

Aus dem  
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen  
Klinikum Stuttgart  
Neurozentrum  
Neuroradiologische Klinik

**Stent-Behandlung atherosklerotischer Stenosen und  
Plaques der extrakraniellen A. carotis interna  
Behandlungsergebnisse im Zeitraum 2009-2018 in einer  
spezialisierten neurovaskulären Klinik**

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

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

**Vorgelegt von**

Hajiyev, Kamran Usub Oglu

2022

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Hans Henkes

2. Berichterstatter: Dr. M. Lescan

Tag der Disputation: 14.06.2022

In Liebe und Dankbarkeit  
meinen Eltern und meiner Frau Seljan Hajiyeva gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Karotisstenose	11
1.1.1	Definition und Prävalenz	11
1.1.2	Schlaganfallrisiko	12
1.1.3	Symptome und Diagnostik	13
1.1.4	Therapiemethoden	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1	Studiendesign, Datenerhebung und statistische Methoden	26
2.2	Patientenkollektiv und Patientencharakteristik	29
2.3	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	37
2.4	Intervention	39
2.4.1	Prä- und periinterventionelles Management	39
2.4.2	Ablauf der Intervention und stationäre Nachbeobachtung	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>46</b>
3.1	Demographische Patientendaten und Risikofaktoren	46
3.2	Interventionsdaten	49
3.2.1	Stents und Ballonkatheter	49
3.2.2	Medikamente	52
3.3	Peri- und postinterventioneller Verlauf und Komplikationen	54
3.3.1	Intraprozedurale Komplikationen	54
3.3.2	Postprozedurale Komplikationen während des stationären Aufenthaltes	55
3.3.3	In-Stent-Stenosen und In-Stent-Thrombosen	58
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>ACI</b>	Arteria carotis interna
<b>ACC</b>	Arteria carotis communis
<b>ACE</b>	Arteria carotis externa
<b>ACST-1</b>	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>aHT</b>	Arterielle Hypertonie
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>atm</b>	Physikalische Atmosphäre
<b>AVM</b>	Arteriovenöse Malformation
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>BMT</b>	Best medical treatment
<b>bzw.</b>	Beziehungsweise
<b>CAS</b>	Carotid artery stenting
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTA</b>	Computertomographische Angiographie
<b>CCT</b>	Craniale Computertomographie
<b>CEA</b>	Carotid endarterectomy
<b>CREST</b>	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial
<b>CSTC</b>	Carotid Stenosis Trialist Collaboration
<b>DSA</b>	Digitale Subtraktionsangiographie

<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DUS</b>	Duplex Ultrasound
<b>ECST</b>	European Carotid Surgery Trail
<b>EDV</b>	End-diastolic velocity
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESVS</b>	European Society for Vascular Surgery
<b>FMAS</b>	Fazialis Mundastschwäche
<b>FMD</b>	Fibromuskuläre Dysplasie
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HSM</b>	Herzschrittmacher
<b>ICD</b>	Internationale Klassifikation der Krankheiten
<b>IE</b>	Internationale Einheiten
<b>ITN</b>	Intubationsnarkose
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LA</b>	Lokalanästhesie
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mg</b>	Milligramm

<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MRA</b>	Magnetresonanzangiographie
<b>mRS</b>	Modified Rankin Scale
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>Mw</b>	Mittelwert
<b>NASCET</b>	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
<b>NI</b>	Niereninsuffizienz
<b>NIHSS</b>	National Institute of Health Stroke Scale
<b>o.g.</b>	Oben genannt
<b>OP</b>	Operation
<b>OPS</b>	Operationen- und Prozedurenschlüssel
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>p.o.</b>	<i>Per os</i>
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PSV</b>	Peak systolic velocity
<b>PTA</b>	Perkutane transluminale Angioplastie
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>sog.</b>	Sogenannt
<b>sNICL</b>	Silent new ischemic cerebral lesions
<b>SR</b>	Systematisches Review
<b>syn.</b>	Synonym
<b>TEA</b>	Karotisthrombendarteriektomie

<b>tgl.</b>	Täglich
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>u.a.</b>	Unter anderem
<b>US</b>	Ultraschall
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>vs.</b>	Versus
<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b>z.T.</b>	Zum Teil



# 1. Einleitung

Der Schlaganfall ist die häufigste neurologische Erkrankung und mit 11,4 % die dritthäufigste Todesursache nach Herz- und Krebserkrankungen in Deutschland. Die für die deutsche Bevölkerung alters-adjustierte jährliche Schlaganfallinzidenz beträgt 182 pro 100.000 Einwohner (200/100.000 pro Jahr für Männer und 170/100.000 pro Jahr für Frauen). Die Sterblichkeit nach einem Schlaganfall beträgt 19,4 % innerhalb der ersten 28 Tage, 28,5 % innerhalb der ersten 3 Monate und 37,3 % innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Ereignis [28]. Etwa 65 % der Überlebenden haben nach einem Jahr noch neurologische Defizite und bedürfen fremder Hilfe, 15 % werden innerhalb des ersten Jahres in Pflegeeinrichtungen versorgt [2]. Unter einem akuten Schlaganfall versteht man ein plötzlich aufgetretenes, fokal-neurologisches Defizit, das sich in unterschiedlichen Symptomen, wie z. B. halbseitiger Lähmung oder Sprachstörung äußern kann. Der akute Schlaganfall kann durch drei verschiedene Prozesse entstehen, sodass man ischämische, hämorrhagische und nicht-vaskuläre Schlaganfälle unterscheidet. Der ischämische Schlaganfall ist mit 80-85 % die häufigste Form [13]. Das Risiko wächst mit jeder Lebensdekade und ist mit den bekannten und behandelbaren Risikofaktoren verbunden, welche das Auftreten von Atherosklerose und Schlaganfällen begünstigen [4]. Die extrakraniellen  $\geq 50$  %-igen Stenosen oder Verschlüsse der A. carotis interna verursachen zirka 15 % aller zerebralen Ischämien in Deutschland. Die Prävalenz einer  $\geq 50$  %-igen Karotisstenose liegt bei Erwachsenen bei ca. 4 % und steigt ab dem 65. Lebensjahr auf 6-15 % an. Dies bedeutet, dass in Deutschland zirka 1 Million Patienten mit einer  $\geq 50$  %-igen Karotisstenose leben [16]. Zwischen dem Stenosegrad einer A. carotis interna und dem daraus resultierenden Schlaganfallrisiko besteht ein direkter Zusammenhang, welcher auch durch unsere Ergebnisse bestätigt wird. Der Prävention von zerebralen Ischämien durch Karotisstenosen kommt somit eine große Bedeutung zu. Das primäre Ziel der Beseitigung einer Karotisstenose besteht darin, eine suffiziente Durchblutung des abhängigen Hirngewebes wieder herzustellen und eine Minderperfusion von Hirngewebe bzw. einen Schlaganfall zu verhindern. Behandlungsverfahren wie CEA und CAS spielen in

der Behandlung eines Schlaganfalls bei symptomatischen Stenosen sowie in der Prophylaxe von Schlaganfällen bei asymptomatischen Stenosen eine zunehmend wichtige Rolle.

Experimentelle Vorarbeiten für die Ballonerweiterung (Angioplastie) von Karotisstenosen begannen Mitte der 70er Jahre und wurden in den folgenden zwei Dekaden weiterentwickelt [31]. Seit den ersten publizierten Studien nach der erfolgreichen Stentimplantation in die A. carotis interna Mitte der 90er Jahre [32, 45] hat sich dieses endovaskuläre (und damit weniger invasive) Verfahren in mehrere Studien und klinischen Fallserien als eine sinnvolle Alternative zu der chirurgischen Karotis-Endarterektomie (CEA) etabliert. Die beiden konkurrierenden Therapiemethoden wurden anhand der in den letzten Jahren publizierten randomisierten Vergleichsstudien in Bezug auf Schlaganfallprophylaxe, Komplikationsraten und Langzeitergebnisse kontrovers diskutiert. Nach mehreren randomisierten klinischen Studien gewinnt die Karotis-Stent-Ballonangioplastie (Carotid Artery Stenting, CAS) zunehmend an Bedeutung als Alternative zur CEA, insbesondere dann, wenn hohes Alter des Patienten, Vorerkrankungen, Anatomie der Halsarterien sowie antizipiertes Operationsrisiko für eine CEA unvorteilhaft erscheinen. Die in mehreren Studien berichteten Behandlungsergebnisse vor allem der Stent-PTA der A. carotis interna erscheinen schlechter als erwartet. Hier ergibt sich die Frage, inwieweit die beobachteten Komplikationsraten methodenimmanent oder der unzureichenden Qualifikation der (interventionellen) Studienteilnehmer geschuldet sind. Von Interesse sind daher die Ergebnisse und hier insbesondere die Komplikationsraten der CAS aus einer spezialisierten neurovaskulären Klinik.

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Auswertung der zwischen 2009-2018 im Klinikum Stuttgart endovaskulär behandelten, symptomatischen und asymptomatischen Patienten, bei denen eine zervikale Stenose der A. carotis interna durch Stent-PTA behandelt worden war. Der Fokus war ausgerichtet auf die demographischen, klinischen, anatomischen und therapeutischen Faktoren, die den Ausgang der Stent-PTA einer Karotisstenose beeinflussen können.

## 1.1 Karotisstenose

### 1.1.1 Definition und Prävalenz

Die Arteria carotis interna („innere Halsschlagader“) ist ein Ast der Arteria carotis communis, welche zusammen mit den Arteriae vertebrales für die arterielle Blutversorgung des Gehirns zuständig ist. Atherosklerose ist die häufigste Ursache für die Einengung einer Halsschlagader. Unter Atherosklerose versteht man eine Dysfunktion des Endothels, Ablagerungen von Cholesterin in der Gefäßwand und chronische Entzündungsreaktionen. In der fortschreitenden Phase kommt es zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques, welche zu einer höhergradigen Stenose bis hin zum Verschluss der betroffenen Arterie führen. Eine hämodynamisch relevante Stenose der A. carotis interna wird in der Regel durch eine Lumeneinengung von  $\geq 50\%$  nach NASCET definiert. Weil asymptomatische Stenosen zunächst keine klinischen Symptome verursachen, können sie durch Screening-Untersuchungen wie zum Beispiel im Rahmen präoperativer Untersuchungen oder durch Zufall entdeckt werden. Alter und Geschlecht haben einen wichtigen Einfluss auf die Prävalenz der Karotisstenose, welcher auch in unseren Daten bestätigt wird. Als häufige Risikofaktoren, die sowohl zur Entstehung einer Atherosklerose und einer konsekutiven Gefäßeinengung führen, als auch die Inzidenz von Schlaganfällen erhöhen können, gelten u. a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und Fettstoffwechselstörungen. In einer Auswertung von vier populations-basierten Screening-Untersuchungen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum, Alter, männlichen Geschlecht sowie Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte und dem Vorliegen einer  $>50\%$ -igen Karotisstenose gefunden. Bei Männern treten hochgradige Karotisstenosen häufiger als bei Frauen auf [12]. Der in den Studien CREST und CSTC beobachtete Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und den CAS-Komplikationsraten deutet darauf hin, dass generalisierte atherosklerotische Gefäßwandveränderungen und zunehmendes Alter mit häufiger auftretenden Gefäßelongationen als Risikofaktor für die CAS anzunehmen sind. In der CSTC-Studie betragen die Schlaganfallrate und

Letalität in der CAS-Gruppe bei den <70-Jährigen 5,8 % (CEA 5,7 %), ab dem 70. Lebensjahr 12 % (CEA 5,9 %) [6].

