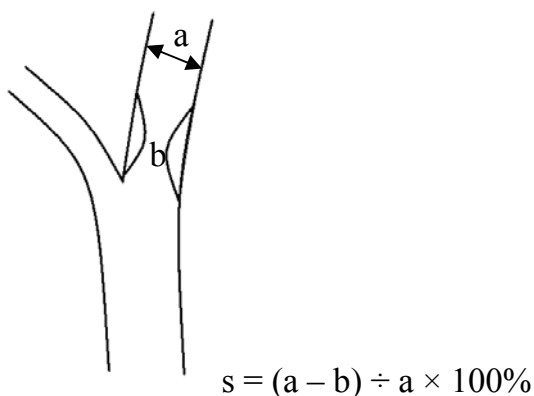
Die Patienten wurden für mindestens fünf Tage vor dem Eingriff täglich mit 100 bis 300 mg Acetylsalicylsäure und 75 mg Clopidogrel behandelt.



Während des Eingriffs wurden der neurologische Zustand, der Blutdruck und der Puls überwacht. Die Patienten erhielten 10 000 Internationale Einheiten (IE) Heparin.

Der perkutane Zugang wurde in Lokalanästhesie über die Arteria und Vena femoralis gewählt. In die Arterie wurde ein diagnostischer Führungskatheter (5 F) eingesetzt. Eine Angiographie wurde durchgeführt, um den meistens Duplex-sonographisch erhobenen Stenosegrad zu sichern und um die zerebralen Arterien darzustellen.

Der Stenosegrad wurde nach den NASCET-Kriterien [9] gemessen, bei dem der normale Durchmesser nach der Stenose, wenn die Gefäßwände angiographisch wieder parallel liegen, als Referenz festgesetzt wird. Zur Berechnung des Stenosegrades (s) wurde die Formel aus der NASCET-Studie [9] angewandt:  $s = (a - b) / a \times 100\%$ . „a“ stellt den distalen Referenzwert dar und „b“ den minimalen luminalen Durchmesser (MLD). (Abbildung 2.5)



*Abbildung 2.5: Berechnung des Stenosegrades nach der Methode der NASCET-Studie.*

*a: distaler Referenzwert; b: minimaler Durchmesser (MLD). Nach: NASCET collaborators, 1991*

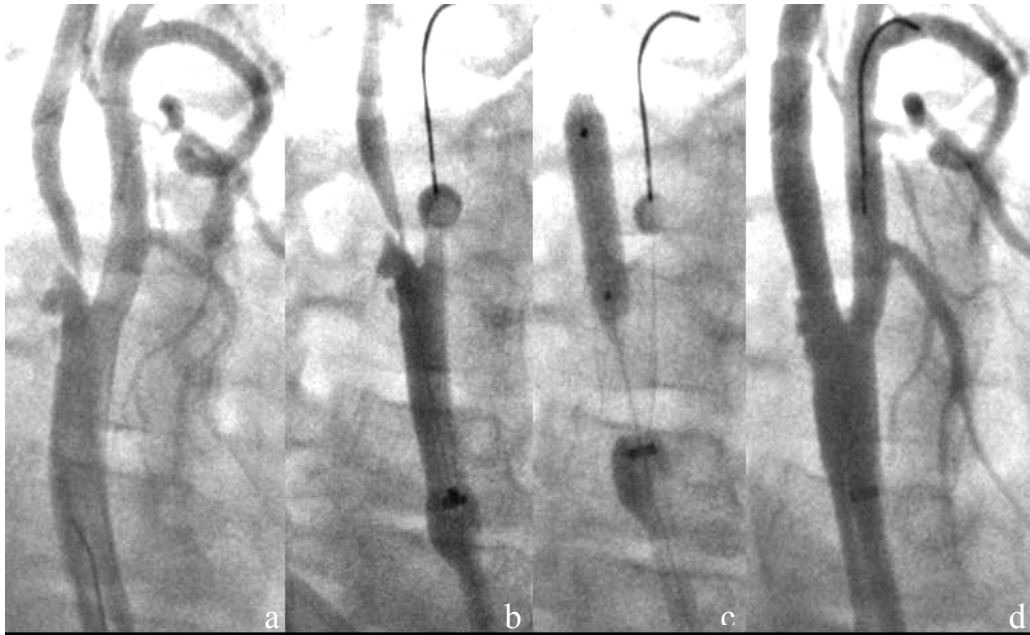
Folgende Stenosemerkmale wurden angiographisch erfasst: konzentrisch, exzentrisch, glatt, ulzeriert, kalzifiziert, thrombotisch.

Anschließend wurde das ZPS eingesetzt. In die Arteria femoralis wurde ein 10 oder 11 F großer Führungskatheter und in die Vene eine 6 F große Schleuse gelegt. Über den Führungskatheter wurden der Führungsdraht mit dem ACE-Okklusionsballon und ein Stentsystem eingebracht. Anschließend wurden die ACC und ACE mit dem Okklusionballon verschlossen. Vor und nach der Okklusion der ACC sowie nach Öffnung des arteriovenösen Shunts über den extrakorporalen Filters wurde der Blutdruck in der ACI gemessen.

Die Dilatation der Stenose wurde mit einem Ballonkatheter durchgeführt. Dieser wurde über einen Führungsdraht in die Stenose gesetzt und anschließend mit einer Kontrastmittel/Kochsalz-Mischung gefüllt.

Hierbei wird einerseits das Volumen des Atheroms durch Abpressen von Flüssigkeit verringert, andererseits erweitert sich der Durchmesser des Gefäßes durch Dehnung. Die Dehnung des Gefäßes kann unter Umständen bis zu mehrere Minuten erfolgen und bei Bedarf wiederholt werden. [50]

Der Dilatationserfolg wurde durch erneute Kontrastmittelgabe sichtbar. (Abbildung 2.6) Vor der Dilatation wurde zur Vermeidung der Auswirkungen des Karotissinusreflexes 1 mg Atropin gegeben. Wenn die Stenose für das Stentsystem nicht passierbar war, wurde eine Vordilatation vor Stentimplantation durchgeführt. Die Stents wurden nach aktueller Verfügbarkeit und anatomischen Kriterien ausgewählt.



*Abbildung 2.6: a – Hochgradige Stenose in der ACI; b – Ballonokklusion der ACC und ACE; c – Ballondilatation der Stenose nach Stentimplantation; d – Angiographie nach Dilatation und Stentimplantation*

Vor Entleerung der Okklusionsballons wurde durch den Katheter das Blut mit einer Spritze aspiriert und somit während des Eingriffs freigesetzte Partikel entfernt.

Anschließend wurden Gefäßdurchmesser und die residuale Stenose bestimmt sowie eine Angiographie der zerebralen Gefäße durchgeführt, um eventuelle thrombotische Veränderungen festzustellen.

Tolerierten die Patienten die Okklusion nicht, konnte die Angioplastie und Stentimplantation durch intermittierende Aspiration der Partikel und anschließende Deflation der Okklusionsballons zwischen den einzelnen Schritten des Eingriffs vollendet werden.

Der distale Druck an der Carotisbifurkation wurde vor und nach Ballonokklusion der ACC sowie nach Öffnung des arteriovenösen Shunts gemessen. Dieser Parameter

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

könnte voraussagen, ob der Patient die Okklusion toleriert, weil hohe und stabile Werte ( $\geq 25$  mmHg) auf einen ausreichenden cerebralen Blutfluss hinweisen. [51]

## **2.4. Klinisches Protokoll und bildgebende Verfahren**

### **2.4.1. Klinische Untersuchungen**

Die Stenose der ACI wurde mittels Sonographie, Magnetresonanz Angiographie (MRA) oder computertomographischer Angiographie (CT-Angio) diagnostiziert. Während des Eingriffs wurde der Stenosegrad durch eine Angiographie gesichert.

Der neurologische Befund der Patienten wurde von einem Neurologen vor dem Eingriff und vor Entlassung erhoben.

Eine Untersuchung der Arteria carotis mittels Doppler oder Duplex-Sonographie wurde vor und nach dem Eingriff sowie alle sechs Monate durchgeführt, um eventuelle Rezidivstenosen sowie neu aufgetretene Läsionen im Bereich der Platzierung des ACC-Okklusionsballons zu diagnostizieren. Eine zusätzliche Angiographie fand bei 18 Patienten sechs bis zwölf Monate nach dem Eingriff statt.

Vor und nach dem Eingriff erhielten die Patienten eine zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) (Computertomographie (CT), wenn Magnetresonanztomographie kontraindiziert), um neu aufgetretene Veränderungen festzustellen.

Eine Vielzahl der Interventionen (52 von 56) wurde ambulant durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Eingriff für mindestens sechs bis acht Stunden im

Krankenhaus überwacht. Die Schleuse wurde gezogen, sobald sich die ACT (activated clotting time) normalisiert hatte (unter 180 Sekunden).

Clopidogrel (75 mg/Tag) wurde für ein bis zwei Monate nach dem Eingriff und Acetylsalicylsäure (100 bis 300 mg) lebenslang verschrieben.

30 Tage nach dem Eingriff wurden alle Patienten telephonisch nach ihrem Befinden und nach eventuell aufgetretenen Komplikationen, wie lokalen Hämatomen oder neurologischen Symptomen, befragt.

Jedes Jahr erhielten die Patienten einen Fragebogen über neurologische Symptome und andere Komplikationen.

#### **2.4.2. Nachbefragungen**

Von Januar bis April 2003 und 2004 wurde allen Patienten ein Fragebogen zur Ermittlung aktueller klinischer Daten geschickt. Besonderes Interesse galt dabei dem Befund und Zeitpunkt der letzten sonographisch oder angiographisch durchgeführten Kontrolle der extrakraniellen Gefäße, einer eventuell erneuten Behandlung an den Halsgefäßen und dem Vorkommen von neurologischen Symptomen und anderen Auffälligkeiten nach dem Eingriff.

Die Todesursachen der in der Zwischenzeit verstorbenen Patienten wurden von den Angehörigen oder den Hausärzten erfragt. Die Ergebnisse von außerhalb durchgeführten Nachuntersuchungen wurden, wenn nicht bereits von den Patienten zugeschickt, bei den behandelnden Ärzten angefordert.

Die Daten der Patienten, die ihren Fragebogen nicht zurückschickten sowie auf dem Fragebogen erwähnte neurologische Symptome wurden durch telefonische Nachfrage bei den Patienten und ihren Hausärzten kontrolliert.

Sämtliche Daten sind in die Ergebnisse eingeflossen.

## **2.5. Definitionen**

Jedes neurologische Symptom, welches während oder nach dem Eingriff auftrat, wurde protokolliert.

Ein Symptom, das sich vor Beendigung des Eingriffes zurückentwickelte, wurde als „transient“ bezeichnet. Transiente neurologische Symptome wurden in prozedurale Ischämie (Symptome während des Eingriffes mit einer Dauer von  $\leq 10$  Minuten) und transiente ischämische Attacke (TIA) (Symptome während des Eingriffes mit einer Dauer von 10 Minuten bis 24 Stunden) unterteilt.

Somit war eine TIA jedes neu aufgetretene neurologische Defizit, welches nicht als prozedurale Ischämie definiert wurde und sich innerhalb von 24 Stunden zurückentwickelte und keine Residualsymptome hinterließ.

Amaurosis fugax ist ein transienter Visusverlust.

Als Minor Stroke wurde jedes neu aufgetretene neurologische Defizit definiert, das mindestens 24 Stunden nachweisbar war, sich innerhalb von 30 Tagen zurückbildete und keine Residualsymptome hinterließ oder die „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) um  $\leq 3$  Punkte veränderte.

Als Major Stroke wurde jedes neu aufgetretene neurologische Defizit bezeichnet, das länger als 30 Tage anhielt oder die „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) um  $\geq 4$  Punkte veränderte.

„Akute“ Komplikationen traten während des Eingriffs auf. Als „subakut“ wurden Komplikationen bezeichnet, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff auftraten. Akute und subakute Komplikationen wurden als „perioperative“ Komplikationen zusammengefasst. Als „mittelfristig“ galten Komplikationen, die mindestens 30 Tage nach dem Eingriff auftraten.

Als „symptomatisch“ wurde ein Patient bezeichnet, wenn er innerhalb von 6 Monaten vor dem Eingriff einen ipsilateralen Major oder Minor Stroke, eine TIA oder eine Amaurosis fugax erlitten hatte.

Als „angiographisch erfolgreich“ wurde eine Angioplastie bewertet, wenn die residuale Stenose  $\leq 50\%$  betrug.

## **2.6. Statistik**

Neurologische Symptome während und nach dem Eingriff, Stenose-Reduktion, Stent-Typ und Durchmesser, Zeit der Balloninflation, distaler Druck in der Carotis-Bifurkation, vaskuläre Komplikationen und die Länge des Follow-up wurden festgehalten. Die Ergebnisse wurden als absolute Zahlen und relative Anteile dargestellt. Es wurde der Median oder Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung berechnet. Der t-Test wurde zum Vergleich zweier Patientenkollektive (Symptome bei Ballonokklusion der CCA beziehungsweise asymptomatisch) mit quantitativen Merkmalen verwendet (mittlerer distaler Druck an der Carotis-Bifurkation).

