

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Ärztliche Direktorin: Professor Dr. U. Ernemann

**Endovaskuläre Therapie von Stenosen der Arteria Carotis
mit selbstexpandierenden Nitinol-Stents**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Michael Weiser**

**aus
Tuttlingen**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Skalej

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Lippert

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	9
1.1 Zerebrale Durchblutungsstörungen	9
1.2 Arteriosklerotische Karotisplaques.....	10
1.3 Pathomechanismen von Ischämien bei Karotisstenosen.....	11
1.4 Schlaganfallrisiko bei Karotisstenosen.....	11
1.5 Klassifikation der Karotisstenosen.....	12
1.5.1 Berechnung des Stenosegrades.....	12
1.5.1.1 Angiographische Messmethoden.....	12
1.5.1.2 Ultraschall.....	13
1.5.1.3 Magnetresonanztomographie.....	13
1.5.1.4 Computertomographische Angiographie (CTA).....	14
1.6 Therapie von Karotisstenosen.....	14
1.6.1 Operative Therapie.....	14
1.6.1.1 Historische Übersichten.....	14
1.6.1.2 Chirurgische Techniken.....	15
1.6.2 Randomisierte Studien mit signifikanten Ergebnissen.....	16
1.6.2.1 NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).....	16
1.6.2.2 ECST (European Carotid Surgery Trial).....	17
1.6.2.3 Veterans Administration Symptomatic Trial	17
1.6.2.4 ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study).....	17
1.6.2.5 Veterans Administration Asymptomatic Trial.....	18
1.6.2.6 ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial).....	18
1.6.3 Endoluminale Angioplastie von Karotisstenosen.....	19
1.6.3.1 Perkutane Transluminale Angioplastie.....	19
1.6.3.2 Stentgestützte Angioplastie (STA).....	20
1.6.3.3 Klinische Komplikationen während der stentgestützten Angioplastie	21
1.6.3.3.1 Single-Center-Studie und Übersichtsarbeit.....	21

1.6.3.3.2	CAPTURE.....	22
1.6.3.3.3	ARCHeR1-3.....	22
1.6.3.4	Angiologische Komplikationen nach stentgestützter Angioplastie.....	23
1.6.4	Vergleichsstudien PTA/STA versus TEA.....	24
1.6.4.1	Wallstent.....	24
1.6.4.2	CAVATAS-Studie.....	24
1.6.4.3	SAPPHIRE-Studie.....	25
1.6.4.4	EVA-3S.....	25
1.6.4.5	CREST.....	26
1.6.4.6	ICSS(CAVATAS 2).....	27
1.6.4.7	CARESS.....	27
1.6.4.8	SPACE.....	27
1.7	Fragestellung der Arbeit.....	28
2	PATIENTEN UND METHODEN.....	29
2.1	Patienten.....	29
2.2	Beschreibung der Klassifikation nach Sundt.....	32
2.3	Ausschlusskriterien nach ACAS.....	33
2.4	Ausschlusskriterien nach NASCET.....	35
2.5	Berechnung des Stenoseausmaßes.....	37
2.5.1	NASCET-Kriterien (NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).....	37
2.5.2	ECST-Kriterien (ECST = European Carotid Surgery Trial).....	38
2.5.3	Common Carotid Artery Method (CC); Carotis-Stenose-Index (CSI).....	40
2.5.4	Densitometrie und Planimetrie.....	41
2.6	Stents.....	42
2.6.1	Nitinol-Stents.....	42
2.6.2	Andere Stentarten.....	44
2.7	Medikation: Acetylsalicylsäure und Clopidogrel.....	45

2.8 Bildgebende Verfahren.....	46
2.8.1 Präinterventioneller Ultraschall:	
Duplex-Farbduplexsonographie.....	46
2.8.2 Angiographie.....	47
2.9 Stentimplantation.....	49
2.9.1 Vorbereitung auf den Eingriff.....	49
2.9.1.1 Heparinisierung und ACT.....	49
2.9.1.2 Neuere Thrombozyten-Aggregationshemmer.....	50
2.9.2 Eingriff.....	51
2.9.2.1 Punktion und diagnostische Angiographie.....	51
2.9.2.2 Vordilatation.....	52
2.9.2.3 Neuroprotektion.....	52
2.9.2.4 Stentimplantation.....	58
2.9.2.5 Nachdilatation.....	58
2.10 Klinische Komplikationen.....	59
2.11 Nachkontrolle.....	60
2.11.1 Kontroll-Sonographie.....	60
2.12 Statistik.....	61
3 ERGEBNISSE.....	63
3.1 Angiographische und sonographische Stenosebestimmung	63
3.2 Klinische Komplikationen peri- und 30 Tage postinterventionell	69
3.2.1 Schlaganfälle.....	69
3.2.2 TIA/PRIND.....	71
3.2.3 Gefäßkomplikationen.....	71
3.2.3.1 Komplikationen am Zugang	71
3.2.3.2 Lokale Gefäßkomplikationen am Stent... ..	73
3.2.4... Komplikationen nach Symptomatik/Asymptomatik.....	73
3.3 Auswirkungen der Patientencharakteristika auf die neurologischen Komplikationen.....	74
3.4 Auswirkungen der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die neurologischen Komplikationen.....	75

3.5 Auswirkungen der Stenosecharakteristika auf die neurologischen Komplikationen.....	76
3.6 Auswirkungen der interventionellen Faktoren auf die neurologischen Komplikationen.....	76
3.7 Auswirkungen der interventionellen Faktoren auf die Gefäßkomplikationen.....	77
3.8 Stenosegrad postinterventionell	78
3.9 Zeitlicher Verlauf	79
4 DISKUSSION.....	80
4.1 Messmethoden und technische Messverfahren.....	80
4.1.1 Messmethoden.....	81
4.1.2 Messverfahren.....	90
4.1.2.1 Magnetresonanzangiographie (MRA).....	91
4.1.2.2 Computertomographische Angiographie (CTA).....	91
4.1.2.3 Dopplersonographie und farbkodierte Duplexsonographie (FDS).....	92
4.1.3 Studienlage bei unterschiedlichen Messverfahren.....	93
4.2 Therapieverfahren.....	105
4.2.1 Operative Therapie.....	105
4.2.1.1 Studienlage und Empfehlungen bei symptomatischen Stenosen.....	106
4.2.1.2 Studienlage und Empfehlungen bei asymptomatische Stenosen.....	120
4.2.2 Interventionelle Therapie mit perkutaner transluminaler Angioplastie und Stentimplantation.....	128
4.2.2.1 Studienlage und Empfehlung zur interventionellen Therapie.....	128
4.3 Vergleich mit den eigenen Ergebnissen.....	151

5	ZUSAMMENFASSUNG	154
6	LISTE DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	159
	6.1 Abbildungen.....	159
	6.2 Tabellen.....	160
7	LITERATURVERZEICHNIS	161
8	ANHANG	174
9	DANKSAGUNGEN	177
10	CURRICULUM VITAE	178

1. Einleitung

1.1 Zerebrale Durchblutungsstörungen

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern nach Herz-/Kreislaufkrankungen und bösartigen Neubildungen.

In der Bundesrepublik Deutschland erleiden ca. 200.000 Menschen jährlich einen Schlaganfall. Ferner wird angenommen, dass etwa 800.000 unter den Folgen eines Schlaganfalls leiden. Bei etwa 80% der Schlaganfälle liegt eine zerebrale Durchblutungsstörung mit nachfolgender Ischämie zugrunde, während bei den restlichen 20% meistens intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen vorliegen.

Pathophysiologisch liegen beim ischämischen Hirninfarkt Thrombosen, arterioarterielle oder kardiale Embolien vor. Seltener Ursachen sind Dissektionen, Koagulopathien, Vaskulitiden, Vasospasmen oder immunologische Mechanismen. [1-8]

Bei etwa 20-25% der zerebralen Ischämien ist die Ursache eine Stenose oder Okklusion einer extrakraniellen hirnversorgenden Arterie. Daraus folgt, dass in Deutschland ca. 30.000 bis 40.000 der insgesamt 160.000 ischämie bedingten Schlaganfälle durch okkludierende oder embolische Läsionen aus den extrakraniellen Arterien entstehen.

Diese Zahlen spiegeln statistisch nur etwa 5% der tatsächlichen Läsionen wider, so dass mit einer Prävalenz von ca. 800.000 Patienten mit relevanten Karotisstenosen ausgegangen werden muss. [9, 10]

Für die Inzidenz liegen für Deutschland nur sehr beschränkt Daten vor. Die jährliche Häufigkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei Männern bei ungefähr 2,7% bzw. bei Frauen bei 2,1%. In der Altersgruppe der unter 45jährigen findet sich eine Häufigkeit von ca. 0,3%. Diese steigt im Alter von

45-65 Jahren auf 8% und bei über 65jährigen auf ca. 20%. Die Letalität wird auf 0-20% innerhalb der ersten Woche beziffert. Weitere 25% bleiben durch die permanenten Schäden auf Dauer pflegebedürftig. [10, 11]

1.2 Arteriosklerotische Karotisplaques

Ungefähr 25% aller zerebralen Ischämien werden vorwiegend durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Gefäße verursacht. [12] Die Bildung von arteriosklerotischen Karotisplaques wird durch die besonderen Strömungsverhältnisse an den Gefäßabzweigungen bzw. Gefäßabgängen begünstigt. Darüber hinaus sind Risikofaktoren für Arteriosklerose beschrieben, die die Bildung solcher Plaques mitverursachen. Dazu zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Zigarettenrauchen sowie eine Hyperhomozysteinämie. [13-24]

Die genaue Pathogenese der Arteriosklerose ist letztendlich nicht geklärt. Es wird aber angenommen, dass das primäre Ereignis Endothelverletzungen sind. An Stellen hoher mechanischer Beanspruchung, wie beispielsweise an Gefäßaufzweigungen, entstehen hohe Scherkräfte. Diese Scherkräfte führen zu einer Schädigung der Intima, in die Monozyten eindringen und zu Makrophagen umgewandelt werden. Zusätzlich führt die Intimaschädigung zur Adhäsion von Thrombozyten.

Die Makrophagen setzen wiederum O_2 -Radikale frei. Die O_2 -Radikale sind zum einen zellschädigend, zum anderen wird dadurch die NO-Wirkung reduziert. Das Stickstoffmonoxid sorgt für eine Hemmung der Thrombozyten- und Monozytenadhäsion sowie für eine Gefäßdilataion.

Durch die O_2 -Radikale wird das LDL (Low Density Lipoprotein) oxidativ modifiziert. Dadurch wird das Endothel geschädigt, induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und führt zusätzlich zu einer Proliferation der Gefäßmuskulatur. Andererseits phagozitieren die Makrophagen das LDL und

werden zu Schaumzellen umgewandelt, die eine extrazelluläre Matrix (Kollagen, Elastin, Proteoglykane usw.) bilden, die ihrerseits wieder zur Entstehung des Atheroms beiträgt.

Die Folgen der Plaqueeinlagerung sind die Lumeneinengung, eine Versteifung der Gefäßwand, die Bildung von Thromben sowie Blutungen in die Gefäßwand. Dies kann wiederum zu Ischämien in den nachfolgenden Organen, in diesem Fall des Gehirns, führen. [13-17]

1.3 Pathomechanismen von Ischämien bei Karotisstenosen

Es werden zwei Mechanismen für die Pathogenese der Karotisstenosen verantwortlich gemacht, beide führen zu einer zerebralen Ischämie. Am häufigsten führt die Ausschwemmung von thrombotischen Auflagerungen oder die Ablösung von Plaqueanteilen zu einer Endstrombahnembolie. [18, 19] Weitaus seltener sind höchstgradige Karotiseinengungen in Verbindung mit einer mangelnden Kollateralversorgung der Grund für einen hämodynamisch verursachten Infarkt. [20]

1.4 Schlaganfallrisiko bei Karotisstenosen

Mit zunehmendem Stenosierungsgrad steigt auch das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Bei asymptomatischen Stenosen liegt das Risiko bei einer geringgradigen Stenose (<30%) oder mittelgradigen Stenose (30-69%) bei 1-2% und entspricht damit dem der Gesamtbevölkerung. Bei hochgradigen Stenosen (70-80%) liegt das Risiko einer Ischämie bei 2%, und bei höchstgradigen Stenosen (80-99%) bei bis zu 5%. [21]

Bei Patienten mit stattgehabter zerebraler transitorischer Ischämie (TIA) oder nach erlittenem Schlaganfall liegt das Rezidivrisiko deutlich höher, ca. 10% im

ersten Monat, 15% im ersten Jahr, 5% im zweiten Jahr und etwa 2% in den darauf folgenden Jahren. Die Reduktion des Risikos ist in den Folgejahren unabhängig von der durchgeführten Therapie, ob medikamentös, operativ oder interventionell und ist wahrscheinlich auf eine Plaquestabilisierung zurück zu führen. [21-24]

1.5 Klassifikation der Karotisstenosen

Zur Darstellung und Klassifikation der Karotisstenosen stehen mehrere Methoden zur Wahl. Dazu zählen die digitale Subtraktionsangiographie, die Doppler- und Duplexsonographie und die Magnetresonanztomographie. Zahlreiche Therapie-Studien berufen sich auf die digitale Subtraktionsangiographie, die auch deshalb immer noch den Goldstandard zur Quantifizierung darstellt.

1.5.1 Berechnung des Stenosegrades

1.5.1.1 Angiographische Messmethoden

Bei der Berechnung der angiographischen Stenosegrade kamen im Wesentlichen vier Verfahren zum Einsatz. Die NASCET-Berechnung (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) wurde im Rahmen einer nordamerikanischen Multicenterstudie entwickelt. Fast zeitgleich gab es in Europa eine ähnlich angelegte Studie, die ECST-Studie (European Carotid Surgery Trial), die andere Messpunkte als Berechnungsgrundlage zur Stenosebestimmung anwandte. [21-23, 25, 26]

Etwa vier Jahre später wurde in einer Arbeitsgruppe um Bladin et al. der CSI (Karotis-Stenose-Index) entwickelt. Dieser Index beruhte auf einer Weiterentwicklung der CC-Methode (Common-Carotid). Die Methode wurde aufgrund eines 1987 in einer angiographischen Studie nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen dem Durchmesser der Arteria carotis communis und Arteria carotis interna entwickelt. [27, 28]

Die genaue Beschreibung der verschiedenen Berechnungsmethoden erfolgt im Methodenteil.

1.5.1.2 Ultraschall

Eine weitere Methode, die zur Quantifizierung der Stenose zum Einsatz kam, war die Doppler- und Duplexsonographie. Bei jedem Patienten wurde zu Beginn die Stenose vermessen, und der Patient der weiteren Diagnostik zugeführt. Alle Patienten wurden in der continuous-wave-Technik (CW) (DWL-Multidop T; 2,4 und 8 MHz-probe) untersucht, welche Aussagen über die Blutströmungsgeschwindigkeit, die Strömungsrichtung sowie Strömungsstörungen erlaubt. [29]

Als zweite Untersuchung folgte die farbkodierte Duplexsonographie (Toshiba-Powervision 6000; 6.0-11.0 MHz linear array and 5.0 MHz pulse-wave transducer, Toshiba), welche eine Aussage über das Vorhandensein, das Ausmaß der Stenose und die Morphologie der Stenose erlaubt. Dabei unterschätzt die farbkodierte Duplexsonographie den Stenosegrad im Vergleich mit den angiographischen Messungen. [30]

Huston und Moneta haben in ihren Publikationen sonographische Kriterien für das Vorliegen höhergradiger ACI-Stenosen vorgegeben und mit einer relativen Sicherheit auch nachgewiesen. [31-33]

1.5.1.3 Magnetresonanztomographie (MRA)

Eine weitere Methode zur Darstellung von Stenosen im Bereich der Karotisbifurkation ist die Magnetresonanztomographie. Hierbei wird in der Kontrastmittelbolus-Technik gearbeitet. Bei dieser Technik wird ein paramagnetisches Kontrastmittel als Bolus i.v. verabreicht. Wichtig hierbei ist eine exakte Abstimmung zwischen Injektion und Sequenzbeginn der Untersuchung, damit die zu untersuchenden Gefäße während der Passage des Bolusmaximums gemessen werden. Diese Verfahren wurden in unserer Studie allerdings nicht routinemäßig verwendet, so dass es in die Bestimmung des Stenoseausmaßes nicht miteinbezogen wurde. [34]

1.5.1.4 Computertomographische Angiographie (CTA)

Auch mit der Computertomographie ist eine Darstellung der Gefäße möglich. Hierzu wird während eines Spiral-CT ein Kontrastmittelbolus als Druckinjektion i.v. verabreicht und das Kontrastmittel wird im arteriellen und venösen Schenkel der Gefäße unter optimalen Kontrastmittelbedingungen verfolgt. Nach einer 3-D-Rekonstruktion der Daten unter Anwendung der MIP(Maximum-Intensity-Projektion) Technik entsteht dann ein plastisches Bild der zu untersuchenden Gefäße. Anders als bei der MRA ist hier das Bild frei von störenden Flussphänomenen. Es erfordert dazu allerdings die schnelle Injektion einer größeren jodhaltigen Kontrastmittelmenge. [35]

1.6 Therapie von Karotisstenosen

1.6.1 Operative Therapie

1.6.1.1 Historische Übersichten

Die erste Karotisthrombektomie bei einem Karotisverschluss wurde bereits 1953 vorgenommen. [36] Im Jahre 1954 gelang es dann Eastcott, einmalig bei einer Karotisstenose, unter Unterbindung der Blutzufuhr zum Gehirn, den Plaque operativ zu entfernen. [37]

Die erste randomisierte Studie wurde dann 1959 initiiert. Die Ergebnisse der über 1.200 Patienten umfassenden Studie wurden 1970 publiziert. Sie zeigte jedoch nur bei einer Subgruppenanalyse von 218 Patienten, welche die Operation einer symptomatischen Stenose überlebt hatten, eine Reduktion des Schlaganfallrisikos. Dem gegenüber stand das Risiko eines schweren Schlaganfalls oder eines perioperativen Todes von 11,4%. [38] Die zweite klinische Studie in England wurde wegen einer Komplikationsrate von 35% abgebrochen. [39]

In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche nicht randomisierte Studien zur operativen Therapie veröffentlicht. Hierbei lag die perioperative Schlaganfall-Rate bei rund 6% bei einer zusätzlichen Mortalität von 2%. [40] Trotzdem stieg die Zahl der operierten Karotisstenosen in den Vereinigten Staaten von Amerika von jährlich 15.000 1971 auf 107.000 im Jahre 1985 an. Das Niveau pendelte sich nach Bekanntwerden der negativen Ergebnisse der EC/IC Bypass Study [41-43] auf rund 80.000 bis zum Beginn der 90er-Jahre ein.

1.6.1.2 Chirurgische Techniken

Generell werden zwei Techniken in der Karotisendarterektomie angewendet. Zum einen wird die konventionelle Karotisthrombarterektomie (CEA), zum anderen die Eversionsendarterektomie (EEA) beschrieben. [44]

Bei der CEA wird nach Freilegung der Karotisbifurkation und Anschlingen der Halsschlagaderäste die A. carotis communis (ACC), die A. carotis interna (ACI) und die A. carotis externa (ACE) distal des Verschlusses oder der Stenose ausgeklemmt. Es erfolgt danach die Längsinzision des Karotisbulbus bis in die ACI auslaufend. Als nächstes wird optional ein Shunt von der ACC in die ACI distal des stenosierenden Plaque eingeführt, um eine zerebrale Durchblutung zu ermöglichen. Hierbei besteht ein erhöhtes Risiko einer zentralen Embolisation durch Thrombus- oder Plaquematerial. Der nächste Schritt beinhaltet die Dissektion des Plaquematerials. Anschließend wird die Arteriotomie mittels Direktnaht oder Patchplastik verschlossen. Im Falle einer Patchplastik wird darauf geachtet, dass die Patchenden einige Millimeter distal der Intimastufennaht platziert werden, um eine Nahtenge in dieser Region zu verhindern. [37]

Die Technik der EEA setzt ebenfalls die Freilegung der Karotisbifurkation voraus. Nach dem Anschlingen und Ausklemmen der ACC und der Äste wird die ACI im Ursprungsbereich am Bulbus tangential abgesetzt. Es erfolgt nun der Einstieg in die Dissektionsebene mit Umfahrung des Plaque. Dabei werden

Intima und Adventitia bis über den distalen Rand hinausevertiert. Es muss auch hierbei wieder eine genaue Inspektion der distalen Absetzstelle des Plaques erfolgen, um gegebenenfalls Debris oder Mediaflaps zu entfernen. Auch hier besteht die Möglichkeit einer intraoperativen Shunteinlage, wobei sie in den meisten Fällen erst nach der Eversion und Plaqueresektion möglich ist. [44, 45]

1.6.2 Randomisierte Studien mit signifikanten Ergebnissen

1.6.2.1 NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)

Die erste Studie, die 1991 veröffentlicht wurde, war die NASCET-Studie, die einen Nutzen der Karotisoperation zeigte.

In dieser Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 120 Tage eine ipsilaterale TIA oder einen ipsilateralen Schlaganfall erlitten hatten. Insgesamt wurden 328 Patienten mit ACI-Stenosen von >70% (nach NASCET) operiert und 331 medikamentös behandelt. Bei einer perioperativen Komplikationsquote von 5,8% gegenüber dem Schlaganfallrisiko von 3,3% der konservativ behandelten Gruppe innerhalb der ersten 30 Tage, betrug das ipsilaterale Schlaganfallrisiko in der operierten Gruppe 9,0% gegenüber 26% der medikamentös behandelten Gruppe in den folgenden 24 Monaten. Zusätzlich zeigte sich in der operativ behandelten Gruppe eine signifikante Reduktion sämtlicher Schlaganfälle beider Großhirnhemisphären und der Zahl der letalen Hirninfarkte. [25]

Eine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Stenosegrades erbrachte für Stenosen von 90-99% eine Risikoreduktion von 26,1%±8%, für Stenosen von 80-89% 17,9%±6% und für Stenosen von 70-79% 12,5%±5%. [26]

Für die Patienten mit mittleren Stenosen von 50-69% lag das 5-Jahres-Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall bei 15,7% in der operativen Gruppe und 22,2% bei der konservativen Gruppe (p=0,045). Für die Gruppe der Stenosen von <50% ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, bezüglich einer Risikoreduktion. [46]

1.6.2.2 ECST (European Carotid Surgery Trial)

Bei der ECST handelt es sich ebenfalls um eine Studie an Patienten mit einer symptomatischen extrakraniellen Stenose der Arteria carotis interna. Sie begann fast zeitgleich mit der NASCET Studie und ergab, dass operierte Patienten (n=455) mit hochgradigen Stenosen (70-99%), entsprechend der hochgradigen Stenosen nach NASCET (60-99%), innerhalb den ersten drei Jahren von einer Operation profitierten. [19] Das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall und Todesfall innerhalb der ersten drei Jahre lag in der operierten Gruppe bei 10,3% und 16,8% bei der medikamentös behandelten Gruppe (n=323). Dies ergibt eine absolute Risikoreduktion für die operative Gruppe von 6,5%. Die Reduktion des Schlaganfall-Todes-Risiko von 21,9% auf 12,3% zu 21,9% zugunsten der operativen Therapie bedeutete eine absolute Risikoreduktion 9,6%. Unter Nichtbeachtung der perioperativen Komplikation betrug das ipsilaterale Schlaganfallrisiko 2,8% zu 16,8% in der medikamentös behandelten Gruppe. In der Endanalyse zeigte sich ein deutlicher Vorteil durch die TEA für Patienten mit einer Stenose von mehr als 80%. [21]

1.6.2.3 Veterans Administration Symptomatic Trial

Die Studie wurde 1991 veröffentlicht und umfasste einen Zeitraum von Juli 1988 bis Februar 1991. Es wurden insgesamt 189 Patienten eingeschlossen, welche lediglich in Bezug auf die Reduktion von rezidivierenden TIA's einen Vorteil durch die TEA, bei einer ACI-Stenose von >70%, zeigten. Das Risiko im Zeitraum von 11,9 Monaten für TIA's und für einen Schlaganfall lag bei dieser Gruppe bei 7,9% im operativen Schenkel und bei 25,6% im konservativen, mit einer absolute Risikoreduktion von 17,7%. Die perioperative Mortalität und Morbidität lag bei 5,5%. [47]

1.6.2.4 ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study)

Zwischen Dezember 1987 und Dezember 1993 wurden 1.659 Patienten mit ACI-Stenosen (>60%) eingeschlossen. 825 Patienten kamen in den chirurgischen und 834 in den medikamentösen Schenkel des Studienprotokolls. Der mittlere Follow-up betrug 2,7 Jahre. Das perioperative Komplikationsrisiko

lag in der chirurgischen Gruppe bei 2,3%. Das geschätzte 5-Jahres-Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall oder Tod lag in der chirurgischen Gruppe bei 5,1% und in der medikamentösen Gruppe bei 11,0%, absolute Risikoreduktion von 5,9% und relative Risikoreduktion von 53%. In einer Subgruppenanalyse konnte man eine Schlaganfall-Risikoreduktion für Männer von 66% und für Frauen von 17% nachweisen. Es konnte weiterhin ein positiver Trend für junge Patienten, jedoch kein Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Schlaganfall-Risikoreduktion nachgewiesen werden. [48]

1.6.2.5 Veterans Administration Asymptomatic Trial

Diese Studie wurde in elf Zentren im Zeitraum von 1983 bis 1991 durchgeführt. Sie schloss 444 Männer mit angiographisch nachgewiesenen asymptomatischen ACI-Stenosen von > 50% ein. Es wurden 211 Patienten im chirurgischen und 233 Patienten im medikamentösen Schenkel eingeschlossen. Das mittlere Follow-up Intervall lag bei 47,9 Monaten.

Das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall oder Tod lag in der operativen Gruppe bei 8%, im Gegensatz zur medikamentösen Gruppe, die bei 20,6% lag. Das bedeutet eine absolute Risikoreduktion von 12,6%. Insgesamt gesehen bestanden aber über den gesamten Untersuchungszeitraum für Schlaganfälle und Tod keine signifikanten Unterschiede (41% zu 44%). [49]

Das OP-Risiko lag in dieser Studie mit 4,7% deutlich über dem der ACAS-Studie. [48]

1.6.2.6 ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)

Zwischen 1993 und 2003 wurden 3.120 asymptomatische Patienten mit einer sonographisch nachgewiesenen ACI-Stenose (>70%) in eine europäische, prospektive Studie eingeschlossen. Die eine Hälfte bekam die bestmögliche medikamentöse Therapie, die andere Hälfte wurde zusätzlich operativ durch eine TEA saniert.

Das Risiko der operativen Gruppe für einen Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen lag bei 3,1%. Im 5-Jahres-Beobachtungszeitraum konnte eine absolute Risikoreduktion (ARR) des Schlaganfallrisikos oder perioperativen

Tods von 5,35% (11,4% bzw. 6,4%) nachgewiesen werden. Dabei waren 50% dieser Schlaganfälle tödlich oder invalidisierend. Ohne Berücksichtigung der perioperativen Komplikationen betrug die ARR für den Endpunkt „jeder Schlaganfall“ 7,2%, für den Endpunkt „jeder Schlaganfall im (ipsi- oder kontralateralen) Karotisstromgebiet“ 6,8%. Auffallend war, dass im weiteren Verlauf durch die Operation nicht nur ipsilaterale Schlaganfälle (13 versus 62, $p < 0,0001$) sondern auch kontralaterale „carotid strokes“ verhindert wurden (11 versus 35, $p = 0,0004$).

Weitere Subgruppenanalysen erbrachten signifikante Vorteile für Männer gegenüber Frauen (ARR: 8,2 bzw. 4,1%), für Patienten < 65 Jahre und 65-74-jährige Patienten (ARR: 7,8 bzw. 7,5%), für Patienten mit einer Hypercholesterinämie >250 mg/dL und < 250 mg/dL (ARR: 11,7 bzw. 4,6%) und gleichermaßen für <80 -prozentige und >80 -prozentige Stenosen (ARR 7,4% bzw. 6,4%).[50]

1.6.3 Endoluminale Angioplastie von Karotisstenosen

1.6.3.1 Perkutane Transluminale Angioplastie

Nachdem ab 1950 Darstellungen des linken Herzens über retrograde Angiographien möglich waren, wurden im weiteren Verlauf Interventionen an Blutgefäßen durchgeführt. 1964 führte Dotter erstmals eine transluminale Dilatation einer peripheren Arterie durch. 1974/75 führte Grüntzig die erste Ballondilatation mit einem selbstgebauten PVC-Katheter, sowie 1977 die erste perkutane transluminale Katheterangiographie durch.

1979 gelang erstmals eine PTA einer Karotisstenose bei einer 32jährigen Frau mit fibromuskulärer Dysplasie. 1980 wurde erstmalig eine arteriosklerotische Stenose bei einem 64jährigen Mann durch eine PTA behandelt.

Der Vorteil der PTA liegt vor allem in der Möglichkeit, die Intervention in einer lokalen Anästhesie durchzuführen. Damit kann auch multimorbiden Patienten die belastende Vollnarkose erspart werden. [51]

Der nächste Vorteil liegt in einer Reduktion der lokalen chirurgischen Komplikationen der Halsweichteile, wie zum Beispiel Hirnnervenläsionen, Hämatome oder Wundinfektionen. [52, 53]

Ein weiterer Vorteil liegt in der deutlich kürzeren Verschlusszeit des Gefäßes während der Dilatation als bei der Okklusion durch das Abklemmen im Rahmen Karotisoperation. Resultierend besteht ein geringeres Risiko für einen hämodynamischen Schlaganfall.

Hinsichtlich von Komplikationen durch die PTA sind hauptsächlich Überdehnungen der Media, Intima und Adventitia zu nennen, welche zu einer Ruptur und Gefäßdissektion führen können. Bei Dissektionen, aber auch bei Vasospasmen besteht ein Risiko für einen Gefäßverschluss mit einer Ischämie. Die aufgerissene Intima wird innerhalb von Wochen von Neointima überdeckt. Weiterhin kann es bei arteriosklerotischen Plaques zur Ablösung von Plaqueteilen kommen, welche als Thromben zu Ischämien führen können. Diese Komplikation kann sich allerdings auch schon durch die femorale Punktion ergeben und ist damit ein Risiko, welches unabhängig von der Ballondilatation ist. Prä- und postinterventionell werden Thrombozyten-Aggregationshemmer appliziert, welche ein erhöhtes Nachblutungs- und Hämatomrisiko beinhalten. Dieses Risiko wird durch die verwendeten großlumigen Schleusen noch vergrößert.

1.6.3.2 Stentgestützte Angioplastie (STA)

Zur Reduktion des embolischen Risikos während der Dilatation und zur Reduktion der Rezidivstenoserate wurde, in Anlehnung an die kardiologischen Verfahren, die stentgestützte Angioplastie entwickelt. [54, 55]

Bei der primären stentgestützten Angioplastie wird ohne vorherige Dilatation der Stenose ein Stent eingesetzt und mit einem Ballonkatheter entfaltet. Hierbei ist es von Vorteil, dass der Stent den Plaque abdeckt und so eine Embolie oder Thrombose verhindern kann. Des Weiteren besteht im Falle einer Dissektion eine innere Schienung. Bei einer primären Angioplastie ist es jedoch notwendig, dass der Stenosedurchmesser größer als der des Stentträgers ist, um eine Passage ohne ein erhöhtes Embolierisiko zu ermöglichen. Bei

höhergradigen Stenosen von mehr als 90% ist es deshalb notwendig die Stenose vor der Stenträgerpassage mit einem kleineren Ballon vorher aufzudehnen. Bei dieser Vordilatation wird die Stenose um ca. 2-3 mm aufgeweitet, um ein Vorschieben des Stenträgers und Entfalten des Stents zu ermöglichen. In der heutigen Zeit werden nun vorwiegend selbstexpandierende Stents verwendet, so dass eine Dilatation nur erforderlich wird, wenn die Radialkraft des Stents nicht ausreicht, um den Plaque zu komprimieren. Es werden auch hier kleinere Ballonkatheter verwendet, um die Nachdilatation durchzuführen.

1.6.3.3 Klinische Komplikationen während der stentgestützten Angioplastie

1.6.3.3.1 Single-Center-Studie und Übersichtsarbeit

Die größte prospektive Studie schloss insgesamt 528 Patienten ein. Bei ihnen wurden insgesamt 604 Karotiden in insgesamt fünf Jahren behandelt. Innerhalb der ersten 30 Tage starben insgesamt acht Patienten (1,6%), sechs Patienten erlitten einen major stroke (1%) und 29 einen minor stroke (4,8%). Somit lag das Gesamtrisiko für Tod oder Schlaganfall bei 7,4%. Es gelang allerdings die 30-Tagesrate für einen minor stroke innerhalb der fünf Jahre von 7,1% auf 3,1% zu senken. Es kann hier von der Entwicklung einer Lernkurve ausgegangen werden. [56]

Bei Hochrisikopatienten gab dieselbe Arbeitsgruppe eine 30-Tage-Komplikationsrate von 4,5% an. [57]

Im Jahr 2000 wurde eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, in der 5.210 Eingriffe bei 4.757 Patienten, die in 36 Zentren weltweit therapiert wurden, untersucht wurden. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben hierbei 41 Patienten (0,86%), 134 erlitten eine TIA (2,82%), 129 Patienten einen minor stroke (2,72%) und 71 Patienten einen major stroke (1,49%).

Damit lag die 30 Tage Komplikationsrate für Tod und Schlaganfall bei 5,07%. Der technische Erfolg wurde insgesamt mit 98,4% angegeben. [58]

1.6.3.3.2 CAPTURE

In der CAPTURE-Studie wurden 2.500, meist asymptomatische Patienten (90,7%), in verschiedenen Zentren nach einem speziellen Trainingsprogramm der Firma Guidant, mit RX ACCULINK® Stents und RX ACCUNET® distalen Embolieprotektionssystemen behandelt. Die teilnehmenden Ärzte wurden in drei Erfahrungsstufen eingeteilt. Für die Stufe 1 war die Teilnahme an einer früheren Studie und mindestens mehr als fünf Karotisinterventionen mit dem Guidant-System erforderlich, Stufe 2 erforderte mehr als zehn Interventionen und Stufe 3 mehr als 25 Karotisangiographien, >10 periphere Stentimplantation und >10 Interventionen mit dem RX-System.

Als primäre Endpunkte wurden Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt innerhalb 30 Tage postinterventionell festgelegt. Ziel der Studie war es zu prüfen, ob die Karotisstentimplantation durch Ärzte mit unterschiedlichem Grad an Erfahrung sicher implantiert werden kann. In der Gruppe der symptomatischen Patienten traten bei 14,2%, bei der Gruppe der asymptomatischen Patienten bei 4,9% die primären Endpunkte ein. Das ergibt für beide Studienarme ein Eintreten der Endpunkte von 5,7%. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Erfahrungsgruppen festgestellt werden. Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass Karotisstentimplantation nach vorheriger Schulung in der täglichen Praxis mit Erfolg durchgeführt werden kann. [59]

In den letzten Ergebnissen von 3.500 erfassten Patienten, die von 353 Ärzten in 144 unterschiedlichen Kliniken der USA behandelt wurden, zeigte sich ein Erreichen der primären Endpunkte in 6,3% (95% CI: 5,5-7,1%). Hierbei zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der drei Erfahrungsstufen (5,3%, 6,0% und 7,4%; p= 0,31). [60]

1.6.3.3.3 ARCHeR 1-3

2006 wurden die Ergebnisse der ARCHeR 1-3-Studie (Acculink for Revascularization of Carotids in High Risk Patients) veröffentlicht. Bei der

ARChER-Studie handelt es sich um eine prospektive, mehrstufige, nicht randomisierte Multicenterstudie, in die 581 Hochrisikopatienten zwischen Mai 2000 und September 2003 eingeschlossen wurden. Zu den Einschlusskriterien gehörte ebenfalls eine ACI-Stenose >50% bei symptomatischen oder eine ACI-Stenose >80% bei asymptomatischen Patienten. In der ARChER-1 wurden 158 Patienten mit dem RX-AKKULINK®-Stentsystem der Fa. Guidant behandelt. Bei 8,3% der Patienten kam es innerhalb des ersten Jahres zum Eintritt eines primären Endpunktes. In der ARChER-2 und -3 Stufe kam zusätzlich das Embolieprotektionssystem RX-ACCUNET® zum Einsatz. In der ARChER-2-Studie mit 278 Patienten ereignete sich nach 30 Tagen in 8,6% und innerhalb eines Jahres in 10,2% ein primärer Endpunkt. In der ARChER-3 mit 145 Patienten, kam es innerhalb der ersten 30 Tage bei 8,3% der Patienten zur Ausbildung eines Herzinfarktes, major strokes oder zum Todesfall infolge eines dieser Ereignisse. [61]

1.6.3.4 Angiologische Komplikationen nach stentgestützter Angioplastie

Die Restenoserate wurde in mehreren Studien beobachtet, wobei der Beobachtungszeitraum von sechs bis zwölf Monaten differierte. Bei einer Studie von Wholey, welche 5.210 Prozeduren einschloss, wurde die Rezidivstenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten mit 1,99% bzw. 3,46% beziffert. [58] Zwei Jahre zuvor veröffentlichte dieselbe Studiengruppe Ergebnisse von 2.048 Patienten aus einer Subgruppenanalyse nach sechs Monaten mit einer Rezidivstenoserate von 4,8%. Das Risiko, nach sechs bis zwölf Monaten nach dem Eingriff eine zerebrale Ischämie zu erleiden, wurde hier mit 1,42% angegeben. [62]

Bei einer prospektiven Studie mit insgesamt 107 Patienten wurde nach sechs Monaten eine Restenoserate von 4,9% festgestellt. Die Patienten wurden größtenteils mittels einer Kontrollangiographie und in einem kleinen Kollektiv mit Ultraschall kontrolliert. [63]

Mathias et al. hatten 1999 799 Patienten nach PTA 488 kontrollangiographiert und dabei eine Restenoserate von 2,5% und eine Verschlussrate von 0,8% beschrieben. Bei den Restenosen waren die meisten nicht höher als 50%. [64]

1.6.4 Vergleichsstudien PTA/STA versus TEA

1.6.4.1 Wallstent

In einer von der Industrie finanzierten Studie wurden von Alberts 219 Patienten randomisiert. Die periprozedurale Komplikationsrate innerhalb zwei Tagen betrug 7,5% für die STA und 1,8% für die TEA ($p=0,055$). Die primären Endpunkte (ipsilateraler Stroke, perioperativer Tod oder Tod aus anderer Ursache) wurden nach zwölf Monaten von 12,1% der Stentpatienten und von 3,6% der TEA-Patienten erreicht ($p=0,022$). Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse vorzeitig abgebrochen. [65]

1.6.4.2 CAVATAS-Studie (Carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study)

Eine 2001 prospektiv geführte Multicenterstudie zeigte unerwartet hohe Komplikationsraten in beiden Studienarmen, so dass aus den Ergebnissen keine zuverlässigen Rückschlüsse auf den Stellenwert der stentgestützten Angioplastie gezogen werden konnten. [66]

In diese Studie wurden insgesamt 504 Patienten eingeschlossen. 253 wurden dem operativen und 251 dem interventionellen Schenkel zugeführt. Von den insgesamt 251 Patienten wurden 74% ausschließlich mit Ballondilatation und 26% mit stentgestützter Angioplastie behandelt. Die perioperative Komplikationsrate für Stroke oder Tod lag im operativen Schenkel (TEA) bei ca. 10% und im interventionellen Schenkel (PTA/STA) bei rund 9,9%. Davon erlitten bei der PTA 3,58% und bei der TEA 4,34% einen schweren Schlaganfall. Weiterhin verstarben bei der PTA 2,39% und 1,58% bei der TEA. Zusätzlich kamen im operativen Arm 8,7% Hirnnervenausfälle und 6,7% Wundhämatome als lokale Komplikationen hinzu.

Nach einem Jahr kam es zu signifikant höheren Rezidivstenosen nach PTA 14% im Gegensatz zur TEA mit 4%. Innerhalb der ersten drei Jahre zeigte sich nach Randomisierung kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Schlaganfällen oder Tod.

1.6.4.3 SAPPHIRE-Studie

SAPPHIRE (Stenting and Angioplastie with protection in patients at high risk for endarterectomy) war eine multizentrische randomisierte Studie, in der Hochrisikopatienten entweder mit STA unter Neuroprotektion oder TEA behandelt wurden. Die Studie schloss 334 Patienten ein, die keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

1. signifikante Herzerkrankung,
2. signifikante Lungenerkrankung,
3. kontralateraler ACI-Verschluss,
4. Alter >80Jahre,
5. kontralaterale Parese des N. recurrens,
6. Zustand nach Halsdissektion oder Radiatio oder
7. Rezidivstenose nach CEA.

Es traten 30 Tage postinterventionell bei der TEA 5,8% und bei der interventionell behandelten Gruppe 4,8% Schlaganfall oder Tod auf. Dieser statistisch nicht signifikante Unterschied ($p=0,36$) führte zu der Schlussfolgerung, dass die Methoden gleichwertig anzusehen seien und Hochrisikopatienten die interventionelle Therapie anzuraten sei. [50]

1.6.4.4 EVA-3S

Die EVA-3S-Studie (Endarterectomy versus Angioplastie in Patients with symptomatic severe carotid stenosis trial) lief als multizentrische, randomisierte offene Studie in Frankreich. Bei ihr wurden symptomatische Patienten mit hochgradigen Stenosen, d.h. >70% nach NASCET-Kriterien, entweder mit PTA und Stent mit oder ohne Neuroprotektionssystem oder mit Carotis-TEA behandelt. Als primäre Endpunkte wurden Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen und/oder ein ipsilateraler Schlaganfall in der Nachbeobachtungszeit (2-4 Jahre) festgelegt. 2003 wurde durch das Studien-Sicherheitskomitee die interventionelle Therapie ohne Neuroprotektion gestoppt. Es fand sich eine unerwartet hohe Rate an Schlaganfällen oder Tod in der interventionellen

Gruppe (15% bzw. 5% für major stroke/Tod). Dabei war in der Patientengruppe ohne Neuroprotektion das Risiko dreimal höher als mit Neuroprotektion. Daraus folgte der Entschluss, die Intervention ohne Neuroprotektion zu unterlassen. [67]

Die Studie wurde im September 2005 nach der Behandlung von 527 Patienten endgültig gestoppt, weil es bei 9,6 Prozent der Patienten in den ersten 30 Tagen nach der Stent-Implantation zu einem Schlaganfall oder zum Tod gekommen war. Die Rate war damit doppelt so hoch wie nach der chirurgischen Endarteriektomie, nach der 3,9% der Patienten dieses Schicksal erlitten. Auch die Rate der schweren Schlaganfälle oder Todesfälle war mit 3,4% versus 1,5% signifikant erhöht. [68]

1.6.4.5 CREST

Die CREST-Studie (Carotid revascularisation endarterektomie vs. Stenting trial) wurde 2000 als multizentrische, randomisierte und prospektive Studie begonnen und ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Die Studie schließt symptomatische Patienten mit einer Stenose >50% und asymptomatische Patienten mit einer Stenose >70% ein. Primäre Endpunkte sind wie in fast allen anderen Studien Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage nach dem Eingriff. Die Patienten wurden auch hier im interventionellen Arm mit RX ACCULINK® und RX ACCUNET®-Systemen der Fa. Guidant behandelt. Ein erstes Zwischenergebnis wurde 2004 publiziert. Bei den 749 interventionell behandelten Patienten waren 30,7% symptomatisch und 69,3% asymptomatisch. Bei den symptomatischen Patienten lag die Rate eines Schlaganfalls oder Tod bei 5,6%, bei den asymptomatischen bei 3,4%. Zudem zeigte sich eine deutliche Häufung der Schlaganfälle und der Todesfälle mit zunehmendem Alter der Patienten. Die endgültigen Ergebnisse müssen noch abgewartet werden. Die Studie dauert auch hier noch an. Im November 2007 lag die Zahl der behandelten Patienten bereits bei 1.453, und es werden weiterhin Patienten rekrutiert. [69]

1.6.4.6 ICSS (CAVATAS2)

Die ICSS-Studie (International Carotid Stenting Study) startete 2001 als offene, randomisierte, prospektive Multicenterstudie. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einem Alter >40 Jahre und einer Stenose >50% nach NASCET-Kriterien. Die Patienten wurden entweder operativ durch TEA oder interventionell mittels PTA und Stent unter Neuroprotektion behandelt. Die primären Endpunkte sind über eine Kombination aus Tod oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen oder jeder behindernde Schlaganfall innerhalb des Follow-up determiniert. Zwischenergebnisse wurden keine bislang veröffentlicht. Die Studie hatte bis November 2006 1.079 Patienten eingeschlossen und ist auf eine ungefähre Patientenzahl von 1.500 ausgelegt worden. [70]

1.6.4.7 CARESS

In der CARESS-Studie (Carotid revascularisation with endarterektomie or stenting systems) wurden von 2001 bis 2003, als prospektive Multicenterstudie, symptomatische Patienten mit einer Stenose >50% oder asymptomatische Patienten mit einer Stenose >75% eingeschlossen. Primäre Endpunkte waren die Kombination aus Tod und Schlaganfall innerhalb 30 Tagen. Eingeschlossen wurden insgesamt 397 Patienten, 32% waren symptomatisch und 68% asymptomatisch. Auf den interventionellen Arm entfielen 143 Patienten, die mit STA unter Neuroprotektion therapiert wurden, im chirurgischen Arm wurden 254 Patienten behandelt. Das ergibt das im Studiendesign festgelegte Verhältnis 2:1 zwischen operativer und interventioneller Therapie. Die kombinierte Tod/Schlaganfall-Rate trat in der interventionelle Gruppe in 2,1% und in der operativen Gruppe in 3,6% ein und war damit statistisch nicht signifikant. [71, 72]

1.6.4.8 SPACE

Mit der SPACE-Studie (Stent protected percutaneous angioplasty of the carotid vs. endarterectomy) ging 2006 die erste große randomisierte Multicenterstudie

geplant zu Ende. Sie schloss symptomatische Patienten mit einem Ereignis innerhalb der letzten sechs Monate und mit einer Stenose >70% ECST oder >50% NASCET2-Kriterien ein. Die Patienten wurden entweder der chirurgischen oder der interventionellen Therapie zugeführt. Es wurden insgesamt 1.214 Patienten randomisiert. 585 Patienten wurden interventionell und 577 Patienten durch eine Operation behandelt. Bei der interventionellen Gruppe kam bei 172 Patienten ein Neuroprotektionssystem zum Einsatz, die übrigen wurden ohne Protektionssystem gestentet. Primärer Studienendpunkt war auch hier eine Kombination aus 30 Tagen ipsilateraler Schlaganfall oder Tod aus jeder Ursache. Die primären Endpunkte wurden in der interventionellen Gruppe in 6,84% und in der chirurgischen Gruppe in 6,34% erreicht und blieben so ohne signifikanten Unterschied. [73]

1.7 Fragestellung der Arbeit

Unsere monozentrische Studie beschreibt die Ergebnisse der endovaskulären Therapie von hochgradigen Stenosen der Arteria carotis interna mittels perkutaner transluminaler Angioplastie mit Stentimplantation bei Hochrisikopatienten. Im Rahmen der Studie kamen teilweise verschiedene Protektionssysteme bei den 111 Stent-Angioplastien zur Anwendung. Wir haben uns dabei auf folgende Fragestellungen konzentriert:

1. Ermittlung der Erfolgsrate der Stentangioplastie im Hinblick auf die Reduktion des Stenosegrades des Zielgefäßes.
2. Ermittlung der Erfolgsrate der Stentangioplastie und Beobachtung klinischer Komplikationen peri- und postinterventionell.
3. Bewertung der Vorhersagekraft erfasster biografischer und klinischer Parameter für die mögliche Entwicklung interventionsbedingter Komplikationen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Von Mai 1999 bis Dezember 2001 wurden in der Angiographie der Abteilung für Neuroradiologie Tübingen 110 Patienten, bei 111 Interventionen, aufgrund einer Stenose der Arteria carotis interna (ACI) mit einer Percutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und nachfolgender Stentimplantation behandelt. In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten erfasst, die sich in diesem Zeitraum einer PTA der ACI mit nachfolgender Stentimplantation unterzogen haben. Insgesamt wurden 121 Stents und davon acht Wallstents implantiert.