### **1.1.2 Schlaganfallrisiko**

Insgesamt werden zirka 15 % aller zerebralen Ischämien durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen A. carotis interna verursacht. Bei einer Gesamtzahl von jährlich mehr als 200.000 ischämischen Schlaganfällen würde dies für Deutschland eine Inzidenz von bis zu 30.000 Karotis-assoziierten Schlaganfällen pro Jahr bedeuten [16]. Eine Studie mit mehr als 5.000 Patienten hat gezeigt, dass etwa jeder fünfte Schlaganfall durch atherosklerotische Karotisläsionen (21,2 %) verursacht war und 8,9 % aller Stenosen/Verschlüsse extrakraniell lokalisiert waren [48]. Mit zunehmendem Stenosegrad der A. carotis interna steigt das Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses bzw. eines Schlaganfalles. Eine Metaanalyse ergab bei einer Stratifizierung nach Stenosegraden von 50-70 % und 70-99 % der asymptomatischen Karotisstenosen eine Schlaganfallrate/Jahr von 1,6 % und 2,4 % [22]. In einer weiteren Metaanalyse wurden 11 Studien mit Verlaufsanalyse der  $\geq 70$  %-igen asymptomatischen Karotisstenosen in einem Follow-up-Zeitraum von 2 bis 13 Jahren evaluiert. Die Rate des Auftretens eines Schlaganfalles oder einer TIA (transitorische ischämische Attacke) war 3,4 %. In der Subgruppe unter der zum Zeitpunkt bestmöglichen medikamentösen Behandlung (BMT) mit Thrombozytenfunktionshemmung und Statinen waren die Ergebnisse ähnlich (3,5 %) [38].

Von symptomatischen Karotisstenosen, die bereits zu einem zerebrovaskulären Ereignis oder zu neurologischer Symptomatik geführt haben, geht im Vergleich zu asymptomatischen Stenosen ein höheres Risiko für das erneute Auftreten eines neurologischen bzw. zerebrovaskulären Geschehens aus. In einer Studie lag das Rezidivrisiko eines Schlaganfalles bei den unbehandelten symptomatischen  $\geq 50$  %-igen Stenosen innerhalb von 14 Tagen bei 21 %, innerhalb von 30 Tagen bei 28 % und innerhalb von 12 Wochen bei 32 % [19]. In den konservativ behandelten Subgruppen früherer Studien (ECST und

NASCET) war eine ähnliche Tendenz zu erkennen. Das Rezidivrisiko einer zerebralen Ischämie betrug im ersten Monat zirka 10 %, im ersten Jahr 25 %, im zweiten Jahr 5 % und dann jährlich 2 % [44].

Durch moderne diagnostische Methoden können spezifische Eigenschaften der Plaques dargestellt und das assoziierte Risiko für ein ischämisches Ereignis besser eingeschätzt werden. Zu diesen morphologischen Parametern gehören u.a.: Ulzerationen, Einblutung in die Plaque, echoarme und inhomogene Plaques, dünne oder aufgebrochene fibröse Kappen und Neovaskularisation. Diese morphologischen Eigenschaften charakterisieren die sogenannten „instabilen („high-risk“) Plaques“, welche ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Durch moderne CT- und MRT-Analysen können Plaque-Ulzerationen und Plaque-Einblutungen auch bei <50 %-igen Stenosen dargestellt werden. Plaque-Einblutungen sind auch bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose mit einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [16]. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass durch MRT dargestellte Plaque-Einblutungen bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und einer Beobachtungszeit von 22 Monaten mit einem 5,2-fach erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert waren [25].

### **1.1.3 Symptome und Diagnostik**

Da asymptomatische und symptomatische Stenosen ein unterschiedliches Management brauchen sowie mit einem unterschiedlichen peri- und postprozeduralen Komplikationsrisiko verbunden sind, ist eine Differenzierung durch die ausführliche Anamnese, die klinisch-neurologische Untersuchung und die zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT notwendig. Eine Stenose wird als „*asymptomatisch*“ klassifiziert, wenn in den vergangenen 6 Monaten keine Stenose-assoziierten Symptome aufgetreten sind. Wenn eine Karotisstenose innerhalb der letzten 6 Monate zu einem zerebrovaskulären Ereignis (ipsilateraler Hirninfarkt, ipsilaterale TIA, ipsilaterale retinale Ischämie) geführt hat, wird sie als „*symptomatisch*“ gewertet [1, 35]. Karotisstenosen mit klinisch stummen Hirninfarkten die durch CT oder MRT nachgewiesen wurden, werden

ebenfalls als „*symptomatisch*“ bezeichnet. Je nachdem, welches Gehirnareal von der Ischämie betroffen ist, treten entsprechende neurologische Symptome auf. Am häufigsten werden einseitige Schwäche der Extremitäten, einseitige Gefühlsstörungen, Fazialis-Mundastschwäche (FMAS), Sprachstörungen (Aphasie), Sprechstörungen (Dysarthrie) und monokuläre Sehstörungen durch retinale Ischämien (Amaurosis fugax) beobachtet. Als anatomische Variante kann die A. cerebri posterior aus der A. carotis interna entspringen (sog. embryonaler Abgang). In solchen Fällen können Ischämien im Rahmen einer Karotisstenose im hinteren Gehirnkreislauf, das Versorgungsterritorium der A. cerebri posterior betreffend, auftreten und sich klinisch in Form von homonymen uni- oder bilateralen Gesichtsfeldeinschränkungen manifestieren. Schwindel, Doppelbilder, Gedächtnisstörungen und Kopfschmerzen sind *keine* typischen klinischen Manifestationen einer symptomatischen Karotisstenose [16].

In unserer Studie wurde der klinisch-neurologische Zustand der Patienten während des stationären Verlaufs beziehungsweise vor dem Eingriff und vor der Patientenentlassung bestimmt. Für eine einheitliche Graduierung wurde die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) verwendet. Das Ausmaß der aus einem Schlaganfall resultierenden Behinderung vor dem interventionellen Eingriff und vor der Krankenhausentlassung wurde mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS) dokumentiert. Unsere Studie verwendet die Begriffe „TIA“, „disabling stroke (behindernder Schlaganfall)“, „non-disabling stroke (nicht-behindernder Schlaganfall)“, „Myokardinfarkt“, „Kontrastmittel-induzierte/-assoziierte Niereninsuffizienz“ und „Tod“. Die American Stroke Association (ASA) definiert die TIA als eine vorübergehende Episode mit neurologischer Symptomatik hervorgerufen durch eine fokale zerebrale, spinale oder retinale Ischämie ohne Nachweis eines Infarktes [14]. Eine zeitliche Begrenzung der Symptombdauer für die Definition wird explizit nicht mehr verwendet [16]. Patienten die bei vorübergehender klinischer Symptomatik in der Bildgebung einen nachweisbaren Infarkt haben, werden als „Hirninfarctpatienten“ gewertet. Eine neu aufgetretene klinisch-neurologische Symptomatik in Folge der Behandlung mit Nachweis von Hirninfarcten mittels zerebraler Bildgebung wurde je nach Symptompersistenz am Tag der Krankenhausentlassung den

oben genannten beiden Gruppen zugeteilt. Unter „disabling stroke“ versteht man eine Erhöhung in der mRS-Skala *auf* 3 Punkte oder höher und in der NIHSS-Skala *um* 4 Punkte. Eine Erhöhung auf mRS  $\leq 2$  wird als „non-disabling stroke“ bezeichnet. Ein Hyperperfusionssyndrom nach dem Eingriff mit entsprechender neurologischer Verschlechterung wurde ebenfalls als „disabling stroke“ oder „non-disabling stroke“ gewertet. Ein Myokardinfarkt wurde als Anstieg der Herzenzyme im Blutplasma auf mindestens das Zweifache des oberen Normwertes, zusätzlich zu thorakalen Schmerzen oder EKG-Veränderungen definiert. Von einer Kontrastmittel-induzierten bzw. -assoziierten akuten Niereninsuffizienz spricht man, wenn das Serum-Kreatinin innerhalb von 48-72 Stunden nach intravaskulärer Kontrastmittelgabe um  $\geq 0,3$  mg/dl (oder  $\geq 26,5$   $\mu$ mol/l) oder um das  $\geq 1,5$ -fache des Referenzwertes ansteigt. Alle Todesfälle im stationären Verlauf wurden unabhängig von der Ursache unter primärem Endpunkt zusammengefasst. Zugangswegkomplikationen wie Leistenhämatom, Aneurysma spurium der Leistenarterie, Thrombose oder Neuropathie, Durchgangssyndrom, unerwünschte Kontrastmittelreaktionen („adverse reactions“) und intraprozedurale Komplikationen wurden als weitere sekundäre Endpunkte definiert.

