

Aus der Medizinischen Klinik II
Krankenhaus Siloah
Klinikum Region Hannover GmbH

DISSERTATION

Sonographische Evaluation der Langzeitergebnisse nach PTA mit
Stentimplantation bei symptomatischen und asymptomatischen
Patienten mit Stenose der A. carotis interna

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Zehra Bastürk-Beyaz
aus Antakya

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E.-R. von Leitner
2. Prof. Dr. med. M. Pauschinger
3. Prof. Dr. med. K. H. Scholz

Datum der Promotion: 22.06.2007

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Inhalt	Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Inzidenz der Carotisstenose	1
1.2.	Pathogenese der Carotisstenose	1
1.3.	Therapie der Carotisstenose	4
1.3.1.	Chirurgische Therapie	4
1.3.1.1.	Randomisierte Studien zur Carotis-Endarterektomie bei symptomatischen Patienten	5
1.3.1.2.	Randomisierte Studien zur Carotis-Endarterektomie bei asymptomatischen Patienten	6
1.3.1.3.	Register zur Carotis-Endarterektomie	7
1.3.2.	Interventionelle Therapie/Carotis-PTA mit Stentimplantation	8
1.3.2.1.	Indikation zur Carotis-PTA mit Stentimplantation	9
1.3.2.2.	Abgeschlossene randomisierte Studien Carotis-PTA mit Stent versus Endarterektomie	11
1.3.2.3.	Noch nicht abgeschlossene randomisierte Studien Carotis-PTA mit Stent versus Endarterektomie	12
1.3.2.4.	Register der ALKK	13
1.3.3.	Medikamentöse Therapie	14
1.3.3.1.	Antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmer Angiotensin-Antagonisten	14
1.3.3.2.	Statine	15
1.3.3.3.	Antithrombozytäre Therapie	16
1.4.	Herleitung der Fragestellung	18

2.	Patienten, Methoden und Material	19
2.1.	Patienten	19
2.2.	Vorbereitende Diagnostik	20
2.2.1.	Sonographie	20
2.2.2.	B-Flow	21
2.2.3.	Transkranieller Doppler	25
2.3.	Carotis-PTA mit Stentimplantation	26
2.4.	Material	32
2.4.1	Schleusen/Führungskatheter	32
2.4.2	Ballonkatheter	32
2.4.3	Stents	33
2.4.4	Protektionssysteme	36
2.5.	Nachbeobachtung	41
2.6.	Statistische Analyse	41
3.	Ergebnisse	42
3.1.	Klinische Ergebnisse	42
3.2.	Statistische Ergebnisse	44
3.2.1.	Binäre Rezidivstenose	44
3.2.2.	Prädiktoren einer Rezidivstenose	44
3.2.3.	Bezug klinischer Parameter zur neurologischen Symptomatik	52
3.3.	Dopplersonographische Ergebnisse	56
3.4.	Komplikationen	57
3.4.1.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Carotis-PTA mit Stentimplantation ohne cerebrale Protektion	57
3.4.2.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Carotis-PTA mit Stentimplantation und cerebrale Protektion	58

3.4.3.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Carotis-PTA mit Stentimplantation und cerebrale Protektion bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	59
4.	Diskussion	60
4.1.	Diskussion der Methodik und Limitation der Studie	60
4.2.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	64
4.3.	Schlussfolgerung	69
5.	Zusammenfassung	72
6.	Literaturverzeichnis	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Inhalt	Seite
1.1	ASA-Klassifikation (perioperatives Risiko)	8
2.2.	NIH Stroke Skala	31
3.1.	Rezidivstenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	45
3.2.	Stenosegrade vor Carotis-PTA und in den weiteren Kontrollen	50
3.3.	Stenosegrade vor Carotis-PTA und in den weiteren Kontrollen bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	52
3.4	KHK bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	53
3.5.	Arterielle Hypertonie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	53
3.6.	Diabetes mellitus bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	53
3.7.	Hyperlipoproteinämie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	54
3.8.	Nikotinabusus bei symptomatischen versus	

	asymptomatischen Patienten	54
3.9.	pAVK bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	54
3.10.	Stenose mit Thrombus bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	54
3.11.	Stenose mit Kalk bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	55
3.12.	Stenose mit Ulcus in der Plaque bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	55
3.13.	Stattdgehabte Carotisendarterektomie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	55
3.14.	Progrediente Stenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	55
3.15.	Kontralateraler Verschuß bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	56
3.16.	Kontralaterale Stenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	56
3.17.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen mit und ohne cerebrale Protektion	57
3.18.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen mit cerebraler Protektion	58
3.19.	Peri- und postinterventionelle Komplikationen mit	

	cerebraler Protektion bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	59
4.1.	Vor- und Nachteile der sonographischen Untersuchungsmethoden bei der Erfassung von A. carotis interna-Stenosen	63
4.2.	Periinterventionelle Komplikationsrate im Vergleich zu anderen Zentren	65

Abbildungsverzeichnis

Abb.	Inhalt	Seite
2.1.	B-Flow im Querschnitt a) Stenose, b) Referenzsegment	21
2.2.	Stentdarstellung als Verlaufskontrolle im B-Mode	23
2.3.	Stentdarstellung als Verlaufskontrolle im B-Flow	24
2.4.	Der Querschnitt der Arteria carotis interna im B-Flow	24
2.5.	Verlaufskontrolle im B-Mode mit Darstellung einer weichen Plaque	25
2.6.	Angiographische Darstellung des Aortenbogens und der supraaortalen Gefäßabgänge	26

2.7.	Angiographische Darstellung der Arteria carotis interna vor Stentimplantation	27
2.8.	Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET	27
2.9.	Vermessung des Stenosegrades im Vergleich zum Referenzsegment (a)	28
2.10.	Vermessung des Stenosegrades (a) im Vergleich zum Referenzsegment (b)	28
2.11.	Angiographische Darstellung der Arteria carotis interna nach Stentimplantation	30
2.12.	Protektionssystem (Angioguard) mit wenig Plaquematerial	30
2.13.	Protektionssystem (Angioguard) mit viel Plaquematerial	30
2.14.	Angioguard XP	37
2.15.	FilterWire EZ	38
2.4.	Mednova EmboShield	38
2.5.	Spider, EV3	38
2.6.	Interceptor	39
2.7.	AccuNet	39
2.8.	Rubicon	39

2.9.	Percusurge	40
2.10.	Parodi	40
2.11.	MO.MA	40
3.1.	Indikation zur Carotis-PTA mit Stentimplantation	43
3.2.	Graphische Darstellung der Verteilung der Rezidiv- stenosen bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	45
3.3.	Histogramm der Verteilung der Stenosegrade vor PTA mit Stentimplantation	46
3.4.	Histogramm der Verteilung der Stenosegrade in der Kontrolle 24 h nach PTA mit Stentimplantation	47
3.5.	Histogramm der Verteilung der Stenosegrade in der Kontrolle 3-6 Monate nach PTA mit Stentimplantation	48
3.6.	Histogramm der Verteilung der Stenosegrade in der Kontrolle 6-12 Monate nach PTA mit Stentimplantation	49
3.7.	Boxplot der Stenosegrade vor Carotis-PTA und in den weiteren Kontrollen	50
3.8.	Boxplot der Stenosegrade vor Carotis-PTA und in den weiteren Kontrollen bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	51

1. Einleitung

1.1. Inzidenz der Carotisstenose

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stellen in Deutschland die dritthäufigste Todesursache dar.

Etwa 30.000 von insgesamt 200.000 Schlaganfällen jährlich sind einer Stenose der Arteria Carotis zuzuordnen (Kolominsky-Rabas et al., 2002, Bethesda, 1992, Bonita et al., 1993).

Die Inzidenz der Carotisstenose ist altersabhängig. Jüngere Patienten unter 60 Jahren sind zu 0,5% betroffen, ältere Patienten über 80 Jahren zu etwa 10%. Die Stenosen sind ganz überwiegend asymptomatisch (Ricci et al., 1991, Prati et al. 1992, O'Leary et al., 1992).

Etwa 75% der Schlaganfälle sind erste Schlaganfälle (American Heart Association, 2005).

Etwa jedem siebten Schlaganfall geht eine TIA voraus (Hankey et al., 1996).

1.2. Pathogenese der Carotisstenose

Die Pathogenese des durch eine Carotisstenose verursachten Schlaganfalles ist ganz überwiegend als arterio-arterielle Embolie einzuordnen (Kluytmans et al., 1998).

Bei der Entstehung von Schlaganfällen infolge von Stenosierung der Arteria carotis spielt nicht nur der Stenosegrad eine Rolle. In einer Studie der Universität Rom wurden histologische Präparate nach Endarterektomie untersucht mit der Frage, ob sie sich in Bezug auf Thromben, Plaqueruptur, Plaqueeosion und Entzündungsherde unterscheiden in Abhängigkeit von der vorausgegangenen klinischen Symptomatik. Das Untersuchungsgut von 269 Präparaten wurde unterteilt in drei Gruppen: nach Schlaganfallpatienten, nach TIA und nach asymptomatischen Stenosen. Eine thrombotisch aktive Carotisplaque mit entzündlichem Infiltrat wurde in der Schlaganfallgruppe bei 74%, in der TIA-Gruppe bei 35,2% und in der asymptomatischen Gruppe bei 14,6% gefunden ($p < 0,001$). Plaqueruptur oder Plaqueeosion waren bei allen Präparaten der Schlaganfallgruppe nachweisbar (Spagnoli et al., 2004).

Es scheint also die Pathogenese des von der Arteria carotis ausgehenden Schlaganfalles derjenigen des akuten Koronarsyndroms und des akuten Herzinfarktes zu entsprechen (Fuster et al., 2005).

Das Endothel funktioniert als regulatorische Barriere, die permanent Angriffen von Faktoren wie LDL-Cholesterin, freien Radikalen als Folge von Nikotinabusus, Hypertonie und Diabetes, darüber hinaus genetisch bedingten und infektiösen Einflüssen ausgesetzt ist. Wird diese Barriere überwunden, treten schwerwiegende Oberflächenveränderungen in Kraft: gesteigerte Adhäsion von Leukozyten und Blutplättchen, gesteigerte Permeabilität, und prokoagulatorische Aktivität mit Bildung von vasoaktiven Molekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Im Gefolge können atheromatöse Plaques resultieren. Als Zwischenstadium werden Proliferation glatter Muskelzellen, Verdickung der Arterienwand und graduelle kompensatorische Dilatation der Arterienwand (remodeling) beschrieben. Setzt sich die Entzündung fort und treten in steigender Zahl Makrophagen, Lymphozyten und Lipide auf, so werden hydrolytische Enzyme, Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren dazu führen, dass in der Plaque nekrotisierende Veränderungen auftreten mit der Gefahr des Durchbrechens des fettreichen Plaqueinneren durch die fibröse Deckplatte und die glatten Muskelzellen hindurch in die freie Blutbahn (Gorelick 2002).

Ein solcher Vorgang ist Vorläufer von Schlaganfall und Myokardinfarkt. Das Ausmaß der Plaqueruptur, die Beteiligung entzündlicher Veränderungen, Scherkräfte und lokale Stase des Blutflusses sind bedeutsame Faktoren der Virchowschen Trias, beeinflusst ferner durch Faktoren wie Dyslipoproteinämie, das Renin-Angiotensinsystem, Gewebefaktor, Tissue Plasminogen Aktivator, Leukozytose und Aktivierung der Blutplättchen (Rauch et al., 2001).

Der Stenosegrad der koronaren Plaque entspricht dabei nicht der Gefährdung (Kullo et al., 1998).

Vielmehr spielen als Risikofaktoren eine Rolle die Größe des lipidreichen Plaqueinneren, die Ausdünnung der fibrösen Plaquekappe, Reduktion des Kollagengehalts, und aktive chronisch-entzündliche Komponenten. Unklar ist, ob diese Erkenntnisse in gleicher Weise auch für Carotisstenosen zutreffen, weil die Schlaganfallrate nach der Studienlage offenbar auch vom Stenosegrad abhängig ist. Aus klinischer Sicht bleibt ebenso ungewiß, ob die prothrombotisch wirksame endotheliale Oberfläche der Arteria carotis zur Thrombose oder Embolie führen kann, ohne dass notwendigerweise eine Plaqueruptur beteiligt ist.

Die vulnerable Plaque ist derzeit Hauptgegenstand der Prävention und Therapie von Schlaganfall und Myokardinfarkt. Neben herkömmlichen antithrombozytären Medikamenten ist die medikamentöse Stabilisierung der atheromatösen Plaque mit Statinen, ACE-Hemmern und Vitaminen wichtig. Von zentraler Bedeutung ist dabei nach heutiger Auffassung die Beeinflussung entzündlicher Vorgänge.

Entzündliche Veränderungen gelten als wichtigste neue Risikofaktoren der Arteriosklerose. Entzündungsmarker wie CRP und Fibrinogen werden von der Leber gebildet. Stimulatoren sind Zytokine wie Interleukin1 β , Interleukin6 und TNFalpha. Zytokine sind interzelluläre Polypeptide, die extrahepatisch gebildet werden.

Die Intima-Media-Dicke ist eng mit dem Schlaganfallrisiko korreliert (Hollander et al., 2003).

Die instabile Plaque äußert sich als Bruch der fibrösen Deckplatte oder als erosive Läsion mit konsekutiver Aktivierung der Blutplättchen (Farb et al., 1996).

Radiologisch nachweisbare Unregelmäßigkeiten der Plaqueoberfläche in der A. carotis gehen mit Unregelmäßigkeiten auch kontralateral einher. Dies lässt auf systemische Ursachen schließen (Rothwell et al., 2000).

Kalzifizierte Plaques sind weniger häufig symptomatisch als nichtkalzifizierte Plaques (Nandalur et al., 2005).

Charakteristisch für symptomatische Plaques sind Ausdünnung der fibrösen Deckplatte, großes lipidreiches Plaqueinneres und makrophagenreiche, entzündliche Veränderungen an der Plaqueoberfläche (Fuster et al., 2005).

Die Bedeutung des Interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1) bei symptomatischer Carotisstenose ist bisher unklar (Nuotio et al., 2003).

Matrix Metalloproteinasen als Entzündungsprodukte spielen bei vulnerablen Plaques der Carotiden eine Rolle (Morgan et al., 2004).

Der transforming growth factor β 1 trägt zur Plaquestabilisierung bei und wird lokal gebildet. Er ist bei symptomatischen Carotisstenosen vermindert (Cipollone et al., 2004, Flex Aet al., 2004).

Das Schlaganfallrisiko war in der CAPRIE-Studie mit der Leukozytenzahl korreliert (Grau et al., 2004).

Vergleichbare Ergebnisse wurden für Monozytose und Fibrinogenwerte gefunden (Johnsen et al., 2005, Rothwell et al., 2004).

Hs-CRP ist in seiner Bedeutung für Carotisstenosen ungeklärt und zur Risikostratifizierung in der Primärprävention bisher nicht empfohlen (Choi et al., 2004).

8 bis 12% aller ischämischen Schlaganfälle und 37 bis 38% der hämorrhagischen Schlaganfälle führen innerhalb der ersten 30 Tage zum Tode (Rosamond et al., 1999). Das Schlaganfallrisiko für asymptomatische Carotisstenosen mit einer Lumeneinengung von 50 – 79% beträgt 1-2% in einem Jahr. Das Schlaganfallrisiko für Stenosen von 80 – 99% übersteigt 10% in einem Jahr. Die jährliche Verschlussrate einer 80 bis 99% betragenden Stenose liegt ebenfalls über 10%. Ein solcher Verschluss geht aber auf Grund des Kollateralkreislaufs über den Circulus Willisii nur in etwa 25% dieser Fälle mit den Symptomen einer zerebralen Ischämie einher.

1.3. Therapie der Carotisstenose

1.3.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie gilt als etablierte Behandlung der extrakraniellen Carotisstenose und ist wissenschaftlich gut untersucht (Zarins, 1996).

Die erste erfolgreiche Carotis-Endarterektomie wurde 1953 von DeBakey vorgenommen (DeBakey, 1996).

Erste technische Verbesserungen wurden 1954 eingeführt (Eastcott et al., 1954, Eastcott, 1996).

In den nächsten 30 Jahren setzte sich diese Methode insbesondere in den USA durch und wurde weltweit über 1 Million mal angewendet. Erst in den achtziger Jahren wurden Bedenken laut, dass die Risiken der Methode den Nutzen gegenüber der medikamentösen Therapie in vielen Fällen überwiegen könnten (Shaw et al., 1984, Muuronen et al., 1984, Slavish et al., 1984, Brott et al., 1984, Warlow, 1984, Barnett et al., 1984, Winslow et al., 1988).

Es wurden in der Folge in Nordamerika und Europa randomisierte Studien durchgeführt, um die Überlegenheit des operativen Verfahrens gegenüber der medikamentösen Therapie nachzuweisen.

1.3.1.1. Randomisierte Studien zur Carotis-Endarterektomie bei symptomatischen Patienten

In der nordamerikanischen NASCET-Studie wurden 2885 Patienten in zwei Schweregrade eingeteilt: Stenosegrad 30 – 69% (n = 2226) und Stenosegrad 70 – 99% (n = 659). Der Stenosegrad errechnete sich aus dem Verhältnis zwischen maximaler Lumeneinengung und dem Referenzsegment distal des Bulbus. Alle Patienten mit hochgradiger Stenose hatten innerhalb der letzten 4 Monate neurologische Symptome aufgewiesen, alle Patienten mit mäßiggradiger Stenose innerhalb der letzten 180 Tage.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt: frühere ipsilaterale Endarterektomie; eine höhergradige intrakranielle Zweitstenose; fehlende angiographische Darstellung der Carotiden einschließlich der intrakraniellen Gefäße; Organversagen an Lunge, Leber oder Nieren; Alter über 79 Jahre; die Lebenszeit limitierende bösartige Erkrankungen; Vorhofflimmern; Herzklappenerkrankungen; chirurgisch nicht angehbare Stenose. Als temporäre Ausschlusskriterien galten: nicht kontrollierter Diabetes mellitus; nicht kontrollierte arterielle Hypertonie oder instabile Angina pectoris; Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten; kontralaterale Carotis-Endarterektomie in den letzten 4 Monaten; progressive neurologische Dysfunktion; größerer chirurgischer Eingriff in den letzten 30 Tagen.

Im Patientenkollektiv mit hochgradiger Stenose lag das kumulative Risiko für ipsilateralen Schlaganfall nach zwei Jahren bei 26% in der medikamentös behandelten Gruppe (331 Patienten) und bei 9% in der operativ behandelten Gruppe (328 Patienten). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion der alleinigen medikamentösen Therapie um 17% (NASCET, 1991).

Das kombinierte perioperative Risiko für Tod (Anteil 0,6%) und Schlaganfall lag bei 5,8%, das Herzinfarktisiko bei 0,9%. Im Gesamtkollektiv der NASCET-Studie traten daneben perioperative Wundkomplikationen in 9,3% und Hirnnervenläsionen in 8,6% auf (Ferguson et al., 1999).

Bei Patienten mit mäßiggradiger symptomatischer Stenose von 50 bis 69% lag die Fünfjahresrate für ipsilateralen Schlaganfall in der medikamentös behandelten Gruppe bei 22,2% und bei chirurgisch behandelten Patienten bei 15,7% (p=0.045). Dies entspricht einer jährlichen Risikoreduktion durch die chirurgische Therapie um 1,3% (Barnett et al., 1998).

Bei Patienten mit Stenosegrad unter 50% war die Komplikationsrate zwar gering, der Nutzen über 5 Jahre betreffend Schlaganfall und Tod blieb aber nicht signifikant.

Insgesamt wurden folgende Indikatoren eines erhöhten Operationsrisikos festgestellt: hemisphärische Ischämie; linksseitiger Eingriff; kontralateraler Karotisverschluss; ischämische Läsion im CCT; ipsilaterale Plaque-Exulceration und unregelmäßige Plaque-Morphologie; Myokardinfarkt in der Vorgeschichte; Angina pectoris; arterielle Hypertonie erhöhten ebenfalls das Operationsrisiko.

Die Ergebnisse der ECST-Studie (European Carotid Surgery Trial) mit 3024 Patienten und der Veterans Affairs Studie mit 189 Patienten stimmen mit den Ergebnissen der NASCET-Studie überein (ECST, 1998, Mayberg et al., 1991).

1.3.1.2. Randomisierte Studien zur Carotis-Endarterektomie bei asymptomatischen Patienten

In der ACAS-Studie (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) wurden 1662 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose ab 60% in eine Gruppe mit primär durchgeführter CEA und eine Gruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie randomisiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,7 Jahre. Die medikamentöse Gruppe erhielt ASS.

Die Ausschlusskriterien waren denen der NASCET-Studie sehr ähnlich, hinzu kam der Zustand nach Bestrahlung im Halsbereich.

Das Fünfjahresrisiko für ipsilateralen Schlaganfall und perioperativen Schlaganfall oder Tod betrug in der operativen Gruppe 5,1% und in der medikamentösen Gruppe 11%, entsprechend einer jährlichen Risikoreduktion um 1,2% durch die primäre operative Therapie (Young et al., 1996).

