

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

CardioVasculäres Centrum Frankfurt
Leiter: Prof. Dr. med. H. Sievert

Langzeitergebnisse nach Carotisstentimplantation

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

vorgelegt von
Heike Radu

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2017

Dekan:	Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. Horst Sievert
Korreferent:	Prof. Dr. med. Stefan Hohnloser
Tag der mündlichen Prüfung:	12.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Thrombendarteriektomie	6
1.2	Carotisstentimplantation	7
1.3	Ziel der Studie.....	9
2	METHODEN.....	10
2.1	Indikation zur Carotis-PTA	10
2.2	Einteilung symptomatischer oder asymptomatischer Stenosen	10
2.3	Zeitliche Einteilung der Komplikationen	11
2.4	Einteilung der Restenosen	11
2.5	Durchführung der Carotisintervention.....	12
2.6	Berechnung des Stenosegrades.....	14
2.7	Materialien	15
2.8	Nachsorgeuntersuchung.....	16
2.9	Nachbefragung.....	17
2.10	Statistik.....	18
3	PATIENTEN.....	19
3.1	Auswahl der Patienten.....	19
3.2	Patientencharakteristika / Risikofaktoren.....	19
3.3	Gefäßstatus	22

4	ERGEBNISSE	24
4.1	Interventionen und technische Erfolgsrate.....	24
4.1.1	Fallbeschreibungen	24
4.2	Stentimplantationen.....	24
4.2.1	Fallbeschreibungen	27
4.3	Embolieprotektionssysteme	27
4.3.1	Fallbeschreibung	29
4.4	Erfolgsrate nach Intervention	29
4.4.1	Fallbeschreibungen	30
4.5	Nachsorge	32
4.6	Ereignisse	33
4.6.1	Akute neurologische Ereignisse	33
4.6.2	Akute nicht-neurologische Ereignisse	34
4.6.3	Todesfälle	35
4.6.4	Kurzfristige Komplikationen	36
4.6.5	Langzeitergebnisse (>30 Tage)	41
4.6.6	Symptomatische Patienten	45
4.6.7	Asymptomatische Patienten	47
4.6.8	Die Kaplan-Meier-Berechnungen	51
4.6.9	Kaplan-Meier-Ereignisraten	53
5	DISKUSSION	55
5.1	Einleitung	55

5.2	Ergebnisse der Carotisintervention.....	55
5.2.1	Kurzfristige Ergebnisse	55
5.2.2	Langfristige Ergebnisse	56
5.3	Grenzen der Vergleichbarkeit.....	59
5.3.1	Klinische Kriterien	59
5.3.2	Unterschiede in Patientenselektion, Material und Methoden	61
5.3.3	Embolieprotektionssysteme	63
5.3.4	Erfahrung des Operateurs	64
5.3.5	Variabilität von Definitionen	65
5.3.6	Weitere Limitationen	66
6	SCHLUSSFOLGERUNG	67
7	ZUSAMMENFASSUNG	68
8	SUMMARY	70
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	72
10	ABKÜRZUNGEN.....	79
11	ANHANG	81
11.1	Danksagung.....	81
11.2	Schriftliche Erklärung.....	82

1 Einleitung

In den Vereinigten Staaten von Amerika und Europa ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und der häufigste Grund für langfristige Behinderung ¹. Die überwiegende Mehrheit aller Schlaganfälle (87%) sind Folgen einer Ischämie und 20% aller Schlaganfälle werden durch eine Embolie arteriosklerotischen oder thrombotischen Materials der Carotiden verursacht ^{1,2}.

Fast 85% aller Schlaganfälle treten jenseits des 60. Lebensjahrs auf, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Nach zwölf Monaten versterben 37.3% an den Folgen des Schlaganfalls ³. Bis 1951 führte man die ischämischen Schlaganfälle auf thrombotische intracerebrale Gefäßobstruktionen zurück. 1951 publizierte Fisher erstmals den Zusammenhang von Carotisstenosen als Ursache für Schlaganfälle ⁴.

1.1 Thrombendarteriektomie

Eascott wendete 1954 in den USA als erster die Thrombendarteriektomie (TEA) zur invasiven Behandlung von Stenosen der Halsschlagader an ⁵.

Nach 1954 wurde die TEA in mehreren chirurgischen Zentren etabliert. Ab den 1970er Jahren kamen jedoch Zweifel an der operativen Methode auf und es mussten in Anbetracht der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate erste Studien abgebrochen werden ^{6,7}.

Weitere randomisierte Studien zeigten schließlich eine Schlaganfallrisikoreduktion durch TEA im Vergleich zur konservativen Behandlung sowohl bei symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten ⁸⁻¹². In der NASCET- (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ^{8,13-15}, ECST- (European Carotid Surgery Trial) ¹⁶ und der ACAS-Studie (Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Trial) ¹¹ war die Mortalitäts- und Morbiditätsrate nach TEA für symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad >50% und asymptomatische Patienten mit einem Stenosegrad >60% signifikant niedriger als mit konservativer Behandlung (Acetylsalicylsäure).

Die Ergebnisse dieser Studien und ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) führten zur Empfehlung der TEA in deutschen, europäischen und amerikanischen Richtlinien für symptomatische Patienten mit einer Carotisstenose von $\geq 50\%$ und für asymptomatische Patienten mit einer Carotisstenose von $\geq 60\%$ ¹⁷⁻¹⁹.

Lagen bei symptomatischen Patienten transitorische ischämische Attacken oder kleinere oder nicht behindernde Schlaganfälle vor, sollte die TEA innerhalb von zwei Wochen durchgeführt werden.

Zu den wesentlichen peri- und postoperativen Komplikationen zählen insbesondere ischämische Infarkte durch Embolisierung atherosklerotischen oder thrombotischen Materials, Hirnödeme, aber auch lokale Komplikationen wie Nachblutungen, Aneurysmabildung, Wundinfektionen und Hirnnervenläsionen ²⁰⁻²².

1.2 Carotisstentimplantation

Die erste Angioplastie der Carotiden wurde von Mathias 1979 durchgeführt ^{23, 24}. Zehn Jahre später folgte die erste Stentimplantation zur Beseitigung eines Intimasegels ²⁵. Die erste Stentimplantation zur Behandlung von Restenosen nach TEA wurde von Roubin und Yadav 1994 durchgeführt ²⁶. Aufgrund der Risiken möglicher Plaqueablösungen während der Intervention, wurde diese Methode zunächst kritisch diskutiert. Es folgte jedoch eine rapide Entwicklung des Materials und der Technik, die zusammen mit sorgfältiger Patientenselektion zu besseren Ergebnissen der interventionellen Behandlung von Carotisstenosen führte.

Die ersten Carotis-Stentimplantationen (CAS) wurden mit Ballon-expandierbaren Metallstents durchgeführt. Seit der Entwicklung von selbstexpandierbaren Nitinol-Stents (Metalllegierung aus Nickel und Titan) werden diese überwiegend verwendet. Der Vorteil besteht in ihrer Flexibilität. Zur Vermeidung einer Embolie während der Intervention wurde erstmals 1993 von Jacques Theron ein Ballon zur distalen Okklusion verwendet ²⁷. Inzwischen werden überwiegend Filtersysteme zur Embolieprotektion eingesetzt.

Die SAPPHIRE-Studie war die erste randomisierte Multicenterstudie, die die CAS einschließlich Embolieprotektionssystemen (EPS) mit der TEA verglich ²⁸.

Diese Studie wurde bei Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenosen und hohem operativem Risiko durchgeführt und zeigte bezüglich des kombinierten primären Endpunktes (Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt) nach vier Jahren keinen Unterschied zwischen TEA und CAS. Die Gleichwertigkeit beider Methoden wurde somit für Patienten mit hohem operativem Risiko nachgewiesen. Es folgten einige Register.

Bosiers et al., zum Beispiel, veröffentlichten 2005 eine der ersten CAS Register von high-volume Zentren mit einer Follow-up Zeit von insgesamt fünf Jahren (N = 2172) mit sehr niedrigem perioperativem Risiko ²⁹. Zwei weitere randomisierte Studien, EVA-3S (Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid artery stenosis) und ICSS (carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis), die bei Patienten mit durchschnittlichem perioperativem Risiko CAS mit TEA verglichen, zeigten nach vier bzw. fünf Jahren Follow-up etwas höhere Schlaganfallraten nach CAS, die alleine auf ein hohes periprocedurales Risiko zurückzuführen waren ³⁰⁻³².

Diese Studien wurden sehr kritisch bewertet, unter anderem wegen keiner konsequenten Embolieprotektion und begrenzter Erfahrung der CAS-Operateure. Es sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass zwar die Gesamtschlaganfallrate nach CAS höher lag, nicht aber die Anzahl der Schlaganfälle, die mit einer Behinderung einhergingen (disabling strokes). Seither wurden zwei weitere randomisierte Studien, SPACE (stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis) und CREST (carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial), zum Vergleich der TEA und CAS veröffentlicht, die keinen Unterschied bezüglich des kombinierten primären Endpunktes (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) zwischen TEA und CAS zeigten ³³⁻³⁵.

In der CREST waren routinemäßiger Einsatz von Embolieprotektionssystemen und dokumentierte CAS-Operateurerfahrung Voraussetzung. Die Rate von Schlaganfällen ohne bleibende Behinderung lag zwar nach CAS etwas höher als bei TEA, die Gesamtschlaganfallrate war aber vergleichbar und die Myokardinfarkttrate niedriger nach CAS. Es zeigte sich, dass CAS insbesondere bei jüngeren Patienten mit weniger Ereignissen als CEA einherging und die Ereignisrate bei älteren Patienten nach CEA niedriger war.

Durch diese Ergebnisse ist CAS inzwischen im Vergleich mit der TEA als alternative Behandlungsmethode etabliert und CAS wird sowohl in europäischen als auch amerikanischen Leitlinien insbesondere bei Patienten mit hohem operativem Risiko oder jungem Alter als Alternative zur TEA betrachtet^{18, 19, 35}. Es liegen aber weiterhin bezüglich der Langzeitergebnisse nach CAS nur begrenzt Daten vor.

1.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, die Langzeitergebnisse nach CAS von insgesamt 279 Patienten mit einer unilateralen Carotisstenose (ohne signifikante kontralaterale Carotisstenose) darzustellen und die Langzeitergebnisse ipsilateraler und kontralateraler Schlaganfallraten zu vergleichen. Es wurden darüber hinaus perioperative Ereignisse wie Schlaganfall und/oder Tod und Langzeitereignisse getrennt analysiert und mit anderen Studien verglichen. Eingeschlossen wurden asymptomatische und symptomatische Patienten unabhängig von Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen.

2 Methoden

2.1 Indikation zur Carotis-PTA

In die Analyse wurden alle konsekutiven Patienten mit unilateraler (ohne signifikante kontralaterale) Carotisstenose eingeschlossen, bei denen zwischen Juli 1993 und August 2005 eine CAS durchgeführt wurde.

Entsprechend den Kriterien der NASCET und der ACAS Studie wurde die Indikation zur Behandlung einer symptomatischen Stenose bei einem Stenosegrad von mindestens 60% und zur Behandlung asymptomatischer Patienten bei einem Stenosegrad von mindestens 70% gestellt ^{8, 9, 11, 13-15}.

Patienten mit Carotisverschlüssen wurden ausgeschlossen. Patienten mit Restenose nach vorheriger TEA wurden eingeschlossen. Seit März 2001 wurden auch symptomatische Patienten mit einer 50%igen Stenosen behandelt. Die endgültige Bestimmung des Stenosegrades erfolgte immer angiographisch.

Vor der Stentimplantation wurde zudem eine Duplexsonographie und/oder Magnetresonanz-Angiographie durchgeführt. Die Stenosemerkmale unterschieden sich zwischen konzentrisch/exzentrisch, glatt/ulzeriert, kalzifiziert/nicht kalzifiziert, Thromben nachweisbar/nicht nachweisbar. Zudem erhielt jeder Patient vor dem Eingriff eine cerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), wenn eine MRT kontraindiziert war, sowie eine neurologische Untersuchung.

2.2 Einteilung symptomatischer oder asymptomatischer Stenosen

Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Eingriff wurden als symptomatisch definiert. Patienten mit klinisch stummem, aber bildmorphologisch nachgewiesenem (CT/MRT) Schlaganfall wurden als symptomatisch gewertet.

Eine TIA bestand bei Auftreten eines neurologischen Defizits, welches für maximal 24 Stunden bestand, ohne Residuen zu hinterlassen. Ein Schlaganfall wurde

anlehnend an internationale Studien unterteilt in minor oder major stroke. Der minor stroke wurde definiert als neurologisches Ereignis, das maximal sieben Tage anhielt oder maximal ≤ 3 Punkte auf der National Institute of Health Stroke Scale (NIH-Stroke-Skala) erreichte. Ereignisse, die länger als sieben Tage andauerten und einen Wert ≥ 4 auf der NIH-Stroke-Skala erreichten, wurden als major stroke bezeichnet^{8, 13-15}. Cerebrale Blutungen und/oder ein massiver Schlaganfall mit Todesfolge wurden als cerebraler Tod gezählt.

2.3 Zeitliche Einteilung der Komplikationen

Komplikationen, die während des Eingriffs auftraten, wurden als akute Komplikationen eingeteilt.

Als perioperative Ereignisse wurden alle akuten Ereignisse sowie Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff auftraten, zusammengefasst. Alle Ereignisse >30 Tage nach dem Eingriff galten als Langzeitereignisse.

Die Raten an minor stroke, major stroke, cerebralen Todesfällen sowie Todesfällen wurden getrennt für den perioperativen (innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff) Follow-up und Langzeit (>30 Tage nach dem Eingriff) Follow-up berechnet.

2.4 Einteilung der Restenosen

Eine Rezidivstenose nach Intervention lag ab einem Stenosegrad $\geq 50\%$ vor. Eine erneute Angioplastie wurde bei symptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad $>50\%$ oder auch bei asymptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad $>70\%$ durchgeführt. Bei chronischen Verschlüssen innerhalb eines Carotisstents wurde kein erneuter Eingriff durchgeführt. Bei nicht interventionsbedürftigen Stenosen erfolgten engmaschige sonographische Kontrollen.

Zudem trennten wir die Ereignisse in eine Follow-up Zeit von ≤ 30 Tagen und >30 Tagen zur Darstellung der kurzfristigen und langfristigen Ereignisse.