Neben der klinisch-neurologischen Untersuchung der Patienten kommt der Diagnostik einer Karotisstenose eine große Bedeutung zu, denn die genaue Quantifizierung des Stenosegrades, Darstellung der Plaquemorphologie und anatomischer Variante sowie Vorhandensein weiterer extra- oder intrakranieller Stenosen gelten als wichtige Kriterien für die Therapieentscheidung. Als diagnostisches Verfahren kommen im Wesentlichen Dopplersonographie, farbkodierte Duplexsonographie (DUS), computertomographische Angiographie (CTA), Magnetresonanztomographie (MRA) und digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) zum Einsatz. Sonographische Untersuchungsmethoden spielen heutzutage aufgrund ihrer weiten Verfügbarkeit und Kosteneffektivität eine wichtige Rolle bei der Erstdiagnostik von Karotisstenosen. Die Dopplersonographie ermöglicht Aussagen über die Lokalisation des extrakraniellen Gefäßprozesses und die Quantifizierung des Stenosegrades. Mittels B-Bild und farbkodierter Duplexsonographie können die maximale

systemische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit in der A. carotis interna (PSV/EDV ACI), das Ausmaß des stenosierten Gefäßabschnittes sowie die Morphologie der Plaque bestimmt werden. Die Ultraschallgeräte sollten technisch einwandfrei sein und dem Stand der Zeit entsprechen. Die Abhängigkeit einer sonographischen Untersuchung vom Ausbildungsstand und der Erfahrung des Untersuchers schränkt die Aussagekraft der Untersuchung ein. Wenn Zweifel an der Graduierung bestehen oder die Ultraschall-Diagnostik erschwert ist, wird eine zusätzliche Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie oder eine MR-Angiographie zur weiteren Evaluation empfohlen [16]. Eine Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie kommt auch oft bei der Diagnostik der Karotisstenosen zum Einsatz und spielt bei der Darstellung der anatomischen Varianten, der benachbarten Weichteilstrukturen, der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien und zur Darstellung der Ausdehnung einer Kalkplaque eine wichtige Rolle. Die CTA erfordert die intravenöse Applikation relativ hoher jodhaltiger Kontrastmitteldosen und ist entsprechend mit Risiken verbunden. Dabei besteht die Gefahr von leicht- bis hochgradigen allergischen Reaktionen wie z. B. anaphylaktischer Schock oder einer thyreotoxischen Krise aufgrund einer bereits vorhandenen Schilddrüsenüberfunktion. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Vorerkrankungen oder einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz erhöht das Risiko einer kontrastmittelassoziierten akuten Verschlechterung der Nierenfunktion. Deswegen ist vor der Untersuchung die Bestimmung des Serumkreatinins, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) zur Beurteilung der Nieren- und Schilddrüsenfunktion notwendig. Bei Risikopatienten wird zunehmend die MR-Angiographie im klinischen Alltag verwendet. Sie ist ebenfalls eine nicht-invasive Methode und hat im Vergleich zur CTA eine geringere Artefaktanfälligkeit durch Knochen und Luft [51]. Da die MRA-Untersuchung mehrere Minuten dauert, erfordert sie eine ausreichende Kooperationsfähigkeit der Patienten. Patientenspezifische Faktoren, wie Bewegungs- und Schluckartefakte können die Bildqualität und entsprechend die Beurteilbarkeit der Stenose einschränken. Außerdem ist die räumliche Auflösung limitiert und



der Stenosegrad kann überschätzt werden. MRT-Untersuchungen können bei Patienten mit nicht MRT-tauglichen Implantaten oder Herzschrittmachern sowie ausgeprägter Klaustrophobie nicht durchgeführt werden. Wenn durch nicht-invasive Methoden keine sichere Aussage getroffen werden kann, kann eine diagnostische selektive DSA zur genauen Quantifizierung einer Karotisstenose erwogen werden. Obwohl die DSA eine minimal-invasive und risikoarme Methode ist, darf jedoch das Komplikationsrisiko bei der Diagnostik nicht unterschätzt werden. Das Risiko des Auftretens fokal-neurologischer Defizite bei der Durchführung einer selektiven DSA beträgt bis zu 1 % [24]. Außerdem besteht das Risiko des Auftretens lokaler Komplikationen wie z. B. Leistenhämatom und Pseudoaneurysma der A. femoralis, kontrastmittelassoziierte unerwünschte Reaktionen sowie Nierenfunktionsverschlechterung.

In Abhängigkeit von der Erfahrung der Untersucher und der lokalen Verfügbarkeit können unterschiedliche Methoden verwendet bzw. kombiniert werden, um Spezifität und Sensitivität der Diagnostik zu erhöhen. In Anbetracht der Invasivität der DSA mit einem zwar minimalen, aber nicht vernachlässigbaren Risiko einer assoziierten Komplikation sollten Strategien mit einem späten Einsatz der DSA bevorzugt werden [16]. In der zuletzt publizierten S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Karotisstenose wird empfohlen, falls eine CEA erwogen wird, die duplexsonographische Abschätzung des Stenosegrades durch CTA oder MRA oder durch eine erneute DUS durch einen weiteren qualifizierten Untersucher durchzuführen. Falls CAS erwogen wird, soll jede DUS durch eine CTA oder MRA ergänzt werden, um zusätzliche Informationen zum Aortenbogen, zur Stenosemorphologie sowie der extra- und intrakraniellen Zirkulation zu erhalten [16].

Eine genaue Stenosegraduierung und standardisierte Klassifizierung nach den Kriterien des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) oder des European Carotid Surgery Trial (ECST) ist für die Entscheidung hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen erforderlich (Abbildung 1). In der NASCET Studie wurde mittels Angiographie das sog. „distale

Stenosemaß“ bestimmt. Hierfür wird anhand der DSA-Serie in der Projektion mit der größten Durchmesser-Reduktion der A. carotis interna der Durchmesser des Restlumens im Bereich der Stenose mit dem Durchmesser der A. carotis interna distal der Stenose verglichen. In der ECST-Studie wurde dagegen durch Vergleich des Stenose-Maximums mit dem *angenommenen* Durchmesser der A. carotis interna in Höhe dieser Stenose das lokale Stenose-Ausmaß ermittelt.

NASCET: % ICA Stenose =  $(1 - [\text{geringster ICA Durchmesser}/\text{Durchmesser der normalen distalen zervikalen ICA}]) \times 100$

ECST: % ICA Stenose =  $(1 - [\text{geringster ICA Durchmesser}/\text{angenommener Original-Durchmesser im Bereich der Stenose}]) \times 100$

Beide Stenosegraduierungen basieren auf den anhand von zweidimensionalen Angiographieaufnahmen gemessenen Gefäßdurchmessern und der daraus berechneten maximalen Durchmesser-Reduktion. Sofern nicht explizit anderslautend angegeben, beziehen wir uns in dieser Studie immer auf das nach NASCET bestimmte Stenose-Ausmaß.

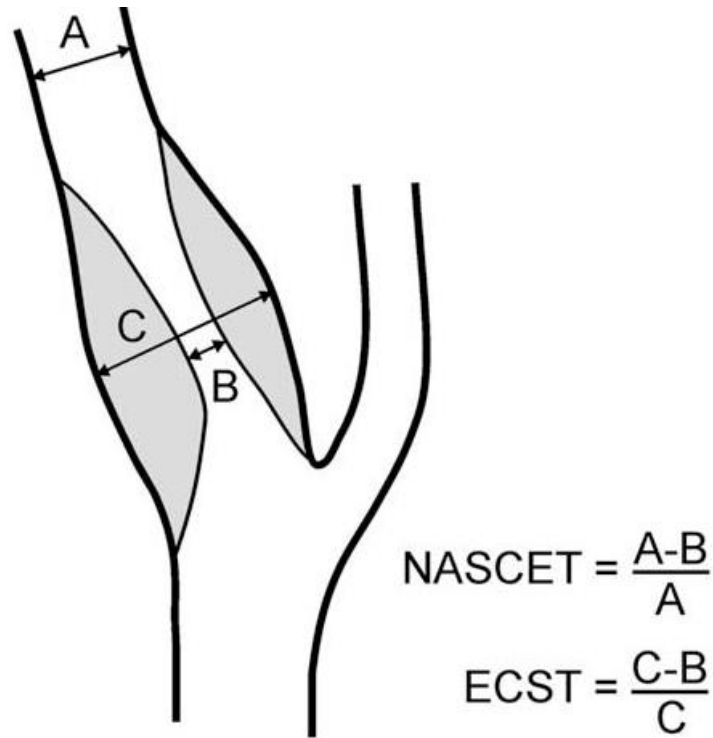


Abbildung 1. NASCET- und ECST-Messung zur Bestimmung des Ausmaßes proximaler Stenosen der A. carotis interna.

#### 1.1.4 Therapiemethoden

Die Indikationsstellung für die geeignete Therapieform soll nach interdisziplinärer Besprechung zwischen den Fachdisziplinen erfolgen. Einbezogene Ärzte und Ärztinnen sollten idealerweise über eine ausreichende Expertise in der Diagnostik und Therapie der Karotisstenosen und Schlaganfallprävention verfügen. Vor der Indikationsstellung ist die Berücksichtigung der patientenspezifischen Faktoren (Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht, Differenzierung symptomatischer oder asymptomatischer Stenose(n)) erforderlich. Zerebrale Schnittbilduntersuchungen mittels CT oder MRT dienen dem Nachweis akuter oder chronischer Hirninfarkte bei symptomatischen Karotisstenosen sowie zum Ausschluss oder Nachweis klinisch inapparenter Hirninfarkte bei asymptomatischen Patienten. Eine genaue Quantifizierung des Stenosegrades mit entsprechenden diagnostischen Methoden hat ebenfalls Bedeutung für die Therapieentscheidung.

Mittels konservativer bzw. begleitender Therapie soll die leitliniengerechte Behandlung der vaskulären Risikofaktoren (u. a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen) sowie die medikamentöse Prävention eines zerebrovaskulären Ereignisses erzielt werden. Die aktuelle Leitlinie der European Society for Vascular Surgery (ESVS) von 2017 empfiehlt folgende Maßnahmen zur konservativen Therapie  $\geq 50$  %-iger asymptomatischer Karotisstenosen [35]:

- Gesunde Diät, Nikotinkarenz und körperliche Aktivität
- ASS (75-325 mg tgl.) zur Prävention eines Myokardinfarktes und anderer kardiovaskulärer Ereignisse
- Beim Vorliegen einer ASS-Intoleranz sollte Clopidogrel (75 mg tgl.) erwogen werden
- Statine zur Langzeitprävention von Schlaganfall, Myokardinfarkt und anderen kardiovaskulären Ereignissen
- Die Therapie mit Statinen soll vor der CEA oder CAS beginnen und danach auf Dauer fortgesetzt werden
- Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Karotisstenose soll der Blutdruck antihypertensiv behandelt werden bis zum Erreichen von Werten  $< 140/90$  mmHg
- Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer asymptomatischen Karotisstenose soll eine strikte Blutzucker-Kontrolle und -Normalisierung erfolgen
- Bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung sollte bei der Gabe von Clopidogrel die zusätzliche Verabreichung von Protonenpumpenhemmern (Pantoprazol) erwogen werden.

Die Einnahme von zwei Thrombozytenaggregationshemmern für mindestens 4 Wochen nach CAS und die Senkung des LDL-Cholesterins auf  $< 70$  mg % oder  $> 50$  % des Ausgangswerts bei einem Wert von 70-135 mg % empfiehlt die ESC zusätzlich [1]. In einer post-hoc-Analyse des Asymptomatic Carotid Surgery Trial 1 (ACST-1 Studie) konnte nachgewiesen werden, dass Schlaganfallrate

und Todesfälle bei Patienten unter einer lipidsenkenden Therapie im langfristigen Verlauf deutlich reduziert waren. Das 10-Jahres-Risiko betrug 13,4 % in der BMT-Gruppe und 7,6 % nach CEA und BMT. In der Gruppe der Patienten ohne lipidsenkende Therapie betrugen die Vergleichsraten 24,1 % unter BMT und 17,9 % unter CEA und BMT [23].

