

Aus der 2. Medizinischen Abteilung des Krankenhaus München-
Neuperlach
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Mudra

**Perkutane Karotis-Angioplastie mit Stent-
implantation und zerebraler Protektion.
Eine prospektive, monozentrische, konsekutive
Untersuchung an 100 Prozeduren**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Martin Ziegler
aus
München
2005

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Mudra

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hoffmann
Prof. Dr. med. B. Steckmeier

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 17.2.2005

Meinen Eltern und meiner
Familie in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Methodik.....	9
2.1. Patienten und Indikation.....	9
2.2. Obligate, standardisierte Voruntersuchungen.....	11
2.2.1. Ultraschall-Doppleruntersuchung.....	11
2.2.2. Neurologische Untersuchung.....	12
2.3. Klinisches Protokoll.....	13
2.4. Angiografie.....	15
2.5. Intervention.....	15
2.6. Protektionssysteme.....	17
2.7. Stents.....	21
2.8. Definitionen.....	23
2.9. Histologische Aufarbeitung.....	24
2.10. Follow-up.....	24
2.11. Statistik.....	25
3. Ergebnisse.....	26
3.1. Patientendaten.....	26
3.2. Duplexsonografie und Angiografie.....	29
3.3. Karotisintervention.....	32
3.3.1. Prozedurerfolg.....	32
3.3.2. Angiografischer Erfolg.....	33
3.3.3. Protektionssysteme.....	33
3.4. Komplikationen.....	36
3.4.1. Hospitalverlauf.....	36
3.4.1.1. Neurologische Ereignisse	36
3.4.1.2. Kardiovakuläre Ereignisse.....	40
3.4.1.3. Sonstige Ereignisse.....	40
3.4.2. Ergebnisse des posthospitalen Follow-up.....	41
3.5. Interventioneller Erfolg.....	44
3.6. Ergebnisse der mikroskopischen Partikelanalyse.....	44

4. Diskussion.....	49
4.1. Datenvergleich mit der Literatur.....	49
4.2. Auswahl des Stents.....	49
4.3. Effizienz der Protektionssysteme.....	50
4.4. Vor- und Nachteile der Protektionssysteme.....	51
4.5. Vergleich mit chirurgischen Verfahren.....	53
4.6. Lernkurve.....	55
4.7. Langzeit-Ergebnisse.....	57
4.8. Limitationen.....	58
5. Zusammenfassung.....	59
6. Literaturverzeichnis.....	62
7. Danksagung.....	71

Lebenslauf

1. Einleitung

Über die Anzahl der Menschen, die jährlich in Deutschland einen Schlaganfall erleiden, liegen nur Schätzungen vor. Für Westdeutschland wurde die Zahl 1994 von Häussler und Mall⁽¹⁵⁾ mit 317/100 000 Einwohner angegeben. Aufgrund der demografischen Entwicklung hat sich diese Zahl sicher erhöht. Angaben zur Prävalenz, also der Zahl der mit den Folgen eines Schlaganfalls lebenden Menschen, liegen für Deutschland ebenfalls keine exakten Zahlen vor. Nach einer Erhebung in Rheinland-Pfalz in den 80er Jahren betrug die Prävalenz 675 pro 100 000 Einwohner. Das entspricht Angaben aus internationalen Studien von 500 und 800 pro 100 000 Einwohner.

Ein Patient nach Schlaganfall verbringt im Mittel 15 Tage stationär im Krankenhaus. Die Eintages-Letalität ist gering, allerdings versterben im ersten Monat nach einem Schlaganfall je nach Alter und Schwere des Schlaganfalls zwischen 5 und 25% der Patienten. Der Schlaganfall stellt mittlerweile die vierthäufigste Todesursache dar. Ein Patient nach Schlaganfall muss im Durchschnitt etwa 5 Jahre betreut werden. Nach Schätzungen der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes von 1998 lagen die jährlichen, direkten Kosten zur Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen bei knapp 6.25 Mrd. €. Davon entfielen 4.56 Mrd. € auf die stationäre Versorgung⁽⁴¹⁾.

Trotz der, bisher erst in den Ballungszentren eingerichteten Stroke-Units ist die akute Lyse-Behandlung eines Apoplex auf eine geringe Anzahl der betroffenen Patienten beschränkt. Gut untersucht wurde dies in einer 2003 publizierten multizentrischen Studie an 23 repräsentativen Stroke-Units in Deutschland für die Jahre 1998 bis 1999 von Schenkel et al.⁽³⁹⁾. Danach kamen nur 16,3% der Patienten im kritischen Zeitintervall von 3 Stunden zur stationären Aufnahme, und nur 4.9% aller Patienten konnten tatsächlich einer systemischen Lysetherapie zugeführt werden. Das unterstreicht die überragende Bedeutung der Primärprävention des Schlaganfalls in der Verhütung der Schlaganfallfolgen und der damit entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem.

Etwa ein Drittel aller Schlaganfälle sind auf Stenosierungen im Bereich der hirnversorgenden Arterien, insbesondere der A. carotis interna zurückzuführen. Die präventive Therapie einer Karotisstenose als mögliche Ursache eines Schlaganfalls ist verschiedenen Behandlungsregimen zugänglich und wird bis dato intensiv und kontrovers diskutiert. Anfang der 90er Jahre belegten 2 große Multicenter-Studien (NASCET, ECST)^(33, 11) den Vorteil einer chirurgischen Ausschaltung einer hochgradigen Gefäßstenose über die rein medikamentöse Therapie bei symptomatischen Patienten. Insbesondere nach

Auftreten einer passageren Halbseitensymptomatik betrug in diesen Studien die Inzidenz eines neuerlichen ipsilateralen Insults unter konservativer Therapie innerhalb von 2 Jahren bis zu 43,5% und konnte durch eine Endarteriektomie hochsignifikant gesenkt werden ⁽⁴²⁾. Die gleichzeitige Ausdehnung der Karotischirurgie auf asymptomatische Patienten mit gering- und mittelgradigen Stenosen führte aufgrund der z.T. sehr hohen perioperativen Apoplexraten zur Überprüfung dieser Indikation in einer weiteren Multi-centerstudie (ACAS) ⁽⁹⁾. In den 1995 veröffentlichten Ergebnissen ergab sich durch die Karotischirurgie auch bei asymptomatischen Patienten, wenn auch nur für Männer, ein Behandlungsvorteil gegenüber einer rein medikamentösen Therapie. Dieser Vorteil war nur im Falle einer hochgradigen Stenose nachweisbar, wenn zugleich das perioperative Risiko für Apoplex und Tod des operierenden Zentrums unter 3% lag.

Nach Beginn der Karotis-Angioplastie 1979 (Patientin mit fibromuskulärer Dysplasie) und 1980 (Patient mit arteriosklerotischer Karotisstenose) ⁽²⁶⁾ hatte das perkutane Verfahren in den vergangenen Jahren noch experimentellen Charakter. Mit Vorstellung der Ergebnisse der 1992 angelaufenen und 1997 abgeschlossenen CAVATAS-Studie im Juni 2001 ⁽¹⁰⁾ war erstmals die perkutane mit der chirurgischen Desobliteration in einer prospektiven, randomisierten Multicenter-Studie verglichen worden. Für beide Verfahren konnten über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren vergleichbare perioperative Komplikationsraten und Langzeitergebnisse ermittelt werden.

Eine breitere Anwendung von Stents im Rahmen der Karotisangioplastie wird erst seit 1994 praktiziert. Zerebrale Protektionssysteme waren seit ihrem erstmaligen Einsatz von Theron et al. ⁽⁴⁵⁾ seit 1987 bekannt, wurden für die Stentangioplastie aber erst seit 1996 in größerem Rahmen eingesetzt.

Unsere monozentrische, prospektive Studie beschreibt die Ergebnisse der Anwendung verschiedener Protektionssysteme im Rahmen von 100 Stent-Angioplastien bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit einer hochgradigen Karotisstenose. 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 im Hinblick auf die Ereignisfreiheit von apoplektischen Ereignissen und Tod der behandelten Patienten periinterventionell, sowie im Kurz- und Langzeitverlauf

3. Bewertung der Vorhersagekraft erfasster biografischer und klinischer Parameter für die mögliche Entwicklung interventionsbedingter Komplikationen.
4. Beschreibung von zerebralen Protektionssystemen.
Histologische und statistische Aufarbeitung der in diesen Systemen gewonnenen Plaque-Partikel.
Bewertung der Vorhersagekraft erfasster biografischer und klinischer Parameter für die in Protektionssystemen aufzufindenden Plaque-Partikel, die als Surrogat für interventionsbedingte Komplikationen dienen.

2. Methodik

2.1. Patienten und Indikation

104 Patienten wurden im Zeitraum von November 1999 bis August 2002 in unserer Klinik mit der Diagnose einer hochgradigen Karotisstenose zur Durchführung einer Karotis-Stentangioplastie stationär aufgenommen.

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einer duplexsonografisch diagnostizierten hochgradigen Karotisstenose, wenn der Patient innerhalb der letzten 6 Monate ein ipsilaterales neurologisches Defizit, transient oder permanent, erlitten hatte oder vorausgehende Untersuchungen bei einem bisher asymptomatischen Patienten eine deutliche Progression des Stenosegrades belegten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Stenosegrad bei der angiografischen Darstellung weniger als 70% betrug, deren Zielgefäß verschlossen war oder sich nicht für die angiografische Darstellung sondieren ließ. Weitere Ausschlußkriterien waren der Nachweis eines flottierenden Thrombus im Zielgefäß, ein akutes neurologisches Ereignis innerhalb der letzten 14 Tage vor der geplanten Intervention, das fehlende Einverständnis des Patienten, die bereits bekannte Unverträglichkeit der antithrombozytären Medikation, ein aktuelles Blutungsleiden sowie eine für die Intervention nicht gegebene, femoral-arterielle Zugangsmöglichkeit.

In die Studie konnten 91 Patienten eingeschlossen werden. Bei 9 Patienten wurde eine beidseitige Intervention durchgeführt, daraus resultierten 100 perkutane Karotidesobliterationen, 95 malig mit gleichzeitiger Implantation eines Stents.

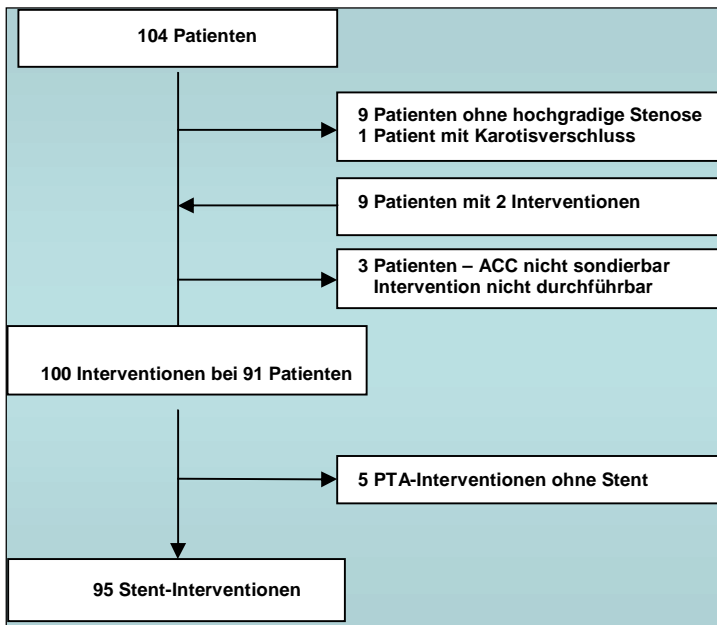


Abbildung 1: Studienablauf

2.2. Obligate, standardisierte Voruntersuchungen

Standardisiert wurden bei allen Patienten vor Durchführung der Karotisangioplastie eine Ultraschall-Doppler-Untersuchung der Halsgefäße und eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Eine angiografische Darstellung der Stenose in digitaler Substraktionstechnik wurde nicht als obligate Voruntersuchung verlangt und lag, ebenso wie rekonstruierte MR- oder CT-Angiografien, nur in Einzelfällen durch zuweisende Kliniken oder Praxen vor.

Eine kraniale Computertomografie wurde präprozedural nur im Falle einer stattgehabten neurologischen Symptomatik angefertigt, um hämorrhagische oder neoplastische Veränderungen auszuschließen und ggfs. zum Vergleich mit postinterventionellen Aufnahmen herangezogen werden zu können.

2.2.1. Ultraschall-Doppler-Untersuchung

Alle Untersuchungen führten wir mit einem hochauflösenden Digital-Ultraschallsystem der Fa.Toshiba (Toshiba Nemio 30) durch. Verwendet wurde ein 7,5 MHz real-time imaging und 5,0 MHz Pulse-Wave-Linear-Transducer. Alle Untersuchungen wurden standardisiert ausschließlich von 2 routinierten Untersuchern durchgeführt.

Die Patienten wurden bis zu 48 Stunden vor der Karotisintervention an beiden Halsseiten untersucht. Die Stenosemorphologie wurde qualitativ in drei Gruppen eingeteilt (weiche, gemischte und verkalkte Läsion), sowie das Vorhandensein von Plaqueulcerationen dokumentiert.

Quantitativ bestimmt wurde immer die maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der A. carotis interna (PSV_{ACI}) und A. carotis communis (PSV_{ACC}), sowie die enddiastolische Flussgeschwindigkeit in der A.carotis interna (EDV_{ACI}). Bei allen Patienten ermittelten wir zusätzlich den Quotienten der systolischen Flussgeschwindigkeiten von ACI und ACC (PSV_{ACI}/PSV_{ACC}). Alle Parameter wurden auch für die kontralateralen Halsgefäße bestimmt, um ein evtl. erhöhtes Interventionsrisiko oder eine mögliche Überschätzung der Zielstenose durch eine kontralaterale Stenose oder kontralateralen Karotisverschluss zu erkennen.

Die duplexsonografische Quantifizierung der Karotisstenose ist bis dato nicht einheitlich. Wir orientierten uns bei der Stenosebestimmung an den in Abbildung 2 dargestellte Duplex-Parametern, die sich an die breit eingeführten Kriterien der University of Washington und der NASCET-Studie anlehnen ^(44, 30).

Stenosegrad	PSV-ACI cm/sec	EDV-ACI cm/sec	PSV-ACI/ PSV-ACC
Bis 49 %	<130	<60	<2
50 – 69%	130 - 249	60-89	2,0 - 2,79
70 – 99%	≥250	≥90	≥2,8
Verschluß	--	--	--

Abbildung 2: Duplexsonografische Stenosekriterien

Ergab sich eine maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose von über 250 cm/sec bzw. ein Quotient aus der maximalen systolischen Stenose-Geschwindigkeit und der maximalen systolischen Geschwindigkeit der A.carotis communis von über 2,8, so wurde eine hochgradige Stenose der A.carotis interna diagnostiziert und der Patient für eine Karotisintervention vorgesehen.

2.2.2. Neurologische Untersuchung

Alle Patienten wurden bis zu 48 Stunden vor geplanter Intervention von einem unabhängigen Neurologen klinisch untersucht und der neurologische Status als präinterventioneller Ausgangsbefund schriftlich dokumentiert. Bei allen Patienten wurde die Indikation zur Karotisintervention vom Neurologen überprüft und bestätigt.

2.3. Klinisches Protokoll

Ergab sich aus den obligaten Voruntersuchungen die Indikation zur Karotidesobliteration und lagen keine der in 2.1. beschriebenen Kontraindikationen vor, wurden alle Patienten, gemäß einer „intention to treat“-Analyse für eine Karotisangioplastie mit Stenting unter Verwendung eines zerebralen Protektionssystems vorgesehen.

Eine Medikation mit 100 mg Acetylsalicylsäure und 75 mg Clopidogrel täglich wurde spätestens 3 Tage vor der Intervention mit entsprechender initialer Aufsättigung von 500 mg Acetylsalicylsäure und 300 mg Clopidogrel begonnen.

Den Patienten wurden am Vortag der Ablauf der Untersuchung und deren Risiken explizit erläutert. Sie erklärten sich mit der Tatsache einverstanden, dass es sich aktuell um einen Heilversuch bei noch nicht gesicherter Datenlage handeln würde.

Ebenfalls am Vortag wurde die Intervention im „Register der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ)“ angemeldet (Abbildung 3).