Das mediane Alter der Patienten betrug bei den Männern 71 Jahre (46-89 Jahre), bei den Frauen 70 Jahre (56-86 Jahre) und 71 Jahre (46-89 Jahre) beim gesamten Patientenkollektiv. Die Geschlechtsverteilung der Patienten gliederte sich folgendermaßen: 85 Männer und 25 Frauen.

Alter	Männer	Frauen
40-49	1	0
50-59	9	1
60-69	27	9
70-79	35	10
80-89	13	5
Gesamt	85	25

Tab. 1 Altersverteilung der 110 Patienten

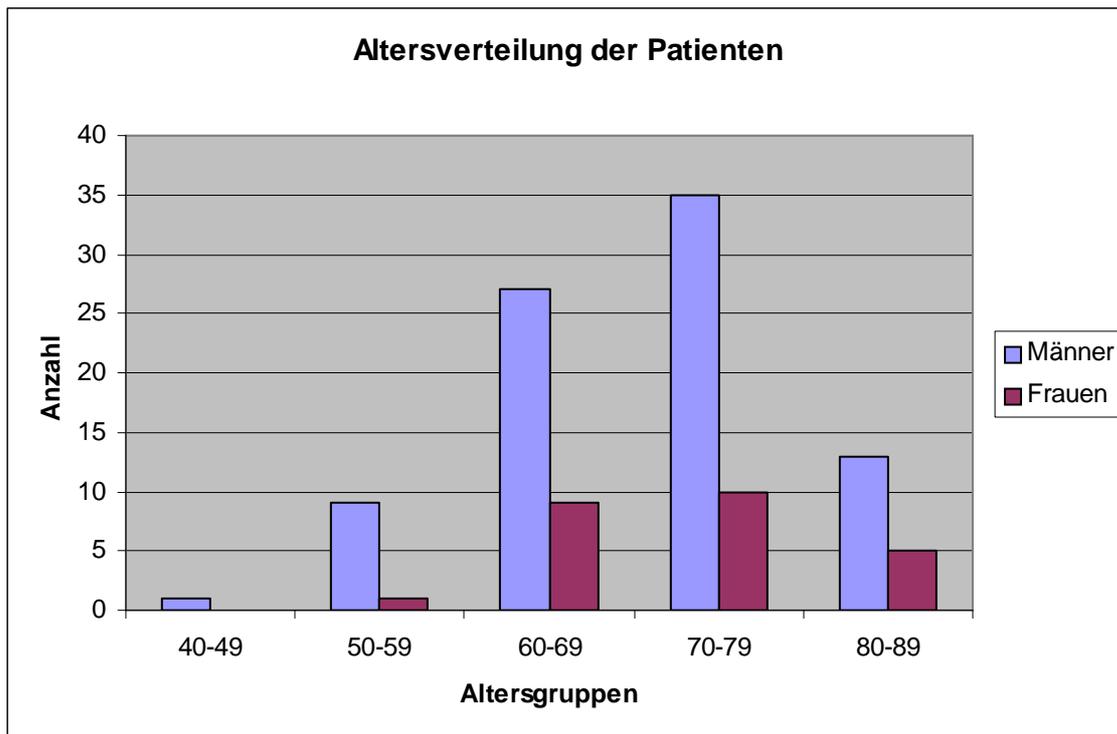


Abb. 1 Altersverteilung der 110 Patienten

Bei den Patienten wurden Risikofaktoren zur Entstehung der Arteriosklerose erhoben. (Tab. 2)

Risikofaktor	Anzahl
Arterielle Hypertonie	83
Diabetes mellitus	29
Hyperlipidämie	28
Hypercholesterinämie	53
Nikotinabusus	60
Adipositas	53

Tab. 2 Risikofaktoren für Arteriosklerose der 110 Patienten

Zur weiteren Beurteilung wurde das Patientenkollektiv mit drei für die Stenosen der Arteria carotis interna gültigen Methoden zur Risikoabschätzung eingestuft. Als erstes wurde die Risikoklassifizierung nach Sundt [74] angewendet. Es folgte die Untersuchung auf die Ausschlusskriterien der ACAS- (Asymptomatic

Carotid Artherosclerosis Study) [48, 75] und NASCET-Studie (North American Symtomatic Carotid Endarterectomy Trial) [25, 26].

71 Patienten hatten eine symptomatische, 38 eine asymptotische und eine Patientin sowohl eine asymptotische als auch eine symptomatische Stenose. Die Stenosen wurden durch neurologische Symptome auffällig. Diese Symptome beinhalteten:

Transistorische ischämische Attacke (TIA):

Temporäres fokales zerebrales oder retinales Defizit mit vollständiger Restitution innerhalb von 24 Stunden.

Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND):

Neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden besteht, jedoch innerhalb von sieben Tagen vollständig zurückgebildet ist.

Minor stroke:

Eine länger als 24 Stunden bis zu mehr als sieben Tagen andauernde neurologische Symptomatik mit vollständiger Remission oder minimalen, im Alltag nicht beeinträchtigenden Restsymptomen.

Major Stroke:

Neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 30 Tage besteht und behindernd wirkt. [76]

Die Patienten wurden von der Abteilung für Allgemeine Neurologie der Universität Tübingen aufgenommen und nach interdisziplinärer Beratung und Aufklärung der Behandlung zugeführt.

2.2 Beschreibung der Risiko-Klassifizierung nach Sundt

Die Klassifizierung nach Sundt beinhaltet fünf Stufen, nach denen die Patienten klassifiziert werden. An dem erreichten Risikoscore kann man abschätzen, in wie fern die Patienten gefährdet sind, bei dem Eingriff eine Komplikation zu erleiden.

Es wurden verschiedene Risikofaktoren erfasst und je nach Erscheinen führten diese zu einer Erhöhung des Risikos.

In die Sundt-Klassifikation gehen mehrere Faktoren mit ein: Alter, neurologische Ausfälle, medizinische Risikofaktoren, angiographische Risikofaktoren und Hemiplegien durch ipsilaterale Infarkte. Eine Erhöhung der Risikostufe bedeutet ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Komplikation während des Eingriffs. [74]

Die Risikoeinteilung zeigte folgende Verteilung:

Sundt	Anzahl
I	1
II	7
III	23
IV	79
V	0

Tab. 3 Sundt-Klassifikation der 110 Patienten

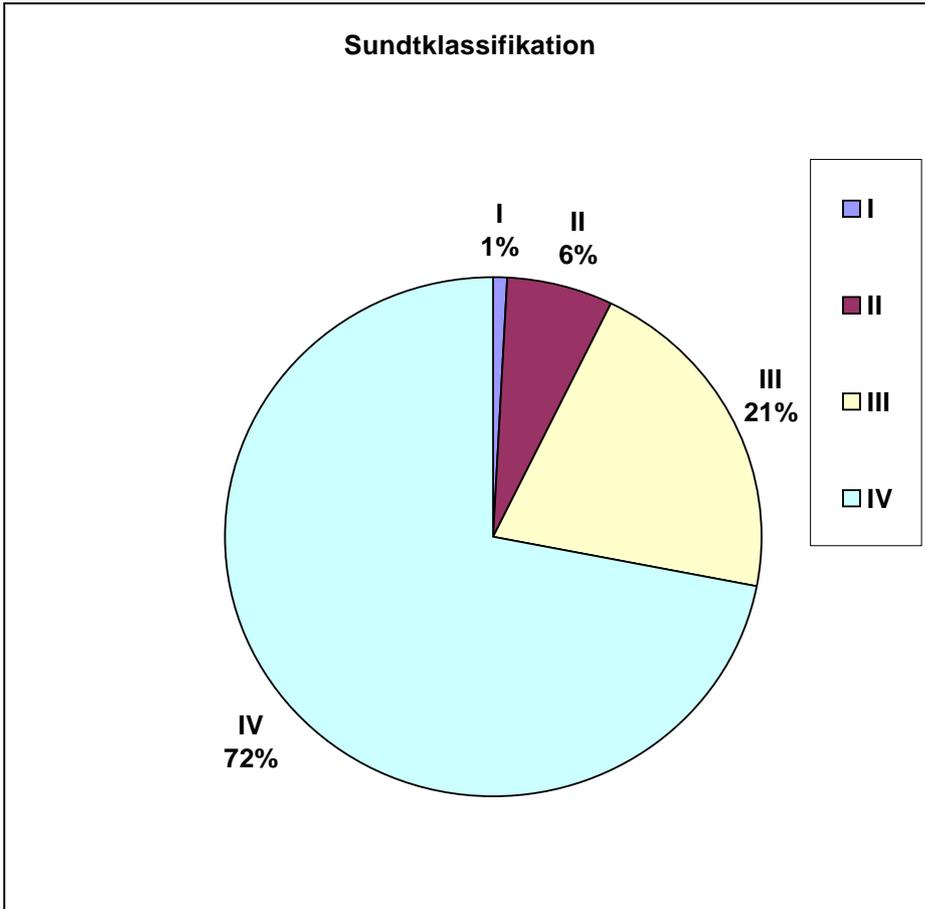


Abb. 2 Prozentuale Verteilung der 110 Patienten bezüglich der Sundt-Klassifikation

2.3 Ausschlusskriterien nach ACAS

In der Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study wurden neun Ausschlusskriterien aufgenommen, die bei Erfüllen alle zum Ausschluss aus der Studie geführt haben. Unsere Patienten wurden ebenfalls auf diese Ausschlusskriterien hin überprüft, um die Aussagekraft der Stent-Studie bezüglich der Ergebnisse der ACAS-Studie beurteilen zu können.

Die ACAS- Studie umfasste folgende Ausschlusskriterien: Alter >79 Jahre, Hinweise auf ipsilaterale Ischämie, kontralaterale Ausfälle <45d, Kontraindikation für Acetylsalicylsäure (ASS), Krankheiten mit potentiellen Komplikationen während des Eingriffs, Lebenserwartung <5 Jahre, unklare Anamnese, Befundalter >3 Monate und eine fehlende Einwilligung. [48, 75]

Unsere Patienten zeigten folgendes Profil für die Ausschlusskriterien:

ACAS	Anzahl
0	21
I	34
II	32
III	17
IV	4
V	2
>V	0

Tab. 4 Einteilung nach ACAS-Kriterien

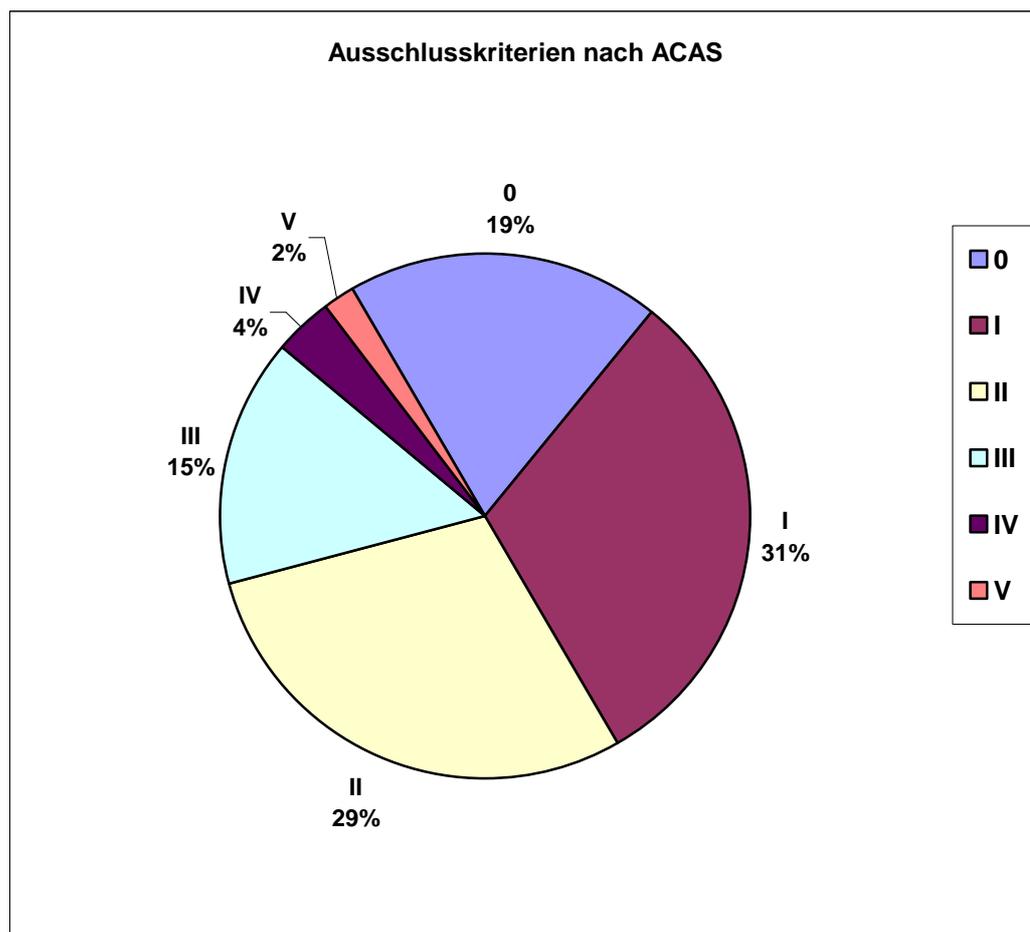


Abb. 3 Prozentuale Einteilung der 110 Patienten nach ACAS-Ausschlusskriterien

2.4 Ausschlusskriterien nach NASCET

Die Patienten der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial wurden ebenfalls nach neun Ausschlusskriterien beurteilt, das jedes für sich einen Ausschluss aus der Studie bedeutet hätte.

Die NASCET-Studie umfasst folgende Ausschlusskriterien: Alter <79 Jahre, fehlende Einwilligung, ein unklarer Angiographie-Befund, zusätzlich distale Stenosen, Stenosen < 30% oder ipsilaterale ACI-Verschlüsse, keine ipsilaterale Symptomatik innerhalb 120 Tagen, Krankheiten mit einer Lebenserwartung <5 Jahre, bilaterale Infarkte oder ipsilateraler major stroke, nicht arteriosklerotische Stenosen, kardiale Erkrankungen als potentielle Emboliequelle, asymptomatische Patienten, Zustand nach Thrombendarterektomie (TEA) und temporäre Ausschlusskriterien (unkontrollierter Diabetes mellitus/Arterielle Hypertonie, Instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt <6 Monate, Neurologischer Progress, kontralaterale TEA <4 Monate und eine Operation innerhalb der letzten 30Tage). [25, 26]

Unsere Stentpatienten wurden ebenfalls nach diesen Ausschlusskriterien beurteilt. Es ergab sich folgendes Risikoprofil:

NASCET	Anzahl
0	10
I	30
II	37
III	17
IV	9
V	4
VI	3
>VI	0

Tab. 5 Einteilung nach NASCET-Kriterien

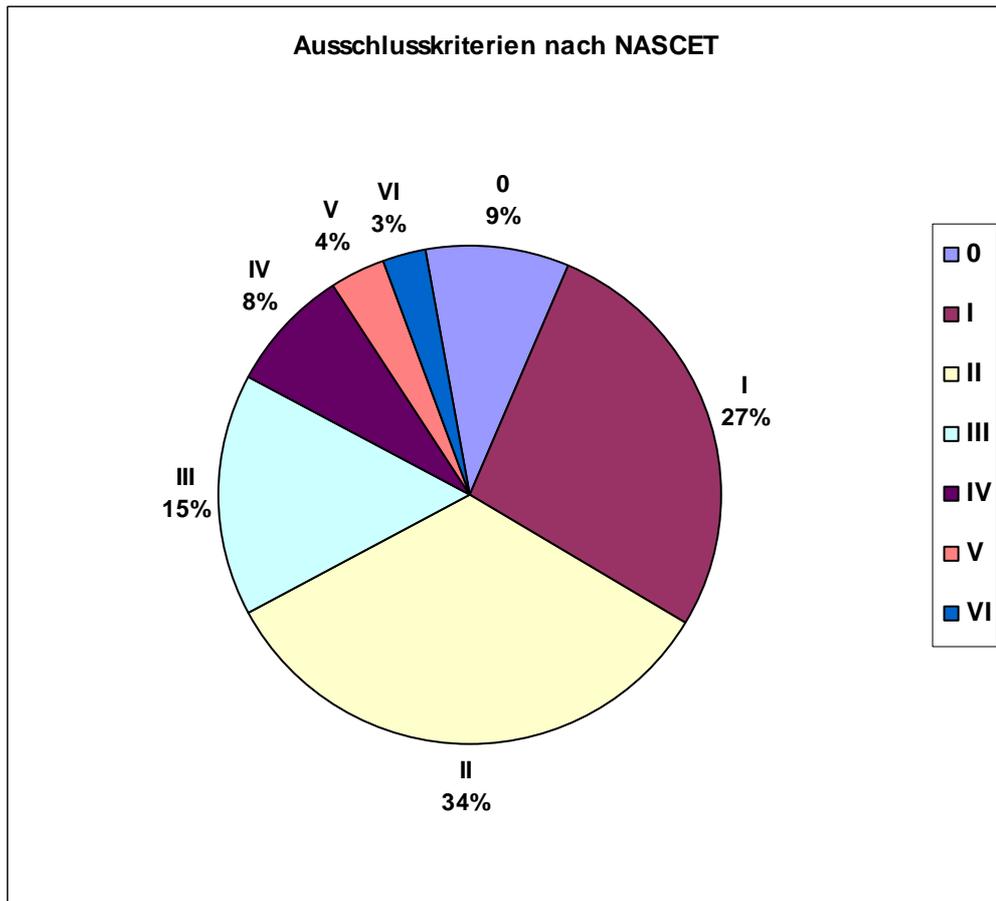


Abb. 4 Prozentuale Einteilung der 110 Patienten nach NASCET-Kriterien

2.5 Berechnung des Stenoseausmaßes

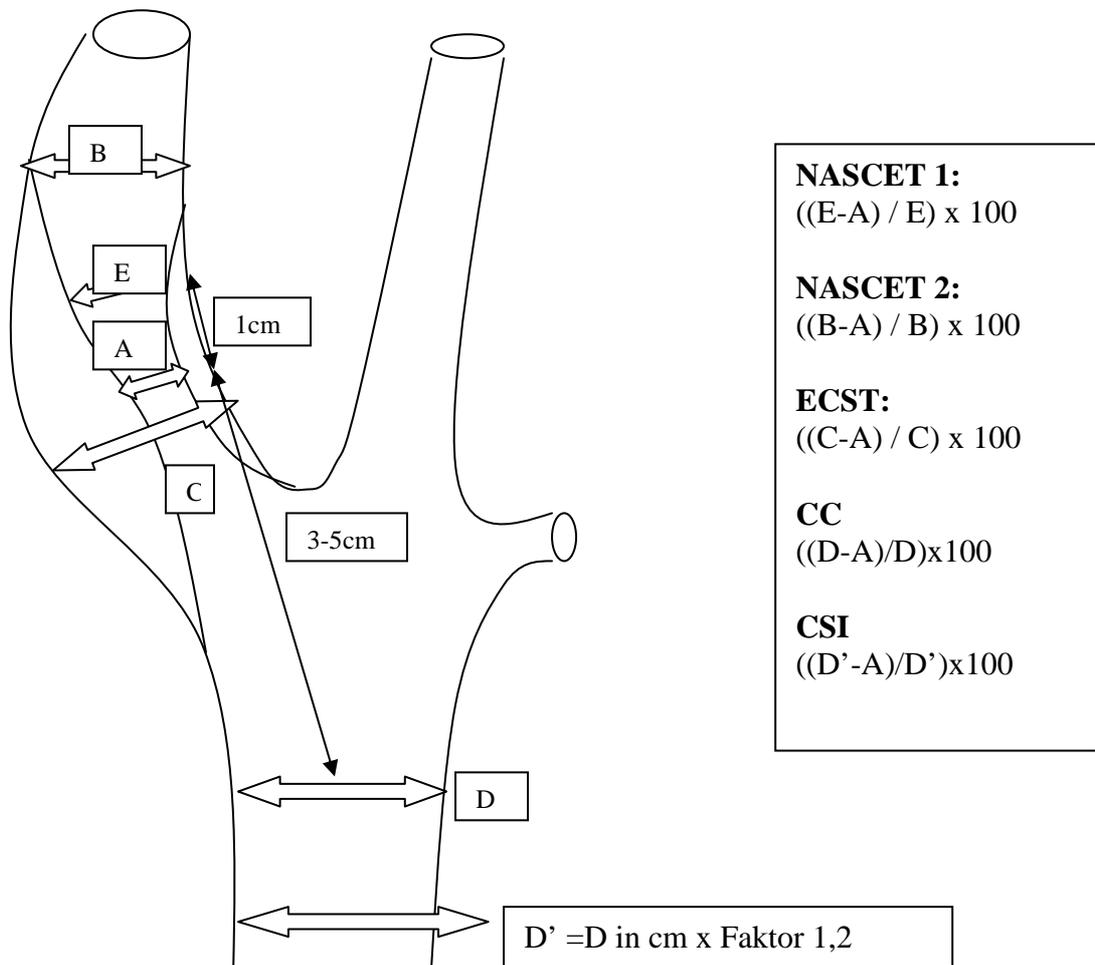


Abb. 5 Stenosemessverfahren (Die Erklärungen finden sich im folgenden Text bei den jeweiligen Messverfahren.)

2.5.1 NASCET-Kriterien (NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)

Nach den NASCET-Kriterien wurde die engste Stelle der A. carotis interna (Strecke A in Abb. 1) und der Durchmesser der normal weiten A. carotis interna (Strecke B in Abb. 1) gemessen und mit der Formel $((B-A) / B) \times 100$ der Prozentsatz der Stenose berechnet. In unserer Studie wurde der berechnete

Wert als NASCET2 bezeichnet und in die weiteren Berechnungen aufgenommen.[25, 26]

Das NASCET2-Kriterium wurde ebenfalls als Berechnungsgrundlage bei der ACAS-Studie angewandt.[48, 75]

Für diese Berechnungsgrundlage ergeben sich im Folgenden zwei Probleme. Erstens kann es bei sehr weitem Karotisbulbus vorkommen, dass negative Stenosegrade errechnet werden, wenn der Durchmesser im Stenosemaximum trotzdem größer ist als in der distalen A. carotis interna. Zweitens kann in Folge von Überlagerungen durch Äste der A. carotis externa der Durchmesser der distalen A. carotis interna nicht mehr gemessen werden. [27] Im deutschen Sprachgebrauch hat sich für die Berechnung nach NASCET-Kriterien der Begriff „distaler Stenosegrad“ etabliert.

Zusätzlich wurde im Rahmen unserer Studie eine weitere Methode zur Berechnung des Stenosegrades aufgenommen. Hierzu wurde die poststenotische A. carotis interna ein Zentimeter nach dem Stenosemaximum gemessen (Strecke E in Abb.1). Daraus wurde der prozentuale Anteil der Stenosegröße bestimmt $((E-A) / E) \times 100$ und als Berechnungsgrundlage verwendet: Dieser Wert wurde NASCET1 genannt und floss in die weiteren Analysen ein.

2.5.2 ECST-Kriterien (ECST = European Carotid Surgery Trial)

Bei der ECST-Studie wurde im Gegensatz zur NASCET-Studie die Rest-Lumenweite im Bereich des Stenosemaximum mit dem ursprünglichen Gefäßdurchmesser der A. carotis interna (Strecke C in Abb. 1) im Maximum der Stenose ins Verhältnis gesetzt $((C-A) / C) \times 100$. Die Weite des Karotisbulbus kann dabei angiographisch nur indirekt abgeschätzt werden. Dazu dienen beispielsweise die Verkalkungen der Karotidgabel. Aber genau hier liegen die Probleme der Methode, weil der ursprüngliche Karotisbulbus nur geschätzt werden kann, und Variationen in der Anatomie insbesondere bei irregulären Stenosen selbst erfahrenen Untersuchern Probleme bereiten können. Hier wird

im deutschen Sprachgebrauch der Begriff „lokaler Stenosegrad“ gebraucht. Bei unklaren Befunden wurde bei unseren Patienten alternativ zur geschätzten Weite des Karotisbulbus, die Weite der A. carotis interna direkt nach dem Abgang aus der A. carotis communis gemessen. [21-23]

Werden die Methoden nach ECST und NASCET miteinander verglichen, so tendieren die ECST-Messungen zu einer Überbewertung der Stenosen und die NASCET2-Messung zu einer Unterbewertung des Stenoseausmaßes.

[21, 26, 77, 78]

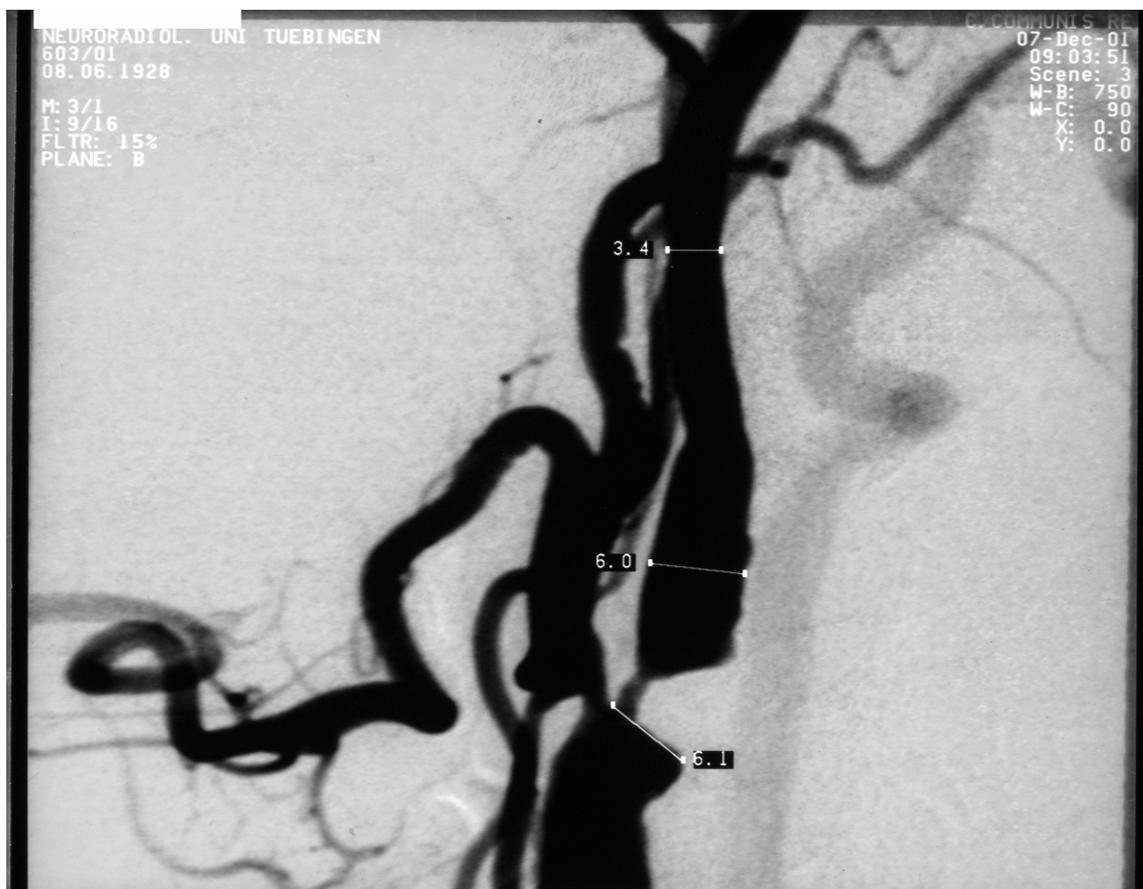


Abb. 6 Angiographie Messung NASCET 1, NASCET 2 und ECST

2.5.3 Common Carotid Artery Method (CC); Carotis-Stenose-Index (CSI)

Eine weitere Methode zur Stenosegradbestimmung war in unserer Studie ein Quotient aus dem Durchmesser der nativen A. carotis communis (Strecke D in Abb.1) ca. 3-5 cm distal des Abgangs der A. carotis interna $((D-A) / D) \times 100$, dem CC. Eine Weiterentwicklung aus dem CC war der CSI, der mit dem ACI/ACC-Quotienten von 1,2 multipliziert wurde, um das Stenosemaximum zu bilden: $((D'-A) / D') \times 100$ wobei $D' = D \text{ (cm)} \times 1,2$. Der Faktor 1,2 ergab sich aus einer angiographischen Studie, die eine Proportionalität zwischen dem Durchmesser der gesunden Arteria carotis communis und dem proximalen Abschnitt der Arteria carotis interna mit einem Quotienten der ACI/ACC von 1:1,19 ($\pm 0,09$) nachweisen konnte. [28]

Die Arbeitsgruppe um Bladin entwickelte daraus den Karotis-Stenosen-Index. In dieser Studie gab es eine sehr gute Korrelation zum Stenosegrad der Duplexsonographie mit einer Abweichung von nur 2%. [27]

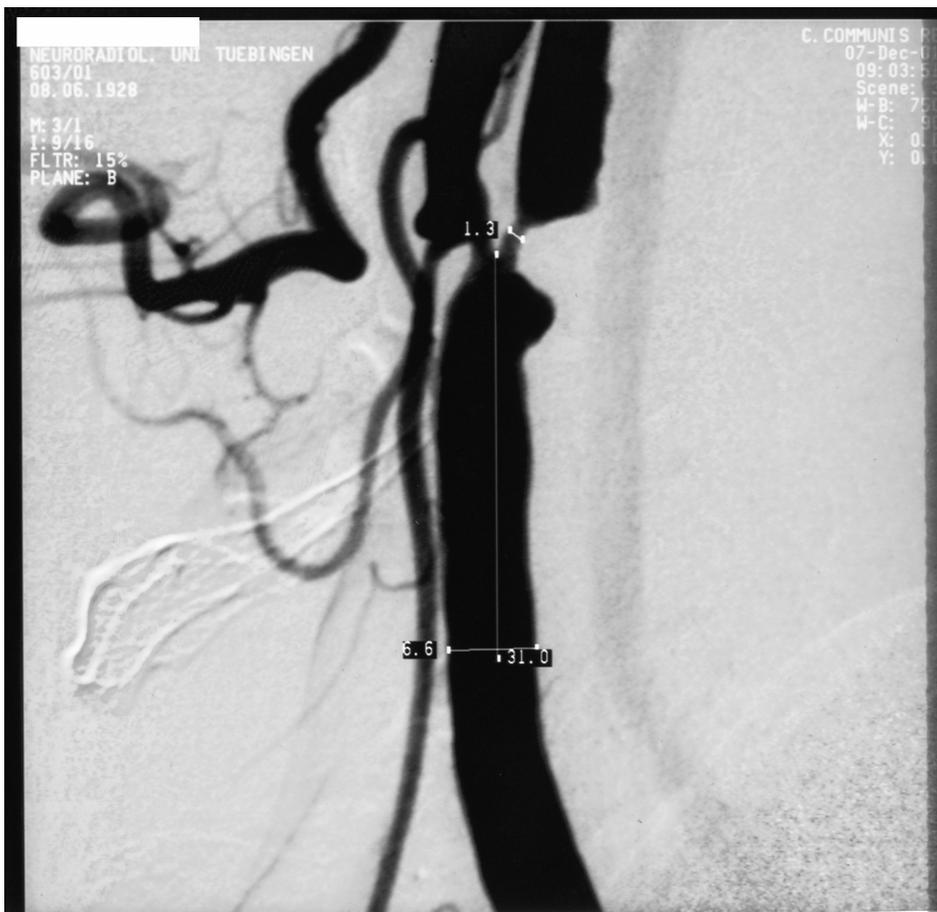


Abb.7 Angiographie Messung CC und Stenosemaximum

2.5.4 Densitometrie und Planimetrie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, standen uns zwei weitere Messverfahren zur Verfügung. Die Messverfahren waren in die Software der Angiographieanlage integriert. Die Densitometrie erfasste den Schwärzungsgrad der Stenose und der distalen A. carotis interna und errechnete daraus den Stenosegrad. Bei der Planimetrie wurde nicht die Schwärzung, sondern die Fläche der Stenose und der distalen A. carotis interna gemessen. Aus diesen Messwerten wurde ebenfalls automatisch der Stenosegrad errechnet. Die Messpunkte wurden durch die Anlage automatisch gesetzt; allerdings war es möglich, diese in einem gewissen Rahmen zu verschieben.



Abb.8 Angiographie Messung Planimetrie (81,3%) und Densitometrie (90,1%)

2.6 Stents

2.6.1 Nitinol-Stents (Nitinol = Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory)

Diese selbstexpandierende Maschenprothese besteht im Wesentlichen aus einer Nickel-Titanlegierung und anderen nicht veröffentlichten Elementen. Diese Legierung hat ungewöhnliche Eigenschaften: die sog. Superelastizität oder auch Pseudoelastizität und das Formgedächtnis.

So zeigte herkömmliches metallisches Material, wie zum Beispiel rostfreier Stahl oder Titan, ein anderes Verhalten gegenüber verschiedener elastischer Deformierung, als beispielsweise menschliches Gewebe. Die elastische Verformung liegt bei etwa 1% Überspannung, und die Elongation und steigt / fällt annähernd linear.

Im Gegensatz dazu kann natürliches Material, wie beispielsweise Haare, Bänder oder Knochen, mit bis zu 10% überspannt werden und reagiert dabei nicht linear. Diese Eigenschaft liegt auch dem Nitinol zu Grunde. Wie diese natürlichen Materialien, zeigen die Spannungs- und Entspannungskurven des Nitinols Plateaus, mit denen starke Abweichungen / Spannungen bei der Ladung angesammelt und ohne wesentlichen Anstieg oder Abfall im Druck bei der Entladung wieder abgebaut werden können. Es können Verformungen von mehr als 10% elastisch kompensiert werden. Diese Eigenschaft nennt man Super- oder Pseudoelastizität. Diese Eigenschaft ist sehr temperaturabhängig.

Die in der Studie verwendeten Stents waren größtenteils Nitinolstents der Fa. Cordis. Es waren 84 Eingriffe, bei denen ein Stent ausreichte, und 18 Eingriffe, bei denen zwei Stents ineinander verschachtelt werden mussten, um eine ausreichende Abdeckung der Stenose in der Länge zu erreichen. Die Stents sind in sehr unterschiedlichen Längen und Durchmessern erhältlich. Die Durchmesser reichen von 6-10 mm und die Stentlänge von 20-80 mm. (Abb.9) Die selbstexpandierenden Nitinolstents sind bereits auf einem Transportkatheter aufgebracht, der einen Außendurchmesser von 7 F aufweist. Durch das Zurückziehen des äußeren Katheters wird der innenliegende Stent vom inneren Katheter freigegeben. Dieser Vorgang erfolgt 1:1, d.h. das

Zurückziehen des äußeren Katheters um 5mm bewirkt eine Freigabe des Stents um 5mm. (Abb. 10)

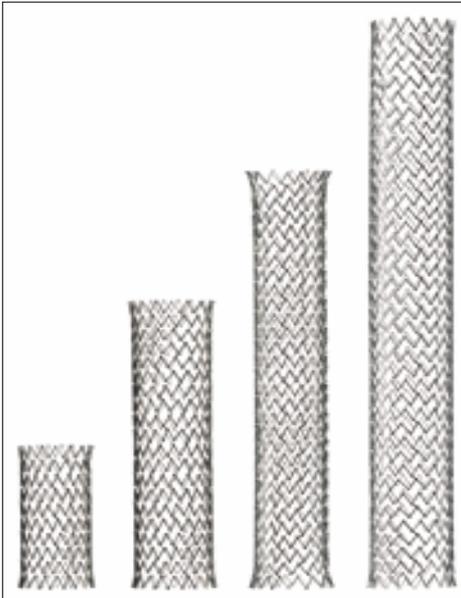


Abb.9 Nitinolstents der Fa. Cordis

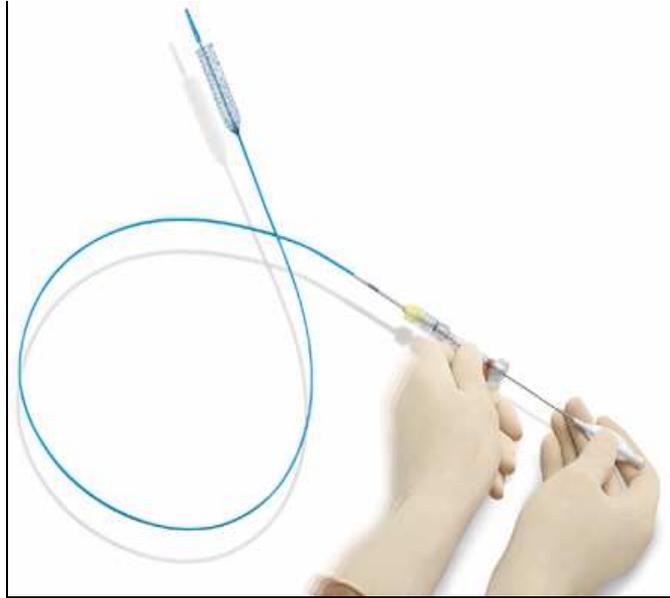


Abb. 10 Freisetzen des Stents

Die Katheter sind am Anfang und am Ende der Stents mit röntgendichten Metallmarkierungen gekennzeichnet, um ein genaues Platzieren zu ermöglichen. (Abb. 11)

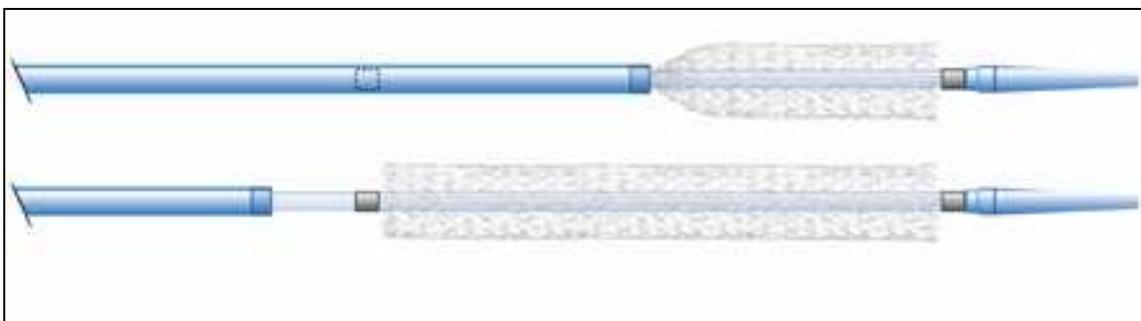


Abb. 11 Markierungen an den Stent-Kathetern

2.6.2 Andere Stentarten

Des Weiteren wurden acht Wallstents und ein RX ACCULINK®-Stent eingebracht. Bei den Wallstents handelt es sich um Edelstahlstents. Es wurden vier Carotid-Wall-Stents und vier Carotid-Easy-Wall-Stents (siehe Abb.12) der Fa. Boston Scientific eingesetzt. Dies ist ein selbstexpandierender Stent aus einem Drahtgeflecht aus einer korrosionsfreien Edelstahl-Kobalt-Legierung. Die relative metallabdeckende Fläche beträgt 14%. Konstruktionsbedingt verkürzt sich der Stent durch die Expansion je nach Gefäßdiameter um circa 10%. Es wurden Längen von 30 und 40 mm und Diameter von 7 bis 9 mm verwendet.

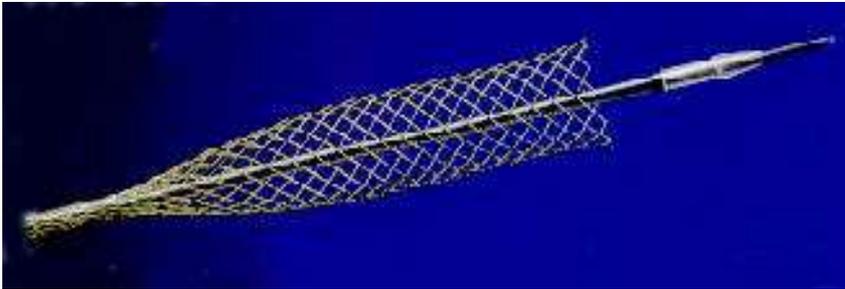


Abb.12 Carotid-Easy-Wall-Stent Fa. Boston Scientific

Der RX ACCULINK®-Stent (siehe Abb. 13) ist ein Nitinolstent der Firma Guidant. Bei diesem Stent handelt es sich um einen Nitinolstent, der bei Bedarf am distalen und proximalen Ende zwei unterschiedliche Durchmesser aufweist und so eine bessere Anpassung an den Gefäßverlauf bieten kann. Das RX ACCULINK®-Carotis-Stent-System ist kompatibel mit 0,014" Führungsdrähten und 6F Schleusen/8F Führungskathetern. Das RX ACCULINK®-Stent-System bietet eine breite Palette von Stentgrößen. Gerade Stents werden in den Durchmessern 5,0 bis 10,0 mm und in den Längen 20, 30 und 40 mm angeboten. Die sich verjüngenden Stents, die sowohl den Durchmesser der A. carotis interna als auch den der Arteria carotis communis abdecken, gibt es in verschiedenen Durchmessern von 6,0 bis 8,0 mm und 7,0 bis 10,0 mm und in Längen von 30 mm und 40 mm.

Das Einführsystem ist mit einem Absetzhandgriff ausgestattet, der für eine präzise und kontrollierte Stentplatzierung sorgt. Auf dem Stent befinden sich

drei Längsstreben, welche die Verkürzung beim Absetzen minimieren, was ebenfalls eine präzise Platzierung fördert.

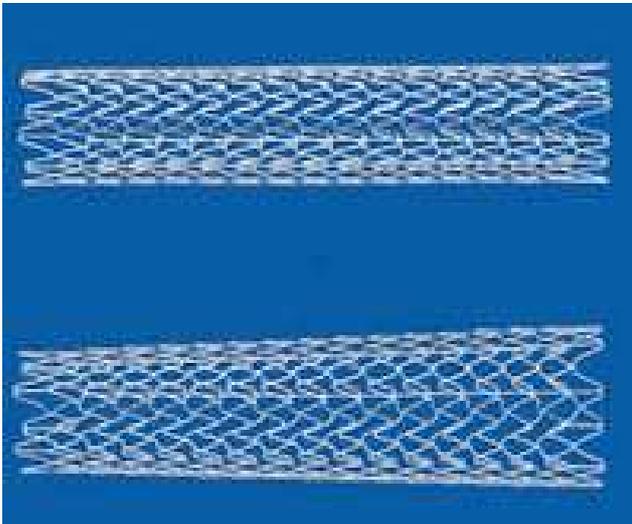


Abb. 13 RX ACCULINK®-Carotid Stent System (Fa. Guidant)

2.7 Medikation: ASS und Clopidogrel

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten drei Tage vor dem Eingriff ASS 100mg 1x1/d und Clopidogrel 75mg 1x1/d. Nach dem Eingriff wurde die Thrombozytenaggregationshemmung mit beiden Medikamenten für sechs Wochen weitergeführt. Danach wurde ASS 100mg 1x1/d alleine fortgeführt.

ASS mit seiner thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung ist eine wichtige Zusatzbehandlung, die ischämische Komplikationen bei den Patienten reduzieren kann. Die ischämischen Ereignisse können nach einer Plaqueruptur zur Thrombose und Embolisation der distalen zerebralen Mikrozirkulation führen. Die Thrombozytenhemmung beruht auf der irreversiblen Blockade der Thromboxan A₂-Produktion.

Eine zusätzliche Behandlung mit Clopidogrel, ein Thrombozytenfunktionshemmer der Thienopyridin-Klasse, die den Thrombozyten-ADP-Rezeptor selektiv und irreversibel hemmt, kann den

plättchenhemmenden Effekt synergistisch zu ASS beeinflussen. ADP-Rezeptorantagonisten werden im Allgemeinen oral für längere Zeit gegeben, zum Beispiel für einige Wochen nach Stent-Implantation. Nach Therapieende ist für etwa zehn Tage mit Restwirkungen zu rechnen.

2.8 Bildgebende Verfahren

2.8.1 Präinterventioneller Ultraschall: Duplex –Farbduplexsonographie

Bei der Ultraschalluntersuchung wurde bei den Patienten das Farbduplexsystem Powervision 6000 (Fa. Toshiba) benutzt. Bei dieser Untersuchung wurde als lineare Sonde ein Breitbandwandler mit einer Mittelfrequenz von 9 MHz verwendet. Die untersuchten Größen waren vor allem der Stenosegrad, der in Prozent zum regelrechten Durchmesser der Arteria carotis interna (ICA) angegeben wurde. In derselben Untersuchung wurden auch die Gefäße der Gegenseite der Patienten untersucht, um eine Aussage über die cerebrale Blutversorgung machen zu können. Eine Stenose oder ein Verschluss der kontralateralen ICA haben Einfluss auf die Kollateralversorgung des Gehirns bei einer temporären Okklusion, wie zum Beispiel bei einer Ballondilatation. Außerdem ist der Verschluss der Gegenseite ein Risikofaktor in der Sundt-Klassifikation.

Weitere Untersuchungsbefunde waren: die Intima-Media-Dicke (IMD), die Flussgeschwindigkeit, die Plaque- und Stenoselänge, prä- und poststenotische Lumenweite, Stenoseoberfläche und Nischenbildung. Zusätzlich wurde versucht, eine Aussage über Morphologie und Oberflächenbeschaffenheit der Stenose zu machen. Aus den Werten „Stenoselänge“ und „prä- und poststenotische Lumenweite“ wurden Rückschlüsse auf die Größe des zu implantierenden Stents gezogen. Nach Einschätzung des Stenosegrades und der Stenosegeometrie sowie der proximalen und distalen Gefäßweiten wurde abschließend die Indikation zur Intervention gestellt. Bei einem unklaren Gefäßzustand wurde in Erwägung gezogen, ob zusätzlich eine angiographische Untersuchung durchgeführt werden muss.

2.8.2. Angiographie

Als Angiographieanlage zur diagnostischen Angiographie in digitaler Subtraktionsangiographietechnik und zur Perkutanen Transluminalen Angioplastie (PTA) diente ein Neurostar mit Koordinat M Patiententisch der Fa. Siemens (siehe Abb 13). Bei dem Neurostar handelt es sich um eine biplanare Angiographieanlage, d.h. es sind zwei unabhängig steuerbare Strahlungsgeneratoren in zwei Achsen angebracht. So können mit der Anlage zeitgleich zweidimensionale Angiographien angefertigt werden.

Bei den Strahlungsgeneratoren handelt es sich um POLYDROS IS-A Röntngengeneratoren.

Technische Daten:

Maximale Kraft: 100 kW bei 100 kV und 1000 mA.

Umschaltgeschwindigkeit: Max. 120 Bilder/sek.