2.5 Durchführung der Carotisintervention

Fünf Tage vor Intervention erhielten alle Patienten 100-300 Milligramm (mg) Acetylsalicylsäure täglich. Bis 1998 erhielten alle Patienten 500 mg Ticlopidine täglich. Statt Ticlopidine wurde danach Clopidogrel (75 mg täglich) eingesetzt. Acetylsalicylsäure wurde nach Carotisintervention fortlaufend und Clopidogrel oder Ticlopidine für mindestens vier Wochen nach Intervention eingenommen.

Während der Intervention bekamen alle Patienten 5 000 bis 10 000 Internationale Einheiten (IE) Heparin. Zur Unterdrückung des Carotis-Sinus-Reflexes während der Ballondilatation erhielten alle Patienten zusätzlich 1 mg Atropin intravenös. Patienten mit bekanntem Glaukom erhielten Pilocarpin-Augentropfen vor der Atropin-Gabe. Zur Überwachung erfolgten regelmäßige Messungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz und Untersuchungen des neurologischen Status.

Der Eingriff erfolgte unter lokaler Betäubung über einen femoralen, brachialen oder radialen Zugang. Zunächst wurde eine Angiographie extra- und intrakranieller Gefäße mit einem 5F diagnostischen Katheter durchgeführt. Danach erfolgte (sobald diese verfügbar war) in der Regel die Platzierung eines embolischen Protektionssystems (EPS). In manchen Fällen von hochgradigen Stenosen war eine Vordilatation mit ca. 8 bar (siehe unten) vor Stentimplantation erforderlich, ansonsten wurde die Stentimplantation ohne Vordilatation durchgeführt. Die Auswahl des Stents erfolgte je nach anatomischen Kriterien und Verfügbarkeit.

Nach Platzierung des Stents wurde die Stenose mittels eines Ballons nachdilatiert (Abb. 1). Anschließend erfolgte eine angiographische Kontrolle der Carotis und intrakranieller Gefäße. Als „angiographisch erfolgreich“ wurde die Intervention bewertet, wenn die Reststenose $\leq 50\%$ betrug.

Zudem wurden die intracerebralen Gefäße, insbesondere die ipsilaterale A. cerebri anterior und A. cerebri media zur Beurteilung der Durchblutung vor und nach Intervention angiographisch dargestellt.

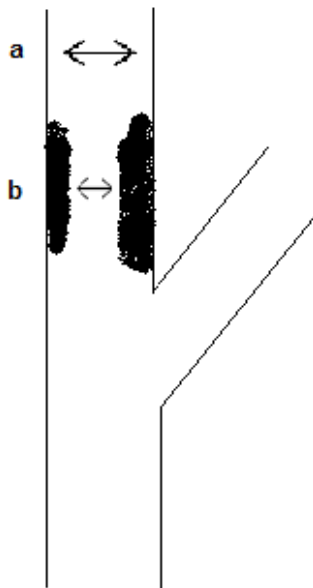


(1. Rosamond W & 115:e69-171.)

Abbildung 1: Carotisstentimplantation und Ballondilatation unter cerebraler Protektion mit einem Filtersystem

2.6 Berechnung des Stenosegrades

Anlehnend an die NASCET-Studie wurde angiographisch der minimale lumenale Durchmesser (MLD) im Bereich der Stenose bestimmt ^{8, 13-15}. Als Referenzwert wurde eine poststenotische Stelle mit parallel liegenden Gefäßwänden gewählt und unter Anwendung der Formel der NASCET-Studie $(a-b) \times 100\%/a$ der Stenosegrad berechnet ^{8, 13-15} (Abb. 2).



$$((a-b) \times 100\%/a)$$

Abbildung 2: Berechnung des Stenosegrades anhand der NASCET Kriterien.

Bei Stenosen der A. carotis communis wurde als Referenzwert entweder eine sehr nahe proximale Gefäßwand oder eine Stelle aus der ACI gewählt.

Differenziert wurde dabei zwischen geringgradigen Stenosen zwischen 30-49%, mittelgradigen Stenosen von 50-69% und hochgradigen Stenosen zwischen 70-99%.

2.7 Materialien

Stents, Ballon und EPS wurden je nach bestmöglicher Technologie und in Abhängigkeit zur Beschaffenheit der Stenose gewählt.

Seit April 1999 wurden EPS verwendet. Es wird zwischen proximalen (Beispiel in Abb. 3b) und distalen (Beispiele in Abb. 3a und 4) Protektionssystemen unterschieden. Distale Protektion kann entweder durch Inflation eines Ballons (Beispiel Abb. 3a) oder Entfaltung eines Filters (Beispiel Abb. 4) während der Ballondilatation und Stentimplantation durchgeführt werden.

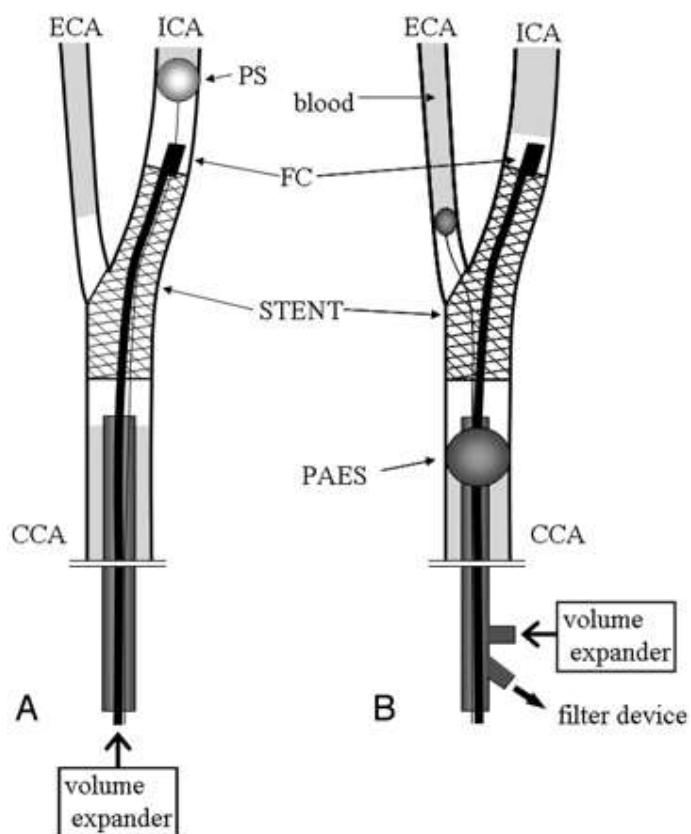


Abbildung 3:

A: Distale Protektion mittels Inflation eines Ballons.

B: Proximale Protektion. CCA: Arteria carotis communis, ICA: Arteria carotis interna, ECA: Arteria carotis externa, PS: distaler Ballon, PAES: proximaler Ballon.

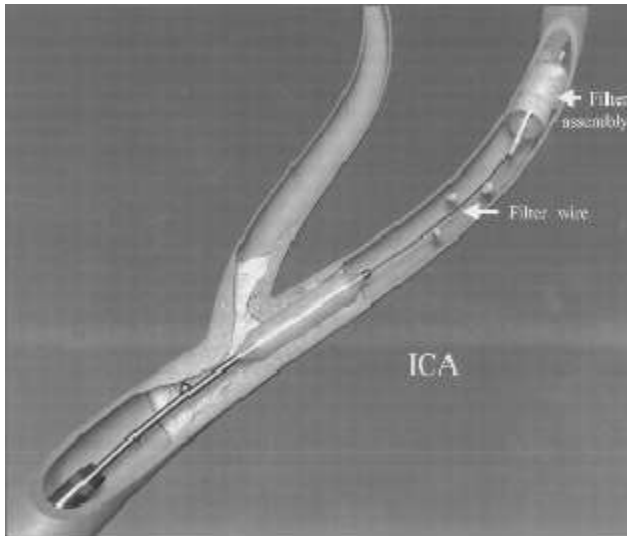


Abbildung 4:

Der NeuroShield-Filter wird vor der Stentimplantation geöffnet. Plaques, welche sich während der Intervention lösen, bleiben so im Filter haften.

2.8 Nachsorgeuntersuchung

Nach Intervention erfolgte eine erneute neurologische Untersuchung sowie eine cerebrale Bildgebung, um neu aufgetretene Veränderungen auszuschließen. Zudem wurde der Patient für bis zu acht Stunden im Krankenhaus überwacht. Die Katheterschleuse konnte im Durchschnitt nach sechs Stunden entfernt werden. Nach einem und nach sechs Monaten erfolgten eine Duplex-Ultraschalluntersuchung der Gefäße und eine neurologische Untersuchung. In wenigen Fällen erfolgte die Befundkontrolle über eine Angiographie. Eine erneute Stenose von $>50\%$ (Messung nach NASCET-Kriterien ^{8,13-15}) wurde als Restenose gewertet.

2.9 Nachbefragung

Nach 30 Tagen wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Hierbei wurde nach möglichen Komplikationen sowie dem Befinden des Patienten gefragt. Zudem erfolgte jährlich eine Umfrage mittels Fragebogen, welche an den jeweiligen Patienten geschickt wurde. Falls eine Beantwortung ausblieb, wurde der Patient oder der zuständige Hausarzt kontaktiert. Hierbei wurde der letzte sonographische oder angiographische Befund der extracraniellen Gefäße erhoben. Zudem wurden erneute Interventionen der Halsgefäße bzw. Restenosen sowie neu aufgetretene neurologische Komplikationen dokumentiert.

Bei Todesfällen wurden der Hausarzt und/oder die Angehörigen zur Feststellung der Todesursache kontaktiert. Sämtliche Daten sind in die Ergebnisse eingeflossen.

2.10 Statistik

Variable Daten wurden als absolute Zahlen, Prozentsätze, Mittelwerte, Mediane (med) und Standardabweichungen berechnet und dargestellt.

Der Stenosegrad und die Reststenose nach Carotis-Intervention wurden in Prozent angegeben. Die Anzahl der Ereignisse wurde als Zahl oder Prozent dargestellt. Zur Berechnung der Signifikanz wurde der Fisher-Exakt-Test benutzt (BIAS für Windows: Version 10.0; Epsilon Verlag).

Die perioperative Ereignisrate wurde mittels Division der Anzahl der Ereignisse innerhalb 30 Tagen durch die Anzahl der Patienten berechnet.

Die fortlaufenden Ereignisraten wurden wie folgt berechnet:

1) Jährliche Ereignisrate im Langzeit-Follow-up:

Anzahl der Ereignisse dividiert durch die Follow-up Zeit in Patientenjahren (für Restenosen: Anzahl der Ereignisse dividiert durch die sonographische- beziehungsweise angiographische Follow-up Zeit).

2) Kaplan-Meier-Methode:

Diese Methode wurde verwendet, um die Ereignisraten mit denen in anderen Studien und Studienberichten zu vergleichen. Wir untersuchten damit das erste Auftreten eines Ereignisses innerhalb 30 Tagen und das erste Ereignis innerhalb der gesamten beziehungsweise längsten Follow-up Zeit.

3) Log rank Test und der Fisher exact Test:

Diese wurden durchgeführt, um die ipsilateralen und kontralateralen Schlaganfallraten von >30 Tagen nach der Carotisstentimplantation zu vergleichen.

3 Patienten

3.1 Auswahl der Patienten

Zwischen Februar 1993 und August 2005 untersuchten und analysierten wir 510 Stenosen der Carotiden; davon wurde bei 279 Patienten eine einseitige Carotisstenose ohne signifikante kontralaterale Stenose (<70%) festgestellt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zwischen Februar und September 1993 im Kardiologischen Fachkrankenhaus des Herz- und Kreislaufzentrums Rothenburg an der Fulda, zwischen September 1993 und Ende März 2001 im Cardiologischen Centrum Bethanien in Frankfurt am Main sowie von April 2001 bis einschließlich Dezember 2003 im CardioVasculären Centrum Frankfurt eine Carotis-PTA durchgeführt wurde. Zur Erstellung der Langzeitergebnisse wurde der Verlauf dieser Patienten bis August 2005 dann beobachtet.

3.2 Patientencharakteristika / Risikofaktoren

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 76 ± 10 Jahre und variierte zwischen 45 und 95 Jahren. Insgesamt wurden 198 (71%) Männer und 81 (29%) Frauen in die Studie eingeschlossen.

Begleiterkrankungen waren bei 148 (53%) Patienten eine koronare Herzkrankung, bei 98 (67%) Patienten eine arterielle Hypertonie und bei 81 (29%) Patienten ein Diabetes mellitus. Hyperlipidämie lag bei 131 (47%) Patienten vor und 100 (36%) waren Raucher (Tabelle 1).

In Hinblick auf die NASCET-Ausschlusskriterien wären von unseren Patienten 60 (22%) in der NASCET-Studie ausgeschlossen worden^{8, 13-15} (Tabelle 2), 38 (14%) aufgrund des Alters (>79 Jahren).

Tabelle 1 Patientencharakteristika / Risikofaktoren

Gesamtzahl der Patienten	N 279	
--------------------------	-------	--

Durchschnittsalter (Jahre \pm SD)	76 \pm 10	
Männer	198	(71%)
Frauen	81	(29%)
Koronare Herzerkrankung	148	(53%)
Arterielle Hypertonie	98	(67%)
Diabetes mellitus	81	(29%)
Hyperlipidämie	131	(47%)
Raucher	100	(36%)

Tabelle 2 NASCET Ausschlusskriterien ^{8, 13-15}

- Rezidivstenose nach Carotis Endarterektomie
- Intracranielle Stenose, die höhergradig ist als die zu behandelnde Stenose
- Herzklappen- oder Herzrhythmusstörungen
- Instabile Angina pectoris
- Subakuter Myokardinfarkt
- Unkontrollierte Hypertonie
- Unkontrollierter Diabetes mellitus
- Maligne Erkrankung mit wahrscheinlichem Tod innerhalb von fünf Jahren
- Organversagen (Herz, Niere, Leber, Lunge)
- Alter über 79 Jahre

3.3 Gefäßstatus

Von den 279 Stenosen waren 110 (39%) symptomatisch und 169 (61%) asymptomatisch. Der mittlere Stenosegrad war $61 \pm 25\%$. Der mittlere Lumendurchmesser der Stenose betrug 1.6 ± 0.8 mm bei einem mittleren Referenzwert von 3.9 ± 1.2 mm. Im Median betrug die Länge der Stenose 13.0 ± 10 mm und die Entfernung zur Bifurkation 8.0 ± 3.9 mm. 273 (98%) Stenosen befanden sich bifurkationsnah in der Arteria carotis interna. Sechs (2%) der Stenosen waren in der Arteria carotis communis (ACC). 171 (61%) Stenosen waren exzentrisch, 106 (38%) Stenosen waren konzentrisch und bei zwei Stenosen (1%) lag diesbezüglich keine Dokumentation vor.