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Ergebnisse galten als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ )  $< 0,05$  war. Die Kaplan-Meier Kurve zur Berechnung der Auftrittswahrscheinlichkeit von Tod und Schlaganfall im Langzeitverlauf wurde mit dem „SPSS 13.0 für Windows“ Programm erstellt. Sie berücksichtigt alle beobachteten Komplikationen und gibt die Auftrittswahrscheinlichkeit von Komplikationen am Ende eines beliebigen Monats nach CAS an. Die Wahrscheinlichkeiten wurden als negative Werte berechnet („keine Komplikation nach x Monaten“).



### 3. Patienten

#### 3.1. Patientencharakteristik

Von März 2001 bis Oktober 2003 wurde bei 56 Patienten (17 weibliche Patienten, 39 männliche Patienten) eine CAS unter zerebraler Protektion mit dem PAES durchgeführt.

Berücksichtigt wurden alle Patienten, bei denen im oben genannten Zeitraum das PAES im Cardioangiologischen Centrum Bethanien Frankfurt am Main (55 Patienten) und im CardioVaskulären Centrum Frankfurt (1 Patient) von Prof. Dr. med. H. Sievert eingesetzt wurde. Der Langzeitverlauf ist durch eine Nachbefragung mit Erhebung von klinischen Daten bis Juni 2004 dokumentiert.

Innerhalb von sechs Monaten vor dem Eingriff erlitten 23 Patienten (41 %) einen ipsilateralen Schlaganfall, TIA oder Amaurosis fugax. (Tabelle 3.1)

Anzahl der symptomatischen Patienten	23 (41%)
<hr/>	
Anzahl der neurologischen Symptome innerhalb von 6 Monaten	
Amaurosis fugax	12
Transiente ischämische Attacke	11
Minor Stroke	8
Major Stroke	1

---

*Tabelle 3.1: Neurologische Symptome vor dem Eingriff*

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $68 \pm 9$  Jahre (48 – 88 Jahre). Sieben

Patienten waren mindestens 80 Jahre alt. Die Patienten hatten folgende

kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzerkrankung in 54 % (n = 30),

arterielle Hypertonie in 80 % (n = 45), Diabetes mellitus in 21 % (n = 12),

Hyperlipidämie in 55 % (n = 31) und Nikotinabusus in 45 % (n = 25). Folgende

weitere Begleiterkrankungen traten auf:

Periphere arterielle Verschlusskrankheit in 14 % (n = 8), chronisch obstruktive

Lungenerkrankung in 9 % (n = 5), Vorhofflimmern in 16 % (n = 9) und bei 4 % (n =

2) der Patienten war in der Vorgeschichte eine Radiatio der Halsregion erfolgt.

Eine kontralaterale Stenose von mehr als 50 % hatten 8 Patienten (14 %). Bei einer

Patientin (2 %) war die kontralaterale ACI verschlossen. (Tabelle 3.2) 7 % (n = 4) der

Patienten hatten eine zusätzliche intrakranielle Stenose.

Alter (Jahre)	68 ± 9
Alter ≥ 80 Jahre	7 (12,5%)
Männlich	39 (70%)
Koronare Herzerkrankung	30 (54%)
Arterielle Hypertonie	45 (80%)
Diabetes mellitus	12 (21%)
Hyperlipidämie	31 (55%)
Nikotinabusus	25 (45%)
Kontralaterale Carotisstenose (≥ 50%)	8 (14%)
Kontralateraler Carotisverschluß	1 (2%)

---

*Tabelle 3.2: Patientencharakteristik*

Aufgrund mindestens einem Ausschlusskriterium (z.B. Alter > 79 Jahre, vorangegangene TEA oder Vorhofflimmern) (Tabelle 3.3) hätten 34 % (n = 19) der Patienten nicht in den „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) eingeschlossen werden können. Als Hochrisiko-Patienten im Sinne der SAPHIRE Studie (Tabelle 3.4) galten 23 % der Patienten (n = 13) (Alter > 80 Jahre, vorhergehende Radiatio der Halsgegend, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung).

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Organversagen (Herz, Niere, Leber, Lunge)

Subakuter Myokardinfarkt

Instabile Angina pectoris

Rezidivstenose nach Carotis Endarterektomie

Alter über 79 Jahre

Maligne Erkrankung mit wahrscheinlichem Tod innerhalb von 5 Jahren

Intrakranielle Stenose, die höhergradig ist als die zu behandelnde Stenose

Herzklappen- oder Herzrhythmusstörungen

Unkontrollierte Hypertonie

Unkontrollierter Diabetes Mellitus

Kontralaterale Endarterektomie innerhalb der letzten 4 Monate

---

*Tabelle 3.3: Ausschlusskriterien der NASCET Studie [9]*

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Dilatative Herzinsuffizienz

LVEF < 30%

Offene Herzoperation innerhalb der letzten 6 Wochen

Subakuter Myokardinfarkt

Instabile Angina pectoris

Schwere Lungenerkrankung

Kontralateraler Carotisverschluss

Radiatio des Halses

Kontralaterale Lähmung des Nervus laryngeus

Rezidivstenose nach Carotis Endarterektomie

Hohe ACI Stenose oder CCA Stenose proximal der Klavikula

Hochgradige langstreckige Stenose

Alter über 80 Jahre

---

*Tabelle 3.4: Einschlusskriterien der SAPPHERE Studie [28]*

### **3.2. Gefäßstatus**

Bei 31 von 56 Patienten (55 %) war die Stenose in der linken ACI lokalisiert. Der durchschnittliche Stenosegrad betrug  $77 \pm 10$  % gemessen nach den NASCET-Kriterien. [9] Der MLD betrug  $1,1 \pm 0,6$  mm vor der Dilatation. Der durchschnittliche Referenz-Durchmesser der ACI war  $4,9 \pm 1,1$  mm. Die durchschnittliche Länge der Stenose betrug  $9,5 \pm 5,5$  mm. Der Abstand zwischen Bifurkation und Stenose war im Durchschnitt  $4,6 \text{ mm} \pm 13,5 \text{ mm}$  lang. Bei sechs Patienten (10,7 %) war die Läsion

ulzeriert und bei drei Patienten (5,4 %) befand sich ein sichtbarer Thrombus in der Stenose. Sechzehn Patienten (28,6 %) hatten eine kalzifizierte Stenose. Bei je der Hälfte der Stenosen handelte es sich um eine exzentrische beziehungsweise um eine konzentrische Läsion. Die Carotis-Bifurkation war bei 33 Patienten (58,9 %) involviert. Bei einem Patient befand sich die Läsion auf Höhe des Carotis-Siphons. Dreiundfünfzig der 56 Stenosen waren neu aufgetreten, zwei waren Rezidivstenosen nach TEA und eine Rezidivstenose nach CAS. (Tabelle 3.5)

Anzahl der Stenosen	56
De novo	53
Rezidivstenose nach Endarterektomie	2
Rezidivstenose nach Angioplastie	1
Anzahl der Patienten, die die NASCET-Kriterien nicht erfüllen	
Alle Stenosen	19 (34%)
Symptomatische Stenosen	11 (20%)
Grad der Stenose	77 ± 10%
Referenzdurchmesser	4,9 ± 1,0 mm
Stenosenlänge	9,5 ± 5,5 mm

*Tabelle 3.5: Stenosecharakteristik*

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Akute Ergebnisse**

#### **4.1.1. Technische Ergebnisse**

Die folgenden Stents wurden eingesetzt: 27 Carotid Wall Stents (Boston Scientific, Natick, MA, USA); 23 Precise Stents (Cordis, Miami Lakes, FL, USA); 2 Smart Stents (Cordis, Miami Lakes, FL, USA); 2 Acculink Stents (Guidant, Indianapolis, IN, USA); 1 Sinus-Carotid Stent (OptiMed, Ettlingen, Deutschland); 1 Tsunami Stent (Terumo, Somerset, NJ, USA); 1 Tetra Stent (Guidant, Indianapolis, IN, USA); 1 Schneider Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, USA).

Bei zwei Patienten musste ein zweiter Stent implantiert werden, weil der erste Stent nach dem Einsetzen nicht korrekt platziert war. Bei einem weiteren Patienten konnte ein Smart Stent (8 x 21 mm, 7 F) nicht durch den Führungskatheter eingebracht werden. Infolgedessen wurde ein Carotid Wallstent erfolgreich eingesetzt.

Der mittlere Durchmesser der Stents betrug 8,1 mm (4 bis 10 mm). Die mittlere Stentlänge war 23,6 mm (8 bis 40 mm).

Nach der Stentimplantation wurde bei 55 von 56 Patienten eine Ballondilatation der Stenose durchgeführt. Die Größe der Ballonkatheter variierte von 4 bis 8 mm, die mittlere Größe betrug 5,4 mm. Die Dilatation wurde mit einem Ballondruck von 6 bis 14 bar (Durchschnitt 9,7 bar) für einen Zeitraum von 2 bis 135 Sekunden (Durchschnitt 44,4 Sekunden) durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde eine wiederholte

Nachdilatation mit einem Ballondruck von 4 bis 14 bar (Durchschnitt 8,4 bar) für 10 bis 30 Sekunden (Durchschnitt 17 Sekunden) durchgeführt.

Der Eingriff verlief bei allen Patienten technisch erfolgreich. In jedes Gefäß wurde mindestens ein Stent mit einem zufrieden stellenden angiographischen Ergebnis implantiert (Durchmesser nach der Stentimplantation 0 – 33 %). Der Stenosegrad wurde von  $77 \pm 10$  % auf  $9 \pm 8$  % nach dem Eingriff reduziert.

Eine Vordilatation vor der Stentimplantation war bei 6 Patienten (10,7 %) notwendig, weil das Stentsystem sonst nicht hätte eingeführt werden können. Sie wurde mit 6 bis 14 bar (Durchschnitt 9 bar) für 4 bis 30 Sekunden (Durchschnitt 14,1 Sekunden) mit einem Ballondurchmesser von 2,5 bis 5 mm (Median 3,25 mm) durchgeführt.

Bei 69 % (n = 39) der Eingriffe wurde der Stent über dem Abgang der ACE platziert. Trotzdem war die Entfernung des Okklusionsballons der ACE in allen Fällen problemlos möglich.

Der Okklusionsballon in der ACC wurde für durchschnittlich  $14 \pm 7$  Minuten (4 Minuten bis 48 Minuten) gefüllt. Bei 3 Eingriffen (5,4 %) musste ein zweites PAE-System eingesetzt werden, weil mit Kontrastmittelaustritt angezeigt wurde, dass der Okklusionsballon in der ACC undicht war. Bei zwei Eingriffen (3,6 %) war es nicht möglich, die ACE bzw. deren Äste zu verschließen, weil sie stenosiert waren oder weil die Arteria thyroidea superior einen Ast der ACC bildete. In diesen Fällen wurde der Eingriff dennoch durchgeführt, weil kein antegrader Blutfluss beobachtet werden konnte.



Während des Eingriffs wurde der Blutdruck in der Carotis-Bifurkation gemessen. Er betrug im Durchschnitt 117 mmHg vor Öffnung des Okklusionsballons der ACC und 57 mmHg nach der Okklusion. Nachdem der extrakorporale Blutfilter geöffnet wurde und ein retrograder Blutfluss entstanden war, betrug der Druck im Durchschnitt 22 mmHg. Bei Patienten, die die Okklusion nicht tolerierten, war der distale Druck nach Öffnung des ACC-Okklusionsballons durchschnittlich  $41 \pm 16$  mmHg und bei Patienten ohne Symptome  $59 \pm 16$  mmHg. Nach Herstellung des arteriovenösen Shunts betrug der distale Druck  $24,5 \pm 10$  mmHg (Patienten, die Symptome entwickelten) und  $22 \pm 9$  mmHg (Patienten, die die Okklusion symptomlos tolerierten). (Abbildung 4.1) Nach Okklusion der ACC lag der Blutdruck bei symptomatischen Patienten niedriger als bei asymptomatischen. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,06$ ). Nur bei einem Patienten (Symptome während der Okklusion) lag der distale Blutdruck unter 25 mmHg.