Max.6 Bilder/sek. bei digitaler
Subtraktionsangiographie (DSA)

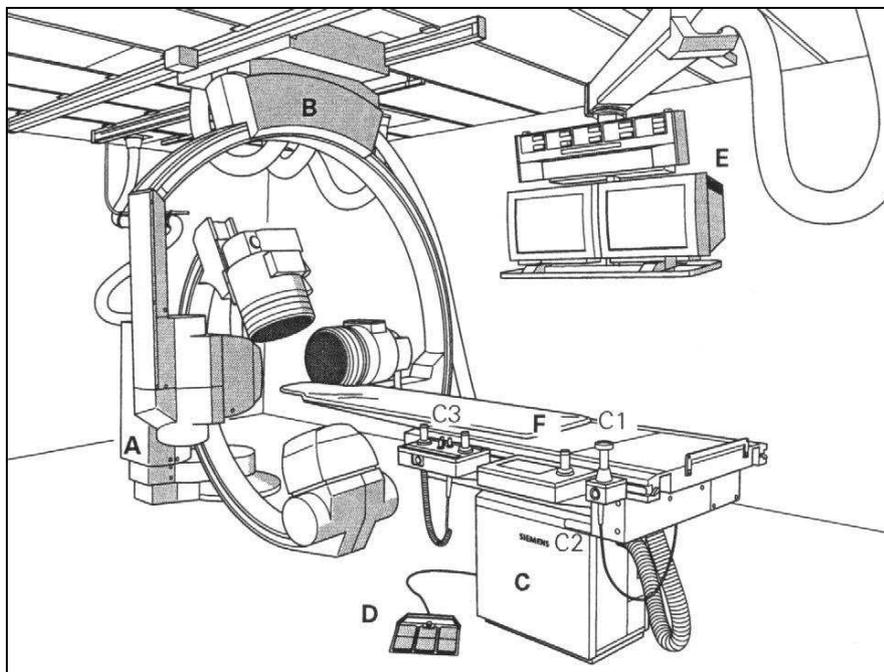


Abb.14 Angiographieanlage Neurostar (aus „Technisches Handbuch Neurostar“, Firma Siemens)

A: Bodenständer (Ebene A)

B: (Ebene B)

C: Koordinat M Patiententisch

C1: Kontrollhebel zur Tischbewegung

C2: Hebel zur Tischdrehung

C3: Standkontrollkonsole mit Handsteuerung

D: Fußschalter

E: Monitorunterstützungssystem mit Systemdisplay und Monitor

F: Untersuchungskontrollkonsole

Das Bildgenerierungssystem ist das POLYTRON T.O.P.

Technische Daten:

Frame rate:

- 0,5-6 Bilder/sek pro Ebene mit einer 1024x1024 Matrix
- 10 Bilder/sek pro Ebene im DSA-Modus

Quantifizierungssoftware:

- Kalibrierung (manuell und automatisch)
- Distanzmessung
- Stenosequantifizierung (geometrisch und densitometrisch)

Bei den Patienten wurde die Densitometrie angewendet, um den Stenosegrad zu quantifizieren. Bei der Densitometrie wird die Kontrastmittelfüllung benutzt, um eine Aussage über den Grad der Stenose machen zu können.

Bei allen Patienten wurde vor der eigentlichen Intervention in der gleichen Sitzung eine diagnostische Angiographie angefertigt, um die sonographischen Befunde zu kontrollieren und ggf. die Indikation für eine Intervention neu zu stellen. Es wurde aber aufgrund der Angiographie keine geplante Intervention abgesetzt.

2.9 Stentimplantation

2.9.1 Vorbereitung auf den Eingriff

2.9.1.1 Heparinisierung und ACT

Vor der Intervention wurde bei allen Patienten die ACT (ACT = activated clotting time) bestimmt. Bei der ACT-Bestimmung wird ein Teströhrchen, das mit einer gerinnungsaktivierenden Substanz gefüllt ist, mit einer definierten Menge an Vollblut (0,3 ml) vermengt. Als gerinnungsfördernde Substanz dient dabei gereinigte Silikonerde. Diese Silikonpartikel vergrößern die Oberfläche, mit der das Blut in Kontakt kommt. Das Teströhrchen wird in den Tester gesteckt und über einem optischen Sensor kontinuierlich bewegt. Ein internes Zählwerk startet, nachdem die Blutprobe im Probenhalter registriert wird. Die Testzeit wird an der Geräte-Vorderfront angezeigt. Sobald das Vollblut gerinnt und einen Thrombus bildet, wird dies registriert und das Zählwerk gestoppt. Gleichzeitig wird ein akustisches Signal ausgegeben. Die Gerinnungszeit wird in Sekunden im LCD-Display angezeigt. Ziel ist es, die Gerinnung nicht vollständig zu unterbrechen, sondern die Gerinnungszeit lediglich zu verlängern. Die normale Gerinnungszeit liegt bei etwa 80 bis 120 Sekunden, Zielwert war, die ursprüngliche Gerinnungszeit etwa zu verdoppeln. Das entspricht einer ACT von 200 bis 250 Sekunden.

Die Heparin-Applikation:

Als Bolus i.v.-Dosierung: Anfangsdosis ca. 100 I.E./kg KG und ggf. Wiederholungsgaben von ca. 100 I.E./kg KG. Danach folgte nach mindestens zehn Minuten eine ACT-Kontrolle und bei Bedarf eine erneute Heparin-gabe. Bei den Stentpatienten wurde zur Heparinisierung ein unfraktioniertes Heparin verwendet. Die ACT-Bestimmung erfolgte in der Regel nach Ablauf von zehn Minuten nach Applikation. Im Durchschnitt wurde nach der ACT-Kontrolle eine Heparindosis von zirka 110 I.E./kg KG verabreicht.

2.9.1.2 Neuere Thrombozyten-Aggregationshemmer

Von Oktober 1999 bis Oktober 2000 wurde versucht, bei elf Patienten nach der initialen Heparin-Bolusgabe die Antikoagulation mit einem Glukoprotein (GP) IIb/IIIa-Hemmstoff, Abciximab = Reopro®, weiterzuführen. Diese Medikamente werden bisher fast ausschließlich in der interventionellen Kardiologie angewendet.

Sie verhindern die Bindung von Fibrin an die Thrombozyten. GP IIb/IIIa-Hemmstoffe werden i.v. gegeben. Die Wirkung klingt nach einigen Stunden ab, allerdings sind Restwirkungen noch über zwei Wochen nachweisbar. Wenn bei Blutungen die Gerinnung unbedingt aktiviert werden muss, müssen Thrombozyten transfundiert werden.

Das Reopro® wurde in diesen Fällen kontinuierlich über eine Infusion nach folgendem Protokoll gegeben: Bolusgabe 25µg/kg und danach eine kontinuierliche Gabe als Infusion über 24 Stunden mit einer Dosierung von 0,125 µg/kg/min. Nach der Reopro-Applikation wurden erneute ACT-Kontrollen durchgeführt, um ein Ansprechen der Patienten sicherzustellen und zu dokumentieren. Hier konnten keine Anhaltspunkte für eine Verbesserung der postinterventionellen Morbidität und Mortalität gefunden werden, so dass man sich entschloss, das normale Protokoll weiterzuführen.

Im Zeitraum September bis Dezember erfolgte ein Versuch, bei 18 Patienten nach dem Eingriff die Heparinwirkung mit Protamin zu antagonisieren. Protamin ist ein spezifischer Hemmstoff des Heparins. Es wird zur Aufhebung der Heparinwirkung nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine angewendet. Zur Kontrolle kann die ACT (siehe 2.9.1.1) eingesetzt werden. Bei Überdosierung hat das Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt. Da es nach schneller Injektion von Protamin zu lebensbedrohlichen Anstiegen des Pulmonalarteriendrucks und zu erheblichen Blutdruckabfällen kommen kann, wird das Medikament im Allgemeinen als Kurzinfusion verabreicht. Bei dem verwendeten Protamin antagonisiert ein 1ml Protaminhydrochlorid ungefähr 1000 I.E. unfraktioniertes Heparin. Bei den Patienten wurde eine mittlere Dosis von 6,1 ml ± 1,61ml Protamin verwendet, um die bestehende

Heparinisierung zu antagonisieren. Die Protamingabe wurde ACT gesteuert durchgeführt, um ein zu starkes Absenken der Gerinnung zu verhindern. Auf jeden Fall sollte ein Absenken der ACT unter den Initialwert vermieden werden.

2.9.2 Eingriff

2.9.2.1 Punktion und diagnostische Angiographie

Bei 108 Patienten wurden in 109 Fällen in der Arteria femoralis punktiert, und es wurde eine Schleuse eingebracht. Bei zwei Patienten konnte die A. femoralis wegen Vernarbungen und starken arteriosklerotischen Plaques nicht als primärer Zugang genutzt werden, so dass ein transbrachialer Zugang gewählt wurde. Es wurden primär drei verschiedenen große Schleusen gewählt (11x 4-Fr-Terumo, 86x 5-Fr-Terumo und 14x 6-Fr-Terumo), um die diagnostische Angiographie durchzuführen. Bei der Angiographie wurden die dazugehörigen diagnostischen Katheter verwendet.

Um den diagnostischen Katheter vorbringen zu können, muss zuerst ein Führungsdraht vorgeschoben werden. Bei diesen Drähten handelt es sich um flexible Metalldrähte, die es erlauben, den Aortenbogen und den Truncus brachiocephalicus zu passieren ohne abzuknicken. Nachdem diese Engstellen passiert sind, können mit den diagnostischen Kathetern weitere einzelne Gefäßabschnitte dargestellt werden.

In der Regel wurden bei der Angiographie der Aortenbogen, die A. carotis communis (CCA), A. carotis externa (ECA) und die A. carotis interna (ICA) dargestellt. Des Weiteren wurden Verlaufsaufnahmen der intrakraniellen Füllung vor und nach der Stentapplikation angefertigt. Mit diesen Aufnahmen konnte zum einen eine Aussage über die Kollateralversorgung des Gehirns gemacht werden, und zum anderen konnte eine Veränderung des zeitlichen Ablaufs zwischen der arteriellen und venösen Phase, der intrakraniellen Füllung, dokumentiert werden. Bei der Dilatation einer hämodynamisch wirksamen Stenose würde man eine Verkürzung der Füllungsphase erwarten.

2.9.2.2 Vordilatation

Um überhaupt eine Passage der Stenose zu ermöglichen, musste in 78 Fällen die Stenose aufgeweitet werden. Bei zwei Patienten war eine zweimalige Dilatation nötig. Für diese Dilatation wurde unter angiographischer Kontrolle ein Führungsdraht durch die Stenose geführt. Bei sehr engen Stenosen, Ulzerationen, sehr verwinkelten und mehrfach gewundenen Carotiden musste ein etwas weicherer und besser steuerbarer Draht verwendet werden. Mit diesem Draht wurden die schwierigen Passagen durchquert und der Dilatationskatheter dann entlang dieser Führung durch die Stenose oder schwierige Passage geschoben. Die dabei am meisten verwendeten Katheter waren der ACS Hightorque 0,014''/ 300 cm und der V 18 Control-Wire.

Die Dilatationskatheter wurden in ihrer Größe dem Innendurchmesser der Gefäße angepasst. Die Größen differierten zwischen 3,5 bis 5 mm Durchmesser und 20 bis 50 mm Ballonlänge. Der am häufigsten verwendete Ballonkatheter war der Savvy 3,5/20 mm (46 Fälle) und der Savvy 3,0/20 mm (8 Fälle).

Sobald die Stenose durchquert war, wurde der Ballon mit einem Gemisch aus Kontrastmittel und NaCl-Lösung entfaltet. Der dabei eingesetzte Druck lag zwischen 6 und 10 atm, wobei nur in Einzelfällen der Wert von 8 atm über- bzw. unterschritten wurde. Der Druck wurden für 30 bis 60 Sekunden aufrechterhalten und danach wieder abgelassen. Der Erfolg wurde angiographisch kontrolliert, und bei zwei Patienten wurde die Behandlung wiederholt. Die Vordilatation ist einer der gefährlichsten Abschnitte in der gesamten Prozedur, was die Entstehung von Thromben und damit dem Entstehen von cerebralen Ischämien anbelangt.

2.9.2.3 Neuroprotektion

In einer Karotisstenose sind verschiedene Bestandteile, wie arteriosklerotische Trümmer, Thromben, Fibrin, Cholesterinkristalle und kalzifiziertes Material, enthalten. Dieses Material kann während einer Gefäßintervention durch

Punktion, Dilatation, Stentplatzierung und Nachdilatation losgelöst werden und eine zerebrale Ischämie verursachen. Dieser Sachverhalt konnte in ex vivo und in vivo Modellen mit transkranieller Duplexsonographie nachwiesen werden. [79-81]

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass es im Rahmen der interventionellen Therapie häufiger zu Mikroembolisationen kommt als während der operativen Therapie. [82]

Um dieses Risiko zu minimieren, wurden Protektionsstrategien entwickelt. Es handelt sich hier hauptsächlich um drei verschiedene Systeme:

1. Verschluss des distalen Zielgefäßes durch einen Ballon (siehe Abb.15 und 18). Die Stenose wird mit einem Führungskatheter passiert, welcher den Ballon an der Spitze trägt. Nach Passage der Läsion wird der Ballon circa 4 cm distal entfaltet und der Blutfluss blockiert. Danach wird die Prozedur über den Führungskatheter durchgeführt. Nach Abschluss der Intervention werden etwa 20-40 ml der stehenden Blutsäule mit einem speziellen Katheter aspiriert. Danach wird der Katheter deflatiert und der Blutfluss wieder freigegeben. Das Verfahren wurde erstmalig durch Theron [83] 1990 angewendet und ist seither im Gebrauch der Interventionalisten.



Abb. 15: PercuSurge® Guardwire Firma. MedNova Inc.

2. Distale Protektionsfilter bestehen entweder aus einer Metallstruktur und sind mit Polyurethan-/Polyethylenmembranen oder Nitinolnetzen, welche meist eine Porengröße von 80-200 μm aufweisen, ummantelt, oder sie bestehen gänzlich aus einem Nitinolgeflecht (siehe Abb.16 und 18). Die Filter sind

üblicherweise an einem 0,014 inch Draht positioniert und werden nach Passage der Stenose durch Zurückziehen ihrer Transporthülle entfaltet. Bei neueren Systemen wird zunächst ein Führungsdraht durch die Stenose geführt, der dann als Schiene für den Filter fungiert. Bei allen Systemen ist ein Mindestabstand von circa 4 cm zur Stenose notwendig. Der Vorteil dieser Protektionssysteme ist der erhaltene Blutfluss im distalen Gefäß. Nach Abschluss der Intervention wird der Filter geschlossen und mitsamt dem embolischen Material zurück in einen Rückholkatheter verbracht und aus dem Gefäßsystem entfernt.

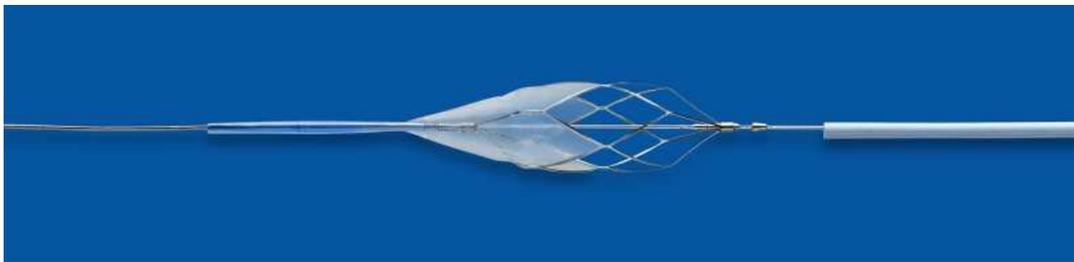


Abb. 16 RX ACCUNET® Embolic Protection System Firma. Guidant

3. Im Gegensatz zu den distalen Protektionssystemen ist bei der proximalen Variante ein Einsatz ohne vorherige Passage der Engstelle möglich. Somit wird hier eine potentielle Emboliequelle ausgeschaltet. Bei den proximalen Protektionsvorrichtungen wird ein größerer Ballon in der A. carotis communis und ein kleinerer Ballon in der A. carotis externa platziert und entfaltet (siehe Abb.17 und 18). Mit dieser Maßnahme wird ein anterograder Fluss in der A. carotis interna verhindert. Weiterhin wird über Kollateralfluss über den Circulus Willisii ein so genannter „back-pressure“ erzeugt, der zusätzlich einem anterograden Fluss entgegenwirkt. Nach Abschluss der Intervention wird vor Druckentlastung des Ballons das Blut und eventuell vorhandenes Embolienmaterial in der A. carotis interna über den liegenden Katheter abgesaugt und entfernt. [84]



Abb. 17 Mo.Ma® Firma. INVAtec Italia

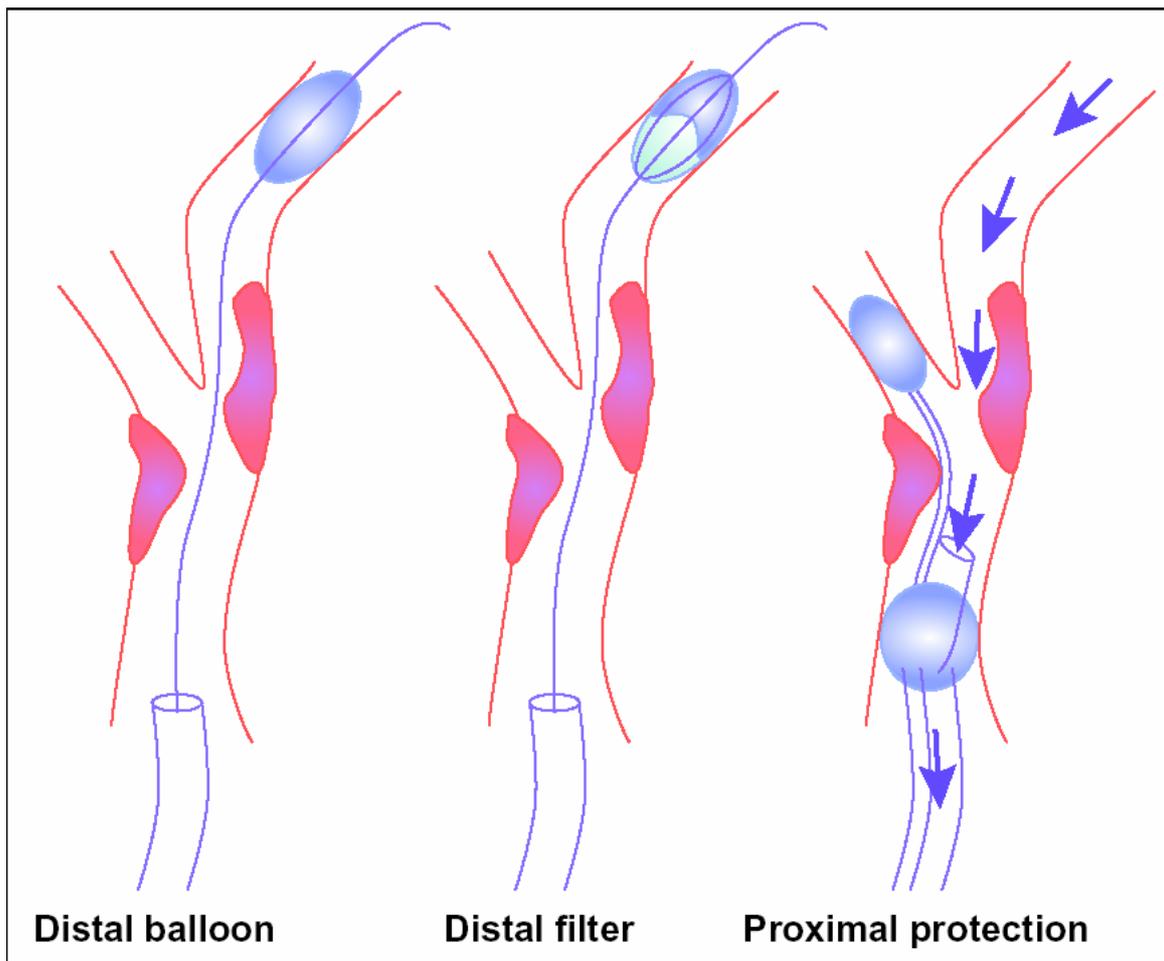


Abb 18 Neuroprotektionssysteme (aus: Reimers, B; Use of cerebral protection during carotid artery stenting, C² I²; 2004; 14-18)

Ab November 2000 wurde bei 27 Fällen die PTA mit Stent unter Neuroprotektion durchgeführt. Bei diesen Fällen bestand nach der sonographischen und angiographischen Untersuchung ein erhöhtes Risiko, dass im Laufe der Stentimplantation arteriosklerotische Fragmente abgelöst werden könnten. Die Fragmente könnten dann in den Versorgungsgebieten der Arterien Embolien und damit neurologische Ausfälle verursachen. [85] Bei diesen Fällen kamen ausschließlich Protektionssysteme zum Einsatz, die distal der Stenose einen Filter einbringen, der Partikel mit einer Größe über 80µm erfasst. Der Blutstrom bleibt bei diesen Filtern erhalten. Bei dieser Studie kamen zwei Protektionssysteme zum Einsatz, achtmal wurde das Angioguardssystem® (Firma CORDIS) verwendet und neunzehnmal Neuroshield® (Firma MedNova Inc.)

Das Angioguardssystem® (siehe Abb. 19) besteht aus einem Filterelement (Durchmesser wahlweise 4-8 mm) und einem Führungsdraht (Durchmesser 0,14 mm, Länge: 300 cm). Der Filter ist an dem Führungsdraht befestigt und wird unter angiographischer Kontrolle distal der Stenose platziert. Er ist durch mehrere Metallmarkierungen radiologisch gut sichtbar. Sobald der Angioguard-Filter platziert ist, wird der Korb durch Zurückziehen der Transporthülle entfaltet. Der liegende Führungsdraht kann danach als Führung für die Dilatationskatheter und den Stent verwendet werden. Dadurch führt der Einsatz von Neuroprotektionssystemen nicht zu einer Verlängerung der Intervention. Der Filter besteht aus einer Polyurethanmembran, in die Poren von einer Größe von 100 µm und zusätzlich 8 Nitinolstützen eingelassen sind. Diese Poren können Partikel von einer Größe von >100 µm herausfiltern.



Abb. 19 Angioguard® Firma Cordis

Das NeuroShield® der Firma. MedNova Inc. (siehe Abb. 20) beruht im Wesentlichen auf dem gleichen Prinzip der distalen Thrombenentfernung aus dem Blutstrom. Dieses nicht okkludierende Filtersystem besteht hauptsächlich aus drei Komponenten. Am distalen Ende eines 0.014 inch-Draht ist ein Polyurethan-Filter-Element angebracht. Mit einem „Delivery“-(Führungs-) Katheter wird der Filter nach distal der Stenose vorgebracht und expandiert sich durch ein eingearbeitetes Nitinolgerüst nach Verlassen des Katheters selbstständig auf einen Durchmesser von 4 oder 6 mm, je nach verwendeter Größe. Das Filterelement ist auf dem Draht koaxial gelagert, dadurch sind koaxiale Bewegungen mit dem Draht möglich, ohne damit den Filter im Gefäß zu dislozieren. Nach Rückzug des Führungskatheters dient der Draht als Führungsdraht für Dilatation und Stentplatzierung. Während der Intervention bleibt der Blutstrom in der A. carotis interna erhalten. Proximal tritt das Blut über Öffnungen in das Filterelement ein und kann das Element über zahlreiche Filterporen nach distal verlassen. Die Filterporengröße beträgt zwischen 100 und 150 μm . Nach durchgeführter Intervention wird das Filterelement mit dem abfangenen Debrismaterial in einen „Retrieval“-Bergungskatheter zurückgezogen und kann dann extrahiert werden. [86]

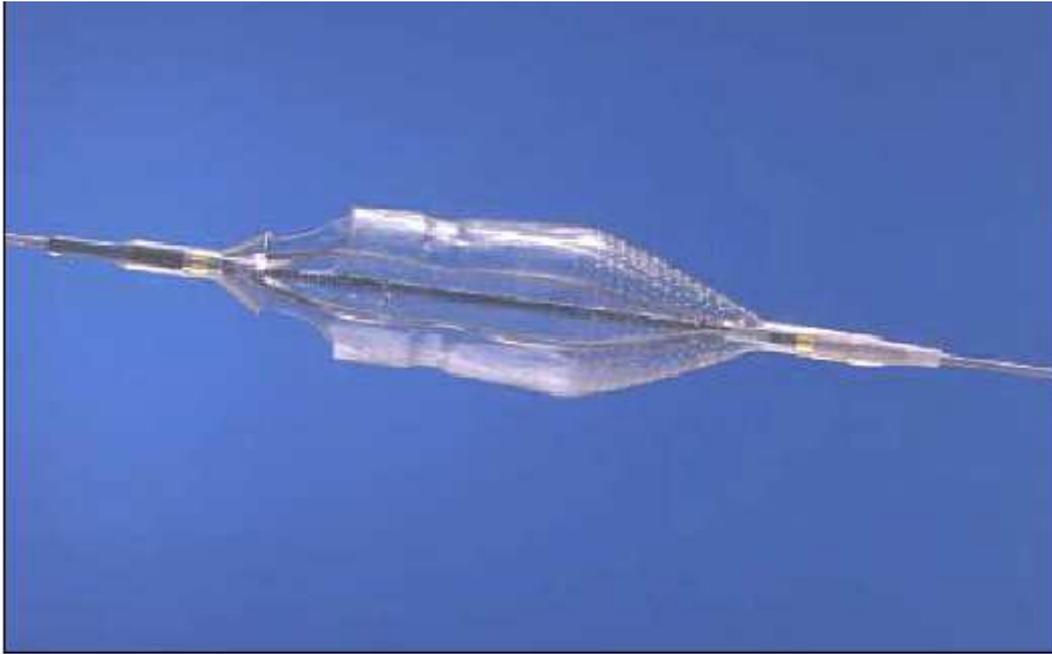


Abb. 20 NeuroShield® Fa. MedNova Inc

2.9.2.4 Stentimplantation

Nach der Vorbereitung des Gefäßes durch etwaige Vordilatation und Einbringen eines Neuroprotektionssystems wird der selbstexpandierende Stent auf dem Transportkatheter entlang des Führungsdrahts zur Stenose vorgeschoben. Der Durchmesser wird in der Regel etwa 1 bis 2 mm größer als der Gefäßdurchmesser gewählt. Die Platzierung des Stents erfolgt unter angiographischer Kontrolle durch Zurückziehen der Katheterhülle. Auch hier sind die Gefahren des Ablösens von thrombotischen Plaquefragmenten und damit die cerebrale Infarzierung sehr erhöht, wenn nicht sogar am höchsten. Nach dem Freisetzen des Stents wird beurteilt, ob der erreichte Gefäßdurchmesser ausreichend ist. Bei unzureichender Gefäßexpansion wird das mit dem Stent versorgte Gefäß nachdilatiert.

2.9.2.5 Nachdilatation

Es wurden 78 der 110 Patienten mindestens einmal nachdilatiert. Die Dilatationsballons waren im Durchmesser von 3,5 bis 8 mm und einer Länge von 20 bis 60 mm in Verwendung. Zur Entfaltung des Ballons wird dieser unter

Entstehung von auswärts gerichteten Radialkräften, mit einem Kontrastmittel-NaCl-Gemisch gefüllt. Die Okklusion des Gefäßes dauert maximal 60 Sekunden und wird bei einem unzureichenden Ergebnis wiederholt. Drei Patienten wurden zweimal, und eine Patientin wurde sowohl einmal, als auch dreimal nachdilatiert, bevor eine zufriedenstellende Gefäßweite erreicht wurde. Bei diesen mehrfachen Nachdilataationen wurde bei nur zwei Patienten ein größerer Ballon eingesetzt, bei den anderen reichte eine erneute Dilatation mit dem gleichen Ballon aus. Eine mehrfache Nachdilataation steht auch hier für ein erhöhtes periprozedurales Ischämierisiko, denn jede Manipulation am Stent oder den thrombotischen Wandauflagerungen birgt eine Ablösungsgefahr in sich.

2.10 Klinische Komplikationen

Es wurden innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention alle Komplikationen erfasst und ausgewertet. Als klinische Komplikationen wurden festgelegt:

Transistorische ischämische Attacke (TIA):

temporäres fokales zerebrales oder retinales Defizit mit vollständiger Restitution innerhalb von 24 Stunden.

Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND):

neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden besteht, jedoch innerhalb von 7 Tagen vollständig zurückgebildet ist.

Minor stroke:

neu entstandenes neurologisches Defizit, das entweder innerhalb von 30 Tagen eine vollständige Rückbildung zeigt oder nicht behindernd wirkt.

Major Stroke:

neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 30 Tage besteht und behindernd wirkt .

Myokardinfarkt:

Klinische Symptomatik mit Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG.

Tod**Nachblutungen aus der Punktionsstelle:**

Blutungen oder Hämatome die hämodynamisch wirksam sind.

Gefäßkomplikationen:

Verletzungen der punktierten Gefäße, die einer interventionellen oder operativen Therapie bedürfen.

2.11 Nachkontrollen**2.11.1 Kontroll-Sonographie**

Für alle Patienten waren sonographische Kontrolluntersuchungen in bestimmten zeitlichen Abständen vorgesehen. Am ersten Tag postinterventionell sowie nach einem, drei, sechs, neun und zwölf Monaten. Bei diesen Untersuchungen wurden die Flussgeschwindigkeit und der Gefäßdurchmesser gemessen. Mit diesen Werten können Aussagen über eine Intimahyperplasie und die damit verbundene Restenosierung getroffen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Kontrolle des Stents auf die Bildung von Thromben innerhalb des Stents. Der Stent besitzt, trotz seiner hervorragenden Materialeigenschaften, ein thrombogenes Potential. Vor allem an den proximalen und distalen Übergängen zwischen Stent und „nativem“ Gefäß kann es zu Turbulenzen kommen, die eine Thrombenbildung begünstigen.

2.12 Statistik

Die Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Herrn Professor Dr. K. Dietz, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, mit dem Statistikprogramm JMP Version 4.0.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, US).

Für die Auswertung der klinischen Komplikationen wurde bei Zweigruppenvergleichen für dichotome Merkmale „Fishers exakter Test“ durchgeführt. Bei mehr als zwei Merkmalsausprägungen kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

Die Komplikationswahrscheinlichkeit wurde mit Hilfe einer logistischen Regression als Funktion des Logarithmus der Durchleuchtungszeit berechnet. Der nahezu lineare Zusammenhang der vorhergesagten Komplikationswahrscheinlichkeit von der Durchleuchtungszeit wurde mit einer Geraden beschrieben.

Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte anhand des p-Wertes, der zweiseitig ermittelt wurde. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant bewertet.

Zum Vergleich von sechs Methoden zur Bestimmung des Stenosegrades mit dem Standard der sonographischen Messung wurde für die logit-transformierten Werte jeweils eine lineare Regression zusammen mit den 95% Toleranzintervallen berechnet. Die Logit-Transformation ist erforderlich, da die Stenosegrade Prozentzahlen darstellen und deshalb nicht normalverteilt sind.

Die Logit-Transformation genügt der folgenden Formel: $y = \ln \frac{\frac{x}{100}}{1 - \frac{x}{100}}$.

Das bedeutet: \ln ist der natürliche Logarithmus, x der beobachtete Stenosegrad und y der logit-Wert. Um auch einen einzigen beobachteten Nullwert mit in die Berechnung einzubeziehen, wurde er durch den Wert 1 ersetzt. Für die graphische Darstellung der Beziehungen zwischen den verschiedenen Methoden wurden die logit-Werte wieder zurücktransformiert.

Die logit-Werte wurden auch verwendet, um die Pearsonschen Korrelationskoeffizienten für die sechs Verfahren mit den Sonographiewerten zu berechnen.

Bei den Korrelationen interpretierte man den Korrelationskoeffizienten wie folgt:

0	keine Korrelation
>0 bis unter 0,2	sehr schwache Korrelation
0,2 bis unter 0,4	schwache Korrelation
0,4 bis unter 0,6	mittlere Korrelation
0,6 bis unter 0,8	starke Korrelation
0,8 bis unter 1	sehr starke Korrelation
1	perfekte Korrelation

3. Ergebnisse

3.1 Angiographische und sonographische Stenosebestimmung

Von den 110 Patienten liegen maximal 82 angiographische Befunde zum Vergleich mit der Sonographie vor. Sonographisch wurde alle Patienten untersucht und erfasst.

	Korrelations- koeffizient	p-Wert	Stenose- Mittelwert (%)	n
Sonographie			85,9	
CC	0,421	<0,0001	78,1	82
Densitometrie	0,431	<0,0001	79,5	82
ECST	0,335	0,0021	61,1	82
NASCET1	0,397	0,0002	65,7	82
NASCET2	0,398	0,0002	61,3	81
Planimetrie	0,293	0,0093	76,7	78

Tabelle 6 Korrelation Sonographie/Angiographie

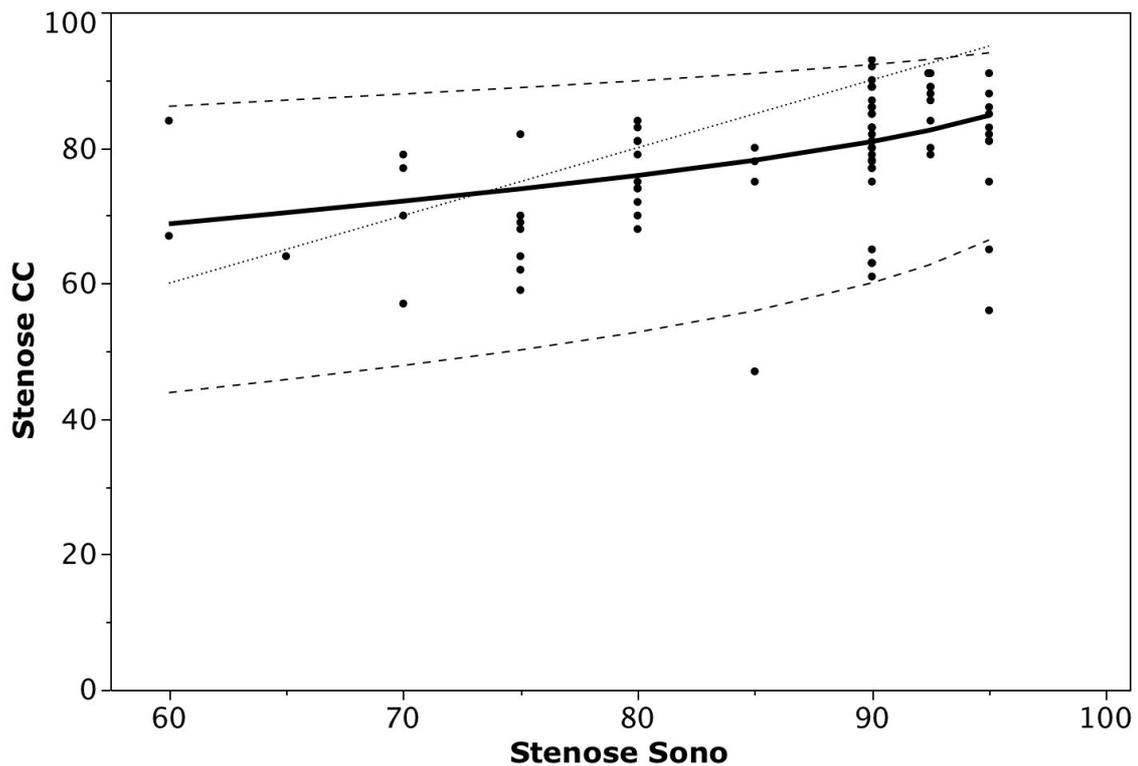


Abb.21 Stenosegrad Sonographie/CC

Der Stenosegrad wird gemessen nach CC in Bezug auf die sonographische Messung. Die Punkte entsprechen den einzelnen Beobachtungen. Die gepunktete Gerade entspricht der Identitätslinie. Die fette Linie ist der erwartete Stenosegrad nach CC für vorgegebene sonographische Stenosewerte. Die gestrichelten Linien entsprechen den 95% Toleranzgrenzen.

Für sonographische Werte >75% unterschätzen die CC-Werte den Stenosegrad. Für Werte <75% werden die Stenosegrade überschätzt.

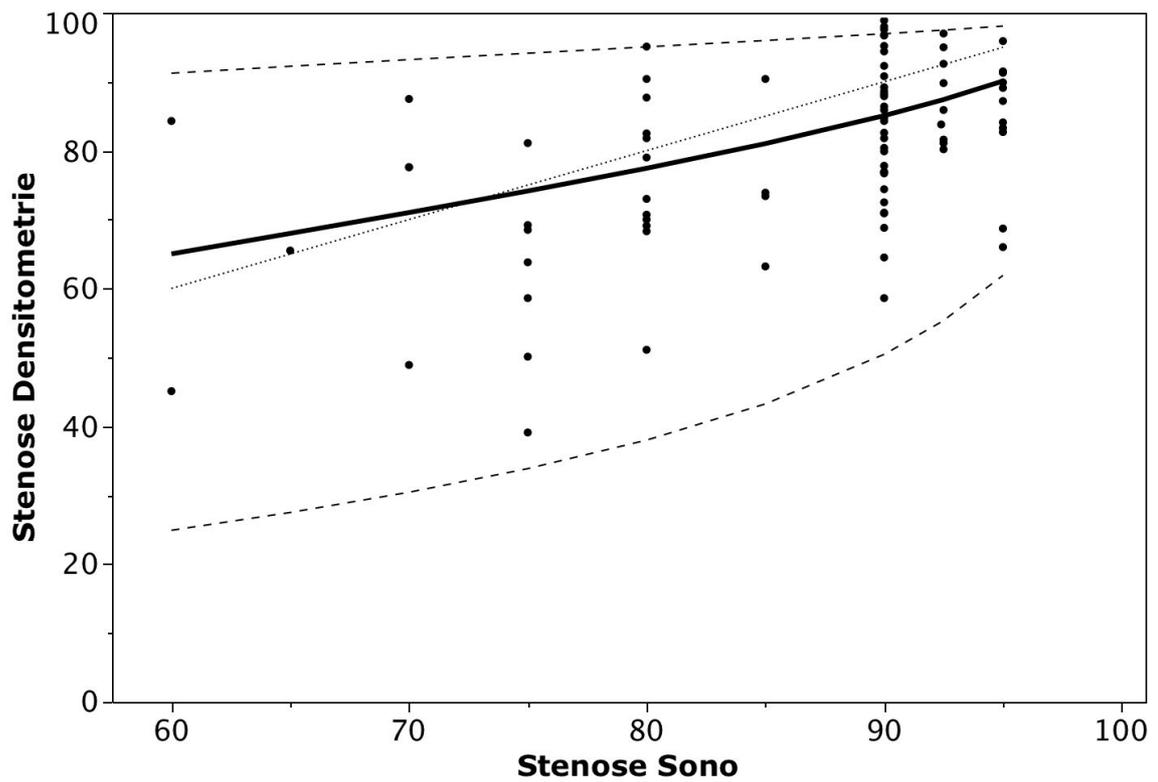


Abb. 22 Stenosegrad Sonographie/Densitometrie

Als nächstes erfolgte der Vergleich der erwarteten densitometrischen Stenosegrade mit den sonographischen Stenosegraden (Abb. 22). Für sonographische Werte $>75\%$ unterschätzen auch hier die densitometrischen Werte den Stenosegrad. Für Werte $<75\%$ werden die Stenosegrade überschätzt. Aber hier liegt die fette Linie näher an der Identitätslinie.

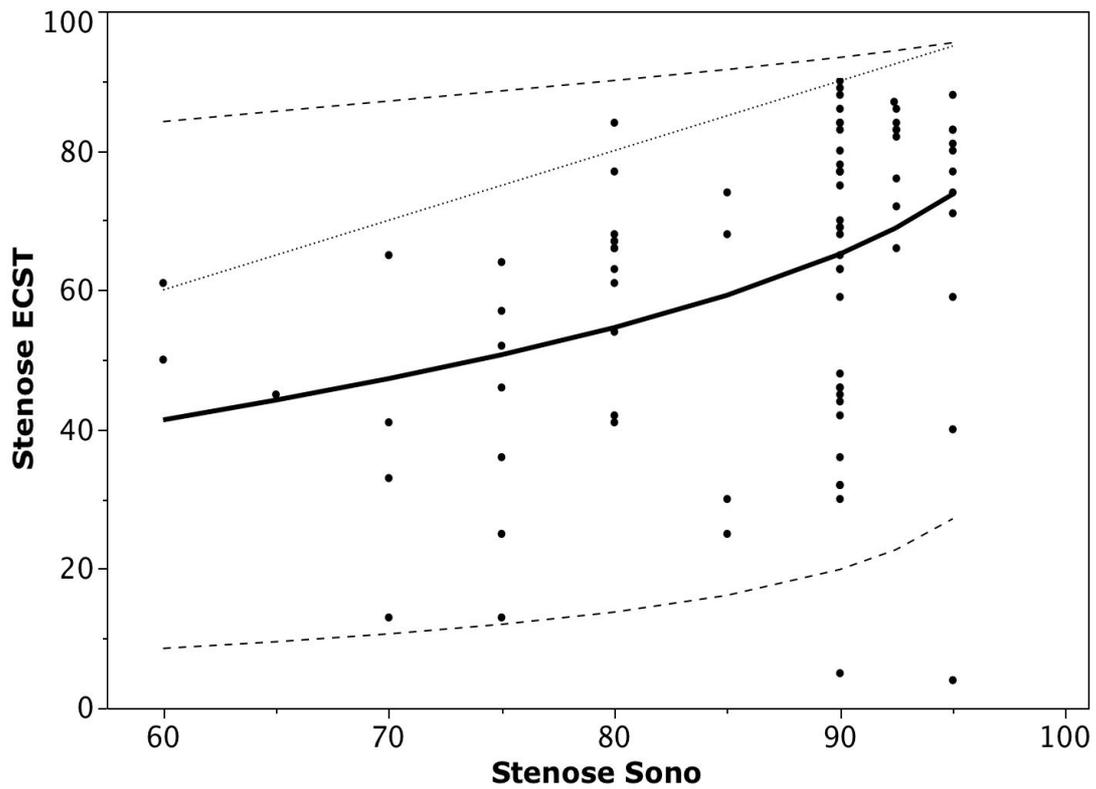


Abb. 23 Stenosegrad Sonographie/ECST

In Abb. 23 findet sich eine deutliche Unterschreitung der sonographischen Stenosegrade durch die zu erwartenden Stenosegrade durch die Messung nach den ECST-Kriterien. Die fette Linie unterschreitet die Identitätslinie in allen Stenosegrade mit annähernd demselben Abstand.

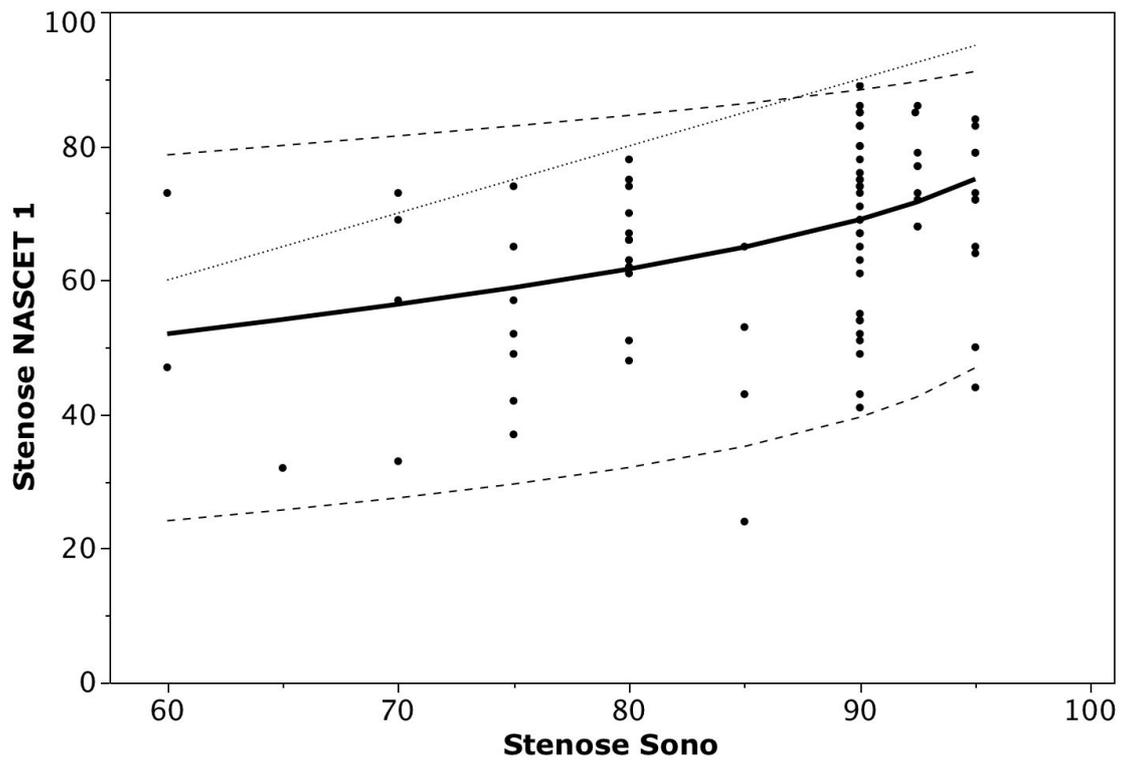


Abb. 24 Stenosegrad Sonographie/NASCET1

Wie zuvor bei den Stenosegraden nach den ECST-Kriterien, zeigt sich auch in Abb. 24 bei den zu erwartenden NASCET1-Stenosegraden eine deutliche Unterschreitung der sonographischen Stenosegrade in allen Bereichen, aber hier wird die Diskrepanz mit zunehmender Stenose größer.

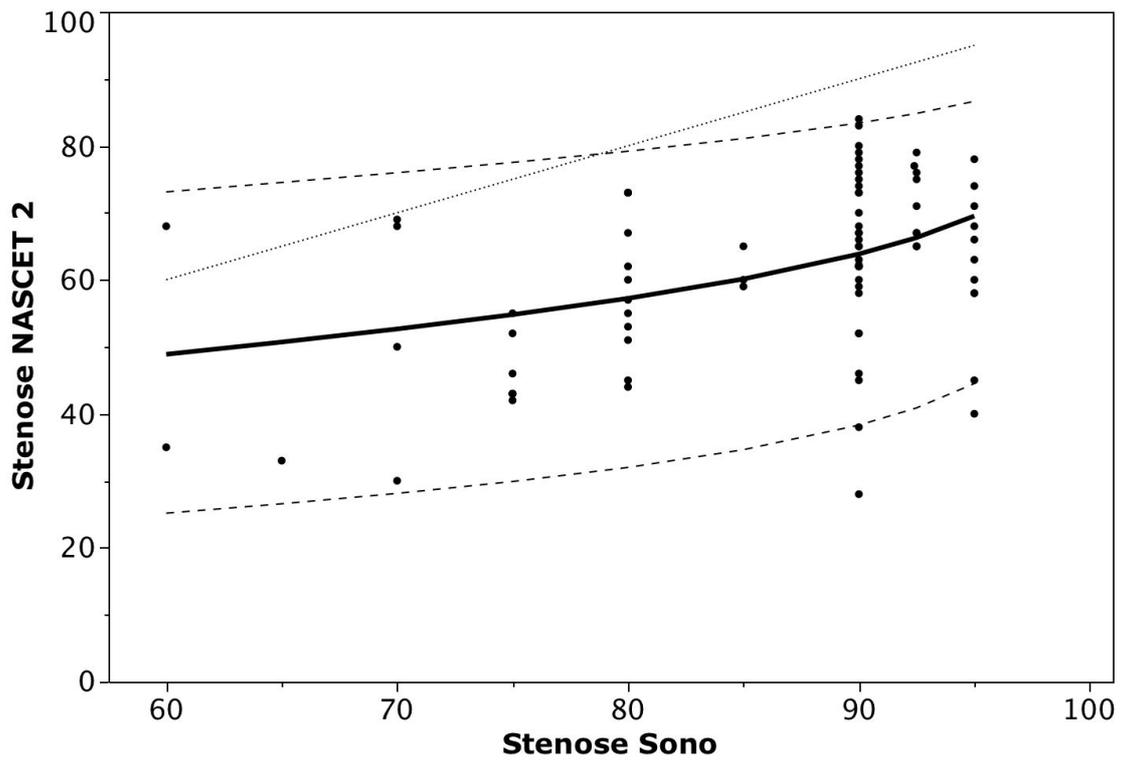


Abb. 25 Stenosegrad Sonographie/NASCET2

Wie zu erwarten, ist bei den NASCET2-Werten dieselbe Unterschreitung der sonographischen Stenosegrade (Abb. 25) nachweisbar. Allerdings ist dies bei den Stenosegraden zwischen 60-70% noch nicht ganz so ausgeprägt wie bei den Stenosen >80%.