Die neuere ACST-Studie bestätigt die Ergebnisse der ACAS-Studie. In der im Mai 2004 veröffentlichten multizentrischen Studie wurde bei 3120 asymptomatischen Patienten mit über 60% betragender Carotisstenose eine Gruppe zu sofortiger CEA randomisiert, die andere Gruppe zu medikamentöser Therapie (mit fakultativer CEA im späteren Studienverlauf). Es wurde bis zu 5 Jahre (im Mittel 3,4 Jahre) nachbeobachtet. Die

medikamentöse Therapie umfaßte Aspirin, Antihypertensiva und Statine. Das 30-Tage-Schlaganfallrisiko nach CEA lag bei 3,1%. Das 5-Jahre-Schlaganfallrisiko war mit 6,4% nach CEA signifikant niedriger als in der medikamentös behandelten Gruppe (11,8%). Das Risiko eines schweren Schlaganfalles lag mit 3,5% nach CEA niedriger als unter medikamentöser Therapie (6,1%), unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren und vom Stenosegrad und konnte für alle Patienten unter 75 Jahren beiderlei Geschlechts belegt werden ($p = 0,004$). Aufgrund der erhöhten Sterblichkeit bei älteren Patienten war dieser Behandlungsvorteil bei einem Alter über 75 Jahre jedoch nicht mehr signifikant (Halliday et al., 2004).

Die kleinere Veterans Affairs Study mit 444 Patienten bestätigte die Ergebnisse der vorgenannten Studien (Hobson et al., 1993).

Die CASANOVA-Studie mit 410 Patienten wies kein signifikantes Ergebnis auf (CASANOVA, 1991).

1.3.1.3. Register Carotis-Endarterektomie

In der Bundesauswertung Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH 2003 bei Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose von $>70\%$ wurden postoperative Schlaganfälle oder Todesfälle in 4,0% der Fälle beobachtet. Dies ist als gute Versorgungsqualität zu bewerten. Die Spannweite der Ergebnisse reichte von 0,0 bis 39,5% und war von der Fallzahl der einzelnen Kliniken abhängig.

Die Rate postoperativer Schlaganfälle oder Todesfälle unter allen Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose von über 60% ist mit 2,02% Ausdruck einer guten Versorgungsqualität. Die Spannweite der Krankenhausergebnisse reichte von 0,0 bis 13,3% (Qualitätsreport, 2003).

Im Register der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie wurde bei symptomatischen Patienten (leichter Schlaganfall) bei fachneurologischer Nachuntersuchung eine Häufigkeit von 5,4% für perioperativen Schlaganfall und Tod gefunden. Ohne fachneurologische Nachuntersuchung lag diese Zahl bei 2,3%. Schlechtere Ergebnisse wurden bei Stadium ASA IV (siehe Tabelle) und bei Patienten über 70 Jahren gefunden.

Klasse 1	Gesunder Patient ohne medizinische Probleme
Klasse 2	Milde Systemerkrankung
Klasse 3	Ernste Systemerkrankung, Patient jedoch noch arbeitsfähig
Klasse 4	Schwere Systemerkrankung, die eine ständige Bedrohung des Lebens des Patienten darstellt
Klasse 5	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit oder ohne Operation innerhalb der nächsten 24 h versterben wird
Klasse 6	Hirntoter Patient oder Organspender

Tabelle 1.1: ASA Klassifikation (perioperatives Risiko)

(Gefäßchirurgie, Qualitätssicherung, 1999-2001)

1.3.2. Interventionelle Therapie /PTA mit Stentimplantation

In den letzten Jahren hat sich neben der operativen Therapie die Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) der Arteria Carotis mit Stent-Implantation etabliert. Der Stellenwert beider Behandlungsmethoden wird erst nach Abschluss ausreichend großer, randomisierter, vergleichender Studien zubeurteilen sein. Dabei müssen nicht nur die Mortalität und Morbidität der Hospitalphase, sondern auch die längerfristige Rezidivstenoserate und deren praezipitierende Faktoren Gegenstand der Untersuchung sein.

1.3.2.1. Indikation zur Carotis-PTA mit Stentimplantation

Außerhalb klinischer Studien kommt die PTA mit Stentimplantation in erster Linie in Frage für Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko. Dazu zählen Patienten mit anatomischen Risikofaktoren, bei deren Vorliegen die Patienten in die Hochrisikogruppe eingeordnet werden (Higashida et al., 2004):

- Rezidiv nach ipsilateraler CEA
- kontralaterale Stenose oder einen kontralateraler Verschuß
- Zustand nach cervikaler Radiatio oder Neck-Dissektion
- Zielläsion oberhalb C2
- Tiefsitzende Carotisstenose
- Dissektion
- Schwerwiegende cervikale Bewegungseinschränkung
- distale Zweitstenose > 70%
- intrakranielle Stenose oder Verschuß
- kontralaterale Hirnnervenlähmung
- erhöhtes Risiko einer Wundinfektion
- Tracheostoma

Dazu kommen Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Operationsrisiko einhergehen:

- Lebensalter über 80 Jahre
- Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten
- instabile Angina pectoris
- geplante aortocoronare Bypass-Operation
- geplante Operation eines Bauchaortenaneurysmas oder an peripheren Gefäßen
- bedeutsame Niereninsuffizienz

Besonders stark erhöht ist das Risiko bei (Higashida et al., 2004):

- Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- obstruktiver Lungenerkrankung
- Leberversagen in der Anamnese

Die Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) erfasst folgende Begleiterkrankungen und Risikofaktoren (Zahn et al., 2005):

- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Koronare Herzkrankheit
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz NYHA III und IV
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- PAVK
- Vorhofflimmern
- schwere COPD
- Lebensalter

Für asymptotische Patienten ist eine Indikation zur Intervention gegeben bei

- progredienter Stenose
 - kontralateraler Stenose oder kontralateralem Verschuß
 - Indikation zur anschließenden aortokoronaren Bypassoperation oder Klappenersatz
- (Mendelsohn et al., 2000)

Gegenüber der herkömmlichen PTA der Arteria carotis bietet die Kombination mit einer Stentimplantation einen erheblichen Fortschritt in Hinblick auf Erfolgsrate, Komplikationen und Langzeitergebnisse (Higashida et al., 2004).

Die Verwendung von Protektionssystemen zur Vermeidung arterioarterieller cerebraler Embolien im Zusammenhang mit dem Eingriff kann die Komplikationsrate um etwa die Hälfte reduzieren (Wholey et al., 2003, Kastrup et al., 2003).

Ein erhöhtes Risiko für eine perkutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation weisen Patienten mit folgenden Eigenschaften auf (Roubin et al., 2001):

Lebensalter über 80 Jahre
großer ipsilateraler cerebraler Infarkt
Kalzifikationen > 50% der Zirkumferenz in der Stenose
angiographisch nachgewiesene thrombotisch bedingte Füllungsdefekte
kompletter Gefäßverschuß
stark geschwungener Gefäßverlauf

Das periinterventionelle Risiko der PTA mit Stentimplantation unterscheidet sich bei Patienten mit Amaurosis fugax nicht signifikant von den asymptomatischen Patienten, während das Risiko bei Patienten mit hemisphärischer TIA oder Schlaganfall erheblich höher ist mit einer Odds Ratio von 5,69 (Kastrup et al., 2005).

Der Nutzen einer Endarterektomie ist für Patienten mit Amaurosis fugax nicht eindeutig belegt (Benavente et al., 2001).

1.3.2.2. Abgeschlossene randomisierte Studien Carotis-PTA und Stent versus Endarterektomie

Die Wallstent-Studie ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie. 219 Patienten mit symptomatischer hochgradiger Arteria carotis interna Stenose von 60 – 99% wurden in einen operativen Therapiearm und einen Therapiearm mit PTA und Wallstent-Implantation randomisiert.

Primäre Endpunkte waren ipsilateraler Schlaganfall, prozedurbezogener Tod oder vaskulärer Tod binnen einen Jahres. Der primäre Endpunkt wurde nach einem Jahr bei 12.1% der Patienten in der Stentgruppe und bei 3.6% in der operativen Gruppe erreicht, $p = 0.022$. Es wurden allerdings keine Protektionssysteme verwendet. (Alberts, 2001).

Die erste größere randomisierte Studie Carotis-PTA versus Endarterektomie war die CAVATAS-Studie mit 504 eingeschlossenen Patienten. Die Datenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen in Bezug auf Tod, Infarkt und Restenose. Die Aussagekraft der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass sie

technisch überholt ist. Es wurde nur in der Minderzahl der Patienten ein Stent verwendet und in keinem Fall ein Protektionssystem (CAVATAS, 2001).

Die erste randomisierte Vergleichsstudie Carotis-Stent mit Protektionssystem versus Endarterektomie ist die SAPPHIRE-Studie mit 334 eingeschlossenen Hochrisikopatienten, die 2004 veröffentlicht wurde. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen wegen retardierter Rekrutierung. Der primäre Endpunkt bestand in der Kombination aus Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt in den ersten 30 Tagen, sowie aus Tod bzw. ipsilateralem Schlaganfall im ersten Jahr.

Der primäre Endpunkt trat bei 20 Patienten in der Stentgruppe und bei 32 Patienten in der operativen Gruppe auf. Statistische Signifikanz erreichte aber nur der Endpunkt Myokardinfarkt. Weder die Zahl der Todesfälle, noch die Zahl der Schlaganfälle wiesen einen signifikanten Unterschied auf. In der kleineren Gruppe der symptomatischen Patienten (n=96) gab es überhaupt keinen signifikanten Unterschied. Erwartungsgemäß gab es einen Vorteil für die Stentgruppe in Bezug auf begleitende Hirnnervenverletzungen ($p = 0,004$). Die SAPPHIRE-Studie dient insgesamt am ehesten zum Ausschluß der Unterlegenheit von aktuellen kathetertechnischen Verfahren im Vergleich zur operativen Methode (Yadav et al., 2004).

1.3.2.3. Noch nicht abgeschlossene randomisierte Studien Carotis-PTA und Stent versus Endarterektomie

CREST ca. 2500 Patienten National Institute of Neurological Disorders and Stroke
(Roubin et al., 2003)

ICSS ca. 2000 Patienten United Kingdom Stroke Association (ICSS)

SPACE ca. 1900 Patienten Bundesministerium für Bildung und Forschung
30th International Stroke Conference (SPACE, 2005).

EVA-3S ca. 1000 Patienten Programme Hospitalier de Recherche Clinique
(EVA-3S, 2004)

Die Ergebnisse dieser noch nicht abgeschlossenen großen randomisierten Studien sind abzuwarten. Bei inzwischen 983 randomisierten Patienten in der SPACE-Studie ist bisher (Stand 22.04.2005) kein Unterschied in den Ereignissen aufgetreten, der die Ethik-Kommission zum Abbruch der Studie veranlasst hätte.

(Deutsches Ärzteblatt, 2005)

1.3.2.4. Register der ALKK

Zwischen 7/1996 und 5/2004 wurden 1888 Patienten an 28 Kliniken in das prospektive Register der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) eingeschlossen, an dem auch unsere Klinik beteiligt ist. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und in 72,1% der Fälle männlichen Geschlechts. Bei 55% der Fälle lagen symptomatische Carotisstenosen vor. Die Patienten hatten in 66,5% der Fälle eine koronare Herzkrankheit, einen hohen Blutdruck in 91,7%, in 86,3% eine Hyperlipoproteinämie und waren zu 34,2% Diabetiker. Die Erfolgsrate lag bei 98,1%, wobei eine Stentimplantation bei 97,3% der Patienten erfolgte. Während des Krankenhausaufenthaltes kam es in 0,3% (5/1888) zu Todesfällen und die ipsilaterale Insultrate betrug 3,2% (58/1840). Bei 1,4% (26/1840) der Patienten kam es zu einer kontralateralen Ischämie. Die kombinierte Rate aus Tod oder Apoplex betrug 3,8% (70/1841). Während des Beobachtungszeitraumes fand sich ein kontinuierlicher Anstieg der Rate des Einsatzes von Embolie-Protektionssystemen, der zuletzt 2004 97,9% betrug (p für Trend $<0,0001$). Ein Rückgang der Komplikationsraten bestehend aus Tod oder Apoplex wurde festgestellt von 6,3% 1996 auf 1,9% 2004 (p für Trend=0,021) (Zahn et al., 2005).

Im Register der Deutschen Gesellschaften für Angiologie und Radiologie wurden 3267 Patienten erfasst und prospektiv nachbeobachtet. 56% der Patienten waren

symptomatisch. In 98% waren die Prozeduren erfolgreich, ebenfalls in 98% der Fälle wurden Stents verwendet. Der Gebrauch von Protektionssystemen variierte stark zwischen den Zentren. Die Mortalität lag bei 0,6%, schwere Schlaganfälle traten in 1,2%, leichtere Schlaganfälle in 1,3% der Fälle auf. Die Kombination aus Schlaganfall und Tod betrug 2,8% (Theiss et al., 2004).

Diese Zahlen der Deutschen Register stehen im Einklang mit den Ergebnissen des weltweiten Registers, das von Wholey geführt wird. Dort wurden bis zum Jahr 2003 insgesamt 12.254 Carotisinterventionen erfasst mit einer Erfolgsrate von 98,9%. Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,41%, davon prozedurbedingt 0,64%. Schwere Schlaganfälle wurden in 1,2% beschrieben, leichte Schlaganfälle in 2,14% der Fälle. Der Einsatz von Protektionssystemen führte etwa zur Halbierung der Komplikationsrate; ohne Protektionssystem betrug die kombinierte Komplikationsrate aus Schlaganfall und Tod 5,29%, mit Protektionssystem 2,23% (Wholey et al., 2003, Zahn et al., 2005).

1.3.3. Medikamentöse Therapie

1.3.3.1. Antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Antagonisten

Die arterielle Hypertonie stellt für den Schlaganfall den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktor dar. Bis zu 50% aller Schlaganfälle werden dem Hypertonus zugeschrieben (Goldstein et al., 2001).

Eine nachhaltige Senkung des diastolischen Blutdrucks um 5 – 6 mmHg als Primärprophylaxe reduziert das Schlaganfallrisiko um 35 – 40% (Collins et al., 1990).

In der Sekundärprophylaxe kann in gleicher Weise das jährliche Schlaganfallrisiko von 7% auf 4,8% gesenkt werden (Gueyffier et al., 1997).

Die Behandlung von Hochrisikopatienten, davon 48% mit arterieller Hypertonie, mit ACE-Hemmern führte zu einer Reduktion des Risikos, einen Schlaganfall zu erleiden, um 32% ($p < 0,001$), wobei die Blutdrucksenkung nur 3 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch betrug (HOPE, 2000).

In der PROGRESS-Studie wurden 6105 Patienten nach Schlaganfall untersucht, darunter 62% Hypertoniker. Unter Therapie mit Perindopril wurde eine Reduktion des

Schlaganfallrisikos um 28% gefunden. Die Blutdrucksenkung betrug hier 9/4 mmHg. Die frühere Auffassung, dass nach Schlaganfall höhere Blutdruckwerte wünschenswert sind, ist mit der PROGRESS-Studie widerlegt (PROGRESS 2001).

Angiotensin-Antagonisten haben als Alternative einen ähnlichen Stellenwert sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprohylaxe des Schlaganfalls (Dahlof et al., 2002, Schrader et al., 2005).

Eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg geht mit einer Verringerung des Schlaganfallrisikos um ein Drittel einher, unabhängig von der vorbestehenden Höhe des Blutdrucks (Lawes et al., 2004).

Die Kombinationstherapie von Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern scheint dabei der Kombination aus Betablocker und Diuretikum überlegen zu sein (Dahlof et al., 2005).

Die Gabe von Eprosartan, einem AT1-Blocker, wurde zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall gegenüber Calciumantagonisten geprüft. Unter Eprosartan lag die cerebrovaskuläre Ereignisrate bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren signifikant niedriger als unter Nitrendipin (Schrader et al., 2005).

1.3.3.2. Statine

Statine sind kompetitive Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, der letzten Stufe in der Cholesterinsynthese. Die Hauptwirkung besteht in der Hochregulierung der LDL-Rezeptor-Aktivität und der Absenkung des LDL-Spiegels im Blutkreislauf.

Den Statinen sind pleiotrope Effekte zu Eigen. Diese günstigen Nebenwirkungen bestehen aus einer Hochregulierung der NO-Bildung mit den antioxidativen Eigenschaften und der Schwächung der entzündlichen Zytokinantwort bei cerebraler Ischämie. Auf verschiedene Weise werden durch Statine die endotheliale Funktion, entzündliche Vorgänge, Plaquevulnerabilität und Thrombusbildung beeinflusst (Vaughan et al., 1999, PRINCE, 2001).

Die Hypercholesterinämie gilt als wesentlicher beeinflussbarer Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit (Demchuk et al., 1999, Landau, 1999, Hachinski, 1999, Sandercock, 2001).

Aus Studien und deren Metaanalysen lässt sich ablesen, dass Statine das Schlaganfallrisiko wahrscheinlich durch die pleiotropen Effekte senken (4S, 1994, Sacks et al., 1996, White et al., 2000, Byington et al., 2001, Blauw et al., 1997, Crouse et al., 1997, Bucker et al., 1998, HPS, 2004, Crouse et al., 1998, Ross et al., 1999).

In einer kürzlich erhobenen Metaanalyse von Studien zur Statintherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurde festgestellt, dass durch CSE-Hemmer das Schlaganfallrisiko in der Primärprophylaxe hochsignifikant um 17% gesenkt wird (Amarenco et al., 2004).

Unklar bleibt, ob diesem Effekt eine Reduktion kardialer Erkrankungen zu Grunde liegt mit Senkung kardiogener Embolieraten (Herbert et al., 1997).

Unter Statintherapie ist bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose eine Reduktion des lipidreichen Plaqueinhalts, des Oxidationsanteils, der Entzündung, der Metalloproteinasen und des Kollagenanteils mit einer Stabilisierung der symptomatischen Plaque zu erzielen (Crisby et al., 2001).

Die meisten Patienten mit Zustand nach Schlaganfall erfüllen im klinischen Alltag die in Studien nachgewiesene Indikation zur Statintherapie, so wie sie von verschiedenen Institutionen vorgeschlagen wird (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; European Joint Task Force II; US Food and Drug Administration) (Ovbiagele et al., 2005).

Weitere Aufschlüsse sind von der SPARCL-Studie zu erwarten, der als Design eine aggressive Lipidsenkung zur Schlaganfallprophylaxe zu Grund liegt (SPARCL Investigators, 2003).

1.3.3.3. Antithrombozytäre Therapie

Antithrombozytäre Therapie ist von großer Bedeutung für die Sekundärprophylaxe bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (Alberts et al., 2004).

Eine Meta-Analyse von 287 Studien, die Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erfaßten, wurde mittels antithrombozytärer Therapie das Schlaganfallrisiko um 30% gesenkt (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).

Bei Patienten mit Zustand nach TIA oder Schlaganfall wurde das Auftreten eines erneuten nicht tödlichen Schlaganfalls von 10,8% auf 8,3% gesenkt.

ASS

ASS in niedriger Dosierung führt nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse in der Sekundärprophylaxe zu einer Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse von 20% (Weisman et al., 2002).

ASS mit Dipyridamol

Die Kombination mit Dipyridamol scheint insbesondere bei Hochrisikopatienten einen zusätzlichen Vorteil zu bringen (Diener et al., 1996, Sacco et al., 2005).

Clopidogrel

In der CAPRIE-Studie ergab die Langzeitbehandlung mit Clopidogrel bei 19.185 Patienten nach Schlaganfall, Infarkt oder symptomatischer PAVK gegenüber ASS eine Risikoreduktion um 8,7% in Bezug auf ischämischen Schlaganfall, Infarkt oder vaskulären Tod. Für die Subgruppe der Schlaganfallpatienten war das Ergebnis nicht signifikant (CAPRIE 1996).

Clopidogrel mit Aspirin

In der MATCH-Studie wurde die Kombinationstherapie ASS plus Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall oder TIA untersucht. Es wurde kein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von ASS versus Placebo nachgewiesen. Endpunkte der Studie waren Schlaganfall, Infarkt, Tod oder Rehospitalisierung wegen ischämischer Ereignisse (Diener et al., 2004).

Mit der Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS kann das Auftreten von im transkraniellen Doppler nachweisbaren Mikroembolien bei Patienten mit kürzlich symptomatischer Carotisstenose signifikant reduziert werden (Markus et al., 2005).

Weitere Erkenntnisse sind von laufenden Studien zu erwarten (CHARISMA, SPS3, PROGRESS, FASTER).

Die Women's Health Study untersuchte den prophylaktischen Effekt einer ASS-Therapie bei gesunden Frauen ab 45 Jahren und wies eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos nach, allerdings mit einer sehr hohen number-needed-to-treat von 5000 – entsprechend einer absoluten Senkung des Schlaganfallrisikos pro Jahr von nur 0,02% (Ridker et al., 2005).

Eine Hormon-Substitutionstherapie ist nicht zweckmäßig (Bath et al., 2005).

Mögliche neue Therapieansätze befassen sich mit entzündungshemmenden Substanzen wie Glitazonen und Hemmern der Matrix Metalloproteinasen oder Phosphodiesterase-3-Inhibitoren, denen eine plättchenhemmende und vasodilatatorische Wirkung zugeordnet wird (Nighoghossian et al., 2005).

Die Veränderung der Lebensgewohnheiten trägt zur Risikominderung bei (Willett, 2002).

Nikotinkarenz ist unerlässlich. Das Schlaganfallrisiko ist bei starken Rauchern doppelt so hoch wie bei mäßigem Nikotinkonsum (< 10 Zigaretten täglich). Bei Aufgabe des Rauchens wird nach 5 Jahren das Risikoniveau von Nichtrauchern erreicht (Wolf, 1988).