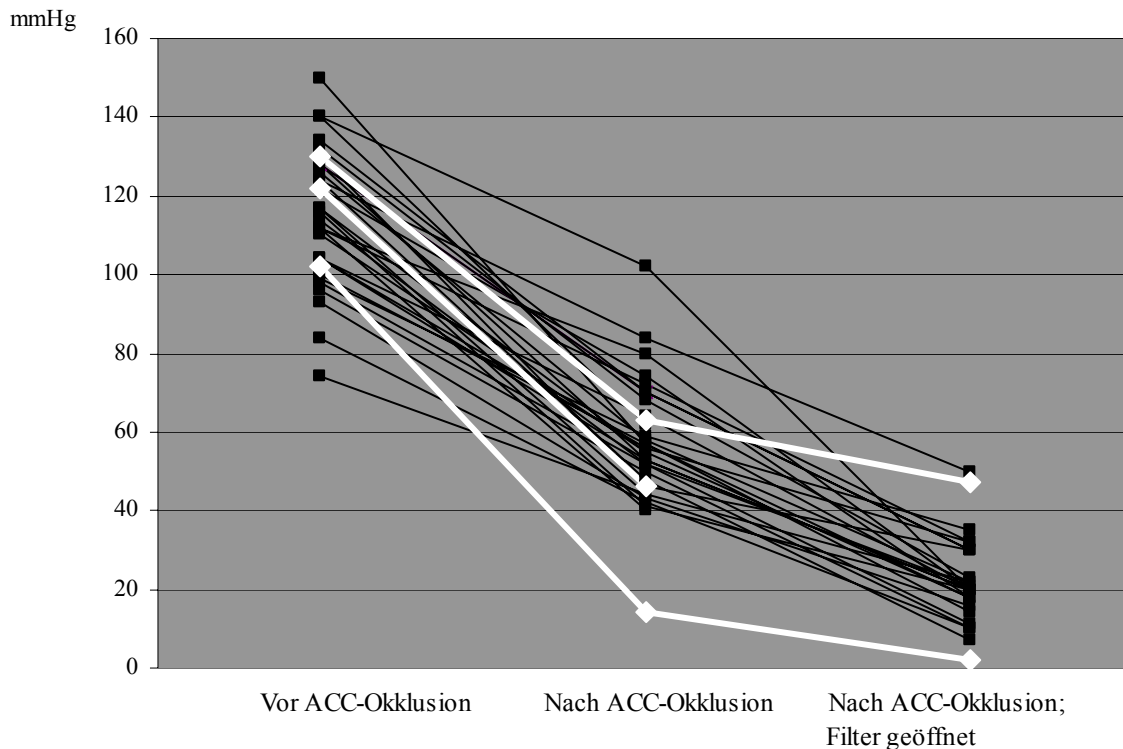


Abbildung 4.1: Mittlerer Blutdruck in der Carotisbifurkation vor und nach ACC-Okklusion, und nach ACC-Okklusion mit geöffnetem extrakorporalem Filter. Weiße Linien: Patienten mit schlechter Toleranz der ACC-Okklusion, schwarze Linien: Patienten mit guter Toleranz der ACC-Okklusion.

In 51 von 56 Eingriffen (91 %) wurden makroskopisch sichtbare Partikel im Filter und in der Aspirations-Spritze gefunden. (Abbildung 4.2) Dabei wurden bei 16 Patienten (28,6 %) bis zu zehn, bei 29 Patienten (51,8 %) bis zu 50 und bei sechs Patienten (10,7 %) mehr als 50 Partikel nachgewiesen. Bei einem Patienten mit einem angiographisch sichtbaren Thrombus fanden sich mehrere hundert Partikel im Aspirat.

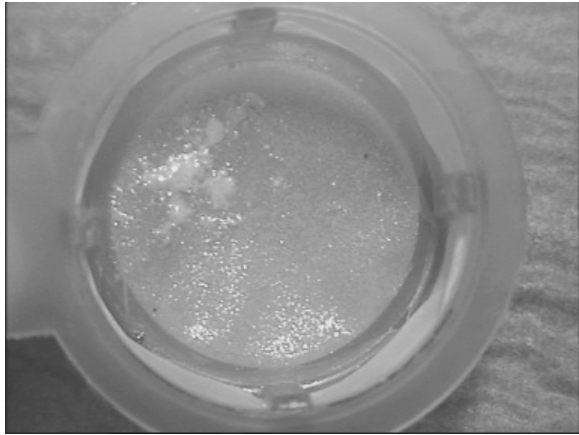


Abbildung 4.2: Im extrakorporalen Filter aufgefangene atherosklerotische Partikel

#### 4.1.2. Transiente neurologische Symptome

Während des Eingriffs entwickelten neun Patienten (16,1 %), transiente neurologische Symptome wie Bewusstlosigkeit und Aphasie, die nach wenigen Sekunden wieder verschwanden. (Abbildung 4.3)

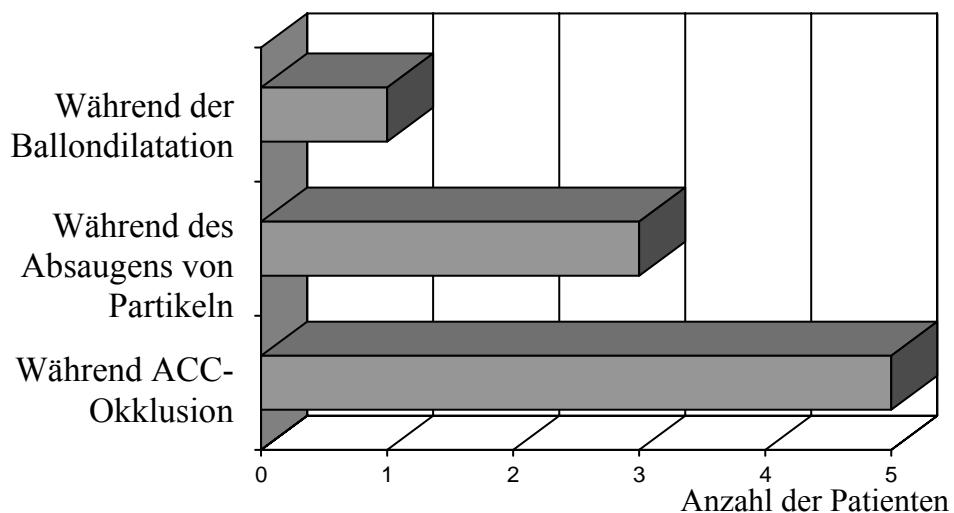


Abbildung 4.3: Transiente neurologische Symptome während des Eingriffs

Von diesen tolerierten fünf Patienten (8,9 %) (Patient 3, 9, 11, 37, 46) die Okklusion der ACC nicht, weil über die kontralaterale ACI die Blutversorgung über den Circulus Willisi vermutlich nicht ausreichend gewährleistet wurde. Bei drei dieser Patienten (5,4 %) (Patient 3, 37, 46) musste der Okklusionsballon intermittierend zwischen den einzelnen Schritten des Eingriffs entblockt werden. Dieses betraf auch die Patientin mit dem kontralateralen ACI-Verschluss.

Bei drei weiteren Patienten traten die Symptome auf, während mit einer Spritze ein starker negativer Druck über den Führungskatheter aufgebaut wurde, um freigesetzte Partikel nach der Post-Stent-Dilatation der Stenose zu entfernen (Patient 28, 35, 40).

Ein Patient wurde aufgrund einer Asystolie, vermutlich ausgelöst durch den Carotis-Sinusreflex während der Post-Stent-Dilatation, bewusstlos (Patient 21). Die neurologischen Defizite hielten für 5 bis 15 Sekunden an.

Während oder direkt nach dem Eingriff traten weder eine TIA, ein Minor oder Major Stroke auf, noch starben Patienten.

Bei 55 von 65 Patienten (98,2 %) konnte ein spontanes vollständiges Verschwinden der neurologischen Symptomatik ohne Veränderung des NIHSS sofort nach Deflation der Okklusionsballons beobachtet werden.

Ein Patient entwickelte eine Bewusstlosigkeit von einer Minute und eine Aphasie von drei Minuten, während das Blut mit einer Spritze durch den Führungskatheter besonders stark abgesaugt wurde, um einen sichtbaren Thrombus in der Läsion zu entfernen (Patient 15). Das nach dem Eingriff durchgeführte cerebrale MRT zeigte keinen Hinweis auf eine neue ischämische Läsion oder eine Blutung.

#### **4.1.2.1. Fallbeschreibungen**

Patient 3: 51jährige Patientin mit einer 81%igen asymptomatischen ACI Stenose rechts, kontralateralem Verschluss der ACI links, einem linkshirnigen Major Stroke in der Vorgeschichte und Hyperlipidämie. Die konzentrische Stenose hatte eine Länge von 12,3 mm. Die zerebrale Angiographie zeigte einen Blutfluss von der ipsilateralen Arteria cerebri anterior (ACA) bis in die kontralaterale ACA. Der ACC-Okklusionsballon konnte unter Flussumkehr nur kurzzeitig entfaltet werden, da schnell Bewusstlosigkeit auftrat. Ohne Öffnung des extrakorporalen Filters bestand eine längere Toleranz von etwa zwei Minuten. Im Aspirat fanden sich fünf Partikel. Im Follow-up (36 Monate) traten keine neurologischen Komplikationen auf.

Patient 9: 88jähriger Patient mit einer 95%igen symptomatischen ACI-Stenose rechts, koronarer Herzerkrankung (KHK) (Myokardinfarkt 6 Monate vor dem Eingriff), arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und mit einem Major Stroke (13 Monate vor Eingriff) sowie einem Minor Stroke (4 Tage vor Eingriff) mit Hemiparese links in der Vorgeschichte. In der exzentrischen Stenose war angiographisch ein Thrombus nachweisbar. Die Stenose hatte eine Länge von 11,2 mm und lag 9,4 mm distal der Bifurkation. Während der Okklusion entwickelte der Patient einen kurzzeitigen Verwirrheitszustand mit Aggressivität. Bei diesem Patienten konnte der ACC-Okklusionsballon aufgrund elongierter Gefäße nur in der proximalen ACC platziert werden. Im Aspirat fanden sich mehrere hundert Partikel. Der Patient verstarb 83 Tage nach dem Eingriff an Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern).

Patient 11: 71jähriger Patient mit einer 60%igen symptomatischen Stenose der linken ACI, einer kontralateralen 65%igen ACI-Stenose und multiplen Begleiterkrankungen (periphere arterielle Verschlusskrankheit (zweifache PTA), Vorhofflimmern, KHK (Bypass-Operation und perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, in der Vergangenheit TIA mit passagerer Aphasie und Sensibilitätsstörungen der rechten Hand). Die exzentrische 10,8 mm lange Stenose lag 6,2 mm distal der Carotis-Bifurkation. Während der Okklusion entwickelte der Patient eine kurzzeitige Sensibilitätsstörung der rechten Hand. Im Aspirat fanden sich 22 Partikel. Im Follow-up von 35 Monaten erlitt der Patient sechs Stunden nach dem Eingriff einen Minor Stroke mit einer motorischen Aphasie, die zwei Tage anhielt.

Patient 37: 76jähriger Patient mit asymptomatischer 51%iger ACI Stenose links, mehrfacher Amaurosis fugax links, zuletzt neun Monate vor dem Eingriff, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus sowie ehemaligem Nikotinabusus. Die an der Bifurkation gelegene konzentrische, kalzifizierte Stenose hatte eine Länge von 17,2 mm. Während der ACC-Okklusion wurde der Patient regelmäßig bewusstlos. Deshalb wurde der Verschluss nach jeweils 30 bis 60 Sekunden aufgehoben. Im Aspirat fanden sich drei makroskopisch sichtbare Partikel. Nach 18 Monaten starb der Patient an Sekundärkomplikationen nach einem hämorrhagischen Hirninfarkt.

Patient 46: 76jährige Patientin mit asymptomatischer 84%igen ACI Stenose links, KHK, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und ehemaligem Nikotinabusus. Die exzentrische Stenose hatte

eine Länge von 9 mm. Während des Eingriffs wurde eine intermittierende Deflation des ACC-Okklusionsballons durchgeführt, weil die Patientin regelmäßig bewusstlos wurde. Im Aspirat fanden sich 10 Partikel. Im 19monatigen Follow-up traten keine neurologischen Symptome auf.

Patient 28: 86jähriger Patient mit symptomatischer 88%iger ACI Stenose links, arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz. In der Vorgeschichte erlitt der Patient eine TIA linkshirinig einen Monat vor dem Eingriff sowie Amaurosis fugax links. Die exzentrische Stenose (Länge 3,7 mm) lag 12,2 mm distal der Carotis-Bifurkation. Während einer Blutaspiration wurde der Patient kurzzeitig dysarthrisch. Im Follow-up von 28 Monaten wurde von keinen neurologischen Komplikationen berichtet.

Patient 35: 71jährige Patientin mit asymptomatischer 71%iger ACI Stenose rechts und Stenosen der Arteria vertebralis links und Arteria cerebri media links, KHK (Bypass-Operation), arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie. Die konzentrische, kalzifizierte Stenose hatte eine Länge von 17,3 mm. Während einer Blutaspiration wurde die Patientin kurzzeitig dysarthrisch. Im Follow-up (25 Monate) traten keine neurologischen Komplikationen auf.

Patient 40: 79jähriger Patient mit einer 71%igen asymptomatischen ACI Stenose links, KHK (in der Vorgeschichte Myokardinfarkt und mehrfache PTCA), arterieller Hypertonie, ehemaligem Nikotinabusus und Netzhautödemen bei beidseitigem Arterienastverschluss nach CAS der ACI rechts. Die exzentrische Stenose hatte eine

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Länge von 8,5 mm. Während des Follow-up von 23 Monaten traten keine neurologischen Komplikationen auf.