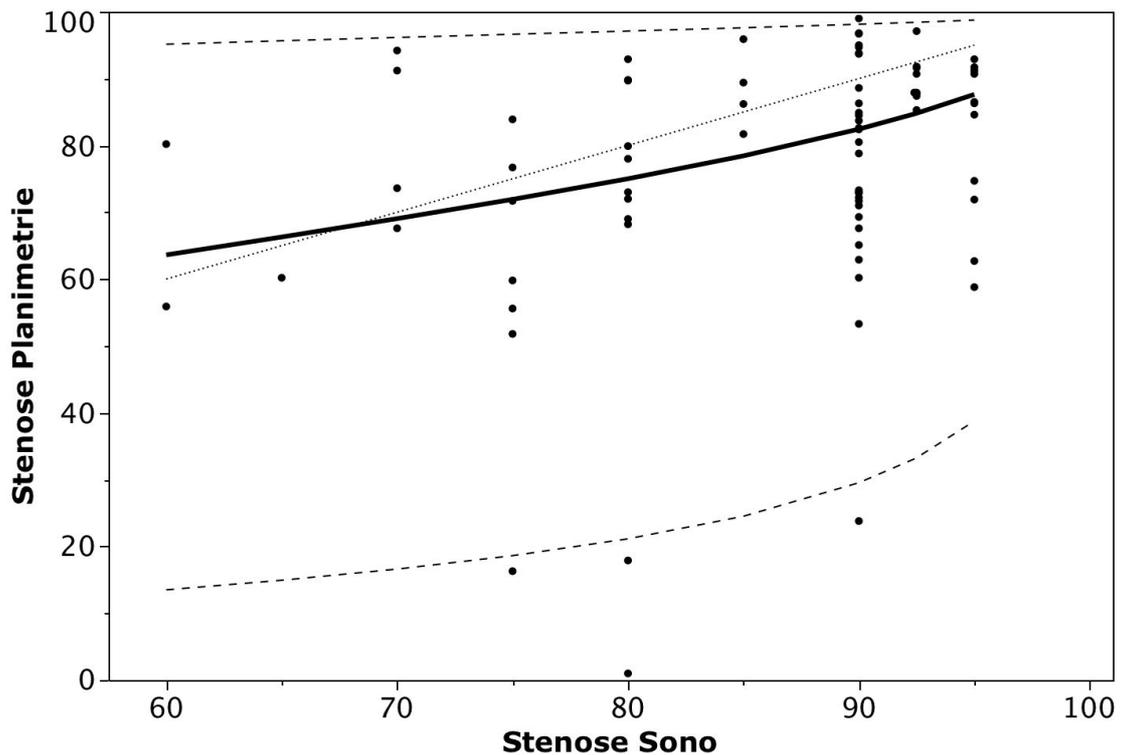


Abb. 26 Stenosegrad Sonographie/Planimetrie

Bei den planimetrisch gemessenen zu erwartenden Stenosen findet sich im Vergleich mit den Stenosegraden der Sonographie ein gänzlich anderes Bild (Abb. 26). Hier zeigt sich bei den sonographischen Stenosen >70% eine Unterbewertung der Planimetrie und eine Überbewertung bei Stenosen <70%.

3.2 Klinische Komplikationen peri- und 30 Tage postinterventionell

Innerhalb des Beobachtungszeitraums traten folgende Komplikationen auf:

3.2.1 Schlaganfälle

Während der Intervention traten bei insgesamt fünf Patienten Schlaganfälle auf. Bei zwei davon handelte es sich um schwere Schlaganfälle.

Im ersten Fall dieser fünf Patienten betraf es einen 89jährigen Patienten mit einer symptomatischen 90%-Karotisstenose rechts und einer 60%-Stenose

links. Postinterventionell fand sich eine diskrete sensomotorische Hemisymptomatik links sowie ein ausgeprägtes hirnorganisches Psychosyndrom. Beides bildete sich im Verlauf rasch und vollständig zurück.

Beim zweiten Patienten, einem 74jährigen Mann mit einer symptomatischen ACI-Stenose rechts, kam es nach der Nachdilatation zu einem rechts hemisphärischen Mediateilinsult. Es zeigte sich im weiteren Verlauf eine gute klinische Rückbildungstendenz mit einer geringgradigen Parese und Dysästhesie des linken Arms. Der Patient stürzte im Rahmen des stationären Aufenthalts und zog sich eine zervikale Kontusion mit inkompletter Parese des rechten Arms zu.

Im dritten Fall kam es bei einem 71jährigen Patienten mit einer asymptomatischen 95%igen ACI-Stenose rechts, postinterventionell zu einer Blickdeviation nach rechts, zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Dysarthrie und zu einer leichten Fazialisparese links. Es kam im weiteren Verlauf zu einer klinischen Besserung der Symptomatik.

Im vierten Fall erlitt ein 74jähriger Mann mit einer 90%igen symptomatischen ACI-Stenose links während der Vordilatation einen Mediateilinfarkt mit Aphasie und einer Hemiparese rechts. Der Patient blieb im weiteren Verlauf rollstuhlpflichtig und konnte sich wenige Schritte an einem Rollator fortbewegen.

Im letzten Fall, einem 62jährigen Mann, bildete sich einen Tag nach der Intervention einer hochgradigen, symptomatischen ACI-Stenose links eine rechts-temporale intrazerebrale Blutung mit linksseitiger Hemiplegie und Neglect aus. Im weiteren Verlauf kam es zur deutlichen Rückbildung der initialen Hemiplegie. Es verblieb jedoch eine Minderung des Kraftgrads des linken Armes und des Neglects für die linke Körperhälfte.

3.2.2 TIA/PRIND

Es traten bei drei der 110 Patienten kurzzeitige und vollreversible neurologische Defizite im Zusammenhang mit der Intervention auf.

Beim ersten Patient, einem 66jährigen Mann mit einer asymptomatischen Stenose, trat während der Nachdilatation eine kurzzeitige rechtsseitige TIA mit Bewusstseinsverlust, Zittern der linken Extremität sowie einer Kopfdeviation nach rechts und Grimassieren für circa zehn Sekunden auf. Die Symptomatik bildete sich vollständig zurück.

Beim zweiten Patienten, einem 77jährigen Mann mit asymptomatischen hochgradigen ACI-Stenosen beiderseits, trat eine Dysästhesie der rechten Hand und des Unterarms auf. Atypischer Weise wurde bei diesem Patient ein transbrachialer Zugang rechts gewählt. Es kam postinterventionell zur Ausbildung eines ausgeprägten Oberarmhämatoms mit kurzzeitigem Radialispulsverlust, es kann deshalb eine perfusionsbedingte Ursache der Dysästhesie nicht ausgeschlossen werden. Die Gefühlsstörung war nach Besserung der Durchblutungssymptomatik deutlich rückläufig.

Bei der dritten Patientin mit einer symptomatischen 80%-ACI-Stenose trat während der Nachdilatation eine circa 20 Sekunden anhaltende Bewusstlosigkeit mit einem fokalen Zucken der Gesichtsmuskulatur auf. Nach Ablassen des Ballons war die Patientin sofort wieder vollständig orientiert.

3.2.3 Gefäßkomplikationen

3.2.3.1 Komplikationen am Zugang

Bei fünf der Patienten traten Blutungs- und Gefäßkomplikationen auf:

Der erste Patient wurde im Wesentlichen schon unter der TIA-Symptomatik beschrieben. Die weitere Abklärung des Oberarmhämatoms erbrachte ein

Pseudoaneurysma der Arteria brachialis, welches einer operativen Therapie bedurfte.

Beim einem zweiten, 63jährigen Patienten mit einer symptomatischen 90%-ACI-Stenose links, ereignete sich postinterventionell beim Umlagern eine arterielle Blutung, die unter manueller Kompression zum Stillstand gebracht werden konnte. Es bildete sich jedoch ein ausgeprägtes Oberschenkelhämatom rechts mit Umfangszunahme aus. Nach Anlage eines Kompressionsverbandes und konsequenter Bettruhe stabilisierte sich der Hb-Wert, und der Umfang blieb gleich, so dass keine weiteren Maßnahmen notwendig wurden.

Beim dritten Patienten, einem 77jährigen mit einer symptomatischen hochgradigen ACI-Stenose links, kam es zu einer Einblutung an der Schleuse vorbei in den Oberschenkel, welche sich durch eine Umfangzunahme des Oberschenkels zeigte. Die Blutung konnte unter Kompression stabil gehalten werden. Im Verlauf wurde jedoch eine operative Hämatomentlastung notwendig.

Die vierte Patientin mit einer asymptomatischen 80-90%-ACI-Stenose links zog sich an der Punktionsstelle ein Pseudoaneurysma mit Einblutung zu. Aufgrund des ausgeprägten Hämatoms und des Aneurysmas wurden Transfusionen und die operative Revision notwendig.

Bei der fünften Patientin, einer 72jährigen symptomatischen Patientin mit einer hochgradigen Stenose, wurde im Rahmen der Punktion ein ausgeprägtes Hämatom auffällig. Im weiteren Verlauf kam es zu rezidivierenden Nachblutungen an der Punktionsstelle. Die weitere Diagnostik zeigte ein Aneurysma spurium, welches von der gefäßchirurgischen Abteilung übernäht wurde.

3.2.3.2 Lokale Gefäßkomplikationen am Stent

Bei einem Patienten mit einer symptomatischen 60-70% ACI-Stenose rechts bildete sich am vierten postinterventionellen Tag ein flottierender Thrombus am distalen Stentende aus. Es wurde die Indikation zur lokalen arteriellen Lyse und erneuten Stentimplantation gestellt. Danach zeigte sich erneut eine thrombotische Wandaufflagerung am distalen Stentende. Es erfolgte die notfallmäßige gefäßchirurgische Stentexplantation und Thrombarterektomie rechts. Der weitere Verlauf blieb komplikationslos.

3.2.4 Komplikationen nach Symptomatik/Asymptomatik

Beim Zuordnen der Komplikationen nach symptomatischen und asymptomatischen Stenosen ergibt sich folgende Verteilung:

Es wurden 39 asymptomatische Stenosen und 72 symptomatische Stenosen behandelt. Schwerwiegende neurologische Komplikationen mit schweren oder leichten verbleibenden Behinderungen traten bei vier von 72 Eingriffen (5,56%) bei den symptomatischen und nur bei einem von 39 Eingriffen (2,56%) bei den asymptomatischen Patienten auf. Kurzzeitige neurologische Defizite mit spontaner Rückbildung ohne Residuen traten bei zwei von 39 Eingriffen (5,13%) bei den asymptomatischen Patienten und bei einem von 72 Eingriffen (1,4%) bei den symptomatischen Patienten auf.

Bei lokalen Gefäß- und Stentkomplikationen war die Verteilung bei den symptomatischen Stenosen mit vier von 72 Eingriffen (5,56%) doppelt so hoch wie bei den Asymptomatischen mit zwei von 39 Eingriffen (5,13%).

Klinische Komplikationen innerhalb 30 Tagen	absolut (n)	Prozent (%)
Eingriffe insgesamt	111	
Bleibende neurologische Defizite		
minor stroke	3	2,7
major stroke	2	1,8
Summe	5	4,5
Reversible neurologische Defizite		
TIA	3	2,7
Gefäßkomplikationen		
Punktionsbedingt	5	4,5
Stentbedingt	1	0,9
Summe	6	5,4
Tod	0	0

Tab. 7 Klinische Komplikationen

3.3 Auswirkungen der Patientencharakteristika auf die neurologischen Komplikationen

Es fanden sich keine Korrelationen zwischen den Patientencharakteristika, wie

- Alter
- Geschlecht
- Symptomatik/Asymptomatik
- Stenoseseite

und dem Auftreten der neurologischen Komplikationen.

Selbst bei den Klassifikationen nach

- Sundt

und den Ausschlusskriterien der

- NASCET
- ECST

konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer neurologischen Komplikation und der Schwere der Begleiterkrankungen gefunden werden.

3.4 Auswirkungen der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die neurologischen Komplikationen

Auch hier konnten keine Zusammenhänge bezüglich des Vorliegens von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Hypercholesterinämie
- Adipositas/BMI (Body-Mass-Index)

oder bereits vorhandenen kardiovaskulärer Erkrankungen

- pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Instabile AP/KHK (Angina pectoris/ Koronare Herzkrankheit) oder stattgehabter Myokardinfarkt
- Zustand nach koronarem Bypass
- Varikosis

gefunden werden.

3.5 Auswirkungen der Stenosecharakteristika auf die neurologischen Komplikationen

Die Stenosen wurden hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Morphologie beurteilt und mit dem Auftreten von neurologischen Symptomen verglichen.

Es ergab sich auch hier keinerlei Signifikanz zwischen den verschiedenen morphologischen Stenosebeschaffenheiten wie

- Stenosegrad
- Stenotelänge
- Verschluss der Gegenseite
- Ulzerationen/Exzentrische Stenosen/Verkalkungen
- Kinking/Coiling

und den neurologischen Komplikationen.

3.6 Auswirkungen der interventionellen Faktoren auf die neurologischen Komplikationen

Bei den verschiedenen Faktoren wie

- Stentart,
- Vor- und Nachdilatation
- Einsatz von Neuroprotektionssystemen
- Reopro und Heparin und der Versuch der
- Antagonisierung des Heparins mit Protamin
- ACT-Werte.
- Dauer des Eingriffs oder der Durchleuchtungszeit

konnte kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang hergestellt werden.

3.7 Auswirkungen der interventionellen Faktoren auf die Gefäßkomplifikationen

Auch hier waren die o.g. aufgezählten Faktoren größtenteils ohne statistisch nachweisbare Bedeutung für das Auftreten einer Gefäßkomplifikation.

Allerdings zeigte sich nach Bilden eines Logarithmus' der Durchleuchtungszeit ein nahezu linearer Zusammenhang der vorhergesagten Komplikationswahrscheinlichkeit von der Durchleuchtungszeit. Anhand der Berechnungen ist bei einer Zunahme der Durchleuchtungszeit um zehn Minuten eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Komplikation um 7% verbunden. Dies ist in Abb. 27 graphisch dargestellt.

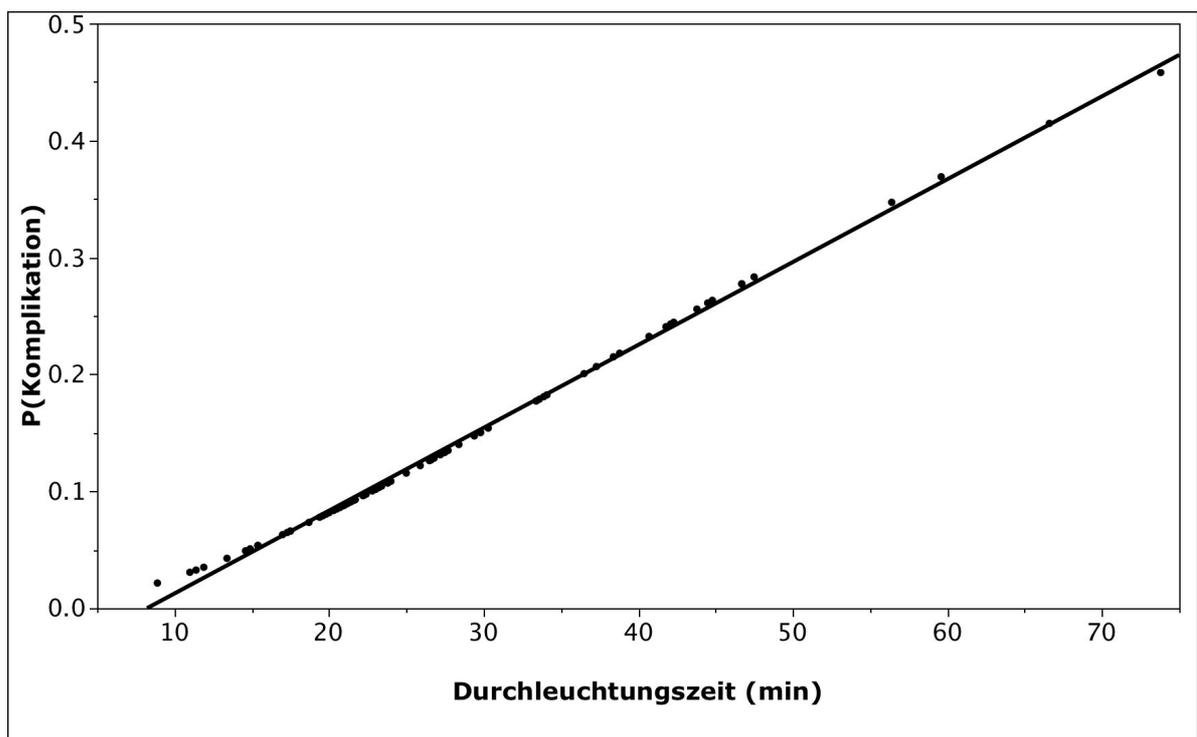


Abb.27 Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit

3.8 Stenosegrad postinterventionell

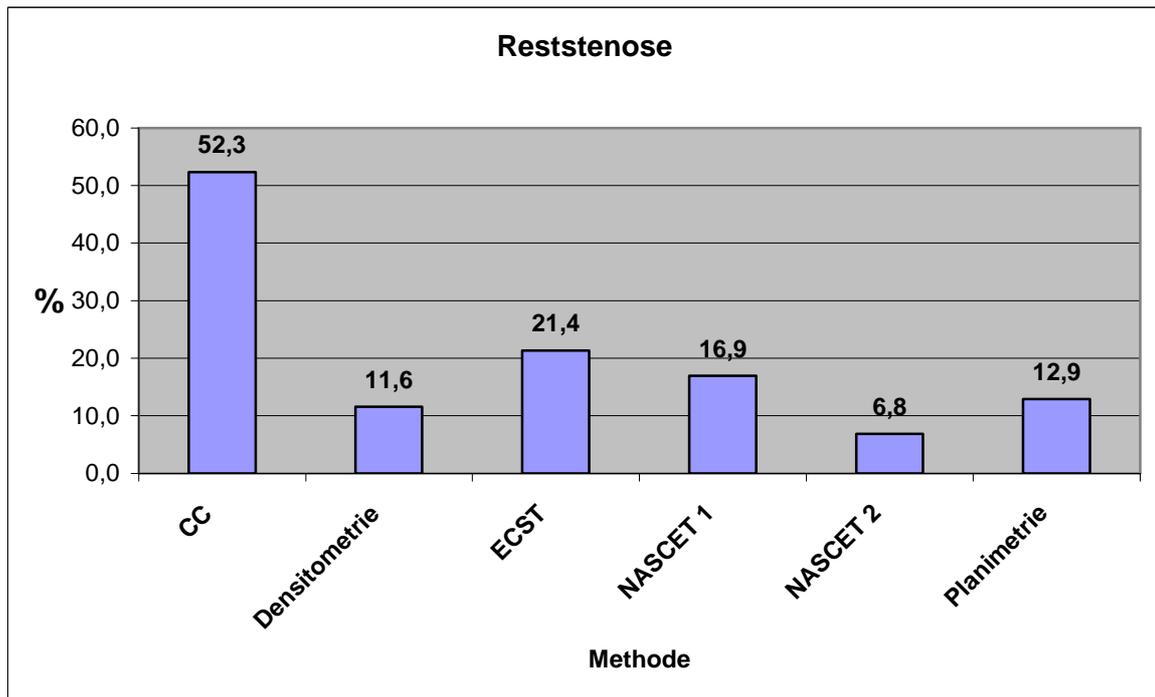


Abb.28 Stenosegrad postinterventionell

Nach der Intervention wurde direkt eine angiographische Kontrolle der behandelten Gefäße gemacht. Die Reststenosen wurden wie vor der Intervention mit den verschiedenen Messmethoden bestimmt. Die Mittelwerte der Reststenosen sind in der Abb. 28 zusammengefasst. Es fanden auch duplexsonographische Kontrollen statt; die Werte waren jedoch nicht vollständig und wurden deshalb nicht graphisch dargestellt.

Die Intervention war bei 100% der Patienten erfolgreich, bei zwei der 110 Patienten musste aufgrund von iliacalen Verschlüssen ein brachialer Zugang gewählt werden, was aber keine negativen Auswirkungen auf den Interventionserfolg hatte.

3.9 Zeitlicher Verlauf

Im Jahr 1999 wurden 15 Interventionen durchgeführt, dabei kam es bei drei Patienten zu Komplikationen. Im Jahr 2000 wurden 33 Interventionen mit fünf

Komplikationen und im Jahr 2001 65 Interventionen mit ebenfalls fünf Komplikationen durchgeführt.

Jahr	Interventionen	Komplikationen	%	p-Wert
Komplikationen gesamt				
1999	15	3	20	
2000	33	5	15,15	
2001	63	5	7,94	0,9392
Neurologische Komplikationen				
1999	15	2	13,33	
2000	33	4	12,12	
2001	63	2	3,17	0,1682
Gefäß Komplikationen				
1999	15	1	6,67	
2000	33	2	6,06	
2001	63	3	4,76	0,3259

Tab. 8 Zeitlicher Verlauf

In der statistischen Auswertung ergab sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Ablauf und der Häufigkeit der Komplikationen. Es ist zwar eine Tendenz im Sinne einer Lernkurve festzustellen, diese Lernkurve kann jedoch statistisch nicht nachgewiesen oder belegt werden.

4. Diskussion

4.1 Messmethoden und technische Messverfahren

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, die über AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.) aufrufbar sind, werden mehrere unterschiedliche Messmethoden zur Stenosequantifizierung aufgezählt. Hierbei werden auch die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode kurz erläutert.

Die **direktionale cw-Ultraschall-Doppler-Untersuchung** dient der Feststellung des Stenosegrades und der Zuordnung der Stenose zur A.carotis externa oder interna. Die Doppleruntersuchung kann ambulant erfolgen, sollte wegen des „subjektiven Elements“ in Einzelfällen allerdings in der behandelnden Klinik wiederholt werden.

Die **hochauflösende Duplex-Sonographie** schafft dies mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 82%. Hiermit lassen sich neben der Einschätzung des Stenosegrades auch arteriosklerotische Plaques mit ulzerierter Oberfläche, die als Quelle für arterielle Mikroembolien anzusehen sind, identifizieren.

Die **intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie** gilt heute noch als „Goldstandard“ in der Diagnostik. Sie erlaubt die Einschätzung des Stenosegrades, der Morphologie und Ausdehnung der Stenose sowie zusätzlich eine Beurteilung des Zustandes der intrakraniellen Gefäßstrombahn (nachgeschaltete Strombahn). Diese Untersuchung ist mit einem permanenten neurologischen Defizit von 0,3% belastet, in ihrer selektiven Form jedoch mit 1,2%. Letztere Methode sollte deshalb nur bei gezielter Indikation vorgenommen werden.

Die **digitale intravenöse Subtraktionsangiographie** gestattet zumindest bei normalem Herz-Zeit-Volumen (HZV) die orientierende Einschätzung des

Stenosegrades, der Morphologie und der Ausdehnung der Stenose. Eine Einschätzung der intrakraniellen Strombahn ist in der Regel nicht möglich.

Die **Magnetresonanztomographie (NMRA)** erlaubt die Festlegung des Stenosegrades, der Morphologie der Stenose und die Unterscheidung zwischen hochgradiger Stenose und Verschluss. Sie ist weniger untersucherabhängig als die Sonographieverfahren und besitzt eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 74%.

Die **transkranielle Doppleruntersuchung (TCD)** gestattet die Einschätzung der intrakraniellen Zirkulation, insbesondere die seitenübergreifende Kollateralversorgung.

Die **Computertomographie (CT)** gibt Auskunft über frische oder ältere ischämische Herde und kann andere Ursachen, wie Blutung oder Tumore, ausschließen. Alternativ sind diese Aussagen auch mit Hilfe der Kernspintomographie (NMR) möglich. Bei Mehrgefäßerkrankungen kann eine regionäre Hirndurchblutungsmessung mit Bestimmung der Reservekapazität hilfreich sein. [87]

4.1.1 Messmethoden

Bei den unterschiedlichen Methoden wird die digitale Subtraktionsangiographie derzeit als „Goldstandard“ bezeichnet. Es ist jedoch nicht festgelegt, welche Messverfahren bei der Angiographie zur Stenosegradbestimmung angewendet werden sollen.

In der NASCET-Studie wurde zur Stenosebestimmung der distale Stenosegrad in der Angiographie benutzt. Dabei wurde der geringste durchflossene Durchmesser mit dem Durchmesser der distalen Carotis interna ins Verhältnis gesetzt. [26]

Die ECST-Studie brachte eine neue Berechnung in die Diskussion. In dieser Studie wurde der engste Stenosedurchmesser mit dem geschätzten ursprünglichen Durchmesser ins Verhältnis gesetzt. [22]. Eine weitere Messmethode ist die CC-Methode, welche die engste Stenosenstelle mit dem Durchmesser der A. carotis communis ins Verhältnis setzt. Bladin veröffentlichte 1995 mit seinem Carotis-Stenose-Index einen weiteren

Messansatz für die ACI-Stenosen. Hier wurde der Durchmesser der A. carotis communis mit dem Faktor 1,2 multipliziert und anschließend mit dem Durchmesser der proximalen A. carotis interna ins Verhältnis gesetzt. [27]

Es gibt jedoch keine angiographische Standardmethode zur Bestimmung von ACI-Stenosen. Jede nimmt den Durchmesser des Restlumens an der engsten Stelle der ACI im Verhältnis zu jeweils verschiedenen Durchmessern entlang der A. carotis.

In den Studien konnte gezeigt werden, dass die Messmethode nach NASCET die Stenosegrade zu gering einschätzt. In der von Rothwell et al [77, 88] vorgestellten Studie differierte die ECST- und die NASCET-Methode hier in 51% der Messungen. Es wurden nach der ECST-Methode zweimal so viele Stenosen als schwer eingeschätzt wie nach der NASCET-Methode. Ebenso groß war der Unterschied zwischen der NASCET- und der CC-Methode, denn auch hier betrug die Differenz beider Messungen 51% mit einer Unterschätzung der NASCET-Methode in 99,9%.

Die Differenz zwischen den Messungen nach CC- oder ECST-Kriterien lag lediglich bei 15%, ohne eine signifikante Verschiebung in eine Richtung. Aus diesen Ergebnissen wurde die bereits an anderer Stelle erwähnte Beziehung:

$$\text{ECST/CC-Prozent-Stenose} = (0,6 \times \text{NASCET-Prozent-Stenose} + 40\%)$$

entwickelt.

Nach dieser Formel ist es möglich eine „NASCET-Stenose“ mit einer nach CC- oder ECST-Kriterien ermittelten Stenose umzurechnen. Da in beiden Studien ein Vorteil zu Gunsten des operativen Arms ab einer >70%igen Stenose ermittelt wurde, wären bei einer Bestimmung des Stenosegrad nach NASCET zu wenige Patienten einer operativen und damit protektiven Therapie zugeführt worden. Ferner wurde in der ECST-Studie für Patienten mit einer <30%-tigen ACI-Stenose die chirurgische Therapie eher als schädlich beschrieben. Nach

den NASCET-Kriterien wurden dreimal mehr Stenosen als kleiner 30% gemessen als nach den anderen Methoden.

In einer weiteren Publikation von Rothwell et. al. wurde die CC-Methode aufgrund der deutlich besseren Reproduzierbarkeit, insbesondere bei Stenosen zwischen 50-90%, von ihm favorisiert. [77, 78]

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Eliasziw et al., welche 112 Patienten nach allen drei Kriterien ausgewertet haben. Dabei zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen dem Durchmesser der distalen ACI und dem „Common Carotid“-Durchmesser von 0,62. Die Beziehungen zwischen NASCET und ECST sowie ECST und CC waren parabolisch ($p > 0,001$). Eine Favorisierung einer bestimmten Methode hinsichtlich einer einfachen Berechnung oder einer größeren Genauigkeit erfolgte in dieser Studie nicht. [77, 88-91].

Es zeigt sich also eine durchaus große Spanne zwischen den einzelnen Messmethoden. Hinzu kommen jedoch noch Abweichungen durch die jeweiligen Untersucher. Eliasziw et al zeigten in einer weiteren Publikation ein durchschnittliches interobserver-Unstimmigkeit von $\pm 7\%$ bezüglich des Stenosegrades innerhalb der NASCET-Messmethode ([92]). Damit lag der Stenosegrad in etwa bei derselben Prozentangabe mit anderen Untersuchungen $\pm 8,6\%$ [93] und $\pm 9,1\%$ [94].

Die NASCET-Methode wurde in der Literatur mehrfach auf ihre Zuverlässigkeit hin getestet. Gagne et al. zeigten eine sehr gute inter- und intraobserver-Zuverlässigkeit und Übereinstimmung bei der Stenosegradeinteilung nach ACAS- (<60% und >60%) sowie für die NASCET- Kriterien (<30%, 30 bis 69% und >70%) sowie einen sehr guten Korrelationskoeffizienten. So wurde in dieser Studie deutlich die NASCET-Methode als gut reproduzierbare, einfach erlernbare und zuverlässige Methode als Standard vorgeschlagen [95]

Alexandrov et. al. setzten in ihrer Studie voraus, dass beide Methoden, ECST und NASCET, mit ihren linearen Messungen die wahre anatomische Stenosierung der ACI unterschätzen. Um dieses zu vermeiden, wurde zusätzlich zu den linearen Messungen eine Flächenmessmethode mit einer πr^2 -

Funktion berechnet. Die Methoden wurden squared-NASCET(N^2) und squared-ECST(E^2) genannt.

Zudem erfolgte eine Farbduplexuntersuchung der Stenose. Die operativ entnommene Plaque wurde nach der Dissektion in eine NaCl-Lösung verbracht, photographiert und vermessen. Zuletzt wurde die ACI-Stenose von einem erfahrenen Neuroradiologen hinsichtlich ihres Stenosegrades eingeteilt („eyeballing“). In der Auswertung zeigten sich große Diskrepanzen zwischen den einzelnen Messmethoden. So entsprach eine 55%ige NASCET-Stenose einer 70%igen ECST, einer 78%igen N^2 - und einer 88%igen E^2 -Stenose. Umgekehrt entsprach eine 80%ige duplexsonographische Stenose einer 80%igen N^2 -Stenose. Nachweisbar war eine deutliche mathematische Korrelation zwischen den linearen und den flächen Stenoseberechnungen. Bei der Frage nach der anatomisch korrekt berechneten Stenose im Vergleich mit den Operationspräparaten zeigte sich eine deutliche Unterschätzung durch die linearen Messungen. Bei den Flächenberechnungen und der Duplexsonographie zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der Studie wurde die NASCET-Methode als ungenaue Methode angesehen, wobei auch die ECST-Methode den wirklichen Stenosegrad unterschätzt. Favorisiert wurden klar die Flächenberechnungen und die Duplexsonographie, doch auch hier wurde keine Methode als „Goldstandard“ festgelegt. [96]

Bladin et. al wollten in ihrer Studie eine weitere Methode etablieren, weil sie bei den anderen Methoden ebenfalls deutliche Mängel bzw. Probleme in der genauen Stenosemessung fanden. Aus den Ergebnissen von Williams et. al [28] ermittelten sie eine Formel, mit deren Hilfe sie den Carotis-Stenose-Index (CSI) berechneten und mit der NASCET- bzw. ECST-Methode verglichen. Bei der Datenauswertung zeigte sich eine gute inter- und intraobserver-Zuverlässigkeit für alle drei Methoden. Zwischen den Stenosegraden bei ECST und CSI ergab sich kein Unterschied. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aber zwischen NASCET- und ECST bzw. CSI, wobei auch hier durch die NASCET-Methode die Stenosen deutlich unterbewertet wurden.

Jedoch konnte eine Korrelation zwischen der NASCET- und CSI-Methode aufgezeigt werden, hieraus wurde folgende Gleichung erstellt:

$$\mathbf{CSI=42\%+0,6NASCET}$$

Auch in dieser Studie wurden Flächenstenoseberechnungen für alle drei Methoden sowie duplexsonographische und planimetrische Berechnungen der Karotisplaque durchgeführt. Hier traten bei CSI, ECST und Duplexsonographie im Gegensatz zur NASCET-Methode keine signifikanten Abweichungen auf. Er zog aus seinen Ergebnissen den Schluss, dass das größte Fehlerpotential von der NASCET-Methode ausgeht. Die CSI- und ECST-Methode entsprechen sich weitestgehend in ihren Ergebnissen, und sie zeigen keine großen Abweichungen zur Duplexsonographie. Die CSI-Methode zeigte die höchste Zuverlässigkeit sowie die geringste technische Fehleranfälligkeit und konnte mit der NASCET-Methode korreliert werden. [27]

Vanninen et al verglichen in ihrer Studie bei 80 Angiographien die ECST- und die NASCET-Methoden miteinander. Die intraobserver-Konsistenz war bei der ECST-Methode diskret besser als bei der NASCET und der direkten visuellen Messung. Die interobserver-Übereinstimmung war exzellent bei ECST und gut bei den anderen beiden Methoden. Die visuelle Bestimmung wies eine engere Übereinstimmung mit ECST als mit der NASCET-Methode auf. Alle drei Methoden zeigten eine gute Reproduzierbarkeit in der digitalen Substraktionsangiographie. [97]

Young et al versuchten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen der ECST-, NASCET- und CC-Methode sowie der direkten visuellen Bestimmung in der DSA- und MR-Angiographie nachzuweisen. Es offenbarte sich jedoch bei allen Methoden ein ungefähr gleicher Messfehler von $\pm 5\%$. Dies hätte bei den „chirurgisch“ relevanten Stenosen $>70\%$ zu einer Fehlbeurteilung von vier bis 13 Gefäßen bei allen vier Methoden und beiden Verfahren geführt. Insgesamt schnitten die ECST und die direkte visuelle Einschätzung etwas besser ab, und die NASCET-Messungen zeigten die größten Abweichungen. Abschließend

wurde keines der Messverfahren, weder in der DSA und MR-Angiographie, als Favorit beschrieben. [98]

Staikov et al untersuchten 111 ACI-Stenosen bei 84 Patienten mit den drei angiographischen Messmethoden und dem Ultraschall mit zwei verschiedenen unabhängigen Untersuchern. Danach wurden die interobserver-Reproduzierbarkeit, die Vergleichbarkeit und die Korrelation der unterschiedlichen Messmethoden kalkuliert. Bei der CC-Methode zeigte sich die höchste Übereinstimmung der beiden Untersucher für alle Stenosegrade, gefolgt von der ECST und der NASCET-Methode, welche eine noch gute Übereinstimmung zeigte. Die NASCET-Methode unterschätzte, wie in den meisten anderen Untersuchungen, den Grad der Stenose. Die CC und ECST zeigten eine gute Übereinstimmung hinsichtlich des Stenoseausmaßes. NASCET und ECST zeigten eine Übereinstimmung in 83% der Fälle, in den anderen Fällen wurde der Stenosegrad durch NASCET unterschätzt. CC und NASCET glichen sich in 80% ebenfalls bei einer deutlichen Unterschätzung durch die NASCET-Methode. Bei CC und ECST zeigte sich eine Übereinstimmung von 97% bei der Stenosegraduierung.

Auch hier wurden Formeln zu Umrechnung entwickelt

$$\text{ECST-Stenose(\%)}=0,8 \times \text{NASCET(\%)}+22\%,$$

das heißt, eine 70%ige NASCET-Stenose entspricht einer 78%igen ECST-Stenose.

$$\text{CC-Stenose(\%)}=0,6 \times \text{NASCET(\%)}+39\%,$$

das heißt, die 70%ige NASCET-Stenose ist vergleichbar mit einer 81%igen CC-Stenose.

$$\text{ECST(\%)}=1,2 \times \text{CC(\%)}-22\%,$$

das heißt, eine 70%ige CC-Stenose gleicht einer 62%igen ECST-Stenose.

Die Übereinstimmung zwischen ECST und CC mit dem Ultraschall war deutlich besser als mit der NASCET-Methode. Es wurden Stenoseinteilungen von 0-69% und 70-99% getroffen, der κ -Wert für ECST und CC lagen bei 0,86 bzw.

0,85 und für NASCET bei 0,65. Dies entspricht einer exzellenten Übereinstimmung für ECST und CC und einer guten für NASCET. Staikov et al. schlussfolgerte bei Festlegung der Angiographie als Goldstandard, dass die Sensitivität des Ultraschalls bei Stenosen >70% mit den angiographischen Methoden gleichzusetzen ist, wobei eine deutlich bessere Spezifität und Genauigkeit der Sonographie bei der ECST- und CC-Methode besteht. Die beste Reproduzierbarkeit bestand bei der CC-Methode, und auch hier zeigte sich eine deutliche Mindereinschätzung der Stenose durch die NASCET-Methode. [99]

Hwang et al. verglichen im Jahre 2003 in ihrer Arbeit die Übereinstimmung zwischen der Duplexsonographie und den unterschiedlichen Messmethoden der Angiographie. Die hochgradigen Stenosen wurden mit den drei Messmethoden graduiert und mit der Duplexsonographie verglichen. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den angiographischen Messungen der Korrelationskoeffizient zwischen NASCET und ECST lag bei 0,925, zwischen NASCET und CC bei 0,900 und zwischen ECST und CC bei 0,926. Die drei Methoden konnten in eine lineare Regression konvertiert werden, dabei konnten die NASCET-Stenosen in ECST-Stenosen mit der Formel:

$$\mathbf{ECST=0,72 \times NACET+30}$$

NACET in CC mit der Formel:

$$\mathbf{CC=0,70 \times NASCET+32}$$

und ECST in CC mit der Formel:

$$\mathbf{CC=0,93 \times ECST+6,6}$$

konvertiert werden. Zusätzlich wurden die Stenosen mittels angiographischer Flächenmessmethoden umgerechnet und ebenfalls miteinander korreliert, wobei die Korrelationskoeffizienten deutlich geringer als bei den linearen

Messungen ausfielen: NASCET² mit ECST² 0,877, NASCET² mit CC² 0,766 und ECST² mit CC² 0,836. Gemäß der Messung nach NASCET-Kriterien lag die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Duplexsonographie bei 96%, 29% bzw. 74%. Bei ECST- bzw. CC-Kriterien bei 92%, 70% und 90% bzw. 92%, 89% und 92%. Beim Vergleich der Duplexsonographie mit der Flächenmessungen zeigte sich bei allen drei Methoden eine noch höhere Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit als bei den linearen Messmethoden (NASCET² 99%, 50% und 88%, ECST² 94%, 92% und 94% und CC² 93%, 91% und 93%). Es konnte also eine gute Korrelation zwischen Duplexsonographie und NASCET-Kriterien bzw. eine sehr gute mit ECST und CC-Methoden gezeigt werden, wobei die flächenberechneten Stenosen besser mit der Duplexsonographie korrelierten als die linearen berechneten Stenosen. Hwang folgerte aus den Daten, dass die Duplexsonographie eine höhere Genauigkeit bei der Erfassung von hochgradigen ACI-Stenosen (>70%) nach ECST und CC als bei NASCET hat. Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit hängt aber stark davon ab, welche „cutoff“-Werte und welche Messmethode als Goldstandard definiert werden. Aber auch hier wurde erneut deutlich, dass die NASCET-Methode die Stenosen im Vergleich mit den beiden anderen Methoden eher unterbewertet. [100]

Der Vergleich der verschiedenen Methoden erbrachte in unserer Studie eine z.T. gute Korrelation der Messmethoden untereinander. Die NASCET- und die ECST-Methode zeigten eine starke Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,634. Es zeigte sich jedoch, dass die ECST-Methode im Mittel von 61,13% eine geringere Stenoseausprägung als die NASCET-Methode mit 61,31% hat. Dies mag an der vorsichtigen Einschätzung und Ausmessung des ehemaligen Bulbusdurchmessers durch die beiden Auswerter gelegen haben. Hier ist auch eine der großen Fehlerquellen zu sehen, weil hier keine direkten Messungen möglich sind, sondern der Auswerter einen ehemaligen Bulbusdurchmesser festlegen muss. Bei einer Abweichung von wenigen Millimetern ist eine große Fehlberechnung die Folge.

Das gleiche gilt allerdings auch bei der distalen ACI und beim Durchmesser der ACC im Rahmen der CC-/CSI-Methode.

Beim Vergleich der NASCET- und der CC-Methode zeigte sich eine sehr starke Korrelation von 0,879. Die CC-Methode maß im Mittel eine Stenose von 78,47% und lag damit deutlich über der NASCET-Methode und entsprach damit auch eher den Angaben in der Literatur. Beim Vergleich der NASCET mit dem CSI zeigte sich ein etwas niedriger Korrelationskoeffizient von 0,873 bei einer mittleren Stenosenangabe von 82,09%.

Bei den Auswertungen durch die Software der Fa. Siemens zeigte sich bei Planimetrie eine durchaus geringe Korrelationen mit der NASCET-Methode. So lag der Korrelationskoeffizient bei der Planimetrie bei 0,42, der mittlere Stenosewert wurde mit 76,41% gemessen. Bei der Densitometrie war die Korrelation deutlich besser mit 0,681, und auch der Mittelwert der Stenosen lag bei 79,41%.

Die höchste Stenosierung wurde im Mittel mit der Sonographie ermittelt und lag bei 85,95%, wobei die Korrelation mit der NASCET-Methode mit 0,434 eher mittelmäßig ausfiel.

Ein weiteres, nicht zu vernachlässigendes Problem, ist bei den invasiven Messmethoden durch eine Angiographie das Risiko für einen Schlaganfall oder andere therapiepflichtigen Komplikationen wie Hämatome, Thrombosen, Dissektionen und Nebenwirkungen durch Kontrastmittel. [101, 102] Das Risiko eines interventionell verursachten Schlaganfalls wurde in der 1995 publizierte ACAS-Studie mit 1,2% beschrieben. [48]

In den von Leffers et al. veröffentlichten Ergebnissen von 483 zerebralen Angiographien war das Risiko einer neurologischen Komplikation 2,3% bzw. eines persistierenden neurologischen Defizits 0,4%. Das Risiko einer nicht neurologischen Komplikation lag bei 14,7%. [103]

Willinsky et. al veröffentlichten 2003 eine Auswertung von 2.899 Angiographien. Die neurologische Komplikationsrate lag hier bei 1,3%, wobei davon 0,7% transient, 0,2% reversibel und 0,5% permanent blieben. Die Rate nicht neurologischer Komplikationen lag bei 0,5%. In der Auswertung der

Literatur wurde das Risiko für ein temporäres neurologisches Defizit mit Werten zwischen 0,4% bis 12,2% und für ein permanentes Defizit mit 0,0% bis 5,4% beziffert. [104]

Bei einer Literaturlauswertung von Bond et al im Zeitraum von 1994 bis 2000 wurde ein stadienabhängiges Operationsrisiko von 2,8% für asymptomatische und 5,1 % für symptomatische Stenosen ermittelt. [105]

Vor dem Hintergrund der prospektiv randomisierten Studien wurden von der American Heart Association (AHA) in einem interdisziplinären Konsensus Indikationen zur Karotis-TEA in Abhängigkeit von einer „maximal akzeptablen perioperativen Schlaganfallrate und Letalität“ formuliert. Die perioperative Komplikationsrate muss bei symptomatischen Stenosen demnach kleiner als 6% und bei asymptomatischen Stenosen kleiner als 3% sein, um den prophylaktischen Wert der Karotis-TEA nicht zu gefährden.

Für asymptomatische Stenosen mit höhergradigem kontralateralem Verschluss wird eine Komplikationsrate von maximal 5% akzeptiert. Je höher das perioperative Risiko, desto geringer ist der prophylaktische Wert der Karotis-TEA oder der interventionellen Behandlung. Eine Messmethode, die zusätzlich ein Risiko einer zerebralen Ischämie in sich trägt, würde so zusätzlich den Benefit des Patienten schmälern. [4, 106, 107]

4.1.2 Messverfahren

Aus diesem Grund wird nach einem komplikationsarmen, gleichwertigen und zuverlässigen Messverfahren gesucht, das die interventionelle Angiographie ersetzen kann. Als mögliche Methoden sind Verfahren wie die Duplex-/Dopplersonographie, die MR- und die CT-Angiographie in Anwendung.

4.1.2.1 Magnetresonanzangiographie (MRA)

Die MR-Angiographie wurde klassischerweise als Time-of-Flight- (TOF-MRA) und Phasenkontrast-Angiographie (PC-MRA) durchgeführt. Diese Methoden sind artefaktanfällig und können durch turbulenten Blutfluss zu einer

Stenoseüberschätzung oder Fehlinterpretation als Verschluss führen. Solche Artefakte lassen sich durch die Kontrastmittel-Angiographie (KM-MRA) minimieren. Bei dieser Methode muss allerdings die Gadolinium-Bolusgabe korrekt auf den Sequenzbeginn abgestimmt werden. [34, 108] Bei den MR-Angiographieverfahren wird die Stenose auf die gleiche Weise wie bei der konventionellen Angiographie bestimmt, allerdings ist die Auflösung oftmals schlechter. So kann beim „partial-volumen“-Effekt häufig eine mittel- bis hochgradige Stenose nicht als solche quantifiziert werden. [109-111]

Das nächste Problem stellt sich durch das „flow-void“-Artefakt, bei dem es zur Auslöschung des intrastenotischen Lumen kommt. Damit ist keine Beurteilung des Stenosegrades möglich. [112] Zusätzlich kann bei einem sehr langsamen poststenotischen Fluss der Eindruck eines kompletten ACI-Verschluss bei einer vorliegenden subtotalen Stenose entstehen. [110]

Weiter müssen die schlechte Verfügbarkeit, patientenspezifische Faktoren, wie Platzangst, schlechte Compliance und das Vorhandensein metallischer Implantate und Schrittmacher, als weitere Nachteile angerechnet werden.

Positiv sind die geringe Invasivität und die Mitbeurteilbarkeit von Tandemstenosen sowie die Darstellung der intrakraniellen Gefäße. Bei dieser Methode liegt die Spezifität und Sensitivität zur Erfassung einer $\geq 70\%$ igen ACI-Stenose bei monozentrischen Studien bei zirka 75-97% bzw. 73-100% und bei Karotisverschlüssen liegen Sensitivität und Spezifität bei 92-100%. [113-121]

4.1.2.2 Computertomographische Angiographie (CTA)

Die computertomographische Angiographie (CTA) ist ein weiteres, wenig invasives Verfahren zur Quantifizierung einer ACI-Stenose. Hier wird in einem Spiral-CT nach einer i.v.-Druckinjektion der Patient kontinuierlich unter der rotierenden Röntgenröhre vorgeschoben. Die Bilddaten werden innerhalb von 20-30 Sekunden lückenlos erfasst und können dreidimensional rekonstruiert werden. Anders als bei der MRA, ist die CTA frei von störenden Flussphänomenen. Allerdings wird eine große Menge (ca. 150 ml) jodhaltiges Kontrastmittel appliziert, was bei vorgeschädigten Patienten zu

Nierenproblemen führen kann. Auch hier ist der Erfolg von der Compliance abhängig, und die Untersuchung ist ebenfalls durch den Computertomograph räumlich stark eingeschränkt. [34]

Die Sensitivität und Spezifität liegt bei dieser Untersuchungsmethode für Stenosen $\geq 70\%$ zwischen 74-100%, die Spezifität zwischen 63-100%. Für die Quantifizierung von 70-99%igen Stenosen ist das Verfahren manchmal etwas unzuverlässig, weil die Stenosen über- bzw. unterschätzt werden können. [113, 117, 122-126]

In einer Studie konnte ein gutes Ergebnis für die Zuverlässigkeit der CTA zur Erkennung subtotaler Karotisstenosen mit einem engen distalen Lumen gezeigt werden. Die Sensitivität lag bei 90% und die Spezifität bei 80-95% bei den beiden Auswertern. [127]

4.1.2.3 Dopplersonographie und farbkodierte Duplexsonographie

Das dritte und gänzlich nicht-invasive, jederzeit wiederholbare und örtlich ungebundene sowie zudem kostengünstige Verfahren zur Quantifizierung der Karotisstenosen ist die Dopplersonographie und die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS). Hier werden zum einen die Strömungsverhältnisse in den Halsgefäßen zur Stenosebestimmung herangezogen. Zum anderen werden in der FKDS die Flussveränderungen und die Morphologie der Gefäße und Stenose sichtbar gemacht. Ein großer Vorteil besteht darin, dass die Stenosemorphologie, beispielsweise glatte oder unregelmäßige Plaque oder Kalzifikation, mitbeurteilt werden kann. [128] Ein zusätzlicher Vorteil ist die Möglichkeit der Gefäßdarstellung im Querschnitt, denn die Stenosen sind nach der Sonographie höhergradiger als nach dem Angiogramm. Die Genauigkeit der Methode ist allerdings stark von der Erfahrung und der Sorgfalt des Untersuchers abhängig. In geübter Hand kann die diagnostische Genauigkeit zur Erfassung und Messung von ACI-Stenosen und Verschlüssen 92-100% betragen. [34, 129-132]

Es gab verschiedene Vergleichsstudien zwischen den unterschiedlichen Verfahren.