Qualitätsmanagement KAROTIS-PTA der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Deutschen Röntgengesellschaft						
Klinik-Nr.	Ild. Nr. des Pat.	Pat. Initialen	Geschlecht (m/w)	Geburtsdatum TTMMJJ	Geplanter PTA-Termin	
Name, Vorname, Wohnort des Patienten						
AUSGANGSBEFUND TTMMJJ			Stent: Fabrikat		1. 2.	
Neurologische Anamnese			Größe/Typ		1. 2.	
ja, zuletzt ca. TTMMJJ			Anzahl		1. 2.	
Hemisphäre			Stentlage		nur C. interna nur C. comm. nur C. ext.	
TIA re. li. bds. unkl.			C. comm./interna C. comm./ext.			
PHND re. li. bds. unkl.			PTA max. Ballon-Ø		int. mm comm. mm ext. mm	
minor stroke re. li. bds. unkl.			Ergebnis Reststenose (NASCET)		keine bzw. <10% >20% >50%	
major stroke re. li. bds. unkl.			Medikation während Intervention		>70% >90% Verschluss	
Amaurosis (fugax) links Amaurosis (fugax) rechts			Heparin		IE	
Fachneurolog. Untersuchung			Acetylsalicylsäure		mg	
ja nein			Atropin		mg Sonstige	
Ischämisch. Herd i. CCT/MRT			Neurolog. Ereig./Amaurosis f.		keine passager <10 Min. länger als 10 Min.	
nein rechts-hemisph. links-hemisph. beidseitig CCT/MRT nicht durchgeführt			Kreislauf		stabil ausgeprägte vagale Reaktion Schock/Reanimation hyperadrenerge Reaktion	
Präinterventionelle Diagnostik (auch außerhalb)			Sonstige Komplikationen		ja nein	
cw-Dopplersonographie Duplex-Sonographie			Notfallmaßnahmen		keine lok. Lyse system. Lyse TEA	
Angiogr. MR-Angiogr. CCT MRT			VERLAUF BIS ENTLASSUNG			
Stenosegrad (Diameterrückbildung)			Entlassungstag		TTMMJJ	
NASCET Duplex			Medikation nach Intervention		Heparin nein für Std.	
rechts links V			Acetylsalicylsäure		nein für Std.	
C. int. C. comm. C. ext.			Ticlopidin		nein für Std.	
			Clopidogrel		nein für Std.	
Rezidiveingriff			Orale Antikoagulantien		Heparin	
nein nach TEA n. PTA n. PTA/Stent			Sonstige:			
Medikation für PTA/vor PTA			INTERVENTION TTMMJJ			
Acetylsalicylsäure mg/d			Zielläsion		rechts links (falls beidseitig: bitte 1 Bogen je Seite)	
Ticlopidin mg/d			Stenosegrad (NASCET)		<50% >50% >70% >90% Verschluss	
Clopidogrel mg/d			Car. int. Car. ext. Car. comm.			
Orale Antikoagulantien Heparin			PTA versucht		ja nein	
Sonstige:			wenn nein: Grund			
			Weiteres Vorgehen konservativ Cp.			
			PTA erfolgreich		ja nein wenn nein, Grund:	
			Car. comm. nicht sonderbar			
			Drahtpassage Stenose unmöglich			
			Katheterpassage Stenose unmögl.			
			sonstiges			
			Dauer der Intervention		Minuten Durchleuchtungszeit Op. Freilieg. Car. comm.	
			Zugang		Letzte Punktion Car. comm. Op. Freilieg. Car. comm.	
			Kathedertechnik		Führungskatheter über Draht Besonderheiten:	
			Protekt-System		ja nein	
			Typ			
			Stent		nein generell elektiv wegen Restenose/Recoil Dissektion Thrombus	
			Sonstiges:			
			Stent-Einbringung		primär (ohne Vordehnung) nach Vordehnung mit mm Ballon-Ø	
			Entlassungsgrund		Entl. n. Hause Verleg./Reha weg. Zweiterkrank. Verleg./Reha weg. Kar./Apopt. Entl. i. Pflegeh. Weiterbehandlung weg. Erweiterung Tod	
			Neu aufgetret. Pflegebedürft.		nein ja	
			Postinterventionelle Kontrolle		nein cw-Dopplersono. Duplex-Sono. Zweit-Angiogr. MR-Angiogr. CCT MRT	
			Fachneurologische Untersuchung		nein ja	
			Reintervention im gleichen stationären Aufenthalt		nein amaze PTA lokale Lyse systemische Lyse Operation	
			Neurologische Komplik. (incl. Ereignisse bei Intervention)		nein Amaur. fugax Amaur. bleib. TIA < 10 Min. TIA > 10 Min. PRIND minor stroke major stroke	
			Ursache		ischämisch hämorrh. unklar	
			Zeitpunkt		bei Intervention nach Intervall von Std.	
			Komplikationen an der Funktionsstelle		nein großes Hämat. transt.-bed. Blutg. Hautnäv. Aneurysma falsum av-Fistel	
			Komplikationen an der Karotis		nein Karotissversch. n. Interv. von Std.	
			Sonstige Komplikationen		nein wederkran. Embol. Blutg. unabh. v. Funktionsst. Niereninsuffizienz Kontrastmittelverfügbarkeit Herz-Kreislauf	
			MELDUNG SONSTIGES REGISTER / STUDIE			
			Register		ALKK Sonst.:	
			Studie		SPACE CREST Sonst.:	

Dieses Blatt verbleibt in der Klinik / Abteilung - 30331 München - Patientenakte

Abbildung 3: BAQ-Register

2.4. Angiografie

Für die Angiografie wurde die Stenose in mehreren Ebenen dargestellt und die Quantifizierung in der Projektion des höchsten Stenosegrads durchgeführt.

Die Bilder wurden dazu digitalisiert und mit einem rechnergestützten Meßsystem (MarvinTM, Tim Becker, Kiel) vermessen. Dazu wandten wir die Meßmethode der NASCET-Studie⁽³³⁾ an: Der Quotient aus dem minimalen Diameter der Stenose und dem Diameter der distalen, nicht stenosierten A. carotis interna multipliziert mit 100 ergab den Stenosegrad in %. Alle Messungen wurden zu späteren Vergleichen digital archiviert.

2.5. Intervention

Als arterieller Zugang wurde bei allen Patienten die A. femoralis gewählt. Nach lokaler Anästhesie wurde eine hydrophil beschichtete, 90 cm lange 7F- oder 8F-Schleuse (Flexor Shuttle Fa COOK®) bis zum Abgang der hirnversorgenden Gefäße vorgebracht. Nach Antikoagulation mit 5000 IE Heparin iv. wurde über einen selektiven 5F-Katheter (zumeist Vitek Zerebal, Fa. COOK®) die A. carotis communis und der Verlauf der Aa. carotis interna und externa sowie der Vertebralarterien beidseits in anterior-posteriorer und seitlicher Projektion, die Ziel-läsion zusätzlich in der Projektion mit dem höchsten Stenosegrad dargestellt. Zusätzlich wurden Angiografien der intrazerebralen Gefäßversorgung ebenfalls in anterior-posteriores und seitlichen Projektionen angefertigt, um mögliche intrazerebrale Gefäßmalformationen und anatomische Besonderheiten zu erfassen.

Die Karotisintervention begann mit dem Vorschieben der Führungsschleuse bis unterhalb der Karotisstenose über einen konventionellen 0.035"-Führungsdraht. War darunter die Führungsschleuse bei z.B. torquiertem Gefäßverlauf für die Prozedur zu instabil, wurde zunächst ein hydrophil beschichteter Führungsdraht (Radiofocus M, Fa. Terumo) und darüber nachfolgend ein 5F-Diagnostikkatheter in die A. carotis externa eingelegt, über welchen schließlich ein steifer Führungsdraht (z.B. Amplatz Super StiffTM Fa. Boston Scientific, Medi-Tech) in die A. carotis externa eingewechselt werden konnte. Durch diesen steifen Führungsdraht konnte dann der Führungskatheter bis unterhalb der Stenose vorgebracht und stabil gehalten werden.

Bei 4 Patienten war auch mit diesem Verfahren kein geeigneter Zugang zur Stenose zu bewerkstelligen. Als Alternative kam dann ein koronarer 9F-Führungskatheter zum Einsatz, der bis knapp unterhalb der Zielläsion in die A. carotis communis vorgeschoben wurde.

Vor der ersten Ballondehnung wurde distal der Stenose ein zerebrales Protektionssystem platziert (s.u.).

In der Mehrzahl der Interventionen wurde die Stenose mit einem 20 oder 30 mm langen Ballonkatheter mit einem Diameter zwischen 3,5 und 4 mm vorgedehnt. Dazu wurde zur Vermeidung von vasovagalen Reaktionen 0,5 bis 1 mg Atropin vorweg intravenös verabreicht. Im Anschluss konnte ein selbstexpandierender Stent mit 30 oder 40 mm Länge und einem Diameter zwischen 7 und 10 mm in den Stenosebereich implantiert werden, wobei in der Regel der Stent die Bifurkation der A. carotis und damit den Abgang der A. carotis externa überdeckte. Die Nachdehnung erfolgte mit einem 20 oder 30 mm langen Ballonkatheter mit 5 bis 7 mm Durchmesser.

Je nach verwendetem Protektionssystem wurde das freiwerdende Debris-Material über einen Katheter abgesaugt oder mitsamt dem Filtersystem geborgen. Das Material wurde zur zytologischen Aufarbeitung asserviert (s.u.).

Nach Entfernen des zerebralen Protektionssystems wurde nochmals die Darstellung des ipsilateralen extra – und intrakraniellen Gefäßstatus in identischen Projektionen wiederholt.

Nach erfolgter Intervention wurde die Schleuse entweder sofort mit Hilfe des kathetergeführten Nahtsystems Perclose® der Fa. An Abbott Laboratories Company bzw. des arteriellen Verschlussystems AngioSeal™ der Fa. St.Jude entfernt oder erst nach einigen Stunden nach Normalisierung der Gerinnung konventionell gezogen. Zur weiteren Überwachung wurden die Patienten auf eine Intermediate-Care-Station übernommen. Der Blutdruck wurde auf systolische Zielwerte zwischen 120 und 160 mmHg eingestellt, darüber hinaus achteten wir auf eine ausreichende Hydrierung. Patienten mit arteriellem Verschlussystem durften bereits nach 4 Stunden aufstehen, um durch endogene Katecholaminausschüttung potentiellen vasovagalen Nebenwirkungen der Intervention entgegen zu wirken. Patienten nach konventioneller Schleusenentfernung wurden erst nach 24-stündiger Bettruhe mobilisiert.

2.6. Protektionssysteme

Zur zerebralen Protektion wurden 3 verschiedene Protektionssysteme verwendet, davon ein okkludierendes und 2 nicht-okkludierende Systeme:

1. PercuSurge Guardwire™ der Fa. Medtronic AVE (siehe Abbildung 4):

ist ein okkludierendes Protektionssystem, bestehend aus 3 Anteilen:

A) An einem 0.014 inch-Nitinol-Draht ist am distalen Ende ein zwischen 2 Röntgenmarkern eingefasster Okklusionsballon angebracht.



Abbildung 4: PercuSurge™ Fa. Medtronic AVE

Dieser ist mit Durchmessern von 3-6 mm erhältlich. Mit dem Draht wird die Karotisstenose vorsichtig passiert, der Ballon wird distal der Stenose über ein zentrales Lumen des Drahtes mittels Kontrastmittelinjektion entfaltet und der Karotisabstrom damit blockiert.

B) Über einen MicroSeal™-Adapter wird der Okklusionsballon für die Dauer der Intervention entfaltet und das Draht-Lumen mit einer Mikro-Dichtung verschlossen. Der Adapter wird danach entfernt, so dass der Draht als Führungsdraht genutzt werden kann. Nach Beendigung der Intervention wird der MicroSeal-Adapter wieder auf das Drahtende aufgesetzt und der Ballon deflatiert.

C) Vor der Deflation des Okklusionsballons wird ein over-the-wire- Spül- und Aspirationskatheter bis unterhalb des Ballons vorgebracht. Im Gefäßsegment zwischen Stenose und Ballon kann während und am Ende der Intervention das Debris-Material aspiriert

und das Gefäß gespült werden. Das Aspirat wird gefiltert, die Debrispartikel stehen für die mikroskopische Untersuchung zur Verfügung (siehe Abbildung 5).

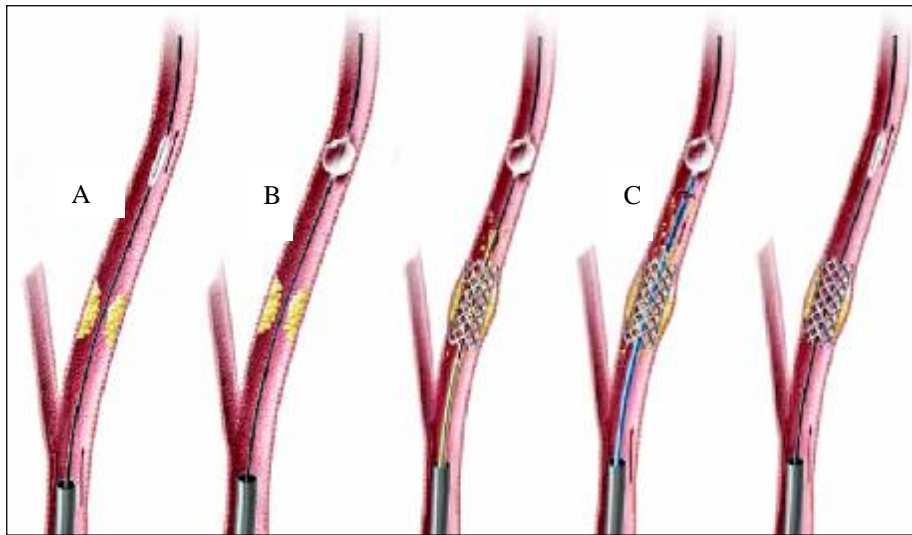


Abbildung 5: Platzierung und Bergung des PercuSurge™-Systems

2. NeuroShield™ der Fa. MedNova Inc.:

Dieses nicht-okkludierende Filtersystem besteht im Wesentlichen aus 3 Komponenten. Am distalen Ende eines 0.014 inch-Draht ist ein Polyurethan-Filter-Element angebracht (Abb. 6 und 7 (A)).

Mit einem „Delivery“- (Führungs-) Katheter (B) 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. Abhängig von der Größe des Filters ist der Durchmesser des Führungskatheters. Er misst distal 3,7 F beim 4 mm Filter und 3,9 F beim 5- und 6-mm-Filter. Das Filterelement ist auf dem Draht koaxial gelagert, dadurch sind koaxiale Bewegungen mit dem Draht von wenigen Millimetern möglich, ohne damit den Filter im Gefäß zu dislozieren. Nach Rückzug des Führungskatheters dient der Draht als Führungsdraht für Dilatation und Stenting. Während der Intervention bleibt der Blutstrom in der A. carotis interna erhalten. Proximal tritt das Blut über zwei Öffnungen in das Filterelement ein und kann über zahlreiche Filterporen das Element nach distal verlassen.

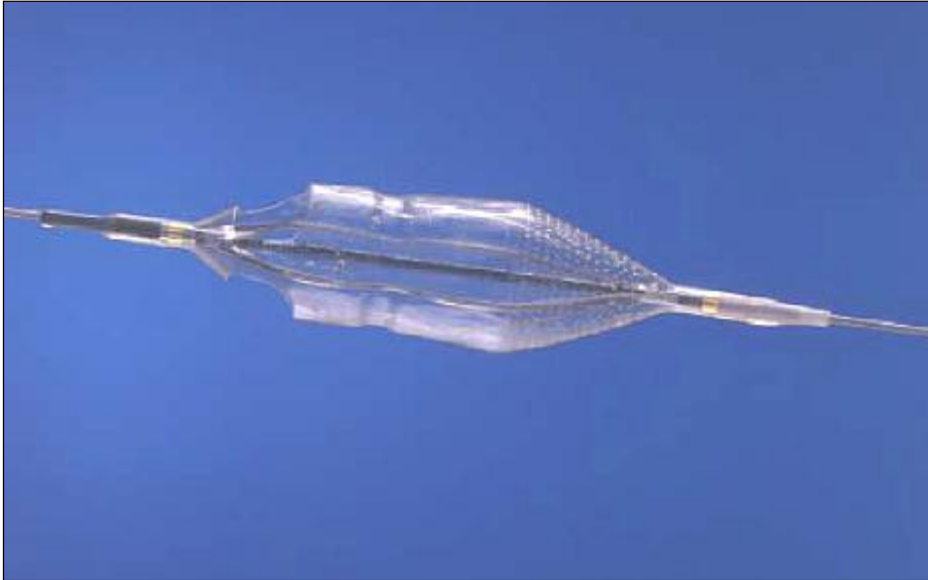


Abbildung 6: NeuroShield™ Fa. MedNova Inc

Die Filterporengröße beträgt zwischen 100 und 150 µm. Nach durchgeführter Intervention wird das Filterelement mit dem abgefangenen Debrismaterial in einen „Retrieval“-Bergungskatheter (C) zurückgezogen und kann dann extrahiert werden (s Abb. 6)

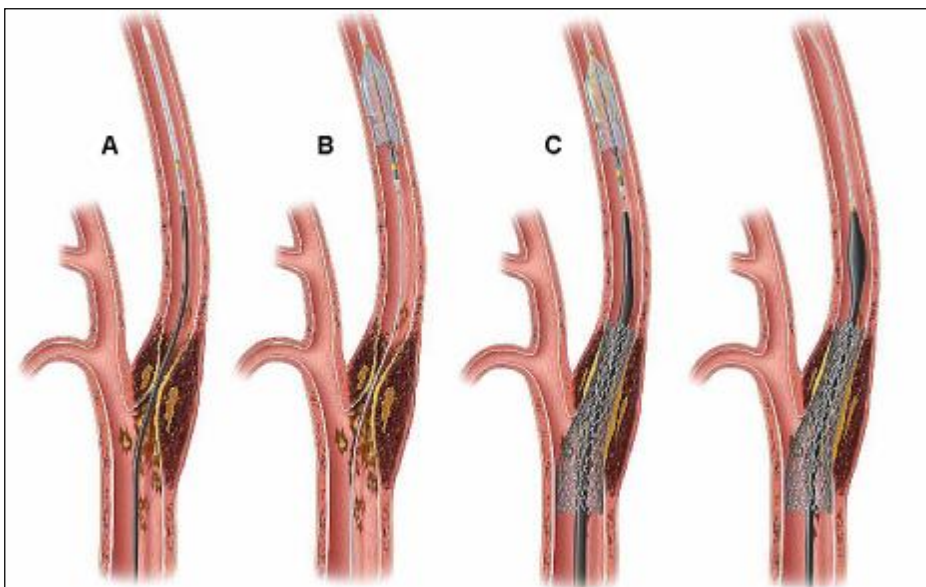


Abbildung 7: Platzierung und Bergung eines MedNova™-Filters

3. TRAP™-Filtersystem der Fa. Microvena/EV3, Plymouth, MN, USA):

Dieser gehört ebenfalls in die Gruppe der nicht-okkludierenden Filtersysteme.

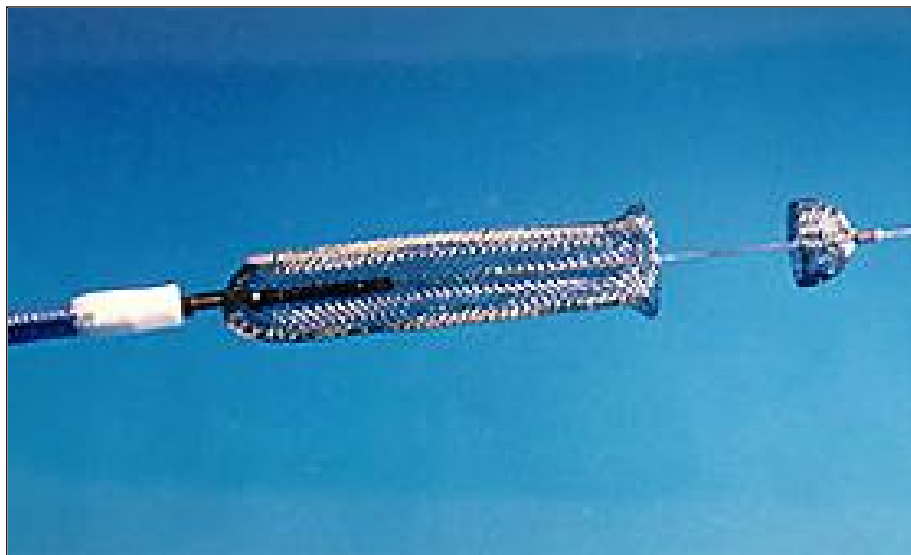


Abbildung 8: TRAP™ Filtersystem Fa. Microvena/EV3

Der Filter (Abb. 8) ist am Ende eines 320 cm langen Polytetrafluoroethylenbeschichteten Drahts der Stärke 0.014 inch befestigt. Der Filter besteht aus einem Nitinoldraht-Maschengeflecht im Abstand von 65 bis 200 µm. Es ist in Größen von 2,5 bis 7 mm erhältlich. Draht und Filter sind Heparin-beschichtet, damit kann einer Thrombosierung über die Dauer von etwa 60 Minuten vorgebeugt werden. Mit einem 2,9 F-„Delivery“-Führungskatheter wird der Filter über die Stenose in den distal gelegenen Teil der A. carotis interna vorgebracht und durch Entlassen aus dem Führungskatheter automatisch entfaltet. Nach der Intervention wird in einem 5- oder 6 F Bergungskatheter ein Nitinol-Körbchen mit einem Durchmesser von 4 - 7 mm bis vor den Filter vorgebracht und dort aus dem Katheter geschoben und damit expandiert. Der Filter kann anschließend in dieses Bergekörbchen gezogen und beide Anteile wieder in den Bergekatheter eingefahren werden. Damit kann das System aus dem Patienten entfernt (Abb. 9).