Patient 21: 65jähriger Patient mit einer 73%igen asymptotischen Stenose der rechten ACI und einer kontralateralen 70%igen ACI-Stenose, arterieller Hypertonie und Nikotinabusus. Die zweifache Stenose (proximal exzentrisch; distal konzentrisch, kalzifiziert) hatte eine Länge von 0,6 bzw. 4,0 mm. Bei Ballondilatation der Stenose entwickelte der Patient eine kurze Bewusstlosigkeit nach Asystolie. Im Follow-up von 29 Monaten traten keine neurologischen Komplikationen auf. Nach 17 Monaten wurde eine 50%ige Rezidivstenose am distalen Ende des Stents diagnostiziert.

Patient 15: 68jähriger Patient mit einer symptomatischen 84%igen Stenose der ACI links; arterieller Hypertonie; Zustand nach angiozentrischem Non-Hodgkin- T- Zell-Lymphom der linken Nasen- und Kiefernhöhle, Erstdiagnose 11/97, anschließend erfolgte eine primäre Radiotherapie. Die exzentrische, an der Bifurkation gelegene Stenose hatte eine Länge von 9,7 mm. Während einer starken Aspiration mit einer Spritze, um einen angiographisch sichtbaren Thrombus im Stent zu entfernen, entwickelte der Patient eine kurzzeitige Aphasie und Bewusstlosigkeit. Im Follow-up von 33 Monaten traten keine neurologischen Komplikationen auf.

#### **4.1.3. Ergebnisse der zerebralen Bildgebung**

Vor dem Eingriff fand ein zerebrales MRT oder CT bei 54 von 56 Patienten (96,4 %) statt. Bei 15 Patienten (27,7 %) fanden sich ipsilateral und bei 13 Patienten



(24,1 %) kontralateral ischämische Läsionen. Nach der Stentimplantation wurde ein zerebrales MRT oder CT bei 46 von 56 Patienten (82,1 %) durchgeführt. Es wurde keine neue ipsilaterale oder kontralaterale Läsion nachgewiesen.

## **4.2. Subakute Ergebnisse**

### **4.2.1. Vaskuläre Komplikationen**

Zwei Patienten (3,6 %) entwickelten ein großes Leistenhämatom und drei Patienten ein Aneurysma spurium (5,4 %), das mit einer Thrombininjektion behandelt wurde. Bei einem Patient (1,8 %) infizierte sich ein Hämatom an der Punktionsstelle, welches eine ausgedehnte Operation erforderte. Bei einem weiteren Patienten (1,8 %) kam es zu einer Okklusion der Femoralarterie, die mit einer PTA therapiert wurde.

### **4.2.2. Neurologische Komplikationen/Todesfälle**

Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff traten folgende neurologische Komplikationen auf: (Tabelle 4.1) Eine Patientin entwickelte eine Amaurosis fugax des kontralateralen Auges eine Stunde nach dem Eingriff, die für wenige Minuten anhielt (Patientin 41). Ein weiterer Patient entwickelte nach 14 Tagen eine ipsilaterale Amaurosis fugax mit einer Dauer von etwa 10 Minuten (Patient 22). Ein Patient erlitt einen Minor Stroke mit Symptomen einer motorischen Aphasie sechs Stunden nach dem Eingriff, die sich nach zwei Tagen komplett zurückbildete (Patient 11). Das post-interventionelle zerebrale MRT, das durchgeführt wurde, während der Patient

symptomatisch war, zeigte keinen Hinweis auf eine neu aufgetretene ischämische Läsion oder eine Blutung.

Kein Patient entwickelte einen Major Stroke oder starb innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff.

Die Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen betrug damit 1,8 %.

Minor und Major Stroke/Tod	1 (1,8%)
Minor/Major Stroke, Transiente Ischämische Attacke, Amaurosis Fugax	3 (5,4%)
Amaurosis Fugax	2 (3,6%)
Transiente Ischämische Attacke	0%
Minor Strokes	1 (1,8%)
Major Strokes	0%
Tod	0%
Minor und Major Stroke/Tod/Myokardinfarkt	1 (1,8%)

---

*Tabelle 4.1: Komplikationen innerhalb von 30 Tagen*

#### **4.2.2.1. Fallbeschreibungen**

Patientin 42: 64 jährige Patientin mit einer 70%igen asymptomatischen Stenose der rechten ACI und multiplen Begleiterkrankungen (KHK mit Zustand nach Bypass-Operation und PTCA), arterieller Hypertonie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus,

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Hyperlipidämie, Aortenklappensklerose, ehemaligem Nikotinabusus, in der Vergangenheit dreimalig passageren Sehstörungen auf beiden Augen). Die an der Bifurkation gelegene konzentrische Stenose hatte eine Länge von 3,2 mm.

Patient 21: siehe „akute Ergebnisse“

Patient 11: siehe „akute Ergebnisse“

### **4.2.3. Myokardinfarkte**

Kein Patient zeigte während oder innerhalb von 30 Tagen Zeichen eines Myokardinfarktes, wobei allerdings betont werden muss, dass weder Herzenzyme noch ein EKG nach dem Eingriff routinemäßig kontrolliert wurden.

## **4.3. Mittelfristige Ergebnisse**

### **4.3.1. Follow-up**

Zwischen Januar und April 2004 hatten 52 von 53 überlebenden Patienten auf einen Fragebogen geantwortet. Von einem im Ausland lebenden Patienten konnten keine Informationen erhalten werden.

Das Patienten- Follow-up betrug im Median 28,1 Monate (0 bis 37 Monate), welches einem Follow-up von insgesamt 119 Patientenjahren entspricht. (Abbildung 4.4) Die durchschnittliche Überlebenszeit wurde auf 34,7 Monate geschätzt.

Zweiundfünfzig von 53 überlebenden Patienten hatten ein Follow-up sechs Monate nach der Stentimplantation, 51 von 53 Patienten nach 10 bis 12 Monaten, 37 von 39 Patienten nach 22 bis 24 Monaten und 10 von 10 Patienten hatten ein Follow-up nach 33 bis 36 Monaten. (Abbildung 4.5)

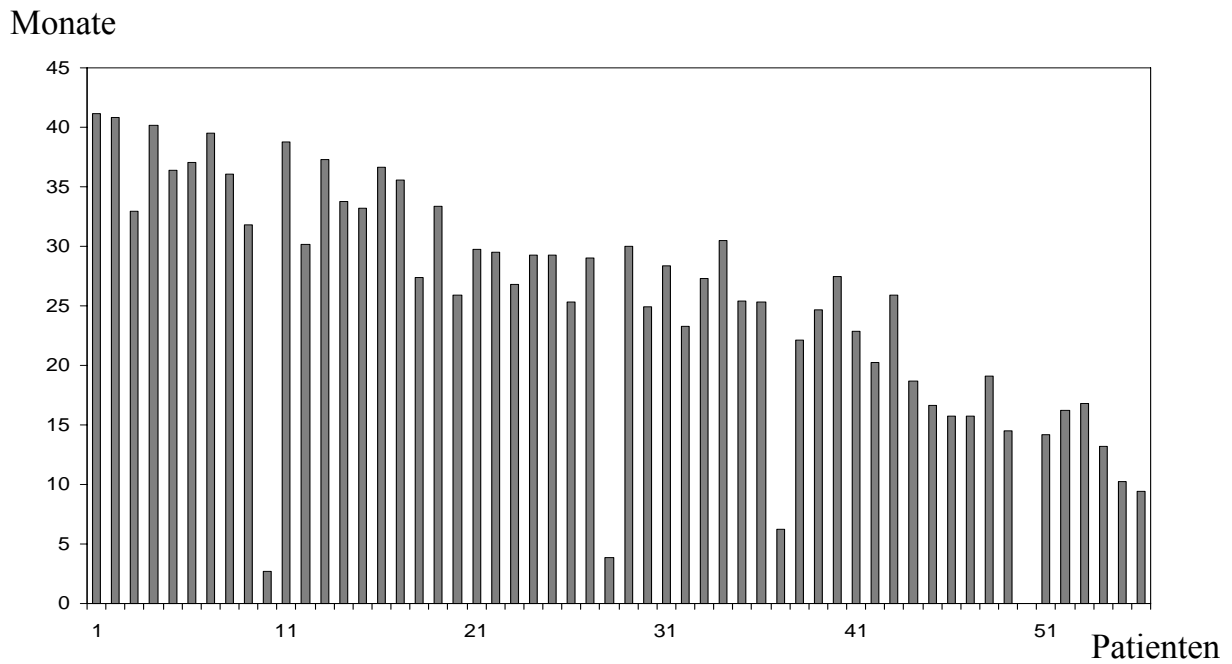


Abbildung 4.4: Follow-up Zeit der einzelnen Patienten in Monaten

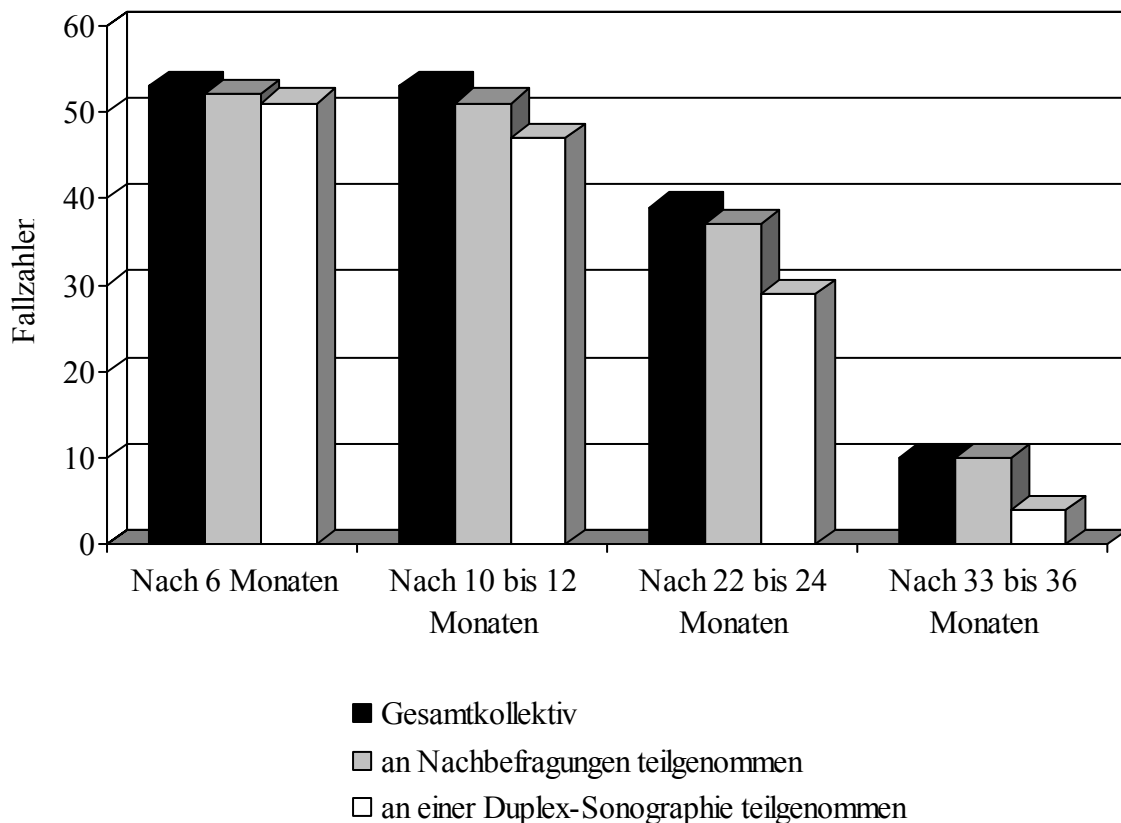


Abbildung 4.5: Patiententeilnahme an Nachbefragungen oder einer Duplex-Sonographie im Vergleich zum Gesamtkollektiv

#### 4.3.2. Mittelfristige Komplikationen

Nach vier (Patient 29) bzw. nach 18 Monaten (Patient 39) entwickelten zwei Patienten eine intrazerebrale Blutung. Beide Patienten starben an einer nosokomialen Pneumonie. Ein weiterer Patient mit KHK starb nach 83 Tagen an Herzrhythmusstörungen. (Patient 9)

Kein Patient erlitt einen ischämischen Minor oder Major Stroke, eine TIA oder Amaurosis fugax. (Tabelle 4.2)

Minor und Major Stroke/Tod	3 (5,4%)
Minor/Major Stroke, Transiente Ischämische Attacke, Amaurosis Fugax	0%
Amaurosis Fugax	0%
Transiente Ischämische Attacke	0%
Minor Strokes	0%
Major Strokes	2 (3,6%)
Tod	3 (5,4%)
Minor und Major Stroke/Tod/Myokardinfarkt	3 (5,4%)

---

*Tabelle 4.2: Komplikationen im Follow-up*

Mit der Methode nach Kaplan-Meier wurde die Auftrittswahrscheinlichkeit von Schlaganfällen und/oder Tod nach CAS berechnet. (Abbildung 4.6) Die Wahrscheinlichkeit keinen Schlaganfall und/oder Tod zu erleiden, betrug nach einem Monat 98,2 %, nach 6 Monaten 94,5 %, nach 12 Monaten 94,5 % und nach 24 Monaten und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 92,4 %. Die Wahrscheinlichkeit für einen ischämischen Schlaganfall oder periprozeduralen Tod betrug nach einem Monat 1,8 %. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurde kein weiterer ischämischer Schlaganfall beobachtet.