1.4. Herleitung der Fragestellung

Es wird in der vorliegenden Arbeit eine komplette konsekutive Verlaufsbeobachtung eines großen Kollektivs von Patienten mit Carotis-PTA und Stentimplantation vorgestellt mit der Ermittlung der prozedurale Erfolgs- und Komplikationsrate.

Sowohl für die chirurgische, als auch für die endovaskuläre Methode besteht die Gefahr einer Rezidivstenose. Über die präzipitierenden Faktoren für eine Rezidivstenose nach PTA mit Stentimplantation ist wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welche Determinanten die Entwicklung einer Rezidivstenose nach PTA mit Stentimplantation an der Arteria Carotis begünstigen.

Es wird die Bedeutung des B-Flow-Verfahrens für die Verlaufsbeobachtung untersucht. Es werden therapeutische Konsequenzen und zukünftige Entwicklungen dargestellt.

2. Patienten, Methoden und Material

2.1. Patienten

Im Zeitraum vom 25.01.1998 bis zum 20.04.2005 wurden 242 Patienten im Klinikum Hannover Siloah einer percutanen transluminalen Angioplastie mit Stentimplantation an der A.carotis interna unterzogen. Von 242 Patienten wurde bei 178 Patienten die Carotis-PTA mit Stentimplantation unter cerebraler Protektion durchgeführt. Diese 178 konsekutive Patienten mit signifikanter Carotis-interna-Stenose sind in die Untersuchung eingeschlossen worden. In der Regel kam für diese Patienten wegen erhöhten Risikos ein operativer Eingriff an den Carotiden nicht in Frage.

Bei allen Patienten wurde präinterventionell eine umfangreiche neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei 121 von 178 Patienten (68,0%) erfolgte diese Untersuchung durch einen Facharzt für Neurologie (Zuweiser, Konsiliare, etc.), bei den verbleibenden 57 Patienten (32,0%) wurde die neurologische Untersuchungen durch den Interventionalisten unserer Klinik durchgeführt.

Bei 105 Patienten kam das Protektionssystem Spider in den Einsatz. Bei 31 Patienten wurde eine cerebrale Protektion mittels Trap-System durchgeführt. In 19 Fällen setzten wir das EPI-Filtersystem, in 15 Fällen das Angioguard und fünfmal das Parodi-Okklusions-System ein. In zwei Fällen wurde das Filterwire-System benutzt.

130 Patienten hatten als Komorbidität eine koronare Herzkrankheit, 11 Patienten litten an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. 45 der 178 Patienten hatten einen Diabetes mellitus. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 35 Patienten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und 90 wiesen eine Hyperlipoproteinämie auf.

Postinterventionell wurden erneut alle Patienten einer umfangreichen neurologischen Untersuchung durch den Interventionalisten unserer Klinik unterzogen. Die Patienten, die peri- oder postinterventionell eine neurologische Komplikation entwickelten, wurden zusätzlich konsiliarisch einem Facharzt der Neurologie vorgestellt.

Nach Carotis-PTA mit Stentimplantation wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen in unsere Klinik einbestellt und sowohl dopplersonographisch als auch mit dem B-Flow-Verfahren nachuntersucht. Die erste Nachuntersuchung führten wir 24 h

nach der Intervention durch. Die weiteren Untersuchungen wurden in einem Zeitraum zwischen 3-6 und 6-12 Monaten postinterventionell durchgeführt. Einige Patienten kamen auch in kürzeren Zeitintervallen und werden schon seit 3-4 Jahren nachuntersucht.

2.2. Vorbereitende Diagnostik

Anamnese

Körperliche Untersuchung

EKG

Sonographie GE logiq 7 (10I, 7I)

Dopplersonographie GE logiq 7 (10I, 7I)

B-Flow GE logiq 7

CT / NMR (in der Regel auswärtige Diagnostik)

Neurologische Untersuchung (Testung der Hirnnerven, Pupillenreaktion, Muskeleigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen, Motorik, Sensibilität, Korordination)

Transkranielle Doppleruntersuchung Gerät/Fa DWL Elektronische Systeme

Vormedikation

ASS 100 mg

Clopidogrel loading dose 300 mg, danach 75 mg pro Tag

Blutdruckeinstellung

2.2.1. Sonographie

Die Patienten wurden mittels B-Mode, Farbkodierte Dopplersonographie, Pulsewave-Doppler und B-Flow (GE, Logic 7, Schallkopf 10L) langzeitbeobachtet. Mittels B-Mode und B-Flow wurde im Querschnitt das perfundierte Gefäßlumen berechnet. Der lokale

Stenosegrad wurde aus der perfundierten Lumenfläche im Vergleich zum distalen Referenzsegment berechnet. Das Gefäß wurde in FKDS und Power Doppler in Längsschnitt untersucht, der Anschallwinkel war immer $< 60^\circ$.

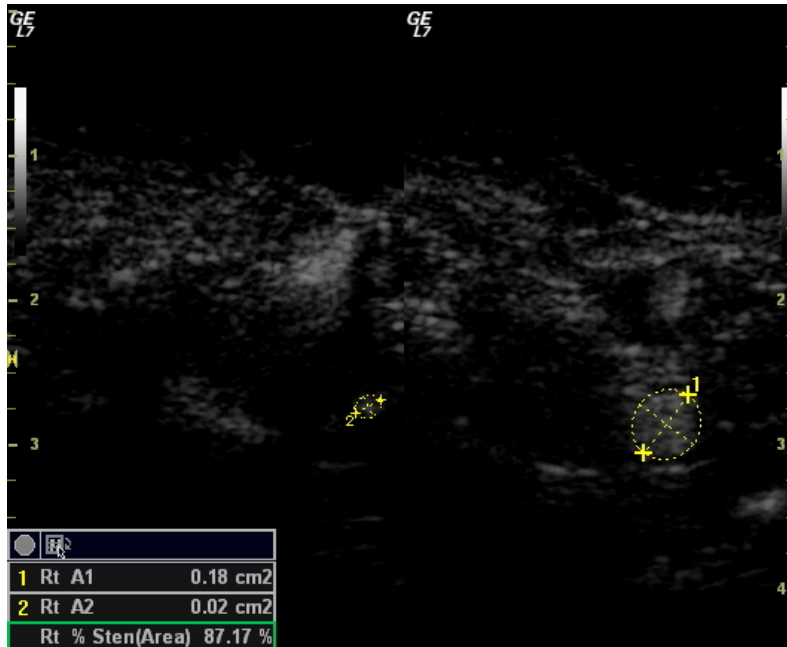


Abbildung 2.1: B-Flow im Querschnitt a) Stenose b) Referenzsegment

2.2. B-FLOW

Das B-Flow ist ein neues Non-Doppler-Ultraschall-Verfahren, das seit Anfang 1999 zur Blutflussbeurteilung kommerziell verfügbar ist (General Electric, Wisconsin, IL, USA, Logic 7, Schallkopf 10I). Der Buchstabe B steht für Brightness. Diese Methode stellt keine Messmethode für die Geschwindigkeit dar. Das B-Flow-Verfahren ermöglicht die direkte Darstellung der reflektierenden Blutbestandteile. Die vom fließenden Blut reflektierten Echosignale weisen gegenüber dem umliegenden Gewebe und der Gefäßwand eine ca. 1000fach geringere Signalstärke auf. Zusätzlich werden sie durch

Rauschartfakte maskiert, so dass der arterielle Blutfluss mit der B-Bild-Sonographie üblicherweise nicht dargestellt werden kann.

Ultraschallsignale werden mit zunehmender Eindringtiefe im Gewebe abgeschwächt. Die Schwallabschwächung nimmt mit ansteigender Ultraschallfrequenz exponentionell zu. Um eine hohe Auflösung zu erzielen, wird eine hohe Frequenz mit einem kurzen Puls benötigt. Eine größere Penetrationstiefe kann bei gleicher Frequenz nur durch eine längere Pulssequenz erreicht werden. Mit zunehmender Länge des Pulses wird der Schalldruck höher, wodurch eine größere Eindringtiefe erreicht wird. Die zunehmenden Pulslänge führt zu einer Verschlechterung der räumlichen Auflösung. Ein breitbandiger Einzelpuls wird durch einen Transmitter zu einer kodierten Pulssequenz, in der auch die Amplitude enthalten ist, umgewandelt. Der Transmitter kann verschiedene Kodesequenzen, die je nach Zieltiefe unterschiedlich definiert sind, abgeben. Zwischen den kodierten Sendesequenzen und den Empfangssignalen wird eine Kreuzkorrelation durchgeführt (O'Donnell; Welch, 1998). Dadurch werden Echosignale, die dem Abgabekode nicht entsprechen eliminiert. Die Signalstärke wird durch Multiplikation der Sende- und Echosequenz mit nachfolgender Aufsummierung der Produkte angehoben und dadurch die Pulssequenz wieder in ihren ursprünglichen kurzen breitbandigen Puls zurückgeführt. Das verbleibende kurze Signal ermöglicht wiederum die ursprüngliche hohe Ortsauflösung.

Auf einer Bildlinie werden nacheinander zwei bzw. vier Pulssequenzen im „coded excitation modus“ abgegeben. Die beiden eingehenden Empfangssignale beinhalten für jeden Bildpunkt je ein Echosignal von einer Stärke (Echoamplitude). Die durch Subtraktion beider Amplituden verbleibende Amplitude wird dann im „brightness modus“ abgebildet. Dieser Subtraktionsvorgang ist das bildgebende Prinzip des B-Flow (Weskott, 2000).

Im Falle einer Bewegung von Reflektoren zwischen den Sendepulsen ergibt der Subtraktionsvorgang einen Wert > 0 . Stationäre Echos werden somit nicht dargestellt (entspricht der Geräteeinstellung background off). Durch Multiplikation der zweiten Echosequenz mit dem Faktor < 1 und anschließender Subtraktion von der ersten Echosequenz, können stationäre Geweberechos bei dann verbliebenem Restenergiebetrag, z.B. mit 10%, dargestellt werden (entspricht der Geräteeinstellung background on).

Im Farbdoppler-Modus werden zur Berechnung einer mittleren bzw. modalen Geschwindigkeit etwa 10-12 Pulse in einem sogenannten Pulstrain für eine Bildlinie

ausgesandt, das Grauwert-Bild wird in schnellem Wechsel darüber gelegt („overlaying technique“)

Eine höhere Bildwiederholungsrate wird dadurch erreicht, dass das B-Flow-Verfahren mit zwei oder maximal vier Pulsen arbeitet.

Durch gleichzeitige Entstehung von Gewebe- und Flußinformation bei gleichzeitiger hoher Orts- und Zeitauflösung ist die Ermittlung des Blutflusses (intraluminales Echo) zur lumenseitigen Gefäßkontur im Vergleich zur farbkodierten Dopplersonographie genauer.

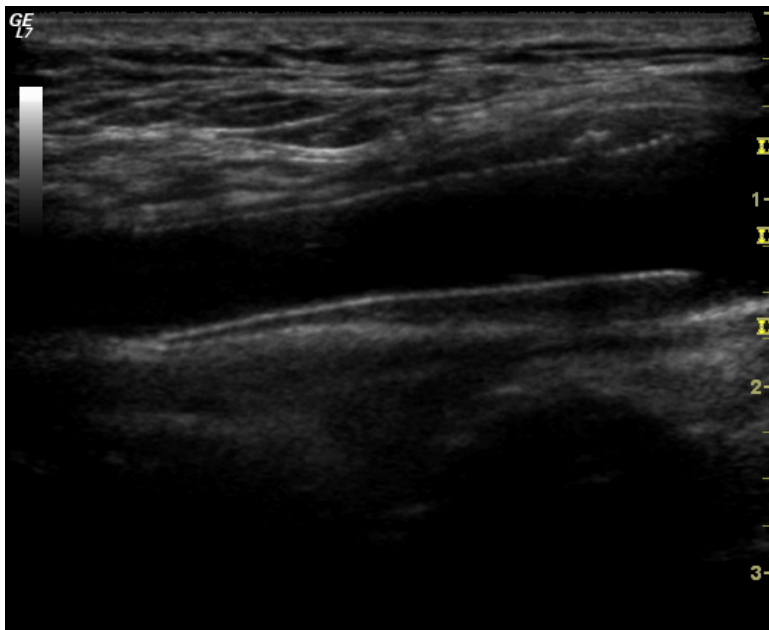


Abbildung 2.2: Stentdarstellung als Verlaufskontrolle in B-Mode

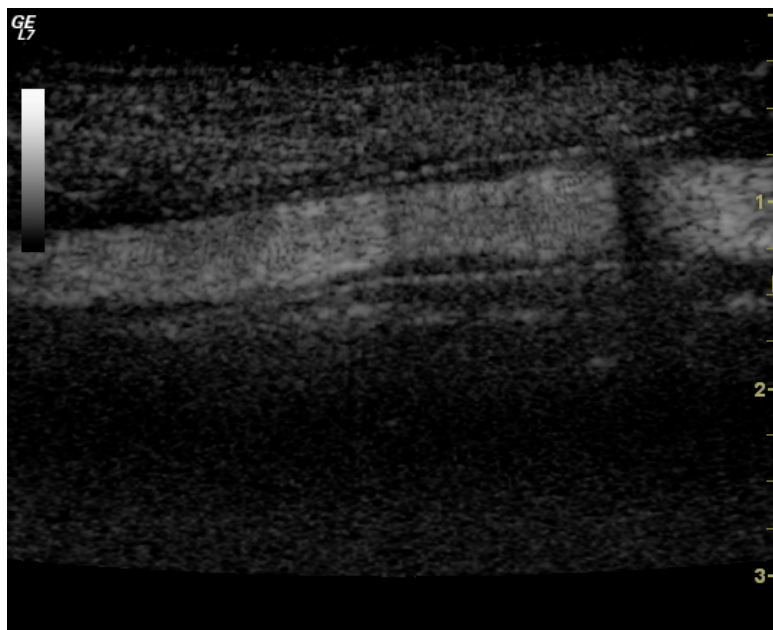


Abbildung 2.3: Stentdarstellung als Verlaufskontrolle im B-Flow

Sichtbar ist im mittleren Stent ein Bereich mit Neointimahyperplasie

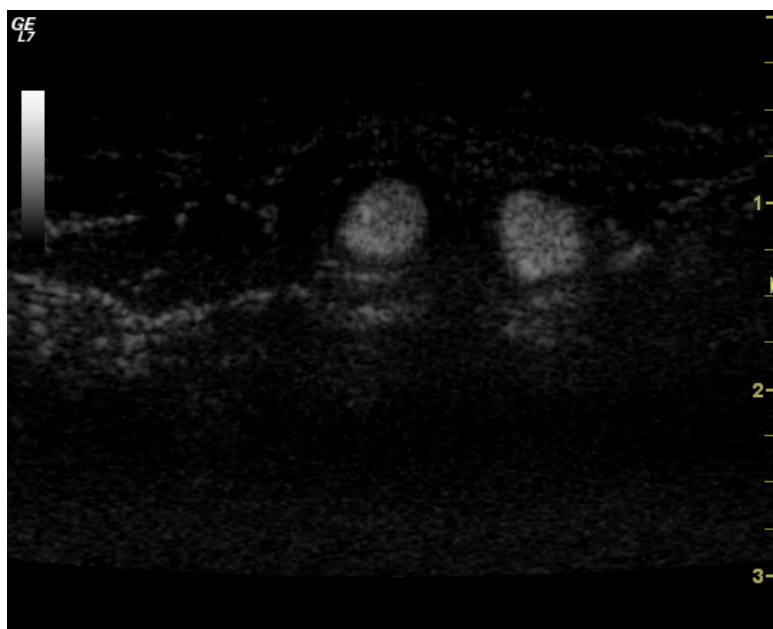


Abbildung 2.4: Der Querschnitt der A.carotis interna im B-Flow

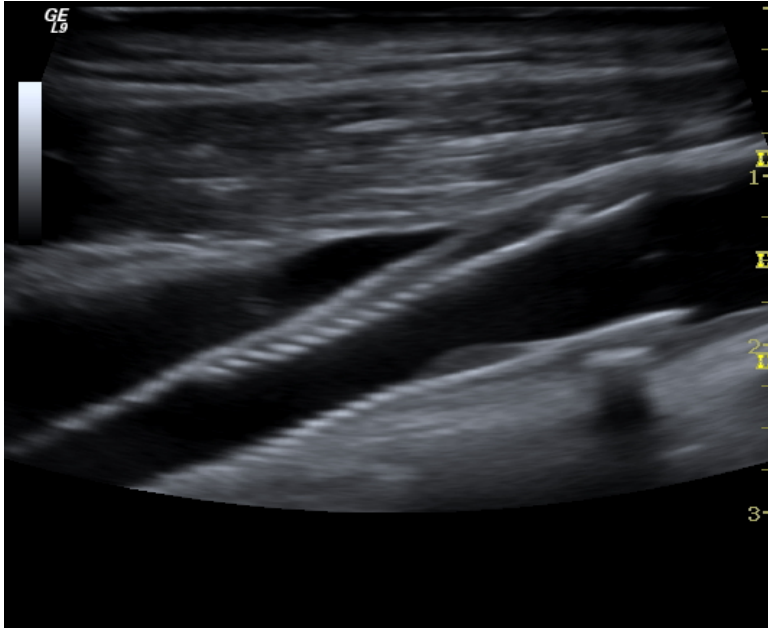


Abbildung 2.5: Verlaufskontrolle im B-Mode mit Darstellung einer weichen Plaque

2.2.3. Transkranielle Dopplersonographie

Die transkranielle Dopplersonographie erlaubt den Nachweis hämodynamischer Effekte einer Carotisstenose, wie Flußumkehr in der Arteria ophthalmica, Flußprofile einer Kollateralversorgung, Flußverminderung im Siphon oder in der Arteria cerebri media (Molina et al., 2001, Wilterdink et al., 1997).

Ebenso kann eine zusätzliche intrakranielle Atherosklerose erkannt werden (Babikian et al., 2000).

Sensitivität, Spezifität, der positive und der negative prädiktive Wert sind dabei in der vertebrobasilären Zirkulation vergleichsweise schlechter.

Auch prognostische Informationen lassen sich mit dieser Methode erfassen. Bei asymptomatischen Patienten mit Carotisstenose über 60 % bedeutet der Nachweis von Mikroemboli nach Spence ein erheblich erhöhtes Schlaganfallrisiko (Spence et al., 2005).

Microemboli werden mittels transkranieller Dopplersonographie in allen Phasen der PTA mit Stentimplantation nachgewiesen (Orlandi et al., 2001).

2.3. Carotis-PTA mit Stentimplantation

Lagerung des Patienten auf einem 2 Ebenen Kathetermeßplatz, (Fa. Toshiba),
Sterile Abdeckung des Patienten,
Anbringen der Dopplersonde zur transkraniellen Dopplermessung,
Lokalanästhesie der rechten Leiste mit Xylocain 2 % s.c.,
Stichinzision mit 11er Skalpell (Fa. Braun),
Punktion der Arteria femoralis rechts in Seldingertechnik, bei lokalen Gefäßproblemen wird die linke A.femoralis punktiert,
Einlegen eines 5-French Einführungsbestecks 11 cm Länge (Fa. Arrow),
Intraarterielle Gabe von 7.500 IE Heparin unfraktioniert,
Vorführen eines Pigtail Katheters Fa. Cordis über 0,035 inch Draht,
Angiographie des Aortenbogens und der hirnversorgenden Gefäßabgänge mit Solustrast 25 ml mittels Angiomat (Fa. Tyco),

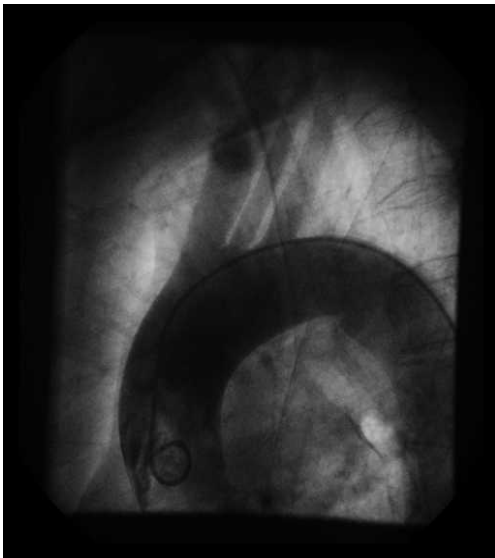


Abbildung 2.6: Angiographische Darstellung des Aortenbogens und der supraaortalen Gefäßabgänge

Wechsel gegen einen Diagnostikkatheter 5 French, in der Regel rechtskoronar Diagnostik, selten Mammaria oder Sidewinder Fa. Cordis bei stark abgewinkelttem Gefäßverlauf,

Selektive Darstellung der ipsilateralen Arteria carotis communis mit Darstellung auch der Arteria carotis interna und externa in 4 bis 6 Ebenen,



Abbildung 2.7: Angiographische Darstellung der Arteria Carotis interna vor Stentimplantation

Bei nicht hinreichender Vorinformation aus der vorbereitenden Diagnostik gegebenenfalls Darstellung der Arteria vertebralis ipsilateral, der hirnersorgenden extrakraniellen Gefäße kontralateral und der intrakraniellen Gefäße, Vermessung der Gefäßdiameter an Arteria carotis interna distal, im Bereich der maximalen Lumeneinengung und an der Arteria carotis communis. Bestimmung des Stenosegrades nach den NASCET-Kriterien vermessen (NASCET, 1991).

