

Aus dem Klinikum Neuperlach,

Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin

Lehrklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chefarzt Prof. Dr. med. Harald Mudra

„Bedeutung verschiedener Schlaganfalldefinitionen
für die Beurteilung von Karotisinterventionen“

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

vorgelegt von

Katharina Sökeland

aus

Münster

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Harald Mudra

Mitberichterstatter: PD Marco Düring
PD Dominik Morhard
Prof. Berend Feddersen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stephan Staubach

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2017

Danksagung

Herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Harald Mudra für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Daten und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Mein ausdrücklicher Dank geht an Dr. med. Stephan Staubach für die Betreuung meiner Arbeit, die vielen hilfreichen Diskussionen, Anregungen und das Korrekturlesen.

Ein großes Dankeschön an die beiden Studienkoordinatorinnen Frau Petra Setzer und Frau Jacqueline Fiedler für die tatkräftige Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Sökeland, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Bedeutung verschiedener Schlaganfalldefinitionen für die Beurteilung von Karotisinterventionen"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Troisdorf, 14.02.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/ Doktorand

„Bedeutung verschiedener Schlaganfalldefinitionen für die Beurteilung von Karotisinterventionen“

Abstrakt

HINTERGRUND: Obwohl die Begriffe minor und major bzw. behindernder und nicht behindernder Schlaganfall in großen Studien und Registern zur Klassifizierung des Schlaganfalls verwendet werden, gibt es hierfür bis heute keine einheitliche Definition.

Auf Grundlage der periinterventionellen Schlaganfälle eines großen monozentrischen Karotisstenting-Registers wurde untersucht, ob die minor- bzw. major-Schlaganfallraten bei Anwendung verschiedener studienspezifischer Definitionen signifikant variieren.

METHODEN: Seit 1999 wurden im Klinikum Neuperlach/Städtisches Klinikum München 946 perkutane Karotisinterventionen bei 262 Patienten mit symptomatischer und 684 Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose durchgeführt und in ein prospektives Register eingeschlossen. Alle Patienten des Neuperlacher Karotisregisters, bei denen sich periinterventionell (d.h. bis 30 Tage nach der Intervention) ein Schlaganfall ereignete, wurden in dieser Arbeit eingeschlossen. Die periinterventionellen minor/major Schlaganfallraten wurden anhand der Definitionen großer randomisierter Studien (ICSS, CREST und SPACE), Definitionen anderer Registerstudien und der hausinternen Definition ermittelt. Zur Feststellung eines statistischen Unterschieds wurde der Fleiss' Kappa bzw. der Cohen's Kappa Test angewandt.

ERGEBNISSE: Insgesamt ereigneten sich 34 Schlaganfälle (3,6%), 14 (5,3%) bei Patienten mit symptomatischer und 20 (2,9%) bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose. Bei Anwendung unserer Definition (minor: Symptome <30 Tage anhaltend, NIHSS-Erhöhung 1-3 Punkte, mRS < 3) erlitten 15 (1,6%) Patienten einen major und 19 (2%) einen minor Schlaganfall. Beim Vergleich aller Definitionen mittels des Fleiss' Kappa-Tests ergab sich lediglich eine moderate Übereinstimmung (Fleiss' Kappa 0,55, P-Wert <0,01). Beim direkten Vergleich zweier Definitionen mit Hilfe des Cohen's Kappa-Tests hatte unsere Definition die größten Übereinstimmungen mit den anderen Definitionen. Die studienspezifischen minor- und major-Schlaganfallraten variierten insgesamt zwischen 0,4-2,5% (minor) und 0,6-2,9% (major), bei symptomatischen Patienten zwischen 0,8-3,0% (minor) und 1,1-4,2% (major) und bei asymptomatischen Patienten zwischen 0,3-2,5% (minor) und 0,4-2,5% (major).

SCHLUSSFOLGERUNG: Je nach studienspezifischer Definition variieren die minor- und major-Schlaganfallraten erheblich. Beim Vergleich der Studienergebnisse müssen die ver-

Abstrakt

schiedenen Definitionen stets berücksichtigt werden. Es bedarf einer einheitlichen Definition, die im klinischen Alltag generell anzuwenden ist.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einführung	1
1.1 Definition von Schlaganfall und Transitorisch ischämischer Attacke (TIA) ...	1
1.1.1 Beurteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie	1
1.2 Inzidenz und Ätiologie des Schlaganfalls	3
1.3 Prävalenz und Ätiologie der Karotisstenose	6
1.4 Pathophysiologie der Karotisstenose	6
1.5 Symptomatik der Karotisstenose	7
1.5.1 Definition der symptomatischen Stenose	7
1.5.2 Typische Symptome einer symptomatischen Karotisstenose	7
1.5.3 Das Schlaganfallrisiko beeinflussende Faktoren	8
1.6 Einteilung und Diagnostik der Karotisstenose	8
1.7 Prävention und Therapie von Karotisstenosen	10
1.7.1 Medikamentös konservative Therapie	10
1.7.2 Operative Therapie – Thrombendarteriektomie (TEA, engl. CEA)	11
1.7.3 Endovaskuläre Therapie – Angioplastie und Karotisstenting (engl. CAS)	12
1.7.4 Komplikationen von CEA und CAS	15
1.7.5 Randomisierte kontrollierte Studien (Vergleich CAS versus CEA)	15
1.7.6 Vergleich der deutschen mit der amerikanischen Leitlinie	21
2 Zielsetzung	23
3 Methodik	25
3.1 Statistik	29
4 Ergebnisse	31
4.1 Patientencharakteristika	31
4.2 Schlaganfallcharakteristika	32
4.3 Häufigkeit von minor und major Schlaganfällen	38
4.4 Grad der Übereinstimmung der Definitionen (Fleiss und Cohen's Kappa)	43
4.5 Minor-/major-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienpezifischer Definition	45
5 Diskussion	47
Limitationen	54
6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	57
Literaturverzeichnis	1
Anhang	15

Abkürzungsverzeichnis

ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACST – Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ACT – Activated clotting time
AHA/ASA – American Heart Association/ American Stroke Association
ALKK – Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte
ASS – Acetylsalicylsäure
BQS – Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (bis 2009) Institut für Qualität & Patientensicherheit
CAS – carotid artery stenting
CAVATAS – Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CCA – common carotid artery
CEA – carotid endarterectomy
cMRT- cranielle Magnetresonanztomographie
COPD – chronic obstructive pulmonary disease
CREST – Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CT – Computertomographie
DALY - Disability-adjusted-life-years
DEGUM – Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ECA – external carotid artery
ECASS - European Cooperative Acute Stroke Study
ECST – European Carotid Surgery Trial
EF – Ejection fraction
EPD – embolic protection device
EsPro – Erlanger Schlaganfall Projekt
EVA-3S – Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis
ICA – internal carotid artery
ICSS – International Carotid Stenting Study
KHK – Koronare Herzkrankheit
mRS – modifizierte Rankin Skala

Abkürzungsverzeichnis

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

PTA – Perkutane transluminale Angioplastie

RCT - randomized controlled trial

rt-PA – recombinant tissue plasminogen activator

SAINT - Stroke-Ischemic Akute NXY Treatment

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

SPACE – Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy

TEA – Thrombendarteriektomie

TIA – transitorisch ischämische Attacke

TOAST - „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“

USA- United States of America

VA – Veterans affairs

VHF – Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der TOAST-Subgruppen des ischämischen Schlaganfalls im Erlanger Schlaganfallprojekt.....	5
Abbildung 2: Angiografische Verfahren zur Quantifizierung von Carotisstenosen (NASCET= $(1-\text{md}/\text{C})\times 100\%$ und ECST= $(1-\text{md}/\text{B})\times 100\%$) (Eckstein, 2012).....	9
Abbildung 3: Verschiedene Embolieprotektionssysteme; Links: distaler Filter; Mitte: distal okkludierender Ballon; Rechts: proximal okkludierendes System. CCA: common carotid artery; ICA: internal carotid artery; ECA: external carotid artery (Roffi, <i>et al.</i> , 2009).....	14
Abbildung 4: Häufigkeit der periinterventionellen Schlaganfälle bei Patienten mit einer symptomatische und asymptomatischen Karotisstenose.....	31
Abbildung 5: Verteilung der verschiedenen Ätiologien des Schlaganfalls anhand radiologischer Bildgebung.....	33
Abbildung 6: Zeitpunkt und Anzahl der periinterventionellen (bis 30d nach der Intervention) Schlaganfälle, n=34, x=während der Intervention, Tag 0 = Interventionstag, aber nicht während der Intervention.....	34
Abbildung 7: mRS-Punktwerte zu verschiedenen Zeitpunkten.....	35
Abbildung 8 NIHSS-Punktwerte zu verschiedenen Zeitpunkten (wenn prä = 0 Punkte, kein Eintrag).....	37
Abbildung 9: quantitative Häufigkeit der betroffenen NIHSS-Unterpunkte prae- und direkt nach dem periinterventionellem Schlaganfall; 1a=Vigilanz, 1b=Orientierung, 1c=Befolgung, 2= Okulomotorik, 3=Gesichtsfeld, 4=Facialisparese, 5= Motorik Arme, 6= Motorik Beine, 7=Extremitätenataxie, 8=Sensibilität, 9=Sprache, 10=Dysarthrie, 11=Neglect.....	38
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfälle an der Gesamtschlaganfallanzahl (n=34) je nach studienspezifischer Definition, KMN= Klinikum Neuperlach.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Rankin-Skala zur Einschätzung des Schlaganfallschweregrades (BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit, 2006).....	2
Tabelle 2: Studien zum Vergleich von CEA und CAS	16
Tabelle 3: Studienspezifische minor- / nicht behindernder-Schlaganfalldefinitionen .	27
Tabelle 4: Grad der Übereinstimmung nach Landis und Koch (Landis, et al., 1977).	30
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	32
Tabelle 6: Absolute Häufigkeiten von minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition	40
Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten von minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition bei asymptomatischen(n=14) und symptomatischen(n=20) Patienten	40
Tabelle 8: Stärke der Übereinstimmung zwischen jeweils zwei studienspezifischen Definitionen mittels Cohen's Kappa (Kappa-Werte in absteigender Reihenfolge)	44
Tabelle 9: Minor-/major-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienspezifischer Definition	45
Tabelle 10: Minor-/major-Schlaganfallraten bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Karotisstenose des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienspezifischer Definition	46

1 Einführung

1.1 Definition von Schlaganfall und Transitorisch ischämischer Attacke (TIA)

2013 wurde von der „American Heart Association/American Stroke Association“ (AHA/ASA) eine aktualisierte Schlaganfalldefinition publiziert. Demnach ist ein Schlaganfall ein Infarkt im zentralen Nervensystem eine intracerebrale Blutung oder eine Subarachnoidalblutung. Ein Infarkt im zentralen Nervensystem ist ein ischämisch bedingter Zelltod im Gehirn, im Rückenmark und in der Retina, der auf klinischer (fokalneurologische Defizite ≥ 24 h oder bis zum Tod) oder objektiver pathologischer und/oder bildgebender Evidenz basiert (Sacco, *et al.*, 2013).

Davon abzugrenzen ist die transitorisch ischämische Attacke (TIA), die als ein plötzlich auftretendes fokalneurologisches Defizit definiert wird, das < 24 h anhält und mutmaßlich vaskulären Ursprungs ist. Auch hier wurde 2009 eine neue Definition der TIA durch die AHA/ASA entwickelt. Diese definiert nicht mehr anhand der Dauer der Symptome. Nach der neuen Definition ist eine TIA eine transiente Episode neurologischer Dysfunktion, die durch eine fokale cerebrale, spinale oder retinale Ischämie ohne Infarzierung (d.h. keine objektivierbare neuropathologische oder bildgebende Evidenz) verursacht wird. Diese Definition hat sich allerdings noch nicht allgemein durchgesetzt (Easton, *et al.*, 2009).

1.1.1 Beurteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie

Zur Beurteilung des Schweregrades einer zerebralen Ischämie dienen Skalen wie die „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) und die „modifizierte Rankin Skala“ (mRS).

Während die NIHSS den Schweregrad eines Schlaganfalls anhand der klinischen Symptomatik beurteilt, steht bei der Beurteilung mit Hilfe der mRS (Tab. 1) der Grad der Behinderung im Vordergrund (Eckstein, *et al.*, 2012b).

Tabelle 1: Modifizierte Rankin-Skala zur Einschätzung des Schlaganfallschweregrades (BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit, 2006)

mRS-Punktwert	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischem Defizit
2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
3	Mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	Schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
5	Invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
6	Apoplex/tödlicher Ausgang

(BQS Insitut für Qualität & Patientensicherheit, 2006)

Die ursprüngliche Rankin Skala von 1957 (Rankin, 1957) wurde 1988 modifiziert. Aus fünf (Grad 0,1,2,3 und 4) wurden sechs Schlaganfallschweregrade (Grad 0-5) (Farrell, *et al.*, 1991, UK-TIA Study Group, 1988). Für gewöhnlich wird in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zusätzlich ein 7. Schweregrad (Grad 0,1,2,3,4,5 und 6; Punkt 6=Tod) angewendet (Banks, *et al.*, 2007, Uyttenboogaart, *et al.*, 2005).

Die NIHSS wurde 1989 von Brott *et al.* entwickelt und für die Studienanwendung vom „National Insitute of Neurological Disorders and Stroke“ leicht modifiziert. Sie beurteilt in 15 Unterpunkten (1.a-c Vigilanzgrad, 2. Horizontale Augenmotilität, 3. Gesichtsfeld, 4. Faciale Motorik, 5.a-b Motorische Funktion des Arms, 6.a-b Motorische Funktion des Beins, 7. Extremitätenataxie, 8. Sensibilität, 9. Sprache, 10. Artikulation, 11. Aufmerksamkeit) das Ausmaß des neurologischen Defizits (Berger, *et al.*, 1999, Brott, *et al.*, 1989, Jauch, *et al.*, 2013, National Institute of Neurological Disorder and Stroke, 2016).

Um den Schweregrad eines Schlaganfalls bzw. seine Prognose besser abschätzen zu können, wird oft zwischen minor versus major oder nicht behindernder versus behindernder Schlaganfall unterschieden. Dabei wird die Unterteilung häufig mit Hilfe von NIHSS- oder mRS-Punktwerten vorgenommen (Crespi, *et al.*, 2013, Fischer, *et al.*, 2010). Der Ausprägung des Schlaganfalls wird dabei eine prognostische Bedeutung zugewiesen (Banks, *et al.*, 2007). Laut den AHA-Leitlinien sind für das frühe Management eines akuten ischämischen Schlaganfalls „minor symptoms“ eine relative Kontraindikation („exclusion criterion“) für eine intravenöse Thrombolyse (Jauch,

et al., 2013). Des Weiteren ist ein minor Schlaganfall ein Einschlusskriterium in vielen Studien (Coull, *et al.*, 2004, Luengo-Fernandez, *et al.*, 2009, van Wijk, *et al.*, 2006). Die Rate an periinterventionellen minor Schlaganfällen ist in großen randomisierten Vergleichsstudien (endovaskuläre versus operative versus alleinige medikamentöse Therapie der Karotisstenose) häufig ein sekundärer Endpunkt (Bonati, *et al.*, 2015, Eckstein, *et al.*, 2008, Hill, *et al.*, 2012). Bis heute existiert allerdings keine einheitliche Definition für den minor und major Schlaganfall (Fischer, *et al.*, 2010).

1.2 Inzidenz und Ätiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall zählt weltweit neben der KHK und der unteren Atemwegsinfektion zu den drei häufigsten Gründen für einen vorzeitigen Tod (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016).

In der „Global Burden of Disease Study“ (2010) wurde festgestellt, dass von 1990 bis 2010 die absolute Zahl der von einem Schlaganfall betroffenen Patienten weltweit signifikant gestiegen ist. 2010 gab es laut dieser Studie weltweit 16,9 Millionen Patienten mit erstmaligem Schlaganfall, 33 Millionen Überlebende eines Schlaganfalls, 5,9 Millionen Schlaganfall-assoziierte Todesfälle und 102 Millionen behinderungsreine Lebensjahre („Disability-adjusted-life-years“ = DALYs), d.h. Verlust an Lebenszeit durch eine Behinderung. DALYs beinhalten zwei Komponenten, „years of life lost“ und „years lived with disability“. Bei Patienten, die an einem Schlaganfall gestorben sind, wird das Alter zum Zeitpunkt des Todes von dem Alter der durchschnittlichen Lebenserwartung subtrahiert („years of life lost“). Bei Patienten, die einen Schlaganfall überlebt haben, wird der Verlust an gesunder Lebenszeit berechnet (years lived with disability“). Der Schlaganfall ist somit auch ein wichtiger Grund für eine erworbene Behinderung mit teils erheblichen Einschränkungen im Alltag und Berufsleben (Feigin, *et al.*, 2014). In Deutschland ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern (Robert-Koch-Institut, *et al.*, 2015). Im Jahr 2014 waren in Deutschland 505,03 pro 100.000 Personen (0,5%) im Alter von 35 bis 85 Jahren von einem Schlaganfall betroffen (Gesundheitsberichterstattung-des-Bundes, 2016b). 15.298 Personen (ca. 0,018% der Gesamtbevölkerung) starben in Deutschland 2014 an einem Hirninfarkt (I63 der ICD-10 Kodierung), 7,5% (1146) davon an einem Hirninfarkt „durch Thrombose“ (I63.0), „durch Embolie“ (I63.1) oder „durch nicht näher bezeichneten Verschluss o-

Einführung

der Stenose“ (I63.2) präzerebraler Arterien (Gesundheitsberichterstattung-des-Bundes, 2016a).

Laut der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) beträgt die Lebenszeitprävalenz für einen ärztlich diagnostizierten Schlaganfall in der Altersgruppe der 40-79 Jährigen 2,9 %. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz kontinuierlich an (Busch, *et al.*, 2013).

In Europa schwankt die Inzidenz des Schlaganfalls. Hierbei wurden höhere Inzidenzen in östlichen Ländern im Vergleich zu südlichen Ländern festgestellt. Bei Männern liegt die Inzidenz zwischen 101,2 (Sesto Fiorentino/Italien) und 239,3 (Kaunas/Litauen) Neuerkrankungen pro 100 000 pro Jahr und bei Frauen zwischen 63,0 (Sesto Fiorentino/Italien) und 158,7 (Kaunas/Litauen) Neuerkrankungen pro 100.000 pro Jahr (Heuschmann, *et al.*, 2009).

In 70-90 % der Schlaganfälle ist die Ursache eine zerebrale Ischämie, in 10-30% eine intrazerebrale Blutung und in 1-10% eine Subarachnoidalblutung (Feigin, *et al.*, 2009).

Im „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) erfolgte eine ätiologische Einteilung des ischämischen Schlaganfalls in fünf Kategorien. Nach der „TOAST-Klassifizierung“ kann ein ischämischer Schlaganfall durch Makroangiopathie („large-artery atherosclerosis“), d.h. durch eine signifikante (>50%) Stenose der hirnversorgenden Gefäße, allen voran die Karotisstenose, durch eine kardiale Embolie („cardioembolism“) oder durch Mikroangiopathie („small-artery occlusion“) verursacht werden. Des Weiteren gibt es eine Kategorie für Schlaganfälle anderer Ätiologie („acute stroke of other determined etiology“). Hierunter fallen seltenere Ursachen, zum Beispiel nicht-atherosklerotische Vaskulopathien oder hämatologische Erkrankungen. Schließlich gibt es eine Kategorie für Schlaganfälle unbestimmter Ätiologie („stroke of undetermined etiology“). Unter diese fallen auch Schlaganfälle multifaktoriellen Ursprungs, zum Beispiel bei gleichzeitigem Vorliegen von Vorhofflimmern und relevanter Karotisstenose (Adams, *et al.*, 1993).

Im „Erlanger Schlaganfall Projekt“ (ESPro) wurden Fälle von Patienten untersucht, die von März 1994 bis April 1998 erstmals einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten. Gemäß Einteilung mittels TOAST-Kriterien beruhten 13% auf einer Makroangiopathie, 27 % auf einer kardialen Embolie, 23% auf einer Mikroangiopathie und 2%

auf einer anderen Ätiologie. 35% der Schlaganfälle konnten nicht zugeordnet werden (Abb. 1) (Kolominsky-Rabas, *et al.*, 2001). Nach Ergebnissen der „German Stroke Data Bank“ ist eine Makroangiopathie die häufigste Ursache eines ischämischen Schlaganfalls im mittleren Alter (45-70-Jährige) (Grau, *et al.*, 2001). Auch beim E-sPro war das mittlere Alter der Patienten, deren Schlaganfälle auf einer Makroangiopathie beruhten, mit 58 Jahren deutlich niedriger als in der Gruppe der kardialen Embolien (mittleres Alter 74 Jahre) und der Gruppe der Mikroangiopathie (mittleres Alter 70 Jahre) (Kolominsky-Rabas, *et al.*, 2001).

Außerdem zeigt diese Subgruppe des ischämischen Schlaganfalls das höchste Rezidivrisiko innerhalb der ersten sieben Tage (4%), innerhalb eines Monats (13%) und innerhalb von drei Monaten (19%) (Lovett, *et al.*, 2004)

Ca. 40% der Patienten mit Makroangiopathie verstarben innerhalb von 2 Jahren nach Auftreten der Erkrankung (Kolominsky-Rabas, *et al.*, 2001). Zwölf Monate nach Krankheitsbeginn zeigten die Patienten mit Makroangiopathie den größten Pflegebedarf (Dietl, *et al.*, 2009).