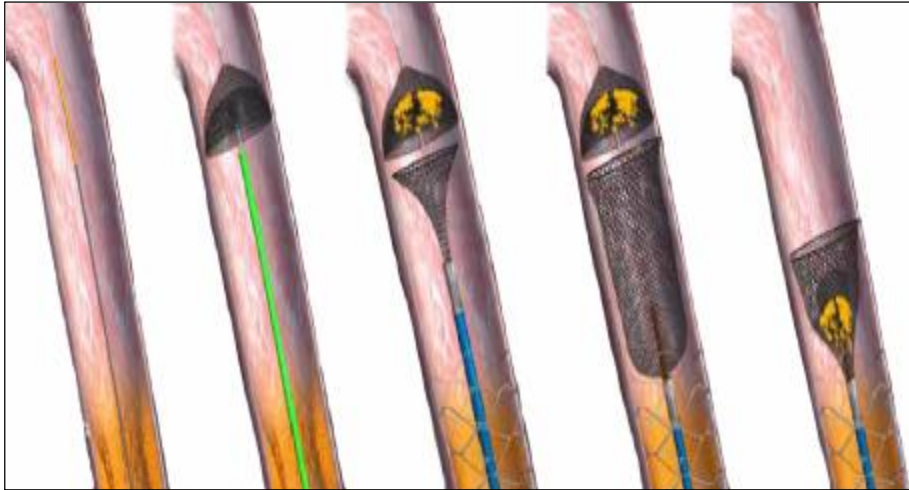


Abbildung 9: Platzierung und Bergung des TRAP™-Filters

2.7. Stents

Für die Interventionen wurden folgende Stents verwendet (Abb. 10):

Wallstent (Fa. Boston Scientific): Dies ist ein selbstexpandierender Stent aus einem Drahtgeflecht aus einer korrosionsfreien Edelstahl-Kobald-Legierung. Die relative metallabdeckende Fläche beträgt 14%. Konstruktionsbedingt verkürzt sich der Stent durch die Expansion je nach Gefäßdiameter um ca. 10%. Es wurden Längen von 30 und 40 mm und Diameter von 7-9mm verwendet.

SMART-Stent, Fa Cordis, (Shape-Memory-Alloy-Recoverable-Technology): Dies ist ein mit Lasertechnologie aus einer Nitinolhülse geschnittenes Stent-Geflecht aus z-förmigen, miteinander verbundenen Einzelringen. Nitinol ist eine korrosionsbeständige Nickel-Titan-Legierung mit der besonderen Eigenschaft der Superelastizität und des Formgedächtnisses (Shape Memory). Unterhalb einer, durch das Mischungsverhältnis der Legierung frei bestimmbaren Umwandlungstemperatur kann der Werkstoff frei verformt werden und nimmt bei Erreichen seiner Umwandlungstemperatur wieder seine ursprüngliche Form ein. Eine Dehnung der Legierung ist bis max. 10% möglich. Dadurch resultiert eine hohe Knick- und Formstabilität. Bei Expansion bleibt der Stent längenstabil. Verwendet wurden Stents mit 8-10mm Diameter und 30-40mm Länge.

AccuLink (Fa. Guidant): Dies ist ein selbstexpandierender Stent, ebenfalls gefertigt aus Nitinol mit analoger Geometrie und Eigenschaften des SMART-Stents. Es wurden Stents mit Durchmessern von 6-8 mm oder 7-10 mm und 30 oder 40mm Länge implantiert.

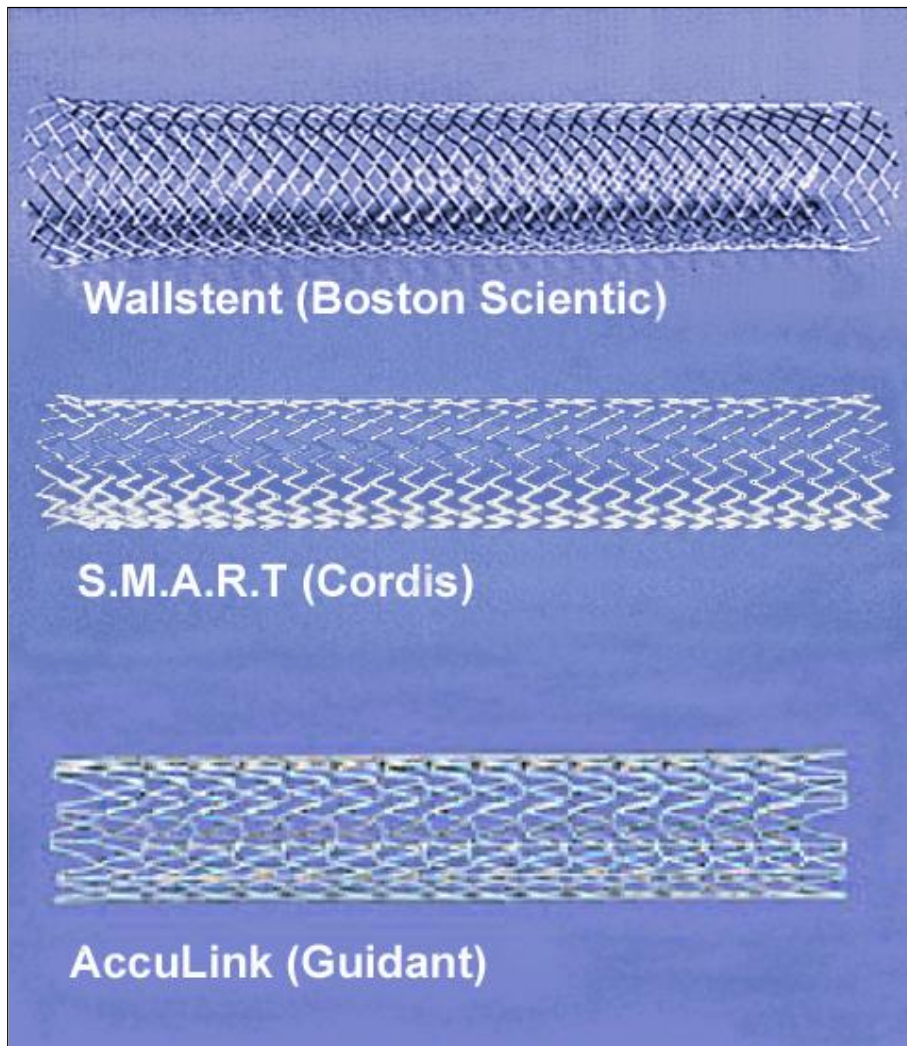


Abbildung 10: Verwendete Stents

2.8. Definitionen

Transiente 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 die Schlaganfall-Skala des National Institute of Health (NIHSS) ⁽¹⁴⁾ um 1 bis 3 Punkte erhöht, nicht behindernd wirkt und einen modifizierten Rankin-Index ⁽⁴⁾ von <3 aufweist.

Major Stroke: neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 30 Tage besteht, die NIHSS um ≥ 4 Punkte erhöht, behindernd wirkt und einen Rankin-Index von >3 verursacht.

Myokardinfarkt: Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG nach dem Minnesota Code ⁽³⁾ und/oder ein Anstieg der Kreatinkinase (Ck) über mindestens das zweifache des oberen Normwertes mit signifikanter Erhöhung des Ck-Isoenzym Ck-MB.

Angiografischer Erfolg: Lumendiameterstenose im Stent von <30%.

Interventioneller Erfolg: Angiografischer Erfolg ohne Auftreten von Tod, neurologischen Defiziten von >24 Stunden Dauer, Myokardinfarkt oder behandlungsbedürftigen Blutungskomplikationen bis zur Krankenhausentlassung.

Rezidivstenose: Lumenreduktion im Stent um mehr als 50% des Referenzlumendiameters im Follow-up (Angiografie oder Duplex) und/oder Beschleunigung der maximalen Flussgeschwindigkeit (Vmax) im Stent auf >130cm/s (Doppler).

2.9. Histologische Aufarbeitung

Das durch die Intervention mobilisierte Plaque-Material wurde entweder proximal des verschließenden Ballons des PercuSurge-Systems in eine 20 ml-Spritze abgesaugt und dann gefiltert oder direkt im Filter des NeuroShield-Filters oder dem Körbchens des TRAP-Filters geborgen. Alle Materialien wurden in Natriumchlorid-Lösung in unser zytologisches Labor zur Weiterverarbeitung verbracht.

Alle Filteranteile wurden mit dem Transportmedium mehrmals gespült. Diese Spülflüssigkeit wurde zentrifugiert. Das Sediment wurde nach Giemsa gefärbt und auf mehrere Objektträger ausgestrichen.

Zur Mikroskopie verwendeten wir ein Mikroskop „Axioskop II“ der Fa. Zeiss mit zumeist 40-facher Vergrößerung. Waren Partikel vorhanden, wurde der maximale Durchmesser des größten Partikels bestimmt. Diese Arbeit fand unter Supervision des Leiters des Pathologischen Instituts unseres Hauses statt.

2.10. Follow-up

Alle Patienten wurden nach Intervention innerhalb von 24 Stunden erneut duplexsonografisch und neurologisch untersucht. Ergänzende bildgebende Untersuchungen blieben auf Patienten mit neu aufgetretener Symptomatik beschränkt. Die Patienten wurden nach 30 Tagen, 3 und 12 Monaten und nachfolgend jährlich mittels eines standardisierten Telefon-Fragebogen über das Auftreten von Apoplex oder passageren neurologischen Störungen, bzw. das Auftreten von Myokardinfarkten befragt. Von den weiterbehandelnden Fachkollegen erhielten wir die Ergebnisse der durchgeführten duplexsonografischen und neurologischen Verlaufskontrollen.

2.11. Statistik

Wir verwendeten zur statistischen Analyse die Software SPSSTM (Fa. Science Software, Chicago, Illinois, USA). Mittelwert, Standardabweichung und Streuungsmaß wurden für alle Parameter bestimmt und mittels Student-t-Test für normalverteilte metrische Parameter und Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte metrische Parameter bzw. dem Chi-Quadrat-Test bei nominalen Variablen auf Signifikanz überprüft. P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant bewertet.

Als Surrogatparameter für periinterventionelle neurologische Komplikationen nahmen wir die maximale Partikelgröße des gewonnenen Plaquematerials. Verschiedene klinische Parameter als Prädiktoren für das Auftreten von großen Plaquepartikel wurden mittels linearer Regressionsanalyse analysiert.

Der klinische Verlauf wurde mittels Kaplan-Meier-Ereignisfreiheitskurven dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

Von 104 initial zur Karotisintervention vorgesehenen Patienten wurden tatsächlich 82 Patienten einseitig und 9 Patienten beidseitig an Karotisstenosen behandelt, insgesamt wurden 100 Karotisinterventionen durchgeführt.

9 Patienten wiesen entgegen der duplexsonografischen Vordiagnostik keine hochgradige Stenose auf und wurden der Intervention nicht unterzogen. Bei einem Patienten hatte sich mittlerweile ein asymptomatischer Karotisverschluß ausgebildet, der ebenfalls nicht angegangen werden musste. Bei 3 weiteren Patienten konnte aufgrund besonderer anatomischer Verhältnisse die A. carotis communis nicht selektiv sondiert und damit die Intervention ebenfalls nicht durchgeführt werden. Ein Patient erlitt eine Stent-Rezidivstenose, die erneut dilatiert wurde. Eine weitere Patientin hatte nach alleiniger Dilatation einer A.carotis-communis-Abgangsstenose eine Rezidivstenose in diesem Bereich, die ebenfalls ein zweites Mal dilatiert wurde

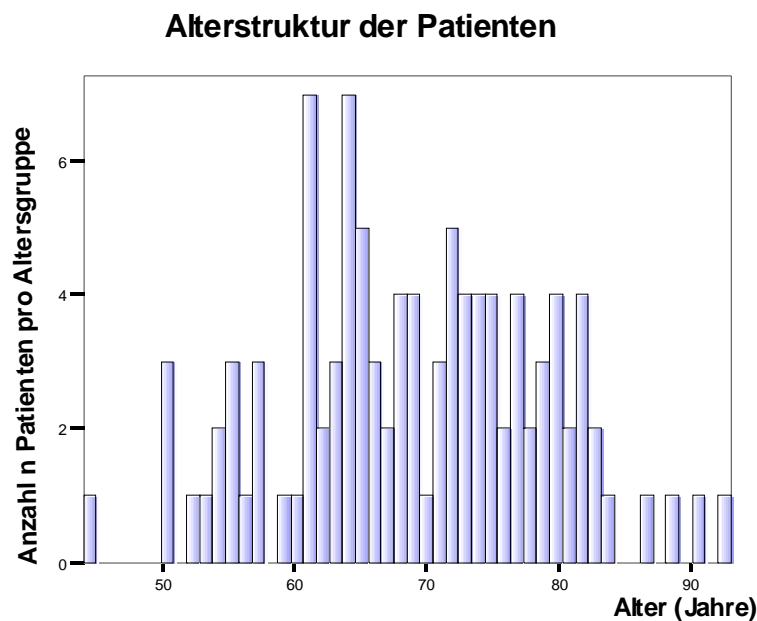


Abbildung 11: Alterstruktur der Patienten n= 91

Von den 91 Patienten waren 69 männlich, 22 weiblich, das mittlere Alter betrug 69 Jahre (44 - 93 Jahre). Die Alterstruktur ist aus Abbildung 11, die weiteren Patientenmerkmale sind aus Abbildung 12 zu ersehen

Patientencharakteristik (91 Patienten)	
Geschlecht	
m/w	76% / 24%
Alter	Mittel 69 Jahre
Range/SD	44-93 Jahre / 10 Jahre
Alter über 79 a	15,4%
KHK angiographisch dokumentiert	79,2%
akutes Koronarsyndrom < 6 Monate	12%
geplante ACVB-OP	6,6%
Eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion EF 40 %	13,7%
Diabetes mellitus	33,7%
Art. Hypertonie	90,4%
Hyperlipidämie	76,3%
Raucher ja/nein/Ex-Raucher	38% / 41% / 21%
In-Stent-Re-Stenose	2,2%
Vorbestehende TEA ipsi-/kontralateral	6,6% / 9,9%
1 NASCET-Kontraindikation	70,3%
≥ 2 Kontraindikationen	34,1%
Interventionen (n=100)	
Stenose asymptomatisch	63%
symptomatisch (TIA, PRIND, Apoplex, Amaurosis)	37%
Li / Re	44% / 56%
ACI	94%
ACC	6%
Kontralaterale Karotis-Stenose ≥ 70%	14%
Kontralateraler Karotis-Verschuß	7%

Abbildung 12: Patientencharakteristik

37% der Patienten wurden nach einem stattgehabten ipsilateralen neurologischen Ereignis zur Karotisintervention überwiesen, bei 63% bestand bei bisheriger Symptomlosigkeit eine primärpräventive Indikation zur Karotisangioplastie, meist auf Grund einer nachgewiesenen Befundprogredienz bei den Duplexsonografien.

56% der Stenosen traten im rechtsseitigen, 44% im linksseitigen Karotisstrombahngebiet auf. 94% der Stenosen betrafen die A. carotis interna oder die Karotisbifurkation, 6% der Stenosen waren ausschließlich auf die A. carotis communis begrenzt.

Bei 14 Interventionen lag zusätzlich eine hochgradige kontralaterale Karotisstenose, bei 7 Interventionen ein kontralateraler Karotisverschluß vor.

Wären die Ein- und Ausschlusskriterien der NASCET-Studie⁽³³⁾ für unser Patientenkollektiv zu Grunde gelegt worden, wären 64 Patienten (70,3%) wegen einer Kontraindikation, 31 Patienten (34,1%) wegen zwei oder mehr Kontraindikationen für einen Studieneinschluss nicht in Betracht gekommen.

3.2. Duplexsonografie und Angiografie

Angiografisch betrug der mittlere Stenosegrad $78 \pm 15\%$, die mittlere Stenosenlänge $10,6 \pm 6,0$ mm. Die Morphologie der Stenose wurde überwiegend in der Ultraschalluntersuchung bestimmt. Stark verkalkte Stenosen überwogen mit 50%, kalkfreie atheromatöse Stenosen lagen in 38%, 13 % der Stenosen zeigten eine gemischte Textur. 9% der Stenosen wiesen darüber hinaus Ulcerationen auf (siehe Abb. 13).

Angiographische Befunde n = 100		
	vor Intervention	nach Intervention
Stenosegrad (%)	78 (± 15)	9 (± 11)
Minimaler Stenosediameter (mm)	1,1 ($\pm 0,9$)	3,3 ($\pm 0,7$)
Diameter distale ACI (mm)	3,6 ($\pm 0,9$)	3,6 ($\pm 0,9$)
Stenosenlänge (mm)	10,6 ($\pm 6,0$)	-
Duplexsonographische Befunde n = 100		
	vor Intervention	nach Intervention
Stenosemorphologie (%)		
echoarm	38	-
gemischt	13	-
verkalkt	50	-
ulcerös	9	-
Strömungsgeschwindigkeiten (cm/s)		
PSV (ACI)	318 (± 130)	95 (± 40)
PSV (ACC)	65 (± 44)	64 (± 16)
PSV (ACI)/PSV (ACC)	5,9 ($\pm 2,2$)	1,4 ($\pm 0,5$)
Stentdiameter (mm)		
proximal	-	6,9 ($\pm 1,7$)
minimal	-	4,7 ($\pm 0,8$)
distal	-	5,2 ($\pm 1,7$)

Abbildung 13: Angiografische und Duplexsonografische Befunde

PSV_{ACI} (peak systolic velocity): max. systolische Geschwindigkeit in der ACI

PSV_{ACC}: max. systolische Geschwindigkeit in der ACC

Die sonografischen und angiografischen Daten unterschieden sich in den Gruppen der symptomatischen und asymptomatischen Patienten nicht voneinander (siehe Abbildung 14) Die Prozedur dauerte im Mittel 93 min, die mittlere Durchleuchtungszeit betrug 29 Minuten und die mittlere benötigte Strahlendosis 74 Gy.