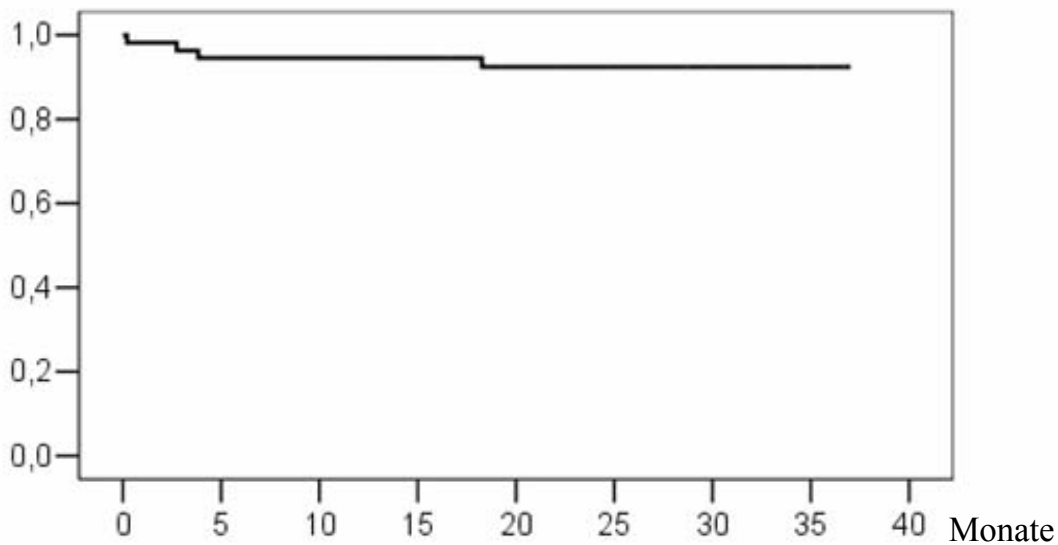


Abbildung 4.6: Wahrscheinlichkeit „kein Minor/Major Stroke oder Tod nach CAS“ nach der Berechnung nach Kaplan – Meier

#### 4.3.2.1. Fallbeschreibungen

Patient 29: 81jähriger Patient mit 70%iger asymptomatischer ACI-Stenose links, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, einer subkortikalen atherosklerotischen Enzephalopathie und Zustand nach Operation eines Prostata-Carcinom. Die an der Bifurkation gelegene konzentrische Stenose hatte eine Länge von 9,1 mm.

Patient 39: siehe „akute Ergebnisse“

Patient 9: siehe „akute Ergebnisse“

### **4.3.3. Rezidivstenosen**

Nach sechs Monaten wurde bei 51 von 53 Patienten eine Carotis Duplex-Sonographie durchgeführt, nach zehn bis zwölf Monaten bei 47 von 53 Patienten, nach 22 bis 24 Monaten bei 29 von 39 Patienten und nach 33 bis 36 Monaten bei vier von zehn Patienten. (Abbildung 4.6)

Die Rezidivstenosen wurden semiquantitativ als „keine“, „geringgradige“, „mittelgradige“ und „höchstgradige“ Rezidivstenosen beschrieben.

Sechs Monate nach dem Eingriff wurden zwei Rezidivstenosen als geringgradig klassifiziert. In einer Duplex-Sonographie nach 16 Monaten konnte bei einem dieser Patienten keine Rezidivstenose mehr nachgewiesen werden. Nach 10 bis 12 Monaten entwickelte ein Patient eine mittelgradige Rezidivstenose (50 %) am distalen Ende des Stents. Nach 33 bis 36 Monaten wurde bei einem Patienten eine geringgradige Rezidivstenose (30 %) diagnostiziert. Bei keiner Duplex-Sonographie konnte eine Rezidivstenose > 50 % in der ipsilateralen ACI oder eine Stenose im Bereich der Platzierung der ACC-Okklusionsballons nachgewiesen werden. Es wurde keine erneute Angioplastie durchgeführt.



## **5. Diskussion**

### **5.1. Akuter und subakuter Erfolg der Carotis Angioplastie und Stentimplantation im Vergleich zur Carotis Thrombendarterektomie**

#### **5.1.1. Einleitung**

Obwohl die Angioplastie der ACI schon seit 1979 durchgeführt wird, besteht immer noch kein allgemeiner Konsens, ob diese Methode eine Alternative zu der operativen Behandlung darstellt. Eine Ursache besteht in einer nicht ausreichenden Anzahl nach dem heutigen Standard beider Methoden durchgeführter randomisierter Studien. Die CAS wird derzeit als Behandlungsmethode für Patienten mit hohem Operationsrisiko empfohlen. [11,52,53] Risikofaktoren für die TEA sind Rezidivstenose nach vorheriger Carotis-Operation, Nachweis eines Thrombus in der Stenose, distale ACI Stenose, kontralaterale ACI Stenose, hohes Alter (> 75 Jahre), dilatative Herzinsuffizienz und hohe Komorbidität. [54-56]

Größere klinische konsekutive Serien der CAS weisen niedrige Komplikationsraten auch in der normalen Patientenpopulation auf. Randomisierte Studien müssen zeigen, ob die CAS auch hier eine gleichwertige Alternative zur TEA darstellen kann.

Nach Veröffentlichung der NASCET- Studie [9] wurde die TEA als Goldstandard in der Behandlung von symptomatischen ACI-Stenosen betrachtet. Daher sollten die Ergebnisse der Carotis CAS mit dieser Methode verglichen werden.

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Die Schlaganfall- und Todesrate lag in Veröffentlichungen von randomisierten Studien, die die TEA mit der medikamentösen Behandlung verglichen, zwischen 5,8 % bis 7,5 % bei symptomatischen Patienten und 2,3 % und 4,3 % bei asymptomatischen Patienten. [11,14,57]

Der präventive Erfolg der Operation erwies sich erst in einem längeren zeitlichen Intervall. Erwartungsgemäß gibt es auch bei der CAS akute, subakute und langfristige Komplikationen.

### **5.1.2. Randomisierte Studien (Thrombendarterektomie versus medikamentöse Behandlung)**

#### **5.1.2.1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [9]**

Die NASCET Studie wurde 1988 initiiert und 1991 publiziert. Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie mit 659 Patienten in 106 Zentren. Ziel der Studie war es, den Vorteil der TEA bei Patienten mit mittelgradigen oder hochgradigen Stenosen nachzuweisen. Patienten mit symptomatischen ACI Stenosen > 70 % wurden für TEA oder medikamentöse Behandlung randomisiert.

Innerhalb von 30 Tagen entwickelten 5,8 % der chirurgischen Patienten einen Schlaganfall oder verstarben. Bei 7,6 % der Patienten wurde eine Hirnnervenparese und bei 5,5 % ein Hämatom des Halses beobachtet. Nach zwei Jahren betrug das ipsilaterale Schlaganfallrisiko 9 % in der chirurgischen Gruppe und 26 % in der medikamentösen Gruppe.

Patienten mit einer höchstgradigen Stenose (70 % bis 99 %) profitierten am meisten von der Operation. Auch bei Patienten mit mittelgradigen Stenosen (50 % bis 69 %) konnte die ipsilaterale Schlaganfallrate signifikant reduziert werden. Patienten mit geringgradigen Stenosen zeigten kein signifikant besseres Ergebnis durch die Operation.

#### **5.1.2.2. European Carotid Surgery Trial (ECST) [14]**

Der European Carotid Surgery Trial (ECST), eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie, schloss 778 symptomatische Patienten mit hochgradigen Stenosen in 97 Zentren ein. Die endgültigen Ergebnisse wurden 1998 veröffentlicht. Die perioperative Schlaganfall- und Todesrate betrug 7,5 % bei den chirurgischen Patienten. Eine Hirnnervenparese wurde bei 6,4 % der behandelten Patienten beobachtet. Nach 3 Jahren erlagen 12,3 % der TEA-Patienten und 21,9 % der medikamentös behandelten Patienten einem Schlaganfall oder Tod.

#### **5.1.2.3. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) [11]**

Die Ergebnisse der ACAS Studie wurden 1995 veröffentlicht. Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Frage, ob die TEA zusätzlich zur medikamentösen Behandlung das Schlaganfallrisiko bei asymptomatischen Patienten mit einer >60%igen ACI Stenose signifikant zur alleinigen medikamentösen Behandlung reduziert. Bei den chirurgischen Patienten betrug die perioperative Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen 2,3 %. Das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

innerhalb von zwei Jahren und eines perioperativen Todes wurde auf 5,1 % (TEA) beziehungsweise 11 % (medikamentös) geschätzt.

Obwohl die Studie einen Vorteil für operativ behandelte Patienten zeigte, wurde das Vorgehen bei asymptomatischen Patienten kontrovers beurteilt, weil bei etwa 83 Patienten eine TEA durchgeführt werden müsste, um einen Schlaganfall oder Tod zu verhindern (number needed to treat). Außerdem war die Komplikationsrate niedriger als diejenige, die in den meisten behandelnden Zentren erreicht werden kann.

#### **5.1.2.4. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) [10]**

Zwischen 1993 und 2003 wurden 3120 asymptomatische Patienten mit einer ACI-Stenose zwischen sofortiger TEA und erst medikamentöser Behandlung randomisiert. Die Schlaganfall- und innerhalb von 30 Tagen Todesrate betrug für die TEA 3,1 %. Diese Studie zeigte einen prophylaktischen Nutzen der Operation bei Patienten unter 75 Jahre mit einer Carotis-Stenose von mindestens 70 %. Die Schlaganfallrate betrug 6,4 % (TEA) versus 11,8 % (medikamentöse Behandlung) nach 5 Jahren.

#### **5.1.2.5. Ergebnisse der Carotis Thrombendarterektomie bei Hochrisiko-Patienten**

Die Patienten der randomisierten Studien wurden sorgfältig ausgesucht. In die NASCET Studie wurde nur jeder dritte und in die ACAS Studie jeder 25. Patient eingeschlossen.

Es ist anzunehmen, dass die Komplikationsrate bei Hochrisiko-Patienten höher liegt. Patienten mit einem kontralateralen Verschluss wiesen in der NASCET Studie eine Schlaganfall- und Todesrate von 14 % auf. [55] Rothwell et al. stellten in einer Metaanalyse fest, dass ein Neurologe als Koautor einen “unabhängigen Risikofaktor” darstellt, da er die Komplikationsrate von 2,3 % auf 7,7 % erhöht. [58] Dieses könnte zeigen, dass kleinere Komplikationen leicht von anderen Ärzten übersehen werden.

### **5.1.3. Randomisierte Studien (Thrombendarterektomie versus Carotis Angioplastie) und klinische Serien**

#### **5.1.3.1. Einleitung**

Der Vergleich verschiedener Studien zur CAS ist schwierig, weil die Arbeiten unterschiedliche Patientenkollektive einschlossen. Die anfänglichen Methoden unterschieden sich sehr von denen, die in kürzlich veröffentlichten Studien verwendet wurden. Zusätzlich hat sich die medikamentöse Prophylaxe durch die Einführung der Thrombozytenfunktionshemmer (Ticlopidin, Clopidogrel) im Jahre 1998 entscheidend verbessert. [59]

Erste klinische Veröffentlichungen lassen vermuten, dass die CAS eine Alternative zur TEA darstellen könnte. Seitdem wurden nur wenige randomisierte Studien, die die Ergebnisse der TEA mit der Angioplastie vergleichen, veröffentlicht. Die CAVATAS Studie [24] zeigte erstmalig vergleichbare Ergebnisse beider Verfahren. Brooks hat eine sehr kleine Studie veröffentlicht. Richtungweisend sind die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten SAPPHERE Studie. [28] Die SPACE Studie zeigt keine

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

signifikanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren, wobei in Subgruppenanalysen die Patienten eher von der operativen Methode zu profitieren scheinen. Somit ist die Gleichwertigkeit der CAS gegenüber der TEA nicht bewiesen. [31]

Weiterhin wurden zahlreiche Industrie gesponserte Studien sowie Studien einzelner Zentren durchgeführt.