81 (29%) der Stenosen waren ulzeriert, 89 (32%) kalzifiziert und bei 47 (17%) konnte sowohl eine Ulzeration als auch Kalzifikation festgestellt werden. Bei drei (1.0%) Stenosen konnte mindestens ein Thrombus im Bereich der Stenose nachgewiesen werden. Insgesamt wurde bei elf (4%) Patienten aufgrund einer Reststenose nach TEA (und bei keinem Patienten nach CAS) eine Carotisstentimplantation durchgeführt.

Tabelle 3 Stenosekriterien

Gesamtzahl der Patienten	N 279	
Symptomatische Stenosen	110	39%
Asymptomatische Stenosen	169	61%
Mittlerer Stenosegrad (% \pm SD)	61 \pm 25	
MLD (mm \pm SD)	1.6 \pm 0.8	
Mittlerer Referenzwert (mm \pm SD)	3.9 \pm 1.2	
Länge der Stenose (mm \pm SD)	13 \pm 10	
Entfernung von der Bifurkation (mm \pm SD)	8.0 \pm 3.9	
Anzahl der ACI- und / oder Bifurkationsstenosen	273	98%
Anzahl der ACC-Stenosen	6	2%
Exzentrische Stenosen	171	61%
Konzentrische Stenosen	106	38%
Thrombus in der Stenose	3	1%
Anzahl der PTA bei Restenosen nach TEA	11	4%

MLD: Minimale luminale Durchmesser, ACI: Arteria carotis interna, ACC: Arteria carotis communis, PTA: Perkutane transluminale Angioplastie, TEA: Thrombendarterektomie.

4 Ergebnisse

4.1 Interventionen und technische Erfolgsrate

Von 279 Stenosen konnten 278 (99.6%) während der Carotisintervention erfolgreich behandelt werden. Bei einem Patient war die Stenose aufgrund der gegebenen Morphologie nicht sondierbar, sodass von einer Intervention abgesehen wurde (siehe Fallbeschreibung 40).

Bei keinem der Patienten wurde eine zweite Carotisintervention aufgrund einer Restenose nach der ersten Intervention durchgeführt.

4.1.1 Fallbeschreibungen

Fall 40:

Bei einer 89-jährigen Patientin wurde aufgrund einer asymptomatischen Stenose der rechten ACI die Indikation zur Carotisintervention gestellt. Angiographisch konnte eine 79%ige Stenose nachgewiesen werden. Eine Sondierung der Stenose war jedoch aufgrund der gegebenen, zerklüfteten Gefäßmorphologie nicht möglich. Zudem kam es zu einer plötzlichen Desorientiertheit der Patientin, sodass die Intervention abgebrochen werden musste. Nach Abbruch der Intervention war die Patientin wieder beschwerdefrei. In der Follow-up Zeit von fast 35 Monaten traten keine neurologischen Ereignisse auf.

4.2 Stentimplantationen

Während dieser 279 Interventionen wurden insgesamt 285 Stents implantiert. Bei insgesamt vier (1.4%) Stenosen wurden zwei Stents und bei drei (1.0%) Stenosen drei Stents implantiert. Der mittlere Durchmesser der Stents betrug 8.0 mm (4-10 mm). Die mittlere Stentlänge war 30 ± 7.0 mm (8 bis 40 mm). Die verschiedenen Stents sind in Tabelle 4 gelistet.

In 191 (69%) Fällen wurde die Arteria carotis externa (ACE) überstentet (bei 4% erfolgte diesbezüglich keine Dokumentation). Bei 36 (13%) Stenosen musste die Stenose vor Stentimplantation vordilatiert werden.

Tabelle 4 Anzahl und Typ der verwendeten Stents

Anzahl der Stents	N 285	
Carotid Wall	119	42%
Cordis, Precise	76	27%
SMART, Cordis	14	5%
Guidant, Acculink	15	5%
Bard, Memotherm	15	5%
ev3, Protégé	11	4%
Optimed, sinus-carotid	9	3%
Medtronic, Bridge Exponent RX	9	3%
Next Stent Mono Rail	6	2%
Cook, Zilver	3	1%
PS (Palmaz)	3	1%
Tetra Stent (Guilioium)	2	0.7%
Omnilink	2	0.7%
Herculink	1	0.4%

Die Ballongröße für die Vordilatation betrug 2-4 Millimeter (mm). Im Durchschnitt dauerte die Vordilatation 15 (4-140) Sekunden und wurde mit durchschnittlich 8 (6-10) bar dilatiert. Eine zweite Vordilatation erhielten vier Patienten.

In 268 der 279 (96%) Stenosen wurde eine Nachdilatation durchgeführt. Im Durchschnitt wurde mit 10 ± 2.4 bar für eine Dauer von 30 ± 19 Sekunden dilatiert. Die Ballongröße betrug 4-9 mm (Durchschnitt: 5 mm).

Bei sechs (2.2%) Patienten wurde nicht nachdilatiert. In einem Fall (0.4%) konnte der Ballon aufgrund einer zu ausgeprägten Krümmung der Arterie nicht platziert werden (siehe Fallbeschreibung 19). In einem Fall kam es zu passageren Bewusstseinsstörungen während der Stentimplantation, sodass auf eine Nachdilatation verzichtet wurde (siehe Fallbeschreibung 215). In drei (1.0%) Fällen lagen nach Stentimplantation keine relevante Reststenose vor. In einem (0.4%) Fall erfolgte diesbezüglich keine Dokumentation.

Alle technischen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Technische Daten zur Stentimplantation

Vordilatationen	13%
Nachdilatation	96%
Reststenose <30%	84%
Reststenose <50%	96%
Verwendung von Embolieprotektionssystemen	88%
Proximale Embolieprotektion	25%
Makroskopisch nachgewiesene Partikel	59%

4.2.1 Fallbeschreibungen

Fall 19:

Bei einem 79-jährigen Patienten wurde die Indikation zur Carotisstentimplantation der linken A. carotis interna aufgrund einer symptomatischen Stenose gestellt. Wegen ausgeprägter Krümmung im Bereich der A. carotis communis und interna erwies sich die Einbringung des Filtersystems und des Stents als schwierig. Nach Stentimplantation konnte eine gute Stenosereduktion von 73% nachgewiesen werden. Duplexsonographisch lag nach 41 Monaten eine Restenose von 50% vor. In der klinischen Follow-up Zeit von 42 Monaten kam es zu keinem erneuten Schlaganfall.

Fall 215:

Bei einer 69-jährigen Patientin wurde eine Stentimplantation zur Behandlung einer asymptomatischen Stenose der linken A. carotis interna durchgeführt.

Hierbei kam es zu passageren Bewusstseinsstörungen, sodass auf eine Nachdilatation verzichtet wurde. Die Reststenose betrug 43.6%. Auch nach 31 Monaten Follow-up kam es zu keinem Schlaganfall. Eine bildgebende Nachsorgeuntersuchung erfolgte nicht.

4.3 Embolieprotektionssysteme

Seit April 1999 wurden EPS bei uns verwendet. Die Anzahl und Arten der Embolieprotektionssysteme sind in Tabelle 6 dargestellt.

Wir verwendeten insgesamt bei 246 (88%) Patienten ein Embolieprotektionssystem. Es kamen distale und proximale Occludersysteme sowie Filter zum Einsatz. Bei 33 (12%) Patienten wurde kein EPS verwendet. Davon wurden 29 (88%) im Zeitraum bis April 1999 behandelt. Bei einem Patienten (3%) ohne Embolieprotektion kam es während der Dilatation zu einer diskreten Parese des rechten Arms, die circa zehn Minuten anhielt (siehe Fallnummer 32).

In 165 Fällen (67%) wurde ein Filter benutzt und in 84 Fällen (34%) ein Occlusionssystem. Bei vier Patienten (5%) wurde ein distales Occlusionssystem und bei 80 Patienten (95%) ein proximales Occlusionssystem verwendet.

Bei allen Patienten, bei denen ein Versuch unternommen wurde, ein EPS einzusetzen, lag die technische Erfolgsrate bei 98.4%.

Nach Intervention konnte bei 147 (59%) aller 249 Carotisinterventionen mit EPS makroskopisch arteriosklerotisches Material nachgewiesen werden.

Tabelle 6 Embolieprotektionssysteme

Anzahl und Prozent der Embolieprotektionssysteme	N 246/279	88%
Angioguard, Cordis, USA	56	23%
Filterwire, Abbott, Canada	47	19%
Parodi AntiEmboli Sytem, ArteriA, USA	41	17%
EV3, Spider, USA	31	13%
Mo.Ma, Inventech, Italien	21	9%
Neuroshield, MedNova, Irland	21	9%
Percusurge, Medtronic, USA	18	7%
Rubicon Filter, Boston Scientific, USA	7	3%
Interception, Medtronic, USA	2	1%
Tri-Activ, Kensey Nash, USA	2	1%

4.3.1 Fallbeschreibung

Fall 32:

Bei einem 72-jährigen Patienten wurde aufgrund einer asymptomatischen Stenose von 79% die Indikation zur Carotisstentimplantation der linken A. carotis interna gestellt. Die Stentimplantation verlief komplikationslos. Während der Nachdilatation kam es zu einer diskreten Parese mit Parästhesien des rechten Arms. Diese Symptome hielten für circa zehn Minuten an und zeigten sich anschließend komplett regredient. Nach fünf Tagen wurde der Patient beschwerdefrei entlassen.

Innerhalb der Nachsorgeuntersuchungszeit von acht Monaten konnte bei einer erneuten Angiographie eine Restenose von 78% festgestellt werden, woraufhin eine erneute Stentimplantation erfolgte. Nach 51 Monaten konnte erneut eine Restenose von 35% festgestellt werden. Der Patient verstarb nach 68 Monaten an einem ipsilateralem Schlaganfall.

4.4 Erfolgsrate nach Intervention

Nach der Intervention konnte im Durchschnitt ein minimaler Lumendurchmesser von 5.2 ± 1.0 mm nachgewiesen werden. Es kam im Durchschnitt zu einer Stenosereduktion von $69 \pm 48.2\%$. Da es durch die Stentimplantation teilweise zu einer leichten Überdehnung des Gefäßes kam, ergab sich in manchen Fällen ein größerer MLD-Wert nach CAS und somit ein negativer Reststenosegrad. Hierzu kam es in insgesamt 71 (25%) Fällen.

In 235 (84%) Fällen war der Stenosegrad nach der Carotis-PTA unter 30% und in 269 Fällen (96%) unter 50%. In sieben Fällen (3%) zeigte sich nach der Intervention eine Reststenose von über 50% (siehe Fallbeschreibungen 76 und 266). Bei drei (1%) Patienten fand diesbezüglich nach Intervention keine Dokumentation statt, wobei sich auch in der Follow-up Zeit keine signifikante Reststenose zeigte. Angiographisch lag somit die Erfolgsrate bei 96%. Die technische Erfolgsrate (Stentimplantation und Entfaltung) betrug 99.6%.

4.4.1 Fallbeschreibungen

Fall 76:

Bei einem 89-jährigen Patienten wurde die Indikation aufgrund einer asymptomatischen 86%igen Stenose der linken A. carotis interna gestellt. Der Eingriff erfolgte mit einem proximalen Occlusionsystem zur Embolieprotektion. Die Stent-einbringung und Entfaltung verlief komplikationslos. Es wurde mit einem 4.5 mm großen Ballon für 45 Sekunden mit 10 bar nachdilatiert. Nach Intervention zeigte sich angiographisch eine Reststenose von 51%. Hierbei konnte jedoch bereits im Vergleich zur Voruntersuchung eine Verbesserung des Blutflusses im Bereich der A. cerebri anterior festgestellt werden. In den Verlaufsuntersuchungen mit einer Follow-up Zeit von 38 Monaten kam es zu keiner Progredienz der Stenose. Auch klinisch innerhalb der Follow-up Zeit von 116 Monaten blieb der Patient asymptomatisch.

Fall 266:

Bei einem 72-jährigen Patienten wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer 73% asymptomatischen Stenose der rechten A. carotis interna durchgeführt. Zur Embolieprotektion wurde ein Filter verwendet. Die Stentimplantation und Entfaltung verlief komplikationslos. Die Nachdilatation erfolgte mit einem 5 mm Ballon für 15 Sekunden mit 8 bar. Während der Dilatation kam es zu einer signifikanten Bradykardie. Der Patient beklagte kurzzeitige Sehstörungen im Sinne von Doppelbildern, aufgrund dessen die Dilatation vorzeitig abgebrochen werden musste. Angiographisch konnte folgend eine Reststenose von 57% nachgewiesen werden. Während der Follow-up Zeit von elf Monaten konnte Duplexsonographisch keine Stenose Progredienz festgestellt werden. Auch klinisch kam es in der Follow-up Zeit von 41 Monaten zu keiner Schlaganfallsymptomatik.

In Hinsicht auf die A. cerebri anterior zeigte sich angiographisch nach Intervention von 279 Fällen bei 102 (37%) eine Flussverbesserung und bei der A. cerebri media in 99 (35%) Fällen. Eine Flussverbesserung in der A. cerebri anterior und/oder A. cerebri media konnte angiographisch in 138 Fällen (49%) nachgewiesen werden. In 15 (5%) Fällen konnte in beiden Arterien kein Unterschied des Blutflusses vor und nach Intervention nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug im Median 14 ± 71.6 Stunden. Insgesamt konnten 72% (n = 202) der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden die Klinik verlassen, 10% (n = 29) innerhalb zwei Tage, 0.7% (n = 2) innerhalb drei Tage, 5.3% (n = 15) innerhalb vier Tage, 2.1% (n = 6) innerhalb fünf Tage und 6.5% (n = 18) blieben länger als fünf Tage in der Klinik. Von sieben (2.5%) Patienten wurde die Verweildauer nicht dokumentiert.

4.5 Nachsorge

Von 279 Patienten hatten insgesamt 265 (95%) mindestens eine bildgebende Nachsorgeuntersuchung (Ultraschall oder Angiographie) innerhalb der Follow-up Zeit von einem Monat bis 12.1 Jahren (Median: 36 ± 32 Monate). Für unsere Studie erwähnenswert kam es zur letzten klinischen Follow-up Untersuchung im Median nach 49 ± 32 Monaten. Bis auf einen Patienten hatten alle mindestens ein klinisches Follow-up. Dieser eine Patient konnte nicht mehr kontaktiert werden.