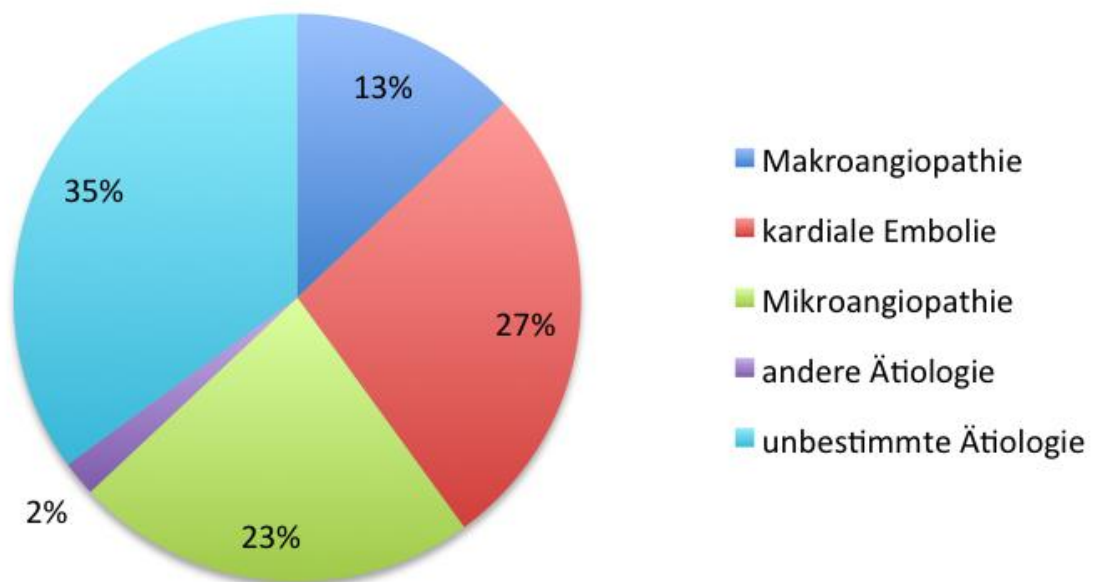


Abbildung 1: Verteilung der TOAST-Subgruppen des ischämischen Schlaganfalls im Erlanger Schlaganfallprojekt

1.3 Prävalenz und Ätiologie der Karotisstenose

Laut eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse von vier Studien aus Norwegen, Schweden, Deutschland und den Niederlanden nimmt die Prävalenz moderater asymptomatischer Stenosen der extrakraniellen A. carotis (>50%) mit dem Alter zu und ist bei Männern (<70 Jahre 4,8%, ≥70 Jahre 12,5%) deutlich höher als bei Frauen (<70 Jahre 2,2%, ≥70 Jahre 6,9%). Die gepoolte Prävalenz liegt bei 4,2%. (de Weerd, *et al.*, 2009, de Weerd, *et al.*, 2010).

Neben dem Alter und Geschlecht als Risikofaktoren für das Auftreten einer Karotisstenose sind vor allem generell vaskuläre Risikofaktoren wie (ehemaliger) Nikotinabusus (Kiechl, *et al.*, 2002, Tell, *et al.*, 1994), Diabetes mellitus (Beks, *et al.*, 1997), arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie (Fine-Edelstein, *et al.*, 1994, McNeill, *et al.*, 2004) für eine Manifestation der Aterioseklerose in der A. carotis zu nennen. Bei einem gleichzeitigen Vorliegen einer pAVK und einer KHK steigt die Prävalenz der > 50-prozentigen asymptomatischen Karotisstenose enorm an (Ahmed, *et al.*, 2009). Ferner sind auch genetische Faktoren, die das Auftreten einer Arteriosklerose in der A. carotis beeinflussen, Gegenstand aktueller Forschung (Hunt, *et al.*, 2002, Sayed-Tabatabaei, *et al.*, 2005, Tarnoki, *et al.*, 2012).

1.4 Pathophysiologie der Karotisstenose

Da die Arteriosklerose die häufigste Ursache für eine Einengung der Karotisstrombahn ist, wird nun besonders auf die Pathophysiologie der Arteriosklerose eingegangen. Deutlich seltenere Ursachen für eine Karotisstenose sind zum Beispiel radiogene Stenosen (Cheng, *et al.*, 2004), Stenosen aufgrund von Vaskulitiden (z.B. Takayasu-Arteriitis) (Chen, *et al.*, 2015, Park, *et al.*, 2015) oder Stenosen bei fibromuskulärer Dysplasie (Assadian, *et al.*, 2005, Brott, *et al.*, 2013).

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist ein jahrzehntelanger Prozess. Die Arteriosklerose kann als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand aufgefasst werden, bei der es unter den oben genannten Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie etc.) zur entzündlichen Aktivierung des Endothels kommt. Histopathologisch treten im Anfangsstadium (noch reversible) sogenannte „fatty streaks“ auf, die sich dann zu Plaques und komplexen arteriosklerotischen Beeten mit Deckplatten aus gefäßfreiem, zellarmem und sklerosiertem Bindegewebe mit zentralen Nekrosen entwickeln können. Kommt es zu einer Deckplattenruptur,

kann es zur lokalen Thrombosierung und Embolie in weiter distal gelegene Gefäßabschnitte kommen. An Gefäßkrümmungen oder Gefäßabgängen kommt es zur Beschleunigung und Wirbelbildung der Strömung, wodurch die Entstehung der Arteriosklerose an diesen Stellen begünstigt wird (Müller, *et al.*, 2012).

1.5 Symptomatik der Karotisstenose

Arteriosklerose-bedingte Karotisstenosen können durch verschiedene Mechanismen zu einer Amaurosis fugax oder einer Amaurosis persistens, zu einer TIA oder zum Schlaganfall führen (Brott, *et al.*, 2013). Schlaganfälle durch arteriosklerotische Karotisstenosen werden meist durch arterio-arterielle Embolien im Stromgebiet der A.carotis verursacht. Hämodynamische Ursachen sind eher selten (Hennerici, *et al.*, 1998).

1.5.1 Definition der symptomatischen Stenose

Die zwei großen randomisierten kontrollierten Studien zur symptomatischen Karotisstenose „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) und „European Carotid Surgery Trial“ (ECST), die die rein medikamentöse Therapie mit der Kombination aus operativer und medikamentöser Therapie vergleichen sowie sämtliche weitere Studien definieren eine symptomatische Karotisstenose folgendermaßen: fokale neurologische Defizite mit plötzlichem Beginn, die sich dem Karotisstromgebiet zuordnen lassen und innerhalb der letzten 6 Monate (4 Monate gemäß ECST) aufgetreten sind (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative, 1998, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

1.5.2 Typische Symptome einer symptomatischen Karotisstenose

Typische Symptome einer Karotisstenose werden durch neurologische Ereignisse im jeweiligen Versorgungsgebiet verursacht. Die Symptome umfassen:

- monokuläre Sehstörungen des ipsilateralen Auges durch retinale Ischämien,
- kontralaterale Paresen und Hypästhesien,
- kontralateraler Neglect ,

Einführung

- Aphasie (bei Infarkten der sprachdominanten Hemisphäre) und
- Dysarthrie.

Homonyme bilaterale Gesichtsfeldeinschränkungen durch Infarkte im Territorium der A. cerebri posterior können nur im Falle einer Versorgungsvariante (embryonaler Abgang der A. cerebri posterior aus der A. carotis interna) von einer Karotisstenose verursacht werden. Schwindel, Doppelbilder, Gedächtnisstörungen und Kopfschmerzen sind keine typischen Symptome der Karotisstenose (Brott, *et al.*, 2011, Eckstein, *et al.*, 2012b)

1.5.3 Das Schlaganfallrisiko beeinflussende Faktoren

Mit dem Stenosegrad steigt das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall, bei < 50-prozentigen Stenosen < 1% pro Jahr und bei > 50-prozentigen Stenosen 1-5% pro Jahr (Eckstein, *et al.*, 2013). In ihrem Stenosegrad rasch, d.h. innerhalb <6 Monate progrediente Läsionen gelten als gefährlicher (Lanzino, *et al.*, 2009)

Auch die Plaquemorphologie beeinflusst das Schlaganfallrisiko. So zeigten verschiedene Studien, dass Plauehämorrhagien, eine dünne oder rupturierte Kappe, eine erhöhte Wanddicke und lipidreiche zentral nekrotische Plaques in der craniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) mit einem erhöhten cerebrovaskulären Risiko verbunden sind (Altaf, *et al.*, 2007, Singh, *et al.*, 2009, Takaya, *et al.*, 2006). Echoarme Plaques asymptomatischer Stenosen in der Duplexsonographie erhöhen das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall (Mathiesen, *et al.*, 2001, Topakian, *et al.*, 2011). Außerdem haben Patienten, bei denen asymptotische Mikroembolisationen in der transkraniellen Dopplersonographie nachgewiesen werden ein erhöhtes ipsilaterales TIA- und Schlaganfallrisiko (Markus, *et al.*, 2010). Keines dieser Charakteristika ist allerdings geeignet, das nachfolgende Schlaganfallrisiko so sicher vorauszusagen, dass es als Screeningparameter geeignet wäre (Eckstein, *et al.*, 2012b).

1.6 Einteilung und Diagnostik der Karotisstenose

Die Karotisstenose wird nach der klinischen Symptomatik in symptomatisch oder asymptomatisch eingeteilt. Laut der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von extrakraniellen Karotisstenosen kann eine Karotisste-

nose auch als symptomatisch bezeichnet werden, wenn sich akute oder subakute Ischämien in der diffusionsgewichteten cMRT finden, die jedoch klinisch stumm sind (Eckstein, *et al.*, 2012b). Nach Anamnese und ausführlicher neurologischer Untersuchung sind die Doppler- und farbkodierte Duplexsonographie unter Anwendung der aktuellen DEGUM-Kriterien (Arning, *et al.*, 2010) die wichtigsten apparativen Untersuchungsmethoden (Eckstein, *et al.*, 2013).

Die Graduierung des Stenoseausmaßes erfolgt mit Hilfe der NASCET-Kriterien zur Bestimmung des distalen Stenosegrades (Abb. 2). Hiermit kann zwischen einer leichten, einer moderaten und einer hochgradigen (70-99%) Karotisstenose unterschieden werden (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

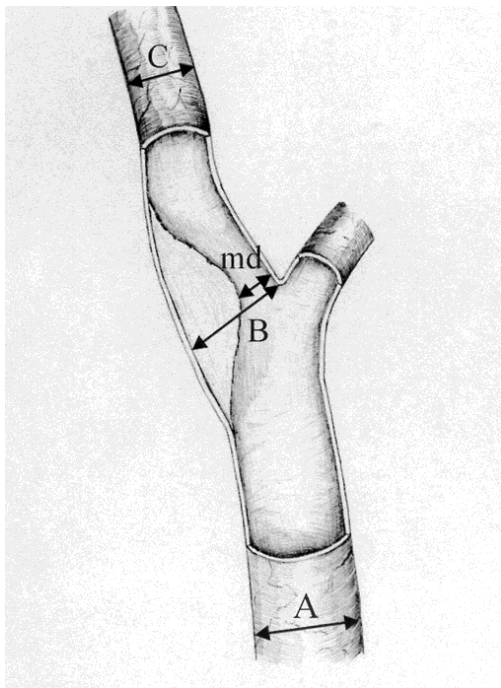


Abbildung 2: Angiografische Verfahren zur Quantifizierung von Karotisstenosen ($NASCET = (1 - md/C) \times 100\%$ und $ECST = (1 - md/B) \times 100\%$) (Eckstein, 2012)

Bei unklaren doppler- und duplexsonographischen Befunden kann zusätzlich eine kontrastmittelverstärkte MR- oder CT-Angiographie erfolgen. Eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt den Goldstandard in der Diagnostik der Karotisstenose dar, sollte aber aufgrund der Invasivität und damit verbundener Risiken (Hankey, *et al.*, 1990) zur selektiven Diagnostik nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden (Assadian, *et al.*, 2003, Eckstein, *et al.*, 2013, Wardlaw, *et al.*, 2006).

1.7 Prävention und Therapie von Karotisstenosen

Aus der oben erläuterten Bedeutung der Karotisstenose als einer relevanten Ursache des ischämischen Schlaganfalls ergibt sich eine dringende Präventions- bzw. Therapieindikation.

Die Prävention bzw. Therapie der extrakraniellen symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenose wird immer noch kontrovers diskutiert. Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Therapieansätze: die medikamentös-konservative Therapie, die operative Therapie (Thrombendarteriektomie=TEA, engl. carotid endarterectomy=CEA) und die interventionelle Therapie mittels Angioplastie und Stenting (Karotisstenting, engl.: carotid artery stentig = CAS), wobei die medikamentöse Therapie jeweils unerlässlich ist und im Sinne einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) bzw. engl. best medical treatment (BMT) anhand aktueller Therapieleitlinien durchzuführen ist (Piepoli, *et al.*, 2016, Tendera, *et al.*, 2011).

1.7.1 Medikamentös konservative Therapie

Bei der medikamentös konservativen Therapie steht die Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Fokus, um der Progression der Arteriosklerose in der A. carotis entgegenzuwirken. In den 1980er und 1990er Jahren bestand die medikamentöse Therapie der Karotisstenose meist aus der alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS). Die moderne medikamentöse Therapie umfasst neben Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern die optimale Therapie bei bekanntem Diabetes mellitus und/oder bekannter arterieller Hypertonie sowie eine Lebensstiländerung (z.B. Nikotinverzicht, körperliche Betätigung, Gewichtsreduktion) (Constantinou, *et al.*, 2013, Raman, *et al.*, 2013). Dabei ist das Erreichen der jeweils angegebenen Zielwerte (z.B. < 70mg/dl für LDL-Cholesterin) essentiell.

1.7.2 Operative Therapie – Thrombendarteriektomie (TEA, engl. CEA)

Die erste Thrombendarteriektomie wurde 1954 von Eastcott et al. (Eastcott, *et al.*, 1954) beschrieben (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

Die operative Therapie - Thrombendarteriektomie (TEA) - erfolgt je nach Wunsch des Patienten und Erfahrung des Anästhesisten in Regional- oder Allgemeinanästhesie (Rerkasem, *et al.*, 2009, Vaniyapong, *et al.*, 2013).

Bei der konventionellen TEA wird die A. carotis längsinzidiert und das arteriosklerotische Plaquematerial mit einem Gefäßspatel ausgeschält. Proximale und distale Stufen werden durch Nähte fixiert und das Gefäß wird anschließend direkt oder mittels eines Kunststoff- oder Venenpatches verschlossen. Des Weiteren kann eine Eversionsthrombendarteriektomie erfolgen. Bei dieser wird die A.carotis zunächst an der Karotisbifurkation abgesetzt, dann umgestülpt, das Plaquematerial entfernt und anschließend wieder reanastomosiert. Bei Karotisaneurysmen, lokalen Infektionen, Rezidivstenosen und radiogenen Stenosen kann ein Ersatz (Interponat) des arteriosklerotisch veränderten Abschnittes erfolgen (Eckstein, *et al.*, 2012a).

Die in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführten großen randomisierten Studien NASCET und ESCT konnten eine deutliche Überlegenheit der Kombination aus operativer und medikamentöser Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen (70-99%) Stenose feststellen (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative, 1998, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

Männer mit einer 50-69%igen symptomatischen Stenose profitierten im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie gering von der operativen Therapie, während Patienten mit einer <50igen Stenose nicht profitierten (Barnett, *et al.*, 1998). Viele Leitlinien empfehlen auf Basis der oben genannten Ergebnisse eine operative Therapie einer hochgradigen symptomatischen Karotisstenose, sofern die perioperative Komplikationsrate des Zentrums oder Operateurs <6% liegt (Eckstein, *et al.*, 2013, Kernan, *et al.*, 2014).

Auch für ausgewählte Patientensubgruppen mit einer hochgradigen asymptomatischen Stenose (>60%) konnte durch drei große RCTs, die „Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study“ (ACAS), den „Asymptomatic Carotid Surgery Trial“ (ACST)

und den „Veterans Affairs Cooperative Study Group“ (VA trial) ein Vorteil der operativen gegenüber der rein medikamentösen Therapie gezeigt werden (Chambers, *et al.*, 2005, Halliday, *et al.*, 2004, Hobson, *et al.*, 1993). Eine hochgradige asymptotische Stenose kann demnach operativ versorgt werden, sofern die perioperative Komplikationsrate für Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt des Zentrums oder Operateurs $<3\%$ liegt bei einer geschätzten Lebenserwartung >5 Jahre (Brott, *et al.*, 2011, Meschia, *et al.*, 2014, Ricotta, *et al.*, 2011).

Allerdings profitierten in diesen Studien vor allem Männer von der operativen Therapie, der Vorteil gegenüber der rein medikamentösen Therapie war geringer im Vergleich zu symptomatischen Patienten. Es blieb unklar, ob Frauen mit asymptotischer Stenose von einer CEA profitieren (Rothwell, *et al.*, 2004).

Da sich die medikamentöse Therapie seit den 1980er Jahren verändert hat und damit eine bessere Schlaganfallprävention erzielt werden kann, fordern Abbott *et al.* und Raman *et al.* die Durchführung neuer randomisierten Studien, die die rein konservative Therapie mit der Kombination aus CEA und medikamentöser Therapie vergleichen. Die verbesserte medikamentöse Therapie könnte die relative Schlaganfallrisikoreduktion durch die CEA verkleinern und die NNT (Number Needed to Treat), um einen Schlaganfall zu verhindern, erhöhen (Abbott, 2009, Raman, *et al.*, 2013). Einzelne Studien zu dieser Fragestellung sind bereits angelaufen (Brown, *et al.*, 2016).

1.7.3 Endovaskuläre Therapie – Angioplastie und Karotisstenting (engl. CAS)

Die interventionelle Therapie der A. carotis stellt mittlerweile eine gleichwertige Alternative zur operativen bzw. medikamentösen Therapie der Karotisstenose dar. Dabei hat sich die PTA mit Karotisstentimplantation gegenüber der alleinigen Ballonangioplastie als Methode der Wahl durchgesetzt (Eckstein, *et al.*, 2012b). Diese erfolgt klassischerweise über einen transfemorale Zugang, wobei transbrachiale und transcervicale Zugänge ebenfalls beschrieben wurden (Alvarez, *et al.*, 2012, Bates, *et al.*, 2007).

Vor der Manipulation mit Führungsdrähten und Kathetern in der A. carotis bzw. nach Herstellung des transluminalen Gefäßzugangs erfolgt standardmäßig eine Vollheparinisierung mit 5000-7000 IU unfraktioniertem Heparin. Alternativ kann Bivalirudin

verwendet werden. Die Gerinnung sollte einem kontinuierlichen Monitoring unterliegen, bei dem eine ACT (activated clotting time) $> 250s$ während der gesamten Eingriffsdauer gewährleistet werden sollte (Bates, *et al.*, 2007, Wayangankar, *et al.*, 2013).

Da man befürchtete, bei der Stentplatzierung Debris aus atheromatösen Plaques zu lösen, die dann durch distale Embolisation zu neurologischen Defiziten führen können, wurden Embolieprotektionssysteme (engl. embolic protection device = EPD) entwickelt, deren Einsatz erstmals 1996 von Theron, *et al.* beschrieben wurde (Bonati, *et al.*, 2012, Theron, *et al.*, 1996). Es werden proximale okkludierende, distale okkludierende und distale nicht okkludierende (= distale Filter) EPDs unterschieden (Abb. 3). Distale Filter sind die am häufigsten benutzten EPDs. Sie werden über die Läsion vorgeschoben, also distal der Stenose expandiert. Der Filter enthält Poren und kann somit große Partikel abfangen und gleichzeitig einen antegraden Fluss während der ganzen Prozedur gewährleisten. Dennoch besteht die Gefahr von Mikroembolien.

Distal okkludierende Systeme verschließen die Arterie distal des arteriosklerotischen Plaques durch einen Ballon. Nachdem der Stent platziert wurde, werden evtl. dislozierte Plaqueteile abgesaugt. Anschließend wird der Ballon desuffliert. Durch den kurzzeitig unterbrochenen antegraden Fluss wird eine adäquate angiographische Darstellung des Gefäßes unmöglich. Außerdem besteht die Gefahr, dass nicht alles Material abgesaugt werden kann. Zudem birgt diese Art des EPD das Potenzial für Spasmen oder Dissektionen der Arterie, wenn der Ballon zu stark aufgeblasen wird. Proximale Protektionssysteme erzeugen eine Flussstase oder Flussumkehr, indem proximal der Läsion ein Ballon aufgepumpt wird. So kann das initiale Passieren der Läsion mittels eines Drahtes vermieden werden (Mousa, *et al.*, 2012).

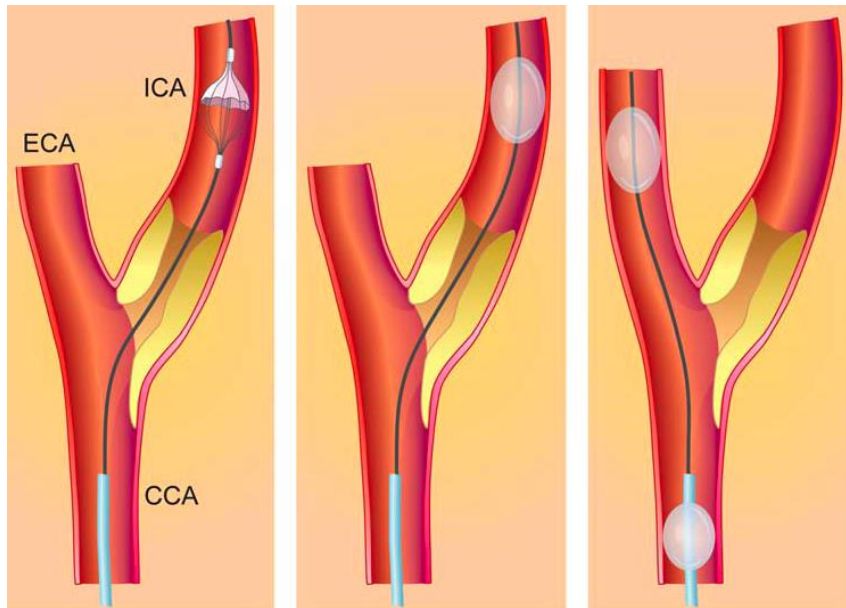


Abbildung 3: Verschiedene Embolieprotektionssysteme; Links: distaler Filter; Mitte: distal okkludierender Ballon; Rechts: proximal okkludierendes System. CCA: common carotid artery; ICA: internal carotid artery; ECA: external carotid artery (Roffi, *et al.*, 2009)

Der Nutzen von Embolieprotektionssystemen ist noch nicht abschließend bewiesen. Eine Subgruppenanalyse der SPACE-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tages ipsilateralen Schlaganfall- und Todesrate zwischen Patienten, die mit oder ohne EPD behandelt wurden (Ringleb, *et al.*, 2006). Auch das Review von Ederle *et al.* kam 2007 zu einem ähnlichen Ergebnis (kein signifikanter Unterschied für den kombinierten Endpunkt Tod oder jeglicher Schlaganfall - „any stroke“) (Ederle, *et al.*, 2007). Prospektive Stent-Register inklusive des Neuperlacher Registers konnten allerdings zeigen, dass das periprozedurale Risiko eines Schlaganfalls nach CAS durch die Anwendung eines EPDs reduziert werden kann (Cremonesi, *et al.*, 2003, Mudra, *et al.*, 2003, Reimers, *et al.*, 2004, Spes, *et al.*, 2007, Staubach, *et al.*, 2012, Zahn, *et al.*, 2004). Eine Substudie von ICSS wies jedoch eine erhöhte Anzahl neuer ischämischer Läsionen im cMRT bei Patienten nach, die mit einem EPD behandelt wurden (Bonati, *et al.*, 2010b).