4.1.3 Studienlage bei unterschiedlichen Messverfahren

Muto et al. publizierten im Jahre 1996 eine Vergleichsstudie zwischen FKDS und MRA. Sie erzielten einen Korrelationskoeffizienten von 0,87 für die beiden Untersuchungstechniken. Alle hochgradigen, für eine operative Therapie relevanten Stenosen wurden mit beiden Techniken erkannt und entsprechend klassifiziert. Für Patienten mit mittelgradigen und asymptomatischen Stenosen führte die MRA nicht zu einer Behandlungsentscheidung. Die Autoren favorisierten deshalb die FKDS als kostengünstige und alleinige Methode zur Einteilung der ACI-Stenosen. [133]

Drevet et al veröffentlichten 1997 eine Vergleichsstudie zwischen allen vier Verfahren. Sie nahmen Patienten mit einer dopplersonographisch nachgewiesenen symptomatischen Stenose >60%-NASCET oder einer asymptomatischen Stenose >30% in ihre Studie auf. Bei den eingeschlossenen Patienten wurden die DSA, eine MRA und eine CTA durchgeführt. Bei der Detektion einer Stenose zwischen 70-90% lag die Sensitivität der MRA bei 100%, der CTA bei 92%, und die Spezifität lag bei der MRA und CTA bei 91%. Die Autoren zogen aus den Ergebnissen den Schluss, dass die Dopplersonographie in Verbindung mit der MRA die DSA in Zukunft ersetzen kann. Die DSA sollte nur bei einer Diskordanz zwischen den beiden Methoden zum Einsatz kommen. [134]

Jackson et al. verglichen 1998 die MRA, DSA und die FKDS miteinander. Bei der Detektion von Stenosen >60%-NASCET erreichte die MRA eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 70%. Die FKDS erreichte eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 93%. Bei einer Konkordanz beider Verfahren war die Sensitivität 100% und die Spezifität 95%. Die Autoren unterstützten mit ihren Daten ein nicht invasives Vorgehen beim Aufsuchen von Stenosen >60%, entweder mit der FKDS alleine oder in Kombination mit der MRA. [135]

Randoux et al. verglichen im Jahre 2001 44 Karotisstenosen, welche mittels MRA, CTA und DSA nach der NASCET-Methode miteinander untersucht wurden. Es gab eine signifikante Korrelation aller drei Methoden hinsichtlich

Grad der Stenose miteinander (CTA und DSA 0.93, p-Wert=0.001 und zwischen MRA und DSA 0.92 p- Wert=0.001)

Mit der MRA und CTA wurden zwei der 44 Stenosen unterschätzt, es zeigte sich keine Überschätzung durch die CTA. Hochgradige ACI-Stenosen wurden mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% durch die CTA und 93% bzw. 100% durch die MRA aufgefunden. Mit der CTA und MRA wurden deutlich mehr Plaqueulzerationen festgestellt als durch die DSA. Randoux schloss hieraus, dass MRA und CTA zur adäquaten Evaluation von Karotisstenosen als Ersatz für die DSA benutzt werden können. [118]

Kampmann et al. hält in seiner Übersichtsarbeit die FKDS trotz ihrer Nachteile für die Untersuchungsmethode der Wahl bei hochgradigen symptomatischen ACI-Stenosen. Ohne einen Nachweis einer gegenseitigen oder vor- bzw. nachgeschalteten Stenose ist seiner Meinung nach keine weitere Untersuchung zur Operationsindikationsstellung notwendig. Bei Zweifeln oder schlechter Beurteilbarkeit kann ergänzend eine MRA erfolgen oder bei fehlendem MR-Gerät durch eine CTA ersetzt werden. Wenn beide Methoden einen diskordanten Befund ergeben sollten, wäre dann die DSA die Methode, mit der die definitive Stenosegradbestimmung durchgeführt werden sollte. Bei Beurteilung der Plaquezusammensetzung können die MRA und insbesondere die FKDS wichtige Informationen liefern, vor allem bei Vorliegen eines echogenen Plaques, der neben dem Stenosegrad einen zusätzlichen Risikofaktor darstellt [136]. Bei der Stenosegradbestimmung ist die Angiographie nach wie vor der Goldstandard. Sie kann jedoch von den weniger invasiven Methoden präinterventionell ersetzt werden und sollte nur bei diskordanten Ergebnissen und bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz kommen. [137]

Eine Gruppe um Borisch et al. veröffentlichte 2003 eine Arbeit, in der die FKDS und MRA mit der DSA bei 71 Gefäßen zur Erfassung von hochgradigen Karotisstenosen verglichen wurde. Vier unabhängige Gutachter evaluierten die MR-Angiogramme nach NASCET-Kriterien und erhoben Ultraschallbefunde, welche mit den Ergebnissen der DSA verglichen wurden. Die MRA hatte zur Identifikation einer >70%igen ACI-Stenose, eine Sensitivität und Spezifität von

94,9% bzw. 79,1%. Bei der FKDS betrug die Sensitivität und Spezifität 92,8% und 81,9%. Bei einer Kombination beider Tests zeigten sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 81,4% bei konkordanten Resultaten. Die Autoren zeigten eine diagnostische Sensitivität von 100% bei einer Kombination beider Methoden bei konkordanten Ergebnissen. Sie fanden die Zuverlässigkeit vergleichbar mit der DSA und favorisierten die diagnostische Kombination von MRA und FKDS vor der DSA, insbesondere um das Risiko der perioperativen Morbidität zu senken und das Gesamt-Outcome der Patienten zu verbessern. [114]

Weitere Arbeiten zum Vergleich zwischen MRA und DSA erbrachten im Wesentlichen die gleichen Ergebnisse. Remonda et. al konnten eine Übereinstimmung zwischen MRA und DSA von 89% bzw. von 93% bei den hochgradigen Stenosen und Verschlüssen nachweisen; der Korrelationsquotient lag bei $r=0,91$ und war mit einem $p\text{-Wert}<0,001$ signifikant. [138]

Bei King-Im et al. zeigte sich eine Überschätzung der Stenosen durch die MRA von 2,4% bis 3,8% bei einer Sensitivität und Spezifität von 93% bzw. 80,6% und einer Falschklassifizierung von 15%. Eine Kombination von konkordanten Duplexsonographie- und MRA-Befunden konnte die Fehleinschätzung auf insgesamt 10,1% senken. [139] Cosottini et al. fanden ebenfalls eine Überschätzung der Stenosen durch die MRA von 3,1% bei einer guten Sensitivität (97%), Spezifität (82%) und Genauigkeit (92,5%) der MRA. Die Übereinstimmung mit der DSA war mit einem $\kappa=0,87$ sehr gut. [140]

Die sehr guten Ergebnisse der Magnetresonanztomographie, ggf. in Verbindung mit der Duplexsonographie, führten hier zu der Empfehlung, die MRA als Ersatz zur digitalen Substraktionsangiographie bei der präoperativen, nicht invasiven Diagnostik der Karotisarterien einzusetzen.

In einer weiteren Veröffentlichung von King-Im et al. wurden die verschiedenen Quantifizierungsmethoden in der MRA mit der DSA verglichen. Bei den Messmethoden zeigte sich eine hervorragende Übereinstimmung zwischen den

Messmethoden bei beiden Messverfahren: Pearson=0,956 und p-Wert<0,001 für NASCET, 0,954 p<0,001 für ECST und 0,956 p>0,001 für CC. Weiter zeigte sich auch hier erneut eine Stenoseüberschätzung durch die MRA um 0,6 bis 2,4%. Die Sensitivität zur Erkennung hochgradiger Stenosen war bei der ECST-Methode mit 78,9% sehr viel niedriger als bei der NASCET mit 93% (p-Wert=0,015), die CC-Methode lag mit 87,7% dazwischen. Das interobserver agreement lag bei der DSA zwischen $\kappa=0,83-0,84$ und der MRA mit $\kappa=0,79-0,80$. Insgesamt erlangte keine der drei Methoden in den beiden Verfahren einen deutlichen Vorteil. Aufgrund der größeren Sensitivität für hochgradige Stenosen wurde das NASCET-Verfahren als Goldstandard, insbesondere für Standorte, die die MRA als Untersuchungsverfahren einsetzen, favorisiert. [141]

Die farbkodierte Dopplersonographie hat sich, auch im Rahmen von technischen Weiterentwicklungen, zu einer weitverbreiteten, nicht-invasiven Untersuchungsmethode durchgesetzt. Zierler et al. waren durchaus der Meinung, die FKDS als einzige Untersuchung präoperativ durchzuführen und die DSA nur in speziellen Einzelfällen zu veranlassen. [142] Verschiedene Messmethoden zur Stenosequantifizierung wurden untersucht. Die ICA-peak systolic velocity und ICA/PCA peak velocity ratio wurden als gute Parameter identifiziert. [143, 144]

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen FKDS und DSA hinsichtlich der ACI-Stenosenmessung. Steinke et al. fanden eine Korrelation von 85% zwischen der dopplersonographischen und der angiographischen Stenosebestimmung, wobei die FKDS den Stenosegrad unterschätzte. [145]

In einer weiteren Studie, in der die Dopplersonographie und die Powerdopplersonographie untersucht wurden, zeigte sich eine gute Korrelation der beiden Methoden für $r=0,79-0,88$. Die Korrelation zwischen der Ultraschalluntersuchung und der Angiographie waren allerdings nur mäßig ($r=0,62-0,70$, p-Wert <0,001). [146]

Eine weitere Untersuchung publizierten Sitzer et al. im Jahre 1993. Hier wurden verschiedene Ultraschalluntersuchungsmethoden mit der DSA und MRA

verglichen. Die Korrelation zwischen der DSA und MRA sowie dem continuous-wave-Doppler (cw-Doppler) und der FKDS waren vergleichbar. Bei den hochgradigen Stenosen lagen der positive prädiktive Wert, die Sensitivität und Spezifität bei der cw-Doppler bei 0,82/0,95/0,86, bei der FkDS bei 0,84/0,97/0,87 und bei der MRA bei 0,79/0,73/0,86. Die Ultraschallmethoden führten zu einer leichten Stenoseüberschätzung, die MRA zeigte keine derartige Abweichung. [132]

Koga et al. verglichen ebenfalls die Duplexsonographie mit Powerdopplerdarstellung mit der DSA zur Beurteilung von ACI-Stenosen >70% nach NASCET-Kriterien. Die Stenosen wurden nach Linearen- und Flächenstenosen sowie nach der peak systolic velocity (PSV) gemessen und mit den Ergebnissen der DSA verglichen. Die Korrelation zwischen der DSA und der linearen bzw. flächenbezogenen Stenose und der PSV betrug 0,82, 0,78 und 0,84. Die Analyse der Sensitivitäts-/Spezifitäts-Kurve erbrachte einen Schwellenwert zur Identifizierung einer <70%igen ACI-Stenose. Er betrug bei der linearen Stenosemessung 74,7%, bei der flächenbezogenen Messung 83,8% und bei der PSV einen Wert von 200cm/s. Die Autoren hielten den PSV für den zuverlässigsten Parameter, um eine hochgradige ACI-Stenose festzustellen, wobei eine Kombination aller drei Messungen eine zusätzliche Sicherheit bietet. [147]

Beebe et al. legten bei ihrer Untersuchung ebenfalls die NASCET-Kriterien als Vergleichsbasis zwischen der DSA und der Doppler-/Duplexsonographie zu Grunde. Neben den B-mode- und farbkodierten Bildern nahm man auch hier zusätzlich Druckmessungen in der Stenose vor. Es wurden der systolische Spitzendruck (PSV) und zusätzlich die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) gemessen. Bei den Analysen wurde - unter der Annahme, die FKDS-Stenosen würden jeweils einer 10% geringeren DSA-Stenose entsprechen - der positive und negative prädiktive Wert (PPV bzw. NPV) bestimmt. Bei 80-99%igen FKDS-Stenosen betrug der PPV für 70-99%ige Stenosen in der DSA 94%, selbiges zeigte sich bei Stenosen <50%. Für grenzwertige Stenosen zwischen 50-79% wurden zusätzlich Subgruppen mit Bestimmung des EDV und PSV gebildet. Bei allen Subgruppen konnte der PPV um 9-24% erhöht werden. Die

FKDS konnte mit sehr hoher Effektivität Verschlüsse, hochgradige und hämodynamische Stenosen bestimmen. [148]

In der Publikation von Rotstein et al. wurden ACI-Stenosen duplexsonographisch nach der NASCET-Methode in Kombination mit dem systolischen Spitzendruck (PSV) und der systolischen Spitzendruckrate gemessen. Die Sensitivität bei der Kombination aller drei Methoden lag bei hochgradigen Stenosen bei 100%, die Spezifität lag bei Stenosen >50% bei 66% und bei Stenosen >80 bei 90%. Bei normaler sonographischer Darstellung der ACI lag der positive prädiktive Wert (PPV) für eine angiographisch normale ACI bei 94%, und bei Stenosen <35% lag der PPV bei 93%. Die sonographischen Stenosegrade korrelierten gut mit den angiographischen Stenosegraden. Eine Stenosemessung mit der B-mode-Sonographie als primäre Untersuchungsmethode, ggf. mit Ergänzung durch die Dopplersonographie, wurde auch in dieser Studie von den Autoren favorisiert. [149]

2005 wurde eine weitere Untersuchung von Wardlaw et al. mit einer ähnlichen Fragestellung publiziert. Sie hatte 328 Gefäße von 164 Patienten mit Farbduplexsonographie nach NASCET-, ESCT- und CC-Kriterien sowie zusätzlich den PSV der ACI gemessen und mit den angiographischen Ergebnissen verglichen. In den Analysen ergab sich in der Duplexsonographie eine Beziehung, die in Formeln ausgedrückt folgendermaßen aussah:

$$\text{ESCT}=0,54 \times \text{NASCET}+46$$

$$\text{CC}=0,64 \times \text{NASCET}+36$$

Die Beziehungen lagen sehr nah an der von Rothwell für die Angiographie beschriebenen Formel: [77, 78]

$$\text{ECST}=\text{CC}=0,6 \times \text{NASCET}+40$$

Die Korrelation zwischen den Stenosegraden in beiden Untersuchungstechniken lag bei der ECST-Methode bei $r=0,51$, bei der CC-

Methode bei $r=0,48$ und bei der NASCET-Methode bei $r=0,41$. Die Abweichungen erklärte der Autor durch eine schwierige Beurteilung der Stenose durch Überlagerung oder Auslöschungseffekte bei den Messungen sowie durch die unterschiedlichen Messpunkte bei den drei verschiedenen Methoden. Die ECST-Methode korrelierte hier am besten mit den angiographischen Stenosegraden. Eine in Anlehnung an die Angiographien erhobene Messung der Stenose führte zu keiner verbesserten Genauigkeit der Sonographie gegenüber einer Stenosebestimmung anhand der PSV alleine. [144]

Eine weitere konsekutive verblindete Kohortenstudie wurde von einer Arbeitsgruppe von Buskens et al. 2004 publiziert. Hier wurden 350 Patienten in eine Studie eingeschlossen und mit DUS (Duplex Ultraschall), MRA und DSA, auch unter dem Aspekt der Kosten-Effektivität, untersucht. Die DUS hatte eine Sensitivität von 88% und Spezifität von 76%, die MRA lag bei 92% bzw. 76%. Eine Verbesserung konnte durch eine Kombination aus DUS und MRA mit einer Sensitivität von 96% und Spezifität von 80% erreicht werden. Bei Berücksichtigung der Sachlage, dass auch eine der beiden Methoden zu einem positiven Befund einer hochgradigen Stenose geführt hätte, konnte die Sensitivität auf 98,4% gesteigert werden, die Spezifität lag dann aber bei nur 54%. Bei diskordanten Ergebnissen aus beiden Untersuchungen wurde die DSA zur endgültigen Differenzierung herangezogen. Auch hier lag die Sensitivität bei 98,4%. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei 11,5% keine MRA durchgeführt werden konnte, und 16% der Patienten wegen Diskordanz einer DSA unterzogen wurden. Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt ist, dass die nicht-invasiven Untersuchungen die Stenose überschätzen. Schlimmstenfalls könnte dies zu einer Überbehandlung der Patienten in maximal 26% der Fälle führen. Wie erwartet, war die DUS die kosteneffektivste Untersuchungsmethode, eine Ergänzung durch eine MRA führte zu einer Erhöhung der Kosten. Sollte bei diskordanten Ergebnissen noch eine DSA notwendig werden, sinkt die Effektivität noch weiter, so dass die DUS als alleinige Untersuchungsmethode bevorzugt werden sollte, sofern Kosten und

Ergebnisse in einem vertretbaren Rahmen bleiben sollen. Ein routinemäßiger Einsatz der MRA muss gemäß den Autoren durch die Gesellschaft entschieden werden, denn sie hätte einen extraordinären Kostenanstieg zur Folge. Von der DSA als Routineuntersuchung rät der Autor ebenfalls ab, da sie mit einem gewissen Komplikationsrisiko verbunden ist. [150]

Bei der dritten nicht-invasiven Methode, der CT-Angiographie, wurden ebenfalls viele Vergleichsstudien durchgeführt. In einer 2005 veröffentlichten Arbeit untersuchten Berg et al. die Durchmesser der Arteria carotis mit CT-Angiographie mit cross-sectional und oblique sagittal MPR-Technik (multiplanar reformation) und verglichen die Ergebnisse mit den Messergebnissen einer digitalen Subtraktionsangiographie. 35 Patienten bzw. 70 Arterien wurden untersucht und die Stenosen nach NASCET-Kriterien berechnet. Die CT-Angiographie unterschätzte die Stenosengrade um 6-17% für die cross-sectional und um 2,8-19% für die oblique sagittal MPR-Technik. Die CTA war hier zu ungenau, um den absoluten minimalen Durchmesser der hochgradigen Stenose zu messen. Bei den symptomatischen Patienten zeigte sich für Stenosen >50% eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 93% durch die CTA. Die Methode wurden von den Autoren als hochempfindliche Screeningmethode bei symptomatischen Patienten eingestuft. Doch bei durch CTA-Screening entdeckten, hämodynamischen signifikanten Stenosen scheint die DSA zur weiteren Abklärung weiterhin notwendig zu sein. [151]

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei einer Untersuchung durch Ertl-Wagner et al. von 2004. Sie untersuchten neun symptomatische Patienten mit Multislice-CTA und verglichen die Messungen nach NASCET mit den Ergebnissen der DSA. Es zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,99 bei Stenosen an der Karotisbifurkation. Eine deutliche Limitation der Methode ergab sich jedoch bei Stenosen, die in enger topographischer Lage zur Schädelbasis lagen. Sie schlossen daraus, dass die CTA ein hervorragendes Potential zur Evaluation von Karotisstenosen besitzt. Allerdings wurden auch hier große Studien zur Demonstration des diagnostischen Werts, insbesondere

bei verschiedenen Stenosesubtypen und Untersuchererfahrungsstufen, für notwendig erachtet. [152]

Eine weitere Untersuchung von Chen et al. zeigte bei den 57 eingeschlossenen Gefäßen eine Sensitivität und Spezifität für totale und subtotale Verschlüsse von 100% bei der CTA. Weiterhin ergab sich eine Korrelation zwischen CTA und DSA von 100%. Die Autoren postulierten den Ersatz der DSA durch die CTA bei der Diagnostik von subtotalen und kompletten Verschlüssen der ACI. [153]

Kolemay et al. verglichen 2004 bei einer Literaturübersicht verschiedene Studien, welche die CTA zur Diagnostik von hochgradigen ACI-Stenosen und Verschlüssen untersuchten. Bei der Recherche in einem Zeitraum zwischen 1990 und 2003 wurden die Ergebnisse von 864 eingeschlossenen Patienten aus 28 Studien verglichen. Die Sensitivität und Spezifität der CTA lag bei den hochgradigen Stenosen in gepoolten Daten bei 85% (95% CI, 79% to 89%) und 93% (95% CI, 89% to 96%). Bei den Verschlüssen lag sie bei 97% bzw. 99%. Auch hier wurde die CTA als genaue Methode zur Erkennung von ACI-Stenosen beschrieben, aber die methodische Qualität der einbezogenen Studien sollte in die Entscheidung miteinbezogen werden. [126]

Eine weitere Studie verglich 2006 die Übereinstimmung zwischen CTA und MRA. Hackländer et al. schlossen hierzu 50 symptomatische Patienten in die Studie ein. Die Stenosen wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer 16-Zeilen-Multislice-CT-Angiographie untersucht. Im weiteren Verlauf wurden die Stenosen innerhalb der folgenden 30 Tage mittels einer kontrastangehobenen MRA nach ECST-, CC-, und NASCET-Kriterien nochmals vermessen. Die in der CTA erhobenen Daten wurden weiterhin gemäß verschiedener Rekonstruktionsmethoden nachbearbeitet und mit einer speziellen Software halbautomatisch ausgewertet. Bei den letztendlich 89 untersuchten Gefäßen lag der Korrelationskoeffizient zwischen 0,787 und 0,932. Die beste Korrelation ergab sich zwischen der Kombination aus transverse raw-data und einer sagitalen multiplanaren Rekonstruktion und der ECST-Methode. Die größte Übereinstimmung bestand zwischen der NASCET-Methode und der transverse raw-data mit einer leichten Überschätzung um 1,9%. Die

Auswertung der erhobenen Daten wies eine systematische Überschätzung der Stenosen durch die CTA von 1,9-10,7% bei 95% CI zwischen $\pm 26,7$ und $\pm 43,3\%$ auf. Das halbautomatische Auswertungsprogramm konnte allerdings 33 der 89 Gefäße nicht auswerten. Die Korrelation für die NASCET-Methode lag bei 0,814, und es zeigte sich auch hier eine Unterschätzung der Stenosen um - je nach Methode - 5,9% bis 6,2%. Insgesamt sind die CTA und MRA eine durchaus praktikable Methode mit guter Übereinstimmung zur Bestimmung eines ACI-Stenosegrades. Die Kombination mit einer zusätzlichen rekonstruktiven Nachbearbeitung erbrachte keine Verbesserung der Ergebnisse, erleichterte aber im Einzelfall die Erkennung der engsten Stelle der Stenose. [154]

Bartlett et al. veröffentlichten 2006 und 2007 mehrere Arbeiten, die sich mit der CTA und der Untersuchung bzw. Quantifizierung von Karotisstenosen beschäftigten. Die erste Arbeit untersuchte 178 Bulbusstenosen, welche durch zwei unabhängige Neuroradiologen mit Hilfe einer Software, Impax 4.5 Volume Tool (VT) Agfa-Gevaert (Mortsel, Belgien) zweidimensional am PACS (Picture Archiving and Communication System), ausgewertet wurden. Dabei wurde von der Software der engste Durchmesser als Berechnungsgrundlage gewählt und mittels Hounsfield-Einheiten berechnet. Zusätzlich wurden die Stenosen noch in axialen Schichten von Hand gemessen und bewertet. Bei der Auswertung zeigte sich eine exzellente interobserver-Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,71 für die Softwareausmessung und 0,85 für den manuell identifizierten engsten Stenosedurchmesser). Ferner zeigte sich eine hervorragende Korrelation zwischen der automatischen und der manuellen Stenosebestimmung von 0,88. Die Fläche im VT war im Allgemeinen um 2,77 mm² größer berechnet als bei der manuellen Berechnung, doch auch hier war der Pearson-Koeffizient mit 0,87 exzellent. Die Regressionsanalysen bewiesen die Möglichkeit, über den Durchmesser die korrespondierende Stenosefläche vorhersagen zu können. Die Autoren zeigten, dass die Messung des engsten Stenosedurchmessers auch bei irregulär und unrund geschnittenen Stenosen ein einigermaßen verlässlicher Prädiktor bei der Beurteilung ist. [155]

In einer zweiten Studie von 2006 wurde die Stenosemessung mittels CTA und konventioneller DSA verglichen. Zwei Neuroradiologen untersuchten verblindet hierzu 268 Karotiden. In axialen Schnitten maßen sie jede Stenose an der engsten Stelle und an der distalen ACI in Millimeter. Aus den Messungen berechneten sie danach die Stenose nach den NASCET-Kriterien. In der Auswertung zeigte sich eine hervorragende interobserver-Übereinstimmung bei der distalen ACI mit 0,78 und mit 0,89 im Stenosemaximum ($p < 0,01$). Bei der Regressionsanalyse der erhobenen Daten wurde ein linearer Zusammenhang zwischen den mittleren Stenosedurchmessern in Millimetern und dem Stenosegrad in Prozent deutlich. So entsprach ein Durchmesser von 1,3 mm einer 70%igen NASCET-Stenose und ein Durchmesser $> 2,2$ mm einer 50%igen Stenose (Pearsonkorrelation - 0,95). Eine direkte Millimetermessung einer hochgradigen Stenose hatte eine Sensitivität von 88,2%, eine Spezifität von 92,4%, einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 62,5% und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 98,2%. Bei den mittelgradigen Stenosen zeigten sich ähnliche Ergebnisse; die Sensitivität der CTA war 75,0%, die Spezifität war 93,8%. Der PPV lag bei 89,4% und der NPV bei 84,3%. So konnte der Autor bei dieser Studie eine lineare Beziehung zwischen dem in der CTA gemessenen Restlumen und der Stenoseberechnung nach NASCET-Kriterien herstellen. Damit sind die Stenosen in der DSA mit der CTA vergleichbar und auch aus den Werten der CTA berechenbar. [156]

Einen weiteren Nachweis über die Leistungsfähigkeit der CTA erbrachten Bartlett et al. 2007 in ihrer Arbeit. Es wurden 268 Arterien mit der CTA untersucht und von zwei unabhängigen Untersuchern nach dem Carotis Stenose Index [27] gemessen. Die interobserver-Variabilität war mit 0,64-0,87 gut bis hervorragend. Der Korrelationskoeffizient des engsten Stenosedurchmessers lag bei 0,87 und für den Karotisbulbus bzw. den A. carotis communis-Durchmesser bei 0,64 bzw. 0,67. Beim Vergleich zwischen der direkten Messung des Karotisbulbus und der Schätzung nach dem Karotisstenoseindex zeigte sich eine deutliche Überschätzung durch den CSI in

91,4% der Fälle um durchschnittlich 1,5 mm. Die CTA ist allerdings die einzige Angiographiemethode, die eine genaue Betrachtung des Kontrastmittels gefüllten Gefäßes, der Plaque und des umgebenden Gewebe erlaubt, so dass zusätzlich zur Stenosegradmessung ebenso eine Aussage zur Plaquemorphologie getroffen werden kann. [157-159] Außerdem kann in den axialen Schichten der Gefäßdurchmesser direkt gemessen werden und muss nicht durch mathematische Berechnungen und Formeln mit anderen Methoden vergleichbar gemacht werden. [160]

Wardlaw et. al. untersuchten in einer Literaturrecherche alle drei nicht-invasiven Untersuchungsmethoden. Die Ergebnisse wurden 2006 veröffentlicht. Es wurden Artikel zwischen 1980 und April 2004 in die Recherche einbezogen, die Stenosen wurden nach NASCET-Kriterien gemessen und mit angiographischen Daten verglichen. In den 41 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 4.876 gemessenen ACI-Stenosen war die kontrastangehobene MRA für hochgradige ACI-Stenosen sensitiver (0,94%, 95%-CI 0,88-0,97) und spezifischer (0,93, 95%-CI 0,89-0,96) als die anderen drei Methoden FKDS, native MRA und CTA (Sensitivität: 0,89, 0,88 und 0,76; Spezifität: 0,84, 0,84 und 0,94). Für die mittelgradigen Stenosen bestanden lediglich spärliche und unzuverlässige Daten. Insgesamt sind die Autoren der Ansicht, dass die nicht-invasiven Untersuchungen durchaus die DSA bei der Diagnostik der hochgradigen ACI-Stenosen ersetzen können. Aber bei den mittelgradigen Stenosen, insbesondere bei geringem Nutzen-Risiko-Verhältnis, müssen bessere Daten erhoben werden, um die Genauigkeit der Verfahren zu bestimmen. Es wurden daher verblindete, prospektive Studien bei klinisch relevanten Patientenkollektiven als essentiell erachtet. [161]

Fazit:

Nach der Studienlage ist momentan keine der Messmethoden als Goldstandard definiert, alle unterliegen ihren spezifischen Problemen. In europäischen Ländern wird eher die ECST-Methode, in den amerikanischen Studien die NASCET-Methode präferiert, eine einheitliche Empfehlung liegt nicht vor. Mit

Hilfe der verschiedenen Formeln ist eine Umrechnung jedoch problemlos möglich, allerdings muss bei der Diagnosestellung auch daran gedacht werden. Gleiches gilt für die verschiedenen technischen Untersuchungsverfahren. Die DSA ist aufgrund ihrer Komplikationsmöglichkeiten nur in Ausnahmefällen anzuwenden. Als Screeningmethode kommt die DUS zum Einsatz, aber auch hier gibt es Probleme mit der Reproduzierbarkeit sowie der starken Abhängigkeit von den Fähigkeiten des jeweiligen Untersuchers. Die CTA und MRA sind hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität als äquivalent anzusehen, indes ist die Verfügbarkeit durch die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten der Magnetresonanztomographen eingeschränkt. Eine Einschränkung der CTA liegt in der Notwendigkeit des Kontrastmitteleinsatzes, was insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten und Allergikern zum Tragen kommt.

Sollte sich die PTA und Stentimplantation als Routineverfahren etablieren, ist wohl ein Screening durch DUS und die therapeutische Angiographie mit PTA und Stentimplantation als Standardvorgehen angebracht.

Eine Empfehlung zur Stenose-Feststellung und Therapie ist überfällig, aber nicht zu erwarten, weil sie von den technischen Möglichkeiten der Klinik und den behandelnden Ärzten abhängig ist.

4.2 Therapieverfahren

4.2.1 Operative Therapie

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurde Anfang der fünfziger Jahre damit begonnen, Verengungen der extrakraniellen Halsgefäße operativ zu behandeln. Doch handelte es sich zunächst nur um einzelne Patienten und um ein experimentelles Verfahren. Im weiteren Verlauf nahm die Anzahl der Operationen stetig zu, und die ersten Studien wurden veröffentlicht. Es dauerte allerdings bis zum Jahr 1991 bis die ersten randomisierten Vergleichsstudien veröffentlicht wurden.

Die ersten großen Studien, die veröffentlicht wurden, waren die NASCET-, die ECST- und VA-309-Studie, die einen Nutzen der Karotisoperation bei symptomatischen Stenosen zeigten.

4.2.1.1 Studienlage und Empfehlungen bei symptomatischen Stenosen

Die NASCET-Studie wurde im Dezember 1987 begonnen und lief bis Oktober 1990. Insgesamt nahmen 50 Zentren in den USA und Kanada teil. Voraussetzung zur Teilnahme war die Erfüllung bestimmter Vorgaben: das Zentrum musste mindestens 50 Eingriffe innerhalb der letzten 24 Monate nachweisen; zusätzlich musste die Komplikationsrate innerhalb 30 Tage für Schlaganfälle oder Tod kleiner als 6% sein. Die Teilnahme war an ein Studienprotokoll gebunden und setzte strenge Ein- und Ausschlusskriterien voraus. Im o.g. Zeitraum wurden insgesamt 1.212 symptomatische Patienten eingeschlossen, und 616 Patienten wurden in dem chirurgischen Arm randomisiert und operiert, die anderen 596 Patienten wurden medikamentös maximal therapiert. Im Follow-up wurden die Patienten nach 30 Tagen sowie im folgenden Jahr alle drei Monate nachuntersucht. Anschließend erfolgte die Untersuchung im Abstand von vier Monaten. Die Untersuchung des Stenosegrads geschah mittels DSA digitaler Subtraktionsangiographie und wurde nach den NASCET-Kriterien errechnet. Danach wurden drei angiographische Subgruppen gebildet: leichte Stenosen (<30%), mittelmäßige Stenosen (30-69%) und hochgradige Stenosen (70-99%). Zusätzlich erfolgten weitere Untersuchungen mit CCT, DUS, EKG und laborchemische Untersuchungen.

Drei essentielle Fragen sollten mit der Studie beantwortet werden:

1. Reduziert die Karotisthrombektomie das Risiko für Schlaganfälle und schlaganfallassoziierte Todesfälle?
2. Können Patientengruppen mit einem größeren Nutzen durch die Operation durch den Stenosegrad identifiziert werden?
3. Kann durch die Operation ein besserer funktioneller Status erhalten oder dieser verbessert werden? [26]

Im Jahre 1991 wurden die Ergebnisse der Patienten mit höchstgradigen Stenosen (70-99%) veröffentlicht. Dabei wurden 328 Patienten und 331 Patienten miteinander verglichen. Nach zwei Jahren zeigte sich in der operativen Gruppe ein deutlich besseres Ergebnis. In der medikamentösen Gruppe lag das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall bei 26% gegenüber 9% in der operativen Gruppe. Dies bedeutete eine absolute Risikoreduktion von 17% und einer relativen Risikoreduktion von 65%. Das Risiko für einen tödlichen Schlaganfall oder einen „major stroke“ betrug in der medikamentösen Gruppe 12,2% bzw. 1,6% in der operativen Gruppe, was einer absoluten Risikoreduktion von 10,6% in zwei Jahren entspricht. Bei weiterer Unterteilung der hochgradigen Stenosen in 70-79%, 80-89% und 90-99% zeigte sich eine deutliche höhere absolute Risikoreduktion für die höchstgradigen Stenosen: 26% bei >90%, 18% >80% und 12% >70%. Das perioperative Risiko eines Schlaganfalls in der operativen Gruppe betrug 5,5%, für Schlaganfall und Tod 5,8% (12 minor stroke, 5 major stroke und 1 Tod). Bei den anderen chirurgischen Komplikationen traten bei 7,6% Hirnnervenschädigungen, bei 5,5% Wundhämatomen und bei 3,4% Wundinfektionen auf. Weitere Komplikationen waren: 0,9% Myokardinfarkte, 0,6% Herzversagen, 1,2% Arrhythmien und 1,2% andere kardiovaskuläre Komplikationen. In der medikamentösen Gruppe betrug das Risiko innerhalb der ersten 32 Tage 3,3% (8 minor stroke, 2 major stroke und 1 Todesfall). So konnte in den frühen Ergebnissen für die Patienten mit hochgradigen ACI-Stenosen ein deutlicher Nutzen durch die operative Therapie bewiesen werden. [25]

Barnett et al. untersuchten die Ergebnisse der NASCET-Studie erneut unter einer anderen Fragestellung. Der Nutzen für Patienten mit hochgradigen Stenosen war eindrücklich nachgewiesen worden, aber sie wollten den Nutzen für mittelgradige Stenosen untersuchen. Insgesamt wurden Daten von 106 Zentren im Zeitraum von 1987 bis 1996 ausgewertet. Dabei wurden 2.226 Patienten mit ACI-Stenosen zwischen 30-69% erfasst. Hiervon gingen 1.118 in die medikamentöse und 1.108 in die operative Gruppe ein. Zusätzlich wurden

die Stenosen noch in zwei weitere Untergruppen unterteilt: 30-50% 1.368 Patienten und 50-69% 858 Patienten.

Die Ergebnisse waren nicht so deutlich wie bei den hochgradigen Stenosen, denn bei den Stenosen >50-69% lag die 5-Jahres-Komplikationsrate bei der operativen Gruppe bei 15,7% und 22,2% im medikamentösen Arm, absolute Risikoreduktion 6,5% und relative Risikoreduktion 29%. Bei den Stenosen zwischen 30-50% war die absolute Risikoreduktion mit 3,8% bzw. relative Risikoreduktion mit 20% noch niedriger.

Das perioperative Risiko für Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage lag in der operativen Gruppe bei 6,8% (4,0% minor stroke, 1,6% major stroke, 1,2% Todesfälle), bei der medikamentösen Gruppe lag das Risiko bei 2,4%. Somit war das perioperative Risiko im operativen Arm der Therapie um 4,3% höher.

Insgesamt wurde in dieser Analyse eine deutliche Reduktion des operativen Benefiz bei mittelgradigen ACI-Stenosen (<50-69%) $p=0,045$ festgestellt. Demzufolge müssen bei den mittelgradigen Stenosen doppelt so viele Patienten operiert werden, um denselben Nutzen zu erreichen. Patienten mit einer Stenose zwischen 30-50% konnten von einer Operation nicht mehr profitieren. Bei dem perioperativen Risiko für Schlaganfall oder Tod muss bei einer individuellen Komplikationsrate des Chirurgen von >2% sogar der Nutzen für alle mittelgradigen Stenosen in Frage gestellt werden. [46]

1999 untersuchte eine Gruppe um Ferguson et al. die Ergebnisse der NASCET-Studie im Hinblick auf die chirurgischen Resultate bei den unterschiedlichen ACI-Stenosegruppen. Insgesamt wurden 1.415 Patienten erfasst und ausgewertet, davon hatten 1.087 mittelgradige und 328 Patienten hochgradige Stenosen. Bei den 278 Operateuren waren 107 Neurochirurgen, die 51,7%, 165 Gefäßchirurgen, die 47,9% und sechs andere Chirurgen, die 0,4% der Patienten operierten. Die Operationen erfolgten zu 93% in Narkose; die mittlere Narkosedauer betrug drei Stunden. Bei der Operation wurden 51% mit einem Monitoring, meistens EEG, aber auch durch Dopplersonographie oder Evozierte Potentiale, überwacht. Bei 20% der überwachten Patienten wurden Veränderungen während des Karotisausklemmens bemerkt, und sie

wurden deshalb zum Teil mit einem Shunt versorgt. Intraluminale Shunts wurden in 41% der Fälle verwendet. Bei den Patienten, die nicht mit einem Shunt versorgt wurden, lag die mittlere Ausklemmzeit bei 31 Minuten. 98% der Patienten erhielten intraoperativ Heparin, und 41% wurden mit Protamin antagonisiert. Der operative Verschluss erfolgte bei 79% der Patienten durch direkte Naht ohne Patchplastik.

Perioperative Komplikationen, wie Schlaganfall oder Tod, innerhalb der ersten 30 Tage traten insgesamt bei allen Eingriffen zu 6,5% (92 Patienten) auf. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen den mittelgradigen Stenosen (6,7%) und den hochgradigen Stenosen (5,8%). Es konnten Risikofaktoren für eine perioperative Komplikation identifiziert werden, wie hemisphärische TIA's mit retinaler TIA, linksseitige Eingriffe, kontralaterale ACI-Verschlüsse, irreguläre Ulzerationen und Plaque, die zu einer Risikosteigerung um das 1,5 bis 2,3fache führten. Weitere chirurgische Komplikationen traten bei 440 Patienten auf; dazu zählten Wundhämatome (7,1%), Wundinfektionen (2,0%) und weitere Wundkomplikationen (0,1%). Damit lag das Gesamtrisiko für Wundkomplikationen insgesamt bei 9,2%. Es zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Wundkomplikationen und der perioperativen Komplikationsrate, denn bei Patienten mit Wundkomplikationen lag die perioperative Komplikation um 9% höher als ohne Wundkomplikation ($p < 0,001$). Zusätzlich kamen als lokale Komplikationen Hirnnervenverletzungen bei 122 Patienten (8,6%) vor.

Das errechnete Risiko für die Patienten mit einer <70%igen Stenose für einen ipsilateralen einschränkenden Schlaganfall, jeden ipsilateralen Schlaganfall, jeden Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge lagen bei 5,1%, 17,9%, 31,8% und 48,7%. Sie glichen damit im Wesentlichen der 8-Jahreskomplikationsrate der >70%igen Stenosen mit 6,7%, 15,2%, 29,4% und 46,6%. Es konnte hier kein signifikanter Unterschied in den Komplikationsraten für mittelgradige und hochgradige Stenosen erkannt werden. [52]

Fast zeitgleich zur amerikanischen NASCET-Studie wurde in Europa die ECST-Studie initiiert, die ebenfalls Patienten mit symptomatischen ACI-Stenosen mit

medikamentöser Therapie und zusätzlicher Operation miteinander verglich. Auch hier teilte man die ACI-Stenosen nach ihrer Ausprägung in drei Gruppen ein: leichte Stenosen bis 30%, mittelgradige >30-69% und schwere Stenosen 70-99%. Alle Patienten hatten symptomatische Stenosen und wurden ab Oktober 1981 bis Januar 1991 in die Studie eingeschlossen. Dazu zählten Schlaganfall, TIA und Amaurosis fugax innerhalb der letzten sechs Monate. Die 2.518 Patienten wurden in 80 Zentren in 14 europäischen Ländern rekrutiert, telefonisch randomisiert und der Therapie zugeführt, welche eine medikamentöse Therapie und ggf. eine Operation beinhaltete. Ebenso wurden hier die Stenosen angiographisch untersucht und nach den ECST-Kriterien vermessen. Weitere technische Untersuchungen wie CCT, EKG Ultraschall usw. wurden veranlasst. Für die perioperative 30-Tage-Komplikationsrate wurden alle Todesfälle und Schlaganfälle eingeschlossen, nicht beachtet wurden alle lokalen Komplikationen. In der Arbeit bezogen sich die Daten allerdings nur auf 1.152 Patienten, die entweder eine leichte Stenose (>30%) oder eine schwere Stenose (>70-99) aufwiesen. In der Gruppen der leichten Stenosen wurden 219 Patienten operiert und 155 nur medikamentös therapiert. Bei den schweren Stenosen lag die Verteilung bei 455 Operationen zu 323 konservativ Therapien.

Die drei Hauptfragen der Studie waren:

1. Welches Risiko für einen Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage besteht durch die Karotischirurgie?
2. Wer überlebt die 30 Tage ohne Schlaganfall, und welche Langzeiteffekte zur Verhinderung eines Schlaganfalls können durch die Operation erreicht werden?
3. Kann ein Benefit für den einzelnen Patienten nachgewiesen werden, und wie sehen die Unterschiede auf einer Zeitachse aus?

Die Ergebnisse zeigten eine perioperative Komplikationsrate für operationsbedingte schwere Schlaganfälle und tödliche Ereignisse bei den hochgradigen Stenosen mit 3,7%, bei den geringgradigen Stenosen mit 2,3%.

Wenn alle Schlaganfälle miteinberechnet werden, verdoppelt sich die Rate auf 7,5% bzw. 4,6%. In der konservativen Gruppe lag die Rate der schweren Schlaganfälle und Todesfälle bei den hochgradigen Stenosen mit 8,4% signifikant höher, $p < 0,0001$. Bei den geringgradigen Stenosen konnte kein Vorteil durch die Operation nachgewiesen werden. Die Daten für die mittelgradigen Stenosen lagen zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht vor. Über drei Jahre hinweg gesehen wurde dies jedoch durch ein vermindertes Auftreten ipsilateraler Schlaganfälle von 2,8%, bei der chirurgischen Gruppe versus einer Rate von 16,8% in der konservativen Gruppe, $p > 0,0001$, relativiert. Für alle Todesfälle und Schlaganfälle innerhalb drei Jahre lag die chirurgische Gruppe mit 10,3% ebenfalls deutlich unter der rein medikamentösen Therapie mit 21,9%. Das totale Risiko jeglichen Schlaganfalls oder Todesfalls war ebenfalls mit 6,0% vs. 11% signifikant geringer. [22]

Für die mittelgradigen Stenosen (30-69%) wurde 1996 eine gesonderte Erfassung veröffentlicht, die 1.599 Patienten aus 97 Krankenhäusern betrachtete. Hierbei zeigte sich einer Verringerung der Lebenserwartung ohne Schlaganfall in der operierten Gruppe mit Stenosen zwischen 30-49% von rund fünf Monaten. Bei den Stenosen zwischen 50-69% konnte durch die Operation ein leichter Vorteil von rund zwei Monaten erzielt werden. Insgesamt konnte im Zeitraum von vier bis fünf Jahren kein absoluter Vorteil durch die Operation für Patienten mit mittelgradigen Stenosen nachgewiesen werden. Auch hier sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längerem Nachuntersuchungszeitraum folgen. [23]

1998 wurden die endgültigen Ergebnisse der Studie in „Lancet“ publiziert. Letztendlich schloss die ESCT-Studie insgesamt 3.018 Patienten ein, rund 60% (1.807 Patienten) wurden dem chirurgischen Arm und 40% (1.211 Patienten) dem konservativen Arm zugeführt. Der Überwachungszeitraum betrug bei beiden Gruppen circa sechs Jahre, in der chirurgischen Gruppe wurden nur 1.745 innerhalb des ersten Jahres operiert, 50% davon innerhalb von 14 Tagen

und 95% innerhalb der ersten 70 Tage. Bei der konservativen Gruppe erhielten im Verlauf 11,8% eine Karotis-TEA aufgrund wiederkehrender Symptomatik.

Die perioperative Komplikationsrate der ersten 30 Tage lag in der operativen Gruppe bei insgesamt 7,0%. In den nächsten zwei bis drei Jahren war das Risiko eines „major strokes“ klar mit der Schwere der Stenosen verbunden. So zeigte sich eine protektive Wirkung zur Reduktion eines ipsilateralen Schlaganfalls bei Stenosen >80% innerhalb der ersten drei Jahre ($p < 0,001$). Insgesamt war ein klarer Nutzen der Operation bei Stenosen >80% innerhalb der ersten drei Jahre gezeigt worden. Die Kaplan-Meier-Kurve veranschlagte eine Schlaganfall- bzw. Todeshäufigkeit von 26,5% in der Kontrollgruppe und 14,9% im chirurgischen Arm. Der Nutzen lag bei 11,6% ($p < 0,001$), was rechnerisch bedeutet, dass innerhalb der drei Jahre 116 schwere Schlaganfälle oder Todesfälle verhindert hätten werden können, wenn man 1.000 Patienten operiert hätte. Die „number to treat“ liegt bei circa 18 Patienten.