Stenosecharakteristik bei symptomatischen. vs. asymptomatischen Stenosen				
n= 100	Alle Patienten	Sympt Pat	Asympt. Pat	Sign.
Stenosegrad (%)	78,4	78,3	78,5	P= 0,952
Stenoselänge (mm)	10,6	10,5	10,7	P= 0,869
Stenosemorphologie weich/gemischt/kalkig (%)	38 / 13 / 50	27 / 22 / 51	37 / 22 / 41	P= 0,558
Untersuchungsdauer (min)	93,1 (SD 28,3)			
Kontrastmittelmenge (ml)	216 (SD 64,0)			
Durchleuchtungszeit min	29,4 (SD14,7)			
Strahlendosis (Gy)	74,4 (SD 42,9)			

Abbildung 14: Stenosecharakteristik und Untersuchungsdaten bei symptomatischen und asymptomatischen Stenosen

Es fand sich ebenfalls keine statistische Korrelation zwischen dem Stenosegrad und klinischen Parametern, wie Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Risikofaktoren oder präventiver lipidsenkender Therapie (Abb. 15).

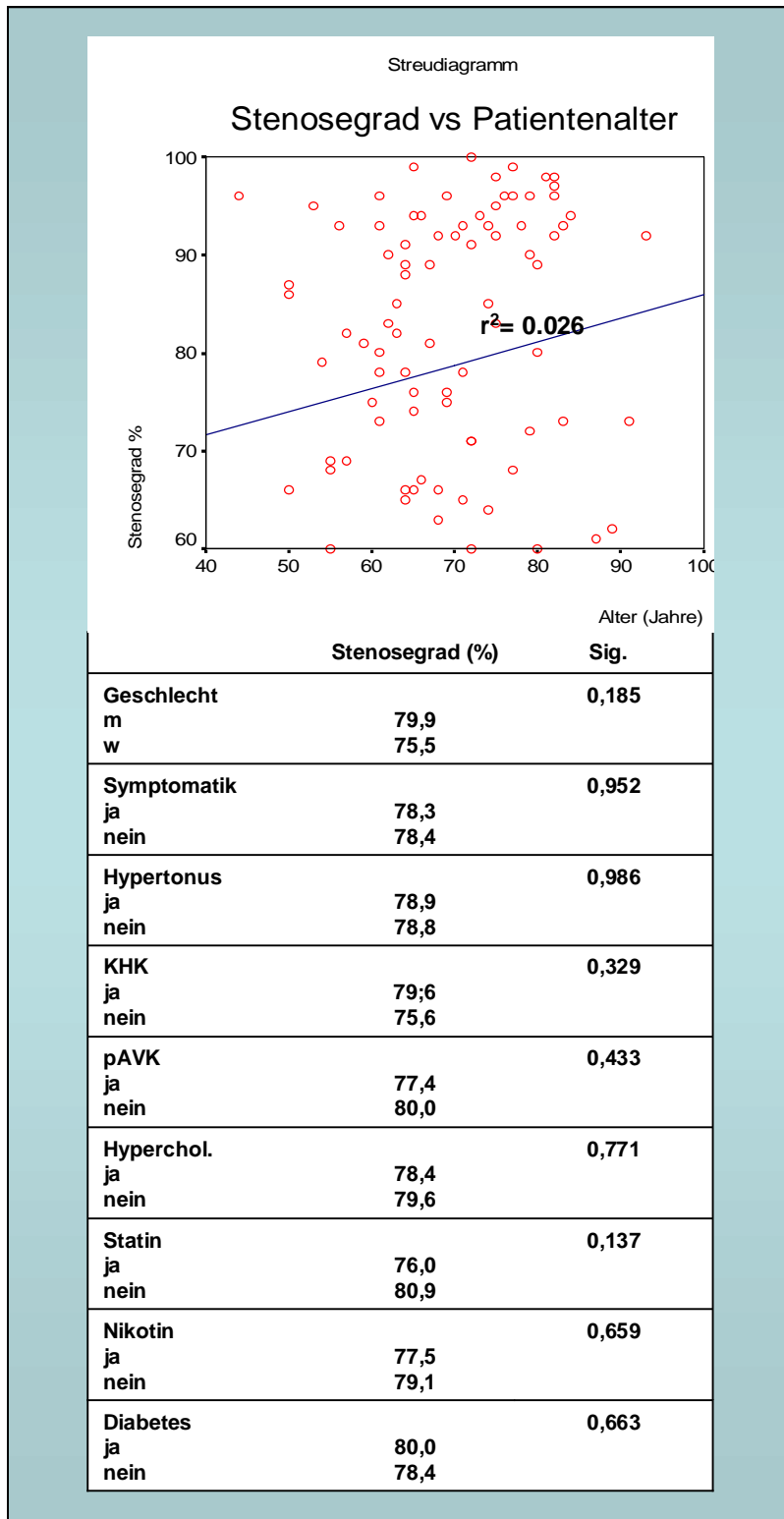


Abbildung 15: Stenosegrad und klinische Parameter

3.3. Karotisintervention

3.3.1. Prozedurerfolg

Von 104 für die Karotisintervention vorgesehenen Patienten wurden 9 Patienten wegen der fehlenden angiographischen Bestätigung eines über 70%igen Stenosegrades und 1 Patient wegen eines bereits eingetretenen Karotisverschlusses von der Intervention ausgeschlossen. Bei 3 weiteren Patienten ließ sich die Karotisintervention aufgrund ungünstiger anatomischer Gegebenheiten nicht durchführen. Ein Patient wurde daraufhin erfolgreich operiert. Ein wegen eines hoch eingeschätzten Operationsrisikos konservativ behandelter Patient blieb im weiteren Verlauf ohne neurologische Ereignisse. Der 3. Patient entwickelte am Tag nach der versuchten Karotisintervention einen akuten Myokardinfarkt und verstarb 8 Tage später im kardiogenen Schock.

9 Patienten wurden einer beidseitigen Intervention unterzogen,

Die resultierenden 100 Karotisinterventionen konnten primär erfolgreich mit einer Angioplastie durchgeführt werden. 5 Patienten wurde dabei kein Stent implantiert:

Bei 2 Patienten lag eine Rezidiv-Stenose nach stattgehabter Stent-implantation vor, die erfolgreich dilatiert werden konnten. Ein weiterer Patient reagierte nach Okklusion eines Percu-Surge-Protektionssystems mit zunehmender psychomotorischer Unruhe. Auf eine Stentimplantation wurde nach erfolgreicher Dilatation verzichtet. Bei einem vierten Patienten ließ sich ein TRAP-Filter-System nicht über die Stenose vorschieben, auch hier wurde kein Stent implantiert. Der Patient war mit einer primär erfolgreichen Dilatation gut behandelt. Beim fünften Patienten war der Führungskatheter nicht unter der Stenose zu stabilisieren, auch hier ließ sich durch eine einmalige PTA die Stenose dilatieren, es resultierte jedoch eine 55%ige Rest-Stenose.

Bei 95 Interventionen erfolgte eine Stentimplantation, jeweils 94-mal mit einem selbstexpandierenden Stent: davon 62 Wallstent™ (Fa. Boston-Scientific) – häufigste Stentgröße 9.0 x 30 mm, 17 SMART™-Stent (Fa.Cordis) – häufigste Stentgröße 9.0 x 30 mm und 16 AccuLink™-Stent (Fa.Guidant) – häufigste Stentgröße 7-10 x 30 mm. Eine Abgangsstenose der A. carotis communis wurde mit einem ballonexpandierenden Medtronic-AVE-Stent behandelt.

3.3.2. Angiografischer Erfolg

Bei 99% aller Interventionen wurde der Eingriff mit angiografischem Erfolg, d.h. einer Reststenose unter 30% abgeschlossen.

Der Stenosegrad wurde im Mittel von 78% (± 15) auf 9% (± 11) reduziert. Bei 2 Patienten wurde nach Dislokation des ersten Stents ein zweiter Stent mit nachfolgend gutem angiografischem Endergebnis implantiert. Bei einem Patienten wurde in gleicher Sitzung eine Tandemstenose der A. carotis interna mit 2 konsekutiven Stents versorgt.

In 89% der Fälle wurde der Stent von der A. carotis interna in den Karotisbulbus und A. carotis communis reichend so implantiert, dass der Abgang der A. carotis externa „überstentet“ wurde. Dennoch blieb dieses Gefäß bis auf einen einzigen Fall unverändert offen. Dieser eine artifizielle Verschluss führte beim betroffenen Patienten zu Schmerzen im Bereich des ipsilateralen Kiefers und wurde daher in gleicher Sitzung durch eine einmalige Dilatation problemlos wieder eröffnet

Bei 32 Interventionen wurde eine Koronarangiografie in gleicher Sitzung vorangestellt, bei 2 dieser Patienten mit Stenting eines oder mehrerer Koronargefäße. Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine Gefäßdilatation einer hochgradigen Stenose der A. iliaca externa durchgeführt, um nach femoraler Punktion den Gefäßzugang zu den Halsgefäßen zu ermöglichen.

3.3.3. Protektionssysteme

98 Interventionen wurden primär unter dem Einsatz eines Protektionssystems durchgeführt, eine Intervention der proximalen A. carotis communis wurde bei elongiertem Gefäßverlauf der A. carotis interna primär ohne Protektionssystem vorgesehen.

In den Jahren 1999 und Anfang 2001 kam bei uns das okkludierende PercuSurgeTM-System der Fa. MedtronicAVE, insgesamt 26-malig, zum Einsatz. Bei einem Patienten mit überwiegender Versorgung beider Hirnhemisphären durch das Zielgefäß war das Protektionssystem von vornherein kontraindiziert. Ab 2001 wurde zunächst 12-malig ein NeuroShieldTM-System der Fa. MedNova und anschließend 60-malig das TRAPTM-Filtersystem der Fa. Microvena-EV3 verwendet.

Die Stenose ließ sich in 2 Fällen mit einem PercuSurge™-Ballon und in je einem Fall mit einem TRAP™ - und einem NeuroShield™ -Filter nicht passieren. Bei letzterem konnte alternativ auf ein PercuSurge™ -System ausgewichen werden. Somit war bei 3 Patienten (3,1%) die Einbringung eines Protektionssystems nicht möglich. 2 Patienten tolerierten die Okklusion des PercuSurge™ -Ballons nicht. Ein Patient reagierte mit psychomotorischer Unruhe, der 2. Patient verlor im Rahmen eines generalisierten Krampfanfalls das Bewusstsein. Beide Patienten erholten sich nach Deflation des Okklusionsballons umgehend. Die übrigen mit einem Okklusionssystem geschützten Patienten blieben bei einer durchschnittlichen Verschlusszeit von 9:50 min (6:00 – 14:45 min) ohne neurologische Symptomatik.

Die nicht-okkludierenden Filtersysteme wurden von allen Patienten problemlos toleriert.

Ein Beispiel einer typischen Stentimplantation, geschützt durch ein Filterprotektionssystem zeigen die Abbildungen 16-18.



Abbildung 16:

Filiforme Stenose des rechtsseitigen A. carotis-interna-Abgangs mit leichtgradiger Stenose des Karotidbulbus vor Stentangioplastie
Max. Stenosegrad 99%
Stenosenlänge 16 mm

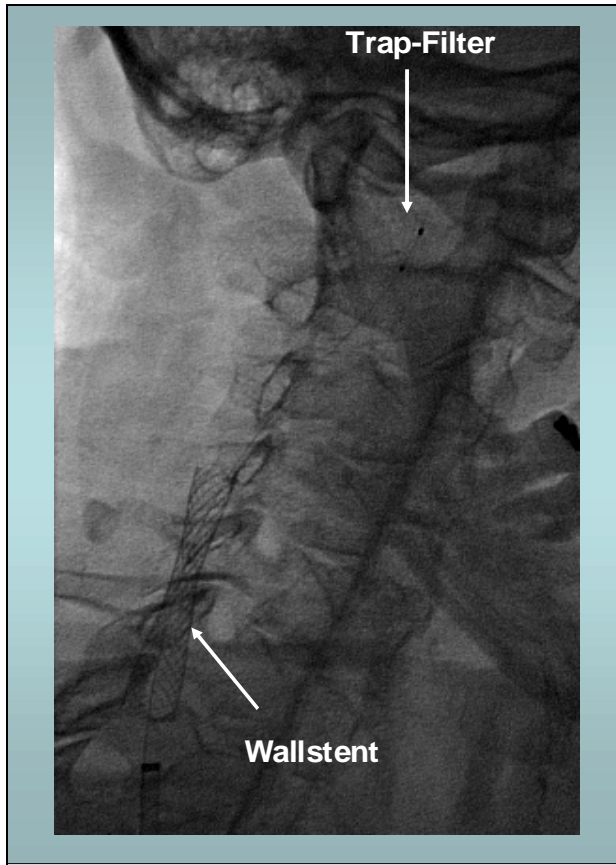


Abbildung 17:

Es wurde ein 6.0 mm TRAP™ - Filterkörbchen distal der Stenose in der A. carotis interna platziert. Ein Wallstent (9 x 30 mm) wurde bereits die Stenose überdeckend bis in den distalen Teil des Bulbus caroticus eingebracht und ist noch nicht nachdilatiert. Am unteren Bildrand erkennbar der 9F-Führungskatheter



Abbildung 18:

Der Wallstent wurde nachdilatiert und stellt sich ohne Reststenose dar. Das TRAP™ -Filtersystem wurde bereits mit dem Bergungskatheter aus dem Gefäß entfernt.

3.4. Komplikationen

3.4.1. Hospitalverlauf

Die mittlere Verweildauer betrug im Mittel 2 Tage (1-29 Tage). Es traten in dieser Zeit folgende Komplikationen auf:

3.4.1.1 Neurologische Ereignisse

4 Patienten erlitten noch während der Intervention ein transientes neurologisches Ereignis:

Bei 2 Patienten bildete sich die Neurologie binnen 24 Stunden vollständig zurück, entsprechend einer TIA. Betroffen waren eine 61 jährige Patientin mit einer Hemihypästhesie und ein 72-jähriger Patient mit einer inkompletten Parese des kontralateralen Arms sowie einer inkompletten motorischen Aphasie.

2 weitere Patienten erholten sich innerhalb einer Woche, entsprechend eines PRIND: ein 84-jähriger Patient erlitt eine brachiofaziale Hemiparese, eine 74 jährige Patientin eine Parese des zur Stenose ipsilateralen Arms. Die Patientin war offensichtlich von einer kontralateralen, katheterassoziierten Embolie betroffen.

Ein Neuro-Protektionssystem wurde bei 3 dieser 4 Patienten eingesetzt (2 TRAP™, 1 NeuroShield™ -System), Die letztgenannte Patientin blieb ohne Karotisintervention.

Zwei Patienten erlitten während der Intervention ein permanentes neurologisches Ereignis im Sinne eines minor-stroke:

Bei einem 67-jährigen Patienten entstand noch während der Intervention eine inkomplette Parese des kontralateralen Arms und Beins, sowie eine Hemianopsie. Er wurde in eine neurologische Anschluß-Heilbehandlung verlegt und erholte sich dort gut. Zuletzt bestand noch eine Feinmotorikstörung der Hand, die den Patienten im täglichen Leben nicht schwerwiegend beeinträchtigte. Bei diesem Patienten war ein PercuSurge™ -System verwendet worden.

Bei einem weiteren, 80-jährigen Patienten mit symptomatischer Karotisstenose entwickelte sich nach Intervention eine Fazialisparese, darüber hinaus verschlechterte sich eine bereits vorbestehende Sprachstörung. Die Symptomatik bildete sich nach ca. 10 bis 12 Tagen zurück.

Eine Übersicht der Komplikationen während und nach der Hospitalphase ergibt sich aus Abbildung 19

Follow up (100 Interventionen) 1-29 Monate				
		Hospitalphase	bis 30. Tag	Gesamtes Follow up
Tod	kardiovaskulär bedingt	2	2	2
	neurovaskulär bedingt	0	0	0
	andere Ursachen	0	0	3
major stroke		0	1	1
minor stroke		2	2	2
Komb. Endpunkt vaskulär bedingter Tod und jeder Schlaganfall		4	5	6
PRIND		2	2	2
TIA		2	2	2
Amaurosis		0	0	1
Myokardinfarkt				
	Q-wave	2	2	3
	Non-Q-wave	0	0	0

Abbildung 19: Komplikationen im Follow-up

Ein kurz andauerndes unspezifisches Verwirrtheitssyndrom in den ersten 12 Stunden nach der Karotisintervention beobachteten wir mit 8 Fällen (8%) relativ häufig. Keiner dieser Patienten wies ein fokalneurologisches oder sonstiges bleibendes Defizit auf. Bei allen Patienten war die Symptomatik innerhalb der folgenden 12 Stunden abgeklungen.

Komplikationsrate „in hospital“ und Follow up bis 30 Tage				
Auftreten von Apoplex (major oder minor) oder kardiovask. Tod				
	Ja	nein	p	
Stenosecharakteristik				
Stenosegrad in %	76,0 (SD 19)	78,6 (SD 15)	0,765	
Stenosenlänge in %	13,7 (SD 4.7)	10,6 (SD 6.3)	0,267	
Stenoseulcus ja/nein	0 / 5,3 %	100 / 94,7 %	0,455	
Kalkgehalt der Stenose				
Ohne	0%	100%	0.065	
gemischt	18%	82%		
kalkreich	4%	96%		
Partikelgröße in μm	180	293 (SD 394)	0,977	
Patientencharakteristik				
Alter (Jahre)	73.2 (SD 5.2)	68,9 (SD 10.1)	0,920	
Männl. Geschlecht	ja/nein	6.9 / 0 %	93.1/ 100	0,127
Präinterv. Symptomatik	ja/nein	5.1 / 4.7 %	94,9 / 96,3	1,000
Hypercholesterinämie	ja/nein	2.7 / 13.7 %	97,3 / 86.3	0,055
Statintherapie	ja/nein	0 / 5.8 %	100 / 94,2	0,119
KHK	ja/nein	5./ 1.0 %	95/ 99	0,972
pAVK	ja/nein	10/ 1.8 %	90 / 98.2	0,074
Diabetes	ja/nein	9.0 / 3.1 %	91 / 96.9	0,215
Hypertonus	ja/nein	5.8 / 0 %	94.2 / 100	0,431
Nikotinabusus	ja/nein	4,1 / 2.7 %	95.9 / 97.3	0,717
Technische Bedingungen				
Untersuchungsdauer in min	75 (SD 13)	94 (28)	0,166	

Abbildung 21: Korrelation mit Apoplex oder kardiovaskulärem Tod

Die Komplikationsrate wurde weder durch Stenosegrad oder -länge, noch durch die in den Protektionssystemen gefundenen Partikelgrößen beeinflusst. Auch die Gegebenheiten des Patienten blieben ohne Einfluss auf die Komplikationsrate.