Als invasive Rekanalisationsmaßnahmen für die Therapie einer Karotisstenose kommen zwei Methoden zum Einsatz: Die offene Operation (CEA) und die endovaskuläre Stent-PTA (CAS).

Bei der CEA wird nach Längsinzision der Arterie das atherosklerotische Plaquematerial ausgeschält, sodass die hämodynamisch relevante Lumeneinengung beseitigt werden kann. Die Inzision wird anschließend mittels Direktnaht oder Patchplastik wieder verschlossen. Als alternative Methode kann eine Eversions-Thrombendarteriektomie (EEA) durchgeführt werden. In dieser Technik wird zunächst die Karotisbifurkation freigelegt und die Halsschlagader an der Karotidgabel abgetrennt. Nach Entfernung der stenosierenden Plaque durch Eversion des Gefäßes wird die Arterie wieder an der Karotidgabel reinsertiert. DeBakey veröffentlichte die ersten Langzeitergebnisse einer 1953 erfolgreich durchgeführten Thrombendarteriektomie der A. carotis interna bei einem 53-jährigen Mann mit rezidivierender neurologischer Symptomatik. Im Laufe der Jahre wurde diese Methode zunehmend bei der Behandlung der Karotisstenosen verwendet. In den ersten Jahren war dieser Eingriff mit einer hohen Rate peri- und postprozeduraler Komplikationen verbunden. Die Komplikationsrate in Folge des Eingriffes wurde im Verlauf aufgrund zunehmender Expertise der Chirurgen und Chirurginnen, verbesserter Operationstechniken und Anästhesiemethoden reduziert [46].

Nach den ersten publizierten Studien über die erfolgreiche Stentimplantation in die A. carotis interna Mitte 90er Jahre [32, 45] etablierte sich diese minimal-invasive Methode über die Jahre als Alternative zur chirurgischen Therapie. Die Stentimplantation erfolgt unter Durchleuchtungskontrolle über eine transfemorale oder transradiale eingebrachte Gefäßschleuse nach Sondierung der A. carotis communis mit einem Führungskatheter. Nachdem der Führungskatheter in die

A. carotis communis eingebracht ist, erfolgt eine angiographische Darstellung der zervikalen und intrakraniellen Gefäße. Anschließend wird eine Dilatation der Stenose mit einem Ballonkatheter vorgenommen. Dazu wird zuerst ein Mikroföhrungsdraht bis distal der Stenose eingeföhrt. Optional kann der Föhrungsdraht durch einen Protektionsfilter zur Verhinderung distaler Embolien ersetzt werden. Zur Angioplastie wird über den Föhrungsdraht ein Ballonkatheter eingeföhrt und durch Kontrastmittel-Injektion entfaltet. Nach der Deflation und Entfernung des Ballonkatheters wird ein selbstexpandierender Stent eingeföhrt und freigesetzt. Bei einer dann verbleibenden Reststenose kann der Stent mit einem weiteren, meist größeren Ballonkatheter dilatiert und an die Gefäßwand adaptiert werden. Der Eingriff endet in der Regel mit der angiographischen Darstellung der abhängigen intrakraniellen Gefäße, um einen embolischen Verschluss dieser Gefäße auszuschließen.

Beide Methoden, CEA und CAS, wurden in mehreren randomisierten Multicenter-Studien hinsichtlich der prozeduralen Erfolgsrate, der Komplikationsrate und der Langzeitergebnisse miteinander verglichen.

In den 90er Jahren wurde der Vorteil der TEA bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen gegenüber der medikamentösen Therapie bewiesen.

In die 1991 publizierte NASCET-Studie wurden 659 Patienten mit einer stattgehabten ipsilateralen TIA oder einem nicht-behindernden Schlaganfall innerhalb der letzten 120 Tage eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine BMT inklusive Thrombozytenfunktionshemmung erhalten. Bei 328 Patienten mit Karotisstenosen von 70-99 % (nach NASCET Kriterien) wurde eine Karotis-TEA durchgeführt und 331 Patienten wurden ausschließlich medikamentös behandelt. Das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls in den folgenden 2 Jahren betrug in der operierten Gruppe 9 % gegenüber 26 % in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe. Zusätzlich zeigte sich in der operativ behandelten Gruppe eine signifikante Reduktion der Anzahl der letalen Hirninfarkte [3]. Die Teilnehmer der NASCET-Studie wurden bis 1997 nachverfolgt. In der im Jahr 2000 erschienen Publikation wurden randomisierte

Studiengruppen bezüglich eines Schlaganfall- und Todesrisikos erneut verglichen. Die Studie zeigte, dass operierte Patienten mit hochgradigen Stenosen (ECST 70-99 %; NASCET 60-99 %), innerhalb der ersten drei Jahre von einer Operation profitierten und eine erhebliche Risikoreduktion erreicht wurde. Das Risiko für einen ipsilateralen nicht-behindernden Schlaganfall innerhalb der ersten drei Jahre lag in der operierten Gruppe bei 8,9 % und bei 28,3 % in der medikamentös behandelten Gruppe. Dies ergibt eine absolute Risikoreduktion für die operierte Gruppe von 19,3 %. Das Risiko für einen ipsilateralen behindernden Schlaganfall oder Tod innerhalb der ersten drei Jahre lag in der operierten Gruppe bei 3,4 % und bei 14 % in der medikamentös behandelten Gruppe. In der Endanalyse zeigte sich ein deutlicher Vorteil durch die CEA für Patienten mit einer hochgradigen Stenose [36].

In der ECST-Studie wurde 3024 Patienten in zwei Gruppen unterteilt. 1213 Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe. Bei ihnen wurde auf eine CEA möglichst über längere Zeit verzichtet. Die Studie zeigte, dass in der operierten Gruppe (n=1811) eine signifikante Reduktion der Schlaganfall- und Mortalitätsrate erreicht wurde, vor allem wenn der Stenosegrad mehr als 80 % betrug (14,9 % vs. 26,5 %) [18].

In die ACST-1-Studie wurden zwischen 1993-2003 3120 Patienten eingeschlossen, die keine neurologischen Symptome, TIA oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten gehabt hatten, bei einem Stenosegrad der A. carotis interna von 60-99 %. Die Patienten wurden für CEA plus der zum Zeitpunkt bestmöglichen medikamentösen Therapie oder zur alleinigen BMT randomisiert. Die Rate perioperativer Schlaganfälle und Tode betrug in den ersten 30 Tagen 3 % (26 nicht-behindernde Schlaganfälle, 34 behindernde oder fatale Schlaganfälle, bezogen auf 1979 CEA-Patienten). Unter Nicht-Berücksichtigung perioperativer Komplikationen und Todesfälle ohne Assoziation mit einem Schlaganfall war das Schlaganfallrisiko in der „CEA plus BMT“ Gruppe geringer als in der „BMT“ Gruppe und betrug 4,1 % vs. 10 % nach 5 Jahren und 10,8 % vs. 16,9 % nach 10 Jahren. Die Schlaganfallrate zusammen mit den perioperativen Komplikationen betrug für die operierten

Patienten nach 5 Jahren 6,9 % vs. 10,9 % und 13,4 % vs. 17,9 % nach 10 Jahren. Zudem ergab die Studie das Risiko eines neu aufgetretenen Karotisverschlusses von 4,6 % und 6,7 % nach 5 und 10 Jahren nach CEA plus BMT und 8,2 % und 11,4 % nach alleinigem BMT. Die CEA einer >60 %-igen *asymptomatischen* Karotisstenose ist erst dann sinnvoll, wenn die perioperative Komplikationsrate unter 3 % liegt [23].

In der Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid versus Endarterectomy-Studie (SPACE) wurden 1183 symptomatische Patienten von 35 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz randomisiert. Einschlusskriterien waren TIA, Amaurosis fugax oder Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate, mRS  $\leq 3$ , Alter >50 Jahre und Stenosegrad >50 % nach NASCET. In SPACE wurden 599 Patienten mittels CAS und 584 Patienten mittels CEA behandelt. Bei 151 CAS-Patienten wurde ein Protektionssystem verwendet. Primäre Endpunkte waren ipsilateraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem jeweiligen Eingriff. Der primäre Endpunkt wurde in der CAS-Gruppe in 6,84 % und in der CEA-Gruppe in 6,34 % erreicht [40]. In der im Jahr 2018 publizierten SPACE 2-Studie wurden BMT als alleine Behandlung mit BMT in Kombination mit CAS oder CEA verglichen. Es wurden 513 asymptomatische Patienten mit einem Stenosegrad >50 % nach NASCET randomisiert (CEA+BMT n=203; CAS+BMT n=197; BMT allein n=113). Als primäre Endpunkte der Studie wurden Schlaganfälle oder Tode innerhalb von 30 Tagen plus jeder ipsilaterale ischämische Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten definiert. Es ergaben sich nahezu gleiche Ergebnisse in den drei Studienarmen (CEA 2,5 %, CAS 3 %, BMT 0,9 %; p=0,530). Die Rate einer Rezidivstenose betrug nach CAS 5,6 % und nach CEA 2 % [39].

In die ACT-1 Studie wurden 1453 asymptomatische Patienten, die jünger als 79 Jahre waren und eine >70 %-ige Karotisstenose nach NASCET hatten, eingeschlossen. Die Patientenzahl in der CAS-Gruppe war fast drei Mal größer als in der CEA-Gruppe (n=1089 vs. n=364). Ein Protektionssystem wurde bei allen CAS-Patienten verwendet. Als primäre Endpunkte waren postprozeduraler Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen plus ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von einem Jahr definiert. Die durchschnittliche



Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Die Rate des primären Endpunktes war in beiden Studiengruppen etwa gleich: Bei 3,8 % in der CAS- und bei 3,4 % in der CEA-Gruppe ( $p=0,01$ ). Als weitere Ergebnisse hatte die Studie gezeigt, dass die 30-Tages-Schlaganfallrate in der CAS- bzw. CEA-Gruppe 2,8 % bzw. 1,4 % und die schlaganfallfreie Überlebensrate in 5 Jahren 93,1 % bzw. 94,7 % ( $p=0,44$ ) betrug [41].

In die multizentrische randomisierte „Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy“ Studie (SAPPHIRE) waren 334 Patienten mit  $\geq 50$  %-iger symptomatischer Karotisstenose oder  $\geq 80$  %-iger asymptomatischer Karotisstenose eingeschlossen. Alle Patienten wiesen ein erhöhtes OP-Risiko auf. Mindestens eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein: Lebensalter über 80 Jahre, signifikante kardiale oder pulmonale Grunderkrankung, kontralaterale Rekurrensparese, kontralateraler Verschluss der A. carotis interna, hochgradige Restenose nach CEA, vorausgegangene Strahlentherapie oder radikale Neck-Dissection. Die kombinierte Rate von Schlaganfall und Letalität betrug nach 30 Tagen 4,8 % im CAS-Arm vs. 5,6 % im CEA-Arm ( $p=0,09$ ) [21].