Auch ist es möglich, dass die den EPDs zugeschriebene Reduktion der Schlaganfallraten eigentlich durch Verbesserung der Stent-Technologie und eine wachsende Erfahrung des Interventionalisten zustande kommt (Eckert, *et al.*, 2003).

1.7.4 Komplikationen von CEA und CAS

Der Schlaganfall stellt die schwerwiegendste akute Komplikation von CAS und CEA dar. Andere mögliche Komplikationen von CEA umfassen kardiovaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, vasovagale oder vasodepressive Reaktionen), andere neurologische Komplikationen (Hyperperfusionssyndrom, Krämpfe, Halsnervenlähmung), Wundinfektion oder Wundhämatom, Dissektion, Thrombose und Restenose der A.carotis und Tod. Außer der Halsnervenlähmung (Hye, *et al.*, 2015) können alle diese Komplikationen auch nach CAS auftreten.

Weitere mögliche Komplikationen von CAS sind Kontrastmittelnephropathie oder Kontrastmittelreaktionen, die Notwendigkeit einer Bluttransfusion und Probleme, die mit dem Zugangsweg zusammenhängen (Bates, *et al.*, 2007).

1.7.5 Randomisierte kontrollierte Studien (Vergleich CAS versus CEA)

In den letzten Jahren wurden mehrere große randomisierte Studien zum Vergleich der endovaskulären mit der operativen Therapie durchgeführt (Tab.2)

Tabelle 2: Studien zum Vergleich von CEA und CAS

Studien	Zeitraum der Randomisierung	Randomisierte Patienten		Primärer Endpunkt
		Symptomatische	Asymptomatische	
CAVATAS¹	1992-1997	505 90%	10%	Primärer Sicherheitsendpunkt (primary safety outcome): behindernder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung. Primärer Wirksamkeitendpunkt (primary efficacy outcome): behindernder Schlaganfall oder Tod von der Randomisierung bis zum Ende der Verlaufsbeobachtung.(Bonati, <i>et al.</i> , 2012)
SAPPHIRE²	2000-2002	334 30%	70%	kumulative Inzidenz eines „major“ kardiovaskulären Ereignisses nach einem Jahr: Kombination aus periprozeduralem Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt (innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur) und/oder Tod oder ipsilateraler Schlaganfall zwischen Tag 31 und einem Jahr
EVA-3S³	2000 - 2005	527		Inzidenz von jeglichem Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tage nach dem Eingriff
SPACE⁴	2002-2006	1183		Ipsilateraler ischämischer Schlaganfall oder Tod zwischen Randomisierung und Tag 30
ICSS⁵	2001-2008	1713		3-Jahres-Rate an fatalen oder behindernden Schlaganfällen in jeglichem Territorium <u>Interim Sicherheits-Analyse:</u> 120-Tages- Rate an Schlaganfällen, Tod oder prozeduralen Myokardinfarkten
CREST⁶	2000 -2008	1321	1181	Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod jeglicher Genese während der periprozeduralen Periode oder jeglicher ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren nach Randomisierung

Eine Metaanalyse aus Studien, die CAS und CEA bei asymptomatischen und symptomatischen Karotisstenosen vergleichen, zeigte, dass die periprozedurale (bis 30 Tage postinterventionell) Schlaganfall- und Todesrate in der CAS-Gruppe höher war. Vor allem Patienten, die älter als 70 Jahre waren, hatten ein erhöhtes periprozedurales Risiko. Nach der periprozeduralen Periode war das ipsilaterale Schlaganfallrisiko für beide Gruppen gleich groß (Bonati, *et al.*, 2012).

¹ CAVATAS Investigators, 2001

² Grum, et al., 2001; Yadav, et al., 2004

³ Mas, et al., 2006; Mas, et al., 2008

⁴ Ringlep, et al., 2006; Eckstein, et al., 2008

⁵ Bonati, et al., 2015; Ederle, et al., 2008

⁶ Brott, et. al. 2010.; Brott, et al., 2016

Von März 1992 bis Juli 1997 wurden in der „Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study“ (CAVATAS), einer internationalen randomisierten multizentrischen Studie, 504 Patienten mit symptomatischer (90% der Patienten) oder asymptomatischer Karotisstenose zur operativen oder zur interventionellen Therapie randomisiert. Bei 26% der 251 Patienten, die eine endoluminale Therapie erhielten, wurde zusätzlich zur Ballonangioplastie ein Stenting durchgeführt. Das Risiko für Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur war in CAVATAS für beide Gruppen ähnlich. Allerdings war das Risiko deutlich höher als in NASCET und ECST (CAVATAS Investigators, 2001).

Die „Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy“ (SAPPHIRE) Studie wollte die Hypothese testen, dass CAS in Kombination mit einem EPD bei Hoch-Risiko-Patienten mit einer symptomatischen ($\geq 50\%$) oder asymptomatischen ($\geq 80\%$) Stenose einer Operation nicht unterlegen ist. Knapp ein Drittel (29,9%) der Patienten hatte eine symptomatische Stenose. Für CAS ergab sich im Vergleich zu CEA eine geringere kumulative Inzidenz eines bedeutenden kardiovaskulären Ereignisses nach einem Jahr, d.h. der Kombination aus periprozeduralem Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt (innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur) und/oder ipsilateralem Schlaganfall zwischen Tag 31 und einem Jahr. Für die Studienleiter war damit gezeigt, dass CAS bei Hoch-Risiko-Patienten der CEA nicht unterlegen ist. Im Langzeitverlauf konnte nach 3 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren gezeigt werden (Gurm, *et al.*, 2008, Yadav, *et al.*, 2004). SAPPHIRE wurde aus mehreren Gründen kritisiert: u.a.

1. Die Prävalenz einer KHK war mit 85% im Vergleich zu den großen Endarteriektomie Studien NASCET und ECST sehr hoch.
2. Für jeweils fast 30% der Patienten war die Endarteriektomie oder das Stenting ein Zweiteingriff bei einer Restenose. Das Risiko einer zerebralen Embolisation während oder nach CAS bei einer glatten Restenose mit Intimaproliferation ist jedoch geringer als das Risiko, das von einer initialen irregulären Plaque ausgeht. Des Weiteren ist das Komplikationsrisiko bei einer Re-TEA deutlich höher als bei einer ersten TEA.

3. Den Autoren wurde Befangenheit vorgeworfen. Der Hauptautor erfand zum Beispiel das EPD, das in der Studie benutzt wurde. Ferner waren zwei der Autoren Angestellte des EPD-Herstellers.
4. Bei asymptomatischen Patienten gab es sehr hohe Komplikationsraten (höher als die geforderten 3%) (Cambria, Thomas, 2005).

In einer französischen multizentrischen randomisierten Studie, „Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis“ (EVA-3S), wurden seit November 2000 527 Patienten mit $\geq 60\%$ iger symptomatischer Stenose eingeschlossen. Im September 2005 musste die Rekrutierung aus Finanzierungs- und Sicherheitsgründen vorzeitig beendet werden. Die Inzidenz jeglicher Schlaganfälle („any stroke“) oder zu versterben war in EVA-3S für CAS deutlich höher als für CEA, 9,6% versus 3,9% nach 30 Tagen und 11,1% versus 6,2% nach 4 Jahren. Nach der periprozeduralen Periode von 30 Tagen war das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall für beide Gruppen gleich niedrig (Mas, *et al.*, 2006, Mas, *et al.*, 2008). Nach Veröffentlichung der Studie wurden große Zweifel an der Qualifikation der Interventionalisten geäußert, da die Anzahl der vorher durchgeführten Prozeduren, um sich für die Studie zu qualifizieren, für Interventionalisten niedriger war als in anderen Studien. Außerdem wurden fünf verschiedene Stents und sieben verschiedene EPDs benutzt (Qureshi, 2007, Staubach, *et al.*, 2012).

Der „Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy trial“ (SPACE) ist eine kontrollierte randomisierte multizentrische Studie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, in der von März 2002 bis Februar 2006 Patienten mit (angiographisch) $\geq 50\%$ iger oder (Duplex-sonographisch) $\geq 70\%$ iger symptomatischer Stenose rekrutiert wurden. Daten von 1183 Patienten wurden analysiert.

Die Nichtunterlegenheit von CAS in Bezug zu CEA konnte im Hinblick auf den primären Endpunkt - ipsilateraler ischämischer Schlaganfall oder Tod im Zeitraum zwischen Randomisierung und Tag 30 postprozedural - nicht bewiesen werden (Ringleb, *et al.*, 2006). Es zeigte sich außerdem, dass bei CAS ein höheres Alter (> 68 Jahre) mit einem höheren Risiko für Tod und Schlaganfall einherging als bei CEA. Jüngere Patienten (< 68 Jahre) profitierten demgegenüber eher von CAS als von CEA (Stingele, *et al.*, 2008). Nach zwei Jahren zeigten sich keine Unterschiede zwi-

schen beiden Verfahren in der Langzeitprävention von periprozeduralen Schlaganfällen oder Tod und einem ipsilateralen ischämischen Schlaganfall im Zeitraum bis zu zwei Jahren nach der Prozedur (Eckstein, *et al.*, 2008).

Die „International Carotid Stenting Study“ (ICSS) ist eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die in Zentren in Europa, Australien, Neuseeland und Kanada von Mai 2001 bis Oktober 2008 1713 Patienten mit $\geq 50\%$ iger (nach NASCET-Kriterien) symptomatischer Karotisstenose einschloss. Eine Sicherheits-Interim-Analyse nach 120 Tagen zeigte, dass das kombinierte Risiko von Schlaganfall, Tod oder prozeduralem Myokardinfarkt in der Stenting Gruppe signifikant höher war. Die meisten Ereignisse traten in den ersten 30 Tagen nach der Prozedur auf. Nach 120 Tagen und 5 Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen CAS und CEA in der Rate an behindernden Schlaganfällen oder Tod. Der Hauptunterschied zwischen CAS und CEA bestand in ICSS in dem erhöhten periprozeduralen Risiko und Langzeitrisiko für einen nichtbehindernden Schlaganfall (Bonati, *et al.*, 2015, Ederle, *et al.*, 2010). Des Weiteren kam eine Subanalyse von 231 Patienten in ICSS zu dem Ergebnis, dass der Anteil an Patienten mit neuen ischämischen Läsionen im cMRT einen Tag nach der Prozedur in der CAS-Gruppe signifikant höher war als in der CEA-Gruppe (Bonati, *et al.*, 2010b).

In einer Metaanalyse aus den Daten von SPACE, ICSS und EVA-3S wurde gezeigt, dass bei Patienten ≥ 70 Jahre das geschätzte Risiko für einen Schlaganfall innerhalb der ersten 120 Tage nach dem Eingriff in der CAS-Gruppe im Vergleich zur CEA-Gruppe doppelt so hoch war (Bonati, *et al.*, 2010a). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2013 bestätigte den Effekt des Alters auf das Schlaganfallrisiko in CAS. Sie zeigte aber auch, dass das Mortalitätsrisiko nach CAS bei jungen und alten Patienten gleich groß ist, während bei CEA die Mortalität bei älteren Patienten erhöht war (Antoniou, *et al.*, 2013).

Der multizentrische randomisierte „Carotid Revascularization Entarterectomy versus Stenting Trial“ (CREST) aus den USA und Kanada rekrutierte von Dezember 2000 bis Juli 2008 2502 Patienten mit einer hochgradigen Karotisstenose. Ursprünglich wurden nur symptomatische Patienten (insgesamt 1321) randomisiert, ab 2005 aufgrund eines trägen Patienteneinschlusses dann auch asymptomatische Patienten (insgesamt 1181). Im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt - periproze-

duraler Schlaganfall, - Myokardinfarkt, oder - Tod jeglicher Genese oder jeglicher ipsilaterale Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren nach Randomisierung - ergab sich für CAS und CEA in der CREST-Studie kein signifikanter Unterschied. In der periprozeduralen Periode war das Risiko für einen Schlaganfall in der Stenting-Gruppe höher als in der Endarteriektomie-Gruppe (4,1% vs. 2,3%, $p=0,01$). Diese Differenz ist durch die Rate von minor-Schlaganfällen bedingt, während major-Schlaganfälle keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Nach CEA bestand ein höheres Risiko für einen periprozeduralen Myokardinfarkt (1,1% vs. 2,3%, $P=0,03$). Nach der periprozeduralen Periode war die ipsilaterale Schlaganfallinzidenz jedoch für CAS und CEA im 4,5-Jahres und 10-Jahres Langzeitverlauf gleich niedrig (Brott, *et al.*, 2010, Brott, *et al.*, 2016). Bei der alleinigen Analyse der Daten der symptomatischen Patienten ergab sich in der CAS-Gruppe ebenfalls eine signifikant höhere periprozedurale Schlaganfall- und Todesrate, wohingegen für den primären kombinierten Endpunkt kein signifikanter Unterschied bestand (Silver, *et al.*, 2011). Laut einer aktuellen Subanalyse von CREST scheint das erhöhte periprozedurale Schlaganfalls- und Todesrisiko hauptsächlich auf Patienten mit speziellen angiographischen Charakteristiken der Karotis (lange Läsionen und nicht zusammenhängende aufeinanderfolgende Läsionen, die sich weit über den Bulbus hinaus erstrecken) zuzutreffen (Moore, *et al.*, 2016). Wie auch in SPACE stieg in CREST mit zunehmendem Alter der CAS-Patienten das Risiko für einen Schlaganfall, während bei CEA das Alter keinen Effekt auf das Schlaganfallrisiko hatte. Im Alter von 64 Jahren war das Schlaganfallrisiko beider Verfahren gleich groß (Voeks, *et al.*, 2011).

Eine Substudie von 2272 Patienten in CREST untersuchte die Schlaganfälle, die während und nach CAS oder CEA auftraten. 69 der 2272 Patienten erlitten einen periprozeduralen Schlaganfall, 48 nach CAS und 21 nach CEA. Demnach war die Schlaganfallhäufigkeit nach CAS oder CEA in CREST niedrig - niedriger als in anderen RCTs. Vor allem major Schlaganfälle traten selten (in 0,6%) auf. Die Schlaganfälle waren vornehmlich minor (81%), ischämisch (90%), im anterioren Stromgebiet (94%) und ipsilateral zur behandelten Arterie (88%). Für Unterschiede im Schweregrad der Schlaganfälle zwischen der CAS- und CEA-Gruppe gab es keine starke Evidenz. Auch die Wahrscheinlichkeit für Tod nach einem periprozeduralen Schlaganfall war in beiden Gruppen ähnlich. Der Grund hierfür liegt in dem Ausschluss von

Patienten mit ausgeprägter Komorbidität (z.B. kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt) in der CREST Studie.

Minor Schlaganfälle traten im Mittel null Tage, major Schlaganfälle drei Tage nach der Prozedur auf. Von 64 Schlaganfallpatienten, bei denen nach einem Monat ein mRS erhoben wurde, hatten 15 (23,4%) einen behindernden Schlaganfall.

Die Langzeitmortalität war höher, wenn es zu einem Schlaganfall kam. Dabei war die geschätzte 4-Jahres-Mortalität bei Patienten nach einem Schlaganfall fast doppelt so hoch wie bei Patienten ohne Schlaganfall (21,1% versus 11,6%) (Hill, *et al.*, 2012).

Zur weiteren Entscheidungsfindung, ob eher CEA oder CAS als Verfahren der Wahl gewählt werden sollte, wurde in einer CREST-Subanalyse außerdem die Lebensqualität nach CAS bzw. CEA untersucht. Für CAS zeigte sich in der frühen Erholungsphase eine bessere Lebensqualität, vor allem weniger Schmerzen und körperliche Einschränkungen. Ein periprozeduraler Schlaganfall beeinträchtigte die Lebensqualität nach einem Jahr im Gegensatz zum periprozeduralen Myokardinfarkt oder einer Halsnervenlähmung erheblicher. Trotz der höheren Schlaganfallrate in der CAS-Gruppe gab es nach einem Jahr allerdings keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Gruppe der Patienten mit Schlaganfall sehr gering war (Cohen, *et al.*, 2011).

1.7.6 Vergleich der deutschen mit der amerikanischen Leitlinie

Bei Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Karotisstenose und hohem Operationsrisiko sollte, laut der deutschen Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose, CAS als eine Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad 2-3=mäßig=Empfehlung). In Zentren mit einer dokumentierten Schlaganfallrate/Letalität von <6% kann CAS als eine Alternative zur CEA erwogen werden (Evidenzgrad 4-5=schwach= Empfehlung offen).

Weiterhin wird empfohlen, Patienten mit höhergradigen asymptomatischen Karotisstenosen in laufende Studien einzuschließen (SPACE-2, ACST-2), da die Anzahl der Studien zum Vergleich von CAS und CEA insgesamt noch zu niedrig ist, um definitive Schlüsse ziehen zu können. Bei einer asymptomatischen Karotisstenose mit bestehender Indikation zur invasiven Behandlung kann CAS alternativ erwogen werden, wenn die Schlaganfallrate/Letalität unter 3% liegt (Evidenzgrad 4-5=schwach=offene Empfehlung) (Eckstein, *et al.*, 2012b).

Einführung

Die Leitlinie der „American Heart Association/American Stroke Association“ (AHA/ASA) zur Behandlung der symptomatischen Karotisstenose ist in Bezug auf CAS etwas großzügiger. CAS ist als Alternative zur CEA schon bei symptomatischen Patienten mit durchschnittlichem oder niedrigem Komplikationsrisiko indiziert, wenn eine >70% (in der nicht-invasiven Bildgebung) oder > 50% (in der angiographischen Bildgebung) Karotisstenose vorliegt. Das Morbiditäts- und Sterblichkeitsrisiko muss dabei < 6% sein. Bei jungen Patienten ist, nach der Leitlinie, das Komplikationsrisiko (Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod) und das langfristige ipsilaterale Schlaganfallrisiko bei CAS und CEA gleich groß.

Bei Patienten mit symptomatischer schwerer Stenose (>70%) und durch anatomische Bedingungen oder Komorbiditäten deutlich erhöhtem Operationsrisiko ist CAS vorzuziehen (Kernan, *et al.*, 2014).

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die verschiedenen Definitionen für den minor und major Schlaganfall aus großen randomisierten Studien und Registern auf diejenigen Patienten aus dem Neuperlacher Karotisregister anzuwenden, die einen Schlaganfall während oder bis 30 Tage nach der interventionellen Therapie erlitten haben. Je nach neurologischer Beschwerdesymptomatik erfolgt die Einteilung in einen minor oder major Schlaganfall. Anhand der unterschiedlichen Definitionen werden die jeweiligen minor bzw. major Schlaganfallraten erfasst und miteinander verglichen.

3 Methodik

In dieser Arbeit wurden verschiedenen Definitionen für den minor und major Schlaganfall miteinander verglichen. Die Definition des Klinikums Neuperlach, des „Carotid-Artery-Stent-Registers der deutschen Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte“ (ALKK-CAS-Register) (Zahn, *et al.*, 2005) und folgende Definitionen großer randomisierter Studien sowie kleinerer Registerstudien wurden anhand der Patienten, die sich dem Karotisstenting im Klinikum Neuperlach unterzogen haben, verglichen:

- Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) (Hill, *et al.*, 2012)
- Elective stenting of the extracranial carotid arteries (Yadav, *et al.*, 1997)
- Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients (Bamford, *et al.*, 1989)/ The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature (Post, *et al.*, 2001)
- International Carotid Stenting Study (ICSS) (Ederle, *et al.*, 2010)
- Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy study (SPACE) (Ringleb, *et al.*, 2006)

In der Regel werden für die Einteilung des Schlaganfalls in minor oder major der NIHSS sowie der mRS, teilweise auch die Dauer der Symptomatik herangezogen.

Die drei Kriterien werden in unterschiedlicher Zusammensetzung und Quantität für die jeweiligen Definitionen verwendet (Tab. 1).

In der kardiologischen Abteilung des Klinikums Neuperlach wurden seit 1999 bis zum 05.11.2013 insgesamt 946 perkutane Karotisinterventionen bei 684 (72%) asymptomatischen und 262 (28%) symptomatischen (Symptomatik <180 Tage vor Intervention) Patienten durchgeführt.

Vor und nach der Intervention führte ein Facharzt für Neurologie bei allen Patienten eine strukturierte neurologische Untersuchung durch mit Bestimmung des NIHSS und mRS. Bei Patienten mit neurologischen Ausfällen wurde zusätzlich eine Bildge-

Methodik

bung sowie neurologische Verlaufsuntersuchungen veranlasst. Zur weiteren Verlaufsdokumentation erfolgte nach 30 Tagen, 3 und 6 Monaten eine telefonische oder schriftliche Kontaktaufnahme und anschließend jährlich eine Abfrage mittels standardisierter Fragebögen. Die Fragen an die Patienten selbst, deren Angehörige oder deren weiterbehandelnde Ärzte bezogen sich insbesondere auf neu aufgetretene neurologische Defizite oder kardiale Beschwerden. Außerdem wurden die von den weiterbehandelnden Ärzten erhobenen Ergebnisse der neurologischen und duplexsonographischen Verlaufskontrollen dokumentiert.

Seit 1999 fließen alle relevanten Daten zu den Interventionen und die Ergebnisse der Verlaufskontrollen in ein hausinternes Register ein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen sich auf dieses Register und auf die unten erläuterten eigenen Datenerhebungen. Weitere Arbeiten, die sich auf dieses Register stützen, wurden in der Vergangenheit veröffentlicht (Mudra, *et al.*, 2003, Spes, *et al.*, 2007, Staubach, *et al.*, 2012, Staubach, *et al.*, 2016, Zahn, *et al.*, 2004, Zahn, *et al.*, 2005).

In diese Arbeit wurden nur die Patienten eingeschlossen, die periinterventionell (bis 30 Tage nach der Intervention) einen Schlaganfall erlitten hatten.

Anhand der Definitionen der oben genannten Studien wurden diese Schlaganfälle in major und minor bzw. behindernde und nicht behindernde Schlaganfälle eingeteilt und die verschiedenen Definitionen miteinander verglichen. Hierbei wurde untersucht, ob sich Unterschiede bezüglich der Einteilung anhand der verschiedenen Definitionen ergeben bzw. inwieweit die verschiedenen Definitionen bei der Einteilung der Schlaganfälle übereinstimmen.