Waren die passageren neurologischen Störungen in der Komplikationsrate mit berücksichtigt, wiesen Patienten mit Komplikationen im Mittel mit 16,0 mm (SD 9,3 mm) eine größere Stenosenlänge auf als komplikationsfreie Patienten mit gemittelt 10,4 mm (SD 5,9 mm). Dies war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,051$ im T-Test).

3.4.1.2. Kardiovaskuläre Ereignisse

Ein 74-jähriger Patient mit schwerer koronarer Dreifäßerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, der im Anschluss an die problemlose und erfolgreiche Karotisintervention zur aortokoronaren Bypass-Operation vorgesehen war, erlitt 26 Stunden nach erfolgreicher Intervention einen akuten Vorderwand-Myokardinfarkt mit therapierefraktärem kardiogenem Schock, an dessen Folge er verstarb.

Bei einem 76-jährigen Patienten wurde einen Tag nach der Karotisintervention ein Stenting der Koronararterien durchgeführt. 8 Tage nach der Karotisintervention erlitt dieser Patient eine akute Stentthrombose des Koronarstents. Der Patient verstarb an den Folgen eines ausgedehnten Vorderwandinfarkts.

3.4.1.3. Sonstige Ereignisse

Während 19 Interventionen kam es trotz Atropingabe zu einer behandlungsbedürftigen Hypotonie, die mit Volumengabe und Dopamin iv. gut beherrscht werden konnte, 6 Patienten entwickelten eine Bradykardie, durch Katecholamingabe konnte der Rhythmus in allen Fällen stabilisiert werden. Bei einem Patienten mit einer Asystolie über 8 Sekunden während der Vordehnung der Stenose wurde für die Fortsetzung der Intervention ein passagerer Schrittmacher angelegt.

6 Patienten waren von einem Hämatom an der Leisten-Punktionsstelle betroffen. Bei 2 Patienten war hierbei infolge eines kritischen Hb-Abfalls die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Bei den verbleibenden 4 Patienten waren keine weiteren Maßnahmen notwendig. Ein operativer Eingriff musste in keinem Fall erfolgen. Im weiteren Follow-up hatte keiner der Patienten Beschwerden im Zusammenhang mit einem Leistenhämatom.

Eine allergische Kontrastmittelreaktion mit Quincke-Ödem trat bei einem Patienten mit bisher unauffälliger Allergianamnese auf. Unter Steroid- und Antihistamin-Therapie kam es zur folgenlosen Rückbildung

Eine 81-jährige Patientin mit einer koronaren Dreifäßerkrankung mit normaler linksventrikulärer Funktion und langjähriger arterieller Hypertonie entwickelte nach der Karotisintervention eine kardiale Dekompensation im Rahmen eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns. Die Patientin konnte medikamentös konvertiert und unter den üblichen Maßnahmen kardial rekompensiert werden.

Ein 71-jähriger Patient mit einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz entwickelte nach der Intervention ein oligurisches Nierenversagen, das die zeitweise Anwendung einer Nierendialyse notwendig machte.

3.4.2. Ergebnisse des post-hospitalen Follow up

Die mittlere Nachuntersuchungszeit zum Zeitpunkt der Datenauswertung betrug 10,4 Monate (max. 29 Monate, min. 1 Monat).

Von neurologischen Ereignissen nach Entlassung war nur ein einziger Patient betroffen. Ein 69-jähriger Patient erlitt, bereits nach Hause entlassen, infolge einer Frühthrombose des Stents am 4. Tag nach der Karotisintervention einen major-stroke. Die kombinierte Medikation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel war vom Patienten zuverlässig fortgeführt worden. Er entwickelte eine komplette kontralaterale Hemiparese der oberen und unteren Extremität. Nach erneuter stationärer Aufnahme konnte duplexsonografisch ein Stentverschluss belegt werden. Für weiterführende Maßnahmen war das kritische Zeitintervall bereits überschritten. Der Patient wurde in eine neurologische Anschlussheilbehandlung überwiesen. Das neurologische Defizit besserte sich im weiteren Verlauf, der Patient blieb jedoch auf fremde Hilfe angewiesen. 6 Monate später erlitt der Patient bei bereits verschlossenem Stent erneut einen ipsilateralen apoplektischen Insult mit erneuter kompletter Parese des bereits betroffenen Beins.

Eine 66-jährige Patientin war 17 Monate nach der Karotisintervention von einer ipsilateral aufgetretenen Amaurosis betroffen. Von der betreuenden Klinik war ein gutes Langzeitergebnis des Stents in Erfahrung zu bringen.

Während des Follow-up verstarben 5 Patienten. Keiner der Todesfälle stand im Zusammenhang mit der Karotisintervention. 2 Patienten verstarben an einer kardiovasku-

lären Ursache: ein 78-jähriger Patient verstarb 8 Monate nach Intervention am plötzlichen Herztod, ein 67-jähriger Patient nach 18 Monaten an einer terminalen Herzinsuffizienz.

Von einer nicht-kardiovaskulären Todesursache waren betroffen: ein 82-jähriger Patient nach 9 Monaten mit einem septischen Multiorganversagen nach einer Pneumonie, eine 73-jährige Patienten mit einem Bronchialkarzinom nach 9 Monaten und ein 77-jähriger Patient mit einer terminalen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung nach 11 Monaten.

Ein 83-jähriger Patient erlitt 4 Monate nach der Karotisintervention einen Myokardinfarkt.

Bei 2 Patienten ergab die duplexsonografische Nachkontrolle eine relevante Rezidivstenose des Stents 13 bzw. 18 Monaten nach Erstintervention. In beiden Fällen blieb die Rezidivstenose klinisch inapparent. Einer der Patienten hatte seine Thrombozytenhemmende Medikation bereits kurz nach der Intervention nicht mehr eingenommen. Beide Rezidivstenosen konnten mit einer komplikationslosen Re-PTA beseitigt werden (siehe Abbildung 18).

Das Auftreten der neurologischen und kardiovaskulären Komplikationen in Abhängigkeit des Zeitraums nach der Karotisintervention ist grafisch in einer Ereignisfreiheitskurve nach Kaplan-Meier wiedergegeben (siehe Abb.22). Im Nachbeobachtungszeitraum von maximal 29 Monaten waren 97% der Patienten ohne Auftreten eines ipsilateralen neurologischen Ereignisses geblieben, 95,4% der Patienten blieben frei von einem kardiovaskulärem Tod, einem Myokardinfarkt oder eines ubiquitären Schlaganfalls.

Zwei Jahre nach Karotisangioplastie waren 97% der Patienten ohne einen ipsilaterales neurologisches Ereignis und 95,4% der Patienten ohne Eintreten des kombinierten Endpunkts aus vaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt oder ubiquitärem Schlaganfall. Es war kein statistischer Unterschied in den beiden Patientengruppen symptomatischer (3 Ereignisse) vs. asymptomatischer (2 Ereignisse) Karotisstenosen festzustellen (P=0.364 im X^2 -Test)

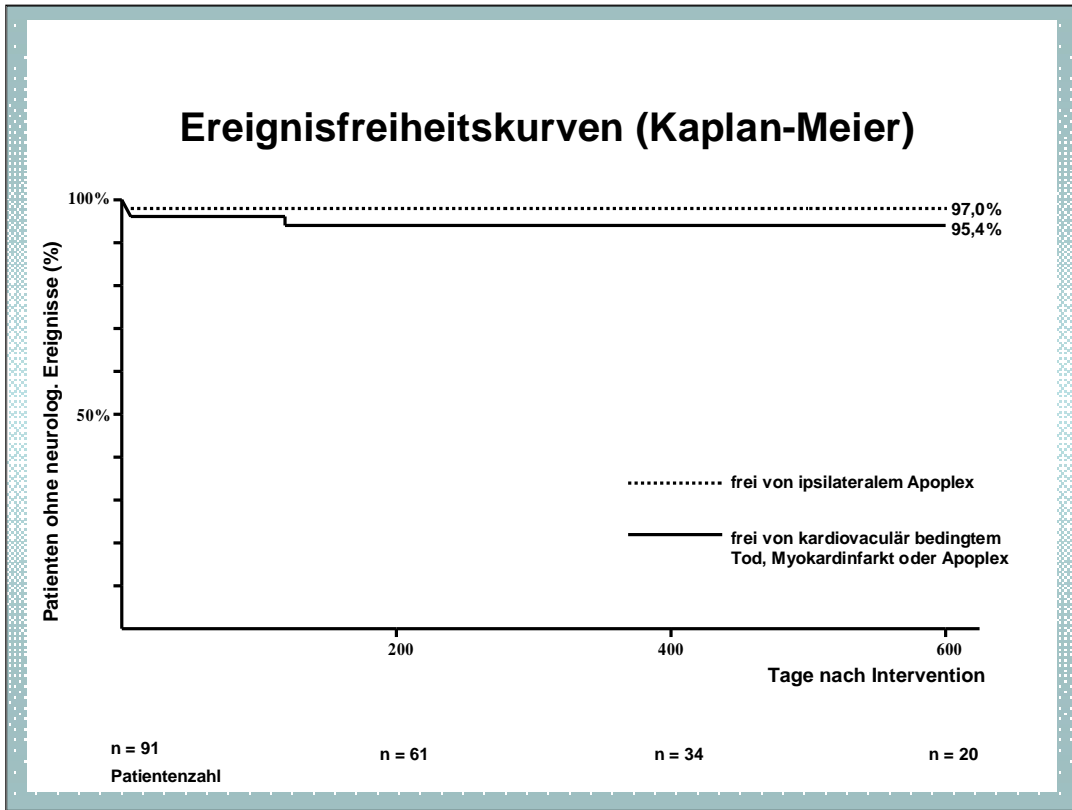


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Ereignisfreiheitskurven für Patienten ohne ipsilateralen Apoplex und Patienten ohne kombinierten Endpunkt aus Tod/ Myokardinfarkt/ Apoplex

3.5. Interventioneller Erfolg

Der interventionelle Erfolg war nicht gegeben infolge eines Todesfalls nach einem Myokardinfarkt, drei neurologischen Ereignissen innerhalb der ersten 24 Stunden und 2 Blutungskomplikationen mit dem Bedarf der Erythrozytengabe. Es resultierte insgesamt eine interventionelle Erfolgsrate von 94%.

3.6. Ergebnisse der mikroskopischen Partikelanalyse

Von 84 Interventionen wurde zytologisches Material gewonnen. In 7 Fällen war das Präparat infolge unzureichender Fixierung für die Untersuchung nicht geeignet. In 10 Fällen war im Aspirat des PercuSurge®-Systems oder in den beiden Filtersystemen kein Material auffindbar. Bis Patient Nr. 51 wurde die Partikelgröße durch die durchgeführte Eisenfärbung unterschätzt, da neben den Cholesterinpartikeln die Zellmatrix nicht ausreichend zur Darstellung kam. Diese Proben wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Ab Probe Nr. 52 wurde eine Färbung nach Giemsa durchgeführt, die durch eine exakte Darstellung der Zellmatrix erst eine genaue Größenbestimmung der Plaquepartikel erlaubte.

48 zytologische Proben wurden damit nach maximaler Größe (bestimmt wurde der maximale Durchmesser) und Anzahl der Debris-Partikel untersucht.

Die Verteilung der Partikeldurchmesser zeigt Abbildung 23.

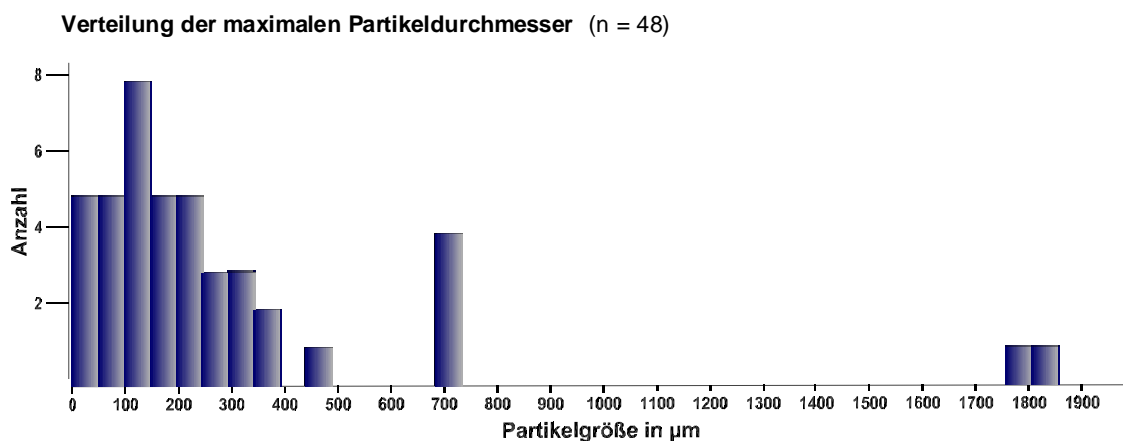


Abbildung 23: Verteilung der Partikelgröße

Die mittlere Partikelgröße betrug 290 μm (SD 390 μm , min 30 μm , max. 1850 μm)

Lediglich die maximale Partikelgröße korrelierte mit niedrigem Signifikanzniveau mit der präinterventionellen Symptomatik ($p= 0.039$). Mit der postinterventionellen Symptomatik oder anderen klinischen oder biographischen Parametern konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (siehe Abbildungen .24 und 25).

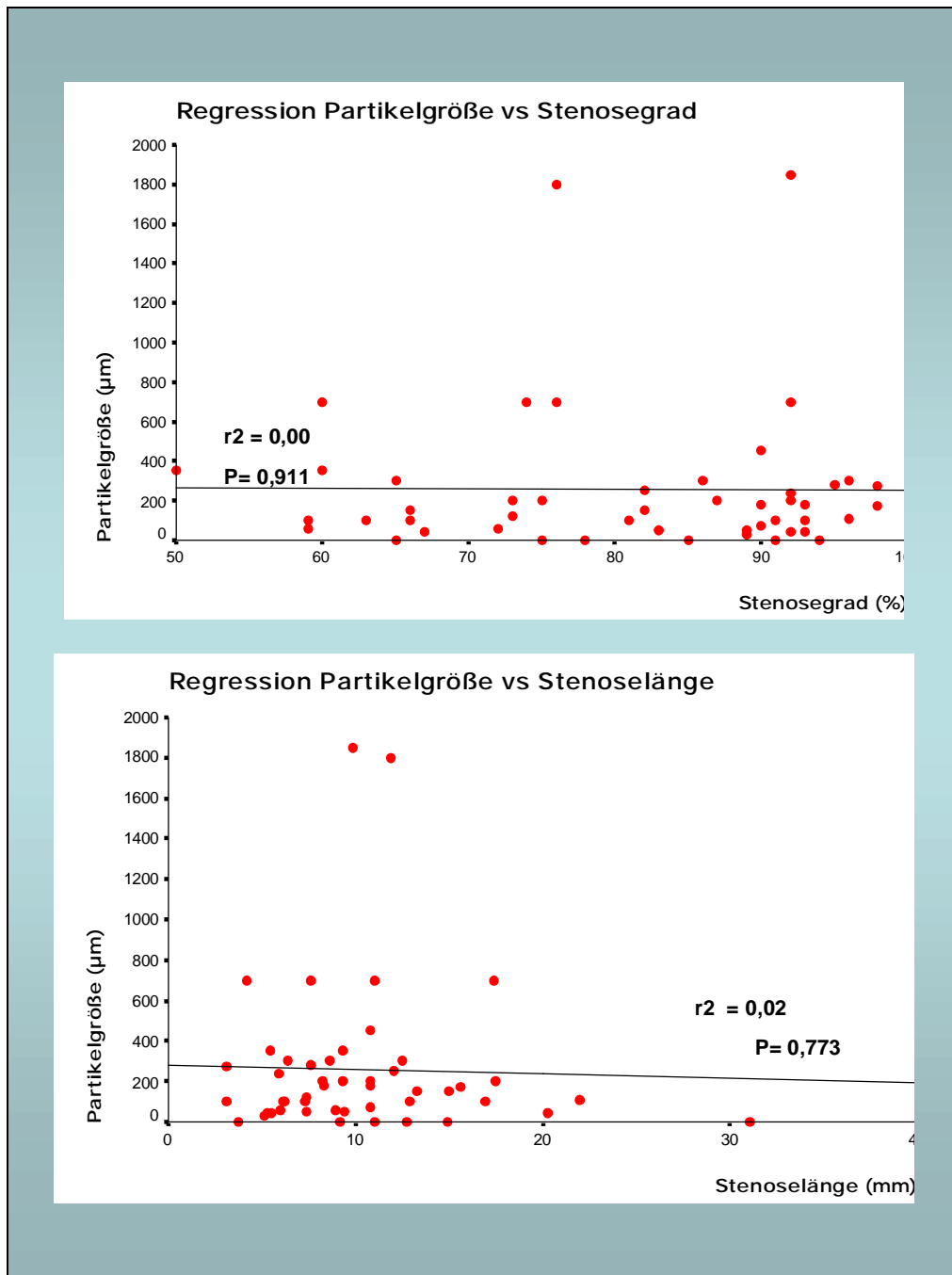
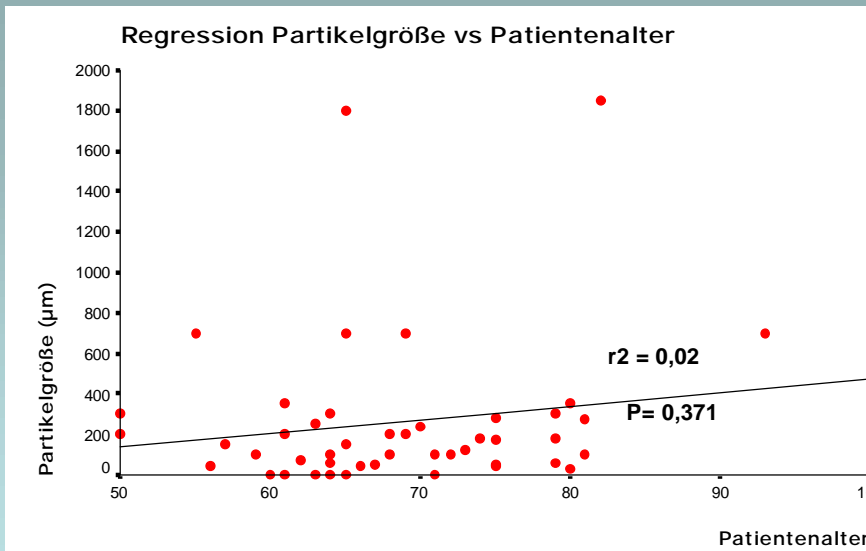


Abbildung 24: Abhängigkeit von Partikelgröße von Stenosegrad und -länge



Abhängigkeit der Partikelgröße von	Mann-Whitney-U-Test
Stenosen-Kalk	P= 0,983
Stenosen-Ulcus	P= 0,749
Geschlecht	P= 0,502
Symptomatik (präinterventionell)	P= 0,039
Neurol. Komplikation (postinterventionell)	P= 0,684
Hypertonus	P= 0,958
KHK	P = 0,159
pAVK	P= 0,607
Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl)	P= 0,060
Statintherapie	P= 0,516
Nikotin	P= 0,212
Diabetes	P= 0,873

Abbildung 25: Abhängigkeit der Partikelgröße von klinischen Parametern

In den mikroskopischen Untersuchungen ließen sich entsprechend der Stenosemorphologie verschiedene Partikelcharakteristika finden. Zu unterscheiden waren überwiegend kalkhaltige (Abb. 26) und kalkfreie Partikel (Abb. 27). In der Mehrzahl der Fälle ließ sich eine gemischte Morphologie aus zellfreier Matrix, Fibroblastenverbänden, Schaumzellen und Kalkanteilen nachweisen. Der Cholesteringehalt war zumeist nur an den Lücken nach Herauslösung des Cholesterins durch das Fixierungsverfahren zu erkennen. Selten waren auch eingeschlossene Cholesterinkristalle erkennbar (siehe Abbildung 28).