Der „Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial“ (CREST) verglich CEA und CAS an einem Kollektiv von 2502 Patienten mit hochgradigen symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen. Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis in den letzten 180 Tagen wurden als symptomatisch betrachtet. Sie wurden in jeweils gleich große Gruppen randomisiert (CAS  $n=1262$ , CEA  $n=1240$ ). Als primäre Endpunkte wurden Schlaganfall, Tod oder Herzinfarkt innerhalb von 30 Tagen oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren bestimmt. Die Rate der erreichten primären Endpunkte betrug in der CAS-Gruppe 7,2 % und in der CEA-Gruppe 6,8 %. Im Vergleich der asymptomatischen vs. symptomatischen Patienten betrug die peri- und postprozedurale Schlaganfallrate und Letalität nach CAS 2,5 % vs. 5,5 % und nach CEA 1,4 % vs. 3,2 %. Die Langzeit-Nachuntersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Schlaganfallrate bei beiden Gruppen in 4 Jahren [8]. In der im Jahr 2016 publizierten follow-up-Studie betrug die Rate

der primären Endpunkte der CREST-Patienten 11,8 % im CAS-Arm und 9,9 % im CEA-Arm innerhalb von 10 Jahren [9].

In der „Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis“ Studie (ICSS) wurden 1713 symptomatische Patienten im Alter >40 Jahren, mit mRS <3 und ≥50 %-iger Stenose nach NASCET eingeschlossen und CAS (n=855) vs. CEA (n=858) randomisiert verglichen. Die Rate behindernder Schlaganfälle und die Mortalitätsrate war in der CAS-Gruppe im Vergleich zu der CEA-Gruppe höher (n=34 / 4 % vs. n=27 / 3,2 %). Davon waren drei letale Myokardinfarkte in der CAS-Gruppe aufgetreten. Hingegen gab es in der CEA-Gruppe vier nicht-letale Myokardinfarkte [5]. In den nach 5 Jahren publizierten Langzeitergebnissen der Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des 5-Jahres-Risikos für Tod oder behindernden Schlaganfall nachgewiesen werden [7].

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Stent-PTA zur Behandlung zervikaler Stenosen der A. carotis interna. Dabei konnte ein Patientenkollektiv in der Größe multizentrischer Studien ausgewertet werden. Die Tatsache, dass alle Behandlungen in einer Klinik von einem Team durchgeführt wurden, lässt eine größere Homogenität der Daten erwarten als bei einer multizentrischen Studie.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign, Datenerhebung und statistische Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische und retrospektive Studie. Es wurden nur retrospektive Auswertungen vorgenommen und zusätzliche Untersuchungen jedweder Art wurden nicht durchgeführt. In der Studie sollte ermittelt werden, welche demographischen, klinischen, anatomischen und therapeutischen Faktoren das Ergebnis der Behandlung beeinflussen, bei wie vielen Patienten primäre oder sekundäre Endpunkte

aufgetreten sind und ob die Ergebnisse des CAS in unserer Klinik mit den Ergebnissen der multizentrischen Studien übereinstimmen. Dazu wurden verfügbare Patientendaten, Befunde der bildgebenden Diagnostik, Krankenakten, Entlassbriefe und Ergebnisse von eventuellen Kontrolluntersuchungen, die entsprechend der etablierten klinischen Routine erfolgten, retrospektiv gesammelt, zur Bearbeitung in einer Excel-Datei verschlüsselt zusammengeführt und strukturiert ausgewertet. Nach Vervollständigung der Tabelle wurde diese auf einem internen Server der Neuroradiologischen Klinik mit eingeschränktem Zugriff nur für die beteiligten Ärzte aufbewahrt. Die erhobenen Daten wurden anschließend statistisch analysiert und für relevante Schlussfolgerungen ausgewertet mit einem Fokus auf dem Einfluss der verschiedenen Faktoren auf den klinischen Ausgang der behandelten Patienten in diesem Zeitraum. Eine Liste aller Patienten mit hochgradigen Karotisstenosen, die zwischen dem 01.05.2009 und dem 31.12.2018 diagnostiziert wurden, wurde anhand der entsprechenden ICD- und OPS-Kodierungen generiert. Die Patienten dieser Liste wurden dann einzeln hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft. Die eingeschlossenen Patienten wurden dann anhand der Patientenakte, der verfügbaren Bildgebung sowie externer Briefe und Reha-Berichte retrospektiv untersucht mit einem Fokus auf den folgenden Parametern:

- Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der Behandlung
- Klinischer Zustand bei der Aufnahme (NIHSS, mRS)
- Risikofaktoren der Patienten (z. B. aHT, DM, VHF, KHK, pAVK, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, BMI)
- Multiplate-Test, VerifyNow-Test und entsprechende Blutbildergebnisse
- Stenosemorphologie und Stenosegrad (NASCET)
- Stattgehabte Stentimplantation oder CEA
- Vorhandensein von einem akuten oder stattgehabten zerebrovaskulären Ereignis
- Vorhandensein von einer weiteren ipsilateralen ACI-Stenose oder kontralateralem ACI-Verschluss
- Präinterventionelle Medikamente

- Behandlungstechnik (Zugangsweg, Ballondilatation, Stent)
- Dokumentierte peri- und postinterventionelle Komplikationen
- Stationäre Aufenthaltstage
- Klinischer Zustand bei der Entlassung (NIHSS, mRS)
- Zahl, Art und eventuelle Komplikationen der Nachbehandlungen

Nach Anonymisierung der erhobenen Daten wurden die o.g. Parameter statistisch ausgewertet mit einem Fokus auf:

- Demographische Daten der betroffenen Patienten
- Stenosegrad der Karotisstenosen
- Einfluss von Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Blutbild und klinischem Zustand auf den klinischen Ausgang
- Einfluss der Behandlungstechniken auf den klinischen Zustand der entsprechenden Patienten
- Komplikationsrate während des stationären Aufenthalts
- Die Rate der In-Stent-Stenosen und -thrombosen

Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, metrische Daten durch Angabe statistischer Kennzahlen (Mittelwert, Standardabweichungen, Median, Minimum, Maximum). Der exakte Fisher-Test wurde verwendet, um zu testen, ob das Auftreten einer Komplikation von anderen kategorialen Merkmalen abhängt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um zu testen, ob sich Patienten ohne und mit Komplikation hinsichtlich der Verteilung eines metrischen Merkmals unterscheiden. Als Maß zum Vergleich des Komplikationsrisikos von zwei Gruppen wurden Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Multivariat wurde mit einer logistischen Regression untersucht, welche Faktoren die Wahrscheinlichkeit für eine Komplikation signifikant beeinflussen. Die Bestimmung der Häufigkeit von Ereignissen im Langzeitverlauf erfolgte uni- und bivariat mit dem Kaplan-Meier-Verfahren (Berechnung von Überlebensraten, Kaplan-Meier-Plots). Der Log-rank-Test wurde verwendet, um die ereignisfreie Zeit zweier Gruppen zu vergleichen. Zusätzlich wurden Hazard Ratios mit 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Für die multivariate Analyse wurde die Cox-

Regression verwendet. Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig zum Signifikanzniveau 0,05.

## **2.2. Patientenkollektiv und Patientencharakteristik**

Insgesamt 1030 Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2009 bis Dezember 2018 in der Neuroradiologischen Klinik im Klinikum Stuttgart mit der Diagnose einer Karotisstenose zur Durchführung einer CAS stationär aufgenommen. Dabei erfolgte bei 79 Patienten am gleichen Tag die Behandlung der beidseitigen Karotisstenosen. Insgesamt wurden 1109 Karotisinterventionen bei 1030 Patienten durchgeführt. Die Daten vom stationären Aufenthalt mit präinterventioneller Diagnostik und Vorbehandlungen, der endovaskulären Intervention, postinterventionellem Verlauf bis zur Entlassung sowie Behandlungsdaten der Rezidivstenosen und Rezidivthrombosen wurden erfasst. Als Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, stattgehabter Myokardinfarkt, Herzschrittmacher, chronische Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipoproteinämie und kombinierte Fettstoffwechselstörung festgelegt. Zudem wurde der BMI (Body-Mass-Index) der Patienten berechnet. Es wurde keine bestimmte Altersgrenze festgelegt und Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien unabhängig vom Alter eingeschlossen. Gemäß dem standardmäßigen Interventionsbericht sollen die von uns behandelten Patienten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und danach halbjährlich sonographische Untersuchungen der Halsgefäße erhalten. Bei einem Verdacht auf eine Rezidivstenose oder Rezidivthrombose wurden Patienten zur weiteren Abklärung und möglichen Behandlung in unserer Klinik vorgestellt. Insgesamt wurden in unserer Klinik im Erfassungszeitraum bei erneut vorgestellten Patienten 89 In-Stent-Stenosen und 13 In-Stent-Thrombosen festgestellt. Patienten wurden vor dem interventionellen Eingriff nach klinischem und bildmorphologischem Befund in die zwei Gruppen „symptomatische“ und „asymptomatische“ Stenosen unterteilt. Als Definition für

„symptomatische“ Patienten wurde eine stattgehabte transitorische ischämische Attacke, Amaurosis fugax, ischämische Ophthalmopathie oder chronische hämodynamische ipsilaterale Ischämien in der zerebralen Bildgebung in den letzten 6 Monaten, akuter Schlaganfall in den letzten 7 Tagen und stumme MRT-graphische ipsilaterale Mikroischämien zugrunde gelegt. Die Patienten ohne anamnestisch eruierbares stattgehabtes zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 180 Tagen oder in der zerebralen Bildgebung wurden als „asymptomatisch“ bezeichnet. Die ESVS-Leitlinie bezeichnet eine ischämische Ophthalmopathie (syn. okuläres Ischämie-Syndrom) als schrittweiser Verlust der Sehkraft durch chronische okuläre Hypoperfusion, welche in den meisten Fällen mit hochgradigen extrakraniellen Karotisstenosen assoziiert ist [35]. Eine Amaurosis fugax wird als ein plötzlich einsetzender, reversibler und meist einseitiger Visusverlust definiert [35]. Die ESC-Leitlinie bezeichnet einen stummen Infarkt als einen in der Bildgebung oder Neuropathologie erkannten zerebralen oder retinalen Infarkt ohne dazu passende klinische Symptomatik [1]. Unter chronischen hämodynamischen Ischämien (syn. Grenzzonen- oder Endstromischämie) versteht man stattgehabte Ischämien im Bereich der Grenzzonen aufgrund der Reduktion des Blutflusses in den peripheren Arterien, welche beim Vorliegen einer hochgradigen extrakraniellen Karotisstenose entstehen können. Als Grenzzone wird das Gebiet definiert, in dem benachbarte Versorgungsterritorien der Hirnarterien aufeinandertreffen, zum Beispiel zwischen der A. cerebri media und A. cerebri anterior oder A. cerebri media und A. cerebri posterior. Der klinische Zustand der symptomatischen Patienten wurde vor einer interventionellen Therapie nach NIHSS-Skala (Abbildung 2) und dem mRS-Skala (Abbildung 3) evaluiert und durch zertifiziertes Fachpersonal dokumentiert.

### Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	<p>(0) <b>Wach</b>, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) <b>Benommen</b>, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) <b>Somnolent</b>, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) <b>Koma</b>, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaf und ohne Reflexe.</p> <p><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
1b	Orientierung	<p><b>Frage nach Monat und Alter</b></p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolgung von Aufforderungen	<p><b>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</b></p> <p>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i></p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.</p> <p>(1) partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) komplette Hemianopsie.</p> <p>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i></p>
4	Facialisparese	<p>(0) normal.</p> <p>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab)</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i></p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p> <p>(2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.</p> <p>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.</p> <p>(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.</p> <p>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.</p> <p>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i></p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.</p> <p>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.</p> <p>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i></p>

Abbildung 2. NIHSS

Punktezahl	Schweregrad
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung; kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung; kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung; benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung; benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung; bettlägrig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod in Folge des Apoplex

Abbildung 3. mRS

473 Patienten der gesamten Patientenpopulation waren symptomatisch und 557 waren asymptomatisch (Tabelle 1). Die Art eines zerebrovaskulären Ereignisses der Patienten bei der Aufnahme wurde in der 1. Tabelle und der klinische Zustand nach mR-Skala in der 2. Tabelle erfasst.

Tabelle 1. Patientenaufteilung nach Symptomatik und Ergebnissen der zerebralen Bildgebung

	Gesamt	Asymptomatisch	Symptomatisch	p-Wert
Patientenzahl	1030	557	473	
Akuter Schlaganfall in den letzten 7 Tagen			195	
Chronische hämodynamische Ischämien			131	
TIA			99	
Amaurosis fugax			48	
Kontralateral akuter Schlaganfall	37 (3,6 %)	22 (3,9 %)	15 (3,2 %)	0.615



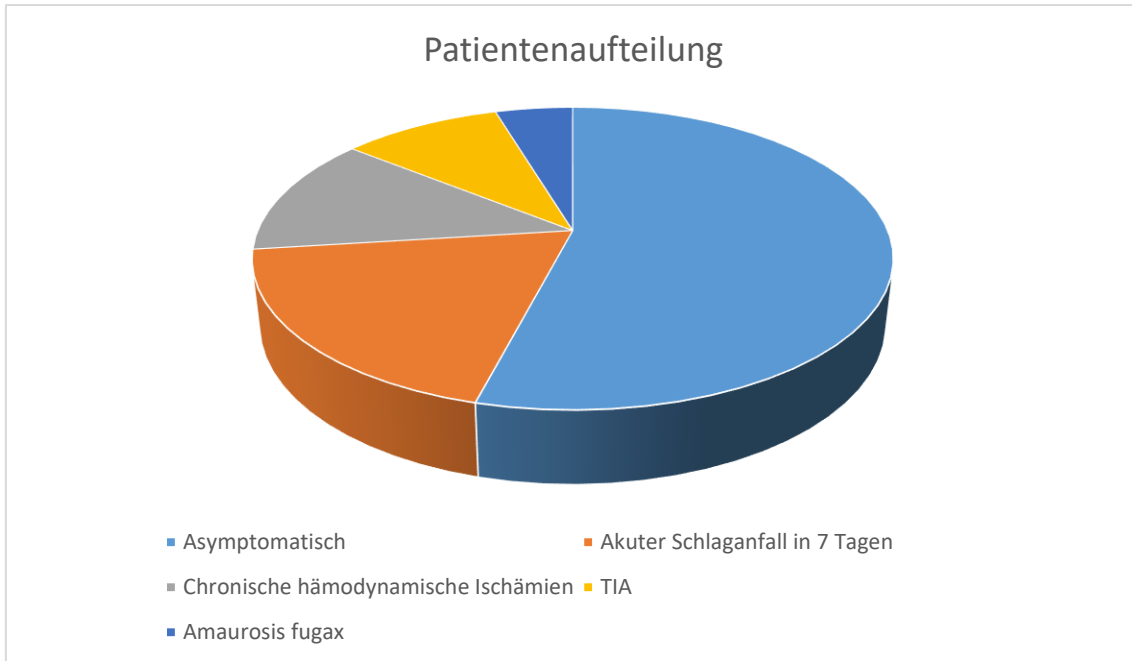


Diagramm 1. Patientenaufteilung nach Symptomatik und Ergebnissen der zerebralen Bildgebung

Tabelle 2. Patientenaufteilung nach mRS bei der Aufnahme

	<b>Gesamt</b>	<b>Asymptomatisch</b>	<b>Symptomatisch</b>
Aufnahme mRS <3	888	523	365
Aufnahme mRS 3-5	142	34	108

Die behandlungsbedürftigen Stenosen der A. carotis interna wurden durch hausintern und hauseextern durchgeführte Ultraschalluntersuchungen, CT- oder MRT-Untersuchungen festgestellt. Gegenüber der Ultraschalluntersuchung haben präinterventionelle CT- oder MRT-Aufnahmen einen wichtigen Vorteil bei der Darstellung der Anatomie der supraaortalen und hirnersorgenden Arterien und dem Nachweis bzw. Ausschluss von weiteren hämodynamisch relevanten Tandemstenosen. Bei asymptomatischen Patienten wurde eine Karotisstenose in den meisten Fällen als Zufallsbefund im Rahmen der präoperativen Diagnostik festgestellt. Festgestellte Karotisstenosen wurden in den DSA-

Aufnahmen nach NASCET quantifiziert und Patienten nach dem Stenosegrad aufgeteilt (Tabelle 3). In der symptomatischen Gruppe war der mediane Wert der Stenose nach NASCET höher als in der asymptomatischen Gruppe (75 vs. 80,  $p < 0.001$ ).

Neben dem Stenosegrad haben auch morphologische Eigenschaften der Stenose einen prädiktiven Wert für das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse. Die Daten über morphologische Eigenschaften der Karotisstenose wie Ulzeration sowie Prä- und Postdilatation wurden ebenfalls von uns ausgewertet und Korrelationen mit dem postprozeduralen klinischen Ausgang und dem Auftreten von einem zerebrovaskulären Ereignis in der zerebralen Bildgebung analysiert. In unserer Studie wurden 446 (43,3 %) Ulzerationen und 331 (32,1 %) Prä- oder Postdilatationen im stenosierten Gefäßabschnitt ( $n=331$ ) festgestellt.

Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen sind meistens nicht nur auf den abgangsnahen Abschnitt der A. carotis interna beschränkt. Bei 26 Patienten in der Gesamtpopulation unserer Studie wurden zusätzlich distale Tandemstenosen im Bereich des Siphons ( $n=18$ ) oder des intrakraniellen Abschnittes ( $n=8$ ) der A. carotis interna festgestellt (Abbildung 4, Tabelle 3).

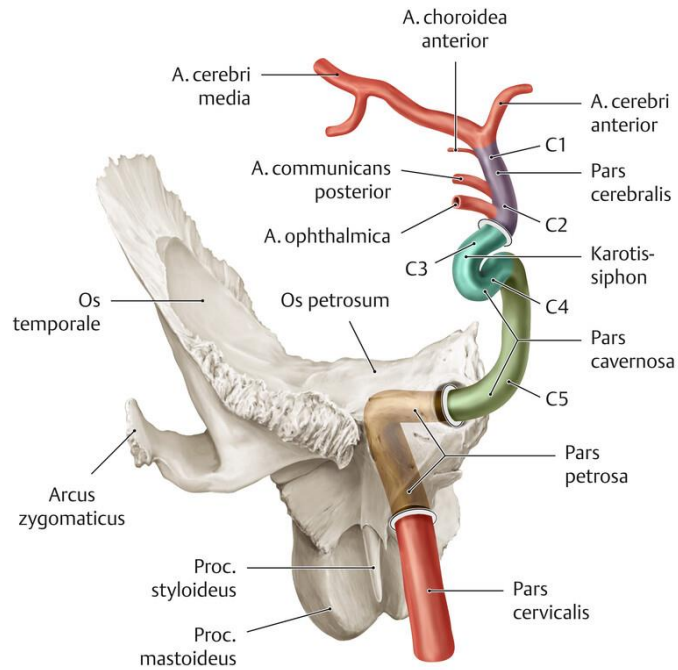


Abbildung 4. Anatomie der A. carotis interna  
Quelle: Thieme eRef

38 Patienten mit postradiogener Stenose und 56 Patienten mit Rezidivstenosen nach CEA sind in unserer Studie eingeschlossen worden. Kontralaterale Stenosen und Verschlüsse der A. carotis interna wurden in Tabelle 3 aufgeteilt. In der symptomatischen Gruppe war der Stenosegrad der kontralateralen A. carotis interna höher als in der asymptomatischen Gruppe ( $p < 0.001$ ).

Tabelle 3. Stenoseeigenschaften und Zahl der weiteren Stenosen/Verschlüsse

		<b>Gesamt</b>	<b>Asymptom.</b>	<b>Symptom.</b>	<b>p-Wert</b>
NASCET	<50 %	19 (1,8 %)	14 (2,5 %)	5 (1,1 %)	0.058
	50-69 %	289 (28,1 %)	167 (30 %)	122 (25,8 %)	
	70-99 %	722 (70,1 %)	376 (67,5 %)	346 (73,2 %)	
Ulzeration		446 (43,3 %)	223 (40 %)	223 (47,1 %)	0.023
Dilatation	prä	53 (5,1 %)	27 (4,8 %)	26 (5,5 %)	0.245
	post	278 (27 %)	162 (29,1 %)	116 (24,5 %)	
Ipsilaterale Tandemstenosen	Siphon	18 (1,7 %)	9 (1,6 %)	9 (1,9 %)	0.950
	intrakran.	8 (0,8 %)	4 (0,7 %)	4 (0,8 %)	
Postradiogene Stenose		38 (3,7 %)	20 (3,6 %)	18 (3,8 %)	0.870
Rezidivstenose nach CEA		56 (5,4 %)	40 (7,2 %)	16 (3,4 %)	0.008
Kontralaterale ACI-Stenose	25-50 %	96 (9,3 %)	47 (8,4 %)	49 (10,4 %)	<0.001
	50-75 %	119 (11,6 %)	57 (10,2 %)	62 (13,1 %)	
	75 % <	39 (3,8 %)	12 (2,2 %)	27 (5,7 %)	
	Stent	66 (6,4 %)	52 (9,3 %)	14 (3 %)	
Kontralateraler ACI-Verschluss	akut	7 (0,7 %)	5 (0,9 %)	2 (0,4 %)	0.540
	chronisch	113 (11 %)	58 (10,4 %)	55 (11,6 %)	