Anzumerken ist dabei, dass allen Patienten eine Nachsorgeuntersuchung auch für den Zeitraum von einem Monat und sechs Monaten empfohlen wurde. Diese erfolgten jedoch oft erst zu einem späteren Zeitpunkt, sodass einige Patienten (14%) eine Nachsorgeuntersuchung erst nach sechs Monaten erhielten. Mehrere Nachsorgeuntersuchungen mittels Duplexsonographie und/oder Angiographie erhielten 215 (77%) der Patienten. Angiographien wurden zumeist aufgrund einer sonographisch diagnostizierten Restenose durchgeführt.

Die Anzahl der Nachsorgeuntersuchungen ließ im Verlauf nach, sodass die Aussagemöglichkeiten begrenzt waren. Ursachen für die stetige Abnahme der Nachsorgeuntersuchungen mit der Zeit war vermutlich das fortgeschrittene Alter (bei Intervention im Median 76 ± 10 Jahre), das möglicherweise die Mobilität der Patienten einschränkte und mit einer höheren Sterblichkeit (insgesamt 70 Sterbefälle, entsprechend 25%) verbunden ist.

4.6 Ereignisse

Zu den akuten neurologischen und nicht neurologischen Komplikationen zählten die Ereignisse, die bereits während der Intervention auftraten.

4.6.1 Akute neurologische Ereignisse

Während der Intervention kam es in einem Fall (0.4%) zu einem ipsilateralen major stroke (siehe Fallbeschreibung 171) und in drei Fällen (1%) zu ipsilateralen minor strokes. Zudem kam es bei sieben (2.5%) Fällen zu einer ipsilateralen TIA. Es gab keine kontralateralen Ereignisse. Alle diese Ereignisse traten unter der Verwendung eines EPS auf.

4.6.1.1 Fallbeschreibung

Fall 171:

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer symptomatischen Stenose der rechten A. carotis interna durchgeführt. Angiographisch konnte eine Stenose von 64.2% nachgewiesen werden. Der Eingriff erfolgte unter Embolieprotektion mittels eines proximalen Occlusionsystems. Ein Stent konnte komplikationslos entfaltet werden. Danach erfolgte eine Dilatation mit einem 6 mm großen Ballon für 60 Sekunden mit 8 bar. Bei der Dilatation beklagte der Patient lediglich Ohrenscherzen, kurz darauf kam es zur Vigilanzminderung mit Abfall der Vitalparameter. Im Rahmen dessen zeigte sich eine Hemiparese links aufgrund einer rechtsseitigen cerebralen Ischämie. Partikel konnten nach Absaugung nicht detektiert werden. In der klinischen Follow-up Zeit von 34 Monaten kam es zu keinem erneuten Schlaganfall und es lag keine Restenose vor.

4.6.2 Akute nicht-neurologische Ereignisse

Zu den nicht neurologischen Ereignissen siehe Tabelle 7.

Die Bewusstseinstrübung beziehungsweise die Bradykardien und Asytolien waren zumeist bedingt durch eine Stimulation des Carotis-Sinusreflex bei Ballondilatation oder durch die kurzzeitige Unterbrechung des Blutflusses. Zwei Patienten erlitten eine kurzfristige Bradykardie, da sie aufgrund eines Glaukoms kein Atropin vor der Dilatation erhalten konnten.

Bei einem Patienten kam es zu einer katecholaminpflichtigen Hypotonie (siehe Fallbeschreibung 249). Bei einem Patienten kam es zu einem kurzfristigen Krampfanfall während der Dilatation, welcher aber nach sofortiger Beendigung der Dilatation aufhörte. Bei einer Patientin kam es zur kurzfristigen Angina pectoris (siehe Fallbeschreibung 100).

Tabelle 7 Akute nicht-neurologische Ereignisse

<hr/>		
Anzahl der akuten nicht-neurologischen Ereignisse (Gesamtanzahl 279)	N 18/279	6.6%
Hypotonie	6	2.2%
Bewusstseinstrübung	5	1.8%
Bradykardie	5	1.8%
Asystolie	1	0.4%
Angina pectoris Anfall	1	0.4%

4.6.2.1 Fallbeschreibungen

Fall 249:

Bei einem 80-jährigen Patienten wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer asymptomatischen Stenose der rechten A. carotis interna durchgeführt. Die Stentimplantation erfolgte komplikationslos. Während der Dilatation kam es zu einer katecholaminpflichtigen Hypotonie, aufgrund dessen die Dilatation bereits nach fünf Sekunden abgebrochen werden musste. Der Blutdruck stabilisierte sich rasch. Angiographisch zeigte sich ein gutes Resultat mit einer Reststenose von 23%. Nach fünf Tagen konnte der Patient beschwerdefrei entlassen werden.

Fall 100:

Bei einer 64-jährigen Patientin wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer symptomatischen Stenose der linken A. carotis interna durchgeführt. Die Stentimplantation verlief komplikationslos. Während der ersten Dilatation kam es bei bekannter stabiler Angina pectoris zu einem kurzfristigen Angina pectoris Anfall, welcher sich nach Gabe von Nitroglycerinspray sofort einstellte. Die zweite Dilatation von 60 Sekunden mit 10 bar verlief ohne weitere Beschwerden. Letztendlich konnte angiographisch bei einer Reststenose von 16% ein gutes Resultat erzielt werden.

4.6.3 Todesfälle

Zu Todesfällen während der Intervention kam es nicht.

4.6.4 Kurzfristige Komplikationen

Ereignisse innerhalb der Follow-up Zeit von 30 Tagen

Bei den Ereignissen in der Follow-up Zeit von 30 Tagen wurden alle akuten Ereignisse und die innerhalb von 30 Tagen nach Intervention zusammengefasst. Dabei unterschieden wir zudem zwischen Ereignissen mit symptomatischen und asymptomatischen Stenosen.

4.6.4.1 Periprocedurale (30-Tage) Komplikationsrate

Die perioperativen Raten von minor und major Schlaganfällen und die kombinierte Rate von major Schlaganfällen oder Tod betragen 2.2%, 2.2% und 2.9%. Die kombinierte perioperative major und minor Schlaganfall Rate lag bei 4.3%. Die gesamte Rate aller Schlaganfälle (minor und major) und Todesfälle betrug 4.7%. Die perioperativen ipsilateralen Raten von minor und major Schlaganfällen und die kombinierte Rate von ipsilateralen major Schlaganfällen oder Tod betragen 2.2%, 2.2% und 2.5% (Tabelle 9).

4.6.4.2 Periprocedurale (30-Tage) Komplikationsrate von Patienten mit symptomatischer Carotisstenose

Die perioperativen Raten von minor und major Schlaganfällen und die kombinierte Rate von major Schlaganfällen oder Todesfall betragen 4.6%, 4.6% und 5.5%. Die perioperativen ipsilateralen Raten von minor Schlaganfällen und major Schlaganfällen und die kombinierte Rate von ipsilateralen major Schlaganfällen und Tod betragen 4.6%, 4.6% und 4.6% (Tabelle 11).

4.6.4.3 Periprocedurale (30-Tage) Komplikationsrate von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose

In dieser Gruppe betragen die perioperativen Raten von minor und major Schlaganfällen und die kombinierte Rate von major Schlaganfällen oder Todesfall 0.6%, 0.6% und 1.2%. Die perioperative ipsilaterale Rate von minor Schlaganfällen und major Schlaganfällen und die kombinierten Raten von ipsilateralen major Schlaganfällen und Tod betragen 0.6%, 0.6% und 1.2% (Tabelle 12).

4.6.4.4 Periprocedurale (30-Tage) Komplikationsrate ohne Embolieprotektionssystem

Insgesamt wurden 33 (12%) Patienten ohne EPS behandelt. Bei dieser Patientengruppe kam es bei keinem Patienten zu einem major Schlaganfall während der Intervention, jedoch bei einem Patienten zu einer retinalen Mikroembolie (4%) (siehe Fallbeschreibung 22). Die 30-Tage ipsilaterale major Schlaganfallrate war 9.1% und die ipsilaterale major Schlaganfall oder cerebrale Todesrate 9.1%.

4.6.4.4.1 Fallbeschreibung

Fall 22:

Bei einem 74-jährigen Patienten wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer symptomatischen Stenose der rechten ACI durchgeführt. Eine Embolieprotektion wurde zu diesem Zeitpunkt (12/98) noch nicht verwendet. Die Stentimplantation verlief komplikationslos. Es erfolgte eine Nachdilatation von 30 Sekunden mit 10 bar. Im Zuge dessen kam es zu progredienter Sehstörung bei retinaler Mikroembolie des rechten Auges. Nach Intervention konnte keine Reststenose mehr nachgewiesen werden. Im Bereich der A. cerebri media und anterior konnte nach Intervention eine Flussverbesserung festgestellt werden. Die Beschwerden waren im Verlauf komplett regredient. Der Patient wurde nach elf Tagen Krankenhausaufenthalt entlassen.

4.6.4.4.2 Periprocedurale (30-Tage) Komplikationsrate unter Verwendung eines Embolieprotektionssystems

Insgesamt wurde bei 246 (88%) Patienten ein EPS angewandt. Von diesen verstarb ein Patient an einer Massenblutung nach erfolgter Lyse (0.4%) (siehe Fallbeschreibung 163). Bei fünf (2.0%) Patienten kam es zu einem ipsilateralen minor Schlaganfall. Drei (1.2%) Patienten hatten einen ipsilateralen major Schlaganfall.

Ein (0.4%) Patient verstarb wenige Tage nach Intervention an einem Nierenversagen. Die 30-Tage ipsilaterale major Schlaganfallrate war 1.2% und die ipsilaterale major Schlaganfall- oder cerebrale Todesrate 1.6%. Innerhalb der ersten 30 Tage ergab sich im Vergleich der Carotisintervention mit oder ohne EPS kein Unterschied ($p = 0.99$) der ipsilateralen minor oder major Schlaganfall- oder Todesraten.

4.6.4.4.3 Fallbeschreibung

Fall 163:

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde eine CAS aufgrund einer symptomatischen Stenose (angiographisch 87%) der linken ACI durchgeführt. Die Intervention erfolgte unter Embolieprotektion mittels Filter (Spider). Während der Intervention gab es keine Komplikationen. Nach Stentimplantation gefolgt von Ballondilatation lag keine relevante Reststenose vor. Kurz nach dem Eingriff kam es zu progredienter Aphasie, Dysarthrie und Unruhe.

Im weiteren Verlauf trat eine Vigilanzminderung auf. Nach cerebraler Angiographie konnten mehrere Embolien festgestellt werden. Es erfolgte eine erneute Intervention mit intra-arterieller Lyse. Unter der Lysetherapie kam es zu einer Hirnmassenblutung, an welcher der Patient nach 5 1/2 Stunden verstarb.

4.6.4.5 Restenosen innerhalb 30 Tagen

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention kam es bei einer Patientin (0.4%) zu einer Restenose (>50%) (siehe Fallbeschreibung 69).

4.6.4.5.1 Fallbeschreibung

Fall 69:

Bei einer 83-jährigen Patientin wurde aufgrund einer asymptomatischen Stenose der linken ACI eine Carotisstentimplantation durchgeführt. Die Intervention verlief komplikationslos. Angiographisch zeigte sich eine Reststenose von 19%. Bereits innerhalb der Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen zeigte sich in der Duplexsonographie eine Restenose von >50%. In der Follow-up Zeit von 74 Monaten konnte duplexsonographisch keine weitere Progredienz der Stenose festgestellt werden. Aufgrund neurologischer Beschwerdefreiheit wurde von einer erneuten Intervention abgesehen.

4.6.4.6 Allgemeine Komplikationen nach Intervention

Zu allgemeinen Komplikationen nach Intervention kam es in 26 (9.3%) Fällen. Hierbei standen mit zehn (38.5%) Fällen vor allem Leistenhämatome im Vordergrund. In fünf Fällen (19.2%) konnte sonographisch ein Aneurysma spurium nachgewiesen werden. In zwei (7.7%) Fällen kam es zu Nachblutungen, die aber ohne weitere Komplikationen gestillt werden konnten.

Die allgemeinen Komplikationen sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Allgemeine Komplikationen

Anzahl der Komplikationen	N 26/279	9.3%
Leistenhämatome	10	38.5%
Aneurysma im Bereich der Punktionsstelle	5	19.2%
Therapiebedürftige Hypotension	3	11.5%
Nachblutungen	2	7.7%
Schmerzen im Bereich der Gesicht- oder Halsregion	2	7.7%
Hypertensiver Notfall	1	3.8%
Therapiebedürftige Bradykardie	1	3.8%
Fieberhafter Infekt	1	3.8%
Epistaxis	1	3.8%

4.6.5 Langzeitergebnisse (>30 Tage)

Die jährlichen Raten innerhalb des Langzeitverlaufs (ausgenommen periprocedurale Ereignisse < 30 Tage) sind in Tabelle 9 dargestellt.

Insgesamt kam es in acht Fällen zu einem cerebralen Tod. Die jährliche cerebrale Todesrate lag somit bei 0.6%.

Insgesamt erlitten zwölf einen major Schlaganfall, somit lag die jährliche Rate bei 0.9% (siehe Fallbeschreibungen 34 und 116). Davon waren drei ipsilateral gelegen, wodurch sich eine jährliche ipsilaterale major Schlaganfallrate von 0.2% ergab.

Zu einem minor Schlaganfall kam es in fünf Fällen. Die jährliche minor Schlaganfallrate betrug 0.4%. Es gab vier ipsilaterale minor Schlaganfälle, dementsprechend lag die jährliche Rate bei 0.3%. Zu ipsilateralen TIAs kam es in drei Fällen mit einer jährlichen Rate von 0.2%.

Es gab insgesamt 51 nicht-cerebrale Todesfälle, diesbezüglich lag die jährliche Rate bei 4.0%. Bei neun Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (jährliche Rate 0.7%). Es verstarben zehn (3.6%) Patienten an einem Myokardinfarkt. 33 (11.8%) Patienten verstarben ohne Hinweis auf einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt (siehe Fallbeschreibung 145). Die Todesfälle ohne cerebrale Ursache sind in Tabelle 10 gelistet.