Die Autoren der CREST-Studie definieren differenziert zum einen den minor Schlaganfall und zum anderen einen nicht behindernden Schlaganfall (Hill, *et al.*, 2012). Diese beiden Definitionen werden im Folgenden als CREST1 (Definition für minor) und CREST2 (Definition für nicht behindernd) bezeichnet.

Tabelle 3: Studienspezifische minor- / nicht behindernder-Schlaganfalldefinitionen

Studie	minor	nicht behindernd
ALKK	Symptomatik < 7 d nach Beginn anhaltend ⁷	
CREST 1	NIHSS < 9 Pkt., 90 d nach dem Eingriff ⁸	
CREST 2		mRS ≤ 2 Pkt., 30 d nach dem Eingriff ⁹
Yadav et al.	Neues neurologisches Defizit, dass sich innerhalb von 7 d zurückbildet, <u>oder</u> Erhöhung in der NIHSS ≤ 3 Pkt. ¹⁰	
Post et al.	mRS 2-3 Pkt. ¹¹	
SPACE		mRS < 3 Pkt. ¹²
ICSS		Dem Ereignis zuschreibbare Erhöhung in der mRS < 3 Pkt., 30 d nach Beginn ^{**13}
Neuperlach	Innerhalb 30 d Rückbildung, NIHSS Erhöhung 1-3 Pkt., nicht behindernd, mRS < 3 Pkt.	
*	„ however the final determination of whether a stroke was minor or major was based on a combination of narrative clinical reports, the NIHSS, imaging reports and outcome data“	
**	„ Stroke was classified as fatal if death attributed to stroke occurred within 30 days of onset of stroke.“ – die fatalen Schlaganfälle wurden in der Einteilung den behindernden Schlaganfällen zugerechnet.	

Für die Ermittlung der mRS und NIHSS-Punktwerte (direkt postinterventionell, 30 und 90 Tage postinterventionell) und die Ermittlung der Dauer der Symptome (> 7 Tage, > 30 Tage) wurden zuerst die Akten der Patienten (Arztbriefe, neurologisches Konsil, Bildgebung etc.) untersucht. Des Weiteren wurden Briefe aus späteren Krankenhausaufenthalten angefordert und gesichtet, Fragebögen an alle Patienten versandt und wenn nötig der Patient selbst oder dessen Hausarzt befragt.

⁷ Zahn, et al., 2005

⁸ Hill, et al., 2012

⁹ Hill, et al., 2012

¹⁰ Yadav, et al., 1997

¹¹ Post, et al., 2001

¹² Ringlep, et al., 2006

¹³ Ederle, et al., 2010

Methodik

Die vom neurologischen Konsiliarius angegebenen NIHSS- und mRS-Punktwerte wurden für die Einteilung in die verschiedenen Definitionen verwendet.

Die NIHSS und mRS-Punktwerte nach 30 und 90 Tagen wurden auf Grundlage von neurologischen Konsilen aus Arztbriefen von späteren Krankenhausaufenthalten, meist der anschließenden neurologischen Rehabilitation, bestimmt. Nur wenn die Patienten nach 30 Tagen noch einen NIHSS-Punktwert ≥ 9 aufwiesen, wurde zusätzlich versucht, den NIHSS-Punktwert nach 90 Tagen zu ermitteln.

Außerdem erhielten alle Patienten, bei denen innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell ein neurologisches Ereignis auftrat, d.h. auch Patienten, die ein neurologisches Ereignis hatten, das < 24 h anhielt, einen Fragebogen per Post. Bei Unklarheiten erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst, den Angehörigen oder dem Hausarzt des Patienten (siehe Fragebogen im Anhang).

Der Fragebogen wird im Folgenden kurz beschrieben.

Zunächst mussten die Patienten angeben, ob sie nach dem Krankenhausaufenthalt im Klinikum Neuperlach noch einmal im Krankenhaus waren und wenn ja, warum und wo sie in Behandlung waren. Im Weiteren mussten Fragenkomplexe beantwortet werden zu:

- (1) Art der neurologischen Symptome (Gesichts-, Arm-, Beinlähmungen/ Bewusstlosigkeit/ Sprachstörungen/ Sehstörungen/ Sensibilitätsstörungen/ Orientierungsstörungen)
- (2) Dauer der Symptome (> 24 h/ > 7 d/ > 30 d) und
- (3) Beeinträchtigung im Alltag (relevante Beeinträchtigung/ leichte Beeinträchtigung/ Hilfe im Alltag notwendig/ Bettlägerigkeit, Pflegebedürftigkeit)

Die Fragen waren als geschlossene Fragen gestellt, die mit ja oder nein beantwortet werden mussten.

Außerdem wurde die aktuelle Medikation abgefragt.

Die Dokumentation der prä- und postinterventionellen mRS- und NIHSS-Punktwerte sowie der Dauer der Symptome erfolgte mit Hilfe von Microsoft® Excel®, ebenso die Berechnung der Differenz zwischen prä- und postinterventionellen Werten. Diese In-

formationen dienten der Einteilung der Schlaganfälle in minor versus major bzw. behindernd versus nicht behindernd anhand der verschiedenen Definitionen.

Aus dem Register des Klinikums Neuperlach konnten weitere Informationen über die Patienten gewonnen werden, z.B. alle gängigen Patientencharakteristika und die Anzahl symptomatischer bzw. asymptomatischer Karotisstenosen.

Mit Hilfe der cCT- und cMRT-Befunde konnte zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen differenziert und die Schlaganfälle anhand des Verteilungsmusters der Ischämiezone in interventionsbedingt bzw. nicht-interventionsbedingt eingeteilt werden.

3.1 Statistik

Um den Grad der Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Definitionen zu bestimmen, wurde der Cohens bzw. der Fleiss' Kappa verwendet. Die in Microsoft® Excel® erhobenen Rohdaten wurden mit Hilfe von R® analysiert. Der Cohen's Kappa wurde ursprünglich 1960 in der Psychiatrie von Jacob Cohen eingeführt, um den Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Ärzten in ihrer Diagnosefindung zu bestimmen, die sogenannte Beurteilerübereinstimmung oder auch Interratervariabilität zwischen zwei Ratern/Beurteilern.

Bei Betrachtung der verschiedenen Definitionen als Rater, die jeweils die Situation des Patienten unterschiedlich bewerten, kann mit dem Cohen's Kappa (Cohen, 1960) die Interratervariabilität/Übereinstimmung zwischen zwei Ratern/Definitionen und mit dem Fleiss' Kappa (Fleiss, 1971) die Interratervariabilität zwischen mehr als zwei Ratern bestimmt werden.

Positive Kappa-Werte bedeuten eine überzufällige Übereinstimmung zwischen den Ratern. Kappa kann maximal einen Wert von 1 annehmen und zeigt dann eine perfekte Übereinstimmung zwischen den Ratern an.

Um den Grad der Übereinstimmung zu bewerten, wurde die Skala verwendet, die Landis und Koch (Landis, *et al.*, 1977) vorschlugen (Tab. 4).

Tabelle 4: Grad der Übereinstimmung nach Landis und Koch (Landis, et al., 1977)

<u>Kappa Statistic</u>	<u>Strength of Agreement</u>
< 0.00	Poor
0.00-0.20	Slight
0.21-0.40	Fair
0.41-0.60	Moderate
0.61-0.80	Substantial
0.81-1.00	Almost Perfect

Als Signifikanzniveau α wurden P-Werte $< 0,05$ festgelegt.

Um zu überprüfen, ob ein signifikanter Unterschied der relativen Häufigkeiten von Patientencharakteristika, wie zum Beispiel Vorerkrankungen oder Grad der ipsilateralen Stenose in den beiden Gruppen mit und ohne periinterventionellem Schlaganfall bestand, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt (Preacher, 2001, Weiß, 2013). Als Signifikanzniveau α wurden P-Werte $< 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Bei 34 der 946 (3,6 %) intervenierten Patienten kam es periinterventionell (bis 30 Tage) zu einem neurologischen Defizit, das >24h anhielt. 14 der 262 (5,3%) Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und 20 der 684 (2,9%) Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose erlitten einen Schlaganfall (Abb. 4).

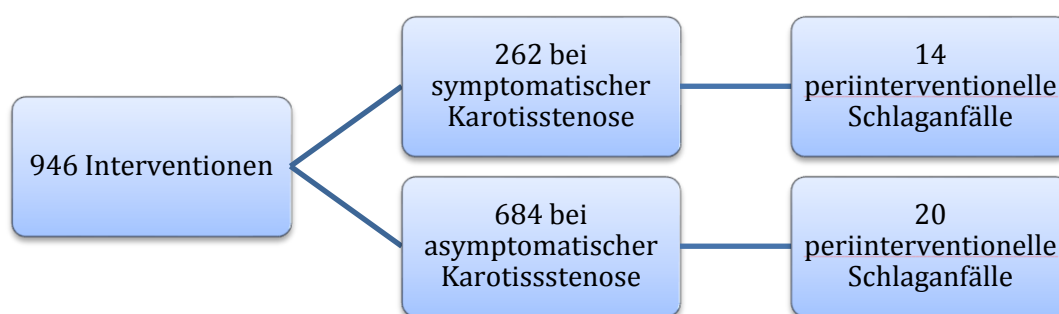


Abbildung 4: Häufigkeit der periinterventionellen Schlaganfälle bei Patienten mit einer symptomatische und asymptomatischen Karotisstenose

4.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 5 werden die Patientencharakteristika, die periinterventionell (d.h. bis 30 Tage postinterventionell) einen Schlaganfall erlitten, mit den Charakteristika der Patienten verglichen, die keinen periinterventionellen Schlaganfall erlitten haben. Der prozentuale Anteil an männlichen Patienten (71% versus 65%) und Patienten mit einer symptomatischen Stenose (41% versus 27%) war höher als bei den Patienten ohne periinterventionellen Schlaganfall. Auch hatten die Patienten mit Schlaganfall im Vergleich zu den Patienten ohne Schlaganfall prozentual gesehen häufiger Begleiterkrankungen, mit Ausnahme eines vorherigen Myokardinfarktes und von Nikotinabusus. Mit dem Chi-Quadrat-Test ergab sich jedoch jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Signifikanter Unterschied wenn $p < 0,05$).

Tabelle 5: Patientencharakteristika

	Patienten mit periinterventionellem Schlaganfall n= 34		Patienten ohne periinterventionellem Schlaganfall n= 912		p-Wert
	%	absolute Zahlen	%	absolute Zahlen	
Alter > 80 Jahre	17,6	6	16,4	150	0,85
männlich	70,5	24	64,8	591	0,49
Symptomatische Karotisstenose (<180d präinterventionell)	41,2	14	27,2	248	0,07
linke ICA	55,9	19	51,5	470	0,38
rechte ICA	44,1	15	49,6	452	0,53
Stenosegrad					
50-59	3	1	0,9	8	0,22
60-69	3	1	1,2	11	0,37
70-79	6	2	9,6	88	0,46
80-89	24,3	8	25,1	229	0,83
>90	63,7	21	62,5	570	0,93
Vorerkrankungen					
arterielle Hypertonie	94,1	32	91,1	831	0,54
Hypercholesterinämie	82,3	28	79,9	727	0,71
KHK	73,5	25	64,7	590	0,29
Myokardinfarkt	11,8	4	20,9	191	0,19
Niereninsuffizienz	35,3	12	21,8	199	0,06
Raucher	17,6	6	21,2	193	0,62
Diabetes mellitus	47	16	33,0	301	0,09
pAVK	32,3	11	23,9	218	0,26
EF < 40	14,7	5	9,5	87	0,32
VHF	23,5	8	13,5	123	0,10
COPD	8,8	3	7,1	65	0,71

4.2 Schlaganfallcharakteristika

In Abbildung 5 ist die Verteilung der verschiedenen Ätiologien des Schlaganfalls dargestellt. Hauptursache der Schlaganfälle war eine Ischämie (59%). Bei 6% der Schlaganfälle konnte in der Bildgebung eine Blutung identifiziert werden, bei 17% konnte trotz Symptomatik keine frische Ischämie oder Blutung nachgewiesen werden. Bei 15 % der Patienten (n=5) konnten retrospektiv keine Daten zur Bildgebung

mehr gefunden werden. Bei einem Patienten (3%) konnte anhand der Bildgebung kein sicherer Befund gestellt werden.

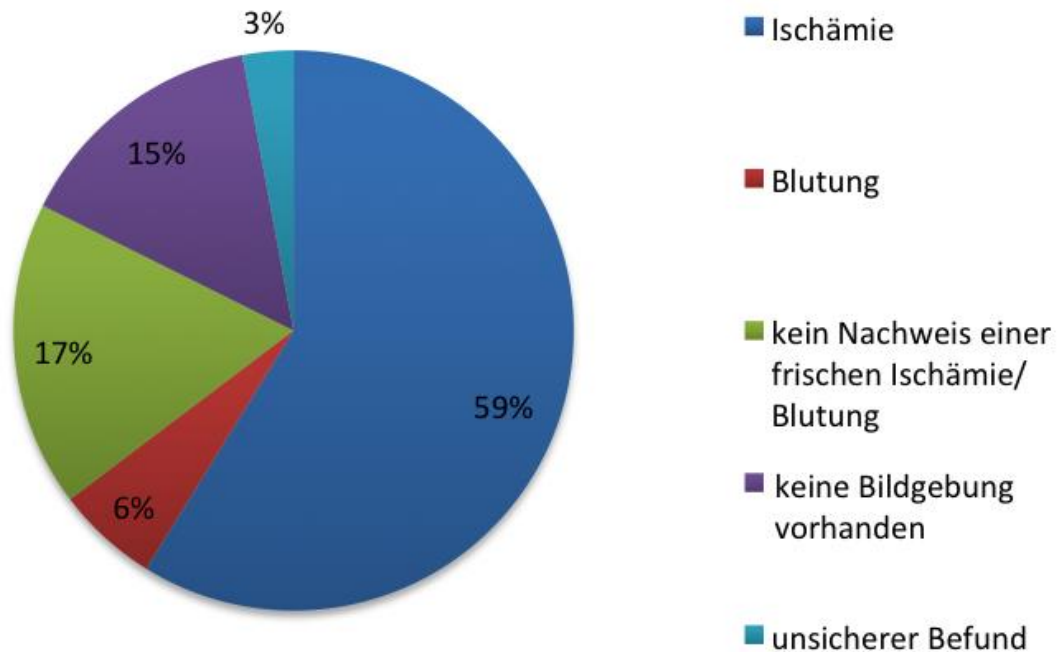


Abbildung 5: Verteilung der verschiedenen Ätiologien des Schlaganfalls anhand radiologischer Bildgebung

Aufgrund des Verteilungsmusters in der radiologischen Bildgebung konnte bei drei der ischämischen Schlaganfälle eine arterio-arterielle Embolie aus der A.carotis ausgeschlossen werden. Zwei davon waren kardioembolisch, einer auf eine hämodynamische Ursache zurückzuführen.

In Abbildung 6 ist der Zeitpunkt und die Anzahl der periinterventionellen Schlaganfälle dargestellt.

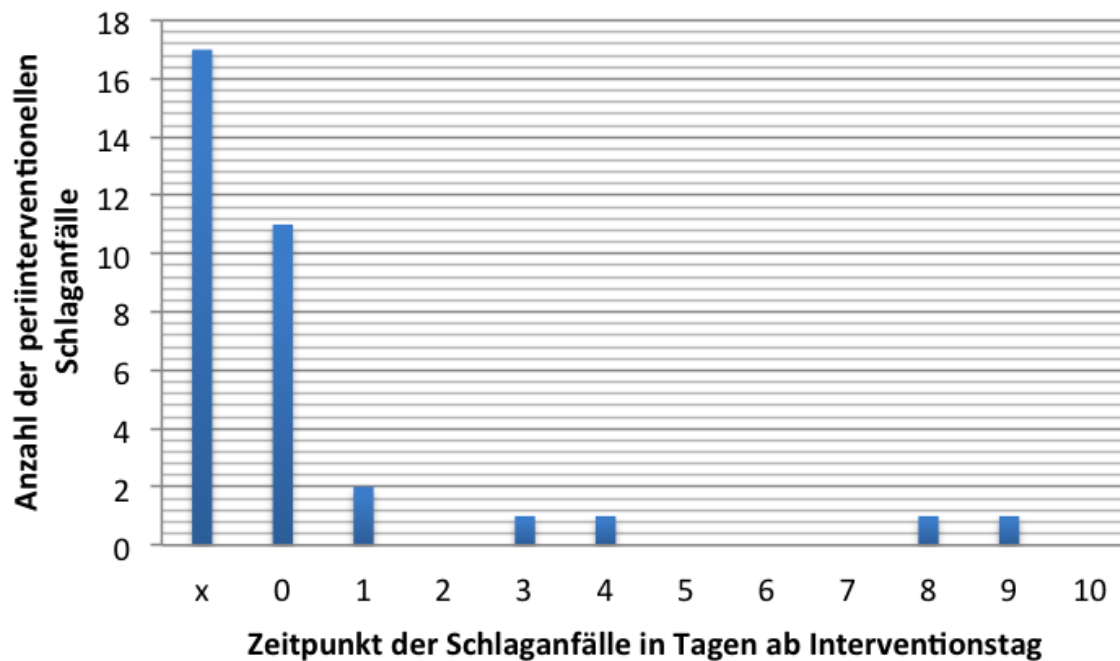


Abbildung 6: Zeitpunkt und Anzahl der periinterventionellen (bis 30d nach der Intervention) Schlaganfälle, n=34, x=während der Intervention, Tag 0 = Interventionstag, aber nicht während der Intervention

Während der Intervention traten 17 Schlaganfälle auf. Die weiteren 17 Schlaganfälle traten zwischen 1h und 9 Tagen nach der Intervention auf. Drei der Schlaganfälle führten innerhalb von einem bis vier Tagen nach dem Ereignis zum Tod.

In Abbildung 7 und 8 werden die mRS- und NIHSS-Punktwerte im Verlauf dargestellt. Abbildung 9 stellt die quantitative Häufigkeit der betroffenen NIHSS-Unterpunkte präinterventionell und direkt nach dem periinterventionellem Schlaganfall dar. Beispielsweise war bei 3 Patienten präinterventionell der Unterpunkt 4 (=Facialisparese) betroffen. Nach dem periinterventionellen Schlaganfall hatten 18 Patienten ein Defizit im NIHSS-Unterpunkt 4 (=Facialisparese). Vor Intervention betrug der mittlere NIHSS 1 Punkt. Nach dem periinterventionellem Schlaganfall war am häufigsten der Unterpunkt 5 (Motorik Arme) betroffen, insgesamt bei 26 Patienten. Am zweit häufigsten waren jeweils in 19 Fällen die Unterpunkte 6 (Motorik Beine) und 9 (Sprache) beeinträchtigt. An dritter Stelle stand mit 18 Fällen der NIHSS-Unterpunkt 4 (Facialisparese). Am seltensten war der Unterpunkt 2 (Okulomotorik) betroffen (insgesamt 4 mal). Im Mittel lag der NIHSS-Punktwert nach dem periinterventionellen Schlaganfall bei 10 Punkten.