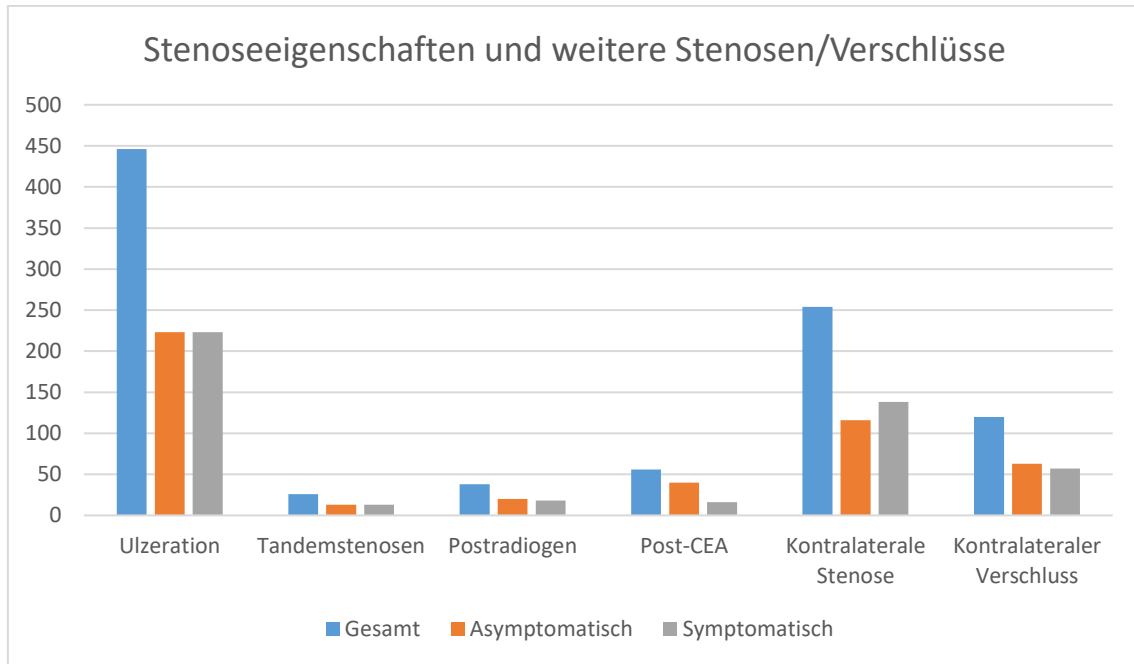


Diagramm 2. Stenoseeigenschaften und Zahl der weiteren Stenosen/Verschlüsse in den Sub-Gruppen und im Gesamtkollektiv

### 2.3. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie galten folgende Ausschlusskriterien:

- Stenosen in Folge einer Karotidisdissektion
- Durch Halstumoren verursachte Stenosen
- Stenosen mit Nachweis eines intrakraniellen akuten Gefäßverschlusses
- Stenosen mit intraluminaler Thrombusbildung
- Vorhandensein einer akuten oder subakuten intrakraniellen Blutung
- Bekannte Unverträglichkeit von ASS
- Kontraindikationen gegen duale Plättchenhemmung
- Schwangerschaft
- Fehlender transarterieller Zugang

Für die vorliegende Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- Symptomatische Stenose mit einem akuten Schlaganfall innerhalb der letzten 7 Tage
  - TIA, Amaurosis fugax oder ischämische Ophthalmopathie in den letzten 6 Monaten
  - Nachweis von klinisch stummen Mikroischämien oder chronischen hämodynamischen Ischämien im Versorgungsgebiet der A. carotis interna in der zerebralen Bildgebung und mRS  $\leq 5$
- Asymptomatische Patienten mit Vorhandensein instabiler oder ulzerierter Plaques
- Verschluss oder hochgradige Stenose der kontralateralen A. carotis interna
- Stenosen mit distalen oder proximalen Tandemstenosen
- Postradiogene Stenosen
- Rezidivstenosen nach CEA
- Vorhandensein weiterer hochgradiger ipsi- oder kontralateraler Stenosen der supraaortalen und hirnversorgenden intrakraniellen Arterien
- Vorhandensein einer fibromuskulären Dysplasie (FMD) neben einer atherosklerotischen Stenose
- Behandlung der weiteren Stenosen in der gleichen Sitzung mit CAS
- Zugangsstent: Um den Zugangsweg zu dilatieren bzw. zu überdecken und mögliche zerebrale Embolien durch Karotisplaques zu vermeiden wurden im Rahmen einer intrakraniellen Aneurysma- oder AVM-Behandlung asymptotische  $\leq 50$  %-ige Karotisstenosen mitbehandelt und ebenfalls in unserer Studie eingeschlossen.

## **2.4. Intervention**

### **2.4.1. Prä- und periinterventionelles Management**

Alle Interventionen wurden während eines stationären Aufenthalts durchgeführt. Die elektiven Patienten wurden spätestens am Tag vor der geplanten Intervention stationär aufgenommen und über die Durchführung, die Risiken und die möglichen Komplikationen des Eingriffes sowie über die Alternative einer operativen Methode ausführlich aufgeklärt. Symptomatische Patienten mit akutem Schlaganfall wurden entweder am Tag der stationären Aufnahme nach einer Aufsättigung mit 500 mg Acetylsalicylsäure und 180 mg Ticagrelor oder nach Prämedikation am darauffolgenden Tag behandelt. Der klinisch-neurologische Status nach mRS wurde bei allen Patienten dokumentiert. Bei symptomatischen Patienten erfolgte eine zusätzliche fachneurologische Untersuchung mit NIHSS-Dokumentation.

#### *Prämedikation und Nachweis der Thrombozytenfunktionshemmung*

Asymptomatische und symptomatische Patienten erhielten spätestens 3 Tage vor der Intervention eine Prämedikation mit 1× 100 mg ASS p.o. täglich und einen zweiten Thrombozytenaggregationshemmer. Dies war 1× 75 mg Clopidogrel (Plavix) p.o. tgl., oder 2× 90 mg Ticagrelor (Brilique) p.o. tgl. oder 1× 10 mg Prasugrel (Efient) p.o. tgl. Akut symptomatische Patienten, bei denen am Aufnahmetag eine Behandlung erfolgte, wurden vor dem Eingriff mit 1× 500 mg ASS i.v. und 1× 180 mg Ticagrelor 180 mg p.o. oder 1× 600 mg Clopidogrel medikamentös vorbehandelt (sog. loading dose). Bei Patienten unter Antiaggregationstherapie als Dauermedikation erfolgten entsprechende Wirksamkeits-Tests vor dem Eingriff und gegebenenfalls wurden ergänzende Medikamente verabreicht. Bei akuten Behandlungen am Aufnahmetag wurde eine „loading“ mit 500 mg ASS und 180 mg Brilique durchgeführt. In der Tabelle 7 wurde das präinterventionelle Medikamentenmanagement zusammengefasst. Vor dem Eingriff erfolgte Blutanalysen mit Bestimmung des kleinen Blutbildes, der Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Schilddrüsenwerte und Gerinnungswerte sowie die Durchführung des Multiplate- und VerifyNow-Tests (Tabelle 4). Multiplate- und VerifyNow-Tests wurden ab 2012 in unserer Klinik

standardmäßig vor den geplanten Interventionen durchgeführt. Der Multiplate-Test bietet die Möglichkeit einer schnellen und zuverlässigen Bestimmung der Thrombozytenfunktionshemmung mittels ADP-, ASPI- und TRAP-Test. Der ADP-Test bestimmt die Thrombozytenfunktion nach Stimulation des Adenosindiphosphat-Rezeptors der Thrombozyten. Der wichtigste ADP-Rezeptor (P2Y12) wird durch ADP-Antagonisten wie Clopidogrel, Prasugrel und Tiklopidin blockiert. Der ASPI-Test bietet eine quantitative *in vitro*-Bestimmung der durch die Arachidonsäure, dem Substrat der Zyklooxygenase (COX), aktivierten Thrombozytenfunktion. COX bildet Thromboxan A2 (TXA2), einen potenten Thrombozytenaktivator und wird von COX-Inhibitoren wie z.B. Aspirin und NSAIDs blockiert. Der TRAP-Test bestimmt die durch TRAP-6 aktivierte Thrombozytenfunktion. TRAP-6 bindet direkt am Thrombin-Rezeptor der Thrombozyten und führt zu einer sehr starken Thrombozytenaktivierung. Somit erlaubt es die Messung der Wirkung von Gp IIb/IIIa-Antagonisten auch in Patienten unter Aspirin- und Clopidogrel-Behandlung [26]. Der VerifyNow-Test bietet die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung der Thrombozytenaktivität in wenigen Minuten, so dass der Grad der aktuellen Hemmung bestimmt wird. Durch diesen Test können Patienten identifiziert werden, bei denen die P2Y12-Inhibitoren wirksam sind und bei denen damit ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [29]. Im Gegenzug erkennt man Patienten mit fehlender oder nicht ausreichender Wirkung, bei denen das Risiko möglicher thrombotischer Ereignisse erhöht ist. Seit der Verfügbarkeit der genannten Tests (2002) wurde mindestens ein Test, überwiegend aber beide Tests vor der Stent-PTA durchgeführt.

#### *Lokalanästhesie, Intubationsnarkose*

Der Eingriff wurde bei 204 Patienten in Lokalanästhesie, bei 826 Patienten in Intubationsnarkose oder in Sedierung durchgeführt. Das Aufklärungsgespräch mit den Patienten, eine individuelle Risikoabwägung für eine Narkose und ggf. Prämedikation erfolgte durch Kollegen und Kolleginnen der Anästhesie.