Tabelle 9 Ereignisse aller Patienten

Ereignisse	Anzahl n = 279	Anzahl in %	Jähr- liche Rate	Periopera- tive Rate (≤30 Tage)	Jährliche Rate (>30 Tage)
<u>Alle Ereignisse</u>					
minor strokes	11	3.9%	0.9%	2.2%	0.4%
major strokes	18	6.5%	1.4%	2.2%	0.9%
major strokes oder Tod	76	27.2%	6%	2.9%	5.3%
<u>Ipsilaterale Ereignisse</u>					
minor strokes	10	3.6%	0.78%	2.2%	0.3%
major strokes	9	3.2%	0.7%	2.2%	0.2%
Ipsilaterale major strokes oder Tod	64	22.9%	5%	2.5%	4.5%
<u>Todesfälle</u>					
Alle Todesfälle	70	25.1%	5.5%	0.7%	5.3%
Cerebrale Todesfälle	9	3.2%	0.7%	0.4%	0.6%
Nicht-cerebrale Todesfälle	52	18.6%	4.1%	0.4%	4.0%
Todesfälle unklarer					
Ursache	9	3.2%	0.7%	0%	0.7%
Restenosen	11	3.9%	1.2%	0.4%	1.1%
Gesamte Patientenjahre für angiographisches/ duplexsonographisches Follow-up					945
Gesamte Patientenjahre für das klinische Follow-up					1276

Tabelle 10 ***Nicht-cerebrale Todesfälle in der Follow-up Zeit von 30 Tagen bis 12.1 Jahren***

Todesursache	N 52/279	19%
Myokardinfarkt	10	3.6%
Andere kardiale Erkrankungen	6	2.2%
Organversagen / Kreislaufversagen	12	4.3%
Karzinom	8	2.9%
Lungenerkrankung	6	2.2%
Sepsis	1	0.4%
Unbekannt	9	3.2%

4.6.5.1 Fallbeschreibungen: Major Strokes in der Follow-up Zeit von >30 Tagen

Fall 34:

Bei einem 88-jährigen Patienten wurde aufgrund einer symptomatischen Stenose (angiographisch 60%) der linken A. carotis interna eine Carotisstentimplantation durchgeführt. Nach erfolgter Stentimplantation konnte eine Reststenose von 22% festgestellt werden. Innerhalb der Follow-up Zeit von 78.1 Monaten kam es zu keiner Stenoseprogredienz. Im Rahmen der Follow-up Zeit kam es nach 57.7 Monaten zu einem kontralateralen Schlaganfall. Der Patient verstarb nach 90 Monaten an allgemeinem Organversagen.

Fall 116:

Bei einem 77-jährigen Patienten wurde eine Carotisstentimplantation aufgrund einer symptomatischen Stenose der linken A. carotis interna durchgeführt. Angiographisch konnte vorab eine 51%ige Stenose festgestellt werden. Nach erfolgter Intervention lag eine Reststenose von 25.5% vor. Nach 6.3 Monaten kam es zu einem ipsilateralen Schlaganfall und einer Aspirationspneumonie, an welcher der Patient verstarb.

4.6.5.2 Fallbeschreibungen: Nicht-cerebrale Todesfälle in der Follow-up Zeit von >30 Tagen

Fall 145:

Bei einer 82-jährigen Patientin wurde eine Carotisstentimplantation der rechten A. carotis interna aufgrund einer hochgradigen asymptomatischen Stenose durchgeführt. Angiographisch zeigte sich vor der Stentimplantation eine Stenose von 98.4% ohne relevante Reststenose. Nach 10.1 Monaten konnte duplex-sonographisch ein anhaltend guter Befund erhoben werden. Nach 41 Monaten verstarb die Patientin. Die Todesursache ist nicht bekannt. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

4.6.6 Symptomatische Patienten

Die jährlichen Raten im Hinblick auf die Langzeitergebnisse (ausgenommen der Ereignisse <30 Tage) betragen für minor und major Schlaganfälle 0.8% und 1.4%. Die jährlichen Raten der ipsilateralen minor und major Schlaganfälle betragen 0.6% und 0.4% (Tabelle 11).

Tabelle 11 Ereignisse aller symptomatischer Patienten

Ereignisse	Anzahl n = 110	Anzahl in %	Jähr- liche Rate	Periopera- tive Rate (≤30 Tage)	Jährliche Rate (>30 Tage)
<u>Alle Ereignisse</u>					
minor strokes	9	8%	1.8%	4.6%	0.8%
major strokes	12	11%	2.4%	4.6%	1.4%
major strokes oder Tod	39	35%	7.8%	5.5%	6.6%
<u>Ipsilaterale Ereignisse</u>					
minor strokes	8	7.3%	1.6%	4.6%	0.6%
major strokes	7	6%	1.4%	4.6%	0.4%
Ipsilaterale major strokes oder Tod	32	29%	6.4%	4.6%	5.4%
<u>Todesfälle</u>					
Alle Todesfälle	34	31%	6.8%	0.9%	6.6%
Cerebrale Todesfälle	5	5%	1%	0.9%	0.8%
Nicht-cerebrale Todesfälle	24	22%	4.8%	0%	4.8%
Todesfälle unklarer Ursache	5	5%	1%	0%	1%
Restenosen	6	5%	1.6%	0%	1.6%
Gesamte Patientenjahre für angiographisches/ duplexsonographisches Follow-up					367
Gesamte Patientenjahre für das klinische Follow-up					503

4.6.7 Asymptomatische Patienten

Die jährlichen Raten in Bezug auf die Langzeitergebnisse (ausgenommen der Ereignisse <30 Tage) betragen für minor und major Schlaganfälle 0.1% und 0.7%. Die jährlichen Raten der ipsilateralen minor und major Schlaganfälle betragen beide 0.1% (Tabelle 12).

Nach 30 Tagen ergab sich im Ganzen gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen den jährlichen Langzeitergebnisraten für ipsilateralen und kontralateralen major strokes. Auch der Vergleich zwischen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen erbrachte diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Berechnet wurde dies mit dem Fisher exact Test (Tabelle 13).

Ebenso fand sich nach Berechnung mit dem log-rank Test kein signifikanter Unterschied zwischen ipsi- und contralateralem Schlaganfall >30 Tage nach Stentimplantation (P = 0.78; Grafik Nr. 1).

Zusätzlich bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der In-Stent-Restenoserate zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten (Tabelle 14).

Tabelle 12 Ereignisse aller asymptomatischer Patienten

Ereignisse	Anzahl n = 169	Anzahl in %	Jähr- liche Rate	Periopera- tive Rate (≤30 Tage)	Jährliche Rate (>30 Tage)
<u>Alle Ereignisse</u>					
minor strokes	2	1.2%	0.3%	0.6%	0.1%
major strokes	6	4%	0.8%	0.6%	0.7%
major strokes oder Tod	37	22%	4.9%	1.2%	4.7%
<u>Ipsilaterale Ereignisse</u>					
minor strokes	2	1.2%	0.3%	0.6%	0.1%
major strokes	2	1.2%	0.3%	0.6%	0.1%
Ipsilaterale major strokes oder Tod	32	19%	4.3%	1.2%	4.0%
<u>Todesfälle</u>					
Alle Todesfälle	36	21%	4.8%	0.6%	4.7%
Cerebrale Todesfälle	4	2%	0.5%	0%	0.5%
Nicht-cerebrale Todesfälle	28	17%	3.7%	0.6%	3.6%
Todesfälle unklarer Ursache	4	2%	0.5%	0%	0.5%
Restenosen	5	3%	0.9%	0.6%	0.69%
Gesamte Patientenjahre für angiographisches/ duplexsonographisches Follow-up					579
Gesamte Patientenjahre für das klinische Follow-up					750

Tabelle 13 Ipsilateral versus contralateral major stroke Raten >30 Tage

	Ipsilateraler major stroke	Kontralateraler major stroke	Signifikanz
Alle Stenosen (n = 279)	0.24% (n = 3)	0.7% (n = 9)	P = 0.07
Symptomatische Stenosen (n = 110)	0.4% (n = 2)	0.99% (n = 5)	P = 0.23
Asymptomatische Stenosen (n = 169)	0.13% (n = 1)	0.54% (n = 4)	P = 0.19

Grafik Nr. 1 Schlaganfallfreie Überlebensraten

(dargestellt für ipsilaterale und kontralaterale Schlaganfälle)

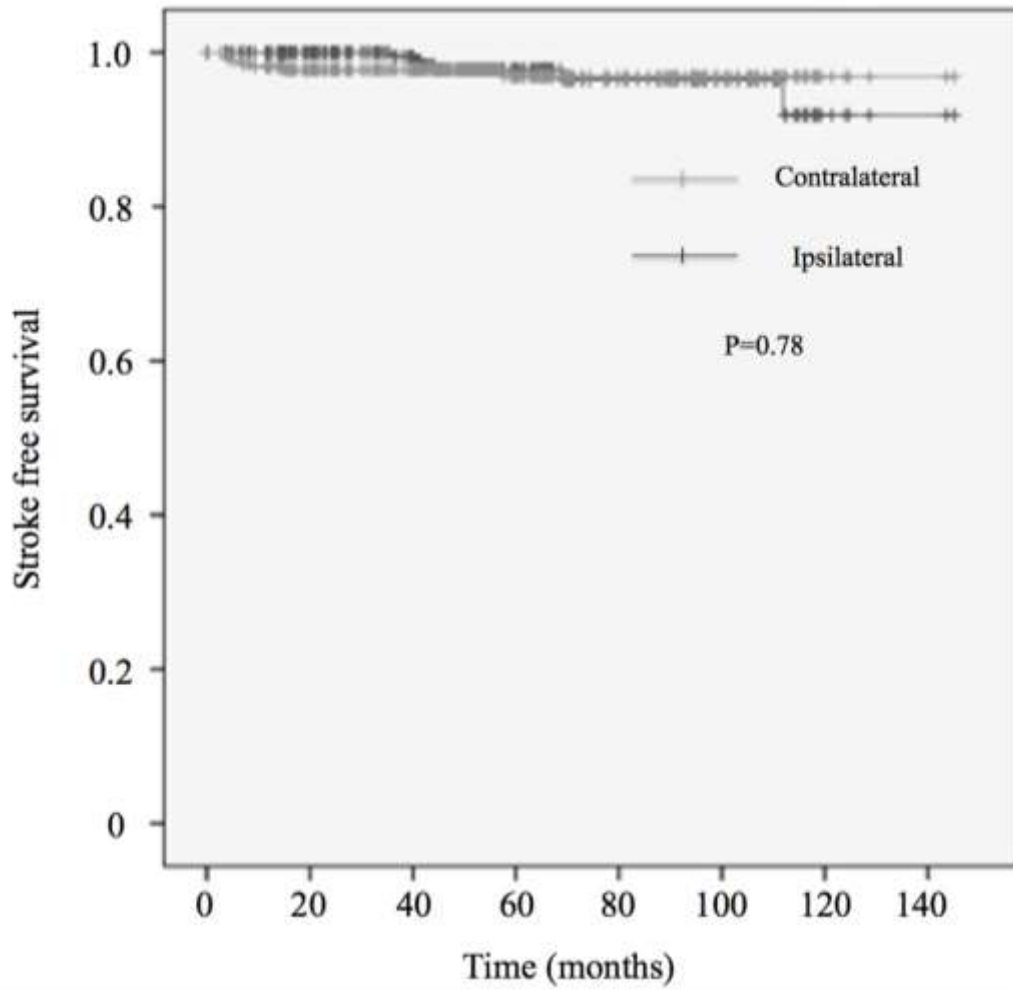


Tabelle 14 Restenoserraten bei symptomatischen und asymptomatischen Stenosen >30 Tage

	Symptomatische Stenosen N = 110		Asymptomatische Stenosen N = 169		Signifikanz
Restenosen	6	1.6%	4	0.7%	P = 0.38

4.6.8 Die Kaplan-Meier-Berechnungen

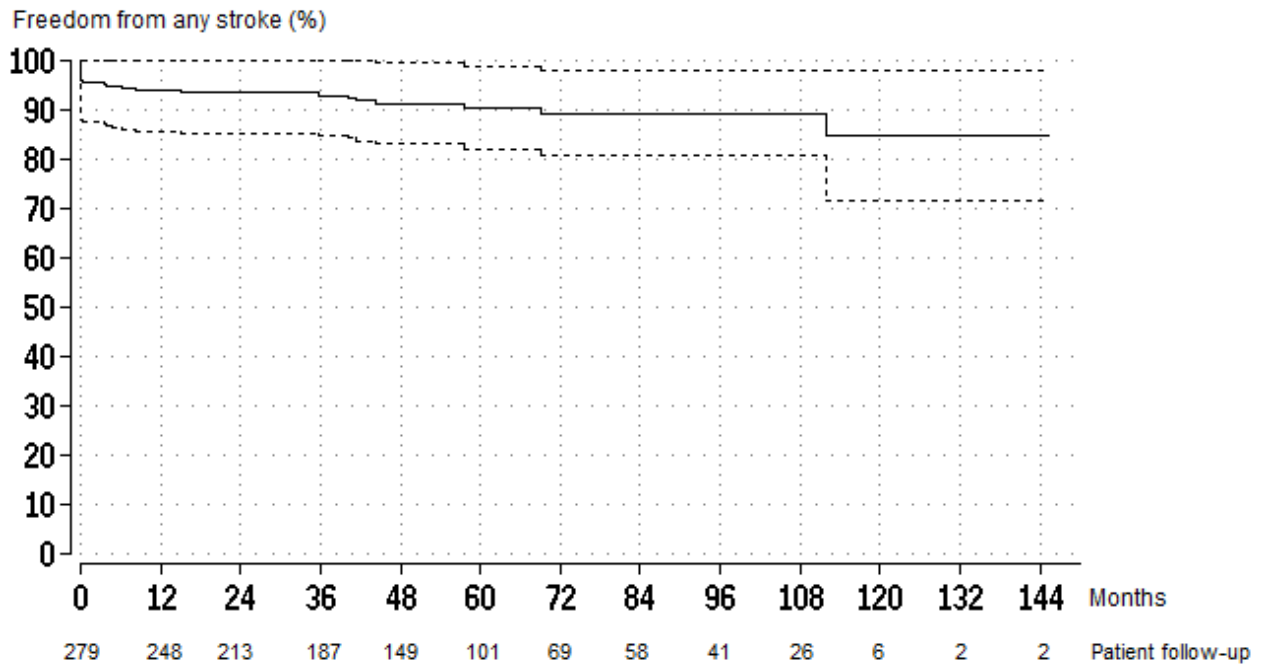
Die major Schlaganfallraten betragen 4.0%, 4.4%, 7% und 12.5% und die major Schlaganfall- oder cerebrale Todesraten betragen 4.0%, 4.4%, 7.4% und 14.1% nach 12, 24, 60 und 144 Monaten.