Mit zunehmender Erfahrung der Interventionalisten und Weiter- und Neuentwicklung von Kathetern, Stents und zerebralen Protektionssystemen verbessern sich die Ergebnisse der Carotis Angioplastie und Stentimplantation kontinuierlich. [42]

#### **5.1.3.2. Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) [24]**

In die CAVATAS Studie wurden 504 symptomatische und asymptomatische Patienten in 24 Zentren eingeschlossen und randomisiert einer PTA oder TEA zugeführt. Die Patientenpopulation entsprach in etwa der normalen Population. Nach 30 Tagen betrug die Komplikationsrate für Major Stroke und Tod 6,4 % in der PTA Gruppe und 5,9 % in der TEA Gruppe. Für Schlaganfälle (Symptomen über mindestens 7 Tage) oder Tod betrug die Rate 10 % bei den PTA Patienten und 9,9 % bei den operativen Patienten. Ähnlich wie in der NASCET Studie wurden bei den TEA Patienten in 8,7 % eine Hirnnervenparese und in 6,7 % ein lokales Hämatom beobachtet.

### **5.1.3.3. Der "stopped trial" [25]**

Diese randomisierte Studie, veröffentlicht von Naylor et al., wurde in einem Lehrkrankenhaus einer Universität durchgeführt. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einer Stenose von mindestens 70 %. Nach 17 Eingriffen musste diese Studie beendet werden, weil 5 von 7 CAS Patienten einen Schlaganfall entwickelten. Als ursächlich für dieses Ergebnis wurde die Unerfahrenheit der Interventionalisten gesehen. Zusätzlich wurde weder eine optimale Antikoagulation noch eine Embolieprotektion durchgeführt.

### **5.1.3.4. Carotid Angioplasty and Stenting Versus Carotid Endarterectomy: Randomized Trial in a Community Hospital [26]**

Brooks et al. führten eine randomisierte Studie in einem kleinen Krankenhaus durch. Eingeschlossen wurden 104 symptomatische Patienten mit einer mindestens 70%igen Stenose. Ein Patient in der TEA Gruppe starb und ein Patient in der CAS Gruppe entwickelte eine TIA. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich nicht signifikant (1,8 Tage (CAS) versus 2,7 Tage (TEA)).

### **5.1.3.5. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) [28]**

Die SAPPHIRE Studie zeigte erstmals eine niedrigere Komplikationsrate in der CAS Gruppe. Eingeschlossen wurden 307 Hochrisiko-Patienten in 29 Zentren mit

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

einer symptomatischen Stenose von mindestens 50 % und einer asymptomatischen Stenose von mindestens 80 % sowie mindestens einer Begleiterkrankung. Bei allen CAS Patienten wurde ein Cordis Nitinol Carotid Stent eingesetzt und der AngioGuard Filter als Embolieprotektion verwendet. Die kombinierte Todes-, Schlaganfall- und Myokardinfarktrate betrug 5,8 % in der CAS Gruppe und 12,6 % in der TEA Gruppe. Die kombinierte Todes- und Schlaganfallrate betrug bei CAS Patienten 4,5 % und bei TEA Patienten 6,6 %.

#### **5.1.3.6. Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy (SPACE) [31]**

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische, akademische Interventionsstudie zur Behandlung symptomatischer hochgradiger Carotisstenosen mit Äquivalenzdesign. Rekrutiert wurden 1200 Patienten in Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich. Das Follow-up soll 2 Jahre dauern. Im Mai 2006 wurden die ersten Ergebnisse auf der 15th European Stroke Conference in Brüssel veröffentlicht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CAS (ipsilaterale Schlaganfall- und Todesrate von 6,84%) und der TEA (ipsilaterale Schlaganfall- und Todesrate von 6,34%) innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. In der Subgruppenanalyse scheinen die Patienten eher von einer operativen Behandlung zu profitieren.



### **5.1.3.7. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis (EVA-3S) [29]**

Die ersten Ergebnisse der EVA-3S Studie wurden ebenfalls auf der 15<sup>th</sup> European Stroke Conference in Brüssel vorgetragen. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einer mindestens 60%igen Stenose. Nach initial hohen Komplikationsraten wurden Patienten im CAS-Arm im weiteren Verlauf unter Embolieschutz mit ZPS behandelt. Die TEA zeigte signifikant bessere Ergebnisse als die CAS. Die Schlaganfall und Todesrate innerhalb von 30 Tagen betrug 3,9% im TEA-Arm und 9,6% im CAS-Arm. Wie erwartet traten Komplikationen wie Hirnnervenverletzung und systemische Komplikationen bei der endovaskulären Behandlung seltener auf.

### **5.1.3.8. Klinische Serien der Carotis Angioplastie**

Die Ergebnisse von mehreren klinischen Serien weisen niedrige Komplikationsraten auf. Roubin et al. präsentierten 2001 die Ergebnisse von 528 konsekutiven Patienten, bei denen eine CAS durchgeführt wurde. Die Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen betrug 7,4 %. [37] Cremonesi et al. berichteten 2001 über die Ergebnisse bei 442 konsekutiven Patienten. Hier lag die perioperative Schlaganfall- und Todesrate bei 1,1 %. [38] 2004 veröffentlichten Reimers et al. eine Schlaganfall- und Todesrate von 3,8 % für symptomatische Patienten und von 3,2 % für asymptomatische Patienten. [41] Insgesamt wurden 808 erfolgreiche Eingriffe durchgeführt. 2003 publizierten Wholey et al. [43] eine große weltweite Studie (12392

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Eingriffe in 53 Zentren) mit einer kombinierten Schlaganfall- und periprozeduralen Todesrate von 3,98 %.

#### **5.1.4. Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs**

Innerhalb von 30 Tagen nach CAS betrug die Schlaganfall- und Todesrate im eigenen Kollektiv 1,8 %. Sie liegt damit teilweise niedriger als in anderen Arbeiten zur CAS und zur operativen Technik.

#### **5.1.5. Zerebrale Protektionssysteme**

Die Ergebnisse der CAS werden durch distale Embolisation von Partikeln während des Eingriffs limitiert. Bei jeder Manipulation der Stenose, insbesondere während der Dilatation der Läsion, wird embolisches Material aus der Gefäßläsion freigesetzt. [60,61] Leider sind bisher keine randomisierten Studien durchgeführt worden, die die Ergebnisse der CAS mit oder ohne ZPS vergleichen. Allerdings weisen die Ergebnisse von verschiedenen klinischen Serien auf den Vorteil dieser Systeme hin, sodass sie in vielen Zentren routinemäßig eingesetzt werden.

Wholey et al. zeigten in ihrer weltweiten Studie eine perioperative Schlaganfall- und Todesrate von 5,29 % bei Eingriffen ohne und von 2,23 % bei Eingriffen mit zerebraler Protektion. [43]

Kastrup et al. untersuchten Studien von 1990 bis 2002 mit insgesamt 2537 Eingriffen, die ohne Embolieprotektion durchgeführt wurden, und 896 CAS, in denen ein

Protektionssystem zum Einsatz kam. Die Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen betrug 1,8 % (mit Protektion) beziehungsweise 5,5 % (ohne Protektion). [62]

In der kürzlich veröffentlichten EVA-3S Studie waren die Ergebnisse mit oder ohne ZPS nicht signifikant unterschiedlich. Die Komplikationsrate war in beiden Gruppen sehr hoch.

In unserer Untersuchung wurden in 91 % der Fälle makroskopisch sichtbare thrombotische oder atherosklerotische Partikel zurückgehalten. Dieses könnte zeigen, dass zerebrale Protektionssysteme Mikroembolien verhindern können.

Derzeit sind zwei verschiedene Konzepte von zerebralen Protektionssystemen (distal [Filter und Ballons] und proximal) erhältlich, die jeweils Vor- und Nachteile aufweisen.

Während Filter nur Partikel einer gewissen Größe (80 bis 110  $\mu\text{m}$ ) auffangen, können Okklusionsballons die Embolisation auch von sehr kleinen Mikroembolie verhindern. [63] Allerdings wird der zerebrale Blutfluss durch Ballons unterbrochen, wodurch neurologische Symptome verursacht werden können.

Das erste zerebrale Protektionssystem war ein distaler Okklusionsballon von Kachel [64], der in die ACI oder ACC eingesetzt wurde.

Theron et al. [35] entwickelten 1983 einen dreifachen koaxialen Katheter. Während der Ballon-Dilatation wurde ein Okklusionsballon aus Latex in der distalen ACI entfaltet. Atherosklerotische Partikel wurden abgesaugt und eventuell zurückbleibende Partikel in die ACE gespült. Die Passage der Stenose war mit erhöhtem Risiko einer

Thrombusablösung verbunden. [65] Wie auch das System von Kachel wurde dieser Ballon nicht routinemäßig eingesetzt.

Das erste käuflich erwerbbares zerebrale Protektionssystem war der Percusurge (Medtronic) Ballon. An der Spitze des Drahtes des Okklusionskatheters ist ein elastischer Ballon befestigt. Wird dieser in der distalen ACI entfaltet, können atherosklerotische Partikel aufgefangen und abgesaugt werden, bevor der Okklusionsballon wieder entfernt wird. Dieses System ist aus einem besseren Material gefertigt worden, sodass durch die temporäre Okklusion nur noch mäßiger Wandstress auf das Gefäß ausgeübt wird und es in geringerem Maße zu Traumen und Dissektionen kommt. [65]

Vorteile dieses Systems sind der geringe Durchmesser des Okklusionsballons, sodass auch höchstgradige Stenosen passiert werden können. Durch die vollständige Gefäßokklusion können kleinste Partikel aufgefangen werden.

Es gibt bei diesem System zwei Nachteile. Einige Patienten tolerieren die Unterbrechung des Blutflusses nicht. Aus diesem Grund muss der Okklusionsballon deflatiert werden, nachdem die Partikel zuvor durch einen Aspirationskatheter entfernt wurden. Das macht den Eingriff langwieriger und komplizierter. Ein weiterer Nachteil entsteht dadurch, dass während der Okklusion keine Angiographie durchgeführt werden kann.

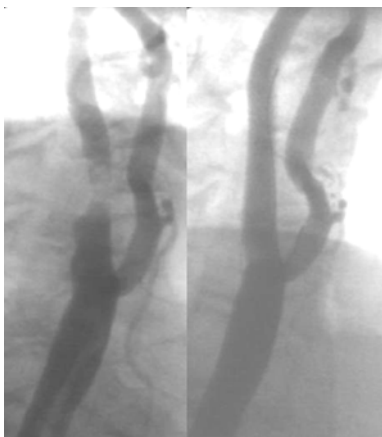
Diese Schwierigkeiten werden sowohl mit dem PAES als auch mit dem MO.MA System vermieden.

Sollten neurologische Symptome auftreten, die durch die Okklusionsballons verursacht werden, dann können diese leicht deflatiert werden, nachdem die Partikel durch den Führungskatheter abgesaugt worden sind. Die extra- und intrakraniellen Gefäße können jederzeit über den liegenden Katheter mittels einer Angiographie dargestellt werden.

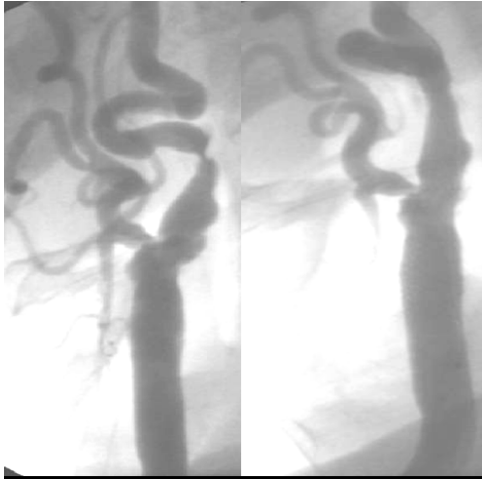
Transiente neurologische Komplikationen können reduziert werden, wenn Stent und Dilatationsballon bereits im Führungskatheter platziert werden, sodass die Okklusionszeit verkürzt wird.

Ein weiterer Vorteil der proximalen Protektionssysteme, insbesondere bei filiformen, ulzerierten oder thrombosierten (Abbildung 5.1) Stenosen, besteht darin, dass die zerebrale Protektion bereits vor erstmaliger Sondierung der Stenose hergestellt ist.

In den oben beschriebenen Fällen sowie bei extrem distal gelegenen Läsionen oder elongierten Gefäßen (Abbildung 5.2) kann es unter Umständen schwierig sein, ein distales Protektionssystem zu platzieren. In diesen Situationen sollte das PAES bevorzugt eingesetzt werden.



*Abbildung 5.1: Thrombus in der Stenose vor Angioplastie und Ergebnis nach Angioplastie*



*Abbildung 5.2: Stark elongierte ACI vor und nach Angioplastie*

Weiterhin reduziert sich infolge fehlender distaler Manipulation durch Filter oder durch Okklusionsballons das Risiko, Spasmen der Gefäßwand zu induzieren.

Nachteile des PAES ergeben sich durch die Größe des einzusetzenden Katheters, wodurch eine höhere vaskuläre Komplikationsrate verursacht wird. Femorale Verschlusssysteme könnten hier die Ergebnisse verbessern. [66]

Bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Iliakalgefäße sowie bei Patienten mit einer kontralateralen Okklusion der ACC oder ACI besteht eine relative Kontraindikation für das PAES.