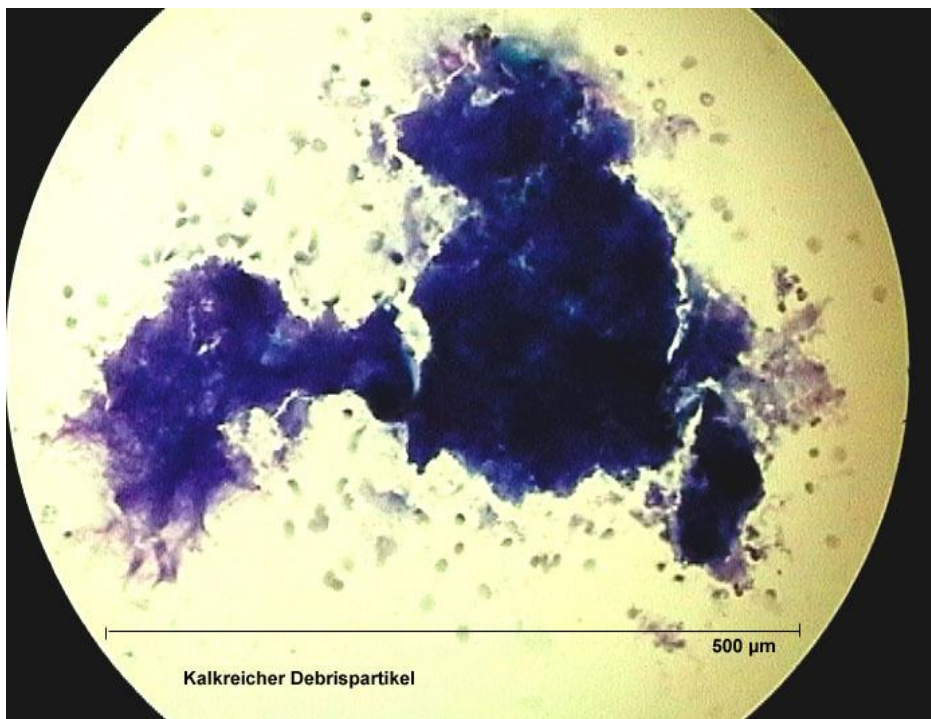


Abbildung 26: Kalkreicher Debrispartikel, Größe 500 µm

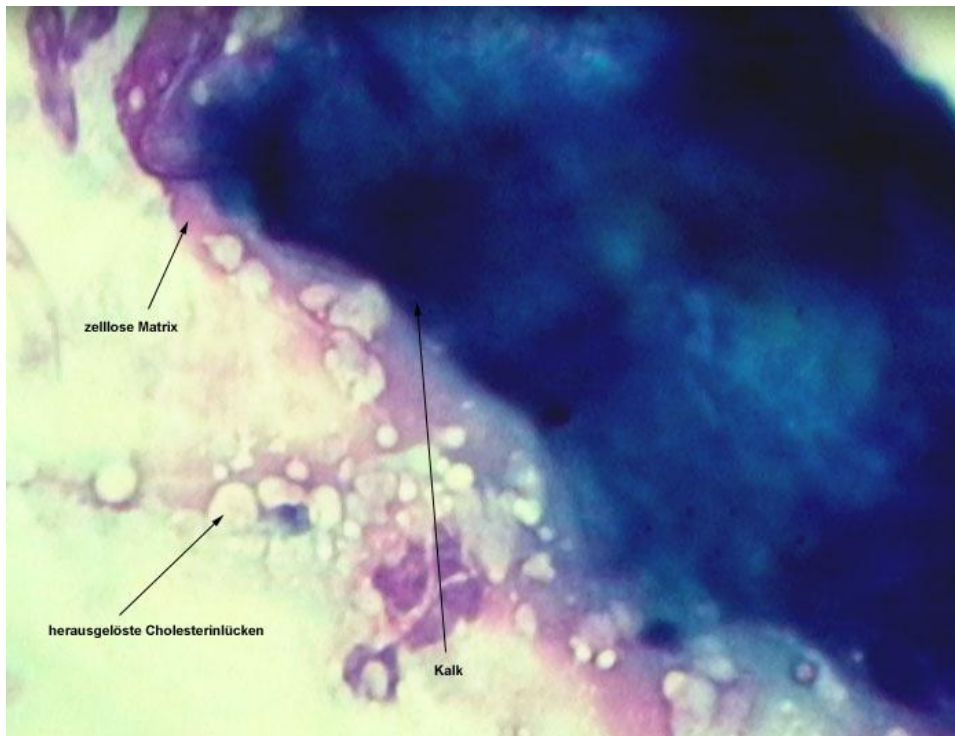


Abbildung 27: Ausschnitt einer gemischten Plaque, Cholesterin nach Fixierung aus dem Präparat herausgelöst

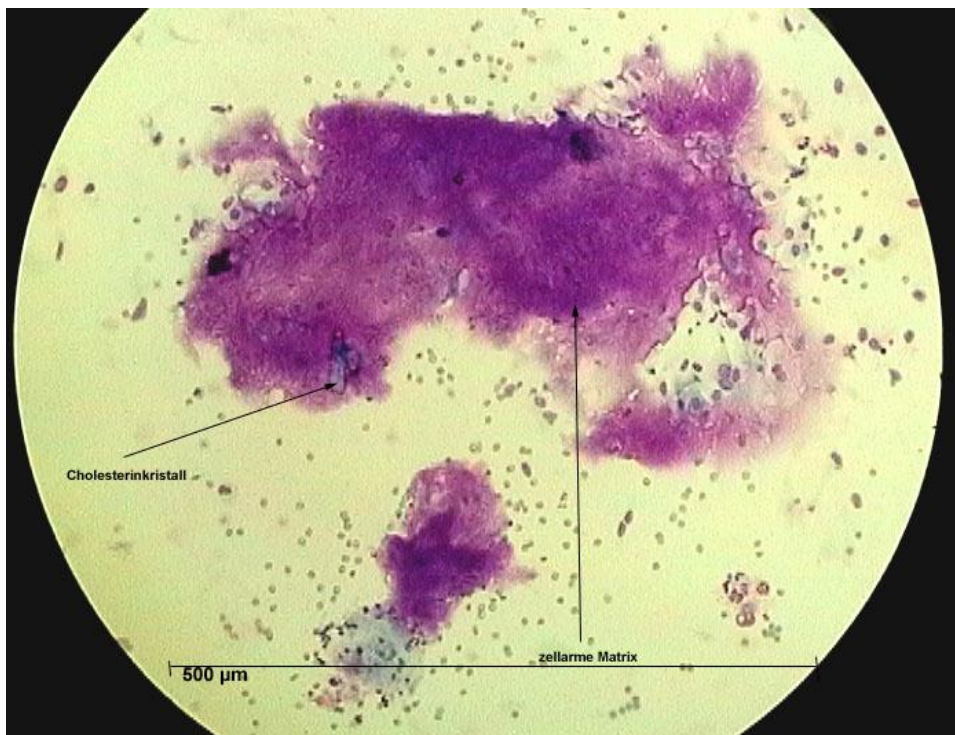


Abbildung 28: Kalkfreier Plaque-Partikel mit erhaltenem Cholesterinkristall

4. Diskussion

4.1. Datenvergleich mit der Literatur

Die Ergebnisse unserer monozentrischen Studie stimmen gut mit den in der Literatur publizierten Daten überein. Wholey et al. stellten im Juni 2003 auf dem Kongress „Advanced Endovaskular Therapies“ in New York das 5. Update eines seit 1997 weltweit in 53 Zentren geführten Stentregisters vor⁽⁵¹⁾. Bei 12392 behandelten Patienten mit einem Anteil von symptomatischen Patienten von 43% betrug der angiografische Erfolg 98.8%. Die 30-Tages-Komplikationsrate wurde für minor-strokes mit 2.1%, für major-strokes mit 1.2%, die Mortalität mit 0.65% angegeben. Die Gesamtkomplikationsrate mit dem kombinierten Endpunkt aus den einzelnen Komplikationen betrug 4.76%.

In unserer Untersuchungsserie konnte ebenfalls eine angiografische Erfolgsrate von 99% erzielt werden. Die Rate an schweren Komplikationen (minor-stroke 2%, major-stroke 1%, Mortalität 2%) lag mit gesamt 5% im Bereich der Registerdaten und wurden in dieser Größenordnung auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet^(2, 32, 35, 38, 46, 51).

4.2. Auswahl der Stents

Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung waren auf dem deutschen Markt für die Stentangioplastie der A. carotis im Wesentlichen zwei Stentsysteme erhältlich: der ballonexpandierbare Palmaz-Schatz-Stent und der selbstexpandierende Wallstent. Weltweit wurde zu diesem Zeitpunkt der Palmaz-Stent mit 54%, gegenüber 40% Wallstents⁽⁵²⁾ häufiger implantiert. Bereits 1997 wurde durch Mathur et al.⁽²⁷⁾, Johnson et al.⁽²⁰⁾ und Wholey⁽⁵⁵⁾ von extern verursachten Deformierungen der implantierten Palmaz-Stents in der Größenordnung von bis zu 16% berichtet. Obgleich diese Rate in anderen Berichten⁽⁵³⁾ nicht in diesem Ausmaß bestätigt wurde, bevorzugten wir initial die selbstexpandierenden Wallstents. Auch im internationalen Vergleich⁽⁵⁴⁾ gewann der Wallstent zunehmend an Bedeutung, im Jahre 2000 überstieg der Einsatz erstmals den des Palmaz-Stents mit 57% vs. 33%. 1999 erfolgte in den USA die Markteinführung der Nitinolstents mit der besonderen Eigenschaft des Materials, bei Körpertemperatur eine vorgegebene Form anzunehmen. Die radiale Expansion ist erst Stunden, gelegentlich erst Tage nach der Intervention vollständig abgeschlossen, so dass in diesem Zeitraum nach erfolgtem Stenting noch mit einer Lumenzunahme des Stents gerechnet werden

kann. Zudem eignen sich Nitinolstents durch die hohe Flexibilität und die hohe Knickresistenz insbesondere für stark angulierte Gefäßabgänge oder elongierte Gefäße. Anfang 2001 wurden Nitinolstents (S.M.A.R.T-Stent und AccuLink-Stent) bei unseren Stentinterventionen in zunehmendem Maße eingesetzt.

Nahezu alle Stents (89%) wurden von der A. carotis interna die Bifurkation überdeckend und in die A. carotis communis reichend implantiert, der Abgang der A. carotis externa wurde damit „überstentet“. Die Perfusion der A. carotis externa bleibt auch im Langzeitverlauf erhalten⁽⁵⁶⁾. Lediglich ein Patient war während der Intervention von einem akuten Verschluss der A. carotis externa betroffen, der problemlos durch eine Balldilatation wieder eröffnet werden konnte.

Die technische Entwicklung der Stents ist rasant. Von Neuerungen wie covered-Stents und drug-eluting-Stents, die in der endovaskulären Therapie von Koronar- und peripheren Arterien bereits eingesetzt werden, sind weitere Fortschritte auch beim Stenting der Halsgefäße zu erwarten.

4.3. Effizienz der Protektionssysteme

Gefürchtete Komplikationen der Karotisangioplastie sind arterio-arterielle Embolien im Rahmen der Manipulation an der Stenose selbst. Obwohl Untersuchungen von Diffusionsgewichteten Kernspintomogrammen nach Karotisintervention zeigen, dass nur eine Minderzahl der Embolien zu klinisch relevanten neurologischen Komplikationen führen, konnten Ackerstaff et al.⁽¹⁾ und Jansen et al.⁽¹⁹⁾ mittels transkranieller Bestimmung der Embolieanzahl einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Embolie-Partikel und der neurologischen Komplikationsrate aufzeigen. Eine Verminderung der Embolierate während der Karotisintervention ist daher für ein komplikationsfreies Outcome wesentlich.

Die Bemühungen, prädiktive Merkmale an Patienten oder der Stenosemorphologie für das Auftreten von neurologischen Komplikationen zu finden, führen in der Literatur zu widersprüchlichen Ergebnissen. Aus den Registerdaten⁽⁵¹⁾ ist für symptomatische Patienten mit 4.95% ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Eintreffen eines kombinierten Endpunkts zu entnehmen, als für asymptomatische Patienten (2.95%). Roubin et al.⁽³⁷⁾ konnten allein Alter und Hochdruckerkrankung als unabhängigen Risikofaktor ermitteln.

In unserer Studie konnten keine eindeutigen biographische oder klinische Risikoprädiktoren für das Auftreten von periinterventionellen Komplikationen gefunden werden. Lediglich für die Partikelgröße des in den Protektionssystemen aufgefangenen Plaquesmaterials ließ sich für Patienten mit symptomatischer Karotisstenose ein positiver Zusammenhang nachweisen. Allerdings blieb dies ohne Aussagekraft für den Erfolg der Intervention.

Bisher lässt sich weder aus den eigenen Daten noch aus der Literatur ein negatives Interventionsoutcome für den Patienten eindeutig prognostizieren. Eine Beschränkung des Einsatzes der Protektionssysteme auf bestimmte Patientensubgruppen ist daher aus der bisherigen Datenlage nicht zu empfehlen. Der regelhafte Einsatz von Protektionssystemen im Rahmen der Stentangioplastie scheint vielmehr das Embolierisiko zu minimieren⁽⁵¹⁾. Bei 10693 analysierten Interventionen ergab sich unter der Verwendung eines Neuroprotektionssystems eine Komplikationsrate (Tod und Schlaganfall) von 2.27% gegen über 5.29% bei den ungeschützten Prozeduren. Ebenfalls in diese Richtung deutet eine Metaanalyse von 26 single-study-Berichten von Kastrup et al.⁽²¹⁾.

4.4. Vor- und Nachteile der Protektionssysteme

Die derzeit verwendeten Neuroprotektionssysteme weisen durch ihr Funktionsprinzip unterschiedliche Vor- und Nachteile auf. Naturgemäß wird die Prozeduredauer durch die Verwendung von Protektionssystemen verlängert.

Das bei uns in den frühen Stent-Serien verwendete PercuSurge-Systems hat gegenüber den Filtersystemen den Vorteil eines geringeren „crossing-profile“ und begünstigt damit die Passage von höchstgradigen Stenosen auch in geschlängelten Gefäßverläufen und reduziert die Quote der erforderlichen Vordilatationen. Nachteilig wirkt sich während der Intervention der fehlende Blutfluss in der A. carotis interna aus. Dies wird zum einen von einem geringen Teil der Patienten nicht toleriert, in unserer Serie waren dies 2 Patienten (7,7%), führt aber in der Regel nur bei Patienten mit ipsilateraler Dominanz der zerebralen Blutversorgung zu Problemen. Zum anderen ist eine angiografische Darstellung der Stenose während der Stentplatzierung nicht mehr möglich. Zudem ist eine Embolisierung der Plaquepartikel in die A. carotis externa möglich, die mehrere Anastomosen zu den intrazerebralen Arterien aufweist und damit zerebrale Embolien theoretisch ermöglicht.

Wesentlicher Vorteil der Filtersysteme ist der kontinuierliche Blutfluss in der A.carotis interna, womit sich die Toleranz der Patienten verbessert. Die Möglichkeit der wiederholten Angiogramme während der Stentimplantation erlaubt eine noch exaktere Platzierung des Stents. Ein Bauart-bedingter Nachteil ist die nicht zu unterbindende Passage von Partikeln kleiner als 100µm, die sich in tierexperimentellen Studien als ausreichend groß für eine zerebrale Infarzierung erwiesen hatten⁽³⁴⁾. Zudem erwähnt werden müssen die mögliche Filterthrombosierung oder Teilthrombosierung, die zum low-flow-Phänomen führen und insbesondere bei unzureichender Antikoagulation in nicht unerheblichem Ausmaß auftreten können⁽⁵⁾. Relevante Flow-Verminderungen traten in unserer Studie nicht auf. In der Regel weisen die Filter-Systeme größere Profile auf. Die Hersteller konnten aber in zweiten und dritten Fertigungsgenerationen die Diameter der Systeme bereits verringern und es ist mit weiteren Fortschritten auf technischer Seite zu rechnen.