Die gesamte Schlaganfallrate für alle Patienten betrug 6.13%, 6.52%, 9.50% und 15.14% (Grafik Nr. 2); 11.86%, 12.80%, 18.37% und 18.37% für symptomatische Patienten sowie 2.39%, 2.39%, 3.33% und 14.93% für asymptomatische Patienten nach 12, 24, 60 und 144 Monaten.

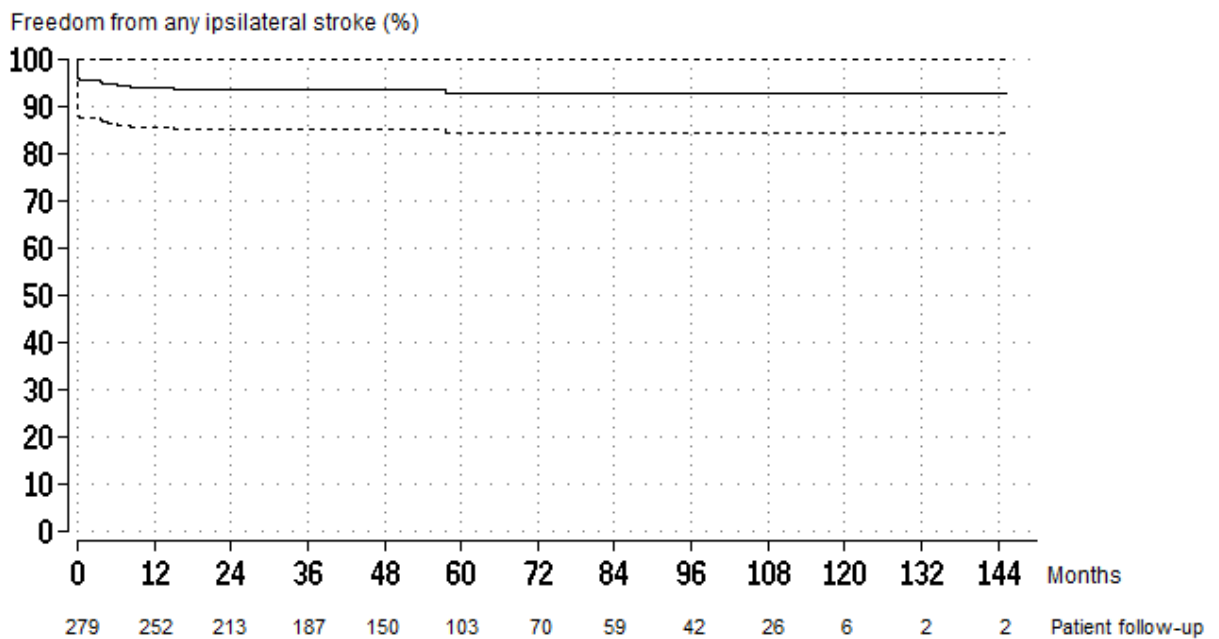
Die ipsilaterale Schlaganfallrate lag bei 6.13%, 6.52%, 7.38% und 7.38% für alle Patienten (Grafik Nr. 3), 11.86%, 12.80%, 14.65% und 14.56% für alle symptomatischen Patienten sowie 2.39%, 2.39%, 2.39% und 2.39% für alle asymptomatische Patienten nach 12, 24, 60 und 144 Monaten.

Die Raten für Tod oder jeglichen Schlaganfall sind zusätzlich in Grafik Nr. 4 dargestellt.

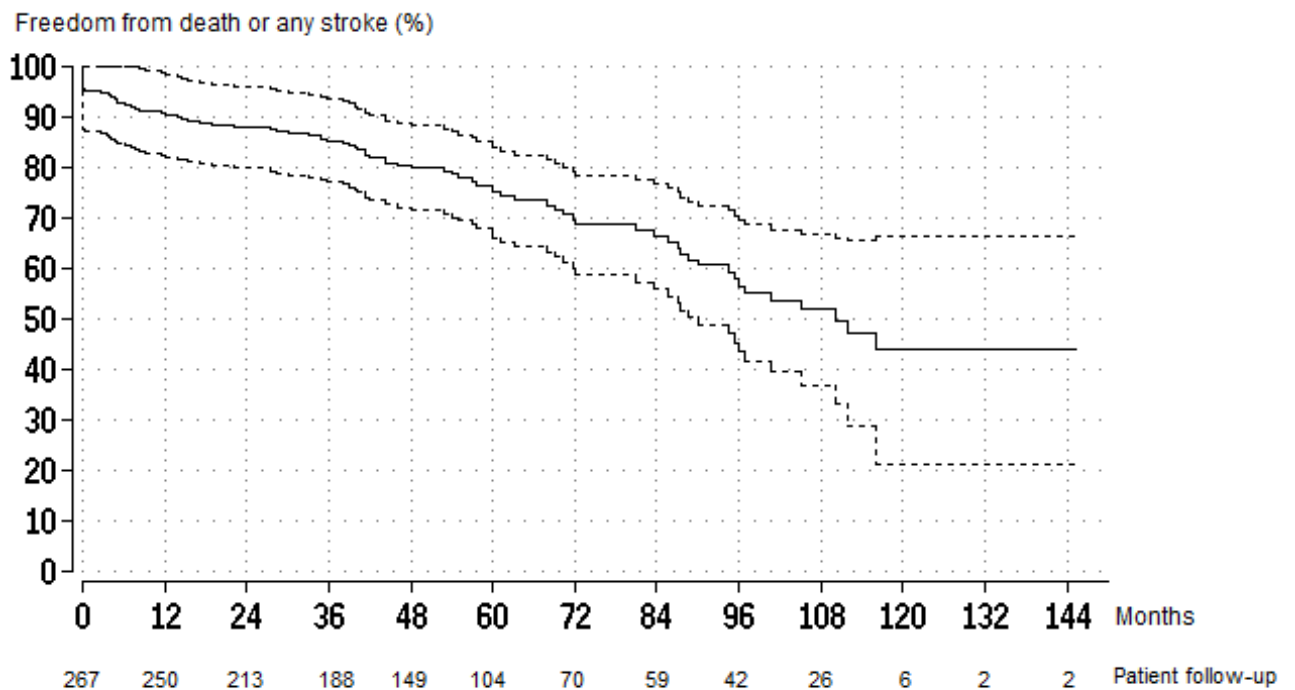
Grafik Nr. 2 Darstellung der schlaganfallsfreien Zeit in Monaten



Grafik Nr. 3 Darstellung der ipsilateralen schlaganfallsfreien Zeit in Monaten



Grafik Nr. 4 Darstellung der todes- oder schlaganfallsfreien Zeit in Monaten

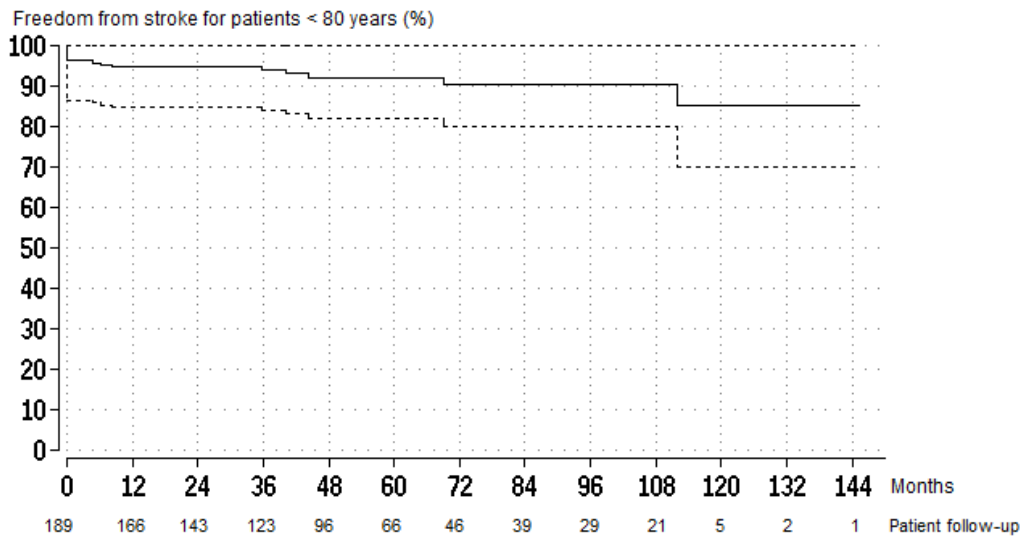


4.6.9 Kaplan-Meier-Ereignisraten

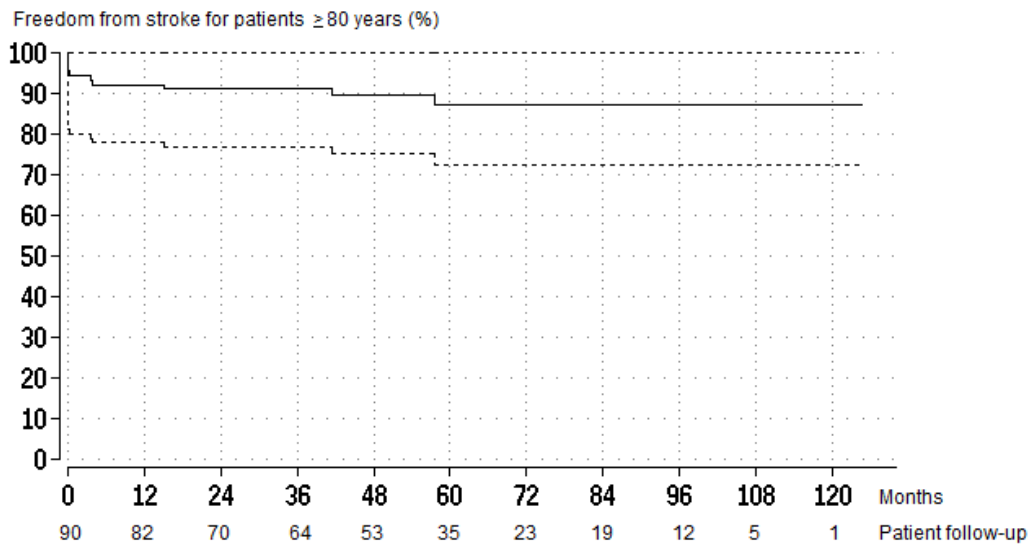
Abhängigkeit von Patientenalter und Zeitpunkt des Eingriffs: Die Kaplan-Meier-Raten inklusive periproceduralen Schlaganfällen und Schlaganfällen im Langzeitverlauf für Patienten <80 bzw. ≥80 Jahren sind dargestellt in Grafik Nr. 5 und 6 (P = 0.26).

Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ereignisraten der Eingriffe vor oder nach 1998 gab (P = 0.7).

Grafik Nr. 5 Patienten ohne Schlaganfall <80 Jahren



Grafik Nr. 6 Patienten ohne Schlaganfall ≥80 Jahren



5 Diskussion

5.1 Einleitung

Zwischen Februar 1993 und August 2005 führten wir bei 510 Stenosen eine Stentimplantation durch. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Kurz- und Langzeitergebnisse nach Carotisintervention darzustellen und mit anderen Studien zu vergleichen. Insbesondere wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine kontralaterale Carotisstenose hatten (279 Stenosen), um Aussagen treffen zu können, ob sich die Ereignisrate der behandelten A. carotis von der nichtbetroffenen A. carotis unterscheidet.

5.2 Ergebnisse der Carotisintervention

5.2.1 Kurzfristige Ergebnisse

Die 30-Tage (perioperative) Schlaganfallrate lag in unserer aktuellen Studie bei 4.3% (9.1% für symptomatische und 1.2% für asymptomatische Patienten) und die Rate für Schlaganfall und Todesfälle betrug 4.7%. Diese Schlaganfall- und Todesraten ähneln anderen Studien, in denen Patienten mittels TEA behandelt wurden. In der NASCET-Studie betragen die 30-Tage-Schlaganfall- und die 30-Tage-Schlaganfall- und Todesrate nach TEA 5.5% und 5.8%⁸. In der ACAS Studie und in der ACST-Studie (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) lagen die Schlaganfallraten bzw. Schlaganfall- und Todesraten bei 2.3% und 3.1%^{11,12}.

Der Vergleich der 30-Tage-Schlaganfall- und Todesraten zwischen unserer Studie und den vorausgegangenen Studien ist unter anderem aufgrund des unterschiedlichen Gebrauchs von Embolieprotektionssystemen sowie dem unterschiedlichen Anteil an symptomatischen Patienten erschwert.

In randomisierten Studien, in denen die Patienten entweder mittels TEA oder CAS behandelten wurden, variierten die perioperativen Schlaganfall- und Todesraten zwischen 2.0% und 9.6%^{28, 31, 33, 35}.

5.2.2 Langfristige Ergebnisse

Unsere Studie ist einzigartig, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die keine signifikante kontralaterale Stenose hatten. Unsere Ergebnisse demonstrieren drei wichtige Erkenntnisse.

Erstens ist die jährliche Schlaganfallrate (ohne Berücksichtigung der perioperativen Periode) gering. Sie lag bei 1.3% inklusive symptomatischer und asymptomatischer Patienten. Die Ereignisraten blieben während der Follow-up Zeit konstant niedrig (Grafik Nr. 1). Bei einem Vergleich zwischen unseren Schlaganfallraten und denen aus anderen chirurgischen Studien bzw. Carotisstent-Studien ist es wichtig zu beachten, dass die meisten Studien zur Berechnung der ereignisfreien Überlebenschancen die Kaplan-Meier-Methode inklusive der perioperativen Ereignisse verwendet haben.

Aufgrund dessen stellen wir nachfolgend unsere mit der Kaplan-Meier-Methode berechneten Schlaganfallraten denen von anderen Studien (mit Kaplan-Meier berechneten Ergebnissen) gegenüber.

Berechnungen inklusive der perioperativen Schlaganfälle:

In der NASCET-Studie lag die 2-Jahres-Schlaganfallrate bei 13% und die 2-Jahres-ipsilaterale-Schlaganfallrate bei 9%. Zu beachten ist dabei, dass die 2-Jahres-Schlaganfallrate in der rein medikamentös behandelten Patienten-Gruppe bei 28% und die ipsilaterale Schlaganfallrate bei 26% lag ⁸.