modified Rankin Score prae- und postinterventionell

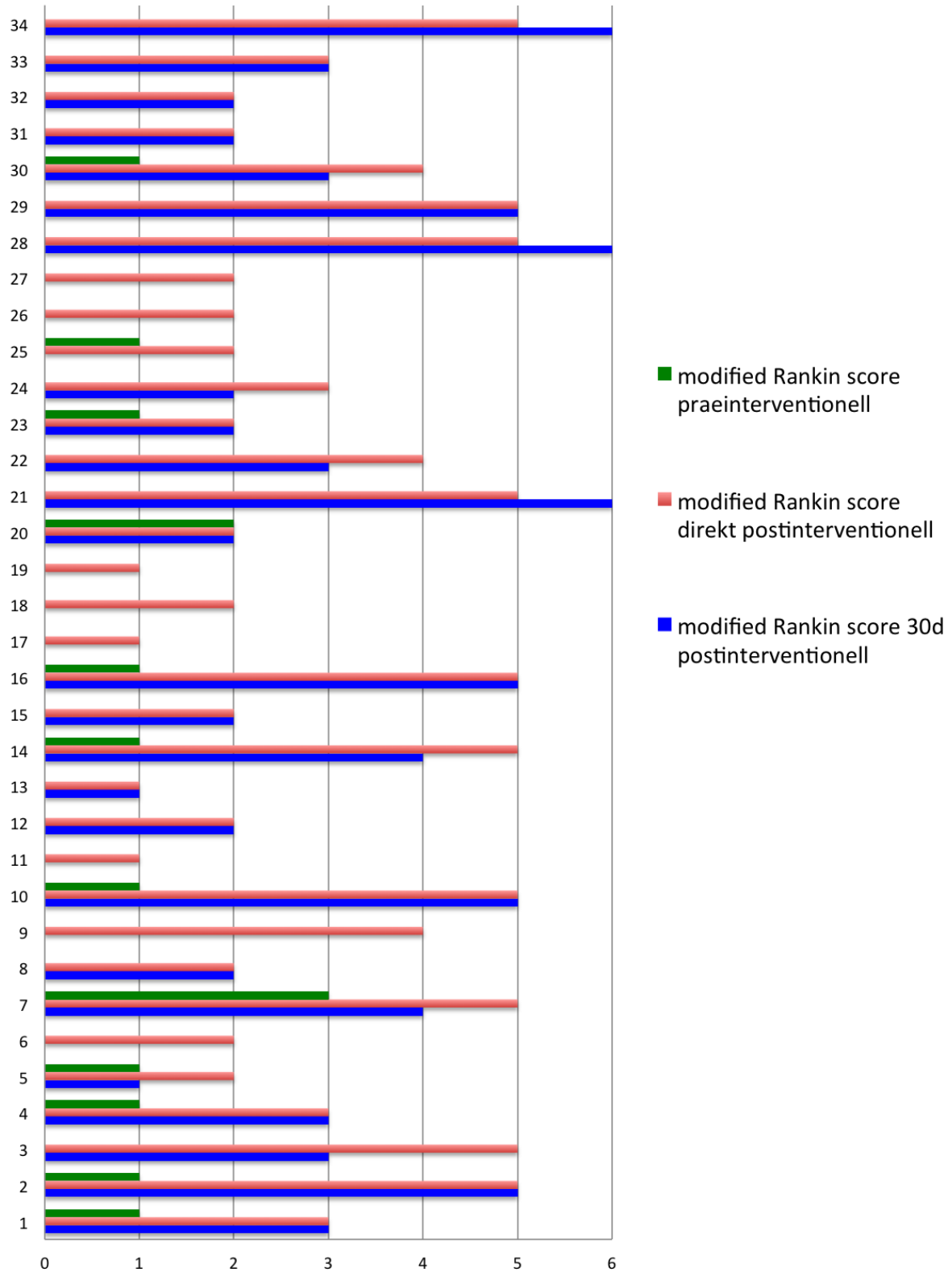
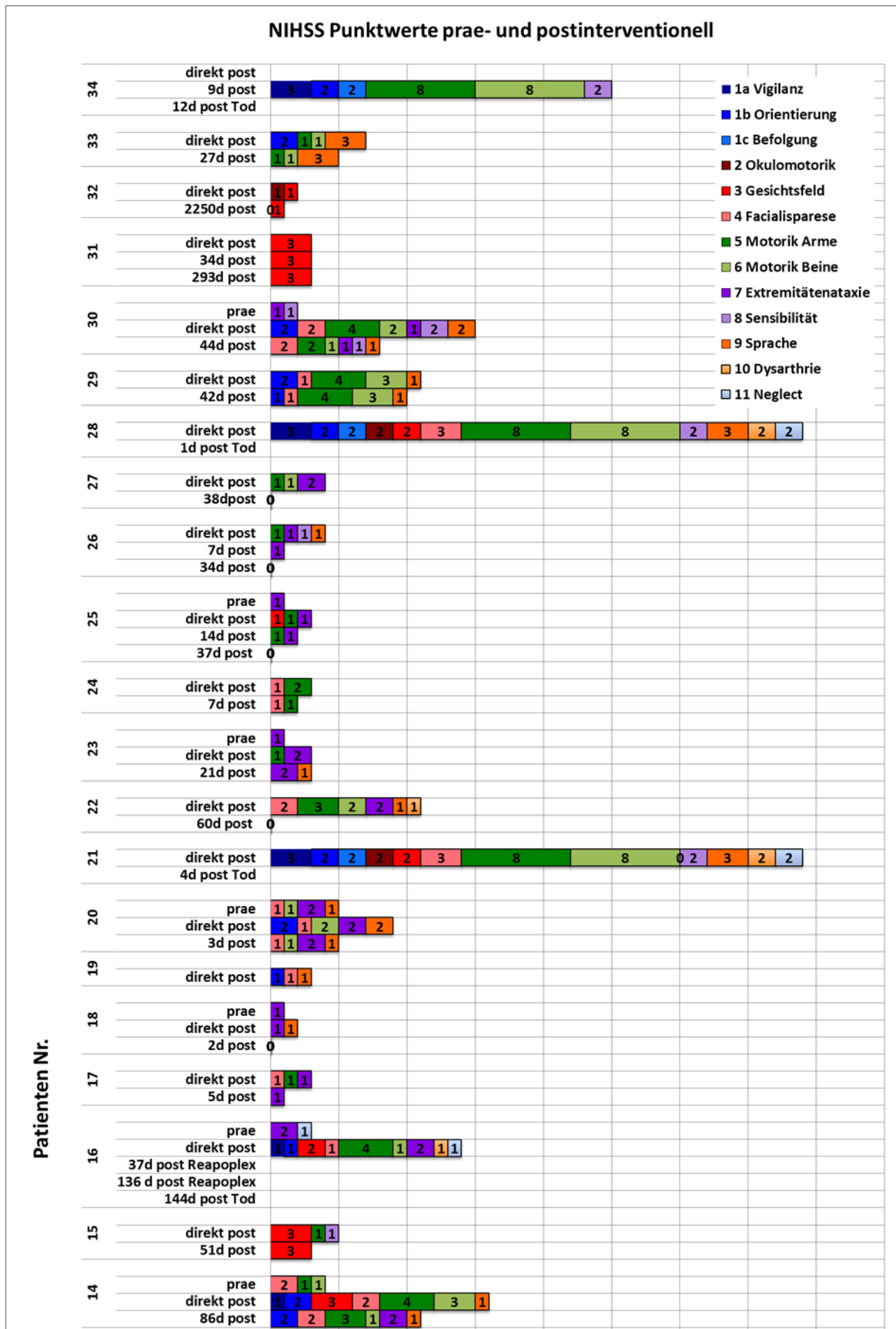


Abbildung 7: mRS-Punktwerte zu verschiedenen Zeitpunkten



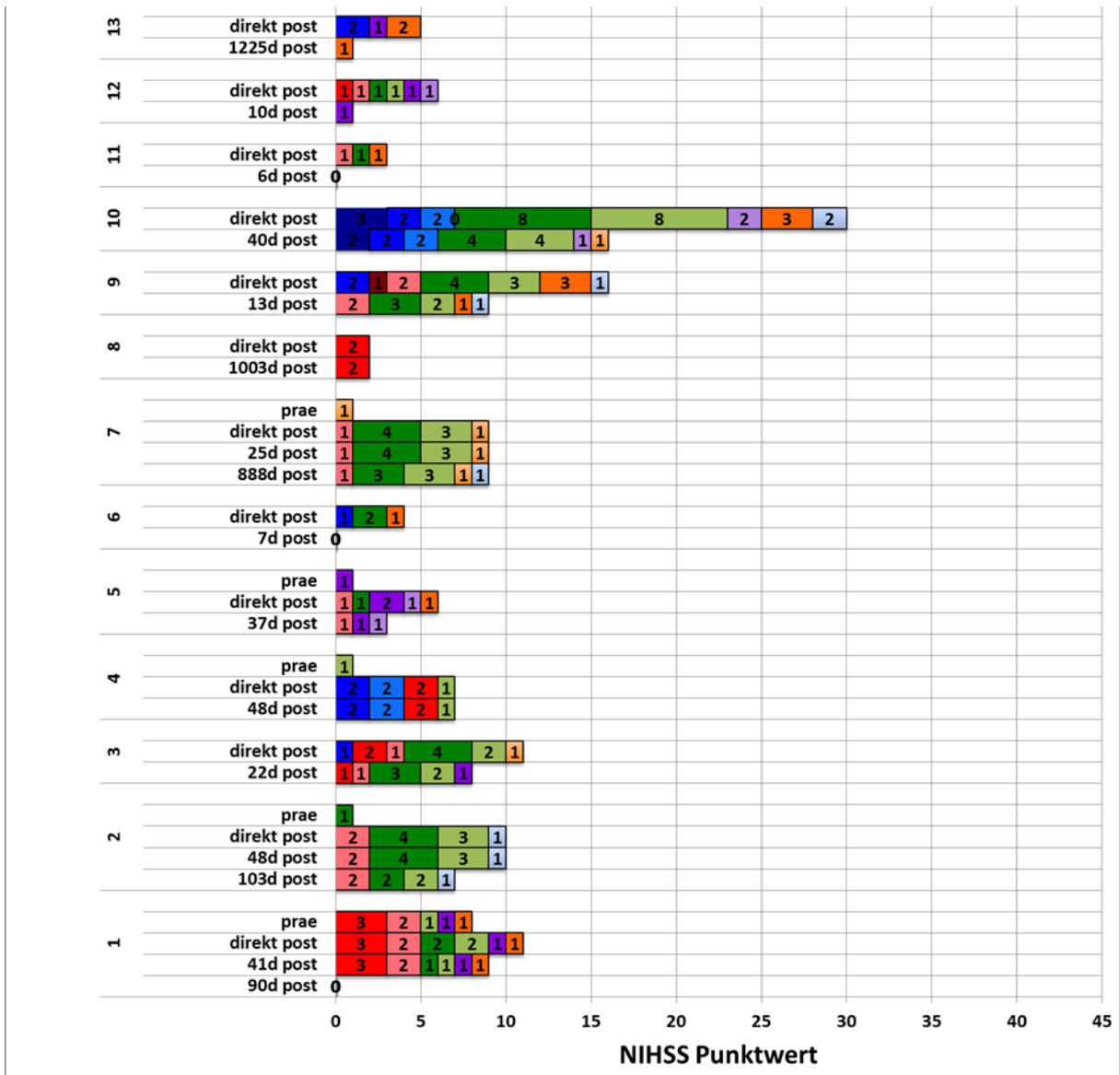


Abbildung 8 NIHSS-Punktwerte zu verschiedenen Zeitpunkten (wenn prä = 0 Punkte, kein Eintrag)

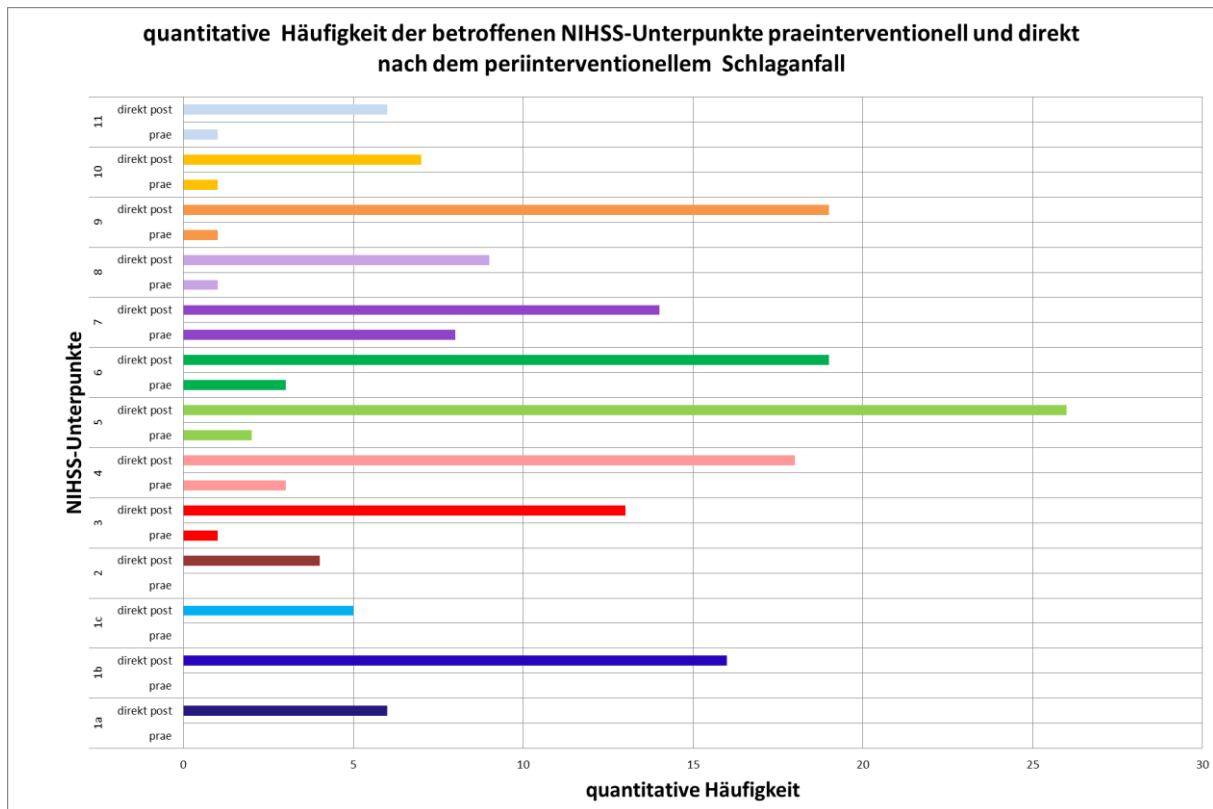


Abbildung 9: quantitative Häufigkeit der betroffenen NIHSS-Unterpunkte prae- und direkt nach dem periinterventionellem Schlaganfall; 1a=Vigilanz, 1b=Orientierung, 1c=Befolgung, 2= Okulomotorik, 3=Gesichtsfeld, 4=Facialisparese, 5= Motorik Arme, 6= Motorik Beine, 7=Extremitätenataxie, 8=Sensibilität, 9=Sprache, 10=Dysarthrie, 11=Neglect

4.3 Häufigkeit von minor und major Schlaganfällen

In Abbildung 10 ist der prozentuale Anteil an minor bzw. nicht-behindernden und major bzw. behindernden Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition bezogen auf die Gesamtschlaganfallzahl dargestellt. Der Anteil an minor/nicht behindernden Schlaganfällen an der Gesamtschlaganfallzahl (n=34) schwankt je nach studienspezifischer Definition zwischen 12% (ALKK) und 70% (CREST 1), wobei 12% der Schlaganfälle nicht anhand der CREST1 Definition eingeteilt werden konnten, da entsprechende Daten retrospektiv nicht mehr zu erheben waren. Nimmt man die ALKK- und CREST1-Definition aus der Betrachtung heraus, liegt der Anteil an minor/nicht behindernden Schlaganfällen an der Gesamtschlaganfallzahl je nach studienspezifischer Definition zwischen 65% (ICSS) und 41% (Yadav).

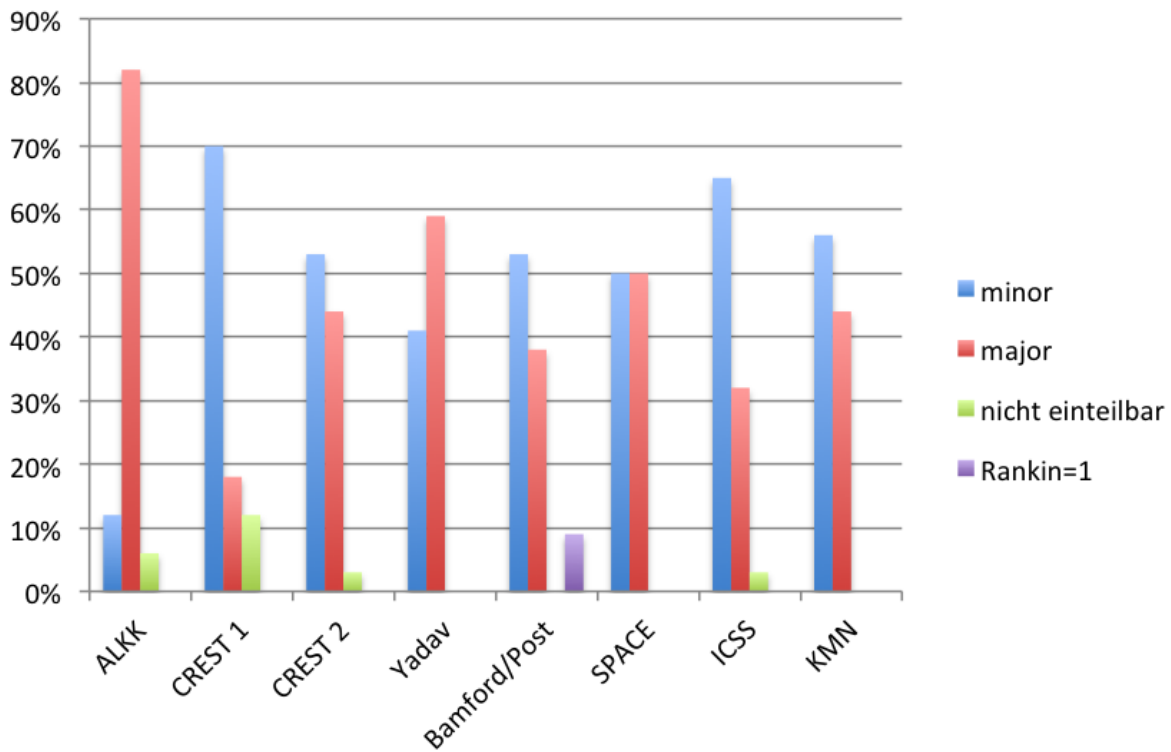


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfälle an der Gesamtschlaganfallanzahl (n=34) je nach studienspezifischer Definition, KMN= Klinikum Neuperlach

In Tabelle 6 und 7 sind jeweils die absoluten Zahlen an minor und major Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition dargestellt. Während sich Tabelle 6 auf alle Patienten mit perinterventionellen Schlaganfällen bezieht, werden in Tabelle 7 Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen getrennt betrachtet.

Tabelle 6: Absolute Häufigkeiten von minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition

Studie/Register	minor/ nicht behindernder Schlaganfall	major /nicht behindernder Schlaganfall	Nicht einteilbar	mRS =1
KMN	19	15		
ALKK	4	28	2	
CREST 1	24	6	4	
CREST 2	15	18	1	
Yadav et al. (Circ 1997)	14	20		
Bamford et al. (Stroke 1998)	18	13		3
Post et al. (Stroke 2001)	18	13		3
SPACE	17	17		
ICSS	22	11	1	

Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten von minor/nicht behindernden und major/behindernden Schlaganfällen je nach studienspezifischer Definition bei asymptomatischen(n=14) und symptomatischen(n=20) Patienten

Studie/Register	symptomatisch (n=14)				asymptomatisch (n=20)			
	minor*	major**	n.e.+	mRS=1	minor*	major*	n.e.+	mRS=1
KMN	5	9			14	6		
ALKK	2	11	1		2	17	1	
CREST 1	7	3	4		17	3		
CREST 2	4	9	1		14	6		
Yadav et al. (Circ 1997)	5	9			9	11		
Bamford et al. (Stroke 1998)	5	8		1	13	5		2
Post et al. (Stroke 2001)	5	8		1	13	5		2
SPACE	4	10			13	7		
ICSS	8	5	1		14	6		

*bzw. nicht behindernd ** bzw. behindernd + n.e.= nicht einteilbar

Gemäß ALKK-Definition wurden die meisten Schlaganfälle (82%) als major klassifiziert. Im Gegensatz dazu waren gemäß der CREST1 Definition (minor: NIHSS < 9Pkt. 90 d nach dem Eingriff; major: NIHSS ≥ 9 90 d nach dem Eingriff) 70% der Schlaganfälle minor. Anhand der SPACE-Definition waren die Schlaganfälle jeweils zur Hälfte major bzw. minor. Nicht alle Schlaganfälle ließen sich in alle Definitionen einteilen, da retrospektiv die erforderlichen Daten bei einigen Patienten nicht mehr zu

erheben waren (ALKK 6% aller Schlaganfälle, CREST1 12%, CREST2 3%, ICSS 3%, Bamford/Post 9%).

Die Einteilung in die minor bzw. major Definitionen der ALKK (major: ≥ 1 Woche nach Beginn anhaltende Symptome) war bei 2 (6%) Patienten nicht möglich, da nur Informationen darüber vorlagen, dass die Symptomatik (Fazialismundastchwäche) länger als 24 h angehalten hatte, aber nicht darüber, ob sie länger als 1 Woche bestanden.

Bei den zwei Definitionen der CREST-Studie, die zwischen minor bzw. major und behindernder bzw. nicht behindernder Schlaganfall unterscheiden, war es wiederum nicht möglich, alle 34 Schlaganfälle zu kategorisieren:

Vier (12%) der Schlaganfälle konnten nicht anhand der CREST1 Definition (major: NIHSS ≥ 9 Pkt, 90 d nach dem Eingriff) klassifiziert werden, da es nicht möglich war, den NIHSS-Punktwert 90 Tage nach dem Eingriff zu ermitteln (z.B. Patient verzo-gen).

Bei einem Patienten (3%) konnte zusätzlich auch nicht der mRS-Punktwert 30 Tage nach dem Ereignis bestimmt werden. Somit konnte der Schlaganfall des Patienten auch nicht nach der CREST2 Definition (behindernd: mRS > 2 Pkt., 30 d nach dem Eingriff) in einen behindernden bzw. nicht behindernden Schlaganfall eingeteilt werden.

Gemäß der Definition von Yadav et al. und der Definition der SPACE-Studie konnten alle Schlaganfälle eindeutig als major bzw. minor kategorisiert werden.

Da in der Definition nach Bamford et al. bzw. Post et al. ein Schlaganfall mit einem mRS-Punktwert von 1 nicht eingeschlossen ist, konnten die Schlaganfälle von 3 (9%) Patienten mit einem mRS-Punktwert von nur einem Punkt nicht zugeordnet werden.

Mit der Definition der ICSS-Studie (Erhöhung des mRS ≥ 3 Pkt., 30 Tage nach dem Beginn) ließ sich ein Schlaganfall nicht einteilen, da keine Informationen über den mRS-Punktwert nach 30 Tagen vorlag.

In der ICSS-Studie werden die fatalen Schlaganfälle von den behindernden Schlaganfällen abgegrenzt. Als fataler Schlaganfall gilt laut der Studie ein Schlaganfall mit

tödlicher Folge innerhalb von 30 Tagen nach Beginn des Schlaganfalls. Da in den Ergebnissen der Studie behindernder Schlaganfall und Tod zusammengefasst werden, wurden hier für die Statistik die fatalen Schlaganfälle zu den behindernden Schlaganfällen gezählt.

Laut der Definition des Klinikums Neuperlach (minor: innerhalb 30 d Rückbildung, NIHSS Erhöhung 1-3Pkt., nicht behindernd, mRS <3 Pkt.) konnten 19 Schlaganfälle als minor klassifiziert werden. 15 dieser Schlaganfälle erfüllten die Definition allerdings nicht vollständig. Bei 11 Schlaganfällen entsprach ein Kriterium nicht der minor Schlaganfalldefinition, während bei vier Schlaganfällen zwei Kriterien nicht der minor Schlaganfalldefinition entsprachen. Im Folgenden ist erläutert, warum diese Schlaganfälle trotzdem als minor Schlaganfälle klassifiziert wurden.

Minor Schlaganfälle, bei denen ein Kriterium von der Definition abwich

Bei fünf der 10 Patienten hatten die neurologischen Ausfälle länger als 30 Tage angehalten. Da die NIHSS-Erhöhung und mRS-Punktwerte dieser Patienten allerdings im minor Bereich lagen, wurden ihre Schlaganfälle als minor Schlaganfälle klassifiziert. Von diesen fünf Patienten hatten drei als einziges neurologisches Symptom eine persistierende einseitige Amaurosis. Bei zwei Patienten konnte keine Aussage darüber gemacht werden, ob die Symptome länger als 30 Tage angehalten hatten. Sicher war nur eine Aussage darüber zu treffen, ob die Symptomatik (Fazialismund-astschwäche) länger als 24 h angehalten hatte oder nicht. Auch diese wurden aufgrund des niedrigen mRS- und der niedrigen Erhöhung im NIHSS den minor Schlaganfällen zugeordnet. Drei Patienten hatten eine Erhöhung im NIHSS um vier Punkte. Die Symptome bildeten sich allerdings binnen 30 Tagen zurück und der mRS-Punktwert lag mit zwei Punkten im minor Bereich. Bei einem Patienten stieg der NIHSS Wert um fünf Punkte an, die Symptome bildeten sich aber wieder binnen 30 Tage zurück und die mRS lag mit 2 Punkten im minor Bereich, so dass auch dieser Schlaganfall als minor gewertet wurde.