Der Erfolg wird ferner durch andere Faktoren, wie Alter und Geschlecht, beeinflusst. Beispielsweise zeigte sich bei Frauen ein deutlich höheres Risiko (29%), innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage eine Komplikation zu erleiden. Anhand der Ergebnisse wurden eine Stenose >80% nach den ECST-Kriterien als „cutt-off-point“ für die chirurgische Therapie empfohlen. Dabei muss jedoch durchaus eine Abwägung des Alters und des Geschlechts des Patienten erfolgen, da Frauen und ältere Patienten in nachgewiesener Weise ein schlechteres Ergebnis durch die Operation bzw. hinsichtlich des schlaganfallfreien Intervalls hatten. Ein weiteres Kriterium ist der Zeitpunkt der Operation. Eine frühe Operation scheint einen größeren Nutzen zu bringen, da das Schlaganfallrisiko mit der Schwere der Stenose steigt. [21]

Rothwell et al. versuchten im weiteren Verlauf durch mehrere Nachuntersuchungen und verschiedene Modelle, die Vorteile der Operation bei verschiedenen Subgruppen noch stärker herauszuarbeiten. 1999 wurden 990 Patienten anhand von sieben individuellen Faktoren stratifiziert und anhand des Auftretens einer Komplikation sowie hinsichtlich der erfolgten Therapie eingeteilt. Die TEA war nur bei 16% der Patienten nutzbringend, denn die

absolute Risikoreduktion eines ipsilateralen Schlaganfalls oder Todes von 33% wurde bei 16% der Patienten mit mehr als vier Faktoren nachgewiesen ($p < 0,0001$), nicht aber bei den restlichen 84%. Bei dieser Studie zeigte sich ein Vorteil für Patienten mit einem hohen individuellen Risiko und einer hochgradigen Stenose. Demgemäß muss die Indikation zur Operation nach sorgfältigem Abwägen der einzelnen Risikofaktoren des einzelnen Patienten erfolgen. Auch hier wurde der Ruf nach mehr und individuell ausgelegten Studien laut, um die Patienten mit einem Nutzen, unter gleichzeitiger Berechnung des individuellen Risikos, aus der Masse herauszufiltern. [162]

Eine weitere Reanalyse wurde von Rothwell et al. 2003 in der Zeitschrift „Stroke“ veröffentlicht. Es wurden 3.018 Patienten mit einem Follow-up-Zeitraum von 73 Monaten randomisiert, und die Stenosen wurden nach NASCET-Kriterien neu vermessen, um einen Vergleich mit den NASCET-Ergebnissen zu ermöglichen. Hier zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen ECST- und NASCET-Stenosen bei einer Korrelation von $r = 0,92$ ($p < 0,00001$). Die ECST-Methode zeigte, wie bekannt, insgesamt höhere Stenosegrade als NASCET. Bei den 1.807 Patienten im chirurgischen Arm kam es zu 130 Schlaganfällen oder Todesfällen innerhalb 30 Tage (7,5%) ohne einen signifikanten Unterschied bezüglich der Stenosegrade. Die Risikoreduktion innerhalb von fünf Jahren betrug bei Stenosen zwischen 50-69% 5,7%, bei Stenosen 70-99% ohne fast vollständigen Verschluss 21,2%. Diese Vorteile bestanden auch weiterhin in den 10-Jahres-Nachbeobachtungen. Bei Patienten mit fast vollständigen Verschlüssen und Stenosen zwischen 30-49% war jedoch kein Vorteil nachweisbar, und bei Patienten mit Stenosen $< 30\%$ war die Operation, auch in dieser Untersuchung, eher schädlich.

Insgesamt zeigte diese Nachuntersuchung und Aufarbeitung der ECST-Ergebnisse nach NASCET-Kriterien einen deutlichen Nutzen bei Patienten mit hochgradigen Stenosen ohne subtotale Verschlüsse auf. Die Ergebnisse entsprachen somit also denen der NASCET-Studie. [163]

Die dritte, oft zitierte Studie (Veterans Administration Symptomatic Trial) wurde 1991 publiziert und umfasste 189 Patienten aus 16 Kliniken. Eingeschlossen

wurden Männer mit symptomatischen ACI-Stenosen >50%, welche innerhalb 120 Tage durch zerebrale oder retinale Ischämien auffällig geworden waren. Die Patienten erhielten ebenfalls die beste medikamentöse Therapie und ggf. zusätzlich eine Operation des stenosierten Gefäßes. Die Studie begann 1988 und wurde nach Bekanntwerden der NASCET- und ECST-Ergebnisse vorzeitig beendet. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 11,9 Monate. Das perioperative Risiko eines Schlaganfalls lag bei 2,2% und die Mortalität bei 3,3%, insgesamt also bei 5,5%. Komplikationen, die nicht als Endpunkte galten, lagen bei 5% für respiratorische Komplikationen, bei 5% für Wundhämatome und Hirnnervendefekte, bei 2% für Myokardinfarkte und bei 1% für Lungenembolien.

Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Risikoreduktion in der operativen Gruppe, TIA's oder Schlaganfälle traten im operativen Arm bei 7,7% bzw. 19,4% im medikamentösen Arm auf, absolute Risikoreduktion (ARR) bei 11,7%. Bei Patienten mit hochgradigen Stenosen fiel diese noch höher aus - 7,9% versus 25,6% (ARR 17,7%). Allerdings zeigte sich bei mittelgradigen Stenosen auch hier kein Nutzen zugunsten der Operation. Also wies diese Studie im Wesentlichen ähnliche Ergebnisse wie die beiden anderen großen Studien für symptomatische ACI-Stenosen. [47]

In der Metaanalyse der erhobenen Daten von 6.092 Patienten aller drei Studien fassten Rothwell et al. alle Ergebnisse zusammen. Die Stenosen wurden nach NASCET-Kriterien neu berechnet und nochmalig ausgewertet. Auch hier traten wieder Probleme mit der Erfassung und Verwertung mit den subtotalen ACI-Verschlüssen auf. Die Stenosen wurden in fünf Ausprägungskategorien eingeteilt und hinsichtlich ihrer Komplikationen und des „Outcome`s“ gesondert ausgewertet.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Stenosemessungen zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den beiden Methoden bei Stenosen >30% ($r=0,94$, $p<0,00001$), aber auch hier wurden die Stenosen durch die ECST-Methode höher eingestuft als durch die NASCET-Methode.

Bei den perioperativen Komplikationen, wie Tod oder Schlaganfall, lag die Rate in allen Gruppen bei 7,1%; es gab keine Unterschiede bei den verschiedenen Stenosegraden. Das Risiko für einen operations- bedingten Todesfall wurde mit 1,1% und für einen Schlaganfall mit 9,6% innerhalb 30 Tage beziffert.

Es zeigte sich eine deutliche Risikoreduktion für bestimmte Patientenkollektive. So wurde bei hochgradigen Stenosen der ACI zwischen 70-99% eine Senkung des 5-Jahres-Risikos für Schlaganfall oder Tod von 16% nachgewiesen, was bis zum achten Jahr anhielt. Bei den mittelgradigen Stenosen zwischen 50-69% lag die Reduktion noch bei 4,6 (p=0,04). Der Effekt machte sich jedoch erst nach dem zweiten bis fünften Jahr zunehmend bemerkbar. Für die geringgradigen Stenosen 30-49% war der Effekt mit 3,2% sehr begrenzt und nicht signifikant, er kam nur bis zum zweiten Jahr zum Tragen. Für Stenosen zwischen 0-29% zeigte sich sogar eine mögliche Schädigung durch die Operation, ARR:-2,2% (p=0,05). Bei subtotalen Verschlüssen konnte ein marginaler Nutzen nach zwei Jahren nachgewiesen werden (5,6%, p=0,19), welcher sich nach fünf Jahren jedoch egalisierte.

Die Autoren beschrieben, unter Ausschluss der subtotalen Verschlüsse, einen zunehmenden Vorteil durch die zusätzliche chirurgische Therapie bei NASCET-Stenosen >50% bzw. ECST-Stenosen >65% nach ECST-Kriterien. Der Erfolg der Operation war in der Nachuntersuchung noch höher als in den Originalarbeiten, da zum einen die subtotalen Verschlüsse aus der Berechnung der hochgradigen Stenosen herausgehalten und selbstständig betrachtet wurden. Zum anderen war der Follow-up Zeitraum größer, und so konnte der zeitliche Aspekt zusätzlich zum Tragen kommen, welcher bei den Stenosen zwischen 50-69% erst nach dem zweiten Jahr wirklich auffällig wurde. [164]

Eine weitere Arbeit wurde 2004 wieder von einer Gruppe um Rothwell in „Lancet“ publiziert. Hier wurden 5.893 Patienten aufgenommen und nach Subgruppen und dem Zeitpunkt der Operation analysiert. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 66 Monate, es wurden nur die Patienten aus der NASCET- und der ECST-Studie eingeschlossen. Das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls war in der medikamentösen Gruppe stark an

Subgruppenvariablen, wie beispielsweise kontralateraler ACI-Verschluss, Rauchen, Alter, Geschlecht, Abstand zum Erstereignis und Plaquemorphologie, gebunden. Das Risiko einer perioperativen Komplikation lag bei 7,0% und war bei Frauen, Diabetikern, Patienten mit hemisphärischen Ereignissen und irregulären Plaquemorphologien sowie bei kontralateralem Verschluss höher. Einen Vorteil durch die Operation in der 5-Jahres-Absoluten-Risikoreduktion zeigte sich auch vorliegend für Stenosen >50%, insbesondere bei einer Stenose >70%. Bei den Subgruppenanalysen zeigten sich ebenfalls teilweise hochsignifikante Unterschiede bezüglich der Risikoreduktion, zum Beispiel bei Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Operation, in den unterschiedlichen Stenosegruppen. Beispielsweise war bei den mittelgradigen Stenosen der Benefit deutlich geringer bei Frauen sowie einem ansteigendem Zeitraum zur Symptomatik und wurde höher mit zunehmendem Alter. Diese Beobachtungen zogen sich insgesamt durch alle Stenosegradausprägungen. Aufgrunddessen zogen die Autoren den Schluss, ihre Ergebnisse als Grundlage für die zukünftige Therapieentscheidung zu nehmen. So wurde ein Vorteil durch eine frühe Operation (innerhalb zwei Wochen) und ein steigender Benefit mit steigender Stenosierung deutlich nachgewiesen. Weiterhin sollte bei mittelgradigen Stenosen eine genaue Risiko-Nutzen-Abschätzung, unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren, erfolgen. [165]

Diese Studienergebnisse wurden bei der Erstellung der Therapieempfehlungen durch verschiedene Fachgesellschaften berücksichtigt.

In den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie“ wurde die Karotisstenose in vier verschiedene Stadien eingeteilt. Eine Karotisstenose kann asymptomatisch bleiben (klinisches Stadium I). Eine symptomatische Karotisstenose (Stadium II) äußert sich in vorübergehenden klinischen Ausfallserscheinungen, die bei der Dauer der Symptomatik von weniger als 24 Stunden als TIA (transitorische ischämische Attacke) oder bei verlangsamter Rückbildung bei einer Dauer von bis zu mehreren Tagen als PRIND (prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit) bezeichnet werden. Das Stadium III beinhaltet den manifesten Insult mit entweder zu- oder

abnehmender neurologischer Symptomatik („minor stroke“). Als Stadium IV bezeichnet man den abgelaufenen Insult mit bleibender Symptomatik unterschiedlicher Ausprägung („major stroke“).

Im Stadium I wird für die Patienten ein Vorteil durch die Operation nur bei hochgradigen Stenosen (>70%) und bei sehr niedriger Komplikationsrate pro Zentrum erreicht. Die Apoplexierate im Spontanverlauf beträgt bei maximaler konservativer Therapie nach der ACAS-Studie 2% pro Jahr und nach operativer Behandlung 1 % pro Jahr.

Eine klare Indikation ergibt sich im Stadium II bei hochgradiger Stenose. Konservativ behandelt, ergibt sich als Ergebnis der NASCET-Studie eine Apoplexierate von 26% und in der operierten Gruppe von 9% nach zwei Jahren, d.h. es erfolgt eine Absenkung des relativen Risikos um 65%. Die perioperative Apoplexierate soll 3% für ein permanentes neurologisches Defizit und die Letalität 1% nicht übersteigen, damit das therapeutische Ziel für den Patienten (Senkung der Apoplexierate durch die Operation) erreicht wird.

Im Stadium III, dem akuten (frischen) Schlaganfall, ist eine Operationsindikation nur ausnahmsweise bei fehlender Bewusstlosigkeit gegeben. Innerhalb eines Zeitintervalls zwischen Insult und Operation von nicht mehr als vier bis sechs Stunden bilden sich nach operativer Behandlung bei bis zu 50% der Patienten die neurologischen Ausfälle zurück, jedoch ist die Letalität mit 9% hoch.

Im Stadium IV ergibt sich die Indikation zur Operation einer Karotisstenose nur bei Patienten, bei denen sich die neurologische Symptomatik weitgehend zurückgebildet hat. Der Operationszeitpunkt orientiert sich am CT-Befund und am Grad der Stenose. Bei fehlender Blut-Hirn-Schrankenstörung im CT und filiformer Stenose kann eine Operation bereits nach zwei bis drei Wochen, bei geringgradiger Stenose erst nach vier bis acht Wochen erfolgen. In den Leitlinien wird keines der beiden Operationsverfahren favorisiert. [166]

In den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ werden ähnliche Kriterien vor der Therapie der symptomatischen Stenosen angelegt. Bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen sollte eine Endarteriektomie durchgeführt werden (Level A). Der Nutzen der Operation nimmt mit dem

Stenosegrad zwischen 70 und 95 % zu und ist geringer bei einem Stenosegrad von 50-70 %, bei subtotalen über 99%igen Stenosen, bei Frauen, und wenn die Operation jenseits der zweiten Woche nach dem Indexereignis durchgeführt wird (Level B).

Der Nutzen der Operation geht bei einer Komplikationsrate von >6 % verloren. ASS sollte vor, während und nach der Operation weiter gegeben werden (Level B). Clopidogrel sollte spätestens fünf Tage vor der Operation durch ASS ersetzt werden (Level C). Zur Diagnosesicherung der Karotisstenose sind sonographische Verfahren, MR- oder CT-Angiographie ausreichend; eine DSA ist in der Regel nicht erforderlich (Level B). [167]

Diese Ergebnisse wurden auch auf europäischer Ebene durch die „European Stroke Initiative“ (EUSI) 2003 vertreten. Die Karotisendarterektomie (CEA) bei symptomatischen Patienten kann in Zentren, in denen die perioperative Komplikationsrate unter 6% liegt, entsprechend den folgenden Empfehlungen durchgeführt werden:

Die CEA ist indiziert bei Patienten mit Stenosen zwischen 70-99% ohne schweres neurologisches Defizit mit einem ischämischen Ereignis in den letzten 180 Tagen (LoE I) (LoE = Level of Evidence). Die CEA kann für einzelne Patienten mit Stenosen zwischen 50-69% ohne schweres neurologisches Defizit indiziert sein. Die Subgruppe von Patienten mit dem höchsten Benefit sind Männer mit kürzlich stattgehabter, hemisphärischer Symptomatik (LoE III). Die CEA wird nicht empfohlen für Patienten mit einer Stenose unter 50% (LoE I). Patienten sollten vor, während und nach der Operation mit einem Thrombozyten-Aggregationshemmer behandelt werden. (LoE II) [168]

Die „American Academy of Neurology“ empfiehlt deshalb bei höhergradigen symptomatischen Stenosen von 70-99% eine Operation (Level A). Die Endarterektomie ist nur bei mäßiggradigen Stenosen indiziert, bei mittelgradigen Stenosen von 50 bis 69% (Level B) und wird nicht empfohlen bei symptomatischen Patienten mit Stenosen von weniger als 50% (Level A). Stattdessen sollte eine optimale medikamentöse Therapie begonnen werden.

Von der Klinik wird eine perioperative Komplikationsrate (Tod oder Schlaganfall) von weniger als drei Prozent gefordert, um eine Risikoreduktion zu erreichen (Level A), und die Patienten sollten eine Lebenserwartung von fünf Jahren und mehr haben. Zur medikamentösen Behandlung wird Aspirin in niedriger Dosierung (81 bis 325 mg) vor und nach der Operation für die Dauer von mindestens drei Monaten empfohlen, um die Rate der Schlaganfälle, Herzinfarkte und Todesfälle zu reduzieren (Level A). Bei den Empfehlungen sind allerdings bestimmte Faktoren bei der Indikationsstellung zu bedenken. Frauen mit mittelgradigen symptomatischen Stenosen profitieren nicht eindeutig von einer Operation. Patienten mit halbseitigen TIA und Schlaganfällen profitieren mehr als Patienten mit Amaurosis fugax (Level C). Auch die radiologischen Begleitbefunde sind von Bedeutung, denn symptomatische Patienten mit kontralateralen Verschlüssen haben ein höheres perioperatives Risiko, aber auch einen höheren Nutzen (Level C), wobei subtotale Stenosen ein deutliches Risiko innerhalb der ersten zwei Jahre haben, das sich auf lange Zeit gesehen allerdings nicht mehr nachweisen lässt (Level C). Bei Operationen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Auftreten der Defizite ist der Nutzen deutlich größer (Level C). [169]

Auch von der „American Heart Association“ bzw. dem „American Stroke Association Council“ wurden 2006 neue Richtlinien bezüglich der Schlaganfallprävention bei symptomatischen ACI-Stenosen veröffentlicht. Die Empfehlungen entsprachen im Wesentlichen denen der anderen Fachgesellschaften. Patienten mit hochgradigen ACI-Stenosen wird innerhalb sechs Monate nach Beginn der Symptomatik eine Operation empfohlen. Voraussetzung ist auch hier eine perioperative Mortalitäts-/ Morbiditätsrate <6% (Klasse I, Evidenzlevel A). Für Patienten mit TIA oder Schlaganfall und einer mittelgradigen Stenose wird - in Abhängigkeit des Alters, des Geschlechts, der Ko-Morbidität und der Schwere der Symptomatik - ebenfalls zur Operation geraten (Klasse I, Evidenzlevel A). Bei geringgradigen Stenosen wird hier ebenso von einer Operation abgeraten (Klasse III, Evidenzlevel A). Die chirurgische Behandlung sollte nach Möglichkeit innerhalb der ersten zwei

Wochen erfolgen (Klasse IIa, Evidenzlevel B). Bei Patienten mit einem Verschluss der ACI wird keine routinemäßige Operation empfohlen (Klasse III, Evidenzlevel A). [170]

Alles in allem sind die Empfehlungen der unterschiedlichen Fachgesellschaften, von einigen kleinen Abweichungen abgesehen, in den meisten Punkten identisch. Daher ist ein klarer Nutzen der Operation bei hochgradigen Stenosen eindeutig nachgewiesen und empfehlenswert. Bei mittelgradigen Stenosen sollte eine Risikoabwägung bzw. eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Für die geringgradigen Stenosen und Verschlüsse wird von einer operativen Therapie abgeraten. Der Erfolg der Operation und der weitere Benefit hängen vor allem von der Geschicklichkeit des Operateurs und des perioperativen Verlaufs ab und ist mit einer perioperativen Mortalität / Morbidität von nur < 3% bzw. 6% vertretbar. Bei einer höheren individuellen Komplikationsrate wird von einer Operation, zumindest in dieser Klinik bzw. bei diesem Operateur, abgeraten.

4.2.1.2 Studienlage und Empfehlungen bei asymptomatische Stenosen

Für die asymptomatischen Patienten wurden ebenfalls mehrere Studien durchgeführt. Die ACAS-Studie wurde von 1987 bis 1993 in 39 Kliniken in den USA und Kanada durchgeführt. In diesem Zeitraum konnten insgesamt 1.662 Patienten eingeschlossen werden. Die Patienten wurden durch die Ultraschalllabors der Zentren rekrutiert. Die Stenosen mussten sonographisch, angiographisch oder durch Dopplersonographie größer als 60% und hämodynamisch wirksam eingestuft werden. Bei beidseitigen Stenosen wurde die höhergradige Stenose als „Studienstenose“ eingeschlossen. Beide Studienarme erhielten 325 mg Aspirin und weitere medikamentöse Behandlung der individuellen Risikofaktoren. Nach Überprüfung der weiteren Einschlusskriterien, z.B. Alter zwischen 40-79 Jahren usw., wurden die Patienten randomisiert. Bei allen chirurgischen Patienten terminierte man einen Operationstermin innerhalb der nächsten zwei Wochen. Zuvor wurde bei allen Patienten eine Angiographie oder CCT durchgeführt, um Gefäßanomalien

auszuschließen. Der klinische Follow-up erfolgte nach einem Monat und dann in dreimonatigen Abständen. Dabei wurden klinische und sonographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Insgesamt vereinbarte man mit den Patienten einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren. Als primäre Endpunkte wurden TIA, Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage ausgemacht. Die sekundären Endpunkte waren Schlaganfälle, TIA's sowie Todesfälle im Nachbeobachtungszeitraum.

Das perioperative Risiko lag im operativen Arm bei 2,3%, zusätzlich fand sich bei den operierten Patienten eine Komplikationsrate von 1,2% durch die präoperativ geforderte Angiographie. In der Summe lag die Komplikationsrate damit bei 2,7%. Im medikamentösen Arm war die Komplikationsrate mit 0,4% deutlich geringer. In den Auswertungen nach fünf Jahren lag das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall oder perioperativen Schlaganfall oder Tod in der konservativen Gruppe bei 11% und bei 5,1% im operativen Arm. Das entsprach einer 5-Jahres-Risikoreduktion von 53% und war hochsignifikant (p-Wert 0,004). Es müssten 19 Patienten operiert werden, um einen Schlaganfall zu verhindern.

In der chirurgischen Gruppe war das Risiko innerhalb der ersten Monate nach der Operation am höchsten, und der Benefit stellte sich erst nach Ablauf der ersten zwei Jahre ein. In den Subgruppenanalysen zeigte sich insgesamt ein deutlicher Nutzen durch die Operation, wenn auch nicht immer signifikant. Besonders interessant war der Aspekt, dass sich bei Männern eine Risikoreduktion um 66% zeigte - im Gegensatz zu Frauen, die bei nur 17% lag. Dabei war das perioperative Risiko mit 3,4% doppelt so hoch wie bei den Männern mit 1,7%. Unter Ausschluss der angiographischen, perioperativen Komplikationen betrug das Risiko bei Männern 79% und 56% bei Frauen. Bei den Stenosegraden konnte kein signifikant steigender Nutzen bei zunehmender Stenosierung nachgewiesen werden. Im Ganzen konnte also, wenn die perioperative Mortalität und Morbidität unter 3% liegt, ein klarer Vorteil durch die Operation herausgestellt werden. [48]

Die VA-Studie wurde von 1983 bis 1991 in elf medizinischen Veteranenbetreuungszentren durchgeführt und schloss 444 Patienten mit einer asymptomatischen ACI-Stenose ein. Erfasst wurden Patienten mit ACI-Stenosen >50%, die erste Untersuchung erfolgte mit Duplexsonographie oder Pneumoplasthysmographie und wurde mittels Angiographie bestätigt. Ausschlusskriterien waren beispielsweise Restenosen, stattgehabte zerebrale Ischämien, hohe Operationsrisiken durch andere Erkrankungen, eine Lebenserwartung <5Jahre, Unverträglichkeit von Aspirin oder eine Langzeitantikoagulation aus anderen Gründen. Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten bestmöglich medikamentös behandelt und nach der Randomisierung innerhalb von zehn Tagen einer Operation zugeführt. Alle Patienten erhielten zweimal täglich Aspirin 650 mg und ggf. eine Reduktion auf 325 mg bei sinkender Toleranz auf die hohe Dosis. Die Nachuntersuchungen fanden alle 13 Wochen innerhalb des ersten, und alle 26 Wochen innerhalb des zweiten Jahres statt und wurden unabhängig durch einen Gefäßchirurgen und einen Neurologen durchgeführt. Der Nachuntersuchungszeitraum lag im Mittel bei circa vier Jahren. Als primärer Endpunkt galt eine ipsilaterale TIA oder monokulare Erblindung, ein Schlaganfall oder Todesfall. Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 1,9%, die Schlaganfallrate bei 2,4%, und transitorische neurologische Defizite zeigten sich bei 0,9%. Bei drei Patienten traten neurologische Defizite durch die Angiographie auf (0,4%), und insgesamt kam es bei acht Patienten zu Hirnnervenverletzungen durch die Operation (3,8), welche im Verlauf keine bleibenden Funktionseinschränkungen hinterließen. Die perioperative Komplikationsrate durch schweren Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage lag bei 4,7%. Im medikamentösen Zeitraum traten ein Todesfall (0,4%) und zwei neurologische Defizite auf (0,9%).

Bei den neurologischen Ereignissen zeigte sich ein signifikanter Vorteil im operativen Arm 12,8% gegenüber der medikamentösen Therapie mit 24,5%, AAR:11,6% (p-Wert< 0,002) innerhalb von vier Jahren. Bei den ipsilateralen Schlaganfällen lag das Ergebnis noch etwas höher, 8,0% gegenüber 20,6%, AAR: 12,6 (p-Wert<0,001). Bei der Analyse von perioperativen Komplikationen und dem Auftreten aller neurologischen Ereignisse und Todesfälle konnte

hingegen kein signifikanter Vorteil durch eine operative Therapie nachgewiesen werden, chirurgische Patienten 41,2% und medikamentöser Arm 44, 2%, relatives Risiko 0,92. Die Mortalitätsrate in dieser Studie war deutlich höher als in allen anderen vergleichbaren Studien. Dies liegt vermutlich auch an den Hochrisikopatienten mit einer deutlich erhöhten Prävalenz der kardiovaskulären Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ebenfalls war die perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit 4,7% höher als in anderen Studien. Die Autoren bewerteten ihre Ergebnisse dahingehend, dass die Operation zwar das Risiko eines ipsilateralen Ereignisses reduziert, die Indikation aber unter sorgfältiger Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und anderer Faktoren individuell gestellt werden muss. [40, 49]

Die Ergebnisse der ACST-Studie wurden veröffentlicht. Sie schloss 3.120 asymptomatische Patienten ein, die im Zeitraum von 1993 bis 2003 in 126 Kliniken in 30 verschiedenen Ländern untersucht und behandelt wurden. Einschlusskriterien waren uni- oder bilaterale ACI-Stenosen von dopplersonographisch nachgewiesenen 60% und mehr, welche innerhalb der letzten sechs Monate asymptomatisch waren. Ausschlusskriterien waren eine vorherige ipsilaterale TEA, ein zu erwartendes schlechtes operatives Risiko, vorbestehende kardiale Emboliequelle und weitere schwere Erkrankungen mit einer geringen Lebenserwartung. Die Patienten wurden durch einen Gefäßchirurgen oder Neurochirurgen und einen Neurologen oder Schlaganfallspezialisten versorgt. Die Operateure mussten Berichte über die letzten 50 von ihnen operierten Patienten vorlegen. Davon durften nicht mehr als drei (6%) neurologische Defizite oder Todesfälle innerhalb der perioperativen Phase beinhalten. Die primären Endpunkte neben den perioperativen Komplikationen, wie Schlaganfall oder Tod, waren ipsilaterale nicht-perioperative Schlaganfälle, insbesondere im ACI-Stromgebiet. Alle Patienten erhielten eine optimale medikamentöse Behandlung, je 1.560 Patienten wurden in die beiden Arme randomisiert. In einem Arm erfolgte die Operation „unmittelbar“, rund 50% innerhalb eines Monats, bei 88% innerhalb eines Jahres und bei 91% innerhalb fünf Jahre. Im anderen Arm wurde die

Operation auf unbestimmte Zeit verschoben, 6% im ersten und 18% in fünf Jahren. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 3,4 Jahren, die Studie war auf circa fünf Jahre angelegt.

Die perioperative Morbidität und Mortalität lag im unmittelbar operierten Arm bei 2,8% und im verzögerten Arm bei 4,5%, das Gesamtrisiko bei der Operation betrug somit 3,1%. In keiner der Subgruppenanalysen, wie Alter, Geschlecht, Stenosegrad usw., zeigte sich eine signifikante Risikokumulation.

Hinsichtlich der Schlaganfallreduktion nach der Operation erwies sich ein klarer Vorteil durch die Operation. Insgesamt lag das Risiko innerhalb fünf Jahre in der unmittelbar operierten Gruppe ohne perioperative Komplikationen bei 3,8% gegenüber 11% in der verzögerten Therapie, Risikoreduktion 7,2% ($p < 0,0001$). Bei den perioperativen schweren Schlaganfällen oder Tod zeigte sich eine ARR um 2,1%, 2,1% vs. 4,2% ($p = 0,006$). Bei jeglichen Schlaganfällen kam es erst nach Ablauf von etwa zwei Jahren zu einem Nutzen. Nach fünf Jahren lag das Risiko in der umgehend operierten Gruppe für alle Schlaganfälle bei 6,4% gegenüber 11,8%, ARR: 5,4% ($p < 0,0001$).

Subgruppenanalysen zeigten bei Männern eine signifikante Schlaganfallreduktion in der operativen Gruppe ($p < 0,0001$). Bei Frauen ließ sich ebenfalls ein Trend erkennen, dieser war nicht signifikant ($p = 0,02$). Eine deutliche Reduktion war ebenfalls in den Altersklassen <65 Jahre und 65-74 Jahre nachweisbar. Die Stenoseausmaße zeigten ebenfalls eine Auswirkung auf das Schlaganfallrisiko. In der Gruppe <80% lag das Schlaganfallrisiko im operativen Arm bei 2,1% gegenüber 9,5%, bei den Stenosen >80% waren diese Ergebnisse in ähnlicher Ausprägung mit 3,2% gegenüber 9,6% nachweisbar. Weitere Subgruppen zeigten keine bedeutsamen Ergebnisse. Insgesamt tat sich anhand der erhobenen Ergebnisse eine Gruppe hervor, die durch eine Operation das Risiko eines Schlaganfalls von 12% auf 6% halbieren konnte. In dieser Gruppe waren asymptomatische Patienten mit einer Stenose >70% und einem Lebensalter <75 Jahre. Insgesamt führt die Operation bei einer perioperativen Komplikationsrate <3%, einer besseren medikamentösen Therapie und einer sorgfältigen Detektion der in Frage kommenden Patienten

zu einer deutlichen Risikoreduktion. Ein weiterer Faktor, der in diesem Beobachtungszeitraum nicht ausreichend berechnet werden konnte, ist folgender: Je weiter man in der Zeitachse fortschreitet, desto weiter divergierten die Ergebnisse der beiden Gruppen. Vielleicht ist der Nutzen der Operation nach zehn Jahren noch größer, es sollten daher weitere Analysen auf längere Sicht erfolgen.

Auch bei der kombinierten Analyse der ACST und ACAS-Daten zeigte sich eine Halbierung der perioperativen Morbidität und des 5-Jahres-Schlaganfallrisikos von 11,5% in der konservativen Gruppe zu 6% in der operativen Gruppe. [50, 171]

Wie auch bei den symptomatischen Stenosen haben die verschiedenen Fachgesellschaften die Ergebnisse der verschiedenen Studien in ihre Empfehlungen integriert.

Die „Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie“ empfiehlt in Stadium I nur bei hochgradigen Stenosen (>70%) und bei sehr niedriger Komplikationsrate eine operative Behandlung. Die Apoplexierate im Spontanverlauf beträgt bei maximaler konservativer Therapie nach der ACAS-Studie 2% pro Jahr und nach operativer Behandlung 1 % pro Jahr. [166]

Die gemeinsame Leitlinie der DGN und der „Deutschen Schlaganfallgesellschaft“ (DSG) sehen für asymptotische Stenosen eine Operationsindikation vor, wenn eine perioperative Komplikationsrate <3% gewährleistet ist, dies insbesondere bei bestimmten Subgruppen, wie beispielsweise Männern, Alter <65Jahre, Stenosen >60% oder stark erhöhtem Cholesterin. Die ARR beträgt 0,5-1%, RRR: 30-40% und die NNT 40/5 Jahre (Level A). [167]

Bei der „European Stroke Initiative“ (EUSI) wurden die Ergebnisse der Studien zum Thema der Karotisoperation bei asymptotischen Stenosen kontrovers diskutiert.

Die Karotis-OP kann bei einigen asymptomatischen Patienten mit einer 60-99%igen Stenose der A. carotis interna indiziert sein. Das OP-Risiko für Schlaganfall und Tod sollte, um einen Nutzen zu bringen, unter 3% liegen, und die Lebenserwartung des Patienten mindestens fünf Jahre betragen (oder Alter <80J.) (LoE II). [168]

Die „American Academy of Neurology“ empfiehlt für asymptomatische Stenosen zwischen 60-99% eine Karotisoperation für Patienten zwischen dem 40. bis 75. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren. Aber auch hier gilt die Einschränkung, dass das perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko kleiner als 3% sein sollte (Level A). Die 5-Jahres-Lebenserwartung ist wichtig, weil das perioperative Risiko für den Patienten im Vordergrund steht, und der Nutzen der Operation erst im Laufe der weiteren Jahre entsteht. [169]

In den Leitlinien der „American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council“ wurde eine prophylaktische Operation der asymptomatischen Stenosen nur bei speziell ausgesuchten Patienten mit hochgradigen Stenosen empfohlen. Ebenfalls gilt die Einschränkung, dies nur bei Operateuren mit einer Komplikationsrate <3% durchführen zu lassen. Die Patienten sollten hinsichtlich ihrer Ko-Morbidität, Lebenserwartung und anderer individueller Faktoren ausgesucht und offen über Vor- und Nachteile, insbesondere das perioperative Risiko, aufgeklärt werden (Klasse I, Evidenzlevel A). [172]

Wie bei den symptomatischen Stenosen wird eine Empfehlung zur Operation durch die Fachgesellschaften gegeben, aber die Empfehlung enthält deutlich mehr Einschränkungen. Das perioperative Risiko ist von entscheidender Bedeutung für den späteren Nutzen für den Patienten, weshalb auch die vertretbare perioperative Komplikationsrate im Vergleich zu den symptomatischen Stenosen halbiert wurde. Zusätzlich wurden Subgruppen benannt, die durch eine Operation einen höheren Benefit haben. Insgesamt gibt es bei der operativen Therapie der Karotisstenosen zur primären oder

sekundären Prophylaxe eine klare Studienlage und festgelegte Leitlinien durch die jeweiligen Fachgesellschaften.

Weitere Multicenterstudien sind in Planung bzw. haben schon mit der Rekrutierung begonnen. Die TACIT-Studie (Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial) soll Patienten mit einer asymptomatischen ACI-Stenose von $\geq 70\%$ einschließen. Die Studie soll klären, welches Verfahren zwischen einer bestmöglichen medikamentösen Therapie alleine und/oder Angioplastie und Stent oder Thrombarterektomie zur Reduktion der 5-Jahres-Inzidenz eines Schlaganfalls oder periprozeduralen Todesfalls geeignet ist. Weiterhin sollen die Lebensqualität, Kosteneffektivität und duplexsonographische Charakteristika mitbeurteilt werden. Die Studie soll 2.400 Patienten beinhalten und etwa 100 bis 125 Zentren weltweit einschließen; die Patienten sollen zu gleichen Teilen in die drei unterschiedlichen Therapiearme randomisiert werden.

Primäre Endpunkte sind alle periprozeduralen Schlaganfälle und Todesfälle sowie jeder Schlaganfall innerhalb fünf Jahre. Die Patienten sollen ebenfalls regelmäßigen klinischen und sonographischen Kontrollen unterzogen werden, das Follow-up beträgt drei Jahre.

Der Start der Studie war für Anfang 2007 geplant. Unklar ist ob die Studie bereits begonnen wurde. [173-175]

Die zweite Studie, die in Anlehnung an die ACST-Studie begonnen werden sollte, ist die ACST-2-Studie. Auch sie soll als internationale randomisierte Multicenterstudie angelegt werden und mindestens 5.000 Patienten einschließen. Untersucht werden soll auch dort die bestmögliche Therapie bei asymptomatischen Karotisstenosen. Zum einen wird die perioperative Komplikationsrate, zum anderen die Reduktion des Schlaganfallrisikos und die Mortalität innerhalb der nächsten fünf bis zehn Jahre untersucht. Nach dem Nachweis einer ACI-Stenose mit CTA, MRA oder Duplexsonographie sollen die Patienten einem der beiden Therapiearme zugewiesen werden. Mit der Rekrutierung sollte ebenfalls 2007 begonnen werden, weitere Daten liegen bislang nicht vor. [173, 175, 176]

4.2.2 Interventionelle Therapie mit perkutaner transluminaler Angioplastie und Stentimplantation

In Anlehnung an die etablierten Verfahren bei Koronarstenosen wurde im Laufe der Zeit dasselbe Verfahren für Stenosen an der Arteria carotis entwickelt. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, fanden die ersten Versuche zwischen 1960 und 1970 statt, es dauerte aber bis Berichte von größeren Fallzahlen veröffentlicht wurden.

4.2.2.1 Studienlage und Empfehlung zur interventionellen Therapie

Im Jahre 1996 wurde von Diethrich et al. ein Bericht über 110 Patienten publiziert. Sie hatten im Zeitraum von 1993 bis 1995 symptomatische Patienten mit einer angiographisch gesicherten Stenose >70% oder Ulzeration bzw. asymptomatische Patienten mit einer >75%igen Stenose erfasst und interventionell mittels Stentimplantation behandelt. 72% der Patienten hatten asymptomatische, 28% symptomatische Stenosen, der mittlere Stenosegrad lag bei $86,5\% \pm 10,6\%$ und der technische Erfolg lag bei 99%. Bei einem Patienten konnte aufgrund technischer Probleme kein Stent implantiert werden, deshalb wurde eine TEA veranlasst. Innerhalb der ersten 30 Tage traten sieben Schlaganfälle (6,4%), zwei major (1,8%) und fünf minor strokes (4,5%), auf. Zudem kam es zu fünf TIA's (4,5%). Ein Patient verstarb nach Schlaganfall, und ein weiterer verstarb im Krankenhaus aufgrund kardialer Genese. Bei vier Patienten traten Gefäßspasmen auf, welche unter medikamentöser Therapie rückläufig waren. Weiter kam es zu einer Dissektion sowie zu sechs lokalen Problemen im Bereich der Punktionsstelle. Innerhalb der 30 Tage kam es bei zwei Patienten zum Stentverschluss, bei beiden war dies aber asymptomatisch. Insgesamt lag der klinische Erfolg bei 89,1%, oder umgekehrt, die Gesamtkomplikationsrate lag bei 10,9%. Insgesamt zeigte sich für die Autoren vom technischen Standpunkt her die interventionelle Therapie als durchaus praktikabel, doch die neurologischen Komplikation wurden insgesamt als schwerwiegendes Problem gesehen. Eine weitere Entwicklung der Technik und der medikamentösen Therapie kann eine weitere Verbesserung bringen. [177]

Dies zeigte sich bereits in der von Wholey et al. veröffentlichten Übersichtsarbeit von 24 weltweiten Zentren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien. Hier wurden insgesamt 2.048 Stenosen mit einer technischen Erfolgsrate von 98,6% behandelt. Innerhalb der ersten 30 Tage traten 63 minor strokes (3,8%), 27 major strokes (1,32%) und 28 Todesfälle (1,37%) auf. Damit lag die Komplikationsrate innerhalb der 30 Tage bei 6,49% und hielt sich nach Ansicht der Autoren in einem akzeptablen Rahmen, insbesondere hinsichtlich des frühen Entwicklungsstadiums des Verfahrens. Die Restenoserate lag bei 4,8% innerhalb der ersten sechs Monate. [62]

Aus Deutschland folgte ein weiterer Bericht von Mathias et al., die bis 1999 bei 663 Patienten 799 ACI-Stenosen interventionell behandelt hatten. Von den Stenosen waren 564 (70,6%) symptomatisch und 235 (29,4%) asymptomatisch. Bei 166 Patienten wurden bilaterale Behandlungen, meist im Abstand von einigen Monaten, vorgenommen. Es konnten 791 von 799 Stenosen (99%) beseitigt werden. Der mittlere Stenosegrad betrug vor der Behandlung 82% und konnte nach Stentangioplastie auf 12% reduziert werden. Es traten 35 TIA's (4,3%), fünf Amauroses fugaces (0,6%), 13 minor strokes (1,6%), sieben major strokes (0,87%), eine zerebrale Blutung (0,125%) und zwei Todesfälle (0,25%) auf. Damit lag die perioperative Komplikationsrate bei 7,75%, wobei 5% transitorisch und 2,7% permanent waren.

Die Kontrolluntersuchungen erfolgten mit farbkodierter Duplex-Sonographie alle sechs Monate und einmalig mittels Angiographie nach sechs Monaten. Von 488 angiographierten Patienten hatten zwölf (2,5 Prozent) nach sechs Monaten eine Restenose von 30-50% und vier (0,8 Prozent) einen Karotisverschluss. [64]

Im Jahr 2000 veröffentlichte eine internationale Autorengruppe erneut eine Übersichtsarbeit mit Zahlen von 24 interventionellen Zentren. Insgesamt wurden 4.757 Patienten und 5.210 Interventionen erfasst und die Ergebnisse der 30-Tage-Mortalitäts- und Morbiditätsrate berichtet. Die technische Erfolgsquote lag bei 98,4% bei 5.129 behandelten Karotiden. Insgesamt traten

134 TIA's (2,82%), 129 minor strokes (2,72%), 71 major strokes (1,49%) und 41 Todesfälle (0,86%) auf. Damit lag die kombinierte Schlaganfall- und Todesrate innerhalb 30 Tage bei 5,07%.

Die Restenoserate wurde mit 1,99% nach sechs und mit 3,46% nach zwölf Monaten beziffert. Die Rate der neurologischen Ereignisse nach der Intervention lag bei 1,42% innerhalb der folgenden zwölf Monate. Auch hier wurde die endovaskuläre Behandlung der ACI-Stenosen als Alternative zur chirurgischen Therapie gesehen, insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko. Die Komplikationsrate mit 5,07% schien, auch im Hinblick auf das frühe Stadium des Verfahrens, als akzeptabel. [178]

Weitere Berichte folgten 2001 durch Roubin et al. mit 528 Patienten, die zwischen 1994 und 1999 behandelt wurden. Einschlusskriterium war entweder eine >50%ige symptomatische oder eine >60%ige asymptomatische ACI-Stenose nach NASCET-Kriterien. Der mittlere Stenosegrad vor der Intervention lag bei $74\% \pm 14\%$, der technische Erfolg der Intervention lag bei 98%.

Die perioperative 30-Tage-Morbidität und -Mortalität lagen bei 7,4% (43 Patienten), sechs major strokes (1%), 29 minor strokes (4,8%) und acht Todesfälle (1,6%) durch Schlaganfall (0,6%) oder andere Ursachen (1%). Für Patienten >80. Lebensjahr konnte ein erhöhtes Risiko für major strokes ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Der mittlere Stenosegrad postinterventionell lag bei $5\% \pm 9\%$, bei drei Prozent traten Restenosen auf, welche erneut dilatiert wurden. Bei zwei Patienten wurde eine TEA durchgeführt, eine aufgrund des technischen Versagens der Stentabsetzung sowie eine aufgrund einer Rezidivstenose. Im weiteren Beobachtungszeitraum konnte die Schlaganfallrate von 7,1% im ersten Jahr auf 3,1% im fünften Jahr gesenkt werden ($p < 0,05$). Die Autoren sahen in der interventionellen Therapie bei akzeptabler Komplikationsrate eine Alternative zur TEA. [56]

Mit dem Aufkommen und der Verbreitung der Neuroprotektionssysteme wurde eine sinkende Komplikationsrate erwartet. Dabei kamen verschiedene

Verfahren zum Einsatz, zum einen temporäre Ballonokklusions- und Aspirationssysteme, wie beispielsweise GuardWire Plus oder PercuSurge® Guardwire der Fa. Medtronic. Verschiedene Publikationen zeigten bei relativ kleinen Patientenkollektiven eine gute technische Durchführbarkeit, bei einem kleinen Teil der Patienten aber führte die kurzzeitige Okklusion zu reversiblen neurologischen Defiziten. Bei Jäger et al. waren dies immerhin drei von 20 Patienten (15%) [179]. Bei Tübler et al. wurde bei 58 Prozeduren ein distales Ballon-Neuroprotektionssystem verwendet. Es traten unter der Protektion bei drei Patienten ein neurologisches Defizit auf (5,2%). [180]

Fürste et. al. behandelten zwischen 1998 und 2001 101 Patienten mit Angioplastie und Stent, 59% waren symptomatisch, und der mittlere Stenosegrad lag bei 76,3%. Es kam allerdings nur bei den letzten 35 Patienten ein Neuroprotektionssystem zum Einsatz. Es zeigten sich periprozedural bei 7% eine TIA, 4% ein minor stroke, 3% ein major stroke und 1% eine intrakranielle Blutung. Dies entspricht einer Gesamtkomplikationsrate von 15% bzw. einer Rate von 8% für Schlaganfall oder Tod. Es wird allerdings berichtet, dass nach Einsatz der Protektion keine embolische bedingten Schlaganfälle mehr auftraten. [181]

Weitere Berichte erfolgten durch eine Gruppe um Schofer et al. 2003. Sie führten bei 190 Patienten bzw. 210 ACI-Stenosen eine interventionelle Therapie unter zerebraler Protektion durch. Benutzt wurden insgesamt sieben verschiedene Protektionssysteme. Behandelt wurden duplexsonographisch nachgewiesene symptomatische Stenosen >70% oder asymptomatische Stenosen >80%. Weiters wurde bei den meisten Patienten zusätzlich eine MR-Angiographie zur näheren Stenosebeurteilung veranlasst. 40% der Stenosen waren symptomatisch (84 Arterien), und 60% waren asymptomatisch (126 Arterien). Der mittlere Stenosegrad betrug duplexsonographisch 88%. Bei 102 Fällen (48,6%) kam jeweils ein distales Ballonverschlussystem bzw. Filtersystem zum Einsatz, in sechs Fällen (2,8%) wurde ein proximales Protektionssystem verwendet. Bei sieben Patienten konnte das Filtersystem aus technischen Gründen nicht plziert werden. Insgesamt lag die technische Erfolgsquote der Stentimplantation bei 96,2%, zwei Patienten mussten einer

TEA zugeführt werden. Innerhalb 30 Tage traten fünf minor strokes (2,3%) und zwei major strokes (1%) auf, von denen einer letal verlief. Das Gesamtrisiko belief sich somit auf 3,3% für schwerwiegende neurologische Komplikationen oder Tod. Zusätzlich kam es bei sieben Patienten zu TIA's (3,3%). Angaben über lokale Komplikationen wurden keine aufgeführt. [182]

Ähnlich gute Ergebnisse konnte auch Cremonesi et al. in seiner Arbeit mit 442 Patienten berichten. Der technische Erfolg der Prozeduren lag bei 99,5%. In der Mehrzahl wurden distale Filtersysteme eingesetzt. Die 30-Tage-ipsilaterale Schlaganfall- bzw. Letalitätsrate betrug 1,1%, darunter fielen ein major stroke (0,2%) und vier intrakranielle Hämorrhagien (0,9%). Komplikationen traten insgesamt in 3,4% der Fälle auf vier intrakranielle Hämorrhagien (0,9%), ein major stroke (0,2%), vier minor strokes (0,9%) und vier TIA's (0,9%), eine Arterienwandfissur (0,2%), eine diffuse Kardioembolie (0,2%).

Weiter gab es vier Komplikationen, die mit dem Protektionssystemen assoziiert waren: ein ACI-Verschluss durch Spiraldissektion (0,2%), ein blockierter Führungsdraht (0,2%) und zwei Intimadissectionen (0,4%): Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden. [183]

Auch Parmetier-Schwarz et al. wiesen in ihrer Klinik eine sehr geringe Komplikationsrate auf. Sie hatten von 1997 bis 2004 134 Patienten mit hochgradigen, progredienten ACI-Stenosen unter dem Schutz eines distalen Filterprotektionssystems in Lokalanästhesie mittels Angioplastie und Stent behandelt. Von diesen Patienten waren 117 (87%) symptomatisch und 17 (13%) asymptomatisch. Die technische Erfolgsquote der Stentimplantation lag bei 93%, die restlichen Patienten wurden einer TEA zugeführt. Die 30-Tage-Komplikationsrate betrug lediglich 2%. Zwar traten unter der Neuroprotektion keine Schlaganfälle auf, dafür kam es zu drei Todesfällen, die alle bei symptomatischen Patienten auftraten.