Eine Alternative stellen Systeme zur Flowumkehr in der A.carotis interna dar.. Kommerzell angeboten wird das Parodi-Protektionssystem der Fa. Cormedics Medizintechnik GmbH. Es bietet den Vorteil, dass die noch ungeschützte Stenose-Passage mit dem Protektionssystem selbst entfällt. Während der Intervention besteht durch eine proximale Ballon-Okklusion der A.carotis communis und A. carotis externa ein reverser Fluss von der A. carotis communis und interna in die Katheterschleuse. Der reverse Blutfluss mit potentiellm Debrismaterial aus der A. carotis interna wird über den Katheter nach Passage eines Filters über die V. femoralis wieder in das venöse System geleitet. Damit ist es möglich, Partikel jeder Größe an einer zerebralen Embolisierung zu hindern. Kleine Partikel gelangen nach Passage des Filters zwar in das venöse System, werden aber im Lungenkreislauf ohne Nachteil für den Patienten absorbiert. Gemeinsam mit den okkludierenden Systemen haben Flow-reversal-Systeme den Nachteil der gelegentlichen Intoleranz der Patienten und der, während der Intervention nur eingeschränkten Möglichkeit der angiografischen Kontrolle. Zudem sind für deren Verwendung größere 10F-Einführschleusen mit einem potentiell höheren Komplikationsrisiko an der Punktionsstelle notwendig.

Eine ähnliche Entwicklung stellt das Protektionssystem MoMa® der Fa. Invatec dar. Analog zu den Flow-reversal-Systemen wird die A. carotis communis und die A. carotis externa während der Intervention verschlossen, um Embolien zu verhindern. Die Karotisintervention wird während des Blutstopps durch einen Arbeitskanal durch den geblockten proximalen Ballon durchgeführt. Über diesen lässt sich nach Intervention entstandenes Plaquematerial vor Deflation der Ballone absaugen.

Beide proximal okkludierenden Systeme wurden in unserer Studie nicht verwendet.

4.5. Vergleich mit chirurgischen Verfahren

Der Einsatz der Stentangioplastie in der Behandlung der Karotisstenose ist aufgrund des gering-invasiven Charakters weltweit exponentiell zunehmend. Da für die Karotisstenose mit der chirurgischen Desobliteration seit Jahrzehnten ein bereits in mehreren randomisierten Studien^(9, 11, 33) überprüfbares Verfahren zur Verfügung steht, wird in der Literatur kaum ein anderes endovaskuläres Therapieverfahren in gleicher Weise kontrovers diskutiert.

Der nicht-randomisierte Vergleich der Stentangioplastie mit und ohne Protektionssystemen in zahlreichen single-center-Studien^(7, 16, 18, 24, 25, 40) zeigen der NASCET-Studie zumindest vergleichbare Ergebnisse. Kaum vergleichbar war in diesen Studien das Patientenkollektiv, da in der NASCET-Studie eine Vielzahl an möglichen Begleiterkrankungen zum Ausschluss des Patienten führte, während die Patienten der Stentangioplastie-Studien häufig aus Patienten mit hohem Risikoprofil bestanden, die oftmals von der Chirurgie wegen schwerer Vorerkrankungen oder Voroperationen/ Bestrahlungen am Zielgefäß abgelehnt worden waren.

Mit der CAVATAS-Studie⁽¹⁰⁾ lag 2001 erstmals ein randomisierter Vergleich der Karotisangioplastie mit der Chirurgie vor. Die 30-Tages-Rate für Apoplex und Tod war in beiden Gruppen mit 10% Angioplastie vs. 9,9% Chirurgie vergleichbar. Einerseits war eine gegenüber der NASCET-Studie erhöhte Komplikationsrate des chirurgischen Verfahrens (NASCET 5.8%) augenfällig. Dies war offensichtlich bedingt durch weniger strenge Einschlusskriterien für Patienten und teilnehmenden Zentren bzw. Operateure. Andererseits ist auch die Komplikationsrate der Angioplastiegruppe nicht mehr mit heutigen Ergebnissen der Stent-Angioplastie vergleichbar, da Karotisstenosen erst während der bereits laufenden Randomisierung in nur 23% der Fälle zum Einsatz kamen. Die hohe Rezidivstenose-Rate in der Angioplastiegruppe dieser Studie ist auf diesen Umstand zurückzuführen. Zerebrale Protektionssysteme waren in dieser Studie überhaupt nicht verfügbar.

Besonders hohe Komplikationsraten treten bei der Endarteriektomie bei gleichzeitig notwendiger koronarer Bypassoperation oder bei Vorhandensein eines kontralateralen Karotisverschlusses auf. Eine Metaanalyse aus 56 Veröffentlichungen⁽³¹⁾ ergab für die simultane Bypass-Operation eine Apoplexhäufigkeit von 6.2%, eine Myokardinfarktrate von 4.7% und eine Mortalitätsrate von 5.6% (Gesamtrisiko 16.5%), unabhängig davon, ob der Eingriff in einer ein- oder zweizeitigen Operation durchgeführt wurde. Angaben in der Literatur über Stentangioplastien vor einer notwendigen koronaren Bypass-Operation sind bisher nur als Einzelfallberichte vorliegend^(17, 23, 47). Koronarinterventionen in gleicher Sitzung waren in unserer Patientenserie ausnahmslos ohne Komplikationen durchführbar.

Aus Subgruppenanalysen der NASCET-Studie ist bekannt, dass das Operationsrisiko bei Karotis-TEA bei gleichzeitig vorliegendem kontralateralem Karotisverschluß 14.3% beträgt⁽¹²⁾. Mericle et al.⁽²⁹⁾ berichteten von der Durchführung einer Karotisangioplastie an 23 Patienten mit kontralateralem Karotisverschluß mit einer periinterventioneller Apoplex- und Todesrate von 0%. In unserer Patientenuntergruppe von 7 Patienten mit kontralateralem Verschluß trat ebenfalls bei keinem ein neurologisches oder vaskuläres Ereignis ein.

Die 30 Tages Ergebnisse der SAPPHIRE-Studie, die die Stentangioplastie unter Verwendung eines Protektionssystems mit der chirurgischen Desobliteration solcher Hoch-Risiko-Patienten vergleicht, wurden mittlerweile auf der Jahressitzung des American College of Cardiology 2002 in Chicago, die 1-Jahres Ergebnisse auf dem Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003 in Washington, DC vorgestellt und wurden kürzlich auch schriftlich publiziert⁽⁵⁷⁾. Erstmals zeigte sich im randomisierten Vergleich in der 30-Tages-Rate von Tod, Apoplex und Myokardinfarkt ein deutlicher Vorteil der geschützten Stentangioplastie mit 5.8% gegenüber der Karotis-TEA mit 12.6%. Dieser Vorteil war auch noch nach einem Jahr nachweisbar. Die Rate an ipsilateralen major strokes war unter Stent-Therapie 0% vs. 3.3% unter chirurgischer Desobliteration ($p = 0.03$), ebenso ergab sich ein deutlicher Vorteil bezüglich der Komplikation Myokardinfarkt (2.5% vs 7,9%, $p = 0.04$) und Halsnervenverletzungen (0% vs 4.6%, $p = 0,006$). Obwohl sich bezüglich Tod und Schlaganfällen jeglicher Lokalisation und Schwere kein Unterschied zwischen beiden Methoden ergab, war die Stentangioplastie auch noch bezüglich des kumulativen Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Nervenverletzung der TEA mit 11.9% vs. 19.9% innerhalb des ersten Jahres überlegen ($p = 0,048$).

Bemerkenswert war auch in dieser Studie die gegenüber der NASCET-Studie deutlich erhöhte Komplikationsrate der chirurgisch randomisierten Patienten, die die unterschiedlichen Patientenkollektive in diesen beiden Studien unterstreicht. Vergleichbare Ergebnisse der geschützten Stentangioplastie bei Hochrisiko-Patienten brachte eine weitere single-arm-Studie (ARCHEr)⁽⁵⁰⁾, die von Wholey auf der Jahressitzung 2003 des ACC präsentiert wurde. Die 30-Tagesrate für Tod und Apoplex unter der geschützten Stentangioplastie betrug 6.6%, von Tod, Apoplex und Myokardinfarkt 7.7%. Lokale Komplikationen wie Gesichtsnervenverletzung (7,6%), Wundhämatome (5.5%) und Wundinfektionen (3.4%), wie sie in der NASCET-Studie berichtet wurden, kommen naturgemäß bei der Stentangioplastie nicht vor.

Die bisher vorliegenden Daten lassen die Stentangioplastie als ein geeignetes Verfahren in der Behandlung der Karotisstenosen bei Hochrisiko-Patienten erscheinen. Für Patienten mit niedrigem Risikoprofil liegen derzeit noch keine Daten aus randomisierten Studien vor, so dass diese Frage für dieses Patientenkollektiv bisher nicht schlüssig beantwortet werden kann. Die Frage „Chirurgie oder Katheter“ wird derzeit in mehreren groß angelegten, randomisierten, internationalen und nationalen Vergleichsstudien (CARESS, CREST, ICSS-CAVATAS II, ESPACE, SPACE) untersucht. Es muss dabei bedacht werden, dass die Sanierung der Karotisstenose, gleich mit welchem Verfahren, nur unter der Voraussetzung einer ausreichend niedrigen periprozeduralen Komplikationsrate von unter 6% bei symptomatischen und unter 3% bei asymptomatischen Patienten, entsprechend den Empfehlungen der AHA⁽⁴⁸⁾, einen Vorteil gegenüber der reinmedikamentösen Therapie erwarten lässt.

4.6. Lernkurve

Die Ergebnisse der Karotisangioplastie sind in neben den technischen Gegebenheiten in starkem Maße von der Erfahrung des Interventionalisten, bzw. des durchführenden Zentrums abhängig. Zentren mit einem bisherigen Interventionsaufkommen von unter 50 Angioplastien waren in den Registerdaten von Wholey⁽⁵¹⁾ von einer Komplikationsrate (Tod und Apoplex) von 10.1% betroffen. Nach über 100 durchgeführten Interventionen sank die Komplikationsrate bereits unter 6%, bei über 300 Interventionen auf nahezu 4%⁽⁴⁹⁾ (siehe Abb. 28).

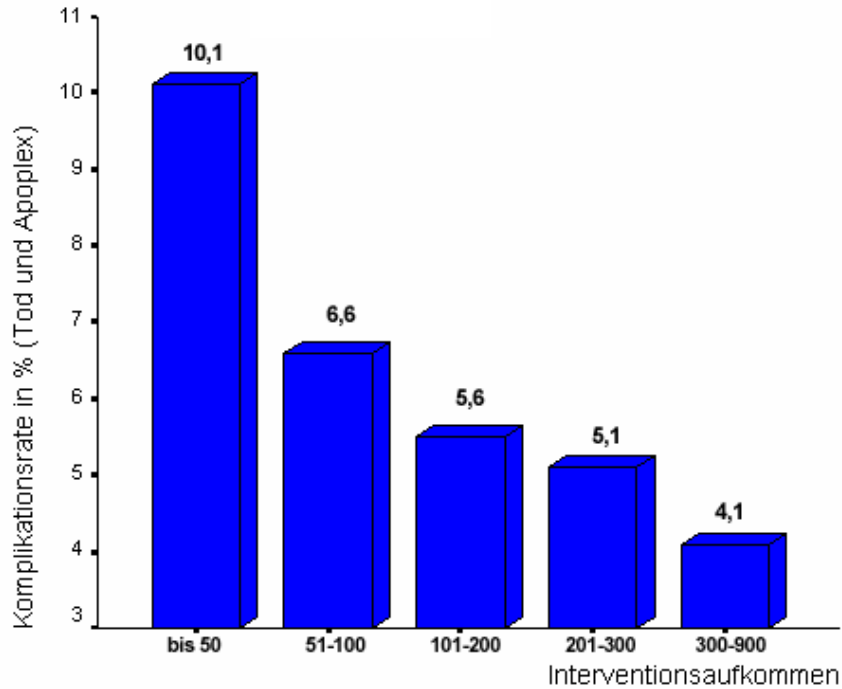


Abbildung 29: Lernkurve: Komplikationsrate in Abhängigkeit des bisherigen Interventionsaufkommen
 aus Wholey M, MD: "Overview Of Carotid Intervention" at Meeting Cardiovascular Revascularization Therapy, CRT 2002, February 6-8, 2002

Diesen Trend konnten wir in unserer Untersuchungsreihe ebenfalls nachvollziehen. Eine Zwischenauswertung nach 50 Interventionen hatte eine Komplikationsrate (Tod und Apoplex) von 8% ergeben, wohingegen die Komplikationsrate der folgenden 50 Untersuchungen bei 1% geblieben ist.

4.7. Langzeit-Ergebnisse

Hauptpunkt der Kritik am intravaskulären Verfahren ist das Fehlen ausreichender, insbesondere randomisierter Daten über Langzeitergebnisse nach Stentimplantation sowohl im Hinblick auf die Rezidivstenoserate, als auch im Hinblick auf die Ereignisfreiheit von neurologischen Ereignissen. Naturgemäß ist der Langzeitverlauf der Stentangioplastie als noch sehr junges Verfahren im Gegensatz zum chirurgischen Verfahren nicht in gleicher Weise dokumentiert. Im bereits zitierten, internationalen Register⁽⁵¹⁾ werden aber bereits Langzeitverläufe bis 7 Jahre überblickt. Die Rezidivstenoserate betrug bei erfassten 9419 Patienten nach 12 Monaten 2.7%, nach 48 Monaten 5.6%. Ein ipsilaterales neurologisches Ereignis war nach 12 Monaten bei 1.2%, nach 48 Monaten bei 4.5% aufgetreten. Aus Single-Center-Berichten^(13, 22, 55) mit Verlaufsdauern bis maximal 68 Monaten wurde die Rezidivstenoserate innerhalb von 3 bis 5 Jahren mit 4.7 bis 8 % , die Rate an ipsilateralen neurologischen Ereignissen mit 5 bis 8% angegeben. Die Rezidivstenoserate nach Endarteriektomie betrug in verschiedenen Studien^(6, 8, 28, 36, 43, 58) zwischen 8 und 18%, die ipsilaterale Apoplexrate nach 5 Jahren 13% in der NASCET-Studie⁽³³⁾. Im nicht randomisierten Vergleich scheint damit die Stentangioplastie im Langzeitverlauf eine dem chirurgischen Verfahren möglicherweise gleichwertige Methode zu sein, exakte Daten aus randomisierten Studien dazu sind zwingend zu fordern.

Die Ergebnisse der Langzeitdaten der bereits angelaufenen kontrollierten, randomisierten Studien (CREST, ICSS -CAVATAS II, SPACE) sind erst in einigen Jahren zu erwarten.

4.8. Limitationen

Limitation unserer Arbeit ist das Fehlen einer Kontrollgruppe sowohl in Hinsicht auf eine Patientengruppe mit Stentintervention ohne Verwendung eines zerebralen Protektionsfilters, als auch im Hinblick auf eine chirurgisch behandelte Patientenpopulation. Somit ist ein Vergleich der Ergebnisse der zerebralen Protektion nur mit Daten der Literatur möglich. Dieser Vergleich ist erschwert, da die erhobenen Parameter und Endpunkte der einzelnen Studien stark variieren und die unterschiedlichen Zeitrahmen insbesondere der Langzeit-Follow-up-Untersuchung einen direkten Vergleich der Komplikationen nicht oder nur nach Extrapolation der Ergebnisse erlauben. Zudem sind die untersuchten Patientenkollektive der einzelnen randomisierten und nicht-randomisierten Studien sehr inhomogen, die vorliegenden Ergebnisse damit nur teilweise oder nicht direkt auf unsere Studie übertragbar.

Ein zusätzliches Problem unsere Untersuchungsserie ist die kleine Patientenzahl, die mögliche statistische Zusammenhänge nicht oder noch nicht erkennen lassen könnte. Ein drittes Problem teilen wir mit einer Vielzahl von Studien. Die technische Entwicklung auf dem Gebiet der Stentangioplastie schritt die vergangenen Jahre rasant voran, ein Ende dieser Entwicklung ist nicht abzusehen. Während unserer Untersuchungsserie wurden neu entwickelte Stents mit innovativen Materialeigenschaften eingeführt und unterschiedliche Protektionssysteme wurden von der Industrie zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse stellen eine Kohortenbeobachtung unter sich verbessernden Untersuchungsbedingungen dar, die in der Gesamtheit die heutigen Möglichkeiten der Stentangioplastie nicht widerspiegeln. So ergab auch die erste, im Jahr 2001 publizierte, randomisierte Vergleichstudie CAVATAS⁽¹⁰⁾ den technischen Stand der Karotisangioplastie zwischen 1992 und 1997 wieder, in der nur zu 25% der Fälle ein Stent implantiert wurde und zerebrale Protektionssysteme überhaupt nicht zur Verfügung standen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Etwa ein Drittel aller Schlaganfälle sind auf Stenosierungen der hirnversorgenden Arterien zurückzuführen. Die Wirksamkeit in der Schlaganfallsprävention durch eine chirurgische Desobliteration ist seit den 90er Jahren in verschiedenen Studien ^(9, 11, 33) belegt. Die perkutane Ballondilatation mit Stentversorgung einer Karotisstenose wird alternativ in zunehmendem Maße durchgeführt und befindet sich derzeit in der Phase der klinischen Evaluierung.

Wir untersuchten die Ergebnisse von 100 konsekutiven Stent-Angioplastien unter Verwendung verschiedener zerebraler Protektionssysteme unter folgenden Fragestellungen:

1. Erfolgsrate der Stentangioplastie im Hinblick auf die Reduktion des Stenosegrades
2. Erfolgsrate der Stentangioplastie im Hinblick auf die Freiheit von apoplektischen Ereignissen und Tod im Kurz- und Langzeitverlauf
3. Validierung klinischer und biografischer Parameter für die mögliche Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens von interventionsbedingten Komplikationen.
4. Beschreibung von Protektionssystemen. Histologische und statistische Aufarbeitung der gewonnenen Plaque-Partikel. Validierung klinischer und biografischer Parameter für die Detektion von großen Partikeln, die als Surrogat für interventionsbedingte Komplikationen stehen.