Minor Schlaganfälle, bei denen zwei Kriterien von der Definition abwichen

Insgesamt erfüllten vier Schlaganfälle nur ein minor Kriterium. Bei zwei Schlaganfällen lagen die NIHSS-Erhöhung und die Dauer der Symptome im major Bereich, die mRS-Punktwerte allerdings im minor Bereich (mRS < 3), sodass sie als minor gewer-

tet wurden. Bei zwei Schlaganfällen lagen die mRS Punktwerte mit 3 im major Bereich, die Symptome dauerten länger als 30d an. Die Erhöhung im NIHSS war allerdings jeweils mit 3 Punkten niedrig. Einer der Patienten hatte schon vor der Intervention einen mRS-Punktwert von 1. Auch diese Schlaganfälle wurden den minor Schlaganfällen zugeordnet.

4.4 Grad der Übereinstimmung der Definitionen (Fleiss und Cohen's Kappa)

Die Übereinstimmung aller Definitionen der jeweiligen Studie wurde mit dem Fleiss' Kappa bestimmt. Die Berechnung des Fleiss' Kappa für alle Definitionen ergab einen Wert von 0,55 (P-Wert <0,01), der lediglich als eine moderate Übereinstimmung zwischen allen Definitionen gewertet werden kann.

Ohne die Definitionen der ALKK bzw. CREST1 (schwächste Übereinstimmungen) ergibt sich ein Fleiss Kappa von 0,73 (P-Wert<0,01), also eine bessere Übereinstimmung.

Die Definitionen jeweils zweier Studien wurden mit Hilfe des Cohen's Kappa miteinander verglichen. In Tabelle 8 sind die jeweiligen Kappa-Werte nach der Übereinstimmung nach Landis und Koch in absteigender Reihenfolge aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 8: Stärke der Übereinstimmung zwischen jeweils zwei studienspezifischen Definitionen mittels Cohen's Kappa (Kappa-Werte in absteigender Reihenfolge)

Studie 1	Studie 2	Cohen's Kappa	P-Wert	Stärke der Übereinstimmung nach Landis und Koch
CREST2	SPACE	0,94	<0,01	fast perfekt
CREST2	KMN	0,94	<0,01	
SPACE	KMN	0,88	<0,01	
Bamford/Post	KMN	0,87	<0,01	
ICSS	KMN	0,81	<0,01	
CREST2	Bamford/Post	0,80	<0,01	weitgehend
Bamford/Post	ICSS	0,79	<0,01	
CREST2	ICSS	0,75	<0,01	
Bamford/Post	SPACE	0,75	<0,01	
Yadav	KMN	0,71	<0,01	
SPACE	ICSS	0,69	<0,01	
CREST1	Bamford/Post	0,65	<0,01	
CREST 2	Yadav	0,64	<0,01	
Yadav	SPACE	0,59	<0,01	
Yadav	Bamford/Post	0,57	<0,01	
CREST1	CREST2	0,55	<0,01	moderat
CREST1	KMN	0,55	<0,01	
Yadav	ICSS	0,54	<0,01	
CREST1	ICSS	0,50	<0,01	
CREST1	SPACE	0,49	<0,01	
ALKK	Yadav	0,39	<0,01	mittelmäßig
CREST1	Yadav	0,32	0,02	
ALKK	SPACE	0,28	0,02	
ALKK	CREST2	0,24	0,04	
ALKK	KMN	0,22	0,04	
ALKK	Bamford/Post	0,19	0,07	P-Wert nicht im Signifikanzniveau
ALKK	ICSS	0,15	0,11	
ALKK	CREST1	0,09	0,26	

Der Vergleich der Definition des Klinikums Neuperlach mit der CREST2 Definition, sowie der Vergleich der CREST2 Definition mit der Definition der SPACE-Studie erbrachten die beste Übereinstimmung. Mit jeweils einem Cohen's Kappa Wert von 0,94 waren die Übereinstimmungen fast perfekt.

Auch beim Vergleich der Definition des Klinikums Neuperlach mit der Definition von SPACE, Bamford und ICSS lag fast eine perfekte Übereinstimmung vor.

Der Vergleich der Definition der ALKK mit jeweils einer der anderen Definitionen ergab die schlechtesten Cohen's Kappa Werte und damit die geringste Übereinstimmung. Mit signifikanten Kappa Werten von 0,22-0,39 war die Übereinstimmung im Vergleich mit anderen Definitionen eher mittelmäßig.

4.5 Minor-/major-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienspezifischer Definition

Die studienspezifischen minor- und major-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers variieren je nach angewandter Definition zwischen 0,4 - 2,5% für minor Schlaganfälle und zwischen 0,6 - 2,9% für major Schlaganfälle. Selbst bei Weglassen der ALKK und CREST1 Definition, welche die größten Abweichungen zeigten, ergibt sich eine Rate von 1,5 - 2,3% für minor Schlaganfälle und 1,2 - 2,1% für major Schlaganfälle (Tab. 9).

Tabelle 9: Minor-/major-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienspezifischer Definition

Studie/Register	minor-Schlaganfallrate[%]	major-Schlaganfallrate[%]
KMN	2	1,6
ALKK	0,4	2,9
CREST 1	2,5	0,6
CREST 2	1,6	1,9
Yadav et al. (Circ 1997)	1,5	2,1
Bamford et al. (Stroke 1998)	1,9	1,4
Post et al. (Stroke 2001)	1,9	1,4
SPACE	1,8	1,8
ICSS	2,3	1,2

Auch bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten variierten die studienspezifischen minor- und major-Schlaganfallraten deutlich. Bei symptomatischen Patienten lagen die studienspezifischen Schlaganfallraten zwischen 0,8 - 3,0% (ohne ALKK und CREST1 1,5 - 3,0%) für minor Schlaganfälle und 1,1 - 4,2% (ohne ALKK und CREST1 1,9 - 3,8%) für major Schlaganfälle, bei asymptomatischen Patienten

Ergebnisse

zwischen 0,3 - 2,5% (ohne ALKK und CREST1 1,3 - 2,5 %) für minor Schlaganfälle und 0,4 - 2,5% für major Schlaganfälle (ohne ALKK und CREST1 0,7 -1.6 %) (Tab. 10).

Tabelle 10: Minor-/major-Schlaganfallraten bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Karotisstenose des Neuperlacher CAS-Registers je nach studienspezifischer Definition

Studie/ Register	symptomatisch (n=14/262)				asymptomatisch (n=20/684)			
	minor* Schlag- anfall- rate [%]	major ** Schlag- anfall- rate [%]	n.e.+ 	mRS =1 	minor* Schlag- anfall- rate [%]	major** Schlag- anfall- rate [%]	n.e.+ 	mRS =1
KMN	1,9	3,4			2,0	0,9		
ALKK	0,8	4,2	1		0,3	2,5	1	
CREST 1	2,7	1,1	4		2,5	0,4		
CREST 2	1,5	3,4	1		2,0	0,9		
Yadav et al. (Circ 1997)	1,9	3,4			1,3	1,6		
Bamford et al. (Stroke 1998)	1,9	3,0		1	1,9	0,7		2
Post et al. (Stroke 2001)	1,9	3,0		1	1,9	0,7		2
SPACE	1,5	3,8			1,9	1,0		
ICSS	3,0	1,9	1		2,0	0,9		

*beziehungsweise nicht behindernd, **beziehungsweise behindernd, + n.e.=nicht einteilbar

5 Diskussion

Der Hauptunterschied zwischen der operativen und der endovaskulären Therapie der Karotisstenose besteht in großen Vergleichsstudien in der höheren periprozeduralen Schlaganfallrate bei der endovaskulären Therapie. Diese periprozeduralen Schlaganfälle wurden in der Regel als minor bzw. nicht behindernd gewertet und damit für den Patienten ohne wesentliche Einschränkung im Alltag. Im Langzeitverlauf ist hingegen gemäß einer großen Metaanalyse aus 11 Studien einschließlich CREST, ICSS und SPACE (Bonati, *et al.*, 2012) das ipsilaterale Schlaganfallrisiko für beide Gruppen gleich groß.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die verschiedenen minor Schlaganfalldefinitionen, die in einigen CAS-Registern und großen randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der endovaskulären mit der operativen Therapie verwendet werden, nur moderat übereinstimmen (Fleiss' Kappa 0,55, P-Wert<0,01). Durch die verschiedenen minor Schlaganfalldefinitionen variieren die studienspezifischen minor-Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers je nach angewandter Definition zwischen 0,4-2,5%.

Im direkten Vergleich zweier Definitionen stimmte die Definition des Klinikums Neuperlach (minor = innerhalb 30d Rückbildung, NIHSS Erhöhung 1-3Pkt., mRS<3Pkt.) mit der CREST2 (minor = mRS≤2Pkt., 30d nach dem Eingriff), SPACE (minor = mRS<3Pkt), Bamford/Post (minor=mRS 2-3Pkt.) und ICSS (minor=dem Ereignis zuschreibbare Erhöhung des mRS <3Pkt., 30d nach Beginn) fast perfekt überein (Cohen's Kappa von 0,94;0,88;0,87;0,81; P-Wert<0,05). Die Neuperlacher Definition wies die größten Übereinstimmungen mit den meisten Definitionen auf. Demgegenüber zeigten die Definitionen des ALKK-Registers (minor = Symptomatik <7d nach Beginn anhaltend), die CREST1 Definition (minor = NIHSS <9Pkt., 90d nach dem Eingriff) und die Definition nach Yadav (minor = neues neurologisches Defizit, das sich innerhalb von 7d zurückbildet, oder Erhöhung der NIHSS ≤3 Pkt.) die größten Abweichungen. Die Definition des CAS-Registers des Klinikums Neuperlach zeigte mit den meisten Definitionen eine fast perfekte Übereinstimmung und kann somit als guter „Mittelweg“ angesehen werden.

Die große Abweichung der Definition des CAS-Registers der ALKK lässt sich dadurch erklären, dass sie als einzige Definition keine Skalen zur Quantifizierung des neurologischen Defizits bzw. der Behinderung benutzt. Ob es sich um einen minor oder major Schlaganfall handelt, wird lediglich von der Dauer der Symptomatik abhängig gemacht (minor Schlaganfall= Symptombdauer ≤ 7 Tage) (Zahn, *et al.*, 2005). Die anderen untersuchten Definitionen, die die Symptombdauer als Kriterium für die minor Schlaganfalldefinition heranziehen, verwenden als Grenzwert zwischen minor und major eine Symptombdauer von 30 Tagen. Yadav *et. al* erweitert die minor Schlaganfalldefinition zwar um den NIHSS (minor = NIHSS Erhöhung ≤ 3 oder Symptombdauer ≤ 7 Tage), verwendet allerdings immer noch eine Symptombdauer von 7 Tagen als Grenzwert (Yadav, *et al.*, 1997). Die CREST2 Definition demgegenüber beinhaltet im Vergleich zu den anderen Definitionen eine sehr lange Zeitspanne von 90 Tagen. Ein Schlaganfall gilt als minor, wenn die NIHSS 90 Tage nach dem Eingriff ≤ 9 Punkte aufweist (Hill, *et al.*, 2012).

Nach der CREST2-Definition und nach der Definition von Bamfort und Post ist beispielsweise der Schlaganfall von Patient X als minor zu werten:

NIHSS präinterventionell 0 Pkt.; NIHSS direkt postinterventionell 5 Pkt.; globale Aphasie = 3 Pkt., leichtgradige Hemiparese rechts = (Beinvorhalteversuch (BVV) und Armhalteversuch (AHV) diskrete Pronation und Absinktendenz = 2 Pkt.. Gemäß der anderen sechs Definitionen würde dieser Schlaganfall als major gewertet.

In dieser retrospektiven Arbeit hat sich die Zeitspanne von 90 Tagen als unpraktisch erwiesen, da es retrospektiv schwierig war, einen NIHSS-Punktwert 90 Tage postinterventionell zu ermitteln.

Ein späterer Zeitpunkt ($>30d$) nach der Intervention zur Erhebung von NIHSS- oder mRS-Werten gestaltete sich retrospektiv schwierig. Lagen bei den meisten Patienten noch Informationen für den Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention vor, war es erheblich schwieriger, Informationen für den Zeitraum nach 90 Tagen zu bekommen. Bei Patienten, die unmittelbar nach dem Eingriff und 30 Tage postinterventionell einen NIHSS-Punktwert unter 9 hatten, war das nicht relevant. Sie konnten als minor gewertet werden, da eher von einer Verbesserung als von einer Verschlechterung ausgegangen werden konnte. Bei vier Patienten, die unmittelbar nach der Intervention einen NIHSS-Punktwert von knapp über 9 hatten (11,14,16,13) waren 90 Tage postinterventionell keine Informationen mehr zu ermitteln. Bei einem von diesen vier Patienten waren schon nach 30 Tagen keine Informationen erhältlich.

Dieser Patient hatte eine hochgradige symptomatische Karotisstenose (fluktuierende Hemiparese rechts und Amaurosis fugax). Präinterventionell lag kein fokales neurologisches Defizit vor (NIHSS=0). Periinterventionell entwickelte der Patient einen ausgedehnten Mediateilinfarkt links mit Hemiparese rechts und globaler Aphasie (NIHSS=14; Deviation conjugée= 1 Pkt., zentrale Fazialisparese rechts= 2 Pkt., Plegie linker Arm=4 Pkt., Parese linkes Bein, Kraftgrad 2/5, d.h. Bewegung unter Ausschalten der Schwerkraft möglich = 3 Pkt., globale Aphasie= 3 Pkt., Hemineglect nach rechts= 1 Pkt.). Bei Verlegung in die neurologische Frührehabilitation 7 Tage nach der Intervention hatten sich die Aphasie und die Fazialisparese laut Verlegungsbericht leicht gebessert. Weitere Berichte und neurologische Konsile waren retrospektiv nicht mehr erhältlich mit der Konsequenz dass der Schlaganfall dieses Patienten nicht anhand der Definitionen CREST1, CREST2 und ICSS eingeteilt werden konnte.

Bis auf die Definition des CAS-Registers des Klinikums Neuperlach verwenden alle untersuchten Studien und Register für ihre Definition entweder die NIHSS oder die mRS, oder die Symptombdauer allein, beziehungsweise eine Kombination aus NIHSS oder mRS mit jeweils der Symptombdauer. Die Definition des CAS-Registers des Klinikums Neuperlach ist die einzige, die NIHSS und mRS und die Symptombdauer berücksichtigt. Dies dürfte der Grund für die fast perfekte Übereinstimmung mit den meisten anderen Definitionen sein.

Eine Kombination aller 3 Kriterien (NIHSS-Punktwert, mRS-Punktwert und Symptombdauer) birgt allerdings auch Probleme. Bei 19 Schlaganfällen, die als minor klassifiziert wurden, konnte jeweils ein Kriterium nicht erfüllt werden. Beispielsweise war nicht feststellbar, wie lange die Symptomatik (Fazialisparese/mundastschwäche) andauert hatte. Bei zwei Schlaganfällen lagen Dauer der Symptomatik und NIHSS im major Bereich (NIHSS-Erhöhung 1-3 Pkt., länger als 30 Tage anhaltend), der mRS-Punktwert im minor Bereich (mRS<3). Hier wurde mit Hilfe der mRS in major (mRS≥3) und minor (mRS<3) unterteilt.

Das Konzept des minor Schlaganfalls wird nicht nur in Studien zum Vergleich von unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten einer Karotisstenose benutzt. Auch in anderen Studien, zum Beispiel zur Thrombolysetherapie eines Schlaganfalls (National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group, 2005, Park, *et al.*, 2013), Epidemiologischen Studien (Coull, *et al.*, 2004) und Studien zur Prognose

eines minor Schlaganfalls (Prencipe, *et al.*, 1998) wird der „minor Schlaganfall“ als Einschlusskriterium oder Endpunkt benutzt.

Auch in anderen Arbeiten wurde nach einer passenden minor Schlaganfalldefinition gesucht.

Schon 1999 stellten Sulter *et al.* fest, dass die mRS und der Barthel Index zwar häufig als Endpunkt in Studien zum akuten Schlaganfall benutzt werden, es aber große Unterschiede in der Definition eines günstigen („favorable“) Ergebnisses gab.

Sie schlugen deshalb vor, ein ungünstiges Ergebnis als $mRS > 3$ oder Barthel Index < 60 zu definieren (Sulter, *et al.*, 1999).

Fischer *et al.* stellten sich die Frage, was eine gute Definition für den minor Schlaganfall ausmachen sollte, und formulierten folgende 5 Punkte:

- (1) Sie sollte Patienten mit milden oder nicht behindernden Symptomen in akuten Stadien und günstigem kurz- und mittelfristigen Ergebnis erfassen.
- (2) Sie sollte für verschiedene Subgruppen von Schlaganfallpatienten valide sein.
- (3) Sie sollte qualitative und quantitative Dimensionen implizieren.
- (4) Sie sollte im klinischen Alltag einfach anwendbar sein.
- (5) Sie sollte nicht mit der Definition der TIA überlappen.

Fischer *et al.* versuchten, eine passende Definition für den minor Schlaganfall zu finden, indem sie 760 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall des Universitätsklinikums Bern anhand von 6 verschiedenen minor Schlaganfalldefinitionen, die auf der NIHSS basieren, klassifizierten und das kurz- und mittelfristige Ergebnis verglichen. Zwei Definitionen (Definition A: ≤ 1 Punktwert in jedem NIHSS-Item und normales Bewusstsein, kein Neglect; Definition F: $NIHSS \leq 3$) mit den besten kurz- und mittelfristigen Ergebnissen („short- and medium-term-outcome“) wurden schließlich als minor Schlaganfalldefinition vorgeschlagen. Eine Entlassung zurück in das häusliche Umfeld wurde als gutes Kurzzeitergebnis, Tod als schlechtes Kurzzeitergebnis angesehen. Das mittelfristige Ergebnis wurde nach 3 Monaten mittels der mRS erfasst (Fischer, *et al.*, 2010).

Die Wahl eines NIHSS Grenzwertes, um einen minor Schlaganfall zu definieren, wird dadurch untermauert, dass mit steigendem NIHSS-Punktwert die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeitergebnis sinkt (Adams, *et al.*, 1999). Es stellt sich nun die Frage, welcher NIHSS-Punktwert den minor vom major Schlaganfall abgrenzt. In der

Arbeit von Fischer et al. lag bei Patienten mit einem NIHSS von 3 oder 4 kein großer Unterschied im kurzfristigen und mittelfristigen Ergebnis vor. Demgegenüber hatte eine signifikante Anzahl von Patienten mit einem NIHSS ≥ 5 ein ungünstigeres kurzfristiges und mittelfristiges Ergebnis (Fischer, *et al.*, 2010). Allerdings weisen auch circa 32% der Patienten mit einem niedrigen NIHSS-Punktwert (≤ 6) ein ungünstiges funktionelles Ergebnis nach drei Monaten auf (ungünstiges Ergebnis= Glasgow Outcome Scale score >1 und Barthel Index $>19-20$) (Leira, *et al.*, 2012).

Diese Ergebnisse machen deutlich, wie schwierig es ist, einen definierten NIHSS-Grenzwert festzulegen, um einen Schlaganfall als minor oder major zu definieren (Fischer, *et al.*, 2010). Ein weiterer Nachteil der NIHSS besteht darin, dass nicht alle neurologischen Defizite erfasst werden, die durch einen Schlaganfall verursacht werden können. So unterschätzt die NIHSS die Symptomschwere in Bezug auf sprachliche (Aphasie) und visuelle (Hemianopsie) Defizite (Jauch, *et al.*, 2013). Rumpfataxie, verursacht durch cerebelläre Läsionen, Horner-Syndrom und Gedächtnisdefizite werden nicht durch die NIHSS erfasst. Des Weiteren können ischämische Schlaganfälle im posterioren Stromgebiet mit einem NIHSS Punktwert von 0 einhergehen, wenn als alleinige Symptome Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit bestehen (Martin-Schild, *et al.*, 2011).

Da ein niedriger NIHSS-Punktwert allein eine gute Prognose nicht vorhersagen kann, testeten Strambo et al. eine minor Schlaganfalldefinition, die die einzelnen NIHSS-Items unterschiedlich gewichtete:

- NIHSS ≤ 6 , ohne Vigilanzeinschränkung,
- ≤ 1 Punktwert in den corticalen Unterpunkten (Sprache und Gesichtsfeld),
- ≤ 1 Punktwert in den motorischen Unterpunkten (Extremitäten und Artikulation),
- keine Beeinträchtigung der Motorik des dominanten Arms.

Der Hintergrund war, dass sie eine Entscheidungshilfe suchten, welche Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und „milden Symptomen“ intravenös thrombolysiert werden sollten.

Sie verglichen verschiedene NIHSS-basierte minor Schlaganfalldefinitionen mit ihrer eigenen Definition. Patienten aus ihrer Schlaganfalldatenbank mit einem niedrigen NIHSS-Punktwert (≤ 6) wurden anhand der Definitionen in eine „minor“ und „non-minor“ Gruppe eingeteilt und die Odds Ratio, der negative Vorhersagewert, der posi-

tive Vorhersagewert und die Sensitivität für eine günstiges Dreimonatsergebnis (mRS ≤ 1) bestimmt (Strambo, *et al.*, 2015).

Crespi *et al.* schlugen eine mRS-basierte Definition vor. Sie analysierten die Datenbank der italienischen SIRIO Studie mit 2573 Schlaganfallpatienten, um einen mRS-Grenzwert zu finden, der minor und major Schlaganfall voneinander abgrenzt. Dafür stellten sie sich zunächst die Frage, wann der richtige Zeitpunkt für eine mRS-Erfassung ist, um einen minor Schlaganfall zu definieren: bei Aufnahme, während des stationären Verlaufs oder bei Entlassung. Da das Risiko für einen weiteren Schlaganfall oder eine klinische Verschlechterung nach einem initialen minor Schlaganfall oder einer TIA sehr hoch ist (Luengo-Fernandez, *et al.*, 2009), wurde letztlich der mRS-Punktwert bei Entlassung bestimmt, um einen minor Schlaganfall zu definieren.