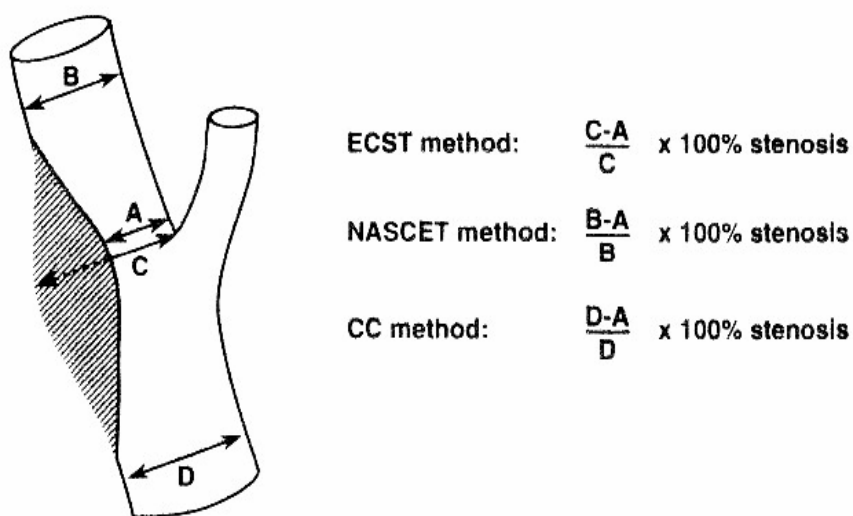


Abbildung 2.8: Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET

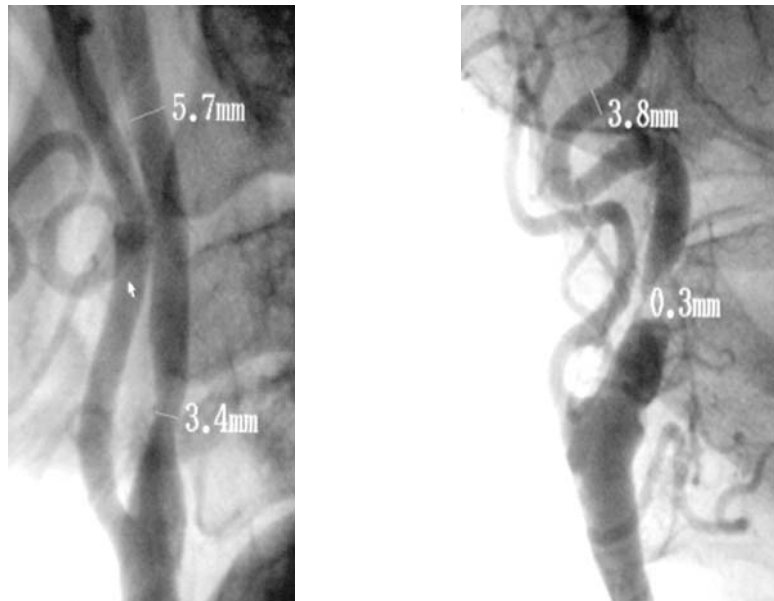


Abbildung 2.9 und 2.10: Vermessung des Stenosegrades a) im Vergleich zum Referenzsegment b)

Vermessung der Stenosenlänge,
Auswahl und Vorbereitung des Protektionssystems,
Auswahl und Vorbereitung des Stentsystems,
Auswahl und Vorbereitung des Ballonkatheters zur Vordilatation,
Versorgung des Patienten mit einem durch manuelle Kompression akustische Signale gebenden Geräts in die kontralaterale Hand, so dass auf Aufforderung die Motorik der Hand beurteilt werden kann,
Einlegen eines 0,035 mm Drahts mit J-Konfiguration (Fa. Cordis) 260 cm Länge über den Diagnostikkatheter in die Arteria carotis externa oder communis,
Extrahieren des Diagnostikkatheters,
Extraktion des 5-French Einführungsbestecks, manuelle Kompression der Punktionsstelle,
Einführen eines 8-French Einführungsbestecks 80-100 cm Länge (Fa. Arrow) und Platzierung wenige cm unterhalb der Carotisbifurkation in der Arteria carotis communis unter Retraktion des Drahts und des Mandrins,
Sorgfältige Entlüftung des Einführungsbestecks,
Angiographische Kontrolle der Position des Einführungsbestecks,

Vorbringen eines manuell vormodellierten 0,014 Führungsdrahts über die Stenose in die Arteria carotis communis bis in Höhe des Übertritts in den knöchernen Schädel, Laufende Beobachtung der transkraniellen Dopplerbefunde und Kontrolle der neurologischen Situation über das akustische Signale gebende Gerät in der kontralateralen Hand,

Laufende Beobachtung des arteriell gemessenen Blutdrucks und des Elektrokardiogramms,

Einlegen des zum Protektionssystem gehörigen Applikationskatheters in Monorailtechnik über den liegenden Führungsdraht,

Extraktion des Führungsdrahts und Verschieben des gespülten, filtertragenden Drahts (Fa. Ev3 Typ SpideRX) bis in Höhe des Übertritts der A.carotis in den knöchernen Schädel

Extraktion des Applikationskatheters,

Angiographische Kontrolle der Position und Durchgängigkeit des Filters,

Gabe von Atropin 0,5 bis 1 mg i.v.,

In der Regel Vordilatation der Stenose mit einem Ballonkatheter 3 mm Durchmesser, 20 mm Länge bei 10 bis 12 Atmosphären über 5 bis 10 Sekunden, um die atraumatische Passage des stenttragenden Systems vorzubereiten. Dabei enge neurologische Kontrolle,

Deflation und Extraktion des Ballonkatheters,

Angiographische Kontrolle der Stenose und der Durchgängigkeit des Filters,

Verschieben des Stentsystems Fa. Guidant Typ AccuLink über den filtertragenden Draht, äußerst vorsichtige Passage der Stenose,

Angiographische Kontrolle der Stentposition,

Freisetzen des selbstexpandierenden Nitinol-Stents durch Retraktion des Mantels unter enger neurologischer Kontrolle,

Extraktion des Trägersystems,

Angiographische Kontrolle der Stentposition und der Durchgängigkeit des Filters,

Nachdilatation des Stents mit einem abgemessenen Ballonkatheter. Dabei wird eine Überdimensionierung peinlich vermieden. Eine Reststenose von bis zu 30 % im Diameter ist akzeptabel,

Bei Abfall des Blutdrucks weitere Gabe von Atropin, von Volumen (kolloidal oder kristallin), gegebenenfalls Dopamin per infusionem.

Erneute neurologische Kontrolle,

2. Patienten, Methoden und Material

Angiographische Kontrolle des Stents und der Durchgängigkeit des Filters,
Vorbringen des Bergungskatheters und Extraktion des Filters,
Angiographische und neurologische Kontrolle,



Abbildung 2.11: Angiographische Darstellung der Arteria carotis interna nach Stentimplantation

Makroskopische Beurteilung des Filters in Hinblick auf eingefangenes Material,



Abbildung 2.12 und 2.13: Protektionssystem (Angioguard) mit wenig bzw. viel Plaquematerial

Einlegen des Filters in Formaldehyd 4 % zur mikroskopischen Aufarbeitung,
Retraktion des Einführungsbestecks bis in die Arteria iliaca communis,
Verlegung und Nachsorge auf die Überwachungsstation,
Neurologische Komplikationen werden gemäß der NIH Stroke Skala erfasst und klassifiziert. Ein Major Stroke ist definiert durch Verschlechterung um > 2 Skalenpunkte nach NHSS.

Der Schweregrad eines Schlaganfalles wird nach NIHSS eingeteilt:

- | | |
|-----|--|
| 1a. | Einschätzung der Bewusstseinslage |
| 1b. | Fragen zur Bewusstseinslage |
| 1c. | Kommandos zur Beurteilung der Bewusstseinslage |
| 2. | Pupillenreaktion |
| 3. | Blickwendung |
| 4. | Sehvermögen |
| 5. | Fazialislähmung |
| 6. | Motorik der Arme |
| 7. | Motorik der Beine |
| 8. | Plantarreflex |
| 9. | Ataxie der Gliedmaßen |
| 10. | Sensorik |
| 11. | Wahrnehmungsstörung |
| 12. | Dysarthrie |
| 13. | Sprachvermögen |
| 14. | Änderung gegenüber der Voruntersuchung |
| 15. | Änderung zur Eingangsuntersuchung |

Tabelle 2.1: NIH Stroke Skala

2.4. Material

2.4.1. Schleusen/Führungskatheter

Die Verwendung hochflexibler Schleusen mit 80 bis 100 cm Länge bieten gegenüber Führungskathetern den Vorteil des größeren Innenlumens bei gleicher Frenchzahl des Gefäßzugangs. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass bei schwierigerem, stark gewundenem oder abgewinkeltem Gefäßverlauf der Arteria carotis communis ein zusätzlicher Führungskatheter zur Stabilisierung eingesetzt werden kann. Die früher übliche direkte Sondierung der A.carotis mittels Ballonkatheter ist obsolet.

In der vorliegenden Studie wurden Führungskatheter der Fa. Arrow von 80 cm, ausnahmsweise 100 cm Länge verwendet mit einem Lumen von 8 French.

2.4.2. Ballonkatheter

Es wurden flexible Ballonkatheter verwendet, wie sie aus der Koronarangioplastie bekannt sind. Ballons mit einem nominalen Durchmesser > 5 mm wurden für die A.carotis interna kaum benötigt. Letztlich muss ja kein ideales angiographisches PTA-Ergebnis erzwungen werden, sondern es muss primär die Plaque durch den Stent stabilisiert werden. Ein 0,014- oder 0,018-Drahtumen reicht in aller Regel aus, Ballons mit 0,035-Drahtlumen sind zu unflexibel. Das Dilatieren mit großlumigen Ballons aus PET kann gefährlich sein, weil diese Ballons sich bei der Deflation ungünstig zusammenfallen. Daraus kann resultieren, dass der Ballon sogar in eine 8-F-Schleuse

nicht zeitgerecht retrahiert werden kann. Dies kann insbesondere dann kritisch werden, wenn neurologische Probleme auftreten.

In der vorliegenden Studie wurden ganz überwiegend koronare Ballonkatheter mit Monoraildesign verwendet – zur Vordilatation mit 3 mm Durchmesser und 20 mm Länge, zur Nachdilatation mit 3,5 bis 5 mm Durchmesser und 20 mm Länge.

2.4.3. Stents

Stents dienen dazu, das Primärergebnis zu optimieren und die Plaque zu stabilisieren. Die Verwendung von ballonexpandierbaren Stents hat sich als problematisch erwiesen, da sie durch Kompression von außen gefährdet sind. Erste selbstexpandierende Stents aus Stahl wiederum hatten den Nachteil, dass sie insbesondere bei verbleibender Reststenose eine Einwärtsbiegung der Stentenden, das so genannte Zigarrenphänomen aufweisen konnten. Dies bedeutete nicht nur ein erhöhtes Risiko für subakute Stentthrombose und hämodynamische Beeinträchtigung, sondern auch eine erhebliche Gefahr, mit Ballon oder Filter an einem der Stentenden hängen zu bleiben und dabei Beschädigungen des Stents hervorzurufen. Die Beseitigung dieses Phänomens durch Nachdilatation der Reststenose mit größerem Ballon oder des Stentendes bedeutet zusätzliches Embolierisiko. Die neueren Stents aus Nitinol haben diesen Nachteil nicht mehr.

Ein Überstenten der Arteria carotis externa ist unproblematisch (Wholey et al., 2000).

Ein Vorteil der selbstexpandierenden Stents aus Stahl war die Möglichkeit, nach teilweiser Freisetzung noch einmal geborgen und repositioniert werden zu können. Andererseits hat der Carotid Wallstent den Nachteil, dass seine definitive Länge nach Platzierung kaum vorhersehbar ist.

Vorteilhaft sind Stents mit konisch zulaufendem („tapered“) Design, die sich der Anatomie insofern besser anpassen, als sie dem Kalibersprung zwischen Arteria carotis interna und Arteria carotis communis eher entsprechen.

In der vorliegenden Studie wurden ganz überwiegend Stents der Firma Guidant mit konisch zulaufendem Design verwendet, in erster Linie mit einer Länge zwischen 30 und 40 mm mit Eignung zum Überstenten der Arteria carotis externa.

Übersicht über die zur Carotis-PTA in Studien und Registern verwendeten Stents:

Acculink RX (Guidant, Indianapolis, IN) :

Material: Nitinol. Open cell design. Tapered (konisch zugespitztes) und non-tapered design.

Diameter 5-10 mm; Länge von 20-40 mm

Tapered: 8 zulaufend zu 6 mm Diameter; Länge 30 und 40 mm
und 10 mm zulaufend zu 7 Diameter; Länge 30 und 40 mm.

Carotid Wallstent Monorail / Carotid Wallstent (OverTheWire):

Material Edelstahl Chrom-Kobald. Closed cell design.

Diameter 6 – 10 mm; Länge 30 – 50 mm

Conformexx (Bard, Murray Hill, NJ) :

Material: Nitinol. Closed cell design.

Diameter 6-12 mm; Länge 20-40 mm.

Easy WallStent (Boston Scientific, Rellingen) :

Material Edelstahl. Selbstexpandierender Stent.

Diameter 6-10 mm, Länge 20-50 mm.

Exponent (Medtronic, Minneapolis, MN):

Material Nitinol. Open cell design.

Diameter 6-10 mm; Länge 20-40 mm.

NexStent (Endotex, Cupertino, CA) :

Material: Nitinol. Closed cell design.

Dieser Stent passt sich an alle Gefäße mit einer Weite von 4-9 mm an; Länge 30 mm.

Der Stent erweist sich als besonders flexibel.

Precise (Cordis, Miami Lakes, FL) :

Material Nitinol. Open cell design

Diameter 5-10 mm; Länge 20-40 mm. Die Streben sind kürzer verglichen mit anderen Stents. Besondere Flexibilität und Wandadaptation.

Protege GPS (ev3, Plymouth, MN) :

Material Nitinol. Open cell design.

Diameter 6-9 mm, Länge 20-80 mm.

Dieser Stent kann auch für periphere Gefäße benutzt werden.

Sinus-Carotid (OptiMed, Ettlingen, Germany) :

Material: Nitinol. Open cell design. Tapered (konisch zugespitztes) und non-tapered design.

Diameter 5-9 mm; Länge 20-40 mm.

Tapered: 9 zulaufend zu 6 mm Diameter; Länge 40 mm

und 10 mm zulaufend zu 7 Diameter; Länge 40 mm.

Der Stent ist auf einem 5-F koaxialen Pull-back-Freisetzungssystem befestigt.

Xact Carotid Stent (Abbott, Abbott Place, IL

Material: Nitinol. Closed cell design.

Diameter 7-10 mm; Länge von 20-30 mm

Steifer als andere Nitinol-Stents, sollte nur in einem gerade verlaufendem Gefäßsegment implantiert werden.

Zilver Stent (Cook, Bloomington, IN) :

Material Nitinol. Open cell design.

Diameter 5-9 mm; Länge 20-60 mm.

Er ist an einem 5-F Freisetzungssystem befestigt.

2.4.4. Protektionssysteme

Die Embolieprotektionssysteme werden eingeteilt in Filtersysteme und Okklusionssysteme, die wiederum in distale und proximale Systeme unterschieden werden.

Die Filtersysteme sollen embolische Partikel, die während des Eingriffs von der Plaque abgelöst werden, am Eintreten in den cerebrovaskulären Kreislauf hindern. Der antegrade Blutfluss bleibt während des Eingriffs erhalten. Kritisch muß das relativ große Kaliber einzelner Applikationssysteme gesehen werden. Bei sehr engen Stenosen kann es dadurch zu einem gefährlichen Bougierungseffekt kommen, oder es muss eine ungeschützte Vordilatation mittels Ballon in Kauf genommen werden.

Bei einzelnen Systemen kommt vorteilhaft zum tragen, dass mit einem koronaren Führungsdraht sondiert und das Applikationssystem anschließend eingewechselt werden kann. Bei den anderen Systemen muss, wie in den Anfangszeiten der PTCA, mit einem distal fest angebrachten kurzen Drahtende die Stenose sondiert werden. Dies erschwert das Vorgehen besonders bei abgewinkelten Gefäßabgang und exulzerierten Plaques. Gefährlich ist die Platzierung der Filtersysteme im Bereich einer Gefäßbiegung, da dort ein sicheres Anliegen des Filters in allen Abschnitten der Gefäßzirkumferenz nicht gewährleistet ist.

Von Bedeutung sind die Filterkapazität und die Porengröße.

Die Porengröße der gängigen Filtersysteme von 80-200 µm erscheint angemessen. Größere, nicht durch diese Filter aufgehaltene Partikel rufen größere neurologische Defizite hervor.

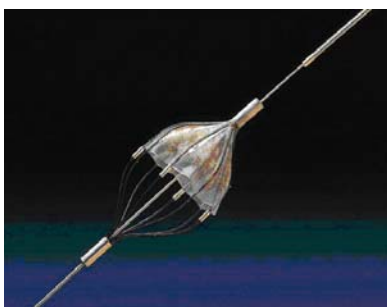
Die notwendige Filterkapazität ist noch nicht definiert. Sofern bei Verwendung eines Filtersystems ein Slow-Flow oder No-Flow-Phänomen auftritt, muss angenommen werden, dass die Kapazität des Filtersystems erschöpft ist. Dann kann der Filter nicht

risikoarm geborgen werden, weil in der proximalen Blutsäule Plaquematerial vermutet werden muß. Einen Ausweg bietet ein Absaugen dieses Gefäßabschnittes wie beim PercuSurge-System.

Die distale Okklusion z.B. mit Percu-Surge-System wird überraschend gut toleriert und nur in weniger als 10% der Fälle nicht vertragen. Die A.carotis interna wird bei diesem Verfahren mittels Ballon okkludiert und nach dem Eingriff die Blutsäule proximal des Ballons abgesaugt. Wird dieses Verfahren nicht toleriert, kann- allerdings kostenträchtig- auf ein Filtersystem ausgewichen werden. Bedenklich erscheint aber die Tatsache, dass bei Einsatz des Percu-Serge-Ballons in der Cafe-USA-Studie eine signifikante Hirnblutungsrate gefunden wurden. Aus diesen Gründen wurde in unserer Klinik das distale Okklusionssystem bisher nicht eingesetzt.

Die proximale Okklusion z.B. mit dem ArteriA-System beruht auf der Überlegung, dass bei Verschluss der A.carotis communis durch am Führungskatheter angebrachten Ballon und der A.carotis externa durch Ballon bei intaktem Circulus Willisii sich der Blutfluss in der A.carotis interna umkehrt und so eine zentrale Emboli bei PTA ausgeschlossen ist. Das Blut wird über die A.femoralis abgeleitet, gefiltert und der V.femoralis wieder zugeführt. Die Methode ist im Ansatz elegant, jedoch aufwendig und noch nicht ausreichend untersucht. Das System MoMa der Fa. InVatec beruht auf dem gleichen Prinzip.