In unserer Studie konnte im Vergleich zu den chirurgischen Patienten der NASCET-Studie eine ähnliche 2-Jahres-Gesamt- und 2-Jahres-ipsilaterale-Schlaganfallrate inklusive perioperativen Schlaganfällen bei symptomatischen Patienten ermittelt werden (12.8% und 12.8%). In der ACAS-Studie betrug die gesamte Schlaganfallrate oder perioperative Todesrate und die ipsilaterale Schlaganfallrate oder perioperative Todesrate innerhalb von fünf Jahren 12% und 5.1% ¹¹. In der ACST-Studie lag die 5-Jahres-Schlaganfallrate bei Patienten

nach TEA bei 4% (im Vergleich mit 11% zu den rein medikamentös behandelten Patienten) ¹².

In unserer Studie betrug die gesamte 5-Jahres-Schlaganfallrate und ipsilaterale Schlaganfallrate bei asymptomatischen Patienten 3.3% und 2.4% und war somit vergleichbar gering. In der SAPHIRE-Studie lag die 3-Jahres-Schlaganfallrate bei 10.7% nach TEA und 10.1% nach CAS ³⁶. Die 3-Jahres-Gesamtrate für Schlaganfälle betrug in unserer Studie 7.0%. In der CREST-Studie betrug die erwartete 4-Jahres-Schlaganfallrate 10% nach CAS und 8% nach TEA ³³.

Unsere Studie zeigt eine 4-Jahres-Schlaganfallrate von 8.7%. In der SPACE-Studie zeigte sich nach zwei Jahren eine Schlaganfallrate von 11% nach CAS und 10% nach TEA ³⁵. Unsere 2-Jahres-Schlaganfallrate lag bei 6.5%. In der EVA-3S Studie betrug die 4-Jahres-Gesamtschlaganfall- oder perioperative Todesrate 11% nach CAS und 6.2% nach TEA ³¹.

Zweitens bestand kein Unterschied zwischen den ipsilateralen und den kontralateralen Schlaganfallraten >30 Tage nach Intervention (die jährliche ipsilaterale Schlaganfallrate inklusive symptomatischer und asymptomatischer Patienten betrug 0.5%, im Vergleich dazu lag die gesamte jährliche Schlaganfallrate bei 1.3%) unabhängig davon, ob Patienten symptomatisch oder asymptomatisch waren. Bei symptomatischen Patienten war die ipsilaterale Schlaganfallrate außerhalb des perioperativen Zeitraums (1% jährlich) sehr niedrig.

Vergleichbar dazu zeigte die SPACE-Studie (mit allein symptomatischen Patienten und ohne die perioperative Periode) eine niedrige 2-Jahres-ipsilaterale-ischämische-Schlaganfallrate sowohl nach Carotisstentimplantation als auch nach TEA (2.2% und 1.9%) ³⁵. In der EVA-3S-Studie (mit ausschließlich symptomatischen Patienten) betrug die erwartete 4-Jahres-Schlaganfallrate (ausgenommen der Ereignisse der ersten 30 Tage) 4.5% nach CAS und 5% nach TEA ³¹. Für die ipsilateralen Schlaganfälle lag die erwartete 4-Jahres-Schlaganfallrate ohne die Ereignisse der ersten 30 Tage bei 1.3% und 2.0% nach CAS und TEA.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der NASCET-Studie eine berechnete 2-Jahres-Schlaganfallrate bei symptomatischen Patienten, die konservativ behandelt wurden, von 28% (die meisten Schlaganfälle waren dabei ipsilateral) ⁸.

Diese Resultate unterstützen die Hypothese der Plaque-Stabilisation nach CAS oder TEA und bestätigen, dass die nach CAS oder Operation auftretenden schwerwiegenden Komplikationen (zum Beispiel die Bildung eines Thrombus) selten sind. Es zeigte sich eine gering höhere jährliche Schlaganfallrate bei symptomatischen Patienten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (2.2% versus 0.8%). Die Ursache dafür ist unklar.

Es lag kein Unterschied zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Schlaganfallrate vor. Am ehesten kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die höhere Schlaganfallrate bei symptomatischen Patienten im Zusammenhang mit einer höheren Belastung durch Arteriosklerose oder eines proinflammatorischen Milieus besteht.

Drittens ist das Auftreten von Restenosen gering. Restenosen nach CAS lagen bei den meisten Studien unter 10%. Unsere Ergebnisse (Restenoserate von 5% bei symptomatischen und 3% bei asymptomatischen Stenosen innerhalb einer medianen Nachsorgezeit von 36 Monaten) waren damit vergleichbar. Wholey und Kuntz präsentierten in ihrer Studie eine Restenoserate von 5.6% 48 Monate nach Carotisstentimplantation ³⁷. Bei Lal et al. zeigte sich eine Restenoserate von 6.4% nach fünf Jahren ³⁸.

In der SAPPHIRE-Studie lag die Revaskularisationsrate bei 3% nach drei Jahren Follow-up (im Vergleich zu 7% nach TEA) ³⁶. Eine höhere Restenoserate (11% nach zwei Jahren) wurde mit der SPACE-Studie präsentiert ³⁵, was eventuell am Unterschied der verwendeten Techniken lag.

5.3 Grenzen der Vergleichbarkeit

Bei der Vergleichbarkeit dieser Studie mit oben erwähnten Studien gibt es Grenzen.

5.3.1 Klinische Kriterien

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie mit anderen Studien ist durch eine nicht standardisierte Auswahl des Patientenkollektivs erschwert.

In der NASCET-Studie wurden zum Beispiel Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen oder einem Alter >79 Jahren ausgeschlossen⁸ (Tabelle 2).

In einer weiteren großen randomisierten Multicenter-Studie (SAPPHIRE-Studie) wurden für die Carotisintervention speziell Patienten ausgewählt, die ein hohes Risikoprofils für TEA hatten²⁸ (Tabelle 15).

In unserer Studie hingegen wurden alle Patienten unabhängig von Alter oder Geschlecht eingeschlossen. Bei den meisten Patienten bestand mindestens ein Risikofaktor (Tabelle 1). Das Alter lag im Durchschnitt bei 76 ± 10 Jahren (44-90 Jahren), was im Vergleich mit fast allen randomisierten Studien der Carotisintervention oder TEA eher einem höheren Altersdurchschnitt entsprach. Ein höheres Alter hat wichtige Konsequenzen bezüglich der perioperativen und Langzeit-Ereignisrate. In diesem Zusammenhang konnte in der Studie von Roubin et al. bei Patienten >80 Jahren (12.5%) eine höhere Rate für Schlaganfälle nach Intervention festgestellt werden³⁹. Auch Mathur et al.⁴⁰ sowie Qureshi et al.⁴¹ zählten das Alter als einen zusätzlichen Risikofaktor.

Tabelle 15 Einschlusskriterien für die Carotis-PTA der SAPHIRE-Studie ²⁸

- 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
- Dilatative Herzinsuffizienz
- LVEF < 30%
- Offene Herzoperation innerhalb der letzten sechs Wochen
- Subakuter Myokardinfarkt
- Instabile Angina pectoris
- Schwere Lungenerkrankung
- Alter >80 Jahren

5.3.2 Unterschiede in Patientenselektion, Material und Methoden

Zudem ist die Vergleichbarkeit wegen immer weiterer Entwicklung der Methoden und Einschlusskriterien im Laufe der Zeit erschwert. Bis 2001 wurde in dieser Studie bei symptomatischen Stenosen erst ab einem Stenosegrad von $\geq 60\%$ interveniert. Ab 2001 wurde in dieser Studie nach Veröffentlichung der NASCET-Studie auch bei symptomatischen Stenosen mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ interveniert ⁸.

Es kam seit Beginn der perkutanen Carotisintervention zu vielen wichtigen technischen Verbesserungen. In älteren Studien (wie zum Beispiel in der CAVATAS-Studie ⁴²) wurden die meisten Stenosen nur mit Ballondilatation (ohne Stentimplantation) behandelt und keine Embolieprotektionssysteme verwendet. Zudem wurde routinemäßig keine duale Thrombozytenaggregationshemmung nach dem Eingriff verabreicht.

Seitdem hat sich eine Entwicklung vollzogen, bei der mit Einsatz selbstexpandierbarer Stents, distaler oder proximaler Embolieprotektion, routinemäßiger dualer Thrombozytenaggregationshemmung und maximaler Behandlung von Risikofaktoren mit Statinen und Antihypertensiva mit einer Reduktion von peri- und postproceduralen Ereignissen zu rechnen ist. Der Einfluss maximaler medikamentöser Therapie wird durch die Schlaganfallrate bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose illustriert, die in der ACAS- und ACST-Studie nur medikamentöse Therapie erhielten ^{11,12}.

In der 1995 publizierten ACAS-Studie erhielt nur eine Minderheit Statine, auch Langzeit-Thrombozytenaggregationshemmung wurde nicht eingesetzt und antihypertensive Therapie war limitiert ¹¹. In der 2004 publizierten ACST-Studie hingegen, erhielten 90% der Patienten Thrombozytenaggregationshemmung, 70% antihypertensive Therapie und Statine bei Beendigung der Studie ¹².

Die Intensivierung der medikamentösen Therapie ist vermutlich für die 33% niedrigere 5-Jahres-Schlaganfallrate bei ACST im Vergleich zu ACAS verantwortlich ⁴³. Die deutlich niedrigere Restenoserate durch routinemäßigen Einsatz von selbstexpandierenden Stents zeigt den Einfluss technischer Fortschritte auf das Ergebnis der Carotisintervention.

Lag die Restenoserate bei der CAVATAS-Studie, in der die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Ballondilatation (ohne Stentimplantation) behandelt wurde, noch bei 18% ⁴⁴, ist nach Stentimplantation nur mit einer Restenoserate von <10% zu rechnen ^{45, 46}.

In diesem Zusammenhang ist weiterhin durch Verbesserungen der Stenttechnologie mit besseren Ergebnissen zu rechnen. Es stehen mittlerweile medikamentenbeschichtete Stents für Carotisinterventionen zur Verfügung, die in tierexperimentellen Studien eine Reduktion der Intimaproliferation versprechen ⁴⁶.

Des Weiteren werden derzeit neue Stenttechnologien wie zum Beispiel der double layer mesh stent (Roadsaver, Terumo, Japan) entwickelt, mit dem eine bessere Plaque-Abdeckung bei Erhalt der Flexibilität erzielt werden könnte.

Auf die Anwendung der Embolieprotektionssysteme wird im Folgenden separat eingegangen.

5.3.3 Embolieprotektionssysteme

Die Beobachtung von klinisch relevanten embolischen Ereignissen während und kurz nach CAS mit Diffusions-gewichteten MRT Läsionen (bei bis zu einem Drittel der Patienten ⁴⁷) und embolischen Ereignissen (Hits) bei transkranieller Dopplerüberwachung (bei fast allen Patienten ^{48,49}) führte zur Entwicklung ^{50,51} und Anwendung von Embolieprotektionssystemen.

Das Konzept einer Embolieprotektion während der Intervention hat durchaus noch theoretischen Wert, es gibt aber bereits Hinweise darauf, dass Embolieprotektionssysteme zu weniger Mikroembolisierungssignalen während der transkraniellen Doppler-Überwachung führen.

Allerdings kam es bei anderen randomisierten Studien unter Anwendung eines distalen Protektionssystems zu mehr Diffusions-gewichteten Defekten bei Kernspintomographie des Gehirns und häufigeren Emboliesignalen bei transkranieller Doppler-Überwachung ^{27, 51-53, 56}.

Um einen klinischen Nutzen der Embolieprotektion nachzuweisen, wären in Anbetracht des niedrigen Risikos klinisch relevanter Embolien große randomisierte Studien erforderlich. Solche Studien existieren nicht. Es gibt aber bei der Zusammenfassung mehrerer nicht-randomisierter Studien Hinweise darauf, dass es unter Verwendung von Embolieprotektionssystemen zu weniger klinischen Ereignissen kommt ^{21,54}.

Seit April 1999 verwendeten wir bei 88% (Tabelle 6) der Patienten ein Embolieprotektionssystem. Dabei konnte bei 59% (Tabelle 5) der Fälle arteriosklerotisches Material abgefangen werden. Einen signifikanten Unterschied der Resultate mit oder ohne EPS ergab sich in unserer Studie nicht, wobei die Anzahl der Patienten ohne EPS mit 12% sehr gering war. Bei 13% (n = 32) der Fälle gab es geringe technische Schwierigkeiten in der Anwendbarkeit des Systems, welche jedoch behoben werden konnten. Sechs (2.4%) der Stenosen mussten aufgrund komplizierter Stenosemorphologie ohne EPS behandelt werden. Die technische Erfolgsrate der Anwendbarkeit lag in unserer Studie bei 98.4%.

Die Anzahl der Anwendungen von Embolieprotektionssystemen variierte in den CAS-Studien, mit denen unsere Studie verglichen wurde. So wurde zum Beispiel in SPACE bei nur 27% aller Patienten ein embolisches Protektionssystem verwendet ³⁴. In CREST war hingegen die Anwendung von embolischen Protektionssystemen erforderlich ³³.

5.3.4 Erfahrung des Operateurs

Im Hinblick auf die Erfahrungen des Operateurs mit CAS lagen zwischen den Studien, mit denen unsere verglichen wurde, deutliche Unterschiede vor.

So waren zum Beispiel für die Teilnahme an EVA-3S lediglich fünf CAS Eingriffe ³⁰ und an SPACE ³⁴ 25 Stentimplantationen (die nicht unbedingt die A. carotis betreffen mussten) erforderlich. Die Operateur-Erfahrung war deutlich größer in CREST ³³. Operateure mussten hier 10-30 CAS Eingriffe unter Einsatz eines Embolieprotektionssystems mit einer dokumentierten perioperativen Todes- und Schlaganfallrate von <8% nachweisen, bevor sie an der Studie teilnehmen durften ⁵⁵.

Die Operateur-Erfahrung mit CAS in unserer Studie hingegen war sehr groß (>200 Carotisinterventionen), was möglicherweise zum Teil die geringe Ereignisrate trotz hohem Risikoprofil erklären könnte. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Resultate von der Erfahrung des jeweiligen Arztes beeinflusst werden ⁵⁶⁻⁶¹.