Die Entlassungsrate in das häusliche Umfeld sowie die Einjahresmortalität und Einjahresbehinderung (mRS > 2 = relevante Behinderung) wurden von Crespi *et al.* als Indikatoren für ein gutes Ergebnis angesehen. Mit steigendem mRS-Punktwert sank die Entlassungsrate, während die Einjahresmortalität und -behinderung anstiegen. Bei einem mRS-Punktwert von 2 lag die Entlassungsrate im ersten Jahr über der durchschnittlichen SIRIO-Entlassungsrate und die Einjahresmortalität und -behinderung unter der durchschnittlichen SIRIO-Einjahresmortalität/-behinderung. Die Autoren schlugen aufgrund dieser Ergebnisse einen mRS ≤ 2 bei Entlassung als Definition für den minor Schlaganfall vor (Crespi, *et al.*, 2013).

Neben Studien zum Vergleich von Karotisstenting mit der operativen Therapie wird auch in anderen Studien ein Punktwert von 2-3 in der mRS als Grenzwert zwischen minor und major bzw. nicht behinderndem und behinderndem Schlaganfall benutzt (Bonati, *et al.*, 2015, Brott, *et al.*, 2010, Post, *et al.*, 2001, Prencipe, *et al.*, 1998, Ringleb, *et al.*, 2006, van Wijk, *et al.*, 2006).

Wie schwierig es bei der modifizierten Rankin Skala ist, einen passenden Grenzwert zwischen „günstigen“ und „ungünstigen“ mRS-Graden zu finden, zeigt eine Post-hoc-Analyse der „European Cooperative Akute Stroke Study II“ (ECASS II) Studie zur intravenösen Thrombolyse mittels Alteplase bei einem akuten ischämischen Schlaganfall. In dieser Studie wurde durch die Ausweitung der günstigen mRS-Grade von Grad ≤ 1 auf ≤ 2 ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis statistisch signifikant (Banks, *et al.*, 2007, Hacke, *et al.*, 1998).

Im Kontext der Bewertung des Behandlungserfolgs der Thrombolysetherapie gibt es auch Stimmen, die die Zweiteilung der mRS-Grade in günstige und ungünstige Grade als Endpunkt kritisch sehen (Lai, *et al.*, 2001). Sie schlagen vor, dass die Definition eines günstigen Behandlungsergebnisses mittels intravenöser Thrombolyse nach Schlaganfall die Änderung im mRS-Grad beinhalten sollte und keine Zweiteilung in günstige und ungünstige Grade. In einer Studie zum Behandlungserfolg von fibrinolytischer Schlaganfalltherapie wurde beispielsweise die volle Breite der mRS-Grade genutzt, um zu ermitteln, wie viele Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient ein um 1 oder >1 mRS-Grad besseres Endergebnis hat (Number Needed to Treat) (Saver, 2004).

Die mRS legt großes Gewicht auf die globale und vor allem körperliche Behinderung sowie Hilfsbedürftigkeit des Patienten (van Swieten, *et al.*, 1988, Wolfe, *et al.*, 1991). Durch ihren globalen Charakter erfasst die mRS nicht nur körperliche Defizite, die die Aktivitäten des täglichen Lebens (Laufen, sich Ankleiden, Mahlzeiten zubereiten, Einkaufen etc.) einschränken (Banks, *et al.*, 2007, Bonita, *et al.*, 1988), sondern auch nicht körperliche Defizite, die zu einer Behinderung im täglichen Leben des Patienten beitragen. So können nach einem Schlaganfall eine Depression, eine beeinträchtigte Sprache oder Kognition zur Behinderung des Patienten in seinem alltäglichen Leben führen (Banks, *et al.*, 2007, de Haan, *et al.*, 1995, Dennis, *et al.*, 2000). Dies unterscheidet die mRS von Skalen wie dem Barthel Index, die spezifisch die Aktivitäten des täglichen Lebens messen (Banks, *et al.*, 2007, Mahoney, *et al.*, 1965).

Die Interraterreliabilität für den mRS und seine deutsche Übersetzung ist sehr hoch (Berger, *et al.*, 1999, van Swieten, *et al.*, 1988, Wolfe, *et al.*, 1991) und kann durch strukturierte Interviews noch weiter gesteigert werden (Banks, *et al.*, 2007, Newcommon, *et al.*, Wilson, *et al.*, 2005, Wilson, *et al.*, 2002). Interviews via Telefon sind einem direktem Kontakt nicht unterlegen (Janssen, *et al.*, 2010).

Nicht nur die direkten Folgen eines Schlaganfalls sondern auch der sozioökonomische Status und Komorbiditäten beeinträchtigen den Allgemeinzustand, die Lebensqualität und die kognitiven und körperlichen Fähigkeiten eines Patienten nach einem Schlaganfall (Horner, *et al.*, 2003, Lalonde, *et al.*, 2004, Mackenzie, *et al.*, 2009, Nichols-Larsen, *et al.*, 2005). Diese Faktoren könnten den mRS beeinflussen (Banks, *et al.*, 2007). Die Schlaganfallinzidenz ist in der sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerung höher. Außerdem sind kardiovaskuläre Komorbiditäten häufiger bei

Diskussion

Schlaganfallpatienten zu finden als bei einer Kontrollgruppe (Banks, *et al.*, 2007, Gresham, *et al.*, 1979).

Aus oben genannten Gründen ist auch die modifizierte Rankin Skala als alleiniges Kriterium für einen minor Schlaganfall beziehungsweise als alleinige Maßeinheit für das Ergebnis einer Schlaganfalltherapie nicht geeignet. Eine Kombination mit anderen Bewertungsskalen wird diesem Mangel gerecht.

Ein anderer Ansatz, wie von Lai und Duncan angedacht, ist die Zweiteilung in minor und major Schlaganfall bzw. in günstige und ungünstigen mRS-Grade zu verlassen, und ein günstiges Ergebnis nach Schlaganfall durch die Änderung im mRS-Grad zu definieren. 62% der Patienten der Kansas City Stroke Study, die Lai und Duncan untersuchten, verbesserten sich innerhalb von 3 Monaten mindestens um einen mRS-Punktwert. Bei Definition eines günstigen Ergebnisses als $mRS \leq 1$ oder $mRS \leq 2$ hatten nur 14% bzw. 42% ein günstiges Ergebnis (Lai, *et al.*, 2001).

Der SAINT I („Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment“) Trial untersuchte die Wirksamkeit des neuroprotektiven NXY-059 im Vergleich zu Placebo bei akutem ischämischem Schlaganfall. Der primäre Endpunkt war der Grad der Behinderung nach 90 Tagen, der mit Hilfe der mRS gemessen wurde. Als Ergebnis wurde der Unterschied in der Verteilung der mRS-Grade nach 90 Tagen zwischen beiden Gruppen gewertet (Lees, *et al.*, 2006). Eine Zweiteilung in minor und major Schlaganfälle spiegelt die Studienergebnisse zu ungenau wieder.

Limitationen

Diese Arbeit hat auch verschiedene Limitationen. Nicht alle Schlaganfälle ließen sich in alle Definitionen einteilen, da retrospektiv die erforderlichen Daten nicht mehr zu erheben waren. So war es zum Beispiel bei vier Patienten schwierig den NIHSS-Punktwert 90 Tage postinterventionell zu ermitteln, da es nicht möglich war, Arztbriefe und neurologische Konsile aus den Krankenhausaufenthalten 90 Tage postinterventionell zu erhalten. 6% der Schlaganfälle konnten gemäß der ALKK-Definition, 12% gemäß der CREST1-Definition, 3% gemäß der CREST2-Definition und 3% gemäß der ICSS-Definition nicht eingeteilt werden. 9% der Schlaganfall-Patienten hatten nach dem Ereignis einen mRS-Wert von 1. Dies ist laut Definition von Bamford/Post noch kein Schlaganfall.

Ferner wurde kein fester Zeitpunkt zur Durchführung der neurologischen Untersuchung festgesetzt, was ein Nachteil gegenüber der Definition von Crespi et al. bedeutet. Im Erfassungszeitpunkt stimmen Crespi et al. mit dem ursprünglichen Zweck der Rankin Skala überein. Sie wurde von Dr. John Rankin entwickelt, um die funktionelle Genesung von Schlaganfallpatienten bei Entlassung oder Verlegung zu kategorisieren (Banks, *et al.*, 2007, Rankin, 1957). Auch mit Blick auf die überarbeiteten TIA- und Schlaganfalldefinitionen der American Heart/American Stroke Association macht eine Erhebung der mRS nach einem Schlaganfall zu einem späteren Zeitpunkt mehr Sinn als im akuten Stadium. Die American Heart/American Stroke Association schlug vor, den Begriff „akutes neurovaskuläres Syndrom“ zu benutzen, bis man nach abgeschlossener Diagnostik endgültig von einem Schlaganfall oder einer TIA sprechen kann (Easton, *et al.*, 2009).

Crespi et al. und Fischer et al. wählten eine spezifische minor Schlaganfalldefinition, da ein Schlaganfallpatient, dessen Schlaganfall diese Definition erfüllte, ein gutes kurzfristiges und mittelfristiges Ergebnis (nach 3 Monaten) oder eine niedrige Einjahresmortalität und -behinderung aufwies. Als gutes Kurzzeitergebnis sahen sie eine Entlassung in das häusliche Umfeld an. Das mittelfristige Ergebnis machten sie am mRS-Punktwert nach 3 Monaten fest.

Die vorliegende Arbeit untersuchte hingegen inwieweit sich verschiedene minor Schlaganfalldefinitionen unterscheiden. Die Patienten wurden somit nicht auf ihr langfristiges Ergebnis hin untersucht. Die Hypothese, dass die verschiedenen minor Schlaganfalldefinitionen verschiedener Studie zum Vergleich der interventionellen mit der operativen Therapie einer Karotisstenose nicht perfekt übereinstimmen, konnte belegt werden.

Je nach angewandter studienspezifischer Definition, unterschieden sich die minor Schlaganfallraten des Neuperlacher CAS-Registers signifikant. Damit sind die unterschiedlichen Studienergebnisse verschiedener RCTs nicht direkt miteinander zu vergleichen. Vielmehr muss ein Augenmerk auf die jeweilige Definition des Schlaganfalls gerichtet werden.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bis heute existiert keine einheitliche Definition für den minor und major Schlaganfall. Je nach Verwendung der jeweiligen Schlaganfalldefinition ergaben sich unterschiedliche major und minor Schlaganfallraten. Die verschiedenen Definitionen stimmten lediglich moderat überein (Fleiss Kappa 0,55, P-Wert <0,01). Um die Ergebnisse verschiedener Studien zur Therapie der Karotisstenose besser vergleichen zu können, bedarf es einer einheitlichen Schlaganfalldefinition, wie von verschiedenen Autoren gefordert (Crespi, *et al.*, 2013, Fischer, *et al.*, 2010, Strambo, *et al.*, 2015). Diese Definition muss global einsetzbar sein und darf sich nicht nur auf den Behandlungserfolg nach intravenöser Thrombolysse oder auf periprozedurale Schlaganfälle nach Karotisstenting bzw. Karotisendarterektomie beziehen.

Beim Vergleich der verschiedenen Studien muss die jeweilige Definition des Schlaganfalls stets bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Definition des Klinikums Neuperlach ist im klinischen Alltag einfach anzuwenden. Sie überlappt nicht mit der Definition der TIA und beinhaltet mit 3 Messgrößen (NIHSS, mRS, Dauer der Symptome) qualitative und quantitative Dimensionen. Aufgabe weiterer Untersuchungen ist es, gängige Definitionen anhand von größerer Patientenzahlen zu untersuchen, um eine einheitliche Definition zu schaffen.

Literaturverzeichnis

1

Abbott, A.L.; Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis; 2009; *Stroke*; 40; 10; e573-583

2

Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L. and Marsh, E.E.; Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; 1993; *Stroke*; 24; 1; 35-41

3

Adams, H.P., Davis, P.H., Leira, E.C., Chang, K.-C., Bendixen, B.H., Clarke, W.R., . . . Hansen, M.D.; Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST); 1999; *Neurology*; 53; 1; 126

4

Ahmed, B. and Al-Khaffaf, H.; Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis; 2009; *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 37; 3; 262-271

5

Altaf, N., MacSweeney, S.T., Gladman, J. and Auer, D.P.; Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis; 2007; *Stroke*; 38; 5; 1633-1635

6

Alvarez, B., Matas, M., Ribo, M., Maeso, J., Yugueros, X. and Alvarez-Sabin, J.; Transcervical carotid stenting with flow reversal is a safe technique for high-risk patients older than 70 years; 2012; *J Vasc Surg*; 55; 4; 978-984

7

Antoniou, G.A., Georgiadis, G.S., Georgakarakos, E.I., Antoniou, S.A., Bessias, N., Smyth, J.V., . . . Lazarides, M.K.; Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly; 2013; *JAMA Surg*; 148; 12; 1140-1152

8

Arning, C., Widder, B., von Reutern, G.M., Stiegler, H. and Görtler, M.; Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade; 2010; *Ultraschall in Med*; 31; 03; 251-257

9

Assadian, A., Senekowitsch, C., Hoffmann, S. and Bergmayer, W.; Präoperative Evaluierung der gehirnversorgenden Gefäße—Indikation zur digitalen Subtraktionsangiographie; 2003; *Gefäßchirurgie*; 8; 1; 17-21

10

Assadian, A., Senekowitsch, C., Assadian, O., Schuster, H., Ptakovsky, H. and Hagmuller, G.W.; Combined open and endovascular stent grafting of internal carotid artery

- fibromuscular dysplasia: long term results; 2005; *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 29; 4; 345-349
- 11
Bamford, J.M., Sandercock, P.A., Warlow, C.P. and Slattery, J.; Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients; 1989; *Stroke*; 20; 6; 828
- 12
Banks, J.L. and Marotta, C.A.; Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis; 2007; *Stroke*; 38; 3; 1091-1096
- 13
Barnett, H.J., Taylor, D.W., Eliasziw, M., Fox, A.J., Ferguson, G.G., Haynes, R.B., . . . Spence, J.D.; Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; 1998; *N Engl J Med*; 339; 20; 1415-1425
- 14
Bates, E.R., Babb, J.D., Casey, D.E., Jr., Cates, C.U., Duckwiler, G.R., Feldman, T.E., . . . White, C.J.; ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting); 2007; *J Am Coll Cardiol*; 49; 1; 126-170
- 15
Beks, P.H.J., Mackaay, A.J.C., de Vries, H., de Neeling, J.N.D., Bouter, L.M. and Heine, R.J.; Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study; 1997; *Diabetologia*; 40; 3; 290-298
- 16
Berger, K., Weltermann, B., Kolominsky-Rabas, P., Meves, S., Heuschmann, P., Bohner, J., . . . Buttner, T.; [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]; 1999; *Fortschr Neurol Psychiatr*; 67; 2; 81-93
- 17
Bonati, L.H., Dobson, J., Algra, A., Branchereau, A., Chatellier, G., Fraedrich, G., . . . Ringleb, P.A.; Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data; 2010a; *Lancet*; 376; 9746; 1062-1073
- 18
Bonati, L.H., Jongen, L.M., Haller, S., Flach, H.Z., Dobson, J., Nederkoorn, P.J., . . . Engelter, S.T.; New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS); 2010b; *The Lancet Neurology*; 9; 4; 353-362
- 19
Bonati, L.H., Lyrer, P., Ederle, J., Featherstone, R. and Brown, M.M.; Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis; 2012; *Cochrane Database Syst Rev*; 12; 9;
- 20
Bonati, L.H., Dobson, J., Featherstone, R.L., Ederle, J., van der Worp, H.B., de Borst, G.J., . . . Brown, M.M.; Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial; 2015; *The Lancet*; 385; 9967; 529-538
- 21
Bonita, R. and Beaglehole, R.; Recovery of motor function after stroke; 1988; *Stroke*; 19; 12; 1497-1500

22

BQS Insitut für Qualität & Patientensicherheit; Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall; 2006; http://www.bqs-outcome.de/2005/ergebnisse/leistungsbereiche/karotis/buaw/index_html/0006_Def_Modifizierte_Rankin-Skala_zur_Qualif.html (Stand 29.94.16 13:04Uhr)

23

Brott, T., Adams, H.P., Jr., Olinger, C.P., Marler, J.R., Barsan, W.G., Biller, J., . . . et al.; Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale; 1989; Stroke; 20; 7; 864-870

24

Brott, T.G., Hobson, R.W., 2nd, Howard, G., Roubin, G.S., Clark, W.M., Brooks, W., . . . Meschia, J.F.; Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis; 2010; N Engl J Med; 363; 1; 11-23

25

Brott, T.G., Halperin, J.L., Abbara, S., Bacharach, J.M., Barr, J.D., Bush, R.L., . . . Taylor, A.J.; 2011
ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV
S guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery; 2011; J Am Coll Cardiol; 57; 8; e16-94

26

Brott, T.G., Halperin, J.L., Abbara, S., Bacharach, J.M., Barr, J.D., Bush, R.L., . . . Yancy, C.W.; 2011
ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV
S guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography; 2013; Catheter Cardiovasc Interv; 81; 1; E76-123

27

Brott, T.G., Howard, G., Roubin, G.S., Meschia, J.F., Mackey, A., Brooks, W., . . . Hobson, R.W., 2nd; Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis; 2016; N Engl J Med; 374; 11; 1021-1031

28

Brown, M.M. and Brown, N.; The 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2): Protocol Summary: Version 3.10. 11th November 2015; 2016;

<http://s489637516.websitehome.co.uk/ECST2/protocolsummary.htm> (Stand: 29.04.16 12:52Uhr)

29

Busch, M.A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. and Gosswald, A.; [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]; 2013; Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 56; 5-6; 656-660

30

31

CAVATAS Investigators; Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial; 2001; The Lancet; 357; 9270; 1729-1737

32

Chambers, B.R. and Donnan, G.A.; Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis; 2005; Cochrane Database Syst Rev; 19; 4;

33

Chen, B., Yu, H.X., Zhang, J., Li, X.X., Wu, X.G., Yang, S.J., . . . Wang, Z.G.; Endovascular revascularization for carotid artery occlusion in patients with Takayasu arteritis; 2015; Eur J Vasc Endovasc Surg; 49; 5; 498-505

34

Cheng, S.W., Ting, A.C., Ho, P. and Wu, L.L.; Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation; 2004; J Vasc Surg; 39; 2; 409-415

35

Cohen, D.J., Stolker, J.M., Wang, K., Magnuson, E.A., Clark, W.M., Demaerschalk, B.M., . . . Brott, T.G.; Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial); 2011; J Am Coll Cardiol; 58; 15; 1557-1565

36

Cohen, J.; A Coefficient of Agreement for Nominal Scales; 1960; Educational and Psychological Measurement; 20; 1; 37-46

37

Constantinou, J., Jayia, P. and Hamilton, G.; Best evidence for medical therapy for carotid artery stenosis; 2013; J Vasc Surg; 58; 4; 1129-1139

38

Coull, A.J., Lovett, J.K. and Rothwell, P.M.; Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services; 2004; BMJ; 328; 7435; 326

39

Cremonesi, A., Manetti, R., Setacci, F., Setacci, C. and Castriota, F.; Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients; 2003; Stroke; 34; 8; 1936-1941

40

Crespi, V., Braga, M., Beretta, S., Carolei, A., Bignamini, A. and Sacco, S.; A practical definition of minor stroke; 2013; Neurol Sci; 34; 7; 1083-1086

41

de Haan, R., Limburg, M., Bossuyt, P., van der Meulen, J. and Aaronson, N.; The Clinical Meaning of Rankin 'Handicap' Grades After Stroke; 1995; Stroke; 26; 11; 2027-2030

42

de Weerd, M., Greving, J.P., de Jong, A.W., Buskens, E. and Bots, M.L.; Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis; 2009; *Stroke*; 40; 4; 1105-1113

43

de Weerd, M., Greving, J.P., Hedblad, B., Lorenz, M.W., Mathiesen, E.B., O'Leary, D.H., . . . Bots, M.L.; Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis; 2010; *Stroke*; 41; 6; 1294-1297

44

Dennis, M., O'Rourke, S., Lewis, S., Sharpe, M. and Warlow, C.; Emotional outcomes after stroke: factors associated with poor outcome; 2000; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68; 1; 47-52

45

Dietl, M., Pohle, R., Weingartner, M., Polgar, R., Grassel, E., Schwab, S. and Kolominsky-Rabas, P.; [Stroke etiology and long-term need of care in ischemic stroke patients]; 2009; *Fortschr Neurol Psychiatr*; 77; 12; 714-719

46

Eastcott, H.H.G., Pickering, G.W. and Rob, C.G.; RECONSTRUCTION OF INTERNAL CAROTID ARTERY IN A PATIENT WITH INTERMITTENT ATTACKS OF HEMIPLEGIA; 1954; *The Lancet*; 264; 6846; 994-996

47

Easton, J.D., Saver, J.L., Albers, G.W., Alberts, M.J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., . . . Sacco, R.L.; Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists; 2009; *Stroke*; 40; 6; 2276-2293

48

Eckert, B. and Zeumer, H.; Editorial comment--Carotid artery stenting with or without protection devices? Strong opinions, poor evidence!; 2003; *Stroke*; 34; 8; 1941-1943

49

Eckstein, H.-H., Ringleb, P., Allenberg, J.-R., Berger, J., Fraedrich, G., Hacke, W., . . . Jansen, O.; Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial; 2008; *The Lancet Neurology*; 7; 10; 893-902

50

Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Dörfler, A., Kopp, I.B., Lawall, H. and Ringleb, P.A.; Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose: Multidisziplinäre, evidenz- und konsensbasierte deutsch-österreichische Leitlinie; 2013; *Dtsch Arztebl International*; 110; 27-28; 468-476

51

Eckstein, H.H., Assadian, A., Kühnl, A. and Berger, H.; Operative und interventionelle Gefäßmedizin: Kapitel 20 Supraaortale Gefäße; 2012a; Springer Medizin; Place published; 381-418

52

Eckstein, H.H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Diel, R., Dörfler, A., Kopp, I., . . . Storck, M.; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose; 2012b; AWMF-Register Nr. 004/028;

53

Ederle, J., Featherstone, R.L. and Brown, M.M.; Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis; 2007; Cochrane Database Syst Rev; 17; 4;

54

Ederle, J., Dobson, J., Featherstone, R.L., Bonati, L.H., van der Worp, H.B., de Borst, G.J., . . . Brown, M.M.; Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial; 2010; Lancet; 375; 9719; 985-997

55

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative, G.; Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST); 1998; The Lancet; 351; 9113; 1379-1387

56

Farrell, B., Godwin, J., Richards, S. and Warlow, C.; The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results; 1991; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 54; 12; 1044-1054