Die verfügbaren Protektionssysteme sind im Folgenden dargestellt



Angioguard XP, Cordis, Miami Lakes, FL

CE-zertifiziert
FDA: Zulassung steht bevor

Profil 3,3 – 4,0 French

Abbildung 2.14: Angioguard XP

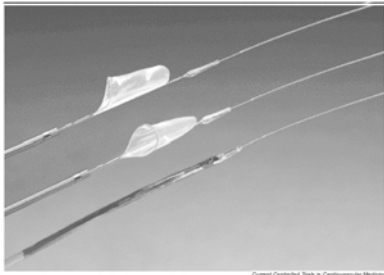


Abbildung 2.15: FilterWire EZ

FilterWire EZ (EPI) Boston Scientific Natick, MA

CE-zertifiziert

FDA: Zulassung bisher nur für ACVB

Profil 3,2 French

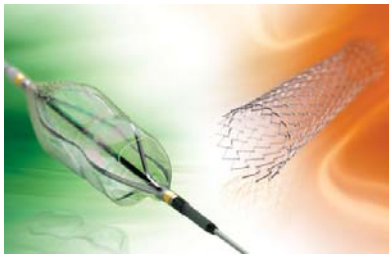


Abbildung 2.16: Mednova EmboShield

Mednova EmboShield Cerebral Protection System,
Abbott, Abbot Place, IL

CE-zertifiziert

FDA: Zulassung erteilt (mit Xact-Stent)

Profil 3,7 – 3,9 French



Abbildung 2.17: Spider, EV3

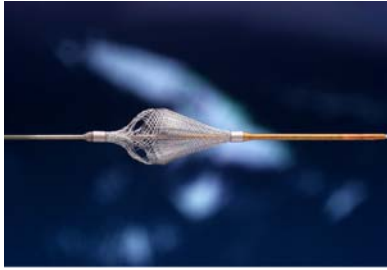
Spider, EV3, Plymouth; MN

CE-zertifiziert

FDA: Zulassung beantragt; z.Z. "investigational use"

Profil 2,9 French

Vorteil: Primäre Stenosepassage mit Koronardraht

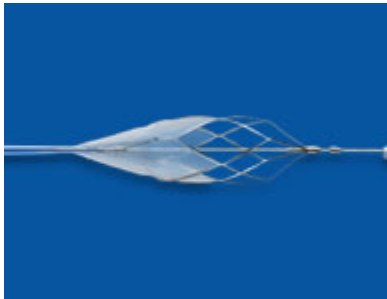


Interceptor, Medtronic, Minneapolis, MN

CE-zertifiziert
FDA: Zulassung beantragt

Profil 3,0 French

Abbildung 2.18: Interceptor

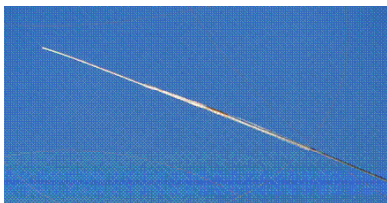


AccuNet, Guidant, Indianapolis, IN

CE-zertifiziert
FDA zugelassen

Profil 4,0 French

Abbildung 2.19: AccuNet



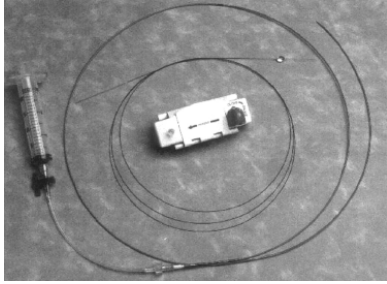
Rubicon Filter, Rubicon, Salt Lake City, UT

CE-zertifiziert
FDA: in klinischer Prüfung

Schmalstes Profil mit 2,0 – 2,4 F

Abbildung 2.20: Rubicon

2. Patienten, Methoden und Material

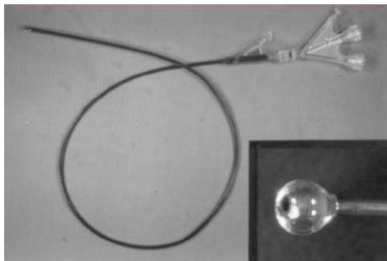


Percusurge GuardWire Medtronic, Minneapolis, MN

CE-zertifiziert
FDA: zugelassen

Profil 2,4 – 3,0 French

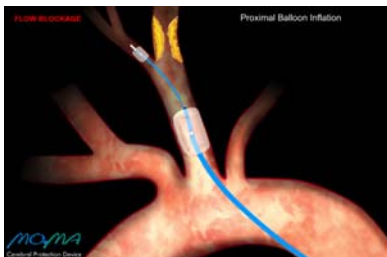
Abbildung 2.21: Percusurge



Parodi AES ArteriA Medical Science, San Francisco, CA

CE-zertifiziert
FDA: auf Studien beschränkt

Abbildung 2.22: Parodi



MO.MA Invatec, Roncadelle, Italy

CE-zertifiziert
FDA: in USA nicht käuflich

Abbildung 2.23: MO.MA

2.5. Nachbeobachtung

Die 178 in unsere Studie eingeschlossene Patienten wurden zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (Zeitpunkt 1 (24 h nach Carptis-PTA mit Stentimplantation), Zeitpunkt 2 (3-6 Monate postinterventionell), Zeitpunkt 3 (6-12 Monate nach Carotis-PTA mit Stentimplantation) mit sonographischen Methoden wie Dopplersonographie, im B-Bild und im B-Flow nachuntersucht. Gleichzeitig wird eine klinisch neurologische Untersuchung durchgeführt.

2.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Die Daten wurden mit Hilfe von SPSS Version 13 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Als statistisch signifikant wurde in der vorliegenden Arbeit ein p-Wert kleiner gleich 0,05 gewertet. Zusammenhänge mit $p \leq 0,05$ wurden als statistisch „signifikant“, mit $p \leq 0,01$ als „sehr signifikant“ und mit $p \leq 0,001$ als „höchst signifikant“ bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen 05.06.2000 und 20.04.2005 wurden 178 Patienten in unserer Klinik einer Carotis-PTA mit Stentimplantation unter Verwendung von Embolie-Protektionssystemen unterzogen. Darunter waren 28% weiblichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter betrug 70,3 Jahre.

Die präinterventionelle neurologische Symptomatik war in der Hauptsache durch eine Amaurosis Fugax, transitorisch ischämische Attacken, Prolongiertes neurologisches Defizit und durch einen cerebralen Insult gekennzeichnet. 103 Patienten waren symptomatisch, 75 waren asymptomatisch. Es hatten im Einzelnen 37 Patienten mit einer symptomatischen Carotis-interna-Stenose eine Amaurosis fugax, 49 Patienten eine transitorisch ischämische Attacke. Fünf Patienten wurden durch ein PRIND und zwölf durch einen Insult mit Hemiparese und Aphasie symptomatisch.

Die prozedurale Erfolgsrate betrug 98,9 %. Bei 2 Patienten war eine Sondierung des Gefäßes aus anatomischen Gründen nicht möglich.

Von den symptomatischen Patienten waren 75 % als Hochrisikopatienten einzustufen, deren Operationsrisiko die empfohlenen Grenzwerte überschritt.

Es hatten im Einzelnen

- 45 % eine relevante koronare Herzkrankheit
- 6 % eine obstruktive Lungenerkrankung
- 24 % einen Diabetes mellitus
- 17 % eine PAVK
- 64 % eine Hyperlipoproteinämie
- 17 % einen fortgeführten Nikotinabusus
- 67 % eine arterielle Hypertonie
- 10 % Vorhofflimmern
- 1 % einen Zustand nach cervikaler Radiatio
- 6 % ein Rezidiv nach ipsilateraler CEA
- 6 % ungünstige anatomische Verhältnisse
- 2 % eine zentrale Zweitstenose

Von den 75 asymptotischen Patienten hatten

- 12 eine progrediente Stenose
- 36 eine kontralaterale Stenose oder einen kontralateralen Verschuß
- 6 eine Indikation zur anschließenden aortokoronaren Bypassoperation oder zu einem Klappenersatz
- 16 als einzige Interventionsindikation eine Diameterstenose > 80 %
- 5 Patienten eine Diskrepanz zwischen sonographischer und angiographischer Stenosegraduierung oder eine auf Instabilität weisende sonographische Plaquemorphologie.

Eine Übersicht über die Indikation zur Carotis-PTA mit Stentimplantation

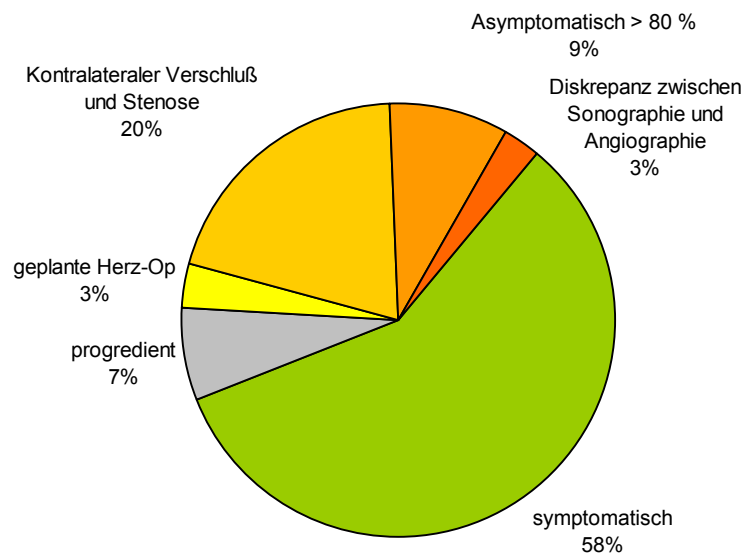


Abbildung 3.1: Indikation zur Carotis-PTA mit Stentimplantation.

3.2. Statistische Ergebnisse

3.2.1 Binäre Rezidivstenosen

Eine diameterbezogene binäre Restenose über 50% nach einem Jahr Follow-up in der Dopplersonographie und B-Flow wies lediglich 1 Patient auf. Dieser blieb asymptomatisch.

Eine flächenbezogene binäre Restenose über 50% wiesen 10 Patienten auf. Auch diese waren asymptomatisch. Lediglich eine dieser Re-Stenosen wurde wegen weiterer Progredienz mittels Re-PTA behandelt.

174 Patienten von 178 Patienten konnten nachuntersucht werden, 4 von 178 Patienten waren im Zeitraum der Nachbeobachtung verstorben und konnten somit nicht in die Nachbeobachtung eingeschlossen werden. Einer der Patienten verstarb am plötzlichen Herztod, zwei Patienten erlagen den Folgen einer Tumorerkrankung, bei einem Patient war die Todesursache nicht bekannt.

3.2.2. Praediktoren einer Rezidivstenose

Das Auftreten einer Rezidivstenose war statistisch signifikant von der praeinterventionellen neurologischen Symptomatik abhängig ($\chi^2=4,889$, $df=1$; $p=0,027$). 90% der binären Rezidivstenosen traten bei Patienten auf, deren Carotisstenose vor der percutanen transluminalen Carotisangioplastie symptomatisch gewesen war. Dieses Ergebnis konnte mit Hilfe des Pearson Chi Quadrat-Test statistisch belegt werden.

Präinterventionell	Rezidivstenose		Gesamt
	nein	ja	
Asymptomatisch	70	1	71
Symptomatisch	93	10	103
Gesamt	163	11	174

Tabelle 3.1: Flächenbezogene (>50%) Rezidivstenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

3. Ergebnisse

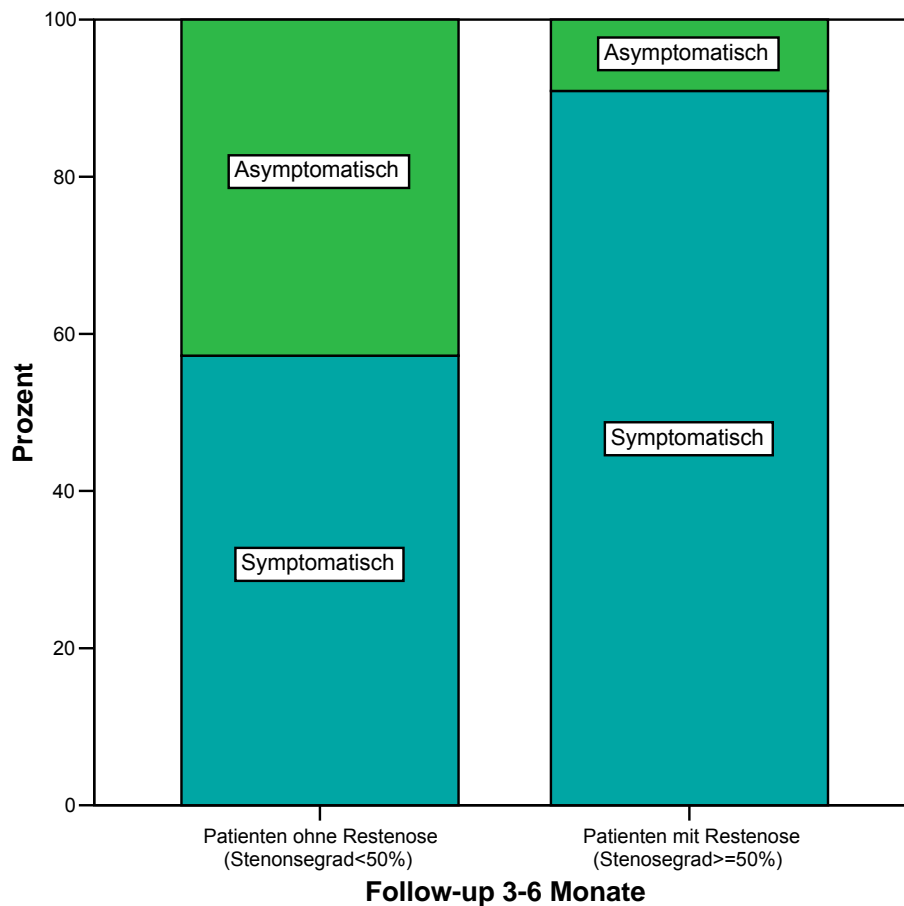


Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der Verteilung der Rezidivstenosen bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten

Von den 174 nachbeobachteten Patienten wiesen 163 Patienten keine signifikante Rezidivstenose auf.

Anhand statistischer Analysen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Rezidivstenose und dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie ($\chi^2=0,782$; $df=1$; $p=0,376$), einer koronaren Herzkrankheit ($\chi^2=1,117$; $df=1$; $p=0,291$), eines Diabetes mellitus ($\chi^2=1,825$; $df=1$; $p=0,177$) oder einer Hyperlipoproteinämie ($\chi^2=0,245$; $df=1$; $p=0,621$) festgestellt werden.

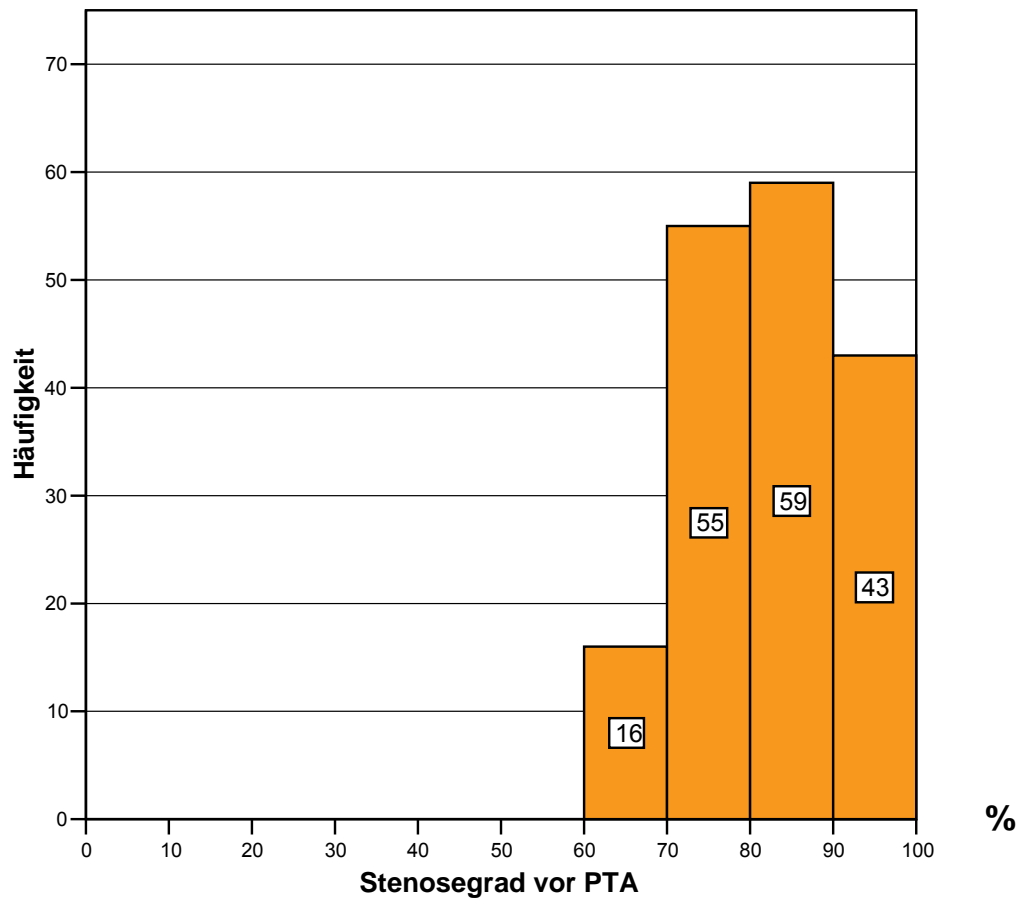


Abbildung 3.3: Histogramm der Verteilung der Stenosegrade (diameterbezogen) vor PTA mit Stentimplantation

Die Abbildung 3.3 zeigt, die Verteilung der präinterventionellen Stenosegrade. Im Mittel betrug der Stenosegrad vor PTA mit Stentimplantation 80,2%.

3. Ergebnisse

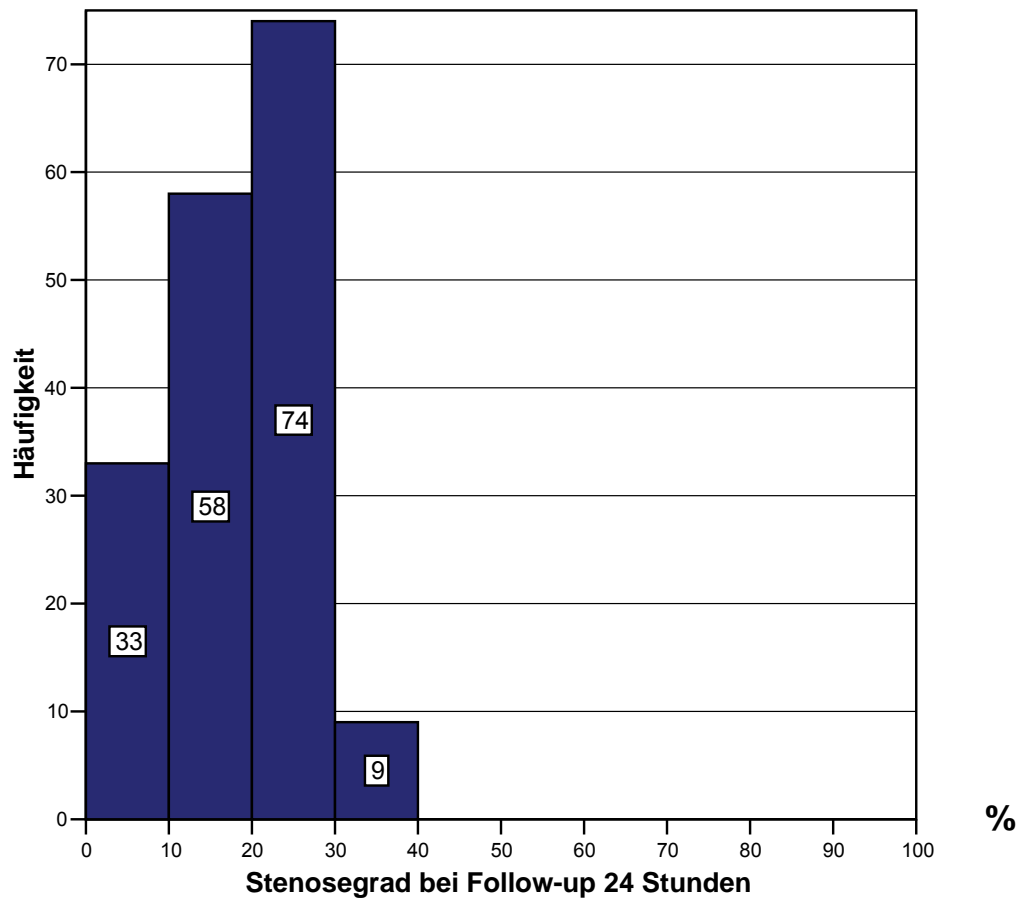


Abbildung 3.4: Histogramm der Verteilung der Stenosegrade in der Kontrolle 24 h nach PTA mit Stentimplantation

Der Stenosegrad ist 24 h nach Carotisangioplastie mit Stentimplantation auf 0-40% zurückgegangen. Hier betrug der Stenosegrad im Mittel 14%.

3. Ergebnisse

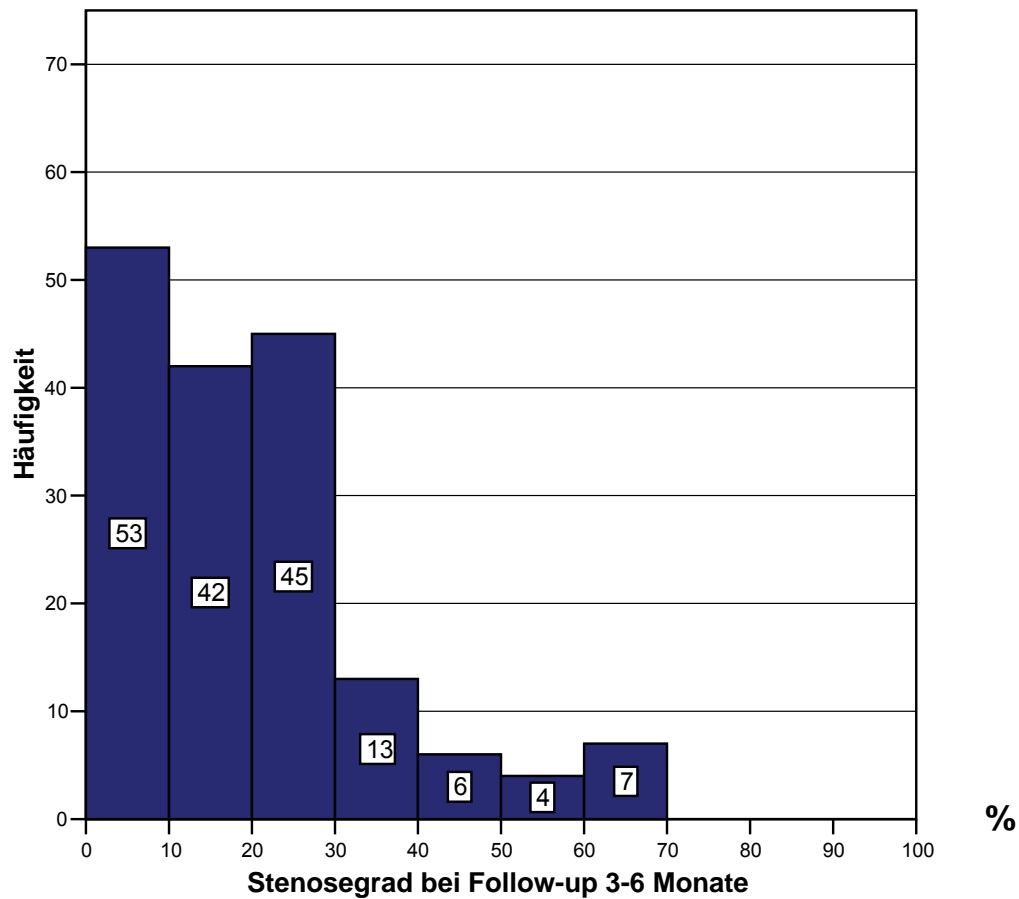


Abbildung 3.5: Histogramm der Verteilung der flächenbezogenen Stenosegrade in der Kontrolle nach 3-6 Monaten

In der Kontrolle nach 3-6 Monaten betrug der Restenosegrad flächenbezogen im Mittel 17%.