Es zeigt sich zwar eindrücklich die Verhinderung von thrombembolischen Ereignissen, aber auch die interventionelle Therapie kann durch das

Fortschreiten der technischen Möglichkeiten keine absolute Sicherheit bieten. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum kam es bei sieben Patienten zu einem Schlaganfall, das absolute Schlaganfallrisiko wurde mit 2,5%, das ipsilaterale Schlaganfallrisiko mit 1,4% und das kombinierte Schlaganfall-/Letalitätsrisiko mit 9,9% pro Jahr berechnet. Für die hochgradigen symptomatischen ACI-Stenosen fielen die Zahlen mit 2,3% bzw. 0,9% und 7,9% etwas geringer aus. [184]

Bei größeren Patientenkollektiven zeigten Wholey et al. ähnliche Datenlagen. Hier wurden internationale Zentren um die aktuellen Ergebnisse ihrer interventionellen ACI-Stenosen-Behandlung gebeten, um einen Vergleich anzustellen. Insgesamt nahmen 53 Zentren an dieser Befragung teil. Bei 11.243 Patienten wurden 12.392 Interventionen vorgenommen. Der technische Erfolg wurde mit 98,9% bei 12.254 Karotisbehandlungen beschrieben. Die neurologischen Komplikationen verteilten sich wie folgt: TIA's 3,07%, minor strokes 2,14%, major strokes 1,2% und Todesfälle 0,64%. Insgesamt lag die kombinierte Schlaganfall- und Todesrate bei 3,98%. Mit nicht-prozedurassoziierten Todesfällen (0,77%) lag die gesamte Mortalitäts- und Schlaganfallrate bei 4,75%. In 6.752 Fällen wurden keine Protektionssysteme eingesetzt, was eine 5,29%ige Schlaganfall- und Sterberate nach sich zog. Bei 4.221 Fällen mit Protektionssystem lag die Rate nur bei 2,23%. Die Restenoserate lag im ersten Jahr bei 2,7%, im zweiten Jahr bei 2,6% und im dritten Jahr bei 2,4%. Bei 1,2%, 1,3% und 1,7% der Patienten traten im ersten bzw. zweiten und dritten Jahr neue neurologische Defizite auf. Aufgrund der erfassten Datenlage und des leicht gesunkenen perioperativen Komplikationsrisikos, insbesondere durch die distalen Neuroprotektionssysteme, wurde die Karotisangioplastie mit Stent als durchaus ebenbürtiges Verfahren zur TEA angesehen. [185]

Eine weitere Übersichtsarbeit mit ähnlicher Fragestellung wurde 2003 publiziert. Eine Gruppe um Kastrup et al. beschrieb die PubMed-Rechercheergebnisse von 1990 bis 2002 hinsichtlich Karotisangioplastie und Stent mit und ohne Neuroprotektion. Aus den relevanten Publikationen - 40 Studien ohne und 14

Studien mit Neuroprotektion - wurden 2.367 Patienten mit 2.537 Angioplastien und Stentimplantation ohne Neuroprotektion und 839 Patienten bzw. 896 Prozeduren mit Neuroprotektion erfasst und ausgewertet. Beide Patientengruppen wiesen ungefähr dieselben Daten und Risikoprofile auf, weshalb in einem Großteil der Studien keine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatische Stenosen gemacht wurde. Die kombinierte Schlaganfall- und Letalitätsrate innerhalb 30 Tage betrug bei der Gruppe unter Neuroprotektion 1,8%, im Gegensatz zur Gruppe ohne Neuroprotektion mit 5,5% - und war damit hochsignifikant ($p < 0,001$). Dieser Unterschied zeigte sich in einer deutlichen Reduktion der minor strokes 0,5% vs. 3,7% ($p < 0,001$), major strokes 0,3% vs. 1,1% ($p < 0,05$). Das Auftreten von Todesfällen blieb hiervon jedoch unbeeinflusst, in beiden Gruppen 0,8%. Auch hier konnte eine deutliche Reduktion der embolisch bedingten Komplikationen gezeigt werden, was die Forderung nach randomisierten Multicenterstudien mit Vergleichen zwischen Thrombarterektomie und Angioplastie unter Neuroprotektion zusätzlich bestärkte. [186]

Ebenfalls sehr gute Erfolgsraten mit niedriger Komplikationsquote konnten von Reimers et al. nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe hatte Daten aus fünf verschiedenen europäischen Zentren gesammelt und ausgewertet. Es konnten 808 erfolgreiche Prozeduren bei 753 Patienten nachgewiesen werden, davon waren 602 asymptomatische und 213 symptomatische Stenosen. Die Patienten hatten einen mittleren Stenosegrad von $83\% \pm 11\%$ nach NASCET-Kriterien. Es konnten 99% der Patienten gestentet werden, der Reststenosegrad lag bei $15\% \pm 6\%$.

Es traten bei 46 Prozeduren neurologische Komplikationen auf (5,6%), davon waren sieben major strokes, 17 minor strokes und 22 TIA's. Die 30-Tage-Inzidenzrate für Schlaganfall oder Tod betrug 3,3% (27 von 815 Interventionen), in Subgruppenanalysen zeigte sich eine perioperative Komplikations- bzw. Letalitätsrate bei den symptomatischen Patienten von 3,8% vs 3,2% bei den asymptomatischen und 3,4% bei einem Lebensalter < 80 Jahre vs. 2% ≥ 80 Jahre. Komplikationsbedingt durch die Anwendung der

Neuroprotektionssysteme traten bei neun Patienten Ereignisse auf, die jedoch keine neurologischen Ausfälle nach sich zogen. Darunter fielen sieben Dissektionen, ein Verschluss, und ein Filter musste operativ entfernt werden. Ferner kam es zu 27 Gefäßspasmen (4,2%) durch die distalen Filtersysteme, welche sich medikamentös lösen ließen, und zu 51 Filterobstruktionen (7,9%), welche neurologisch folgenlos blieben. In dieser Arbeit kam ein sehr gutes Ergebnis durch die Angioplastie und Stentimplantation unter Neuroprotektion zutage. Mit der Komplikationsrate wurden die Forderungen der Fachgesellschaften für die symptomatischen Stenosen erfüllt und für die asymptomatischen Stenosen marginal überschritten. [187]

Die Ergebnisse zweier Stent-Studien wurden 2006 veröffentlicht. Die erste ist die ARChER-Studie (ACCULINK® for Revascularization of Carotids in High-Risk Patients), die zwischen 2000 und 2003 581 Patienten einschloss. Insgesamt nahmen 48 Zentren in den USA, Europa und Argentinien teil. Die Studie war als nicht randomisierte, prospektive single arm Multicenterstudie ausgelegt, und die Fragestellung war, ob die Stentangioplastie der ACI unter Neuroprotektion eine sichere Alternative zur Karotis-TEA bei chirurgischen Hochrisikopatienten darstellt. Eingeschlossen wurden Patienten mit hochgradigen ACI-Stenosen, die bei symptomatischen Patienten angiographisch mindestens $\geq 50\%$ und bei asymptomatischen Patienten mindestens $\geq 80\%$ nach NASCET-Kriterien sein mussten. Darüber hinaus waren weitere Erkrankungen oder Umstände, wie hohes Alter, eine KHK oder respiratorische Erkrankungen usw. notwendig, um die Patienten als schlechte Kandidaten für eine chirurgische Therapie auszumachen. Die Patienten sollten nach Diagnosestellung durch eine transfemorale Karotisangioplastie mit Stentimplantation und optimale medikamentöse Therapie behandelt werden. Primäre Endpunkte waren Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage oder jeder ipsilaterale Schlaganfall innerhalb 31 Tage bis zum Ablauf des ersten Jahres.

Die Studie wurde im Wesentlichen in drei Abschnitten erfasst. Im ersten Abschnitt ARChER-1 wurden die ersten 158 Patienten lediglich mit dem

ACCULINK®-Stentsystem ohne Neuroprotektion behandelt. Bei ARChER-2 kam dann bei 278 Patienten zusätzlich das ACCUNET®-Protektionssystem zum Einsatz. Beim dritten Abschnitt, ARChER-3, kam dann ein verbessertes Stentsystem ACCULINK(RX)® zusammen mit dem distalen Neuroprotektionssystem ACCUNET® bei 145 Patienten zur Anwendung. Die Studie wurde durch die Firma Guidant gesponsert. Jeder teilnehmende Arzt musste mindestens zwanzig Interventionen innerhalb des letzten Jahres nachweisen, um teilnehmen zu dürfen.

Der mittlere angiographische Stenosegrad betrug $71,4\% \pm 10,8\%$ vor und $18,4\%$ nach der Intervention. Die Filtersysteme zur Protektion konnten in $95,5\%$ der Fälle und die Stents zu $98,8\%$ platziert werden. Die 30-Tage-Komplikationsrate betrug bei allen Patienten $8,3\%$ (48 von 581), Tod $2,1\%$, Schlaganfall $5,5\%$, major stroke $1,5\%$, minor stroke 4% und Myokardinfarkt $2,4\%$. Bei den asymptomatischen Patienten betrug die Rate $6,8\%$ (30 von 443) bzw. $13,1\%$ (18 von 138) bei den Patienten mit neurologischen Symptomen. Innerhalb des ersten Jahres erlitten $1,3\%$ der Patienten einen ipsilateralen Schlaganfall. Bei rund 5% trat innerhalb der ersten zwölf Monate eine duplexsonographische Restenose von mehr als 70% auf.

Bei den lokalen Komplikationen waren 15 Patienten betroffen ($2,6\%$), davon waren zwölf Patienten transfusionspflichtig, und vier Patienten mussten gefäßchirurgisch versorgt werden.

Insgesamt entsprachen die Komplikationsraten der ARChER-Studie den Ergebnissen der großen TEA-Studien. Die Ergebnisse der Studie führten zu einer Zulassung der ACCULINK®- und ACCUNET®-Systeme zur Behandlung von Hochrisikopatienten durch die amerikanische Food and Drug Administration im August 2004. Mit der Schlaganfall- bzw. Mortalitätsrate von $5,4\%$ bei asymptomatischen bzw. $11,6\%$ bei den symptomatischen Patienten lagen sie allerdings deutlich über den geforderten 6% bzw. 3% . Auch konnte kein besonderer Nutzen zur Vermeidung der Komplikationen durch das Filtersystem in den drei Abschnitten der Studie nachgewiesen werden ($7,6\%$ vs. $8,6\%$ vs. $8,3\%$).

Die Autoren waren angesichts der guten Ergebnisse der Meinung, dass die interventionelle Behandlung der ACI-Stenosen unter Neuroprotektion durchaus mit den Ergebnissen der großen Thrombarterektomiestudien mithalten kann und eine wirkliche Alternative darstellt. Als Manko wurden allerdings die fehlende Randomisierung und das Fehlen eines operativen Studienarms festgestellt, welcher einen direkten Vergleich der beiden Therapien ermöglicht hätte. [61]

Die zweite Studie ist die CAPTURE-Studie (Carotid ACCULINK®/ACCUNET® Post Approval Trial to Uncover Rare Events). Sie wurde von der Fa. Guidant gesponsert und von der US Food and Drug Administration in Auftrag gegeben, um zu prüfen, ob die Karotisstentimplantation auch in der täglichen Praxis durch Ärzte mit unterschiedlichem Grad an Erfahrung sicher durchgeführt werden kann. Ferner sollten unerwartete oder seltene „devicebedingte“ Ereignisse aufgedeckt und die Eignung des Ärzte-Trainingsprogramms evaluiert werden. Die Studie wurde als prospektive multizentrische Beobachtungsstudie ausgelegt, die Patienten wurden in 144 US-amerikanischen Zentren rekrutiert, Einschluss von maximal 40 Patienten pro Zentrum; nicht mehr als ein Drittel aller Patienten wurde in Zentren mit einem sehr hohen Grad an Erfahrung eingeschlossen. Nach Messung der Stenose erfolgte eine interventionelle Therapie mit perkutaner transluminaler Angioplastie und Stentimplantation mit dem ACCULINK®-System der Fa. Guidant unter distaler Neuroprotektion mit dem ACCUNET®-System der Fa. Guidant. Alle Ärzte der Studie mussten vor deren Beginn an einem speziellen Trainingsprogramm der Fa. Guidant teilnehmen. Die Ärzte wurden nach dem Grad ihrer Erfahrung eingeteilt. Grad 1: Teilnahme an einer früheren Studie mit dem Stent und Filter der Fa. Guidant und >5 eigene Karotiseingriffe mit diesen Systemen; Grad 2: >10 Karotiseingriffe durchgeführt; Grad 3: >25 Karotisangiographien, >10 periphere Stentimplantationen und >10 Eingriffe mit einem RX-System. Die primären Endpunkte waren Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt nach 30 Tagen.

Die ersten Ergebnisse wurden 2006 nach der Erfassung von 2.500 Patienten veröffentlicht. Das Durchschnittsalter betrug 72,8 Jahre, 9,3% der Stenosen waren symptomatisch. Der Erfahrungsgrad der teilnehmenden Ärzte lag bei 9% Grad 1, 71% Grad 2 und 20% Grad 3. Bei den symptomatischen Stenosen (233 Patienten) lag die Komplikationsrate bei 14,2%; 4,3% Todesfälle, 11,2% Schlaganfälle, davon 5,2% major stroke und 6,4% minor stroke und 2,6% Myokardinfarkte. Bei den asymptomatischen Stenosen (2.267 Patienten) war die Komplikationsrate mit insgesamt 4,9% wesentlich geringer. Hier war die Verteilung: 1,3% Tod, 3,5% Schlaganfälle, davon 1,3% major und 2,2% minor strokes, und 0,7% Myokardinfarkte. Insgesamt entspricht dies einer Gesamtkomplikationsrate für das gesamte Kollektiv von 5,7%, d.h. Tod 1,6%, Schlaganfall 4,2% mit 1,7 major und 2,6% minor stroke, und 0,9% Herzinfarkten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Erfahrungsgraden der behandelnden Interventionalisten und Zentren. Die CAPTURE-2500-Studie zeigte damit, dass die Karotisstentimplantation auch außerhalb von klinischen Studien in der täglichen Praxis mit sehr guten Ergebnissen durchgeführt werden könne. Das Ärzte-Trainingsprogramm schien den bislang starken Einfluss der Lernkurve auf den Erfolg des Eingriffs eliminiert zu haben. [188, 189]

Nach der Erfassung von 3.500 Patienten erfolgte die zweite Veröffentlichung der Ergebnisse im Jahre 2007. Die 30-Tages-Gesamtkomplikationsrate bei den 3.500 behandelten Stenosen lag bei 6,3%. Hiervon erlitten 2,9% einen major stroke oder verstarben und 4,8% einen Schlaganfall (3,9% ipsilateral, 0,9% kontralateral und 2,0% major stroke). In Subgruppenanalysen war das Auftreten von major strokes bei symptomatischen Stenosen signifikant höher als bei asymptomatischen Patienten, 4,6% vs. 1,6%, aber es gab mehr minor strokes als major strokes, 63% vs. 37% ($p=0.10$). Bei der Schlaganfallgenese zeigte sich eine Tendenz zu mehr hämorrhagischen major strokes in der symptomatischen Gruppe 36% vs 17% ($p=0,07$). Auch bei der Betrachtung der Erfahrung der behandelnden Ärzte gab es keinen signifikanten Unterschied bei den drei Erfahrungsgruppen bezüglich der Gesamtkomplikationen. Bei der

höchsten Erfahrungsgruppe traten bei 5,3%, bei der mittleren bei 6,0% und bei der am unerfahrensten Gruppe bei 7,4% der Patienten Komplikationen auf. Man sieht zwar eine geringe Tendenz, die aber mit einem p-Wert von 0,31 nicht signifikant ist. Aufgrund dieser Daten kann die interventionelle Therapie der Karotisstenosen durchaus eine Alternative zur Operation darstellen. Doch auch hier fehlt eine Randomisierung, um einen direkten Vergleich der beiden Methoden zur ermöglichen. Die Durchführung von speziellen Schulungen der behandelnden Ärzte scheint sehr effektiv zu einer Reduktion der Komplikationsraten, zusätzlich zum flächendeckenden Einsatz der Neuroprotektionssysteme und der damit verbundenen Verringerung von Ischämien, zu führen. [60, 190]

Im Laufe der letzten zehn Jahre wurden aber in zunehmenden Maße randomisierte Single- und Multicenterstudien durchgeführt, um die Thrombarterektomie direkt mit den interventionellen Verfahren zu vergleichen. Eine Singlecenterstudie wurde bereits 1998, nach 17 Patienten, beendet. Es wurden Patienten mit symptomatischen hochgradigen ACI-Stenosen $\geq 70\%$ eingeschlossen. Bei den zehn chirurgischen Patienten kam es zu keinen Komplikationen, fünf der sieben interventionell behandelten Patienten erlitten Schlaganfälle, so dass die Studie abgebrochen wurde. [191]

Weitere Studien folgten 2001 durch Alberts et al., welche symptomatische Patienten mit ACI-Stenosen von 60-99% randomisierten und entweder der Angioplastie mit Stent oder der TEA zuführten. Der mittlere Stenosegrad betrug 75% im operativen und 76% im interventionellen Arm. Insgesamt wurden 219 Patienten erfasst, davon wurden 112 operiert und 107 gestentet. Die primären Endpunkte waren ein ipsilateraler Schlaganfall, prozedurabhängige Todesfälle oder vaskulärbedingte Todesfälle innerhalb eines Jahres. Die periprozedurale 30-Tages-Komplikationsrate betrug 12,1% für die Intervention und 4,5% bei den Operationen, die Rate der major strokes war ebenfalls im Stentarm mit 3,7% vs. 0,9% bei der TEA erhöht. Auch das Eintreten der primären Endpunkte war mit 12,1% vs. 3,6% in der interventionellen Gruppe signifikant schlechter ($p < 0,022$). Diese Studie konnte

also keinen Vorteil oder gar eine Äquivalenz durch das neue Verfahren aufzeigen. [65]

Eine weitere prospektiv geführte Multicenterstudie mit 22 internationalen Zentren mit insgesamt 504 eingeschlossenen Patienten, von denen 97% symptomatisch waren, wurde 2001 publiziert. Die Stenosen wurden mittels DSA und/oder CTA, MRA oder Duplexsonographie nach CC-Kriterien vermessen. Der mittlere Stenosegrad betrug in der interventionellen Gruppe mit 251 Patienten 86,4% und 85,1% in der operativen Gruppe mit 253 Patienten. In der interventionellen Gruppe, in der 240 Patienten interventionell therapiert wurden, wurden insgesamt 74% ausschließlich mit Ballondilatation und 26% mit stentgestützter Angioplastie behandelt. Der technische Erfolg betrug 89% innerhalb des ersten Versuchs für PTA oder STA (Stentgestützte Transluminale Angioplastie). Von den letztendlich 246 Operationen (sieben Patienten wurden nicht operiert) erfolgten 229 (93%) in Vollnarkose und 17 (7%) in Lokalanästhesie, ein intraoperativer Shunt wurde bei 157 Eingriffen (64%) eingelegt, und bei 155 Patienten erfolgte eine Patchplastik (63%).

Die perioperative 30-Tages-Komplikationsrate für Stroke oder Tod lag im operativen Arm (TEA) bei ca. 10% und im interventionellen Arm (PTA/STA) bei rund 9,9%. Hiervon erlitten bei der STA neun Patienten einen major stroke (4%), neun einen minor stroke (4%), und sieben verstarben (3%). Bei der TEA kam es bei elf Patienten zu einem major stroke (4%), bei zehn Personen zu einem minor stroke (4%), und vier Patienten verstarben (2%). Zusätzlich kamen im operativen Arm 22 Hirnnervenverletzungen (9%) und 17 Wundhämatome (7%) als lokale Komplikationen hinzu; dies beschränkte sich im interventionellen Arm auf drei Wundhämatome (1%).

Innerhalb der ersten drei Jahre zeigte sich in beiden Armen kein signifikanter Unterschied bezüglich Häufigkeit von Schlaganfällen oder Tod, interventionell 14,3% vs. operativ 14,2%. In dieser Studie konnte kein Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage durch eine der beiden Therapiemöglichkeiten festgestellt werden. Allerdings war durch die Angioplastie eine deutlich geringere Anzahl von lokalen Komplikationen zu

verzeichnen, und es kamen keine Neuroprotektionsverfahren zur Anwendung. [66]

Eine Nachuntersuchung der Patienten zur Entwicklung einer schweren Rezidivstenose oder Verschlüssen zeigte in der interventionellen Gruppe eine deutlich höhere Inzidenz mit 22% im Gegensatz von nur 5,2% in der operativen Gruppe ($p < 0,0001$). Bereits nach einem Monat traten bei 6,5% der endovaskulär behandelten Patienten Stenosen $>70\%$ und nach einem Jahr 10,5% auf; in der operativen Gruppe waren dies im gleichen Zeitraum nur 1,7% bzw. 2,5%. Die Ergebnisse hinsichtlich der schweren Rezidivstenosen waren jedoch in der Gruppe mit PTA und Stent nach einem Monat signifikant besser als in jener Gruppe, die nur dilatiert wurde, 2,5% vs. 6,7% ($p < 0,001$). Bei den Restenosen in der interventionellen Gruppe kam es bei den hochgradigen Stenosen häufiger zu Symptomen, 15,6% vs. 7,8% ($p < 0,02$). Dies äußerte sich nur in TIA's, Schlaganfälle wurden keine beschrieben. In der operativen Gruppe traten keine Symptome bei den hochgradigen Stenosen auf, bei den anderen Restenosen lag die Rate bei 6,1%. Es zeigte sich hier eine deutlich höhere Rezidivrate bei der interventionellen Behandlung, wenn sie ohne Stentimplantation durchgeführt wurde. Daher sollte bei einem interventionellen Therapieansatz immer eine Stentimplantation erfolgen, um einer Rezidivstenose vorzubeugen. [192]

Eine weitere industriefinanzierte Studie war die SAPPHIRE-Studie, die 334 Hochrisikopatienten einschloss und 2004 veröffentlicht wurde. Sie verglich die Ergebnisse zwischen interventioneller Therapie mit PTA und Stent unter distaler Neuroprotektion mit der operativen Therapie durch TEA. Die Patienten mussten mindestens ein Hochrisikokriterium, wie z.B. signifikante Herzerkrankungen, schwere pulmonale Erkrankungen, einen kontralateralen ACI-Verschluss oder Restenosen nach TEA aufweisen. 32% der Patienten waren symptomatisch, wobei bei den symptomatischen Stenosen eine duplexsonographische Stenose $>50\%$ und bei den asymptomatischen $>80\%$ gefordert wurde. Als kombinierten primären Endpunkt dieser Studie wurden

Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb 30 Tage oder Tod aus neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb des ersten Jahres festgelegt.

Das perioperative Risiko lag bei der interventionellen Gruppe bei 4,4% und bei 9,9% im operativen Arm ($p < 0,06$). Die kombinierten primären Studienendpunkte traten bei 20 interventionellen Patienten (12,2%) und bei 32 Patienten nach TEA (20,1%) ein, absolute Differenz 7,9% ($p < 0,05$). Klinisch traten deutlich weniger Myokardinfarkte (3,0% vs. 7,5%) und auch Schlaganfälle (6,2% vs. 7,9%) innerhalb der Stentpatienten auf. Hinsichtlich der lokalen Komplikationen war das operative Verfahren mit einer deutlichen Komplikationsrate behaftet, Hirnnervenschädigungen 4,9% vs. 0,0% ($p < 0,004$). Bei der Analyse der symptomatischen Patienten lag die Inzidenz der primären Endpunkte in der Stentgruppe bei 16,8% und bei der TEA-Gruppe bei 16,5% ($p = 0,95$) und während der perioperativen Phase bei 2,1% vs. 9,3% ($p = 0,18$). Für die asymptomatischen Patienten lag das kumulative Risiko innerhalb des ersten Jahres bei 9,9% gegenüber 21,5% ($p = 0,02$) und innerhalb der ersten 30 Tage bei 5,4% vs. 10,2% ($p = 0,02$).

Die Hauptaussagen der Studie waren zum einen, dass PTA und Stentimplantation unter Neuroprotektion ein durchaus ebenbürtiges Verfahren zur TEA darstellen. Die Ergebnisse sind sicherlich nicht auf das gesamte Patientengut übertragbar, zumal die Patienten ein Hochrisikokollektiv darstellten. Die geforderte Komplikationsrate von $< 6\%$ bei den symptomatischen und $< 3\%$ bei den asymptomatischen Patienten wurde nur innerhalb der symptomatischen Gruppe erfüllt, lag aber im interventionellen Arm unter der Komplikationsrate der Operation. [193]

Eine weitere randomisierte Multicenterstudie aus Frankreich wurde nach dem Einschluss von 527 Patienten aus Sicherheitsgründen frühzeitig abgebrochen. Einschlusskriterien waren symptomatische, angiographische Stenosen $> 60\%$ nach NASCET-Kriterien oder sonographische Stenosen $> 70\%$. Primäre Endpunkte waren Tod oder Schlaganfall innerhalb 30 Tage oder ein ipsilateraler Schlaganfall in zwei bis vier Jahren. Der Nachbeobachtungszeitraum sollte sich über fünf Jahre mit regelmäßigen Nachkontrollen

erstrecken. Ziel war es, die Patienten spätestens innerhalb zwei Wochen nach Randomisierung entweder einer Operation oder einer interventionellen Behandlung mit PTA und Stentimplantation unter distaler Neuroprotektion zuzuführen.

Im September 2005 wurde die Studie durch das Sicherheitskomitee auf der Grundlage der Ergebnisse der perioperativen Komplikationsrate aus Sicherheitsaspekten und der Nutzlosigkeit der interventionellen Therapie beendet. Im interventionellen Arm der Studie waren die perioperativen Komplikationen derart hoch, dass eine Weiterführung der Studie nicht gerechtfertigt erschien. So lag die 30-Tage-Inzidenz für Tod oder Schlaganfall bei den Stentpatienten bei 9,6% gegenüber 3,9% bei den TEA-Patienten. Die absolute Risikosteigerung durch eine Intervention betrug 5,7%, d.h. bei 17 behandelten Patienten tritt ein zusätzlicher Schlaganfall oder Todesfall in der Stentgruppe auf. Auch im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten war die Inzidenz von Tod oder Schlaganfall in der interventionellen Gruppe mit 11,7% signifikant höher als in der operativen Gruppe 6,1% ($p < 0,02$).

Es gab auch keine bedeutsamen Unterschiede in der Komplikationsinzidenz zwischen der Anzahl der im Zentrum operierten Patienten oder dem Erfahrungsgrad der Interventionalisten. Die Protektionssysteme kamen in der Studie erst ab Februar 2003 bei allen Patienten zum Einsatz, im Vergleich zeigte sich eine deutlich geringere Komplikationsrate unter cerebraler Protektion 7,9% (18 von 227 Patienten) als ohne 25% (5 von 20 Patienten) ($p < 0,03$). Hinsichtlich der anderen Komplikationen traten systemische Komplikationen, zumeist pulmonal bedingt, häufiger im operativen Arm auf. Lokale Komplikationen waren bei den Intervention häufiger (1,2% vs. 3,1%; $p = 0,22$), und Hirnnervenläsionen waren, wie zu erwarten, meist operationsbedingt (7,7% vs. 1,1%; $p < 0,001$).

Die guten operativen Ergebnisse wurden zum einen den erfahrenen Operateuren der einzelnen beteiligten Kliniken und der damit verbundenen Routine bei der Operation, zum anderen der technischen Ausgereiftheit des Operationsverfahren zugeschrieben. Als Grund für das äußerst schlechte Abschneiden der Intervention wurde die Unerfahrenheit der Interventionalisten

und der damit verbundenen Lernkurve des Einzelnen angegeben. Außerdem sind die technischen Möglichkeiten der Stentimplantation und der Neuroprotektion noch nicht vollständig entwickelt. Auch der Umgang mit den Protektionssystemen verlangt eine gewisse Routine, um nicht eine zusätzliche Gefahrenquelle darzustellen. Insgesamt waren die Ergebnisse der TEA zumindest in dieser Studie der Intervention deutlich überlegen, um nicht zu sagen: von der Intervention ging ein zusätzliches Risiko für den Patienten aus, so dass ein vorzeitiger Abbruch der Studie notwendig war. [68]

Eine weitere, vorzeitig abgebrochene Studie war die SPACE-Studie, die als randomisierte, prospektive Multicenterstudie angelegt war. Teilnehmer waren insgesamt 35 Zentren in Deutschland, Schweiz und Österreich, und es wurden symptomatische Patienten mit hochgradigen Stenosen, $\geq 50\%$ NASCET-Kriterien oder $\geq 70\%$ ECST-Kriterien, eingeschlossen. Als symptomatisch galten Amaurosis fugax, TIA's und Schlaganfälle innerhalb 180 Tage.

Primäre Endpunkte der Studie waren ipsilaterale Schlaganfälle mit einer Symptomatik von länger als 24 Stunden und Todesfälle während und innerhalb 30 Tage nach der Intervention. Sekundäre Endpunkte waren ipsilaterale Schlaganfälle oder Tod vaskulärer Genese innerhalb 24 Monate, dopplersonographische Restenosen $>70\%$, prozedural technisches Versagen oder Schlaganfälle jeglicher Art innerhalb 30 Tage bis innerhalb 24 Monate. Ziel der Studie war, die Unterlegenheit der interventionellen Verfahren gegenüber einer chirurgischen Therapie innerhalb der ersten 30 Tage zu widerlegen.

Es wurden im Zeitraum 2001 bis 2006 1.200 Patienten eingeschlossen und entweder durch eine PTA und Stentimplantation, zum Teil unter Anwendung eines Neuroprotektionssystems (27%), oder durch eine Thrombarterektomie in Lokalanästhesie oder Narkose behandelt. In der interventionellen Gruppe wurden 607 und im operativen Arm wurden 589 Patienten behandelt.

Im März 2006 erfolgte die Zwischenauswertung der bislang 1.200 randomisierten Patienten. Man verglich die perioperative Komplikationsrate innerhalb der ersten 30 Tage der beiden Verfahren. In der Stentgruppe traten bei 41 Patienten primäre Endpunkte ein (6,84%), 39 Schlaganfälle (6,51%),

eine zerebrale Blutung (0,19%) und vier Todesfälle (0,67%). In der operativen Gruppe war die Komplikationsrate mit 6,34% (37 Patienten) unwesentlich geringer, 30 Schlaganfälle (5,14%), fünf Blutungen (0,85%) und fünf Todesfälle (0,85%). Die Ergebnisse wiesen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,09$) auf, absolute Differenz 0,51%. Nach Abzug der nicht nach Protokoll behandelten Patienten zeigte sich eine etwas größere Differenz zu Gunsten der operativen Gruppe: Stent 6,81% vs. 5,51% Operation, absolute Differenz 1,3%.

Die Mehrzahl der neurologischen Komplikationen war überwiegend jedoch nicht direkt postinterventionell, sondern lag innerhalb der ersten zwei bis zehn Tage. Ein Therapiefehler, wie technische Undurchführbarkeit, Reststenose >50% oder Verschluss, lag in 3,17% bzw. trat zu 2,05% in der interventionellen bzw. der operativen Gruppe auf.

Zwischen den beiden Methoden zeigte sich also kein bemerkenswerter Unterschied. Daher konnte sich bei der Patientenzahl keine Äquivalenz der beiden Methoden statistisch beweisen lassen. Die Komplikationsraten entsprechen den Komplikationsraten der NASCET- und ECST-Studien, liegen aber leicht über den geforderten sechs Prozent für symptomatische Stenosen. Die Studie wurde nach den Zwischenergebnissen vorzeitig abgebrochen, denn um ein statistisch verwertbares Ergebnis erreichen zu können, hätte die Patientenzahl auf 2.500 erhöht werden müssen. Für eine Ausweitung und damit für die Fortführung fehlten allerdings die finanziellen Mittel. Anzumerken ist allerdings, dass die Ergebnisse der beiden Verfahren vergleichbar waren, obwohl in der interventionellen Gruppe nur 172 Patienten mit einem Protektionssystem versorgt wurden.

In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass Frauen und über 75jährige bei der interventionellen Therapie deutlich häufiger Komplikationen erlitten als bei der Operation. Bei der Auswertung der sekundären Endpunkte innerhalb sechs Monate traten ipsilaterale Schlaganfälle oder Tod mit 7,4% vs. 6,5% und jedweder Schlaganfall mit 8,5% in der Stentgruppe und mit 7,0% in der Operationsgruppe auf. [73, 194]

Weitere Studien wurden begonnen und sind bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beendet. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial) ist eine amerikanische Studie, die durch das „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) gesponsert wird. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Multicenterstudie, welche die Endarterektomie mit der PTA und Stentimplantation unter Neuroprotektion vergleicht. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einer Stenose >50% nach NASCET-Kriterien oder asymptomatische Patienten mit einer >60%igen Stenose. Die Stenosen wurden bei klinischer Symptomatik entweder mittels DSA >50% bzw. Ultraschall >70% oder bei asymptomatischen Stenosen >60% bzw. <70% bestimmt.

Die Studie startete im Jahr 2000 in mehr als 60 amerikanischen Zentren, insgesamt sollen 2.500 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden. Deren Ziel ist die Effektivität der interventionellen Behandlung mit der operativen Behandlung zu vergleichen. Anders als bei den anderen Studien, wurde nur ein bestimmtes Produkt, das ACCULINK® Carotid Stent System und bei allen das RX ACCUNET® Embolic Protection System der Fa. Guidant, eingesetzt. Die primären Endpunkte sind Herzinfarkt, Tod oder Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage oder innerhalb des Follow-up, welches sich über vier Jahre erstreckt.

Erste Ergebnisse wurden 2004 veröffentlicht, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten im interventionellen Arm betrug 749, davon waren 30,7% asymptomatisch und 69,3% symptomatisch. Es wurde bei 88 Patienten (11,9%) kein Protektionssystem verwendet, bei 99,7% der Patienten war die Intervention technisch erfolgreich. Die perioperative Komplikationsrate betrug 4,4% (33 Patienten), wobei 27 (3,6%) einen Schlaganfall erlitten und sechs (0,8%) verstarben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten, 5,7% vs. 3,7% ($p=0,22$). Allerdings zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied in den unterschiedlichen Altersklassen ($p<0,0006$), denn bei Patienten unter 60 Jahren lag die Komplikationsrate bei 1,7% (zwei von 120 Patienten), bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren war die Rate bei 1,3% (drei von 229),

zwischen 70 bis 79 Jahre waren es 5,3% (16 von 301) und zuletzt bei den Patienten >80 Jahre 12,1% (12 von 99). Andere Faktoren, wie symptomatische Stenosen, Einsatz von Embolieschutz, Grad der Stenose und Geschlecht, hatten nur geringen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen. Anhand dieser Daten wäre die interventionelle Therapie mit den Ergebnissen der großen Studien vergleichbar, die ein wenig über den für die Operation geforderten Komplikationsraten liegen. Allerdings wäre eine Intervention für Patienten über 80 Jahre bei einer Komplikationsrate von 12,1% nicht zu empfehlen. Es heißt die Endergebnisse der Studie abzuwarten. Zuletzt waren im Februar 2007 1.453 Patienten eingeschlossen. [69, 195]

Die zweite Studie wurde 2001 in 16 verschiedenen Ländern begonnen. Die ICSS (International Carotid Stenting Study) ist als offene, prospektive und randomisierte Multicenterstudie für eine Patientenanzahl von 1.500 geplant worden. Die Fragestellung ist - wie bei der CREST-Studie - ein Vergleich zwischen Risiko und Nutzen zwischen der Intervention und der Operation bei der Behandlung von symptomatischen Stenosen der Karotiden bei Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko.

Eingeschlossen wurden Patienten, die älter als 40 Jahre waren, eine symptomatische Stenose größer 50% nach NASCET-Kriterien aufweisen, und die für eine Operation oder PTA/Stent geeignet sind. Die Patienten sollen nach der Randomisierung schnellstmöglich einer der beiden Therapien zugeführt werden. Zugelassen für die Interventionen sind verschiedene Stent- und distale Neuroprotektionssysteme, die Operation kann in Lokalanästhesie oder Narkose erfolgen. Primäre Endpunkte sind die Inzidenz von Schlaganfällen oder Todesfällen innerhalb 30 Tage. Sekundäre Endpunkte sind jeder Schlaganfall oder Todesfall, jede behandlungsbedingte Hirnnervenlähmung oder Hämatom, Restenosen >70% in der Sonographiekontrolle innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums. Weiter werden Lebensqualität und Kosteneffektivität beurteilt. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckt sich auf bis zu fünf Jahre und beinhaltet regelmäßige klinisch neurologische und sonographische Kontrollen. Bisher wurden keine Daten veröffentlicht, im letzten Newsletter des ICSS Central Office vom Juli 2007 waren bereits 1.298

Patienten in der Studie eingeschlossen. So darf wohl innerhalb der nächsten Jahre mit Ergebnissen gerechnet werden, um der Antwort auf die Frage, welches Verfahren bei welchen Patienten anzuwenden ist, ein wenig näher zu kommen. [196-199]

Auch bei den interventionellen Verfahren gibt es Empfehlungen durch die unterschiedlichen Fachgesellschaften. Bei der „Gesellschaft für Gefäßchirurgie“ wird das interventionelle Verfahren auf der AWMF-Seite nicht erwähnt. [87]

Bei der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ liegen bei asymptomatischen Stenosen für die stentgestützte Ballonangioplastie bislang keine prospektiven randomisierten Studien vor. Bei ähnlichen periprozeduralen Komplikationsraten, wie bei der Operation, gibt es gegenwärtig keine "Evidenz", dass die endovaskuläre Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen eine Reduktion des Schlaganfallrisikos bewirkt. Bei den hochgradigen symptomatischen Stenosen sind die Empfehlungen zur Intervention nur bei bestimmten Konstellationen gegeben, denn die Karotisangioplastie mit Stenting ist momentan noch kein Routineverfahren. Ein Stenting kommt in Betracht bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, hochgradigen Stenosen nach Strahlentherapie oder hochsitzenden und einer chirurgischen Intervention schwer zugänglichen Stenosen (Level C). Isolierte Angioplastie ohne Stenting sollte angesichts der hohen Restenoserate nicht mehr durchgeführt werden (Level C). Nach Einlage eines Stents wird die Gabe von Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für ein bis drei Monate empfohlen (Level B). [167]

Auch zu dieser Fragestellung wurde von der EUSI 2003 eine Empfehlung erteilt, wonach die Karotisangioplastie mit oder ohne Stenting nicht routinemäßig für asymptomatische Patienten zu empfehlen ist. Es sollte im Rahmen von randomisierten Studien durchgeführt werden. Die Äquivalenz oder gar Überlegenheit des Karotisstenting ist bisher nicht gezeigt worden, weder für symptomatische noch für asymptomatische Stenosen. Aber die Karotisangioplastie kann bei Patienten mit Kontraindikationen für die CEA oder bei chirurgisch nicht erreichbaren Stenosen durchgeführt werden (LoE IV).

Weiterhin können Angioplastie und Stenting der A. carotis indiziert sein für Patienten mit postoperativer Restenose oder radiogener Stenose (LoE IV). Nach der Intervention sollten die Patienten mit der Kombination aus Clopidogrel und ASS vor, während und mindestens einen Monat nach dem Eingriff behandelt werden (LoE IV). [168]

Die „American Academy of Neurology“ veröffentlichte 2005 die Empfehlungen zur Behandlung von Karotisstenosen. Für die interventionelle Therapie erging allerdings aus Mangel an Studienergebnissen keine Empfehlung. Zwar wurden die Ergebnisse der SAPHIRE-Studie als Referenz für die hochgradigen symptomatischen Stenosen bei Hochrisikopatienten erwähnt, und für die niedrigen und mittleren Risikopatienten fand die CREST-Studie eine Erwähnung, aber auch hier erfolgte keine direkte Empfehlung bezüglich der Therapie. Die Autoren wiesen ausdrücklich auf weitere laufende Studien hin, deren Ergebnisse abzuwarten seien, bevor eine Empfehlung für das Karotisstenting ergeht. [169]

In den 2006 veröffentlichten Leitlinien der AHA und ASA für symptomatische Karotisstenosen wurden die Ergebnisse der CAVATAS-, SAPHIRE- und CREST-Studien berücksichtigt. Patienten mit einer symptomatischen >70%igen Stenose mit schwierigem chirurgischen Zugang, schwerer medizinischer Begleiterkrankungen, Medikamenten oder individuellen Umständen, wie zum Beispiel eine strahlungsbedingte Stenose oder eine Restenose nach TEA, die ein hohes chirurgisches Operationsrisiko in sich bergen, können interventionell behandelt werden, weil die PTA mit Stentimplantation der Operation nicht unterlegen ist. (Class Ib, Level of Evidence B).

Die Stentbehandlung ist vertretbar, wenn der behandelnde Arzt eine Komplikationsrate zwischen 4-6% vorweisen kann, ähnlich der Komplikationsraten bei den Karotis-TEA- und Stent-Studien. (Class IIa, Level of Evidence B). [170]

Für asymptomatische Stenosen sind die Leitlinien der AHA und ASA ebenfalls 2006 veröffentlicht worden. Hier wird eine interventionelle Therapie nur als Alternative zur Operation bei Patienten mit einem sehr hohen Operationsrisiko gebilligt. (Class IIb, Level of Evidence B). Jedoch ist es bei dem „hohen“ periprozeduralen Risiko und den Ein-Jahres-Ereignisraten unsicher, welches der beiden Verfahren überhaupt eingesetzt werden soll. [172]

2007 wurde ein weiteres Konsensdokument zum Karotis-Stenting veröffentlicht. An dem Dokument waren vornehmlich amerikanische und interventionell ausgerichtete Gesellschaften beteiligt. Aus den bisherigen Studien wurde folgender Algorithmus erarbeitet:

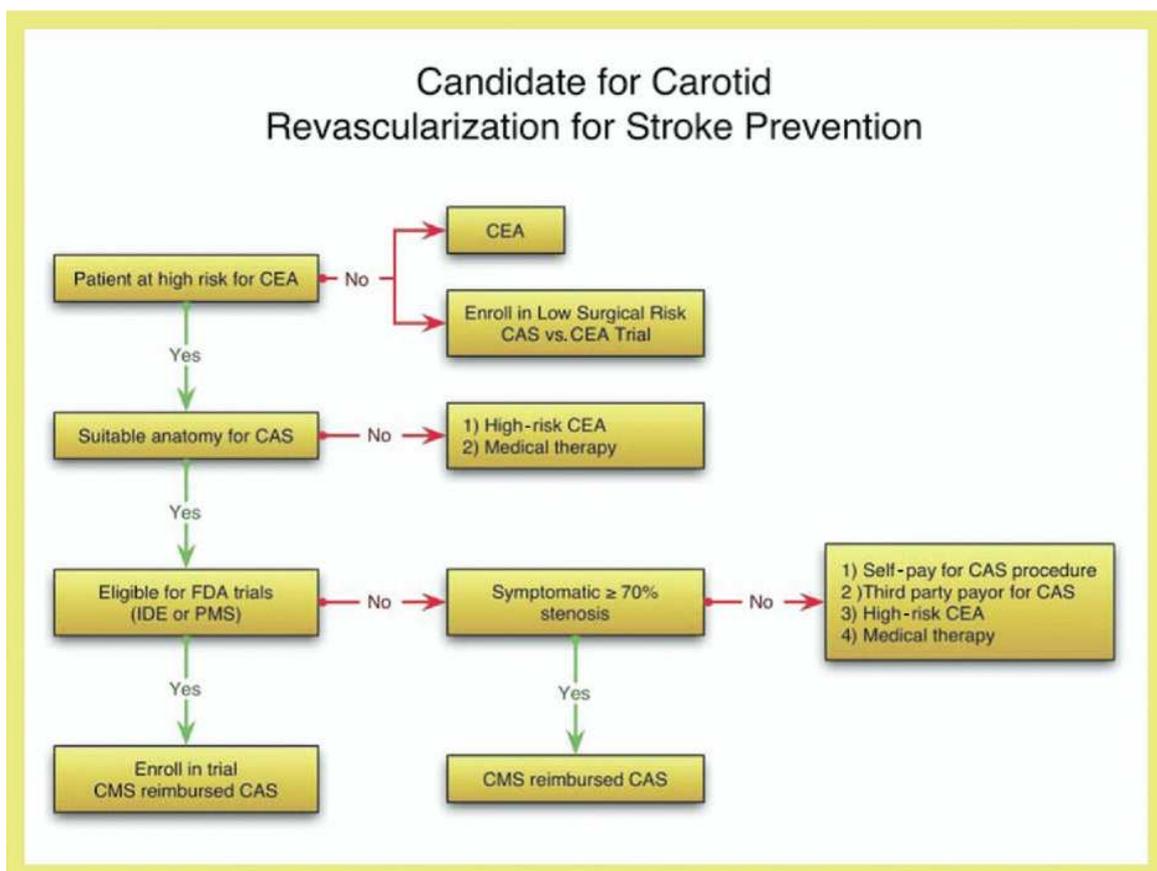


Abb.31 Reimbursement Algorithm

CAS = Carotid Artery Stenting; CEA = Carotid Endarterectomy; CMS = Centers for Medicare & Medicaid Services; FDA = Food and Drug Administration; IDE = Investigational Device Exemption; PMS = Postmarketing Surveillance

Im Wesentlichen orientieren sich die Autoren an den Empfehlungen der AHA und ASA. Aber die PTA und Stentimplantation stellt eine gute Alternative zur

TEA dar. Allerdings ist auch in dieser Leitlinie keines der beiden Verfahren favorisiert worden. [175]

4.3 Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

Die Komplikationsrate innerhalb 30 Tage im Rahmen des gesamten Kollektivs betrug bei den bleibenden neurologischen Defiziten 4,5%. Rechnet man alle neurologischen Störungen, auch die komplett reversiblen, mit ein, so liegt die Komplikationsrate bei 7,2%. Die lokalen Komplikationen, wie Aneurysma nach Punktion oder Nachblutungen, betragen 5,4%. Diese wurden aber bei allen anderen Studien gesondert betrachtet oder schlichtweg nicht erwähnt.

Bei den verschiedenen Empfehlungen der Fachgesellschaften wird die tolerierte Komplikationsrate jedoch nach symptomatischen oder asymptomatischen Stenosen unterschieden. Bei unseren symptomatischen Patienten traten bei 5,56% bleibende neurologische Defizite und bei 1,63% kurzzeitige neurologische Defizite auf. Todesfälle waren bei unseren Patienten nicht zu verzeichnen. Die Zahl der lokalen Komplikationen lag bei 5,56%.

Bei den asymptomatischen Patienten war die Komplikationsrate etwas geringer, 2,56% der Patienten erlitten eine bleibende neurologische Komplikation und 5,13% ein reversibles neurologisches Ereignis. Die Zahl der lokalen Komplikationen lag mit 5,13% in der asymptomatischen Gruppe nur unwesentlich unter denen der symptomatischen Patienten, verglichen mit den perioperativen 30-Tage-Komplikationsraten der großen operativen Studien, wie NASCET mit 5,8%, ECST mit 7,0%, ACAS mit 2,3% und ACST mit 3,1%. Daraus resultieren die von den Fachgesellschaften geforderten Komplikationsraten für eine operative Therapie nach symptomatischen mit >6% und asymptomatischen Patienten mit <3%.

Legt man die Grenze für symptomatische Patienten bei <6% und für asymptomatische Patienten bei <3% fest, so wären unsere Ergebnisse für beide Patientengruppen unter der akzeptierten Komplikationsrate gelegen. Damit hätten wir mit Komplikationsraten von 5,56% bzw. 2,56% die Grenzen

unterschriften, was eine Therapie im Sinne der Empfehlung zu einer TEA bedeutet.

Dazu muss gesagt werden, dass es sich bei unseren Patienten um ein Hochrisikopatientengut handelt; von diesen Patienten hatten über 90% eine Sundtklassifikation III-IV, was eine höhere Komplikationsrate bei Karotiseingriffen bedeutet. [74]

In den beiden Studien ACAS und ECST wären nur 20% bzw. 9% unserer Patienten eingeschlossen worden. Auch hier ist per se mit einem erhöhten Risiko für die Patienten zu rechnen, denn zum Teil sind die Ausschlusskriterien, wie Alter >80 Jahre oder ein kontralateraler Verschluss, mit einem erhöhtem Komplikationsrisiko behaftet.