57

Feigin, V.L., Lawes, C.M.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L. and Parag, V.; Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review; 2009; The Lancet Neurology; 8; 4; 355-369

58

Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., . . . Murray, C.; Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010; 2014; The Lancet; 383; 9913; 245-255

59

Fine-Edelstein, J.S., Wolf, P.A., O'Leary, D.H., Poehlman, H., Belanger, A.J., Kase, C.S. and D'Agostino, R.B.; Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study; 1994; Neurology; 44; 6; 1046-1050

60

Fischer, U., Baumgartner, A., Arnold, M., Nedeltchev, K., Gralla, J., De Marchis, G.M., . . . Mattle, H.P.; What is a minor stroke?; 2010; Stroke; 41; 4; 661-666

61

Fleiss, J.L.; Measuring nominal scale agreement among many raters; 1971; Psychological Bulletin; 76; 5; 378-382

62

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators; Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015; 2016; Lancet; 388; 10053; 1459-1544

63

Gesundheitsberichterstattung-des-Bundes; Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahr: 2014, Region: Deutschland, Alter: Alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Nationalität: Alle Nationalitäten, ICD-10: I63, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011" 2016a; http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=90137818&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=27304161 (Stand: 26.04.2016 11:23Uhr)

64

Gesundheitsberichterstattung-des-Bundes; Indikator 25 der ECHI shortlist: Fallrate von Schlaganfällen (tödlich und nicht-tödlich) je 100.000 Einwohner; 2016b; http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=99661535&nummer=803&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=2911074 (Stand: 26.04.16 12:43Uhr)

65

Grau, A.J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., . . . Diener, H.C.; Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank; 2001; Stroke; 32; 11; 2559-2566

66

Gresham, G.E., Phillips, T.F., Wolf, P.A., McNamara, P.M., Kannel, W.B. and Dawber, T.R.; Epidemiologic profile of long-term stroke disability: the Framingham study; 1979; Arch Phys Med Rehabil; 60; 11; 487-491

67

Gurm, H.S., Yadav, J.S., Fayad, P., Katzen, B.T., Mishkel, G.J., Bajwa, T.K., . . . Cutlip, D.E.; Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients; 2008; N Engl J Med; 358; 15; 1572-1579

68

Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., . . . Trouillas, P.; Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II); 1998; The Lancet; 352; 9136; 1245-1251

69

Halliday, A., Mansfield, A., Marro, J., Peto, C., Peto, R., Potter, J. and Thomas, D.; Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial; 2004; Lancet; 363; 9420; 1491-1502

70

Hankey, G.J., Warlow, C.P. and Molyneux, A.J.; Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy; 1990; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 53; 7; 542-548

71

Hennerici, M., Daffertshofer, M. and Jakobs, L.; Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions; 1998; American Journal of Neuroradiology; 19; 6; 1067-1074

72

Heuschmann, P.U., Di Carlo, A., Bejot, Y., Rastenyte, D., Ryglewicz, D., Sarti, C., . . . Wolfe, C.D.; Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century; 2009; Stroke; 40; 5; 1557-1563

73

Hill, M.D., Brooks, W., Mackey, A., Clark, W.M., Meschia, J.F., Morrish, W.F., . . . Brott, T.G.; Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST); 2012; Circulation; 126; 25; 3054-3061

74

Hobson, R.W., 2nd, Weiss, D.G., Fields, W.S., Goldstone, J., Moore, W.S., Towne, J.B. and Wright, C.B.; Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group; 1993; N Engl J Med; 328; 4; 221-227

75

Horner, R.D., Swanson, J.W., Bosworth, H.B. and Matchar, D.B.; Effects of race and poverty on the process and outcome of inpatient rehabilitation services among stroke patients; 2003; *Stroke*; 34; 4; 1027-1031

76

Hunt, K.J., Duggirala, R., Goring, H.H.H., Williams, J.T., Almasy, L., Blangero, J., . . . Stern, M.P.; Genetic Basis of Variation in Carotid Artery Plaque in the San Antonio Family Heart Study; 2002; *Stroke*; 33; 12; 2775-2780

77

Hye, R.J., Mackey, A., Hill, M.D., Voeks, J.H., Cohen, D.J., Wang, K., . . . Brott, T.G.; Incidence, outcomes, and effect on quality of life of cranial nerve injury in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial; 2015; *J Vasc Surg*; 61; 5; 1208-1214

78

Janssen, P.M., Visser, N.A., Dorhout Mees, S.M., Klijn, C.J., Algra, A. and Rinkel, G.J.; Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale; 2010; *Cerebrovasc Dis*; 29; 2; 137-139

79

Jauch, E.C., Saver, J.L., Adams, H.P., Bruno, A., Connors, J.J., Demaerschalk, B.M., . . . Yonas, H.; Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association; 2013; *Stroke*; 44; 3; 870-947

80

Kernan, W.N., Ovbiagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimowitz, M.I., Ezekowitz, M.D., . . . Wilson, J.A.; Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association; 2014; *Stroke*; 45; 7; 2160-2236

81

Kiechl, S., Werner, P., Egger, G., Oberhollenzer, F., Mayr, M., Xu, Q., . . . Willeit, J.; Active and Passive Smoking, Chronic Infections, and the Risk of Carotid Atherosclerosis: Prospective Results From the Bruneck Study; 2002; *Stroke*; 33; 9; 2170-2176

82

Kolominsky-Rabas, P.L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. and Heuschmann, P.U.; Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study; 2001; *Stroke*; 32; 12; 2735-2740

83

Lai, S.M. and Duncan, P.W.; Stroke recovery profile and the Modified Rankin assessment; 2001; *Neuroepidemiology*; 20; 1; 26-30

84

Lalonde, L., O'Connor, A., Joseph, L. and Grover, S.A.; Health-related quality of life in cardiac patients with dyslipidemia and hypertension; 2004; *Qual Life Res*; 13; 4; 793-804

85

Landis, J.R. and Koch, G.G.; The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data; 1977; *Biometrics*; 33; 1; 159-174

86

Lanzino, G., Rabinstein, A.A. and Brown, R.D., Jr.; Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting?; 2009; *Mayo Clin Proc*; 84; 4; 362-387

87

Lees, K.R., Zivin, J.A., Ashwood, T., Davalos, A., Davis, S.M., Diener, H.C., . . . Wasiewski, W.W.; NXY-059 for acute ischemic stroke; 2006; *N Engl J Med*; 354; 6; 588-600

88

Leira, E.C., Ludwig, B.R., Gurol, M.E., Torner, J.C. and Adams, H.P., Jr.; The types of neurological deficits might not justify withholding treatment in patients with low total National Institutes of Health Stroke Scale scores; 2012; *Stroke*; 43; 3; 782-786

89

Lovett, J.K., Coull, A.J. and Rothwell, P.M.; Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies; 2004; *Neurology*; 62; 4; 569-573

90

Luengo-Fernandez, R., Gray, A.M. and Rothwell, P.M.; Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison; 2009; *The Lancet Neurology*; 8; 3; 235-243

91

Mackenzie, A.E. and Chang, A.M.; Predictors of quality of life following stroke; 2009; *Disability and Rehabilitation*; 24; 5; 259-265

92

Mahoney, F.I. and Barthel, D.W.; Functional Evaluation: The Barthel Index; 1965; *Md State Med J*; 14; 61-65

93

Markus, H.S., King, A., Shipley, M., Topakian, R., Cullinane, M., Reihill, S., . . . Schaafsma, A.; Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study; 2010; *The Lancet Neurology*; 9; 7; 663-671

94

Martin-Schild, S., Albright, K.C., Tanksley, J., Pandav, V., Jones, E.B., Grotta, J.C. and Savitz, S.I.; Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke; 2011; *Ann Emerg Med*; 57; 1; 42-45

95

Mas, J.L., Chatellier, G., Beyssen, B., Branchereau, A., Moulin, T., Becquemin, J.P., . . . Ducrocq, X.; Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis; 2006; *N Engl J Med*; 355; 16; 1660-1671

96

Mas, J.L., Trinquart, L., Leys, D., Albucher, J.F., Rousseau, H., Viguier, A., . . . Chatellier, G.; Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial; 2008; *Lancet Neurol*; 7; 10; 885-892

97

Mathiesen, E.B., Bonna, K.H. and Joakimsen, O.; Echolucent Plaques Are Associated With High Risk of Ischemic Cerebrovascular Events in Carotid Stenosis : The Tromso Study; 2001; *Circulation*; 103; 17; 2171-2175

98

McNeill, A.M., Rosamond, W.D., Girman, C.J., Heiss, G., Golden, S.H., Duncan, B.B., . . . Ballantyne, C.; Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study); 2004; *Am J Cardiol*; 94; 10; 1249-1254

99

Meschia, J.F., Bushnell, C. and Boden-Albala, B.; Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association; 2014; *Stroke.*; 45; 12; 3754-3832. doi: 3710.1161/STR.0000000000000046. Epub 0000000000002014 Oct 0000000000000028.

100

Moore, W.S., Popma, J.J., Roubin, G.S., Voeks, J.H., Cutlip, D.E., Jones, M., . . . Brott, T.G.; Carotid angiographic characteristics in the CREST trial were major contributors to periprocedural stroke and death differences between carotid artery stenting and carotid endarterectomy; 2016; *J Vasc Surg*; 63; 4; 851-858

101

Mousa, A.Y., Campbell, J.E., Aburahma, A.F. and Bates, M.C.; Current update of cerebral embolic protection devices; 2012; *J Vasc Surg*; 56; 5; 1429-1437

102

Mudra, H., Ziegler, M., Haufe, M.C., Hug, M., Knape, A., Meurer, A., . . . Spes, C.; [Percutaneous carotid angioplasty with stent implantation and protection device against embolism--a prospective study of 100 consecutive cases]; 2003; *Dtsch Med Wochenschr*; 128; 15; 790-796

103

Müller, J.G. and Kuhlencordt, P.; Operative und interventionelle Gefäßmedizin: Kapitel 5 Pathogenese und Klinische Grundlagen 5.1 Arteriosklerose; 2012; Springer Medizin; Place published; 99-110

104

National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group; Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience; 2005; *Ann Emerg Med*; 46; 3; 243-252

105

National Institute of Neurological Disorder and Stroke; NIH Stroke Scale; 2016; <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/strokescales.htm> (Stand: 29.04.16 12:57 Uhr

106

107

Nichols-Larsen, D.S., Clark, P.C., Zeringue, A., Greenspan, A. and Blanton, S.; Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery; 2005; *Stroke*; 36; 7; 1480-1484

108

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; - Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. [Article]; 1991; *New England Journal of Medicine* August; 325; 7; 445-453

109

Park, B.W., Park, S.J., Park, H., Hwang, J.C., Seo, Y.W. and Cho, H.R.; Stenosis or Occlusion of the Right Subclavian and Common Carotid Arteries Is More Common than That of the Innominate Artery in Takayasu Arteritis; 2015; *Vasc Specialist Int*; 31; 4; 120-124

110

Park, T.H., Hong, K.S., Choi, J.C., Song, P., Lee, J.S., Lee, J., . . . Bae, H.J.; Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making; 2013; *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 22; 4; 482-490

111

Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., . . . Monique Verschuren, W.M.; 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice; 2016; *Rev Esp Cardiol*; 69; 10; 009

112

Post, P.N., Stiggelbout, A.M. and Wakker, P.P.; The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature; 2001; *Stroke*; 32; 6; 1425-1429

113

Preacher, K.J.; Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence [Computer software]; <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm>; (Stand: 28.12.16 16:18 Uhr); 2001;

114

Prencipe, M., Culasso, F., Rasura, M., Anzini, A., Beccia, M., Cao, M., . . . Fieschi, C.; Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort; 1998; *Stroke*; 29; 1; 126-132

115

Qureshi, A.I.; Carotid angioplasty and stent placement after EVA-3S trial; 2007; *Stroke*; 38; 6; 1993-1996

116

Raman, G., Moorthy, D., Hadar, N., Dahabreh, I.J., O'Donnell, T.F., Thaler, D.E., . . . Kitsios, G.D.; Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis; 2013; *Ann Intern Med*; 158; 9; 676-685

117

Rankin, J.; Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis; 1957; *Scott Med J*; 2; 5; 200-215

118

Reimers, B., Schluter, M., Castriota, F., Tubler, T., Corvaja, N., Cernetti, C., . . . Colombo, A.; Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients; 2004; *Am J Med*; 116; 4; 217-222

119

Rerkasem, K. and Rothwell, P.M.; Local Versus General Anesthetic for Carotid Endarterectomy; 2009; *Stroke*; 40; 10; e584-e585

120

Ricotta, J.J., Aburahma, A., Ascher, E., Eskandari, M., Faries, P. and Lal, B.K.; Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary; 2011; *J Vasc Surg*; 54; 3; 832-836

121

Ringleb, P.A., Allenberg, J., Bruckmann, H., Eckstein, H.H., Fraedrich, G., Hartmann, M., . . . Hacke, W.; 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial; 2006; *Lancet*; 368; 9543; 1239-1247

122

Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung-des-Bundes and Gemeinsam-getragen-von-RKI-und-Destatis; *Gesundheit in Deutschland 2015: Kapitel 02. Wie steht es um unsere Gesundheit*; 2015;

123

Roffi, M., Mukherjee, D. and Clair, D.G.; Carotid artery stenting vs. endarterectomy; 2009; *Eur Heart J*; 30; 22; 2693-2704

124

Rothwell, P.M. and Goldstein, L.B.; Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial; 2004; *Stroke*; 35; 10; 2425-2427

125

Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connors, J.J., Culebras, A., . . . Vinters, H.V.; An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association; 2013; *Stroke*; 44; 7; 2064-2089

126

Saver, J.L.; Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke; 2004; *Arch Neurol*; 61; 7; 1066-1070

127

Sayed-Tabatabaei, F.A., van Rijn, M.J., Schut, A.F., Aulchenko, Y.S., Croes, E.A., Zillikens, M.C., . . . van Duijn, C.M.; Heritability of the function and structure of the arterial wall: findings of the Erasmus Rucphen Family (ERF) study; 2005; *Stroke*; 36; 11; 2351-2356

128

Silver, F.L., Mackey, A., Clark, W.M., Brooks, W., Timaran, C.H., Chiu, D., . . . Brott, T.G.; Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST); 2011; *Stroke*; 42; 3; 675-680

129

Singh, N., Moody, A.R., Gladstone, D.J., Leung, G., Ravikumar, R., Zhan, J. and Maggisano, R.; Moderate Carotid Artery Stenosis: MR Imaging–depicted Intraplaque Hemorrhage Predicts Risk of Cerebrovascular Ischemic Events in Asymptomatic Men; 2009; *Radiology*; 252; 2; 502-508

130

Spes, C.H., Schwende, A., Beier, F., Hug, M., Hein, R., Strohm, H., . . . Mudra, H.; Short- and long-term outcome after carotid artery stenting with neuroprotection: single-center experience within a prospective registry; 2007; *Clin Res Cardiol*; 96; 11; 812-821

131

Staubach, S., Hein-Rothweiler, R., Hochadel, M., Segerer, M., Zahn, R., Jung, J., . . . Mudra, H.; The role of endovascular expertise in carotid artery stenting: results from the ALKK-CAS-Registry in 5,535 patients; 2012; *Clin Res Cardiol*; 101; 11; 929-937

132

Staubach, S., Soekeland, K., Ledwoch, J., Segerer, M., Strohm, H. and Mudra, H.; Stroke rates after carotid artery stenting depend on study-specific definitions; 2016; *EuroIntervention*; 12; 4; 526-530

133

Stingele, R., Berger, J., Alfke, K., Eckstein, H.-H., Fraedrich, G., Allenberg, J., . . . Fiehler, J.; Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study; 2008; *The Lancet Neurology*; 7; 3; 216-222

134

Strambo, D., Zambon, A.A., Roveri, L., Giacalone, G., Di Maggio, G., Peruzzotti-Jametti, L., . . . Sessa, M.; Defining minor symptoms in acute ischemic stroke; 2015; *Cerebrovasc Dis*; 39; 3-4; 209-215

135

Sulter, G., Steen, C. and De Keyser, J.; Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials; 1999; *Stroke*; 30; 8; 1538-1541

136

Takaya, N., Yuan, C., Chu, B., Saam, T., Underhill, H., Cai, J., . . . Hatsukami, T.S.; Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic

- cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results; 2006; Stroke; 37; 3; 818-823
- 137
Tarnoki, A.D., Baracchini, C., Tarnoki, D.L., Lucatelli, P., Boatta, E., Zini, C., . . . Schillaci, G.; Evidence for a strong genetic influence on carotid plaque characteristics: an international twin study; 2012; Stroke; 43; 12; 3168-3172
- 138
Tell, G.S., Polak, J.F., Ward, B.J., Kittner, S.J., Savage, P.J. and Robbins, J.; Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group; 1994; Circulation; 90; 6; 2905-2908
- 139
Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M.L., Baumgartner, I., Clement, D., Collet, J.P., . . . Zeller, T.; ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); 2011; Eur Heart J; 32; 22; 2851-2906
- 140
Theron, J.G., Payelle, G.G., Coskun, O., Huet, H.F. and Guimaraens, L.; Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement; 1996; Radiology; 201; 3; 627-636
- 141
Thomas, D.J.; Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients reflections from SAPPHERE; 2005; Stroke; 36; 4; 912-913
- 142
Topakian, R., King, A., Kwon, S.U., Schaafsma, A., Shipley, M. and Markus, H.S.; Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis; 2011; Neurology; 77; 8; 751-758
- 143
UK-TIA Study Group; United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group; 1988; Br Med J; 296; 6618; 316-320
- 144
Uyttenboogaart, M., Stewart, R.E., Vroomen, P.C., De Keyser, J. and Luijckx, G.J.; Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials; 2005; Stroke; 36; 9; 1984-1987
- 145
van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., Schouten, H.J. and van Gijn, J.; Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients; 1988; Stroke; 19; 5; 604-607
- 146
van Wijk, I., Lindeman, E., Kappelle, L.J., van Gijn, J., Koudstaal, P.J., Gorter, J.W. and Algra, A.; Functional status and use of healthcare facilities in long-term survivors of transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke; 2006; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 77; 11; 1238-1243
- 147
Vaniyapong, T., Chongruksut, W. and Rerkasem, K.; Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy; 2013; Cochrane Database Syst Rev; 10; 2013 Dec 2019;2012:CD000126

148

Voeks, J.H., Howard, G., Roubin, G.S., Malas, M.B., Cohen, D.J., Sternbergh, W.C., 3rd, . . . Brott, T.G.; Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial; 2011; *Stroke*; 42; 12; 3484-3490

149

Wardlaw, J.M., Chappell, F.M., Best, J.J.K., Wartolowska, K. and Berry, E.; Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis; 2006; *The Lancet*; 367; 9521; 1503-1512

150

Wayangankar, S.A., Abu-Fadel, M.S., Aronow, H.D., Kennedy, K.F., Gupta, R., Yeh, R.W., . . . Hennebry, T.A.; Hemorrhagic and ischemic outcomes after bivalirudin versus unfractionated heparin during carotid artery stenting: a propensity score analysis from the NCDR; 2013; *Circ Cardiovasc Interv*; 6; 2; 131-138

151

Weiß, C.; *Basiswissen Medizinische Statistik*; 2013; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Place published; 200-211, 304-305

152

Wilson, J.T., Hareendran, A., Hendry, A., Potter, J., Bone, I. and Muir, K.W.; Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview; 2005; *Stroke*; 36; 4; 777-781

153

Wilson, J.T.L., Hareendran, A., Grant, M., Baird, T., Schulz, U.G.R., Muir, K.W. and Bone, I.; Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale; 2002; *Stroke*; 33; 9; 2243-2246

154

Wolfe, C.D., Taub, N.A., Woodrow, E.J. and Burney, P.G.; Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients; 1991; *Stroke*; 22; 10; 1242-1244

155

Yadav, J.S., Roubin, G.S., Iyer, S., Vitek, J., King, P., Jordan, W.D. and Fisher, W.S.; Elective stenting of the extracranial carotid arteries; 1997; *Circulation*; 95; 2; 376-381

156

Yadav, J.S., Wholey, M.H., Kuntz, R.E., Fayad, P., Katzen, B.T., Mishkel, G.J., . . . Ouriel, K.; Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients; 2004; *N Engl J Med*; 351; 15; 1493-1501

157

Zahn, R., Mark, B., Niedermaier, N., Zeymer, U., Limbourg, P., Ischinger, T., . . . Senges, J.; Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection?; 2004; *European Heart Journal*; 25; 17; 1550-1558

158

Zahn, R., Roth, E., Ischinger, T., Mark, B., Hochadel, M., Zeymer, U., . . . Senges, J.; Carotid artery stenting in clinical practice results from the Carotid Artery Stenting (CAS)-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK); 2005; *Z Kardiol*; 94; 3; 163-172

Anhang

Sind Sie nach dem Krankenhausaufenthalt bei uns noch mal im Krankenhaus gewesen? Ja Nein

Wenn ja, bitte Grund angeben:

.....
.....

Wo waren Sie in Behandlung (Krankenhaus/Rehaklinik etc).:

.....
.....

Welche neurologischen Symptome haben Sie entwickelt?

Lähmungen.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
- Gesicht	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
- Arm	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
- Bein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Bewusstlosigkeit.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Sprachstörungen.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Sehstörungen.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Sensibilitätsstörungen.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Orientierungsschwierigkeiten?.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Wie lange haben die Symptome angedauert bzw. dauern diese noch an?

.....

Haben die Symptome länger als 24h Tage angedauert?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Haben die Symptome länger als 7Tage angedauert?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Haben die Symptome länger als 30Tage angedauert?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Hatten/haben Sie dadurch <u>relevante</u> Beeinträchtigung im Alltag?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Hatten/haben Sie dadurch <u>eine leichte</u> Beeinträchtigung im Alltag, können sich aber ohne Hilfe versorgen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Haben Sie bzw. benötigen Sie Hilfe im Alltag, z. B. bei der Körperpflege oder bei täglichen Verrichtungen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
--	-----------------------------	-------------------------------

Sind Sie dadurch bettlägerig/pflegebedürftig geworden?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
--	-----------------------------	-------------------------------

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein (bitte Medikamente lt. Packungsaufschrift angeben):	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
--	-----------------------------	-------------------------------

Unter welcher Telefonnummer können wir Sie bei evtl. auftretenden Rückfragen anrufen?

.....

Name und evtl. Telefonnummer Ihres damaligen und aktuellen Hausarztes:

.....

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen so bald als möglich in dem frankierten Antwortkuvert an uns zurück.

Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Mühe und verbleiben mit freundlichen Grüßen