Die Verteilung ist der Abbildung 3.5 zu entnehmen.

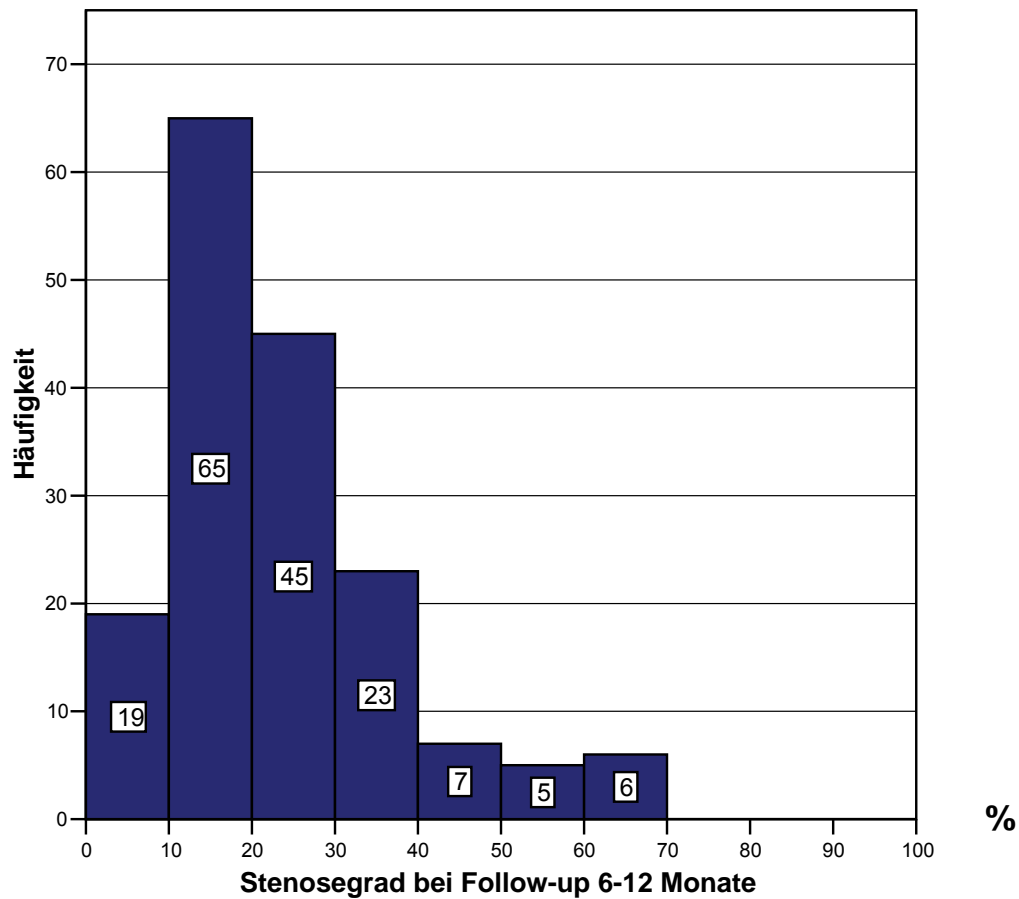
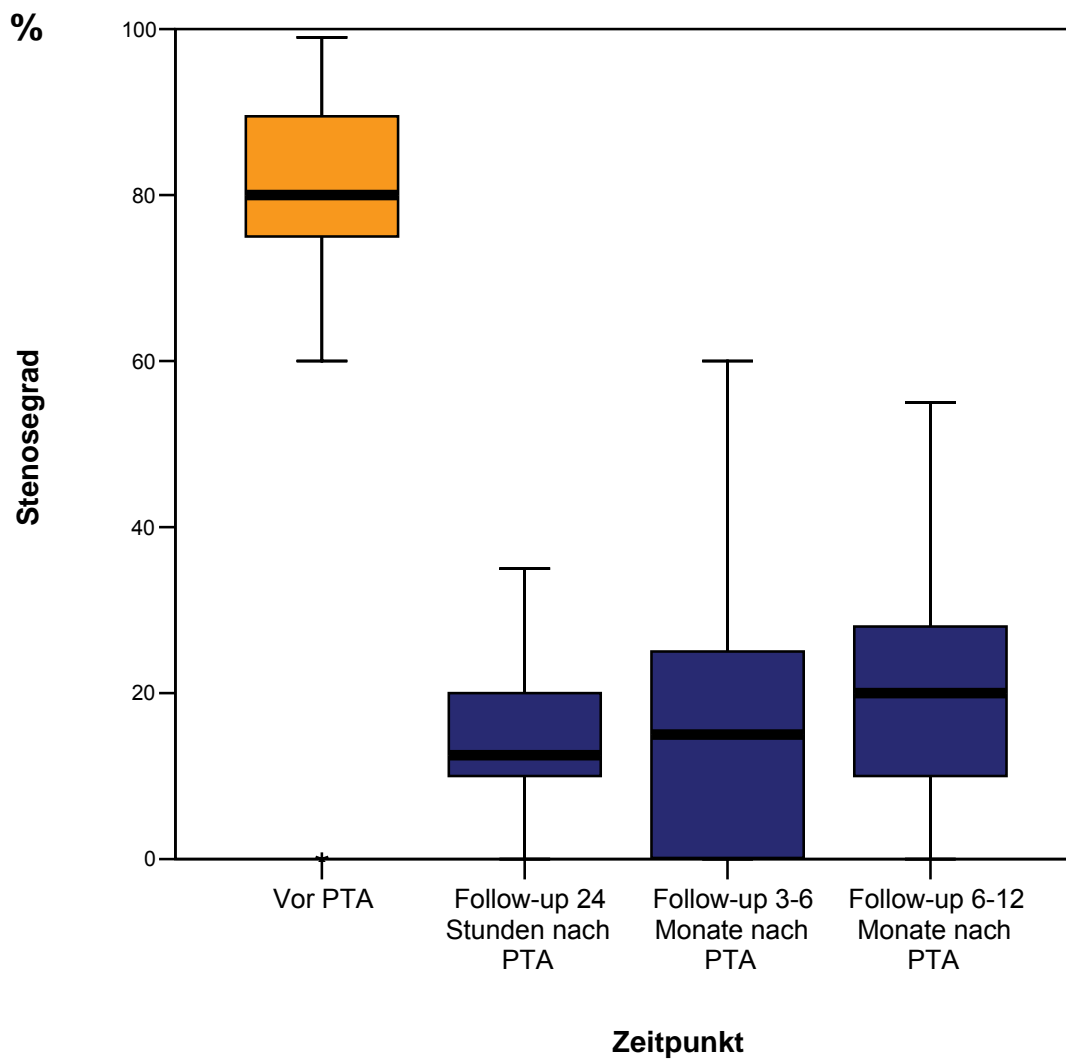


Abbildung 3.6: Histogramm der Verteilung der Stenosegrade (flächenbezogen) in der Kontrolle nach 6-12 Monaten

Nach 12 Monaten bleibt die Verteilung, die Größe und die Anzahl der Rezidivstenosen im Vergleich zur Untersuchung nach 3-6 Monaten weitgehend konstant. Es kamen keine weiteren flächenbezogene Rezidivstenosen $\geq 50\%$ hinzu.



3.7: Boxplot der Stenosegrade vor Carotis-PTA (diameterbezogen, orange markiert) und in den weiteren Kontrollen (flächenbezogen, blau markiert)

Stenosegrad	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std. Abweichung
Vor PTA	174	0	99	80,18	10,968
Follow-up 24h nach PTA	174	0	40	14,10	8,820
Follow-up 3-6 Monate nach PTA	170	0	70	17,25	16,445
Follow-up 6-12 Monate nach PTA	170	0	70	19,75	14,537

Tabelle 3.2: Stenosegrade vor PTA und in den weiteren Kontrollen

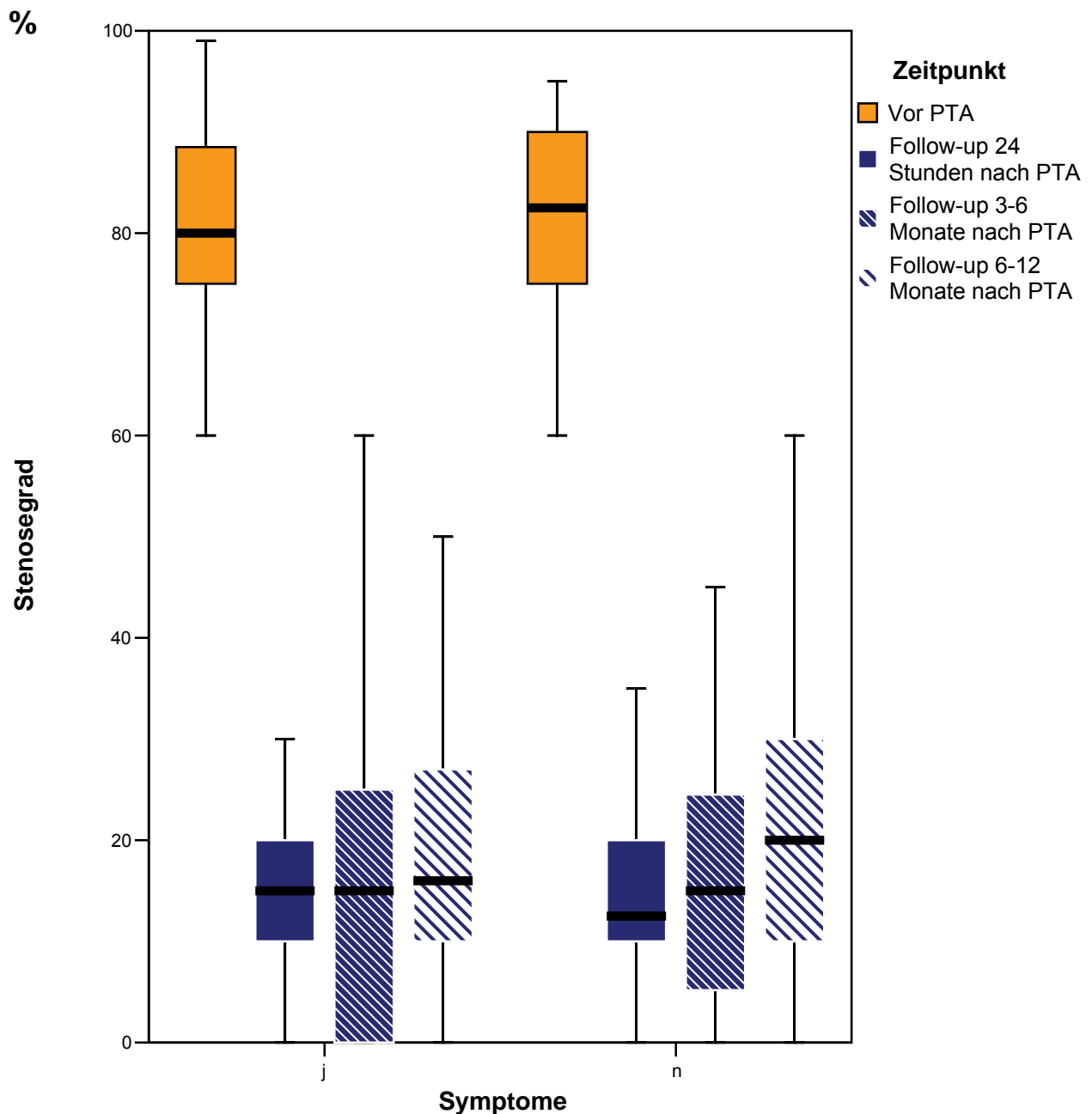


Abbildung 3.8: Boxplot der Stenosegrade vor PTA (diameterbezogen, orange markiert) und in den weiteren Kontrollen (flächenbezogen, blau markiert) bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

Es wurde bei Aufschlüsselung zwischen der präinterventionell symptomatischen Gruppe und der präinterventionell asymptomatischen Gruppe im Verlauf kein signifikanter Unterschied beim Absolutwert der Rezidivstenose festgestellt.

Stenosegrad	Symptome	N	Mittelwert	Std. Abweichung	Std. Fehler Mittel
Vor PTA	j	103	79,57	9,727	,958
	n	71	81,06	12,574	1,492
Follow-up 24h	j	103	14,16	8,387	,826
	n	71	14,01	9,473	1,124
Follow-up 3-6 Monate	j	100	16,80	17,144	1,714
	n	70	17,88	15,491	1,852
Follow-up 6-12 Monate	j	99	19,60	15,198	1,527
	n	71	19,96	13,667	1,622

Tabelle:3.3.: Stenosegrade vor PTA und in den weiteren Kontrollen bei symptomatischen versus symptomatischen Patienten

3.2.3. Bezug klinischer Parameter zur neurologischen Symptomatik vor PTA

Eine symptomatische Carotisstenose wurde statistisch signifikant häufiger bei Patienten beobachtet, bei denen gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit bekannt war ($\chi^2=6,041$ df=1; p=0,014). Siehe Tabelle 3.4.

Eine arterielle Hypertonie war statistisch signifikant mit dem Auftreten einer symptomatischen Carotisstenose verbunden ($\chi^2=3,956$; df=1; p=0,047). Siehe Tabelle 3.5.

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer Hyperlipoproteinämie waren ohne solche statistische Bedeutung ($\chi^2=0,025$; df=1; p=0,876) für eine symptomatische Carotisstenose ($\chi^2=0,333$; df=1; p=0,564)) Tabellen 3.6 und 3.7. Auch Nikotinabusus ($\chi^2=0,257$; df=1; p=0,612) Tabelle 3.8 und PAVK ($\chi^2=0,576$; df=1; p=0,448) Tabelle 3.9 waren nicht mit dem Vorhandensein einer symptomatischen Carotisstenose korreliert. Thrombusnachweis in der Carotisstenose ($\chi^2=0,084$; df=1; p=0,772) Tabelle 3.10, Kalzifikation ($\chi^2=0,045$; df=1; p=0,832) Tabelle 3.11 und Ulcerationen ($\chi^2=0,489$; df=1; p=0,484) Tabelle 3.12 waren nicht mit einer erhöhten Rezidivneigung vergesellschaftet. Dasselbe gilt für eine vorausgegangene Endarterektomie ($\chi^2=2,423$; df=1; p=0,120) Tabelle 3.13, für eine initial progrediente Stenose ($\chi^2=0,347$; df=1; p=0,411) Tabelle 3.14 und für das Vorhandensein eines kontralateralen Verschluss bzw. kontralaterale Carotisstenose ($\chi^2=0,364$; df=1; p=0,546) Tabelle 3.15 und Tabelle 3.16.

3. Ergebnisse

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der einzelnen Begleiterkrankungen bei präinterventionell neurologisch symptomatischen und asymptomatischen Patienten

	Koronare Herzkrankheit				gesamt	
	nein		ja		n	%
	n	%	n	%		
Asymptomatisch	30	17	41	24	71	41
Symptomatisch	63	36	40	23	103	59
Gesamt	93	53	81	47	174	100

Tabelle 3.4: KHK bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Arterielle Hypertonie				gesamt	
	nein		ja		n	%
	n	%	n	%		
Asymptomatisch	28	16	43	25	71	41
Symptomatisch	26	16	77	43	103	59
Gesamt	54	32	120	68	174	100

Tabelle 3.5: Arteriellen Hypertonie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Diabetes mellitus				gesamt	
	nein		ja		n	%
	n	%	n	%		
Asymptomatisch	51	30	20	11	71	40
Symptomatisch	78	45,5	25	14,5	103	60
Gesamt	129	75	45	25	174	100

Tabelle 3.6: Diabetes mellitus bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten

3. Ergebnisse

	Hyperlipoproteinämie				gesamt	
	nein		ja			
	n	%	n	%	n	%
Asymptomatisch	24	13	47	27	71	40
Symptomatisch	36	21	67	39	103	60
Gesamt	60	34	114	66	174	100

Tabelle 3.7: Hyperlipoproteinämie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Nikotinabusus				gesamt	
	nein		ja			
	n	%	n	%	n	%
Asymptomatisch	61	35	10	5	71	40
Symptomatisch	84	49	19	11	103	60
Gesamt	145	84	29	16	174	100

Tabelle 3.8: Verteilung des Nikotinabusus bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Periphere arterielle Verschlusskrankheit				gesamt	
	nein		ja			
	n	%	n	%	n	%
Asymptomatisch	60	34	11	6	71	40
Symptomatisch	84	48	19	12	103	60
Gesamt	144	82	30	18	174	100

Tabelle 3.9: pAVK bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Stenose mit Thrombus				gesamt	
	nein		ja			
	n	%	n	%	n	%
Asymptomatisch	70	41	1	0,5	71	40
Symptomatisch	98	57	2	1,5	103	60
Gesamt	168	98	3	2	174	100

Tabelle 3.10: Stenose mit Thrombus bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

3. Ergebnisse

	Stenose mit Kalk				gesamt	
	nein n	%	ja n	%	n	%
Asymptomatisch	50	30,5	21	11,5	71	40
Symptomatisch	66	38,5	35	19,5	103	60
Gesamt	116	69	56	31	174	100

Tabelle 3.11: Stenose mit Kalk bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Stenose mit Ulcus in der Plaque				gesamt	
	nein n	%	ja n	%	n	%
Asymptomatisch	56	33	15	8	71	41
Symptomatisch	81	47	20	12	101	59
Gesamt	137	80	35	20	172	100

Tabelle 3.12: Stenose mit Ulcus in der Plaque bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Z.n. Carotisendarterektomie				gesamt	
	nein n	%	ja n	%	n	%
Asymptomatisch	64	37	7	4	71	41
Symptomatisch	97	57	4	2	101	59
Gesamt	161	94	11	6	172	100

Tabelle 3.13: Stattgehabten Carotisendarterektomie bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Progrediente Stenose				gesamt	
	nein n	%	ja n	%	n	%
Asymptomatisch	59	34	12	7	71	41
Symptomatisch	89	52	12	7	101	59
Gesamt	148	86	24	14	172	100

Tabelle 3.14: Progrediente Stenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Kontralateraler Verschuß				gesamt	
	nein		ja		n	%
	n	%	n	%		
Asymptomatisch	64	37	10	6	74	43
Symptomatisch	100	57	0	0	100	57
Gesamt	164	94	10	6	174	100

Tabelle 3.15: Kontralateraler Verschuß bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

	Kontralaterale Stenose				gesamt	
	nein		ja		n	%
	n	%	n	%		
Asymptomatisch	45	26	26	15	71	41
Symptomatisch	60	35	42	24	102	59
Gesamt	106	61	68	39	173	100

Tabelle 3.16: Kontralaterale Stenose bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

3.3. Dopplersonographische Ergebnisse

Dopplersonographisch fiel bei 22 der 178 eingeschlossenen Patienten im Verlauf eine relativ hohe systolische Flussgeschwindigkeit von mehr als 120 cm/sec in der mit Stent versorgten Arterie auf. Diese hohen Geschwindigkeiten korrelierten jedoch nicht mit den im B-Flow gefundenen Ergebnissen. Nur 5 von diesen 22 Patienten hatten eine signifikante flächenbezogene Rezidivstenose $\geq 50\%$. Sechs der elf Patienten mit

binärer Rezidivstenose $\geq 50\%$ bezogen auf die Fläche wurden nur durch B-Flow, nicht aber durch Dopplerkriterien erfaßt.

3.4. Komplikationen

3.4.1. Perinterventionelle und postinterventionelle Komplikationen mit und ohne cerebrale Protektion:

n = 242 (davon 64 ohne cerebrale Protektion)

Major Stroke	4
Hirnblutung	1
Minor Stroke	4
PRIND	3
TIA	6
AMI	1
Lungenembolie (nicht fulminant)	1
Subakute Stentthrombose (asymptomatisch)	1

Tabelle 3.17: Peri- und postinterventionelle Komplikationen mit und ohne cerebrale Protektion.

3.4.2. Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Carotis-PTA mit Stentimplantation und cerebraler Protektion

N= 178

Tod (fataler Myokardinfarkt)	0,56%
Schlaganfall	1,7%
PRIND	1,1%
TIA	0,56%
Tod und Schlaganfall	2,26%
Tod und neurol. Defizite	3,9%

Tabelle 3.18: Peri- und postinterventionelle Komplikationen mit cerebraler Protektion

3. Ergebnisse

3.4.3. Peri- und postinterventionelle Komplikationen bei Carotis-PTA mit Stentimplantation und cerebraler Protektion bei symptomatischen und asymptomatischen

Ereignisse	symptomatische Patienten	asymptomatische Patienten
Tod	1	0
Major Stroke	2	0
Minor Stroke	0	0
PRIND	1	1
Tod und Major Stroke	3,5%	0

Tabelle 3.19: Peri- und Postinterventionelle Komplikationen bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten mit prozedurbedingten Komplikationen betrug 82 Jahre, das Alter der Patienten ohne prozedurbedingte Komplikationen dagegen 68 Jahre.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode und Limitation der Studie

In der vorliegenden retrospektiven klinischen Studie wurden 178 Patienten (103 Patienten waren neurologisch symptomatisch, 75 Patienten waren neurologisch asymptomatisch) mit einer hochgradigen Carotis-interna-Stenose einer Carotis-PTA mit Stentimplantation unter Verwendung eines cerebralen Protektionssystems unterzogen. Der Stenosegrad wurde prä- und postinterventionell mittels Dopplersonographie und mit B-Flow-Technik bestimmt. Die Patienten wurden vor und nach der Intervention neurologisch untersucht. Alle Patienten, die peri- oder postinterventionell eine neurologische Komplikation entwickelt haben, wurden neurologisch sowohl von dem Interventionalisten unserer Klinik als auch von einem Facharzt der Neurologie untersucht.