5.3.5 Variabilität von Definitionen

Eine weitere Hürde ist die Variabilität verschiedener Definitionen.

In allen englischsprachigen Literaturen wird der Schlaganfall in Schweregraden als minor stroke und major stroke angegeben ⁶². Diese Einteilung ist allerdings nicht in allen Studien gleichermaßen definiert ^{8, 13-15, 62}.

In dieser Studie wurden die Definitionen der NASCET-Studie ⁸ in Bezug auf zeitlichen Ablauf und Schweregrad verwendet (TIA, minor stroke und major stroke). Es ist möglich, dass sich die in dieser Studie berechnete major und minor Schlaganfallrate etwas von den Schlaganfallraten anderer Studien unterscheidet, deren Definition von minor und major stroke von der NASCET Definition abweicht.

Auch ist die Definition (Duplexsonographie und/oder Angiographie) einer Restenose nicht einheitlich, was vermutlich zu Unterschieden in der Berechnung der Restenoserate im Vergleich zu anderen Studien führt.

5.3.6 Weitere Limitationen

Einige weitere wichtige Limitationen sind anzumerken:

Erstens wurde die Follow-up Zeit anhand von Fragebogen erstellt. Somit wurden eventuell aufgrund der fehlenden systematischen neurologischen Untersuchungen in der Follow-up Zeit die Schlaganfallraten unterschätzt.

Zweitens gab es in unserer Studie keine randomisierte Kontrollgruppe, somit kann keine definitive Aussage bezüglich CAS im Vergleich mit rein medikamentöser Therapie beziehungsweise TEA getroffen werden.

Drittens sind Vergleiche zu anderen Studien über CAS oder TEA möglicherweise beeinträchtigt durch unterschiedliche Patientencharakteristika. Zum Beispiel wurden in unserer Studie Patienten unabhängig vom Alter eingeschlossen, während in früheren Studien nur wenige Patienten im Alter von >80 eingeschlossen wurden. Die perioperative Ereignisrate liegt bei älteren Patienten in der Regel höher als bei jüngeren.

Viertens ist unsere Studie eine „Single-Center“-Studie und Ergebnisse sind somit nicht übertragbar auf die Tätigkeit in andere Institutionen.

Als letzter Punkt ist noch zu erwähnen, dass es sich bei dieser Studie um eine unverblindete Studie handelt. Somit kann eine Beeinflussung der Beobachter nicht ausgeschlossen werden.

6 Schlussfolgerung

Unserer Studie zeigt innerhalb einer langen Follow-up Zeit eine geringe Schlaganfallrate nach CAS und belegt somit eine hohe langfristige Sicherheit nach dem Eingriff. Die im Verlauf geringe ipsilaterale Schlaganfallrate unterscheidet sich nicht von der kontralateralen Schlaganfallrate der „gesunden“ Arteria carotis. Dies gilt sowohl für symptomatische und asymptomatische Patienten.

Diese Beobachtung unterstützt die Vermutung, dass es nach CAS zu einer Plaque-Stabilisierung kommt und das zu erwartende Risiko dem einer A. carotis ohne signifikante Stenose gleicht.

7 Zusammenfassung

Hintergrund:

Obgleich die Carotisstentimplantation inzwischen eine etablierte Alternative zur Carotisendarterektomie geworden ist, existieren jedoch nur wenige Studien über Langzeitergebnisse nach Carotisstentimplantation.

Methoden:

Zwischen Juli 1993 und August 2005 wurden fortlaufend alle Patienten nach einseitiger Carotisstentimplantation in diese Studie eingeschlossen, welche keine signifikante kontralaterale Stenose hatten.

Eine Follow-up Untersuchung mittels Duplexsonographie und/oder Angiographie sowie eine neurologische Untersuchung erfolgten nach sechs und/oder zwölf Monaten. Danach wurden jährlich Fragebogen an die Patienten beziehungsweise den zuständigen Hausarzt verschickt.

Ergebnisse:

Eine Carotisstentimplantation erfolgte bei 279 Patienten. In 99% der Eingriffe war die Stentimplantation erfolgreich. Die periprozedurale major und minor Schlaganfallrate lag bei 2.2%. Die periprozedurale major stroke oder Todesrate lag bei 2.9%. Im Median betrug die klinische Follow-up Zeit 49 ± 32 Monate (Spannbreite: 30 Tage bis 12.1 Jahre). Ausgenommen perioperativer (<30 Tagen) Ereignisse, lag die jährliche major und minor Schlaganfallrate bei 1.3% und die jährliche ipsilaterale major und minor Schlaganfallrate bei 0.6%. Bei den symptomatischen und asymptomatischen Patienten betrug die jährliche major und minor Schlaganfallraten 2.2% und 0.8% und die ipsilaterale major und minor Schlaganfallraten lagen bei 1.1% und 0.3%. Im Hinblick auf die Langzeitergebnisse gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den ipsilateralen

und kontralateralen Schlaganfallraten. Bezüglich der Restenosen zeigte sich im sonographischen Follow-up (innerhalb 36 ± 32 Monaten) eine Rate für symptomatische Stenosen von 5% und für asymptomatische Stenosen von 3%.

Schlussfolgerung:

Unsere Studie zeigt eine sehr niedrige cerebrale Langzeitereignisrate nach Carotisstentimplantation. Die Sicherheit dieses Verfahrens konnte somit auch über einen langen Zeitraum bekräftigt werden.

Erwähnenswert ist hierbei, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Langzeitergebnissen von ipsilateralen und kontralateralen cerebralen Ereignissen gab, was die Hypothese der Plaque-Stabilisation nach Carotisstentimplantation bestärkt.

8 Summary

Background:

Though carotid artery stenting (CS) has gained popularity as an alternative to carotid endarterectomy, studies examining long-term results are limited.

Methods:

All consecutive patients who underwent unilateral CS between 7/1993 and 8/2005 with no or non-significant contralateral stenosis were included. Follow-up with duplex sonography and/or angiography and neurological assessment, was performed at 6 and/or 12 months. Thereafter, annually, a questionnaire was sent to the patients and their referring physicians.

Results:

Two hundred and seventy-nine patients underwent CS. In 99% of procedures, stent delivery was successful. The periprocedural major and minor stroke rates were 2.2%, respectively. The periprocedural major stroke or death rate was 2.9%. Median clinical follow-up was 49 ± 32 months (range: 30 days to 12.1 years). Excluding perioperative (<30 days) events, the annual major and minor stroke rate was 1.3% and the annual ipsilateral major and minor stroke rate was 0.6%. In symptomatic and asymptomatic patients, the annual major and minor stroke rates were 2.2% and 0.8%, respectively and the ipsilateral major and minor stroke rates were 1.1% and 0.3%, respectively. There was no significant difference between ipsilateral and contralateral major or minor strokes at long-term follow-up. At last sonographic follow-up (median 36 ± 32 months), restenosis rates for symptomatic and asymptomatic stenoses were 5% and 3%, respectively.

Conclusion:

The results of our study demonstrate very low long-term cerebral event rates after CS supporting the long-term safety of CS. Importantly, there was no significant difference in long-term ipsilateral versus contralateral cerebral events lending support to the hypothesis of plaque stabilization.

9 Literaturverzeichnis

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115:e69-171.
2. DeBakey ME. Carotid endarterectomy revisited. *J Endovasc Surg* 1996; 3:4.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Schlaganfallkapitel 1.2.2.2; 2006.
4. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951; 65:346-77.
5. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 267:994-6.
6. Shaw DA, Venables GS, Cartlidge NE, Bates D, Dickinson PH. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischaemia. *J Neurol Sci* 1984; 64:45-53.
7. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, Macdonald M. Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *Jama* 1970; 211:1993-2003.
8. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-53.
9. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337:1235-43.

10. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *Jama* 1991; 266:3289-94.
11. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995; 273:1421-8.
12. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1491-502.
13. 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; 83:778-82.
14. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; 339:1415-25.
15. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999; 30:1751-8.
16. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-87.
17. Eckstein H, Kühnl A, Dörfler A, Kopp I, Lawall H, Ringleb P. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose: Multidisziplinäre, evidenz- und konsenzbasierte deutsch-österreichische Leitlinie. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:468-76.

18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160-236.
19. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2851-906.
20. Ballotta E, Da Giau G, Renon L, et al. Cranial and cervical nerve injuries after carotid endarterectomy: a prospective study. *Surgery* 1999; 125:85-91.
21. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412-27.
22. Buri P. Chirurgie obliterierender Erkrankungen der extrakraniellen bzw. supraaortalen Arterien. Bern: Han Huber-Verlag; 1987.
23. Mathias K. Ein neuartiges Kathetersystem zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. *Fortschr Med* 1977; 95:1007-11.
24. Mathias K, Mittermayer C, Ensinger H, Neff W. Perkutane Katheterdilatation von Karotisstenosen. *Rofo* 1980;133:258-61.
25. Mathias K. Die endoluminale Therapie der Karotisstenose. *Dt. Ärzteblatt* 1999; 96:A2502-8.
26. Yadav JS, Roubin GS, King P, Iyer S, Vitek J. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy. Initial experience. *Stroke* 1996; 27:2075-9.

27. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996; 201:627-36.
28. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-501.
29. Bosiers M, Peeters P, Deloose K, et al. Does carotid artery stenting work on the long run: 5-year results in high-volume centers (ELOCAS Registry). *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005; 46:241-7.
30. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1660-71.
31. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:885-92.
32. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:985-97.
33. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363:11-23.
34. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:1239-47.

35. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:893-902.
36. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358:1572-9.
37. Wholey MH, Al-Mubarek N. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:259-66.
38. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Goldstein J, et al. In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg* 2003; 38:1162-8; discussion 9.
39. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. 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; 103:532-7.
40. Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, et al. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 1998; 97:1239-45.
41. Qureshi AI, Luft AR, Janardhan V, et al. Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2000; 31:376-82.
42. McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke* 2005; 36:281-6.
43. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:625-32.

44. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1729-37.
45. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50:160-7.
46. Shawl F, Kadro W, Domanski MJ, et al. Safety and efficacy of elective carotid artery stenting in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1721-8.
47. Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E, et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:200-7.
48. Markus H, Loh A, Brown MM. Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model. *J Neurol Sci* 1994; 122:117-24.
49. Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 1994; 343:1011-2.
50. Theron J. Cerebral protection during carotid angioplasty. *J Endovasc Surg* 1996; 3:484-6.
51. Theron J, Courtheoux P, Alachkar F, Maiza D. [Intravascular technics of cerebral revascularization]. *J Mal Vasc* 1990; 15:245-56.
52. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29:282-9.
53. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, et al. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg* 2008; 47:760-5.
54. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009; 40:e683-93.

55. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:153-62.
56. Gupta R, Jovin TG, Yavagal D, Abou-Chebl A. Carotid endarterectomy vs. carotid stenting: fairly comparable or unfairly compared? *Front Neurol* 2010; 1:14.
57. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 2008; 39:2325-30.
58. Sievert H. CAPTIRE 2500 Carotid RX ACCULINK/RX ACCUNET Post-Zulassungsstudie (Register) zur Karotisstentimplantation. *Herz* 2006; 31:258.
59. Griewing B, Brassel F, von Smekal U, Al Ahmar MT, Kessler C. Carotid artery stenting in patients at surgical high risk: clinical and ultrasound findings. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:44-8.
60. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, et al. Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:316-23.
61. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, et al. Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. *J Endovasc Ther* 2001; 8:539-46.
62. Wolff S, Nedeltchev K. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. Rasche ätiologische Einteilung oberstes Ziel der Schlaganfall-Akutbehandlung. *Psychiatrie und Neurologie* 2010; 3.

10 Abkürzungen

ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
CAS	Perkutane transluminale Angioplastie und Stentimplantation
CASES-PMS	Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study
CAVATAS	Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study
CT-Angio	Computertomographische Angiographie
CT	Computertomographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EPS	Embolieprotektionssystem
EVA-3S	Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis
F	French
IE	Internationale Einheiten
KHK	Koronare Herzkrankheit
med	Median
mg	Milligramm

MLD	Minimaler luminaler Durchmesser
mm	Millimeter
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIH-Stroke Skala	National Institute of Health Stroke Scale
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pro-CAS	Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
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

11 Anhang

11.1 Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Sievert (CardioVasculäres Centrum Frankfurt am Main, CVC) für das Thema und die Betreuung meiner Doktorarbeit danken. Insbesondere für die unermüdliche Hilfestellung bezüglich sämtlicher Fragen zu dem Thema und den Korrekturen. Zudem danke ich für die klinischen Erfahrungen, die ich zunächst im Cardiologischen Centrum des Bethanien-Krankenhauses in Frankfurt am Main (CCB) und im Weiteren im CVC sammeln konnte.

Als nächstes möchte ich Frau Sabine Danszec danken. Ohne ihre Hilfsbereitschaft und Kompetenz in allen Belangen, die das CCB/CVC angingen, und das stets nette Entgegenkommen wäre ich sicher in vielen Situationen nicht so gut mit meiner Arbeit vorangekommen.

Selbstverständlich danke ich diesbezüglich dem gesamten Team des CCB/CVC, das mich mit offenen Armen aufnahm und zu jeder Zeit hilfsbereit und sehr nett war.

Mein weiterer Dank gilt meinem Vater, der mir immer eine Stütze bei der Arbeit war. Er hat mich gelehrt, manchmal einen Schritt weiter zu gehen, als ich mir selber zutraue, diesen Weg dann beizubehalten und bei Niederlagen nicht aufzugeben.

Zuletzt danke ich meinem Ehemann, der mir sämtliche Ruhe und Fürsorge für diese Arbeit geben konnte, die ich brauchte. Ich danke ihm insbesondere für seine Geduld, die ich sicherlich des Öfteren überstrapaziert habe.

11.2 Schriftliche Erklärung

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

Langzeitergebnisse nach Carotisstentimplantation

im CardioVasculären Centrum Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Horst Sievert mit Unterstützung durch Dr. med. Stefan Bertog ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Heike Radu, Dr. med. Stefan Bertog, Dr. med. Greg Robertson, Dr. med. Jennifer Franke, Dr. med. Kasja Rabe, Dr. med. Marius Hornung, Dr. med. Laura Vaskelyte, Dr. med. Ilona Hofmann, Professor Dr. med. Sievert

Long-term results after Carotisstentimplantation, Journal of Interventional Cardiology, Vol. 26, No. 6, 2013

Hofheim, 18.06.2018

(Ort, Datum)

Heike Radu

Heike Radu