Mit dem MO.MA-System wird die zerebrale Protektion ähnlich dem PAES durch das Verhindern eines antegraden Blutflusses erreicht. Dafür werden die ACE und ACI mit zwei unabhängig voneinander entfaltbaren Okklusionsballons verschlossen. Im Gegensatz zum PAES sind die Ballons in einem System mit einem Lumen zur Einführung von Kathetern, Ballons und Stents integriert, weshalb dieses System

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

einfacher zu handhaben ist. Atherosklerotische Partikel werden mit einer Spritze durch das Lumen des MO.MA-Systems abgesaugt. [67]

Das MO.MA und das PAES sind sehr ähnlich konzipiert. Aufgrund der Verbindung des Führungskatheters mit dem venösen System über einen arteriovenösen Shunt wird mit dem PAES während des gesamten Eingriffs ein retrograder Fluss verursacht. Der Abstand zwischen den beiden Okklusionsballons kann hier variiert werden. So kann dieses System auch bei Patienten mit einer stenosierten oder verschlossenen ACE oder mit einer Stenose in der ACC oder distalen ACI verwendet werden, weil die beiden Ballons unabhängig voneinander eingesetzt werden können.

## **5.2. Mittelfristige und Langzeit- Ergebnisse**

Bisher gibt es wenige Daten über langfristige Ergebnisse der CAS.

Die Komplikationsraten der TEA liegen bei 6,4 % bei asymptomatischen Patienten (ACST, fünf Jahre) [10] und 9 % / 15,7 % (NASCET, zwei Jahre / fünf Jahre) [9,17] bzw. 12,3 % (ECST, drei Jahre) [14] bei symptomatischen Patienten.

Bisher sind die Daten von zwei randomisierten Studien, die die CAS mit der TEA vergleichen, verfügbar.

Die CAVATAS Studie veröffentlichte eine Schlaganfall- und Todesrate von 14,3 % (PTA/CAS) bzw. 14,2 % (TEA) nach drei Jahren. Die Komplikationsrate ist in beiden Gruppen vergleichbar. [24]

Die Schlaganfall-, Todes- und Myokardinfarkt-Rate betrug in der SAPPHERE Studie nach zwei Jahren 25,2 % in der TEA-Gruppe und 18,4 % in der CAS-Gruppe. [28]

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Wholey et al. veröffentlichten 2003 eine neurologische Komplikationsrate von 1,3 % (nach einem Jahr), 1,3 % (nach zwei Jahren) und 1,7 % (nach drei Jahren). [43]

Roubin et al. beschreiben in ihrer 5-Jahres Analyse ein Ausbleiben von Schlaganfall und perioperativem Tod von  $88 \pm 2$  %. Während des Follow-up entwickelten 3,2 % der Patienten einen Schlaganfall. [37]

In dieser Arbeit wurden Daten bis zu einem Zeitraum von 37 Monaten ( $26 \pm 9$  Monate, insgesamt 119 Patientenjahre) erhoben. Die Schlaganfall- und Todesrate (perioperativ und mittelfristig) lag bei 7,2 %. 1,8 % der Patienten entwickelten einen Schlaganfall (perioperativ und mittelfristig). Damit liegt die jährliche Schlaganfallrate bei 0,8 %.

Verglichen mit anderen operativen und endovaskulären Studien ist die mittelfristige Komplikationsrate in unserem Patientenkollektiv niedrig.

### **5.3. Rezidivstenosen**

Rezidivstenosen sind eine häufige Komplikation bei allen vaskulären Eingriffen. Deshalb wurde befürchtet, dass sie auch die Ergebnisse der CAS limitieren. Allerdings werden sie seltener in Carotis Stenosen beobachtet, die mit einem Stent versehen wurden. Autoren, die größere Serien untersuchten, berichten über Rezidivstenose-Rate von 2,27 % und 4,9 %. [69]

Wholey et al. beobachteten eine Rezidivstenose-Rate von 2,7 % nach 12 Monaten und von 5,6 % nach 48 Monaten. [43] In der CAVATAS Studie betrug die Rezidivstenose-Rate 18 % bei der PTA versus 5 % bei der TEA. [24] Dieser hohe Wert kann vermutlich durch die geringe Anzahl (26 %) von verwendeten Stents erklärt werden.



Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

In unserer Studie konnte keine Rezidivstenose von mehr als 50 % nachgewiesen werden.

Rezidivstenosen verursachen selten klinische Symptome. [69] Diese Beobachtung wurde mit der histologischen Zusammensetzung von Rezidivstenosen erklärt. Crawley et al. fanden, dass diese hauptsächlich aus einer Hyperplasie glatter Muskelzellen und Intimaproliferationen mit einem geringeren thromboembolischen Risiko bestehen. [70]

## **6. Zusammenfassung**

Das Ergebnis unserer Studie mit einer akuten Schlaganfall- und Todesrate von 0 % und einer 30-Tages Schlaganfall- und Todesrate von 1,8 % bestätigt die Vermutung, dass die zerebrale Protektion mit einem proximalen Okklusionssystem eine sichere Methode darstellt, um neurologische Komplikation bei der Carotis Angioplastie und Stentimplantation auch von Hochrisiko-Patienten zu verringern. Diese Komplikationsrate ist mit kürzlich veröffentlichten Studien, die proximale Embolieprotektionssysteme verwendeten, übereinstimmend. [48,49,67]

Aufgrund niedriger Patientenzahlen konnten wir nicht zeigen, dass der distale Druck der Carotisbifurkation Hinweise auf eine mögliche Intoleranz des retrograden Blutflusses gibt. Hier sollten größere Studien durchgeführt werden, weil diese Methode Patienten identifizieren könnte, bei welchen das PAES nicht als zerebrales Protektionssystem genutzt werden sollte.

Auf die Effektivität des PAES weist der hohe Prozentsatz an Eingriffen hin, bei denen makroskopisch erkennbare Partikel nachgewiesen werden konnten (91 %). Dieses Ergebnis ist vergleichbar zu denen von anderen Studien (86 % [48] und 79,6 % [67]).

Während eines Follow-up von 119 Patientenjahren traten keine ischämischen Komplikationen und selten Rezidivstenosen auf. Höhergradige Rezidivstenosen und Stenosen im Bereich der Platzierung des PAES ACC-Okklusionsballons wurden nicht nachgewiesen. Dieses Resultat lässt vermuten, dass die Carotis Stentimplantation auch in Bezug auf längerfristige Ergebnisse eine Alternative zur TEA darstellen kann.

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die proximale Ballonokklusion als zerebrale Protektion eine Verbesserung der Carotis Stentimplantation darstellt. Wünschenswert sind randomisierte Studien, die das PAES mit anderen Embolieprotektionssystemen vergleichen.

## 7. Abstracts

### 7.1. Deutsches Abstract

**Hintergrund**—Derzeit können verschiedene Embolieprotektionssysteme bei der Carotis Stentimplantation angewandt werden. Diese Studie berichtet über Ergebnisse unter Verwendung des Flussumkehrsystems Parodi Anti-Embolie System.

**Patienten**—Eine Carotis Stentimplantation wurde bei 56 Patienten durchgeführt (Durchschnittsalter  $68 \pm 9$  Jahre). Der mittlere Stenosedurchmesser betrug  $77\% \pm 10\%$ . Während des Eingriffs wurde eine cerebrale Embolieprotektion mittels Ballonokklusion der Arteria carotis communis und externa mit dem Parodi Anti-Embolie System angewandt. Während der Stentimplantation, vor der Entlassung und 1, 6 und 12 Monate nach dem Eingriff wurde der neurologische Status der Patienten erhoben.

**Ergebnisse**—Der Eingriff war bei allen Patienten technisch erfolgreich. Ein Patient entwickelte einen ischämischen Insult nach 6 Stunden. Es wurden keine Todesfälle oder Myokardinfarkte beobachtet. Während der Verlaufsbeobachtung (bis zu 40 Monate) starben 2 Patienten an einer sekundären Komplikation nach intrakranieller Blutung und ein weiterer Patient an Kammerflimmern. Bei keinem Patienten trat eine höhergradige Restenose auf.

**Schlussfolgerung**—Die Akutergebnisse zeigen, dass die Flussumkehr bei der Carotis Stentimplantation eine sichere und effektive Methode der cerebralen Embolieprotektion darstellt. Die niedrige Komplikations- und Restenoserate entspricht

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

den Ergebnissen in anderen Veröffentlichungen und zeigt, dass die Ballonokklusion keine Gefäßverletzungen verursacht.

## 6.2. **Englisches Abstract**

**Objectives**—Several types of cerebral (embolic) protection devices have been used in patients undergoing carotid stenting. This study assessed results achieved with a flow-reversal system.

**Methods**—Carotid stenting was performed in 56 patients (mean age,  $68 \pm 9$  years). The mean percentage of stenosis was  $77 \pm 10$  %. During the procedure, cerebral protection was achieved by means of balloon occlusion of the common and external carotid artery with use of the Parodi Anti-Emboli System. The patients' neurologic status was assessed during the intervention; at discharge; 1, 6, and 12 months after the procedure; and yearly thereafter.

**Results**—The procedure was technically successful in all cases. One patient had a minor stroke 6 hours after the intervention. No major strokes, deaths, or myocardial infarctions occurred. During long-term follow-up (to 40 months), two patients died of a secondary complication after intracerebral bleeding and stroke and one died as a result of ventricular fibrillation. Restenosis did not exceed 50 % of vessel diameter in any patient.

**Conclusions**—The results indicate that proximal occlusion and flow reversal for cerebral protection during carotid stenting is a safe and effective method. Restenosis and complications during long-term follow-up are rare.

## 8. Literatur

- 1 Poeck K, Hacke W (2001) Vaskuläre Krankheiten des Zentralnervensystems. In: Poeck K, Hacke W (Hrsg.). Neurologie. Springer Verlag (Berlin, Heidelberg, New York), S.185.
- 2 Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee PC (1986) Epidemiology of strokes in North America. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (editors). Stroke: Pathology, Diagnosis and Management. Vol 1. Churchill Livingstone, S.1929.
- 3 Creutzig A (1996) Krankheiten der Gefäße. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K. (Hrsg.) Innere Medizin. Urban&Schwarzenberg Verlag (München-Wien-Baltimore), S.1021-66.
- 4 DeBakey ME. Carotid endarterectomy revisited. J Endovasc Surg. 1996;3:4.
- 5 Eckstein HH, Heider P, Wolf O, Barone M, Hanke M. Kontroversen in der Behandlung von Karotisstenosen. Studienstand und evidence-based medicine. Chirurg. 2004;75(7):672-80.
- 6 Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient of intermittent attacks of hemiplegia. Lancet. 1954;267:994-6.
- 7 Fields W, Maslenikov V, Meyer J, Hass W, Remington R, Macdonald M. Joint study of extracranial arterial occlusion. JAMA. 1970;211:1993-2003.
- 8 Shaw D, Venables G, Cartlidge N, Bates D, Dickinson P. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischemia. J Neurol Sci. 1984;64:45-53.

- 9 Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North american symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators (NASCET collaborators). *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.
- 10 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9420):1491-502.
- 11 Asymptomatic carotid atherosclerosis study group. (ACAS group): Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995; 273:1421-8.
- 12 Guidelines for Carotid Endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement for the ad hoc committee, American Heart Association. *Stroke* 1995; 26:188-201.
- 13 Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke.* 1999;30:1759-63.
- 14 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379–1387.
- 15 Ballotta E, Da Giau G, Renon L, Narne S, Saladini M, Abbruzzese E, Meneghetti G. Cranial and cervical nerve injuries after carotid endarterectomy: a prospective study. *Surgery.* 1999;125(1):85-91.



- 16 Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30:1751-8.
- 17 North american symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators (NASCET collaborators). Beneficial effect of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
- 18 Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30:654-70.
- 19 Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. *N Engl J Med*. 1979;301:61-68.
- 20 Mathias K. Ein neuartiges Kathetersystem zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. *Fortschr Med*. 1977;95(15):1007-11.
- 21 Mathias KD, Mittermayer C, Ensinger H, Neff W. Perkutane Katheterdilatation von Karotisstenosen. *Rofo*. 1980;133:258-61.
- 22 Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *Am J Neuroradiol*. 1980;1(4):348-9.
- 23 Mathias K, Gospos C, Thron A, Ahmadi A, Mittermayer C. Percutaneous transluminal treatment of supraaortic artery obstruction. *Ann Radiol*. 1980;23(4):281-2.

- 24 Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357 (9270):1729-37.
- 25 Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, Lloyd AJ, London NJ, Bell PR. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg*. 1998;28(2):326-34.
- 26 Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(6):1589-1595.
- 27 Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004;54(2):318-24.
- 28 Yadav JS, for the the SAPPHERE Investigators. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy: the SAPPHERE study. *Circulation*. 2002;106:2986A.
- 29 Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis: a randomized trial. The EVA-3S investigators. 15<sup>th</sup> European Stroke Conference, Brüssel, 19.05.2006.
- 30 Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W; Steering Committee of the SPACE Study. The stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery vs. endarterectomy trial. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:66-8.