Während die neurologische Beurteilung der Patienten präinterventionell zum überwiegenden Teil von Fachärzten für Neurologie erfolgte (Zuweiser, Konsiliare), oblag die peri und postinterventielle Beurteilung dem Interventionalisten (dem Kardiologen). Ein möglicher Kritikpunkt, der sich aus dem genannten Vorgehen ergibt, ist, dass die Inzidenz peri- und postinterventioneller Komplikationen hierdurch potentiell unterschätzt werden könnte, da ein Facharzt für Neurologie mit vermeintlich höherer Sensitivität neurologische Defizite erfasst hätte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten in größeren Registern oder Studien mit hoher Nachbeobachtungsrage und Kontrollgruppe überprüft und verifiziert werden. Dies gilt insbesondere für die unterschiedliche Rezidivstenoseneigung zwischen neurologisch symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Limitation unserer Arbeit ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Somit können wir unsere Ergebnisse nur mit Daten aus der Literatur vergleichen.

Ein zusätzliches mögliches Problem unserer Studie ist die kleine Patientenzahl, die mögliche statistische Zusammenhänge nicht oder noch nicht erkennen lassen könnte. Eine weitere Schwierigkeit haben wir mit vielen anderen Studien gemeinsam. Die technische Entwicklung auf dem Gebiet der Angioplastie mit Stentimplantation machte in den vergangenen Jahren rasante Fortschritte, ein Ende dieser Entwicklung ist nicht abzusehen.

Während unserer Untersuchungsserie wurden neu entwickelte Stents mit innovativen Materialeigenschaften eingeführt und unterschiedliche Protektionssysteme wurden von der Industrie zu Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse stellen eine Kohortenbeobachtung unter sich verbessernden Untersuchungsbedingungen dar, die in der Gesamtheit die heutigen Möglichkeiten der Stentangioplastie nicht widerspiegeln. So gab auch die erste, im Jahre 2001 publizierte, randomisierte Vergleichstudie CAVATAS den technischen Stand der Carotisangioplastie zwischen 1992 und 1997 wieder, in der nur in 22% der Fälle ein Stent implantiert wurde und zerebrale Protektionssysteme überhaupt nicht zur Verfügung standen (CAVATAS, 2001).

Der Nachweis einer Rezidivstenose erfolgt am besten nichtinvasiv. Eine primäre invasive Diagnostik ist wegen der nicht unerheblichen Komplikationsrate nicht angemessen. Eine kernspintomographische Untersuchung ist kostspielig. Eine computertomographische Untersuchung ist wegen der stentbedingten Artefaktüberlagerung nicht zweckmäßig. Die Sonographie bietet verschiedene technische Möglichkeiten und ist als Methode der Wahl anzusehen. Die B-Flow-Technik ist dabei der farbkodierten Sonographie und der Dopplertechnik überlegen. Die farbkodierte Sonographie unterschätzt einerseits durch den Blooming-Effekt (Überzeichnung des wahren Gefäßlumens) den Stenosegrad, andererseits wurden dopplersonographisch in unserer Beobachtung bei 10 % der Patienten falsch positive Befunde erhoben. Mögliche Gründe für diese zu hoch gemessenen Geschwindigkeiten könnten in der veränderten Hämodynamik aufgrund der unregelmäßigen Stentoberfläche und der daraus resultierenden Turbulenzen sein. Dieser Befund ist auch in der Literatur beschrieben. Von 119 Patienten nach Carotis-PTA und Stentimplantation wurden dopplersonographisch bei 18 Patienten Flussgeschwindigkeiten > 125 cm/sec. festgestellt. Die zu erwartende Stenose $> 50\%$ konnte aber angiographisch nicht bestätigt werden.

Es zeigte sich lediglich bei einem Patienten eine signifikante Stenose von 60% (Robbin et al., 1997). Ähnliche dopplersonographische Beobachtungen machten auch Roubin und seine Mitarbeiter. Die Patienten, die hohe dopplersonographische systolische Flußgeschwindigkeiten aufwiesen, wurden angiographisch untersucht. Die

angiographische Kontrolle bestätigte nicht die erwartete Rezidivstenose (Roubin GS et al., 2006).

Durch das Überstenten der Arteria carotis externa kann es ebenfalls zu einer dopplersonographisch erhöhten Flußgeschwindigkeit in der behandelten Arteria carotis interna kommen. Möglicherweise kann auch die Wahl eines im Vergleich zum behandelten Gefäß kleinlumigen Stents zu einer relativen Stenose der Arteria carotis interna und damit verbunden zu hohen Flußgeschwindigkeiten führen (Robbin et al., 1997).

Aus diesen Gründen wurde eine Neudefinition der dopplersonographischen velozimetrischen Kriterien zur Erfassung von hämodynamisch relevanten Rezidivstenosen nach Stentimplantation mit einem Grenzwert von 300 m/sec vorgeschlagen (Lal et al., 2004, Levy et al., 2005).

Andererseits wurde geschlussfolgert, dass zusätzlich neue bildgebende Methoden wie das B-Flow-Verfahren zur Bestimmung der Rezidivstenose herangezogen werden sollten.

Die Separation des Blutflusses dicht aneinanderliegender Gefäße richtungsgleichem oder -verschiedenem Blutfluss- gelingt mittels B-Flow besser als im farbkodierten Doppler oder Power-Doppler: Durch das Fehlen des Aliasing und der Gefäßwandüberschreitung (sog. Color blooming) lassen sich lokale Stenosen in ihrer wahren Ausdehnung besser abschätzen.

Dies gilt für die Lumenreduktion sowohl in der Quer- als auch in der Längsausdehnung. Das durchströmte Restlumen gerade bei längerstreckigen peripheren arteriellen Stenosen lässt sich in der B-Flow-Technik während der Systole gut abgrenzen. Ein Vorteil des B-Flow-Verfahrens besteht dabei in der Gleichzeitigkeit des Entstehens von Bewegungs- und Gewebeinformation. Damit entfallen Artefakte, die durch eine zeitversetzte Überlagerung von Farb- und B-Bild-Informationen entstehen können.

Das B-Flow-Verfahren erfasst auch die Morphologie der Stenose. Die Plaque ist meist exzentrisch angeordnet und das Residuallumen daher nicht zirkulär. Die Bestimmung der Flächenstenose im Querschnitt mittels B-Flow Verfahren wird diesem Umstand besser gerecht als die Bestimmung der Diameterstenose. Zur Erfassung der Flächenstenose wird das engste durchflossene Lumen ins Verhältnis zum

poststenotischen Referenzsegment gesetzt. Andererseits kann ebenso die Diameterstenose als kleinster luminaler Durchmesser bestimmt werden, um so der Angiographie als Gold-Standard zu entsprechen.

Eine Obergrenze für die Detektion hoher stenosebedingter Geschwindigkeiten entfällt beim B-Flow-Verfahren (Weskott, 2000).

Bei ausgeprägten Verkalkungen ist die Bildgebung durch B-Flow eingeschränkt. Dies war bei 2 Patienten in unserem Kollektiv der Fall, so dass allein auf dopplersonographische Informationen zurückgegriffen werden musste.

CDI	B-Flow
Aliasing (Flußcharakter)	Kein Aliasing
Geringe räumliche Auflösung	Hohe räumliche Auflösung
Nur hohe oder geringe Geschwindigkeiten	Hohe und niedrige Geschwindigkeiten
Hohe Eindringtiefe	Relativ niedrige Eindringtiefe (keine Frequenzwahl)
Quantitative Daten	Keine quantitativen Daten
Gefäßwandüberschreibung	Keine Gefäßüberschreibung
Niedrige Bildwiederholungsrate (frame rate)	4x höhere Bildwiederholungsrate (frame rate)
Flussrichtung leicht erkennbar	Flussrichtung erschwert erkennbar

Tabelle 4.1: Vor- und Nachteile der sonographischen Untersuchungsmethoden bei der Erfassung von Carotis-Stenosen (Weskott, 2000).

4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die Behandlung hochgradiger Carotis-Stenosen durch Kathetertechnik unter Verwendung von selbstexpandierenden Stents und Protektionssystemen hat sich neben der Carotis-Endarterektomie als gleichwertige therapeutische Methode durchgesetzt. Die primäre Erfolgsrate ist hoch, die Komplikationsrate ist gering und entspricht den vorgegebenen Richtlinien. Dies gilt auch für das in dieser Arbeit vorgestellte Patientenkollektiv. Unsere prozedurale Erfolgsrate betrug 98,9 %. Bei 2 Patienten war eine Sondierung des Gefäßes aus anatomischen Gründen nicht möglich.

Wir fanden bei Patienten, die eine percutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation unter cerebraler Protektion erhalten haben, eine kombinierte Komplikationsrate (Tod und Major Stroke) von 3,5% bei symptomatischen und 0% bei asymptomatischen Patienten.

Häufige im Rahmen der Carotis-PTA und Stentimplantation beobachtete Komplikationen sind arterioarterielle Embolien. Sie können bei der Angiographie selbst, bei der Passage der Stenose mit Führungsdraht, Ballon, Stent oder Protektionssystem, sowie bei Vor- und Nachdilatation der Stenose bzw. des Stents und letztlich beim Bergen des Protektionssystems auftreten. Am häufigsten ereignen sich dabei Transitorisch Ischämische Attacken und Prolongierte Reversible Neurologische Defizite. In der Literatur werden jedoch auch in wechselnder Häufigkeit Major Stroke und Minor Stroke beschrieben (Roubin et al., 2001, Wholey et al., 2003, Diethrich et al., 2001).

Komplikationen	Roubin Einzelzentrum N=815	Wholey Register N=12392	Diethrich Randomisierte Studie N=50	Siloah Einzelzentrum N=178
TIA	k.A.	2,14%	6,0%	0,56%
Minor Stroke	5,0%	1,2%	k.A.	1,1%
Major Stroke	1,0%	0,64%	12%	1,7%
ICB	k.A.	k.A.	0,0%	0,56%
Tod	1,4%	0,64%	4,0%	0,56%

Tabelle 4.2: Periinterventionelle Komplikationsrate im Vergleich zu anderen Zentren

Im Vergleich dazu stellen sich unsere eigenen Ergebnisse günstiger dar.

In Registern ist die Komplikationsrate allerdings geringer als in prospektiven Studien. Sie ist ebenfalls abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Auswahl der behandelten Patienten. Obwohl unsere Patienten ein Kollektiv von Hochrisikopatienten bilden, war unsere Komplikationsrate auch relativ niedrig, weil die Zahl der beteiligten Interventionalisten auf ein Minimum beschränkt wurde und diese so über eine sehr hohe individuelle Erfahrung mit dieser Methode verfügen.

Zentren mit einem bisherigen Interventionsaufkommen von unter 50 Angioplastien waren in den Registerdaten von Wholey (Wholey et al., 2003) von einer Komplikationsrate (Tod und Major Stroke) von 10,1% betroffen. Nach über 100 durchgeführten Interventionen sank die Komplikationsrate bereits unter 6%, bei über 300 Interventionen auf nahezu 4% (Wholey, 2002).

Mit Hilfe von Protektionssystemen kann die Komplikationsrate etwa halbiert werden. Die zur Verfügung stehenden Ballonsysteme und Filtersysteme sind jedoch noch verbesserungsfähig.

Microemboli werden mittels transkranieller Dopplersonographie in allen Phasen der PTA mit Stentimplatation nachgewiesen (Orlandi et al., 2001).

Signale von Mikroemboli werden bis zu vier Mal häufiger bei symptomatischen als bei asymptomatischen Carotisstenosen angetroffen (Georgiadis 1997).

Der Einsatz von Filterprotektionssystemen bei Carotis-PTA und Stentimplantation geht nicht, wie es zu erwarten wäre, mit einer geringeren Zahl von embolusbedingten Signalen im transkraniellen Doppler einher. Im Gegenteil wurden in einer großen prospektiven Studie mehr Signale unter Einsatz der Protektionssysteme gefunden, wenngleich dies klinisch nicht der Fall war (Vos et al., 2005).

Dies relativiert die Bedeutung der transkraniellen Doppleruntersuchung, zumal ein Unterschied in klinischen Ereignissen nicht gefunden wurde.

Wichtig erscheint der Einsatz dieser Methode noch während der Einarbeitungszeit der Dilatierenden. Ist jedoch eine ausreichende Erfahrung mit der Methode entstanden, so kann die transkranielle Doppleruntersuchung zur Erfassung von Mikroemboli während des Eingriffs wieder verlassen werden und dient dann nur noch zur Beurteilung des intrakraniellen Kollateralkreislaufs vor dem Eingriff.

Intrakranielle Blutungen und das so genannte Hyperperfusionssyndrom kommen sowohl bei der operativen Methode, als auch bei der PTA mit Stentimplantation vor. Die Inzidenz des Hyperperfusionssyndroms wird mit etwa 1% angegeben. Die Mehrzahl erleidet eine intrazerebrale Blutung, die meist fatale Folgen hat. Prädisponiert sind Patienten mit kontralateraler Stenose oder passagerem Verschluss ipsilateral. In unserem Patientenkollektiv wurde ein schwerer Schlaganfall durch eine solche Hirnblutung ausgelöst (Abou-Chebl et al., 2004, Ouriel K et al., 1999, Schooser et al., 1997, Pilz et al., 2006).

Das Überstenten der A.carotis externa hat nach unseren Erfahrungen und nach Angaben aus dem weltweiten Register weder initial noch langfristig neurologische Auswirkungen (Wholey et al., 2000).

Luftembolien und Verschleppung von Thromben über Katheter oder Schleuse müssen gewissenhaft vermeiden werden. Fluss behindernde Dissektionen der A.carotis communis oder der A.carotis interna sind unter Anwendung sorgfältiger Kathetertechnik seltene Komplikationen. Bei stark gewundener A.carotis interna kann es durch den implantierten Stent mit Begradigung des Gefäßes zur Ausbildung einer Knickbildung weiter distal kommen. Das Herzinfarktrisiko ist auch bei bestehender KHK gegenüber der Carotisendarterektomie sehr niedrig und wird mit 0,2% angegeben (Mendelssohn, 2000). In unserem eigenen Patientenkollektiv beträgt das Herzinfarktrisiko 0,56%.

Das Risiko einer Lungenembolie oder einer arteriellen Gefäßkomplikaion am femoralen Zugang dürfte dem der PTCA entsprechen.

Rezidivstenosen stellen ein Problem sowohl bei Carotisendarterektomie, als auch bei PTA mit Stentimplantation dar. Bei der Stentimplantation spielen entzündliche Veränderungen eine Rolle (Schillinger et al., 2003, Toma et al., 2003).

Es wird aber auch ein Einfluß auf die Genexpression der glatten Muskelzellen diskutiert (Zhang et al., 2002).

Im weltweiten Register der Carotis-PTA mit Stenting traten Rezidivstenosen nach einem Jahr in 2,7% der Fälle, nach zwei Jahren in 2,6% und bei Nachbeobachtung nach drei Jahren in 2,4% auf (Wholey et al., 2003).

Diese Zahlen werden in mehreren Verlaufsbeobachtungen bestätigt. In der Studie von Chakhtoura et al. lag die Rezidivstenoserate nach drei Jahren bei 8% (Chakhtoura et al, 2001).

In unserem Kollektiv lag die diameterbezogene Rezidivstenoserate (> 50%) bei 0,57% bei hoher Nachbeobachtungsrate von 97%.

In einer kleineren Serie von 217 Patienten traten allerdings Rezidivstenosen (d.h. über 50% Diameterstenose) in 14% nach einem Tag, in 16% nach 3 Monaten, in 18% nach 12 Monaten und in 21% nach 24 Monaten auf. Nur 4 d.h. 1,8% der Rezidivstenosen waren symptomatisch. Einzige signifikant mit einer Rezidivstenose verknüpfte Variable war mangelnde proximale Stentapposition, $p < 0,05$. Auf Grund des hohen Anteils früher Rezidivstenosen ist in dieser Studie ein Problem bei der Implantationsmethodik zu diskutieren (Christiaans et al., 2003).

Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien sind begrenzt. In der CAVATAS-Studie traten Rezidivstenosen in der operativen Therapiegruppe in 4% der Fälle auf, hingegen in der katheterinterventionellen Gruppe bei 14 %, $p < 0,001$. Es wurde aber im PTA-Arm dieser Studie nur in 22% Stents verwendet. In der SAPPHIRE-Studie wurden nach einem Jahr in der operativen Therapiegruppe 31% Rezidivstenosen über 50% beobachtet, in der katheterinterventionellen, durchweg gestenteten Gruppe bei ca. 20% (CAVATAS, 2001, Yadav et al., 2004).

Die Rezidivstenoserate war in unserer Beobachtung noch weit niedriger. Letzteres hängt auch mit der Tatsache zusammen, dass in unserem Register eine außerordentlich hohe Nachbeobachtungsrate mit Erfassung auch aller klinisch unauffälligen Patienten zu verzeichnen ist.

Die vorgelegte Arbeit soll zur Klärung beitragen, welche Faktoren zur Ausbildung einer Rezidivstenose führen.

Eine überraschende und in der Literatur bisher nicht beschriebene, signifikante Verknüpfung besteht in unserem Patientenkollektiv zwischen einer vorbestehenden neurologischen Symptomatik und dem Auftreten einer Rezidivstenose, ($p=0,027$). Dieses Ergebnis wird deutlich, wenn die binäre Restenoserate mit einem Grenzwert von 50% für die Diameterstenose und die Flächenstenose herangezogen wird. Die binäre Restenoserate wird üblicherweise zur Verlaufsbeurteilung nach kathetertechnischen Eingriffen eingesetzt.

Allerdings lässt sich bezogen auf den absoluten, rezidivbedingten Verlust des Lumens im Stentsegment kein Unterschied zwischen zuvor symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten erkennen. Dies hängt mit der ausgesprochen niedrigen Restenoserate zusammen, die in unserer Verlaufsbeobachtung gefunden wurde. Möglicherweise gibt es aber unter den neurologisch symptomatischen Patienten eine besonders gefährdete Subgruppe.

Die höhere Neigung zur Ausbildung von Neointimahyperplasie und Rezidivstenosen bei symptomatischen Carotisstenosen könnte Folge einer erhöhten entzündlichen Aktivität in der behandelten atheromatösen Plaque sein. Dies sollte Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

Die Überlegung, dass dieser Befund möglicherweise durch eine zurückhaltendere Interventionstechnik bei symptomatischen Patienten mit kleineren Ballons oder niedrigeren Drücken zu erklären wäre, lässt sich aus den vorgelegten Ergebnissen nicht bestätigen.

Bei Auftreten einer Rezidivstenose nach Carotis-PTA mit Stentimplantation ist eine operative Sanierung komplikationsarm möglich, wurde jedoch bei dem nachuntersuchten Patientenkollektiv nicht durchgeführt (de Borst et al 2003). Es wurde lediglich ein Patient mit signifikanter Rezidivstenose einer Re-PTA mit Stentimplantation, die ebenfalls komplikationslos verlief, unterzogen.

4.3. Schlussfolgerung

Bei zuvor symptomatischen Patienten sollte sowohl klinisch, als auch mit sonographischen Methoden eine engmaschige Nachuntersuchung erfolgen. Diese hat zunächst nach einem Vierteljahr stattzufinden, da nach den Ergebnissen unserer Studie die Patienten, die eine Rezidivstenose entwickelt haben, schon innerhalb der ersten 3 Monaten nach PTA eine Restenose aufwiesen.

Weitere Verlaufskontrollen sind nach 6 und 12 Monaten unter entsprechender Therapie angemessen, auch wenn in unserer Beobachtung nach Ablauf eines Vierteljahrs keine weitere Progression festgestellt wurde. Aus der Literatur sind aber Rezidivstenosen beschrieben, die auch nach Ablauf des ersten Vierteljahres auftreten. Bei erneuter Symptomatik ist eine sofortige Untersuchung erforderlich.

Nach den gefundenen Ergebnissen ist eine Verlaufskontrolle nach PTA einer asymptomatischen Stenose nach einem Vierteljahr erforderlich. Weitere Verlaufskontrollen scheinen danach nicht mehr notwendig zu sein, sofern keine neurologische Symptomatik auftritt.

Bei über Achtzigjährigen sollte bei der Indikationsstellung größte Zurückhaltung geübt werden.

Die präinterventionell neurologisch symptomatischen Patienten haben eine höhere periinterventionelle Komplikationsrate. Da ein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen den Begleiterkrankungen Koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie und dem Auftreten einer symptomatischen Carotisstenose besteht, sollte vor der geplanten Intervention die Einstellung des arteriellen Hypertonus und die Behandlung der koronaren Herzkrankheit besonders streng erfolgen.