Für eine PTA und Stentimplantation sind bisher keine Empfehlungen ergangen, bis dato sind die für die TEA gültigen Komplikationsraten anzuwenden. Von manchen Gesellschaften wird der Einsatz nur bei bestimmten Konstellationen, wie operativ nicht erreichbare Stenosen, bestrahlungsbedingte Stenosen oder Restenosen nach Operation, empfohlen.

Gemessen an den Ergebnissen der großen Stentstudien mit Komplikationsraten zwischen 5-12% sind unsere Ergebnisse durchaus mit diesen Resultaten vergleichbar. Bedenkt man zusätzlich, dass nur 27 Patienten (24%) eine distale Neuroprotektion hatten, sind die Zahlen durchaus unter einem weiteren Gesichtspunkt zu sehen. In den Stentstudien mit Neuroprotektion lagen die Komplikationsraten zwischen 8-3%, also deutlich niedriger als ohne Protektion. Es wäre durchaus zu erwarten, dass die Komplikationsrate durch einen konsequenten Einsatz eines Neuroprotektionssystems zusätzlich gesenkt werden könnte.

In den großen Stentregistriaturen sind ebenfalls deutliche Unterschiede der Komplikationsraten zwischen den Interventionen mit und ohne Neuroprotektionssystem zu sehen. In der global carotid stent registry, in der 12.392 Interventionen erfasst wurden, zeigte sich eine perioperative

Komplikationsrate von 5,29% bei den Patienten ohne und von 2,23% mit Protektionssystem. [185]

Weitere Registraturen, wie die Pro-CAS (Prospective Registry of Carotid Angioplastie and Stent), verzeichneten bei den 3.853 Interventionen eine Komplikationsrate von 2,2% ohne und 2,1% mit Protektion. [200]

Das Auftreten einer Lernkurve, wie bei Wholey, der die Komplikationsrate von 10,1% bei den ersten 50 Patienten auf 4,1% zwischen 300 bis 900 Patienten senken konnte, wurde bei uns statistisch nicht nachgewiesen. [201]

5. Zusammenfassung

Ungefähr 200.000 Patienten erleiden pro Jahr in Deutschland einen Schlaganfall, wobei bei 30.000 bis 40.000 Ursache eine Verengung oder Verschluss der extrakraniellen, hirnversorgenden Arterien die Ursache der zerebralen Ischämie darstellt.

Zu Beginn der 90er Jahre konnte durch große Multicenterstudien, wie NASCET, ECST und ACAS, eine Verringerung der Schlaganfälle durch die operative Therapie mit Thrombarterektomie nachgewiesen werden. Die Risikoreduktion einer schweren zerebralen Ischämie oder eines Todesfalls betrug zwischen 6,5% nach NASCET und 11,6% nach ECST innerhalb der ersten drei Jahre, wenn man die konservative medikamentöse Therapie mit der Operation vergleicht. Die Abnahme des Risikos ließ sich auch bei asymptomatischen Patienten in der ACAS Studie nachweisen, hier betrug die Risikoreduktion 5,9% innerhalb von fünf Jahren.

Mit Verbreitung der interventionellen Methoden in der Kardiologie, wie der perkutanen transluminalen Angioplastie und später der Stentimplantation, hielt das Verfahren auch in der Behandlung der Karotisstenosen Einzug. Nach zuerst rein experimentellen Studien erfolgte die Stentimplantation hauptsächlich bei schwierig erreichbaren Stenosen oder bei chirurgischen Hochrisikopatienten, da zur PTA keine Vollnarkose notwendig ist. Zur Stabilisierung der Gefäßwand wird nach der Dilatation ein Metallgeflecht eingesetzt, um die Gefäßwand zu schienen und das Risiko einer Restenose zu verringern.

Während der Passage, dem Vorgang der Aufdehnung und der Implantation der Gefäßprothese, ist das Risiko einer Thrombembolie im Gehirn sehr hoch. Zur Risikoreduzierung wurden sog. Neuroprotektionssysteme entwickelt, die eine Streuung von Plaquepartikeln verhindern sollen. Mittlerweile sind die Systeme sehr breitflächig in Verwendung und ihre Vorteile mit Studien belegt.

Im Zeitraum von Mai 1999 bis Dezember 2001 wurden 110 Patienten, bei 111 durchgeführten Interventionen, durch die neurologische Abteilung des

Universitätsklinikums Tübingen selektiert und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission im Rahmen einer Studie durch die Abteilung für Neuroradiologie mit PTA und Stentimplantation behandelt. Die 85 Männer und 25 Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 70,79 Jahren. 72 Patienten hatten symptomatische und 39 asymptomatische Stenosen. Der Eingriff erfolgte nach einem standardisierten Protokoll; zum Teil wurden Modifikationen der medikamentösen Behandlung durchgeführt. Einerseits wurde bei 18 Patienten eine Antagonisierung des Heparins mit Protamin und bei elf Patienten eine Antikoagulation mit Reopro gegeben. Zum anderen wurde nach Aufkommen der Neuroprotektionssysteme bei 27 Patienten ein solches System zusätzlich verwendet.

Die Ergebnisse hinsichtlich der perioperativen Komplikationen wurden mit den Ergebnissen der operativen und interventionellen Studien verglichen, um einerseits eine Standortbestimmung der eigenen Ergebnisse zu haben. Andererseits sollte festgestellt werden, ob das interventionelle Verfahren die operative Therapie ersetzen kann.

Vor der Therapie steht allerdings die Diagnostik. In unserer Studie wurden die Patienten dopplersonographisch untersucht und die Stenose bezüglich ihrer Stenosierung und morphologischen Beschaffenheit klassifiziert. Nach der Ultraschalluntersuchung folgte eine angiographische Untersuchung und Klassifizierung der Stenose nach unterschiedlichen Kriterien. Diese Kriterien wurden von den vorherrschenden Studien wie NASCET, ECST sowie dem CC/CSI-Index vorgegeben oder waren - wie bei Planimetrie und Densitometrie - in der Software der Angiographieanlage Angiostar® der Fa. Siemens vorhanden.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von Herrn Professor Dr. K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen mit dem Statistikprogramm JMP Version 4.0.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, US).

Zum Vergleich von sechs Methoden zur Bestimmung des Stenosegrades mit dem Standard der sonographischen Messung wurden für die logit-

transformierten Werte jeweils eine lineare Regression zusammen mit den 95% Toleranzintervallen berechnet.

Bei der Auswertung der klinischen Komplikationen wurde bei Zweigruppenvergleichen für dichotome Merkmale der Fisher's-Exakte-Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test kam bei mehr als zwei Merkmalsausprägungen zum Einsatz. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte anhand des p-Wertes, der zweiseitig ermittelt wurde.

Bei der Klassifizierung der Stenosen gibt es keine Festlegung einer Standardmethode, die NASCET-, ECST- und CC-Methode werden bei Studien abwechselnd verwendet. Bei der NASCET-Methode ist bekannt, dass sie - im Gegensatz zu den beiden anderen Methoden - die Stenosen deutlich unterschätzt. Es wurden Formeln entwickelt, um die NASCET-Stenosegrade in ECST oder CC umzurechnen. Ein weiteres Problem der ECST-Methode liegt in der Festlegung des ehemaligen Bulbusdurchmessers, da dieser nur vom Untersuchenden festgelegt werden kann und deshalb einer großen Schwankungsbreite unterliegt. Einen Goldstandard hat man bislang nicht festgelegt, denn einzelne Experten benutzen immer noch die verschiedenen Methoden nach eigenem Ermessen oder Vorliebe.

Nach der Festlegung der Messmethode stellt sich die nächste Frage, mit welcher Untersuchungsmethode das Gefäß untersucht wird. Die Sonographie stellt sich hier als Screeningverfahren in den Vordergrund, denn sie ist billig und deshalb fast überall verfügbar und jederzeit wiederholbar. Dies ist aber auch gleichzeitig der Hauptkritikpunkt, denn die Ergebnisse sind sehr stark vom Untersucher abhängig.

Bei den anderen Methoden handelt es sich um die computertomographische Angiographie und die Magnetresonanzangiographie als nicht invasive Verfahren und die digitale Subtraktionsangiographie als invasives Verfahren. Das Risiko einer dauerhaften neurologischen Komplikation während einer DSA wird mit bis zu 5,4% beschrieben und ist bei einer tolerierten Komplikationsrate bis maximal 6% nicht zu unterschätzen. Die anderen beiden, nicht oder wenig invasiven, Verfahren besitzen allerdings auch ihre Vor- und Nachteile. Sie sind

an große bzw. teure technische Anlagen gebunden und sind deshalb nur im bestimmten Maße verfügbar. Ein weiteres Manko liegt in der Stenoseunterschätzung bei den Verfahren.

Die Ergebnisse aller vier Methoden sind hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von hochgradigen ACI-Stenosen geeignet, haben aber auch ihre Grenzen, so dass eine Kombination zweier Verfahren in manchen Fällen nötig erschien. Goldstandard zur Messung von ACI-Stenosen bleibt allerdings die DSA, selbst wenn sie nur bei Patienten mit unklaren Befunden oder im Rahmen einer interventionellen Therapie zum Einsatz kommen sollte.

Die Fachgesellschaften, die sich mit der Behandlung der Karotisstenosen befassen, fordern bei der operativen und interventionellen Therapie der Karotisstenose eine Komplikationsrate <3% bei asymptomatischen und <6% bei den symptomatischen Stenosen. Bei einer Komplikationsrate, die oberhalb dieser Marken liegt, ist ein Nutzen der Behandlung gegenüber einer konservativen Therapie zu gering. Bei der Thrombarterektomie haben die Ergebnisse der großen randomisierten Multicenter-Studien zur Empfehlung einer Operation geführt, um das Risiko eines stenoseassoziierten Schlaganfalls oder Todes zu reduzieren.

Bei einzelnen Singlecenter-Studien und den Übersichtsarbeiten aus der Literatur sind die Ergebnisse der Intervention denen der operativen Therapie gleichzusetzen. Nach dem konsequenten Einsatz der Neuroprotektionssysteme konnten die perioperativen Komplikationsraten noch gesenkt werden, in manchen Zentren führte dies sogar fast zu einer Halbierung der Zahl der Schlaganfälle. In unserem Patientengut lag die Komplikationsrate bei 5,56% bei den symptomatischen Patienten bzw. 2,56% bei Patienten mit einer asymptomatischen Stenose. Es wurden allerdings nur bei etwa einem Viertel der Patienten Neuroprotektionssysteme eingesetzt, eine Reduktion der Komplikationsrate war statistisch nicht auffällig. Aber auch ohne konsequenten Einsatz lagen die Ergebnisse unter den gesetzten Grenzen. Dies würde eine

Empfehlung zur interventionellen Therapie, gleichbedeutend mit der Operation, bedeuten.

Die Ergebnisse der randomisierten Studien mit PTA und Stent liegen zum Teil vor. Teils sind die Komplikationsraten der beiden Verfahren gleich, oder die Operation beinhaltet weniger Komplikationen. Zwei große Studien rekrutieren derzeit noch Patienten. Mit den Ergebnissen ist innerhalb der nächsten Jahre zu rechnen. Bisher gibt es keine generellen Empfehlungen zur PTA mit Stent, das Verfahren ist immer noch speziellen Patientengruppen vorbehalten. Vielleicht führen die Ergebnisse zu einer generellen Therapieempfehlung für die stentgestützte Karotisangioplastie. - Ob sie die operative Therapie ablöst oder nur eine alternative Behandlungsmethode darstellt, bleibt abzuwarten. Auf jeden Fall kann man die Ergebnisse unserer Patienten mit denen der Thrombarterektomie gleichsetzen. Und sie ermutigen weiterzumachen, um dem Verfahren den notwendigen Stellenwert zukommen zu lassen, den es verdient.

6. Abbildungen und Tabellen

6.1 Abbildungen

Abbildung 1	Alterverteilung
Abbildung 2	Sundt-Klassifikation
Abbildung 3	Einteilung der 110 Patienten nach ACAS-Ausschlusskriterien
Abbildung 4	Einteilung der 110 Patienten nach NASCET-Kriterien
Abbildung 5	Stenosemessverfahren
Abbildung 6	Angiographie Messung NASCET 1, NASCET 2 und ECST
Abbildung 7	Angiographie Messung CC und Stenosemaximum
Abbildung 8	Angiographie Messung Planimetrie und Densitometrie
Abbildung 9	Nitinolstents der Fa. Cordis
Abbildung 10	Freisetzen des Stent
Abbildung 11	Markierungen an den Stent-Kathetern
Abbildung 12	Carotid-Easy-Wall-Stent
Abbildung 13	ACCULINK® Carotid Stent System
Abbildung 14	Angiographieanlage Neurostar
Abbildung 15	PercuSurge® Guardwire
Abbildung 16	ACCUNET® Embolic Protection System
Abbildung 17	Mo.Ma®
Abbildung 18	Neuroprotektionssysteme
Abbildung 19	Angioguard®
Abbildung 20	NeuroShield®
Abbildung 21	Stenosegrad Sonographie/CC
Abbildung 22	Stenosegrad Sonographie/Densitometrie
Abbildung 23	Stenosegrad Sonographie/ECST
Abbildung 24	Stenosegrad Sonographie/NASCET1
Abbildung 25	Stenosegrad Sonographie/NASCET2
Abbildung 26	Stenosegrad Sonographie/Planimetrie
Abbildung 27	Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit

Abbildung 28	Stenosegrad postinterventionell
Abbildung 29	Reimbursement Algorithm

6.2 Tabellen

Tabelle 1	Alterverteilung
Tabelle 2	Risikofaktoren für Arteriosklerose
Tabelle 3	Sundt-Klassifikation
Tabelle 4	Einteilung nach ACAS-Kriterien
Tabelle 5	Einteilung nach NASCET-Kriterien
Tabelle 6	Korrelation Sonographie/Angiographie
Tabelle 7	Klinische Komplikationen
Tabelle 8	Zeitlicher Verlauf

7. Literaturverzeichnis

1. Bamford, J., et al., *The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. 53(10): p. 824-9.
2. Bamford, J., et al., *A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990. 53(1): p. 16-22.
3. Bogousslavsky, J., et al., *Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large- vs small-artery disease*. Arch Neurol, 1996. 53(3): p. 265-9.
4. Eckstein, H.-H.H., P; Wolf, O, *Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau*. Dtsch Arztebl, 2004. [Heft 41](101): p. 2753–2762.
5. Grau, A.J., et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. Stroke, 2001. 32(11): p. 2559-66.
6. Sacco, R.L., *Clinical practice. Extracranial carotid stenosis*. N Engl J Med, 2001. 345(15): p. 1113-8.
7. Sacco, R.L., et al., *Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank*. Ann Neurol, 1989. 25(4): p. 382-90.
8. Weimar, C. and H.-C. Diener, *Diagnose und Therapie der Schlaganfallbehandlung in Deutschland*. Dtsch Arztebl 2003. 100([Heft 40]): p. A 2576–2582.
9. Eckstein, H.H., N. Maeder, and J.R. Allenberg, *[Carotid surgery for prophylaxis of ischemic stroke]*. Chirurg, 1999. 70(4): p. 353-63.
10. Heider, P., M. Barone, and O. Wolf, *Schlaganfallprophylaxe aus der Sicht des Gefäßchirurgen - ein Update*, in *Gefäßchirurgie*. 2003. p. 522-528.
11. Berger, K., et al., *Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. Prospective Cardiovascular Muenster Study*. Stroke, 1998. 29(8): p. 1562-6.
12. Dyken, M., Norris, JW, Hachinski, VC, editors, *Stroke risk factors in Prevention of stroke*. New York: Springer Verlag, 1991: p. 83-102.
13. Eidt, J.F., et al., *Thrombin is an important mediator of cyclic coronary blood flow variations due to platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries*. Trans Assoc Am Physicians, 1988. 101: p. 125-36.
14. Eidt, J.F., et al., *Thrombin is an important mediator of platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries with endothelial injury*. J Clin Invest, 1989. 84(1): p. 18-27.
15. Hirsh, P.D., et al., *Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease*. N Engl J Med, 1981. 304(12): p. 685-91.

16. Willerson JT, C.L., Maseri A, *Pathophysiology and clinical recognition*. Cardiovascular Medicine, 1995. New York, NY: Churchill Livingstone: p. 333–365.
17. Yao, S.K., et al., *ADP plays an important role in mediating platelet aggregation and cyclic flow variations in vivo in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries*. Circ Res, 1992. 70(1): p. 39-48.
18. Krapf, H., B. Kleiser, and B. Widder, *Risk of thromboembolic and haemodynamic stroke in carotid artery occlusions*. Klinische Neuroradiologie, 1997. 7: p. 205-211.
19. Paciaroni, M., et al., *Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis*. Stroke, 2000. 31(9): p. 2037-42.
20. Krapf, H., B. Widder, and M. Skalej, *Small rosarylike infarctions in the centrum ovale suggest hemodynamic failure*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. 19(8): p. 1479-84.
21. *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)*. Lancet, 1998. 351(9113): p. 1379-87.
22. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis*. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet, 1991. 337(8752): p. 1235-43.
23. *Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial*. Lancet, 1996. 347(9015): p. 1591-3.
24. Wilterdink, J.L. and J.D. Easton, *Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease*. Arch Neurol, 1992. 49(8): p. 857-63.
25. *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis*. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med, 1991. 325(7): p. 445-53.
26. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress*. Stroke, 1991. 22(6): p. 711-20.
27. Bladin, C.F., et al., *Carotid Stenosis Index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis*. Stroke, 1995. 26(2): p. 230-4.
28. Williams, M.A. and A.N. Nicolaides, *Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid*. Eur J Vasc Surg, 1987. 1(2): p. 91-6.
29. Widder, B., *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Vol. 5 ed. 1999, Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
30. Goertler, M.W., B. Schuetz, U., *Quantifying medium- and high grade carotid artery stenosis by ultrasound*. J E M U, 1996. 17: p. 235-239.
31. Huston, J., 3rd, et al., *Carotid artery: prospective blinded comparison of two-dimensional time-of-flight MR angiography with conventional angiography and duplex US*. Radiology, 1993. 186(2): p. 339-44.

32. Moneta, G.L., et al., *Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning*. J Vasc Surg, 1993. 17(1): p. 152-7; discussion 157-9.
33. Moneta, G.L., et al., *Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis*. J Vasc Surg, 1995. 21(6): p. 989-94.
34. Sartor, K., *RRR Neuroradiologie*,. Vol. 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2001, Stuttgart Thieme. 20-21.
35. Sartor, K., *RRR Neuroradiologie*,. Vol. 2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2001, Stuttgart: Thieme. 10-12.
36. DeBakey, M.E., *Carotid endarterectomy revisited*. J Endovasc Surg, 1996. 3(1): p. 4.
37. Eastcott, H.H., G.W. Pickering, and C.G. Rob, *Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia*. Lancet, 1954. 267(6846): p. 994-6.
38. Fields, W.S., et al., *Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions*. Jama, 1970. 211(12): p. 1993-2003.
39. Shaw, D.A., et al., *Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischaemia*. J Neurol Sci, 1984. 64(1): p. 45-53.
40. Easton, J.D. and J.L. Wilterdink, *Carotid endarterectomy: trials and tribulations*. Ann Neurol, 1994. 35(1): p. 5-17.
41. *Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group*. N Engl J Med, 1985. 313(19): p. 1191-200.
42. *The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study): methodology and entry characteristics. The EC/IC Bypass Study group*. Stroke, 1985. 16(3): p. 397-406.
43. Auer, L.M., *EC-IC Bypass*. Neurosurgery, 1985. 16(3): p. 436.
44. Debus, E.S., A. Larena, and C. Wintzer, *[Open therapy of carotid stenosis by endarterectomy]*. Chirurg, 2004. 75(7): p. 658-66.
45. De Bakey, M.E., E.S. Crawford, and W.S. Fields, *Surgical treatment of lesions producing arterial insufficiency of the internal carotid, common carotid, vertebral, innominate and subclavian arteries*. Ann Intern Med, 1959. 51: p. 436-48.
46. Barnett, H.J., et al., *Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. N Engl J Med, 1998. 339(20): p. 1415-25.
47. Mayberg, M.R., et al., *Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group*. Jama, 1991. 266(23): p. 3289-94.
48. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. Jama, 1995. 273(18): p. 1421-8.

49. Hobson, R.W., 2nd, et al., *Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group.* N Engl J Med, 1993. 328(4): p. 221-7.
50. Halliday, A., et al., *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial.* Lancet, 2004. 363(9420): p. 1491-502.
51. Ouriel, K., et al., *Preprocedural risk stratification: identifying an appropriate population for carotid stenting.* J Vasc Surg, 2001. 33(4): p. 728-32.
52. Ferguson, G.G., et al., *The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients.* Stroke, 1999. 30(9): p. 1751-8.
53. Ballotta, E., et al., *Cranial and cervical nerve injuries after carotid endarterectomy: a prospective study.* Surgery, 1999. 125(1): p. 85-91.
54. Phatouros, C.C., et al., *Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status.* Radiology, 2000. 217(1): p. 26-41.
55. Goods, C.M., et al., *Utilization of the coronary balloon-expandable coil stent without anticoagulation or intravascular ultrasound.* Circulation, 1996. 93(10): p. 1803-8.
56. Roubin, G.S., 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(4): p. 532-7.
57. Al-Mubarak, N., et al., *Carotid artery stenting in patients with high neurologic risks.* Am J Cardiol, 1999. 83(9): p. 1411-3, A8-9.
58. Wholey, M.H., Wholey, M., Mathias, K., Roubin, G. S., Diethrich, E. B., Henry, M., Bailey, S., Bergeron, P. et al., *Global experience in cervical carotid artery stent placement.* Catheter Cardiovasc Interv, 2000. 50(2): p. 160-7.
59. Gray, W., Yadav, J, Hopkins, LN, et al. *CAPTURE 3000: Report of the largest US multicenter experience in carotid stenting for high surgical risk patients.* . in *Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session.* March 11-14 2006. Atlanta, Georgia.
60. Gray, W.A., et al., *The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting.* Catheter Cardiovasc Interv, 2007. 69(3): p. 341-8.
61. Gray, W.A., et al., *Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results.* J Vasc Surg, 2006. 44(2): p. 258-68.
62. Wholey, M.H., et al., *Current global status of carotid artery stent placement.* Cathet Cardiovasc Diagn, 1998. 44(1): p. 1-6.
63. Yadav, J.S., et al., *Elective stenting of the extracranial carotid arteries.* Circulation, 1997. 95(2): p. 376-81.
64. Mathias, K., et al., *Die endoluminale Therapie der Karotisstenose.* Deutsches Ärzteblatt, 1999. 96(40): p. 2502-2508.

65. Alberts, M.J., *Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial of Carotid Artery Stenting vs. Carotid Endarterectomy*. Abstracts of the International Stroke Conference, 2001. 32(1): p. 325-d-.
66. *Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial*. Lancet, 2001. 357(9270): p. 1729-37.
67. Mas, J.L., G. Chatellier, and B. Beyssen, *Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial*. Stroke, 2004. 35(1): p. e18-20.
68. Mas, J.L., et al., *Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. N Engl J Med, 2006. 355(16): p. 1660-71.
69. Hobson, R.W., 2nd, et al., *Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase*. J Vasc Surg, 2004. 40(6): p. 1106-11.
70. in CAVATAS-2: The International Carotid Stenting Study (ICSS). Ongoing Clinical Trials Session, 25th International Stroke Conference.
71. *Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial*. J Endovasc Ther, 2003. 10(6): p. 1021-30.
72. *Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results*. J Vasc Surg, 2005. 42(2): p. 213-9.
73. Ringleb, P.A., et al., *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2006. 368(9543): p. 1239-47.
74. Sundt, T.M., Jr., et al., *Prospective study of the effectiveness and durability of carotid endarterectomy*. Mayo Clin Proc, 1990. 65(5): p. 625-35.
75. *Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis*. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Stroke, 1989. 20(7): p. 844-9.
76. Diener, H.-C., *Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Insultes*. Dt Ärztebl 1997. 94(34-35): p. A-2195-2201.
77. Rothwell, P.M., et al., *Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms*. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke, 1994. 25(12): p. 2435-9.
78. Rothwell, P.M., et al., *Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms*. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke, 1994. 25(12): p. 2440-4.
79. Angelini, A., et al., *Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathologic analysis of embolized debris*. Stroke, 2002. 33(2): p. 456-61.

80. Ohki, T., et al., *Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An ex vivo analysis*. J Vasc Surg, 1999. 30(6): p. 1034-44.
81. Topol, E.J. and J.S. Yadav, *Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease*. Circulation, 2000. 101(5): p. 570-80.
82. Crawley, F., et al., *Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty*. Stroke, 1997. 28(12): p. 2460-4.
83. Theron, J., et al., *New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. 11(5): p. 869-74; discussion 875-7.
84. Reimers, B., *Use of cerebral protection during carotid artery stenting*. C2 I2, 2004: p. 14-18.
85. Webb, J.G., et al., *Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention*. J Am Coll Cardiol, 1999. 34(2): p. 468-75.
86. Sangiorgi, G. and A. Colombo, *Embolic protection devices*. Heart, 2003. 89(9): p. 990-2.
87. Gefäßchirurgie, H.v.V.d.D.G.f., *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie*, in Deutscher Ärzteverlag. 1998: Köln.
88. Eliasziw, M., et al., *Further comments on the measurement of carotid stenosis from angiograms*. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Stroke, 1994. 25(12): p. 2445-9.
89. Samuels, O.B., et al., *A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. 21(4): p. 643-6.
90. Fox, A.J., *Carotid endarterectomy trials*. Neuroimaging Clin N Am, 1996. 6(4): p. 931-8.
91. Toole, J.F. and J.E. Castaldo, *Accurate measurement of carotid stenosis. Chaos in methodology*. J Neuroimaging, 1994. 4(4): p. 222-30.
92. Eliasziw, M., et al., *Carotid artery stenosis: external validity of the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial measurement method*. Radiology, 1997. 204(1): p. 229-33.
93. Chikos, P.M., et al., *Observer variability in evaluating extracranial carotid artery stenosis*. Stroke, 1983. 14(6): p. 885-92.
94. O'Leary, D.H., et al., *Measurement variability of carotid atherosclerosis: real-time (B-mode) ultrasonography and angiography*. Stroke, 1987. 18(6): p. 1011-1017.
95. Gagne, P.J., et al., *Can the NASCET technique for measuring carotid stenosis be reliably applied outside the trial?* J Vasc Surg, 1996. 24(3): p. 449-55; discussion 455-6.
96. Alexandrov, A.V., et al., *Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal*. Stroke, 1993. 24(9): p. 1292-6.
97. Vanninen, R., et al., *Carotid stenosis by digital subtraction angiography: reproducibility of the European Carotid Surgery Trial and the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial measurement methods and visual interpretation*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. 15(9): p. 1635-41.

98. Young, G.R., et al., *Variability in Measurement of Extracranial Internal Carotid Artery Stenosis as Displayed by Both Digital Subtraction and Magnetic Resonance Angiography : An Assessment of Three Caliper Techniques and Visual Impression of Stenosis*. Stroke, 1996. 27(3): p. 467-473.
99. Staikov, I.N., et al., *Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis*. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. J Neurol, 2000. 247(9): p. 681-6.
100. Hwang, C.S., et al., *Measurement of carotid stenosis: comparisons between duplex and different angiographic grading methods*. J Neuroimaging, 2003. 13(2): p. 133-9.
101. Gross, C.P., et al., *Relation between prepublication release of clinical trial results and the practice of carotid endarterectomy*. Jama, 2000. 284(22): p. 2886-93.
102. Hagen, B., *Invasive oder nichtinvasive Angiographie? Die Rolle der "klassischen" Katheterangiographie*. Radiologe, 1997. 37: p. 493-500.
103. Leffers, A.M. and A. Wagner, *Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors*. Acta Radiol, 2000. 41(3): p. 204-10.
104. Willinsky, R.A., et al., *Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature*. Radiology, 2003. 227(2): p. 522-8.
105. Bond, R., K. Rerkasem, and P.M. Rothwell, *Systematic Review of the Risks of Carotid Endarterectomy in Relation to the Clinical Indication for and Timing of Surgery*. Stroke, 2003. 34(9): p. 2290-2301.
106. Biller, J., et al., *Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association*. Circulation, 1998. 97(5): p. 501-9.
107. Moore, W.S., et al., *Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association*. Stroke, 1995. 26(1): p. 188-201.
108. Willig, D.S., et al., *Contrast-enhanced 3D MR DSA of the carotid artery bifurcation: preliminary study of comparison with unenhanced 2D and 3D time-of-flight MR angiography*. Radiology, 1998. 208(2): p. 447-51.
109. Baumgartner, R.-W., *Abklärung von Karotistenosen und -verschuß*. Kardiovaskuläre Medizin, 2005. 8(7-8): p. 270-278.
110. Turski, P., *Sources of Variability in Measuring Carotid Stenosis on Time-Resolved Contrast-Enhanced MR Angiograms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(2): p. 178-179.
111. Wardlaw, J.M., et al., *How does the degree of carotid stenosis affect the accuracy and interobserver variability of magnetic resonance angiography?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 71(2): p. 155-160.
112. Nederkoorn, P.J., et al., *Time-of-Flight MR Angiography of Carotid Artery Stenosis: Does a Flow Void Represent Severe Stenosis?* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(10): p. 1779-1784.
113. Alvarez-Linera, J., et al., *Prospective Evaluation of Carotid Artery Stenosis: Elliptic Centric Contrast-Enhanced MR Angiography and Spiral*

- CT Angiography Compared with Digital Subtraction Angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. 24(5): p. 1012-1019.
114. Borisch, I., et al., *Preoperative Evaluation of Carotid Artery Stenosis: Comparison of Contrast-Enhanced MR Angiography and Duplex Sonography with Digital Subtraction Angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. 24(6): p. 1117-1122.
 115. DeMarco, J.K., J. Huston, III, and M.A. Bernstein, *Evaluation of Classic 2D Time-of-Flight MR Angiography in the Depiction of Severe Carotid Stenosis.* Am. J. Roentgenol., 2004. 183(3): p. 787-793.
 116. Johnston, D.C.C. and L.B. Goldstein, *Clinical carotid endarterectomy decision making: Noninvasive vascular imaging versus angiography.* Neurology, 2001. 56(8): p. 1009-1015.
 117. Nonent, M., et al., *Concordance Rate Differences of 3 Noninvasive Imaging Techniques to Measure Carotid Stenosis in Clinical Routine Practice: Results of the CARMEDAS Multicenter Study.* Stroke, 2004. 35(3): p. 682-686.
 118. Randoux, B., et al., *Carotid Artery Stenosis: Prospective Comparison of CT, Three-dimensional Gadolinium-enhanced MR, and Conventional Angiography.* Radiology, 2001. 220(1): p. 179-185.
 119. Wutke, R., et al., *High-Resolution, Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography With Elliptical Centric k-Space Ordering of Supra-aortic Arteries Compared With Selective X-Ray Angiography.* Stroke, 2002. 33(6): p. 1522-1529.
 120. Huston III, J., et al., *Carotid Artery: Elliptic Centric Contrast-enhanced MR Angiography Compared with Conventional Angiography.* Radiology, 2001. 218(1): p. 138-143.
 121. Nederkoorn, P.J., et al., *Carotid Artery Stenosis: Accuracy of Contrast-enhanced MR Angiography for Diagnosis.* Radiology, 2003. 228(3): p. 677-682.
 122. Anderson, G.B., et al., *CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease.* Stroke, 2000. 31(9): p. 2168-74.
 123. Randoux, B., et al., *Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography.* Radiology, 2001. 220(1): p. 179-85.
 124. Corti, R., et al., *Spiral Computed Tomography : A Novel Diagnostic Approach for Investigation of the Extracranial Cerebral Arteries and Its Complementary Role in Duplex Ultrasonography.* Circulation, 1998. 98(10): p. 984-989.
 125. Josephson, S.A., et al., *Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA.* Neurology, 2004. 63(3): p. 457-460.
 126. Koelemay, M.J., et al., *Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease.* Stroke, 2004. 35(10): p. 2306-12.
 127. Lev, M.H., et al., *Total Occlusion versus Hairline Residual Lumen of the Internal Carotid Arteries: Accuracy of Single Section Helical CT Angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. 24(6): p. 1123-1129.

128. Wasserman, B.A., E.M. Haacke, and D. Li, *Carotid plaque formation and its evaluation with angiography, ultrasound, and MR angiography*. J Magn Reson Imaging, 1994. 4(4): p. 515-27.
129. Berman, S.S., et al., *Distinguishing Carotid Artery Pseudo-Occlusion With Color-Flow Doppler*. Stroke, 1995. 26(3): p. 434-438.
130. Blakeley, D.D., et al., *Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review*. Ann Intern Med, 1995. 122(5): p. 360-7.
131. Polak, J.F., et al., *Internal carotid artery stenosis: accuracy and reproducibility of color- Doppler-assisted duplex imaging*. Radiology, 1989. 173(3): p. 793-798.
132. Sitzer, M., et al., *Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis*. Stroke, 1993. 24(10): p. 1513-1518.
133. Muto, P.M., et al., *Evaluation of carotid artery stenosis: is duplex ultrasonography sufficient?* J Vasc Surg, 1996. 24(1): p. 17-22; discussion 22-4.
134. Drevet, D., et al., *[Study of atheromatous stenoses of carotid bifurcations by Doppler ultrasound, spiral angio-MRI, magnetic resonance angiography and comparison with arteriography]*. J Radiol, 1997. 78(12): p. 1271-7.
135. Jackson, M.R., et al., *Determination of 60% or greater carotid stenosis: a prospective comparison of magnetic resonance angiography and duplex ultrasound with conventional angiography*. Ann Vasc Surg, 1998. 12(3): p. 236-43.
136. Polak, J.F., et al., *Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older*. Cardiovascular Health Study. Radiology, 1998. 208(3): p. 649-54.
137. Kampmann, G., *[Imaging methods in the diagnosis of carotid stenosis: is angiography obsolete?]*. Schweiz Med Wochenschr, 2000. 130(35): p. 1231-6.
138. Remonda, L., et al., *Contrast-Enhanced 3D MR Angiography of the Carotid Artery: Comparison with Conventional Digital Subtraction Angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(2): p. 213-219.
139. U-King-Im, J.M., et al., *Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease: Diagnostic and potential clinical impact*. Neurology, 2004. 62(8): p. 1282-1290.
140. Cosottini, M., et al., *Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making*. Stroke, 2003. 34(3): p. 660-4.
141. King-Im, J., et al., *Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods*. Stroke, 2004. 35(9): p. 2083-8.
142. Zierler, R.E., *Vascular surgery without arteriography: use of Duplex ultrasound*. Cardiovasc Surg, 1999. 7(1): p. 74-82.
143. Lewis, S.C. and J.M. Wardlaw, *Which Doppler velocity is best for assessing suitability for carotid endarterectomy?* Eur J Ultrasound, 2002. 15(1-2): p. 9-20.

144. Wardlaw, J.M. and S. Lewis, *Carotid stenosis measurement on colour Doppler ultrasound: agreement of ECST, NASCET and CCA methods applied to ultrasound with intra-arterial angiographic stenosis measurement*. Eur J Radiol, 2005. 56(2): p. 205-11.
145. Steinke, W., et al., *Symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenoses in Doppler color-flow imaging*. Neurology, 1992. 42(1): p. 131-8.
146. Steinke, W., et al., *Power Doppler imaging of carotid artery stenosis. Comparison with color Doppler flow imaging and angiography*. Stroke, 1997. 28(10): p. 1981-7.
147. Koga, M., et al., *Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(2): p. 413-7.
148. Beebe, H.G., et al., *Carotid arterial ultrasound scan imaging: A direct approach to stenosis measurement*. J Vasc Surg, 1999. 29(5): p. 838-44.
149. Rotstein, A.H., R.N. Gibson, and P.M. King, *Direct B-mode NASCET-style stenosis measurement and Doppler ultrasound as parameters for assessment of internal carotid artery stenosis*. Australas Radiol, 2002. 46(1): p. 52-6.
150. Buskens, E., et al., *Imaging of Carotid Arteries in Symptomatic Patients: Cost-effectiveness of Diagnostic Strategies*. Radiology, 2004. 233(1): p. 101-112.
151. Berg, M., et al., *Multi-detector row CT angiography in the assessment of carotid artery disease in symptomatic patients: comparison with rotational angiography and digital subtraction angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. 26(5): p. 1022-34.
152. Ertl-Wagner, B., et al., *[Diagnostic evaluation of carotid artery stenoses with multislice CT angiography. Review of the literature and results of a pilot study]*. Radiologe, 2004. 44(10): p. 960-6.
153. Chen, C.-J., et al., *Multi-Slice CT Angiography in Diagnosing Total Versus Near Occlusions of the Internal Carotid Artery: Comparison With Catheter Angiography*. Stroke, 2004. 35(1): p. 83-85.
154. Hacklander, T., et al., *Agreement of multislice CT angiography and MR angiography in assessing the degree of carotid artery stenosis in consideration of different methods of postprocessing*. J Comput Assist Tomogr, 2006. 30(3): p. 433-42.
155. Bartlett, E.S., S.P. Symons, and A.J. Fox, *Correlation of Carotid Stenosis Diameter and Cross-Sectional Areas with CT Angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. 27(3): p. 638-642.
156. Bartlett, E.S., et al., *Quantification of carotid stenosis on CT angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. 27(1): p. 13-9.
157. Estes, J.M., et al., *Noninvasive characterization of plaque morphology using helical computed tomography*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1998. 39(5): p. 527-34.
158. Porsche, C., et al., *Evaluation of Cross-Sectional Luminal Morphology in Carotid Atherosclerotic Disease by Use of Spiral CT Angiography*. Stroke, 2001. 32(11): p. 2511-2515.

159. Oliver, T.B., et al., *Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. 20(5): p. 897-901.
160. Bartlett, E.S., et al., *Carotid Stenosis Index Revisited With Direct CT Angiography Measurement of Carotid Arteries to Quantify Carotid Stenosis*. Stroke, 2007. 38(2): p. 286-291.
161. Wardlaw, J.M., et al., *Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis*. Lancet, 2006. 367(9521): p. 1503-12.
162. Rothwell, P.M. and C.P. Warlow, *Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study*. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet, 1999. 353(9170): p. 2105-10.
163. Rothwell, P.M., S.A. Gutnikov, and C.P. Warlow, *Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial*. Stroke, 2003. 34(2): p. 514-23.
164. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. Lancet, 2003. 361(9352): p. 107-16.
165. Rothwell, P.M., et al., *Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery*. Lancet, 2004. 363(9413): p. 915-24.
166. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Hrsg. vom Vorstand der Dt. Ges. f. Gefäßchirurgie; Deutscher Ärzteverlag, K.
167. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Vol. 3. überarbeitete Auflage. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag
168. Brainin, M., et al., *Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation*. European Stroke Initiative. Cerebrovasc Dis, 2004. 17 Suppl 2: p. 1-14.
169. Chaturvedi, S., et al., *Carotid endarterectomy--An evidence-based review: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2005. 65(6): p. 794-801.
170. Sacco, R.L., et al., *Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke, 2006. 37(2): p. 577-617.
171. Halliday, A.W., D. Thomas, and A. Mansfield, *The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design*. Steering Committee. Eur J Vasc Surg, 1994. 8(6): p. 703-10.
172. Goldstein, L.B., et al., *Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition,*

- Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke, 2006. 37(6): p. 1583-1633.*
173. Derdeyn, C.P., *Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. Stroke, 2007. 38(2 Suppl): p. 715-20.*
 174. http://www.evtoday.com/PDFArticles/0905/EVT0905_F3_Tacit.pdf
 175. Bates, E.R., et al., *ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). Vascular Medicine, 2007. 12(1): p. 35-83.*
 176. <http://www.acst.org.uk/>
 177. Diethrich, E.B., M. Ndiaye, and D.B. Reid, *Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. J Endovasc Surg, 1996. 3(1): p. 42-62.*
 178. Michael H. Wholey et al., *Global experience in cervical carotid artery stent placement. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2000. 50(2): p. 160-167.*
 179. Jaeger, H., et al., *Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent implantation of the carotid artery. Cardiovasc Intervent Radiol, 2001. 24(4): p. 249-56.*
 180. Tubler, T., et al., *Balloon-Protected Carotid Artery Stenting: Relationship of Periprocedural Neurological Complications With the Size of Particulate Debris. Circulation, 2001. 104(23): p. 2791-2796.*
 181. Fürste, T. and L.e.a. Dammenhayen, *Dilatationsbehandlung der Karotisstenose - Durch neue Techniken sinken die Komplikationsraten. Cardiovasc, 2002. 2((3)): p. 46-52.*
 182. Schofer, J., et al., *Zerebrale Protektionssysteme bei der Stentversorgung von Karotisstenosen. Dtsch Arztebl 2003. 100([Heft 39]): p. A 2504-2512*
 183. Cremonesi, A., et al., *Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. Stroke, 2003. 34(8): p. 1936-41.*
 184. Parmentier-Schwarz, M.e.a., *Endovaskuläre Behandlung extra- und intrakranieller Stenosen hirnversorgender Arterien. Hessisches Ärzteblatt, 2007. 01/2007: p. 22-27.*
 185. Wholey, M.H., N. Al-Mubarek, and M.H. Wholey, *Updated review of the global carotid artery stent registry. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. 60(2): p. 259-66.*
 186. Kastrup, A., et al., *Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. Stroke, 2003. 34(3): p. 813-9.*
 187. Reimers, B., et al., *Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients. Am J Med, 2004. 116(4): p. 217-22.*
 188. *CAPTURE 2500. Herz, 2006. Volume 31(Number 3 August 2006): p. 258.*

189. Gray WA, et al., *CAPTURE 3000: Report of the largest US multicenter experience in carotid stenting for high surgical risk patients*, in *American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session*. 2006: Atlanta, Georgia.
190. Fairman, R., et al., *The CAPTURE Registry: Analysis of Strokes Resulting From Carotid Artery Stenting in the Post Approval Setting: Timing, Location, Severity, and Type*. *Ann Surg*, 2007. 246(4): p. 551-558.
191. Naylor, A.R., et al., *Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial*. *J Vasc Surg*, 1998. 28(2): p. 326-34.
192. McCabe, D.J., et al., *Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)*. *Stroke*, 2005. 36(2): p. 281-6.
193. Yadav, J.S., et al., *Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1493-501.
194. Ringleb, P.A. and W. Hacke, [*Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis : SPACE study results.*]. *Nervenarzt*, 2007.
195. Hobson, R.W., 2nd, et al., *Organizing the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): National Institutes of Health, Health Care Financing Administration, and industry funding*. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2001. 2(4): p. 160-164.
196. Brown, M.M. and R.L. Featherstone. *Newsletter July 2007*. in *European Carotid Stenting Network and ICSS Annual Investigators' Meeting*. 2007. Basel Switzerland: ICSS Central Office.
197. Featherstone, R.L., M.M. Brown, and L.J. Coward, *International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis*. *Cerebrovasc Dis*, 2004. 18(1): p. 69-74.
198. Featherstone, R.L., L.J. Coward, and M.M. Brown. *CAVATAS-2: The International Carotid Stenting Study (ICSS). Ongoing Clinical Trials Session*, . in *25th International Stroke Conference*. 2005. New Orleans.
199. http://www.ion.ucl.ac.uk/cavatas_icss/icss.htm.
200. Theiss, W., et al., *Pro-CAS: A Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting*. *Stroke*, 2004. 35(9): p. 2134-2139.
201. Wholey, M., *Overview Of Carotid Intervention*, in *Meeting Cardiovascular Revascularization Therapie 2002*: Washington DC.

8. Anhang

Evidenz-System in Deutschland

Evidenzlevel	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien
Ib	Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer kontrollierten, nicht randomisierten Studie mit adäquatem Design
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasiexperimentellen Studie
IIIa	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Evidenz aufgrund einzelner Fall-Kontroll Studien
IV	Evidenz aufgrund von Fall-Serien und qualitativ schlechten Kohorten- und Fall-Kontroll Studien
V	Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Empfehlungsgrade	
Empfehlungsgrad	Zugrunde liegende Evidenz
A	Evidenzlevel I oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzlevel II oder III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzlevel IV oder aus klinischer Sicht drittrangig
D	Evidenzlevel V oder problematisch uneinheitliche oder nicht aussagekräftige Studien jeden Levels ohne klinische Relevanz

Quelle: <http://www.literaturto.de>

(Entwickelt von Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes seit November 1998. modifiziert nach Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, Mai 2001)

Evidenzlevel der American Heart Association

Classification of Recommendations	
Class I:	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.
Class II:	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa:	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy
Class IIb:	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
Class III:	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

Level of Evidence	
Level of Evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials
Level of Evidence B	Data derived from a single randomized trial, or non-randomized studies
Level of Evidence C	Consensus opinion of experts

Quelle: Manual for ACC/AHA Guideline Writing Committees

Verwendete Evidenzklassen der European Stroke Initiative(LoE):

Level I: höchster Evidenzgrad.

Primärer Endpunkt adäquat dimensionierter randomisierter, doppelblinder Studien oder methodisch gute Metaanalyse qualitativ hochwertiger randomisierter Studien.

Level II: mäßiger Evidenzgrad.

Randomisierte, nichtblinde Studien oder kleine, randomisierte Studien oder prädefinierter sekundärer Endpunkt großer, randomisierter Studien.

Level III: niedriger Evidenzgrad.

Prospektive Fallserie mit Kontrollgruppe oder Post-hoc Analyse randomisierter Studien.

Level IV: unbestimmter Evidenzgrad

Kleine Fallserie ohne Kontrollgruppe, Fallberichte oder übereinstimmende Expertenmeinung bei fehlender Studienlage.

Quelle: EUSI (European Stroke Initiative)

9. Danksagung

Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank:

Herrn Prof. Dr. M. Skalej für seine exzellente fachliche Betreuung, für seine konstruktive Kritik und seine permanente Bereitschaft, mir auch nach der langen Zeit und der großen Entfernung mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Herrn Prof. Dr. K. Voigt für die Möglichkeit, die Arbeit in der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Tübingen durchführen zu können, und für die Bereitstellung des interessanten Themas dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Dichgans für die Möglichkeit, die Untersuchungen an den Patienten der Neurologischen Klinik durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz für seine stetige Hilfe und sein Entgegenkommen bei der statistischen Auswertung der Daten und mehr.

Herrn PD Dr. H. Krapf für seine Hilfe und Betreuung bei der sonographischen Auswertung der Daten.

Frau Dr. med. A. Eggebrecht für die Mithilfe bei der Erfassung der Patientendaten sowie bei der Auswertung der Angiographieaufnahmen.

Frau Schmid der Medienbeauftragten der Kreiskliniken Reutlingen für die Bearbeitung der Angiographieaufnahmen.

Meiner Familie und meiner Verlobten Wencke Hauser, die nie die Hoffnung aufgegeben und mich in meinem Vorhaben unterstützt haben.

10. Curriculum Vitae

Perönliche Daten:

Name: Michael Weiser
Geburtsdatum: 28. Oktober 1973
Geburtsort: Tuttlingen

Schulbildung:

1980 - 1984 Grundschule Tuttlingen
1984 - 1990 Realschule Tuttlingen
1990 - 1993 Wirtschaftsgymnasium Tuttlingen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife 18. Mai 1993

Wehrdienst:

1993 - 1997 Feldartilleriebattalion 295 Immendingen

Ausbildung:

1997 - 1998 Ausbildung zum Rettungsassistenten

Hochschulbildung:

April 1998 - Mai 2004 Studium der Medizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen:
Ärztliche Vorprüfung März 2000
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung April 2001
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung April 2003
Praktisches Jahr:
1. Terial: Innere Medizin im Inselspital Bern
2. Terial: Chirurgie im Klinikum am Steinenberg Reutlingen
3. Terial: Anästhesie im Klinikum am Steinenberg Reutlingen
Abschluss: Ärztliche Prüfung am 28.05.2004

Berufstätigkeit:

Arzt im Praktikum, Chirurgische Abteilung am Kreisklinikum Reutlingen
Approbation als Arzt am 01.10.2004
Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung am Kreisklinikum Reutlingen
Fachkunde Notfallmedizin am 03.03.2008