Patienten und Methodik

Im Zeitraum von November 1999 bis August 2002 wurden an 91 konsekutiven Patienten 100 Karotisinterventionen durchgeführt. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$ (Bestimmung nach NASCET-Trial) und asymptomatische Patienten mit zusätzlich deutlicher Progression des Stenosegrades in den letzten Verlaufsuntersuchungen. Alle Patienten wurden bereits vor der Intervention mit ASS und Clopidogrel vorbehandelt. Nach der Intervention erhielten sie Clopidogrel für 4 Wochen und ASS lebenslang.

Verwendet wurden selbstexpandierende Stents (WallstentTM – Fa. Boston Scientific, SMARTTM-Stent – Fa. Cordis, Akku-LinkTM - Stent – Fa. Guidant). Bei den Protektionssystemen wurde ein okkludierendes Ballon-System (PercuSurgeTM - Fa. Medtronic AVE) und zwei nicht-okkludierende Filtersysteme (NeuroShieldTM – Fa. MedNova Inc.; TRAPTM – Fa. Microvena/EV3) eingesetzt. Die Größe der mit den Protektionssystemen gewonnenen Plaqueteilchen wurde mikroskopisch bestimmt.

Alle erfassten biografischen und klinischen Parameter wurden mittels der Statistik-Software SPSS™ (Fa. Science Software, Chicago, Illinois, USA) statistisch ausgewertet.

Der Langzeitverlauf der Patienten wurde mit einer standardisierten Telefonbefragung nach 30 Tagen, 3 Monaten und nachfolgend jährlich dokumentiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 10,4 (1–29) Monate.

Ergebnisse

69 männliche und 22 weibliche Patienten wurden therapiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 Jahre (44-93 Jahre). 37% der Patienten hatten eine symptomatische, 63% eine asymptomatische Karotisstenose. Bei 21% der Patienten lag zusätzlich eine hochgradige Stenose oder Verschluss der kontralateralen A. carotis vor. Die Patienten litten überwiegend an einer oder mehreren Begleiterkrankungen:

79% koronare Herzkrankheit, 90% arterielle Hypertonie, 34% Diabetes mellitus, 76% Hyperlipidämie.

Der mittlere Stenosegrad betrug vor der Intervention 78% (± 15), nach der Intervention 9% (± 11). Bei 95 Interventionen wurde ein Stent implantiert. Der angiographische Erfolg (Reststenose $< 30\%$) betrug 99%, der interventionelle Erfolg (kein Todesfall, Myokardinfarkt, neurologisches Ereignis, Blutungskomplikation während der Hospitalphase) 94%. Bei 98 Interventionen wurde ein zerebrales Embolieprotektionssystem eingesetzt (26 x PercuSurge™, 12 x NeuroShield™, 60 x TRAP™).

Unmittelbar während der Intervention kam es bei 4 Patienten zu einer passageren neurologischen Beeinträchtigung (2 x TIA, 2 x PRIND). 2 Patienten erlitten einen minor stroke, waren nach 30 Tagen aber ohne wesentliche neurologische Beeinträchtigung. In der Post-Hospital-Phase erlitt ein Patient einen major stroke mit einer kompletten Hemiparese (4.Tag nach Intervention). 2 Patienten verstarben 2 bzw. 8 Tage nach der Intervention im Rahmen eines Myokardinfarkts. Bei 2 Patienten trat nach 13 bzw. 18 Monaten eine relevante Rezidivstenose auf, die erneut dilatiert wurde.

Keine der untersuchten biografischen oder klinischen Parameter hatten einen prädiktiven Wert für das Auftreten von Komplikationen während oder nach der Karotisintervention.

Der mittlere Durchmesser der jeweils größten, in den Protektionssystemen gefundenen Partikel betrug 290 μm (30 - 1850 μm). Allein bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose fanden sich in den Embolieprotektionssystemen signifikant größere Partikel als bei asymptomatischen Patienten ($p = 0.039$).

Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass die geschützte Stentangioplastie hochgradiger Karotisstenosen in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls auch bei einem Hochrisiko-Patientenkollektiv eine sicher durchführbare und wirksame Methode ist. Die Ergebnisse scheinen in Zusammenschau mit den Daten der Literatur der bisher als Goldstandard etablierten Endarteriektomie zumindest gleichwertig. Die Methode wird von den Patienten wegen ihres geringen invasiven Charakters und der kurzen stationären Verweildauer gut angenommen.

Neben den bisher anerkannten Indikationen für die Karotis-Stentangioplastie (Rezidivstenose nach OP, schwierigem Operationssitus bei hoher Karotidgabel, Stenosen nach Strahlentherapie oder Voroperationen im zervikalen Bereich, kontralateraler Karotisverschuß) scheinen sich weitere Indikationen mit hoher Evidenz zu etablieren, insbesondere das Stenting bei Patienten mit hohem Operationsrisiko, z.B. einer schweren koronaren Herzerkrankung oder vor geplanter koronarer Bypass- oder Herzklappen-Operation. Weitere mögliche Indikationen werden in bereits angelaufenen randomisierten Studien überprüft. Neben deren unerlässlichen Aussagekraft über die Evidenz der Methode haben darüber hinaus auch single-center-Berichte einen wichtigen Stellenwert in der Bewertung der Stentangioplastie, zeichnen sie doch mit ihrem Patientengut häufig ein exakteres Bild der medizinischen Wirklichkeit, als große kontrollierte Studien.

6. Literaturverzeichnis

- ¹ Ackerstaff RGA, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FEE, Hamerlijnck RPHM, Mauser HW.
The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy.
J Vasc Surg 1995;21:963-9.
- ² Al-Mubarak N, Rubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB.
Effect of the distal balloon protection system on microembolization during carotid stenting.
Circulation 2001; 104: 1999–2002
- ³ Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S.
The electrocardiogram in population studies. A classification system.
Circulation. 1960 Jun;21:1160-75.
- ⁴ Bonita R, Beaglehole R.
Recovery of motor function after stroke.
Stroke. 1988 Dec;19(12):1497-500.
- ⁵ Castellan L, Causin F, Danieli D, Perini S..
Carotid stenting with filter protection. Correlation of ACT values with angiographic and histopathologic findings.
J Neuroradiol. 2003 Mar;30(2):103-8.
- ⁶ Cook JM, Thompson BW, Barnes RW.
Is routine duplex examination after carotid endarterectomy justified?
J Vasc Surg.. 1990;12:334-340.
- ⁷ Dietz A, Berkefeld J, Theron JG, Schmitz-Rixen T, Zanella FE, Turowski B, Steinmetz H, Sitzer M.
Endovascular treatment of symptomatic carotid stenosis using stent placement: long-term follow-up of patients with a balanced surgical risk/benefit ratio
Stroke. 2001 Aug;32(8):1855-9.

- ⁸ Edwards WH Jr, Edward WH Sr, Mulherin JL Jr, Martin RS.
Recurrent carotid artery stenosis.
Ann Surg. 1989;209:662-669.
- ⁹ Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the
Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.
JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8.
- ¹⁰ Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid
and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial.
Lancet 2001 Jun 2;357(9270):1722-3
- ¹¹ European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group
Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final
results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST).
Lancet 1998;351:1379-1387
- ¹² Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Glagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor
DW, Haynes RB, Finan JW, et al.
The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in
1415 patients.
Stroke 1999 Sep;30(9): 1751-8
- ¹³ Gary S. Roubin, MD, PhD; Gishel New, MBBS, PhD; Sriram S. Iyer, MD; Jiri J. Vitek,
MD, PhD; Nadim Al-Mubarak, MD; Ming W. Liu, MD; Jay Yadav, MD; et al..
Stenting in Patients With Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. A
5-Year Prospective Analysis.
Circulation. 2001;103:532-537.
- ¹⁴ Goldstein LB, Bertels C, Davis JN.
Interrater reliability of the NIH stroke scale.
Arch Neurol. 1989 Jun;46(6):660-2.

- ¹⁵ Häussler B, Mall W.
Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz. Teil 1: Bestandsaufnahme der Versorgungsstruktur.
Schriftenreihe „Gesundheitswesen/Gesundheitsberichterstattung“ des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz. Mainz, 1994
- ¹⁶ Henry M, Henry I, Klonaris C, Masson I, Hugel M, Tzvetanov K, Ethevenot G, Le BE, Kownator S, Luizi F, Folliguet B.:
Benefits of cerebral protection during carotid stenting with the PercuSurge GuardWire system: midterm results.
J Endovasc Ther. 2002 Feb;9(1):1-13.
- ¹⁷ Hofmann R, Steinwender C, Kerschner K, Leisch F.
Simultaneous intervention of five coronary and extracoronary vessels.
Int J Cardiol 2001; 80: 99–100.
- ¹⁸ Jaeger H, Mathias K, Drescher R, Hauth E, Bockisch G, Demirel E, Gissler HM.
Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent implantation of the carotid artery.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2001 Jul-Aug;24(4):249-56.
- ¹⁹ Jansen C, Ramos LMP, Heesewijk JPM, Moll FL, Gijin J, Ackerstaff RGA.
Impact of micro-embolism and hemodynamic changes in the brain during carotid endarterectomy.
Stroke 1994;25:992-7.
- ²⁰ Johnson SP, Fujitani RM, Leyendecker JR, Joseph FB.
Stent deformation and intimal hyperplasia complicating treatment of a post-carotid endarterectomy intimal flap with a Palmaz stent.
J Vasc Surg. 1997 Apr;25(4):764-8.
- ²¹ Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB.
Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature.
Stroke. 2003 Mar;34(3):813-9.

- ²² Kypta A, Kerschner K, Hofmann R, Steinwender C, Grund M, Bibl D, Leisch F.
Die Entwicklung der Methode des Karotisstents anhand eines Single-Zentrum-
Erfahrungsberichtes: eine Fünfjahresperspektive.
J Kardiol 2003; 10: 249–56.
- ²³ Leisch F, Kerschner K, Hofmann R.
Perkutane Kombinationsinterventionen mit Karotisstent.
Dtsch med Wschr 2000; 125: 273–9.
- ²⁴ Macdonald S, McKeivitt F, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA.
Neurological outcomes after carotid stenting protected with the NeuroShield filter
compared to unprotected stenting.
J Endovasc Ther. 2002 Dec;9(6):777-85.
- ²⁵ Macdonald S, Venables GS, Cleveland TJ, Gaines PA.
Protected carotid stenting: safety and efficacy of the MedNova NeuroShield filter.
J Vasc Surg. 2002 May;35(5):966-72
- ²⁶ Mathias K et al.
Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterienobstruktionen.
Angio 1981; 3;47-50.
- ²⁷ Mathur A, Dorros G, Iyer SS, Vitek JJ, Yadav SS, Roubin GS.
Palmaz stent compression in patients following carotid artery stenting.
Cathet Cardiovasc Diagn. 1997 Jun;41(2):137-40.
- ²⁸ Mattos MA, Hodgson KJ, Londrey GL.
Carotid endarterectomy: operative risks, recurrent stenosis, long term stroke rates in a
modern series.
J Cardiovasc Surg. 1992;33:387-400.
- ²⁹ Mericle RA, Kim SH, Lanzino G, Lopes DK, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN.
Carotid artery angioplasty and use of stents in high-risk patients with contralateral
occlusions.
J Neurosurg. 1999 Jun;90(6):1031-6.

- ³⁰ Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, et al.
Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 90% internal carotid artery stenosis with duplex scanning.
J Vasc Surg 1993; 17: 152-159.
- ³¹ Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, Caplan LR, Day A, Goldstone J, Hobson II RW, Kampczinski RF, Matchar DB, Mayberg MR, Nicolaides AN, Norris JW, Ricotta JJ, Robertson JT, Rutherford RB, Thomas D, Toole JF, Trout III HH, Wiebers DO.
Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc committee American Heart Association.
Circulation 1995; 91: 566–79.
- ³² New G, Roubin GS, Iyer SS, Al-Mubarak N, Vitek JJ.
Overview of carotid stenting.
Cardiology International 2002; 3: 43–48
- ³³ North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.
Benefit effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis
N Engl J Med 1991;325,: 445-453
- ³⁴ Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, Saloner D.
Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in size.
Stroke. 2003 Aug;34(8):1976-80. Epub 2003 Jul 10
- ³⁵ Reimers B, Corvaja N, Moshiri S et al.
Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting.
Circulation 2001; 104: 12–15
- ³⁶ Ricotta JJ, O'Brian MS, DeWeese JA.
Natural history of recurrent residual stenosis after carotid endarterectomy: implications for post operative surveillance and surgical management.
Surgery. 1992;112:656-663.

- ³⁷ Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, Yadav J, Gomez C, Kuntz.
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 Jan 30;103(4):532-7.
- ³⁸ Roubin GS, Yadav S, Iyer SS, Vitek J.
Carotid stent-supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 1996; 78: 8–12
- ³⁹ Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, Koennecke HC, Diener HC; German Stroke Data Bank Collaborators.
R1--systemic thrombolysis in German stroke units--the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol*. 2003 Mar;250(3):320-4.
- ⁴⁰ Schlueter M, PHD, Thilo Tuebler, MD, Detlef G. Mathey, MD, FACC, Schofer J., MD
Feasibility and efficacy of balloon-based neuroprotection during carotid artery stenting in a single-center setting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:890 –5.
- ⁴¹ Statistisches Bundesamt (Hrsg.)
Gesundheitsbericht für Deutschland: Krankheiten des zerebrovaskulären Systems
Verlag Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1998
- ⁴² Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Sismard D.
The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs. hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy*
Arch Neurol. 1995 Mar;52(3):246-9.
- ⁴³ Sundt TM Jr, Whisnant JP, Houser OW, Fode NC.
Prospective study of the effectiveness and durability of carotid endarterectomy. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:625-635

- 44 Taylor DC, Strandness DE Jr.
Carotid artery duplex scanning.
J Clin Ultrasound. 1987 Nov-Dec;15(9):635-44.
- 45 Theron J, Raymond J, Casasco A, Courtheoux F.
Percutaneous angioplasty of atherosclerotic postsurgical stenosis of carotid arteries. AJNR Am J Neuroradiol 1987;8:495-500
- 46 Tübler T, Schluter M, Dirsch O, Sievert H et al.
Balloon-protected carotid artery stenting: relationship of periprocedural neurological complications with size of particulate debris.
Circulation 2001; 104: 2791-2796
- 47 Waigand J, Gross C.
Carotid Artery Stent Placement Prior to Coronary Angioplasty or Coronary Bypass Graft Surgery.
Curr Interv Cardiol Rep. 2001 May;3(2):117-129
- 48 Wesley S. Moore, MD, Chair; H.J.M. Barnett, MD; Hugh G. Beebe, MD; Eugene F. Bernstein et al.
Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Multidisciplinary Consensus Statement From the Ad Hoc Committee, American Heart Association.
Circulation. 1995;91:566-579.
- 49 Wholey M, MD
Overview Of Carotid Intervention
at Meeting Cardiovascular Revascularization Therapy, CRT 2002, February 6-8, 2002, Washington DC, USA,
www.tctmd.com am 31.12.02
- 50 Wholey MH., M.D. for the ARCHeR Investigators
The ARCHeR Trial: Prospective Clinical Trial for Carotid Stenting In High Surgical Risk Patients: Preliminary Thirty Day Results
Präsentiert: The American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session, Chicago, Illinois, 2003.

- ⁵¹ Wholey MH, Al-Mubarak N, Wholey MH.
Updated review of the global carotid artery stent registry.
Catheter Cardiovasc Interv. 2003 Oct;60(2):259-66.
- ⁵² Wholey MH, Bergeron P, et al.
Current global status of carotid artery stent placement.
Cathet Cardiovasc Diagn. 1998;44:1–6.
- ⁵³ Wholey MH, Jarmolowski CR, Eles G, Levy D, Buecthel J.
Endovascular stents for carotid artery occlusive disease.
J Endovasc Surg. 1997 Nov;4(4):326-38.
- ⁵⁴ Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, Diethrich EB, Henry M, Bailey S, Bergeron P, Dorros G, Eles G, Gaines P, Gomez CR, Gray B, Guimaraens J, Higashida R, Ho DS, Katzen B, Kambara A, Kumar V, Laborde JC, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Musacchio A, Myla S, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Sakai N, Shawl F, Sievert H, Teitelbaum G, Theron JG, Vaclav P, Vozzi C, Yadav JS, Yoshimura SI.
Global experience in cervical carotid stent placement.
Cathet Cardiovasc Intervent 2000; 50: 160–167
- ⁵⁵ Wholey MH, Wholey MH, Tan WA, Eles G, Jarmolowski C, Cho S.
A comparison of balloon-mounted and self-expanding stents in the carotid arteries: immediate and long-term results of more than 500 patients.
J Endovasc Ther. 2003 Apr;10(2):171-81.
- ⁵⁶ Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gruber D, Gschwandtner ME, Haumer A, Heinz G, Lang W, Ehringer H.
Effect of carotid artery stenting on the external carotid artery.
J Vasc Surg. 2003 Nov;38(5):1039-44.
- ⁵⁷ Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators.
Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients.
N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1493-501.

⁵⁸ Zierler RE, Brandyk DF, Thiele BL, Strandness ED.
Carotid artery stenosis following endarterectomy.
Arch Surg. 1982;117:1408-1415.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. med. Harald Mudra.

Er gab den Anstoß und die Möglichkeit zu dieser Arbeit und verstand es in freundschaftlicher Art, mich wissenschaftlich und menschlich zu leiten. Sein stetes Drängen und seine besondere Art, mich zu motivieren, trugen wesentlich zur Entstehung dieser Seiten bei.

Darüber hinaus zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. med. Heinz Pitzl, Chefarzt der pathologischen Abteilung des Krankenhaus München-Neuperlach. In der Beurteilung der zytologischen Präparate waren neben seiner Fachkompetenz seine geduldige Art und nie ermüdende Freundlichkeit meine Wegbegleiter in der Laborarbeit.

Lebenslauf

Name: Martin Alois Ziegler

Geburtsdatum: 5.2.1963

Geburtsort: München

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, 4 Kinder

Eltern: Dipl. Ing. Theo Ziegler (Elektrotechnik FH)
Liane Ziegler, Hausfrau

Schulbildung: 1969-1973 Grundschule München
1973-1982 Werner-von-Siemens-Gymnasium München
1982 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst 1982 – 1983 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat im Flugabwehr-Raketenregiment 200 in München

Beruflicher Werdegang: 1984-1991 Studium der Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1991 Staatsexamen
1991 – 1993 AIP bei Prof. Dr. L. Henselmann in der 2. Medizinischen Abteilung des Krankenhaus München-Neuperlach
seit 1993 Assistenzarzt in der 2. Medizinischen Abt. des Krankenhaus München Neuperlach bei Prof. Dr. L. Henselmann, bzw. seit seit 1998 bei Prof. Dr. H. Mudra
1999 Facharzt für innere Medizin