Auch wenn die Hypercholesterinämie in unserer Beobachtung keinen eigenen Risikofaktor für eine Restenose darstellte, sollte wegen der rezidivfördernden Bedeutung einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit eine intensive antiproliferative Therapie mittels CSE-Hemmern erfolgen, wie sie in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit und der Primärprophylaxe bei hohem

vaskulärem Risiko empfohlen wird. Der Nutzen der Statine ist dabei in erster Linie deren pleiotropen Effekten zuzuschreiben.

Eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern ergibt sich nach Ablauf der obligatorischen vierwöchigen Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel aus den Richtlinien zur Schlaganfallbehandlung.

Die Therapie bei asymptomatischen Carotisstenosen sollte sich nach den begleitenden vaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren richten.

In Zukunft ist entzündlichen Vorgängen und der Plaquemorphologie erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen. Dabei kommt laborchemisch das hs-CRP in Betracht.

Die sonographische Bildgebung und das hochauflösende MRT ist zum Nachweis einer Plaqueruptur geeignet (Yuan et al., 2002).

Mittels Gadolinium-Kontrastmittel und sonographische Sonovue-Kontrastmittelapplikation ist eine Differenzierung der einzelnen Strukturen wie fibröse Kappe und lipidreichen Inneres der Plaque möglich (Bruce et al., 2002).

Molecular Imaging als neues bildgebendes Verfahren verwendet aktivierbare Agentien auf zellulärer Ebene und befindet sich in der Erprobung. Molecular Imaging kann in Verbindung mit Magnetresonanztomographie, Positronenemissionstomographie, Single Photon-Emissionstomographie, nuklearmedizinischen Verfahren und Ultraschall angewendet werden (Nighoghossian et al., 2005).

Mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) kann die Plaquemorphologie genau beurteilt werden. Die Methode ist allerdings invasiv und kostspielig (Clark et al., 2004).

Die Plaquemorphologie ist auch im B-Flow zu erfassen. Erste eigene Nebenbefunde an den Carotisgefäßen bei Untersuchung mit lungengängigen Kontrastmitteln weisen darauf hin, dass die Plaqueanfärbung mit solchen Kontrastmitteln von der Plaquebeschaffenheit abhängen könnte. Die Frage wäre zu klären, ob sich Plaques bei symptomatischen Patienten von denen bei asymptomatischen Patienten in dieser Hinsicht unterscheiden. Für eine solche Indikation ist allerdings die Zulassung durch die Behörden noch nicht erteilt.

Der Einsatz selbstexpandierender, medikamentenbeschichteter Stents ist eine mögliche prophylaktische Therapieoption, wobei derartige Stents noch nicht verfügbar sind. Hier

ist aber zu bedenken, dass das mit medikamentenbeschichteten Stents vergesellschaftete prolongierte Risiko einer subakuten Stentthrombose in hirnversorgenden Gefäßen mit schwerwiegenden klinischen Ereignissen einhergehen könnte und die Restenoserate auch mit den heute eingesetzten Nitinolstents vergleichsweise gering ist.

Die systemische Gabe antiproliferativer Medikamente scheint nicht erfolgversprechend zu sein.

5. Zusammenfassung

Die percutane transluminale Angioplastie der A.carotis interna mit Stentimplantation (PTA mit Stentimplanation) ist eine etablierte interventionelle Behandlungsmethode der hochgradigen Carotisstenose. In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß klinischer Parameter auf die Rezidivstenoserate nach PTA mit Stentimplantation untersucht werden.

In der Zeit vom Juni 2000 bis April 2005 behandelten wir 178 Hochrisikopatienten mit symptomatischer bzw. asymptomatischer hochgradiger Carotis interna Stenose mittels PTA mit Stentimplantation unter Verwendung eines cerebralen Protektionssystems.

Wir führten eine Nachuntersuchung dieser 178 Patienten mit B-Flow, Dopplersonographie und B-Mode an 3 verschiedenen Zeitpunkten durch.

Die ersten Untersuchungen wurden 24 h nach der Intervention, die nächsten 3 bis 6 Monate und 6 bis 12 Monaten nach Carotis-PTA mit Stentimplantation vorgenommen. Es wurde die Diameter- und die lokale Flächenstenose mittels B-Flow berechnet. Das minimale Lumen wurde mit dem distalen Referenzsegment verglichen und der Grad der Rezidivstenose bestimmt.

Von 178 Patienten hatten 11 Patienten eine flächenbezogene Rezidivstenose, die größer bzw. gleich 50% war. 10 dieser 11 Patienten waren präinterventionell neurologisch symptomatisch, ein Patient hatte vor der Carotis-PTA mit Stentimplantation keine neurologischen Symptome. 1 von den 11 Patienten entwickelte eine Rezidivstenose, die größer 70% war. Lediglich dieser Patient musste bei progredienter Rezidivstenose einer Re-PTA der A.carotis interna unterzogen werden. Keiner der Patienten mit präinterventionell asymptomatischer Carotisstenose entwickelte eine Rezidivstenose, die größer war als 70%. Alle 11 Rezidivstenosen waren neurologisch asymptomatisch. Der Unterschied der Inzidenz der Rezidivstenose zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten war statistisch signifikant ($p < 0,027$). Die Rezidivstenoserate nach einem Jahr lag insgesamt bei 6,1% bezogen auf die Flächenstenose $\geq 50\%$ und bei 0,57% bezogen auf die Flächenstenose $\geq 70\%$. Eine Flächenstenose von 70% entspricht etwa einer Diameterstenose von 50%.

Die periinterventionelle Komplikationsrate hinsichtlich TIA betrug 0,56%, für Minor Stroke 1,1%, Major Stroke 1,7%, intracranielle Blutung 0,56% und für den Tod 0,56%.

Patienten mit symptomatischer Carotisstenose hatten häufiger periinterventionelle Komplikationen. 4 Patienten mit präinterventionell symptomatischer Carotisstenose hatten während und 24h nach Carotis-PTA mit Stentimplantation Komplikationen im Sinne von Major Stroke, PRIND und Tod (fatale Myokardinfarktes). 1 Patient mit asymptomatischer Carotisstenose erlitt periinterventionell ein PRIND.

Damit ergibt sich eine periinterventionelle Komplikationsrate für Tod und Major stroke von 3,5% für Patienten mit symptomatischer Carotisstenose. Betroffen sind insbesondere sehr alte Patienten

Es konnte zudem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie und Koronare Herzkrankheit und dem Auftreten einer symptomatischen Carotisstenose festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten mit symptomatischer Carotisstenose häufiger periinterventionelle Komplikationen und häufiger Begleiterkrankungen haben. Deshalb sollte präinterventionell die medikamentöse Therapie der Begleiterkrankungen optimiert werden.

Unsere Studie zeigte einen Einfluß der präinterventionellen Symptomatik auf die Ein-Jahres-Rezidivstenoserate nach Carotis-PTA mit Stentimplantation.

Aus dieser Erkenntnis lässt sich schließen, dass der postinterventionellen Nachbeobachtung besondere Bedeutung zukommt. Die medikamentöse Sekundärprophylaxe sollte bei diesen Patienten forciert werden.

6. Literaturverzeichnis

Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting. Risk factors, prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1596-1601.

Alberts MJ, Atkinson R. Risk reduction strategies in ischemic stroke. The role of antiplatelet therapy. *Clin Drug Invest* 2004;24:245–54.

Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy [abstract]. *Stroke*. 2001;32:325. Abstract 53.

Amarenco P, Labreuche J, Lavallée, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2005;113:e85.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.

Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimag*. 2000;10:101–115.

Barnett HJ, Plum F, Walton JN, et al. Carotid endarterectomy—an expression of concern. *Stroke*. 1984;15:941–943.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North Am Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415–1425.

Bath, PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342-345

Benavente O et al. Prognosis after Transient Monocular Blindness Associated with Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2001;345:1084-1090.

Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG- CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997;28:946–950.

Bonita R, Beaglehole RI. Stroke: populations, cohorts, and clinical trials. In: Whisnant JP, ed. *Stroke Mortality*. Oxford, England: Butterworth-Heinemann, Ltd; 1993:59–79.

Boulos AS, Levy EL, Bendok BR, et al. Evolution of Neuroendovascular Intervention: A Review of Advancement in Device Technology. *Neurosurgery*. 54(2):438-453, February 2004.

Brott T, Thalinger K et al. The practice of carotid endarterectomy in a large metropolitan area. *Stroke*. 1984;15:950–955.

Bruce A, Smith W, Trout HH, et al. Carotid artery atherosclerosis; in vivo morphologic characterization with Gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging – initial results. *Radiology* 2002;223:566-573.

Bucker HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998;128:89–95.

Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387–392.

CAPRIE Steering Committee. randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

CARESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther.* 2003;10:1021-1030.

CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-1235.

CAVATAS Investigators: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 357 (2001),1729–3737.

Chakhtoura EY, Hobson RW 2nd, Goldstein J, et al. In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management. *J Vasc Surg.* 2001;33:220-225.

Choi H, Cho DH, Shin HH, et al. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J* 2004;68:297-303.

Christiaans MH, Ernst JM, Suttorp MJ, et al. Restenosis after carotid angioplasty and stenting: a follow-up study with duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:141-144.

Cipollone F, Fazio M, Mincione G, et al. Increased expression of transforming growth factor β 1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques. *Stroke* 2004;35:2253-2257.

Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, et al. Safety and utility of intravascular ultrasound-guided carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:355-362.

Collins R, Peto R, Mac Mahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, II: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990; 335:827–838.

Crisby M, Nordin- Frederiksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation , metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-933.

Crouse JR III, Byington RP, Furberg CD, et al. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trial data. *Atherosclerosis*. 1998;138:11–24.

Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, et al. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med*. 1997;157:1305–1310.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazine as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

de Borst GJ, Ackerstaff RG, Manser HW, et al. Operative management of carotid artery in-stent restenosis: first experiences and duplex follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:137-140.

DeBakey ME. Carotid endarterectomy revisited. *J Endovasc Surg*. 1996; 3:4.

Demchuk AM, Hess DC, Brass LM, et al. Is cholesterol a risk factor for stroke? Yes. *ArchNeurol*. 1999;56:1518–1520.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurosci.* 1996;143:1–13.

Diethrich, E.B.: Comparison of Carotid Stenting With and Without Cerebral Protection Versus Carotid Endarterectomy in a Single-Center Experience. Vortrag am American College of Cardiology, 50th Annual Scientific Session. Orlando, Florida, 18-21. März 2001.

Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG, et al. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet.* 1954;267:994–996.

Eastcott HH. Late thoughts and reflections on carotid reconstruction for the prevention of ischemic stroke. *J Endovasc Surg.* 1996;3:5–6.

Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-1363.

Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North Am Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999; 30:1751–1758.

Flex A, Gaetani E, Papaleo P, et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2270-2275.

Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and High-Risk Plaque. Part I: Evolving Concepts. *JACC* 2005;46:937-954.

Georgiadis D, Lindner A, Manz M, et al. Intracranial Microembolic Signals in 500 Patients With Potential Cardiac or Carotid Embolic Source and in Normal Controls. *Stroke* 1997;28:1203–1207.

Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:163-182.

Gorelick PB. Stroke Prevention Therapy Beyond Antithrombotics: Unifying Mechanisms in Ischemic Stroke Pathogenesis and Implications for Therapy. *Stroke* 2002;33:862.

Grau AJ, Boddy AW, Ducovic DA, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35:1147-1152.

Gray,WA. ARCHeR Executive Committee. The ARCHeR trials: final one year results. Presented at: American College of Cardiology Scientific Sessions; New Orleans, La; March 7, 2004.

Gueyffier F, Boissel JP, Bouillon-Buonaffini F, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*. 1997;28:2557–2562.

Hachinski VC. Cholesterol as a risk factor for stroke. *Arch Neurol*. 1999;56: 1524.

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;363:1491-1502.

Hankey et al. Impact of people with transient ischemic attack on stroke incidence and public health. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6(suppl 1):26 –33.

Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-767.

Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin agents, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313–321.

Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, et al. Reporting Standards for Carotid Artery Angioplasty and Stent Placement Stroke. 2004;35:e112–134.

Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, et al. Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. N Engl J Med. 1993;328:221-227.

Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and stroke. The Rotterdam study. Stroke 2003;34:2367-2373.

http://www.bqsqualitaetsreport.de/2003/ergebnisse/leistungsbereiche/karotis_rekonstruktion/

<http://www.gefaesschirurgie.de/upload/sub/Qualitaetssicherung/Carotis-TEADGGERgebnisse1999-2001.pdf>

Johnsen SH, Fosse E, Joakinsen O, et al. Monocyte count is a predictor of novel plaque formation. A 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline. The Tromsø Study. Stroke 2005;36:715-719.

Kastrup A, Gröschel K, Kropf H, et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. Stroke 2003;34: 813.

Kastrup A, Gröschel K, Schulz JB, et al. Clinical Predictors of Transient Ischemic Attack, Stroke or Death within 30 Days of Carotid Angioplasty and tenting. Stroke 2005;36:787.

Kluytmans et al. Long-Term Hemodynamic Effects of Carotid Endarterectomy Stroke 1998;29:1567-1572.

Kolominsky-Rabas, PL, Heuschmann PU, et al. Ätiologie, Inzidenz und Langzeitprognose des Schlaganfalls. Fortschr Neurol Psychiat 2002;70:657-662.

Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998;129:1050-1060.

Lal BK, Hobson RW 2nd, Goldstein J, Chakhtoura EV, Duran WN. Carotid artery stenting: is there a need to revise ultrasound velocity criteria? *J Vasc Surg*. 2004 Jan<, 39 (1): 58-66.

Landau WM. Is cholesterol a risk factor for stroke? No. *Arch Neurol*. 1999;56: 1521–1523

Lawes CCM. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776–785.

Levy EI, Hanel RA, Lau T, Koebbe C.J, et al. Frequency and management of recurrent stenosis after carotid artery stent implantation. *J Neurosurg*. 2005 Jan; 102 (1):29-37.

Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. for the CARESS Investigators. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection. *Circulation* 2005;111:2233-2240.

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;266:3289–3294.

Mendelsohn FO, Yadav JS (2000). *Management of Atherosclerotic Carotid Disease*, ReMedica Publishing, London.

Mendelsohn, F.O. in: *Management of Atherosclerotic Carotid Disease*. ReMedica Publishing, London, 2000.

Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 2001;32:1079–1084.

Morgan AR, Rerkasem K, Gallagher PJ, et al. Differences in matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-12 transcript levels among carotid atherosclerotic plaques with different histopathological characteristics. *Stroke* 2004;35:1310-1315.

Muuronen A. Outcome of surgical treatment of 110 patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 1984;15:959–964.

Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *Am J Roentgenol* 2005;184:295-298.

Nighoghossian N, Derex L, Douek P, et al. The vulnerable carotid artery plaque. Current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005;36:2764-2772.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.

Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpén O, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurology* 2003;60:1890-1899.

O'Donnell M. Coded excitation systems for improving the penetration of real-time phased array imaging system. *IEEE Trans. UFFC*, 1992;36:341-351.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.

Orlandi G, Fanucchi S, Fioretti C, et al. Characteristics of Cerebral Microembolism During Carotid Stenting and Angioplasty Alone. *Arch Neurol* 2001;58:1410-1413.

Ouriel K., Shortell CK, Illig KA, et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. *J. Vasc. Surg.* 1999;29:82-89.

Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL, et al. Expanding Indications for Statins in Cerebral Ischemia: A Quantitative Study. *Arch Neurol* 2005;62:67-72.

Pilz G et al. Reversible cerebral hyperperfusion syndrome after stenting of the carotid artery – Two case reports. *Clin Res Cardiol* 2006;95:186-191.

Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23:1705–1711.

PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study. *JAMA* 2001;286:64-70.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–1041.

Ramee SR. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2004 September 27, 2004 - October 1, 2004, Washington, DC.

Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-238.

Ricci S, Flamini FO, Marini M, et al. The prevalence of stenosis of the internal carotid in subjects over 49: a population study. *Epidemiol Prev*. 1991;13:173–176.

Ridker PM, Cook NR, Lee I, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *NEJM* 2005;352:1293-1304.

Robbin ML, Lockhart ME, Weber TM, et al. Carotid artery stents: early and intermediate follow-up with Doppler US. *Radiology* 1997;205:749-756.

Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke*. 1999;30:736–743.

Ross SD, Allen IE, Connelly J, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1793–1802.

Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5513 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2300-2305.

Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, et al. Evidence of chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000;355:19-24.

Roubin GS, Brott TG, Hopkins LN, et al. CREST Investigators. Developing embolic protection for carotid stenting in the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST) [abstract]. *Circulation*. 2003;108(suppl 4):IV-687. Abstract 3124.

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;103:532–537.

Roubin GS, Iyer S, Halkin A et al. Realizing the Potential of Carotid Artery Stenting: Proposed Paradigms for Patient Selection and Procedural Technique. *Circulation* 2006;113;2021-2030.

Roubin, GS. Carotid Angioplasty free of Emboli Study. Vortrag am American College of Cardiology, 50th Annual Scientific Session. Orlando, Florida, 18-21. März 2001.

Sacco RL, Sivenius J, Diener HC, et al. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol* 2005;62:403–408.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–1009.

Sandercock P. Statins for stroke prevention. *Lancet.* 2001;357:1548–1549.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383–1389.

Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology.* 2003;227:516-521.

Schoser BG, Heesen C, Eckert B, et al.: Cerebral hyperfusion injury after percutaneous transluminal angioplastie of extracranial arteries. *J. Neurol.* 244 (1997),101-104.

Schrader J. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. *Stroke* 2005;36:1218-1226.

Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES).

Stroke 2005;36:1218-1226. Shaw DA, Venables GS, Cartlidge NE, et al. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischaemia. *J Neurol Sci.* 1984;64:45–53.

Slavish LG, Nicholas GG, Gee W, et al. Review of a community hospital experience with carotid endarterectomy. *Stroke.* 1984;15:956–959.

Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial Thrombotically Active Carotid Plaque as a Risk Factor for Ischemic Stroke *JAMA* 2004;292:1845-1852.

SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:389-395.

Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, et al. Absence of Microemboli on Transcranial Doppler Identifies Low-Risk Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis Stroke. *2005;36:2373-2378*.

The European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379–1387.

The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.

The International Carotid Stenting Study (ICSS). Ongoing Clinical Trials Session, 25th International Stroke Conference.

The National Advisory Neurological Disorders and Stroke Council. Stroke and cerebrovascular disease. National Institutes of Health Report: Bethesda, Md; 1992:26–27.

The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445–453.

Theiss W, Hermanek P, Mathias K, et al. For the German Societies of Angiology and Radiology: A Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke* 2004;35:2134.

Toma N, Matsushima S, Muraok K, et al. Histopathological findings in a human carotid artery after stent implantation: case report. *J Neurosurg*. 2003;98:199-204.

Vaughan CJ Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999;30:1969-1973.

Vos JA, Van den Berg JC, Ernst SMPG, et al. Carotid Angioplasty and Stent Placement: Comparison of Transcranial Doppler US Data and Clinical Outcome with and without Filtering Cerebral Protection Devices in 509 Patients. *Radiology* 2005;234:493-499.

Warlow C. Carotid endarterectomy: does it work? *Stroke*. 1984; 15:1068–1076.

Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197–202.

Weskott H.-P. *Ultraschall in Med* 2000;21:59-65.

White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317–326.

Wholey M, MD. Overview of carotid intervention at meeting cardiovascular revascularization therapy, CRT 2002, February 6-8, 2002, Washington DC, USA, www.tctmd.com am 31.12.02.

Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH, et al. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259–266.

Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH, et al.: Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 50 (2000),160-167. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002;296:695-698.

Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, et al. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1997; 28:133–136.

Winslow CM, Soloman DH, Chassin MR, et al. The appropriateness of carotid endarterectomy. *N Engl J Med.* 1988;318:721-727.

Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025–1029.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients (SAPPHIRE). *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.

Young B, Moore WS, Robertson JT, et al. An Analysis of Perioperative Surgical Mortality and Morbidity in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study *Stroke* 1996;27:2216-2224.

Yuan C, Zhang S, Polissar NL, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation* 2002;105:181-185.

Zahn R, Roth E, Ischinger T, et al. Carotid artery stenting in clinical practice. *Z Kardiol* 2005;94:163–172.

Zarins CK. Carotid endarterectomy: the gold standard. *J Endovasc Surg.* 1996;3:10–15.

Zhang QJ, Goddard M, Shanahanc C, et al. Differential gene expression in vascular smooth muscle cells in primary atherosclerosis and in stent stenosis in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:2030-2036.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Fürste, dessen Unterstützung und Ausführung diese Arbeit ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. med. Enz-Rüdiger von Leitner danke ich, dass ich diese Arbeit in der Medizinischen Klinik II, Krankenhaus Siloah, Klinikum Region Hannover GmbH, durchführen konnte.

Ich danke Herrn Dr. med. Hans Peter Weskott für die gute Zusammenarbeit bei der Nachuntersuchung der Patienten.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Bernhard Vaske aus dem Institut Medizinische Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Auch möchte ich an dieser Stelle meinem Mann und meiner Familie dafür danken, dass sie mich stets unterstützt und ermutigt haben, diesen Weg zu gehen.

Erklärung zur Dissertation

Ich erkläre, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Sonographische Evaluation der Langzeitergebnisse nach Carotis-PTA mit Stentimplantation bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit A.carotis interna Stenose“ in der Medizinischen Klinik II des Krankenhaus Siloah des Klinikum Region Hannover GmbH unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Enzo Rüdiger von Leitner selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Bückeburg, den

(Zehra Bastürk-Beyaz)