- 31 Results of the SPACE Study (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy) for the SPACE-Study Group. 15<sup>th</sup> European Stroke Conference, Brüssel, 19.05.2006.
- 32 Bergeron P, Chambran P, Hartung O, Bianca S. Cervical carotid artery stenosis: which technique, balloon angioplasty or surgery? *J Cardiovasc Surg.* 1996;37:73-5.
- 33 Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology.* 1996;201(3):627-36.
- 34 Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, Diethrich EB, Henry M, Bailey S, Bergeron P, Dorros G, Eles G, Gaines P, Gomez CR, Gray B, Guimaraens J, Higashida R, Ho DS, Katzen B, Kambara A, Kumar V, Laborde JC, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Musacchio A, Myla S, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Sakai N, Shawl F, Sievert H, Teitelbaum G, Theron JG, Vaclav P, Vozzi C, Yadav JS, Yoshimura SI. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2000;50:160–167.
- 35 Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, Yadav J, Gomez C, Kuntz RE. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation.* 2001;103:532–537.
- 36 Cremonesi A, Castriota F, Manetti R, Balestra G, Liso A. Endovascular treatment of carotid atherosclerotic disease: early and late outcome in a non-selected population. *Ital Heart J.* 2000;1:801–809.

- 37 Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS, Vitek JJ. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation*. 1998;97:1239–1245.
- 38 Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101:570–580.
- 39 Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, Sacca S, Albiero R, Di Mario C, Pascotto P, Colombo A. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation*. 2001;104: 12–15.
- 40 Tubler T, Schluter M, Dirsch O, Sievert H, Bosenberg I, Grube E, Waigand J, Schofer J. Balloon-protected carotid artery stenting: relationship of periprocedural neurological complications with the size of particulate debris. *Circulation*. 2001;104(23):2791-6.
- 41 Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60(2):259-66.
- 42 Castriota F, Cremonesi A, Manetti R, Liso A, Oshoala K, Ricci E, Balestra G. Impact of cerebral protection devices on early outcome of carotid stenting. *J Endovasc Ther*. 2002;9:786–792.
- 43 Ohki T, Veith FJ. Carotid artery stenting: utility of cerebral protection devices. *J Invasive Cardiol*. 2001;13:47–55.
- 44 Reimers B, Schluter M, Castriota F, Tubler T, Corvaja N, Cernetti C, Manetti R, Picciolo A, Liistro F, Di Mario C, Cremonesi A, Schofer J, Colombo A. Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients. *Am J Med*. 2004;116(4):217-22.

- 45 Mathias K, Jager H, Hennigs S, Gissler HM. Endoluminal treatment of internal carotid artery stenosis. *World J Surg.* 2001;25(3):328-34.
- 46 Gaines PA. Carotid angioplasty and stenting. *Br Med Bull.* 2000;56:549-56.
- 47 Parodi JC, La Mura R, Ferreira LM, Mendez MV, Cersosimo H, Schonholz C, Garelli G. Initial evaluation of carotid angioplasty and stenting with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg.* 2000;32(6):1127-36.
- 48 Adami CA, Scuro A, Spinamano L, Galvagni E, Antonucci D, Farello GA, Maglione F, Manfrini S, Mangialardi N, Mansueto GC, Mascoli F, Nardelli E, Tealdi D. Use of the Parodi anti-embolism system in carotid stenting: Italian trial results. *J Endovasc Ther.* 2002;9:147–154.
- 49 Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernandez S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg.* 2005; 41:416-22.
- 50 Zanella FE, Schumacher M (1997) Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der A. carotis interna. In: Schumacher M (Hrsg.). Diagnostik und Therapie zerebrovaskulärer Erkrankungen. Schnetztor-Verlag (Konstanz), S.205-11.
- 51 Moore WS, Yee JM, Hall AD. Collateral cerebral blood pressure. An index of tolerance to temporary carotid occlusion. *Arch Surg.* 1973;106(4):521-3.
- 52 Ouriel K, Hertzner NR, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP, Clair DG, Greenberg RK, Sarac TP, Olin JW, Yadav JS. Preprocedural risk stratification: identifying an appropriate population for carotid stenting. *J Vasc Surg.* 2001;33:728-32.
- 53 Veith FJ, Amor M, Ohki T, Beebe HG, Bell PR, Bolia A, Bergeron P, Connors JJ 3rd, Diethrich EB, Ferguson RD, Henry M, Hobson RW 2nd, Hopkins LN, Katzen BT, Matthias K, Roubin GS, Theron J, Wholey MH, Yadav SS. Current

- status of carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg.* 2001;33(2 Suppl):S111-6.
- 54 McCrory DC, Goldstein LB, Samsa GP, Oddone EZ, Landsman PB, Moore WS, Matchar DB. Predicting complications of carotid endarterectomy. *Stroke* 1993;24(9):1285-91.
- 55 Jack V. Tu, MD, PhD; Hua Wang, PhD; Beverley Bowyer, RN; Lawrence Green, MD; Jiming Fang, MSc; Daryl Kucey, MD, MSc, MPH for the Participants in the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. Risk Factors for Death or Stroke After Carotid Endarterectomy. *Stroke.* 2003;34:2568.
- 56 Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J Neurosurg.* 1995;83(5):778-82.
- 57 Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:221–227.
- 58 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27(2):260-5.
- 59 Yadav JS. Management practices in carotid stenting. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(Suppl 2):18-22.

- 60 Coggia M, Goeau-Brissonniere O, Duval JL, Leschi JP, Letort M, Nagel MD. Embolic risk of the different stages of carotid bifurcation balloon angioplasty: an experimental study. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):550-7.
- 61 Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty – detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke.* 1994;25:2403-6.
- 62 Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke.* 2003;34(3):813-819.
- 63 Sievert H, Rabe K, Biamino G (2004) Technique and Results of Carotid Stenting. In: Biamino G (editor). *The Paris Course on Revascularization*, S.335.
- 64 Kachel R. Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. *J Endovasc Surg.* 1996;3:22-30.
- 65 Thurnher S. Karotisstenose: Technik der PTA und Stentimplantation. *Radiologe.* 2000;40:798-804.
- 66 Lochow P, Silber S. Sofortige Blutstillung der Arteria femoralis nach Herzkatheter: aktueller Stand der Verschlusssysteme. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129:1753-8.
- 67 Reimers B, Sievert H, Schuler GC, Tuebler T, Diederich K, Schmidt A, Rubino P, Mudra H, Dudek D, Coppi G, Schofer J, Cremonesi A, Haufe M, Resta M, Klauss V, Benassi A, Di Mario C, Favero L, Scheinert D, Salemme L, Biamino G. Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid

- artery stenting: Results from a prospective multicenter registry. *J Endovasc Ther.* 2005;12:156-165.
- 68 Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gschwandtner ME, Haumer M, Lang W, Minar E Single-center experience with carotid stent restenosis. *J Endovasc Ther.* 2002;9(3):299-307.
- 69 Brown MM. Carotid angioplasty and stenting: are they therapeutic alternatives? *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(Suppl 1):112-8.
- 70 Crawley F, Clifton A, Taylor RS, Brown MM. Symptomatic restenosis after carotid percutaneous transluminal angioplasty. *Lancet.* 1998;352(9129):708-9.



## 9. Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACST	Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study
ACT	Activated clotting time
CAS	Perkutane transluminale Angioplastie und Stentimplantation
CAVATAS	Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study
CT-Angio	Computertomographische Angiographie
CT	Computertomographie
F	French
IE	Internationale Einheiten
KHK	Koronare Herzkrankheit
mg	Milligramm
MLD	Minimaler luminaler Durchmesser
mm	Millimeter
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale

Rabe K, Proximale Okklusion als Embolieprotektion

p Irrtumswahrscheinlichkeit

PAES Parodi Anti-Embolie System

PTA perkutane transluminale Angioplastie

PTCA perkutane transluminale koronare Angioplastie

s Stenosegrad

SAPPHIRE Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for  
Endarterectomy

SPACE Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs.  
Endarterectomy

TEA Thrombendarterektomie

TIA Transitorische ischämische Attacke

ZPS Zerebrales Protektionssystem

## 10. Anhang

### 10.1. Veröffentlichungen zum Thema der Arbeit

Originalarbeiten            Rabe K, Sugita J, Gödel H, Sievert H. Flow-reversal device for cerebral protection during carotid artery stenting-acute and long-term results. J Interv Cardiol. 2006 Feb;19(1):55-62.

Vorträge                     Rabe K (2003) Flow Reversal Technique. 3rd International Course on Carotid Angioplasty, Frankfurt, Oct. 23-25, 2003.

Rabe K, Gödel H, Perron R, Rubel C, Pfeil W, Theis R, Beykirch K-F, Sievert H (2003) Prevention from embolisation during carotid angioplasty with the Parodi anti-emboli system. 13th Meeting of the European Neurological Society, Istanbul, Turkey, June 14-18, 2003.

Rabe K, Sievert H, Pfeil W, Rubel C, Theis R, Beykirch K-F (2002) Flow Reversal Technique for Prevention of Embolic Complications during Carotid Angioplasty with the Parodi Anti-Emboli System. 88th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, USA, Chicago, Dec. 1-6, 2002.

Rabe K, Perron R, Rubel C, Beykirch K-F, Theis R, Sievert H (2002) Reversal of Flow as Embolic Protection during Carotid Angioplasty. 2nd International Course on Carotid Angioplasty, Frankfurt, Oct. 24-26, 2002.

Rabe K, Sievert H, Pfeil W, Rubel C, Theis R, Beykirch K-F (2002) Flow-Reversal Technique for Prevention of Embolic Complications During Carotid Angioplasty. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 14<sup>th</sup> Annual Symposium, Washington, USA, Sept. 24-28, 2002.

Posterpräsentationen Rabe K, Pfeil W, Theis R, Beykirch KF, Sievert H (2003) Embolic Protection with the Parodi Anti-Emboli System during Carotid Angioplasty. 26th Annual Scientific Sessions of the Society for Cardiac Angiography and Interventions, Boston, USA, May, 07 - 10, 2003.

## **10.2. Danksagungen**

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. H. Sievert für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit und die sehr gute Betreuung mit stets offenem Ohr für alle anfallenden Probleme bedanken.

Ich bin dankbar für die Möglichkeiten, die er mir im Rahmen dieser Doktorarbeit bot; für die Fertigkeiten, die ich dadurch erlernt habe; für Erfahrungen und Begegnungen; und für das Vertrauen in meine Fähigkeiten.

Weiterhin danke ich dem Team des CardioVasculären Centrum Frankfurt und des Bethanien Krankenhauses Frankfurt für ihre Unterstützung und Hilfe und die gute Zusammenarbeit. Insbesondere gilt mein Dank Sabine Dancsecz für ihre Hilfe bei einer Vielzahl auftretender Fragen.

Meinen Mit-Doktoranden danke ich für die tolle Stimmung, die mich immer wieder gerne ins CCB und CVC hat kommen lassen und für die Unterstützung bei Computerproblemen und anderen Schwierigkeiten.

Christian Bennör danke ich für seine Geduld, uneingeschränkten Rückhalt und fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, gilt mein tief empfundener Dank für all das, was Sie mir ermöglicht haben und dadurch ermöglichen werden.

### 10.3. Curriculum Vitae

#### Kasja Friederike Rabe

---

Geburtsdatum/-ort 14. März 1979 in Bremen  
Familienstand Ledig  
Adresse Lembecker Str. 157a  
46286 Dorsten

#### Schulische Ausbildung

---

1991 - 1998 Herzog-Ernst-Gymnasium, Uelzen  
1989 - 1991 Orientierungsstufe Lucas-Backmeister-Schule, Uelzen  
1985 - 1989 Grundschule Bodenteich, Landkreis Uelzen

#### Universitäre Ausbildung

---

1999 - 2005 Studium der Medizin an der Universität Frankfurt am Main  
Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: gut (2,16)  
Approbation 06/2005

#### Praktisches Jahr

---

Chirurgie University of Pretoria, Südafrika (12/2004 – 03/2005)  
Innere Medizin Universitätsklinikum Frankfurt am Main (Intensivmedizin,  
Hämatologie/Onkologie) (08 – 10/2004)  
University of Melbourne, Australien (Gastroenterologie)  
(10 – 12/2004)  
Neurologie Universitätsklinikum Frankfurt am Main (04 – 08/2004)

#### Ärztliche Ausbildung

---

Seit 09/2005 Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik und  
Poliklinik, Universitätsklinikum Essen

Kasja Rabe

Dorsten, 30.07.06

#### **10.4. Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Proximale Okklusion als Embolieprotektion bei der Carotis interna Stentimplantation  
– perioperative und mittelfristige Ergebnisse“

im CardioVaskulären Centrum Sankt Katharinen, Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. H. Sievert ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Kasja Rabe

Dorsten, 30.07.06