Tabelle 4. Ergebnisse der Blutwerte, des Multiplate- und VerifyNow-Tests in den Sub-Gruppen und im Gesamtkollektiv

		n	Mw	Sd	Median	Min.-Max.	p-Wert
Thrombozyten (K/ $\mu$ L)	Gesamt	1030	251.0	82.1	236.0	41.0-1173.0	0.812
	Asymptomatisch	557	248.7	69.7	238.0	41.0-565.0	
	Symptomatisch	473	253.7	94.7	235.0	63.0-1173.0	
Quick	Gesamt	1030	93.3	14.3	96.0	25.0-119.0	0.086
	Asymptomatisch	557	94.2	13.2	96.0	25.0-114.0	
	Symptomatisch	473	92.2	15.5	95.0	26.0-119.0	
PTT	Gesamt	1030	25.9	6.3	25.0	17.0-110.0	0.824
	Asymptomatisch	557	25.6	4.6	25.0	17.0-81.0	
	Symptomatisch	473	26.2	7.9	25.0	19.0-110.0	
ADP-Test (U)	Gesamt	570	25.7	19.6	21.0	0.0-142.0	0.753
	Asymptomatisch	292	25.6	18.5	21.0	0.0-114.0	
	Symptomatisch	278	25.8	20.6	21.0	0.0-142.0	
ASPI-Test (U)	Gesamt	568	17.3	23.5	13.0	0.0-403.0	0.799
	Asymptomatisch	291	17.1	17.6	13.0	0.0-119.0	
	Symptomatisch	277	17.6	28.5	13.0	0.0-403.0	
TRAP-Test (U)	Gesamt	567	98.5	31.9	101.0	3.0-185.0	0.534
	Asymptomatisch	291	98.0	30.9	101.0	15.0-185.0	
	Symptomatisch	276	99.1	33.0	101.5	3.0-180.0	
ARU-Test	Gesamt	214	447.9	77.5	417.5	339.0-629.0	0.578
	Asymptomatisch	109	444.3	75.5	413.0	350.0-620.0	
	Symptomatisch	105	451.8	79.7	447.0	339.0-629.0	
P2Y12- Inhibition (%)	Gesamt	227	80.2	20.6	83.0	0.0-107.0	0.100
	Asymptomatisch	115	82.8	17.5	86.0	8.0-107.0	
	Symptomatisch	112	77.6	23.2	79.5	0.0-99.0	

#### 2.4.2. Ablauf der Intervention und stationäre Nachbeobachtung

Alle Eingriffe wurden durch erfahrene interventionelle Neuroradiologen und Neuroradiologinnen nach einem Standardprotokoll in unserer Klinik durchgeführt. Alle Patienten wurden während der Intervention klinisch-neurologisch überwacht und Vitalparameter durch das apparative Monitoring kontinuierlich gemessen.

## *Prozedur*

Nach ordnungsgemäßer Lagerung des Patienten und ggf. Einleitung einer Intubationsnarkose erfolgte die Hautdesinfektion der rechten Leiste und steriles Abdecken. Es wurde die A. femoralis communis (ggf. nach Lokalanästhesie) mit einer Punktionsnadel punktiert und in Seldinger-Technik eine 8F Schleuse eingeführt. Als arterieller Zugang wurde standardmäßig die A. femoralis communis gewählt. In 3 Fällen erfolgte ein brachialer oder radialer Zugang bei schwerer pAVK vom Beckentyp oder postoperativen Vernarbungen. Bei den meisten Patienten (n=1010) wurde standardmäßig eine hydrophil beschichtete 8F Schleuse verwendet. In 13 Fällen wurde die Intervention mit einer 7F-Schleuse und in 5 Fällen mit einer 6F-Schleuse durchgeführt. In 2 Fällen wurde transbrachial eine 4F Schleuse angelegt werden. Nach Platzieren der Schleuse erfolgte die intraarterielle Gabe von 3.000 IE (n=295) oder 5.000 IE (n=726) unfraktioniertem Heparin. Der Zugang zum Zielgefäß erfolgte in der Regel durch direktes Verschieben eines 8F Führungskatheters bis unterhalb der Karotisbifurkation. Nach angiographischer Darstellung durch intraarterielle Kontrastmittel-Injektion wurden die Eigenschaften der Stenose wie Stenosegrad und Stenose-Länge sowie Plaquemorphologie anhand der angefertigten DSA-Aufnahmen bestimmt. Die Auswahl von Dilatationsballon und Stent war von diesen Messungen weitgehend unabhängig. Nur bei 36 Patienten (3,5 %) wurde vor der Dilatation ein Protektionssystem (Spider XT, Medtronic) platziert. Mittels eines Mikrodrahtes (z.B. Hi-Torque All Star 0.014“, Abbott) wurde die betreffende A. carotis interna bis distal der Stenose sondiert. Über den Mikroführungsdraht (bzw. über den Draht eines Protektionssystems) wurde ein dedizierter Ballonkatheter (z.B. pITA 4/40, phenox) eingeführt und in Höhe der Stenose durch manometerkontrollierte Kontrastmittelinjektion mit 8 atm Druck entfaltet. Anschließend wurde ein selbstexpandierender Stent (z.B. 7/40 Carotid Wallstent, Boston Scientific) vorgeschoben und so freigesetzt, dass er dabei den Abgang der Arteria carotis externa (ACE) mit überdeckt. Nachdilatationen wurden, wenn möglich, vermieden. Bei einer relevanten,  $\geq 50$  %-igen Reststenose wurde nach einer Risikoabwägung entweder nachdilatiert oder verlaufskontrolliert. Relevante Rest-Stenosen ( $>50$  %) nach Stentimplantation

wurden angiographisch bei 13 Patienten gesehen. Bei 11 Patienten traten keine behandlungsbedürftigen Stentkomplikationen im Verlauf auf. Bei 2 Patienten wurde eine hochgradige Rezidivstenose und eine In-Stent-Thrombose festgestellt und in unserem Klinikum behandelt. Während des Erfassungszeitraums wurden verschiedene Stents und Ballonkatheter für CAS verwendet. Alle verwendeten Stents waren selbst-expandierend. Unterschieden werden je nach dem Stent-Aufbau open-cell, closed-cell und hybride Stents. Bei den open-cell Stents sind die Gittermaschen nicht geschlossen. Dadurch wird eine hohe Flexibilität und gute Anpassung an die Gefäßwand erreicht. Vor der ersten Dilatation einer Stenose wurde standardmäßig zur Prävention vagaler Kreislaufreaktionen Atropin (0,5 mg oder 1,0 mg) intravenös verabreicht. Nach der Abschlusskontrolle des Stents und der abhängigen distalen und intrakraniellen Arterien wurden die endovaskulären Interventionsmaterialien entfernt und die Punktionsstelle manuell komprimiert. In 936 Fällen wurde die Punktionsstelle mittels eines Verschlusssystems (z. B. „AngioSeal“) verschlossen, um Komplikationen im Zugangsweg zu vermeiden. Diese Patienten durften nach 6 Stunden mobilisiert werden. Bei 94 Patienten wurde nach manueller Kompression nur einen Druckverband angelegt und auf ein Verschlusssystem verzichtet. Der Druckverband wird in der Regel für 24 Stunden angelegt und belassen.

Patienten wurden im stationären Verlauf bis zur Krankenhausentlassung beobachtet und postprozedurale Komplikationen wurden dokumentiert. In der vorliegenden Studie setzt sich die postprozedurale Komplikationsrate aus den Ereignissen zusammen, die direkt nach der Intervention bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus aufgetreten sind. Als postprozedurale neurologische Komplikationen wurden TIA, ischämischer Schlaganfall („disabling stroke“, „non-disabling stroke“), darunter behinderndes zerebrales Hyperperfusionssyndrom sowie Tod definiert. Des Weiteren wurde die Rate von stummen Hirninfarkten („sNICL“), akutem Myokardinfarkt, Kontrastmittel-induzierter/-assoziierter Niereninsuffizienz, unerwünschten Reaktionen auf das Kontrastmittel („adverse reactions“), wie allergische oder vasovagale Reaktionen, postinterventionelles Delir bzw. Durchgangssyndrom und

Zugangswegkomplikationen wie Hämatom, Pseudoaneurysma, Neuropathie oder Thrombose erfasst. Zudem wurde intraprozedurale bzw. während der Intervention aufgetretene Komplikationen wie Dissektion, Embolie und Gefäßruptur dokumentiert und statistisch ausgewertet. Es wurde nach „disabling stroke“ und „non-disabling stroke“ unterschieden. „Disabling stroke“ wurde definiert als neu aufgetretene zerebrale Ischämien mit neu entstandenem fokal-neurologischem Defizit, welche eine Erhöhung im NIHSS um >4 Punkte und auf mRS >3 Punkte im Vergleich zum präinterventionellen Score verursacht. Neu aufgetretene zerebrale Ischämien und neurologische Symptomatik mit Erhöhung auf mRS <3 wurde als „nondisabling stroke“ definiert. „TIA“ beschreibt eine vorübergehende Episode neurologischer Symptomatik ohne zeitliche Begrenzung und ohne Nachweis eines Infarktes. Ein Hyperperfusionssyndrom stellt eine seltene postinterventionelle neurologische Komplikation dar und kann bei einer präoperativen Vasodilatation mit aufgehobener Autoregulation bzw. eingeschränkter Reservekapazität und Anstieg des Perfusionsdrucks nach einer Karotisrevaskularisation vorkommen. Aufgrund des plötzlich aufgetretenen arteriellen Druckanstiegs im nachgeschalteten Kapillarbett besteht das Risiko von Hirnödemen, fokal-neurologischen Defiziten, epileptischen Krampfanfällen und intrazerebralen Blutungen. Aus dem Grund wurde während des stationären Verlaufs besonderes Augenmerk auf den arteriellen Blutdruck gelegt. Zielwert waren systolische Werte zwischen 120-130 mmHg. Es wurde außerdem auf eine ausreichende Hydrierung geachtet und laborchemische Kontrollen durchgeführt. Dabei wurden insbesondere routinemäßig die Gerinnung, Elektrolyte und Nierenretentionsparameter bestimmt. In der Regel verbrachten elektiv stationär aufgenommene asymptotische Patienten für einen CAS-Eingriff 3-4 Tage auf der Station. Bei vielen Patienten, die aus anderen Gründen wie z. B. geplanter elektiver Herzklappenimplantation stationär aufgenommen waren, wurde nach interdisziplinärer Besprechung eine Stentimplantation in unserer Klinik durchgeführt. Entsprechend war die stationäre Liegedauer solcher Patienten aufgrund der Grunderkrankung länger. Bei neu aufgetretenem fokal-neurologischem Defizit auf der Station wurde eine

zerebrale Bildgebung zum Ausschluss eines zerebrovaskulären Ereignisses und fachneurologische Untersuchung mit NIHSS- und mRS-Auswertung durchgeführt. Eine postprozedurale Untersuchung des Schädels erfolgte in standardisierter Weise vor der Krankenhausentlassung zum Ausschluss postinterventioneller Komplikationen. Davon wurde bei 675 Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Bei Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, z. B. Herzschrittmacher oder nicht MRT-taugliche Körperimplantate oder Platzangst der Patienten wurde eine CT-Untersuchung durchgeführt (n=84). Bei 271 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen, zum Beispiel auf Wunsch des Patienten oder Klaustrophobie, eine zerebrale Bildgebung nicht durchgeführt werden. Für wenigstens sechs Wochen nach dem Eingriff wurde die Einnahme von Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel fortgeführt und ASS 100 mg wurde als Sekundärprophylaxe lebenslang verordnet.

#### *Plaque-Sealing*

Aufgrund ihres prädiktiven Werts für das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer TIA werden manche morphologischen Eigenschaften der Plaques, auch ohne flusslimitierende Stenosierung des Gefäßlumens als „vulnerabel“ bezeichnet. Das Ziel eines Plaque-Sealing ist die Überdeckung von Plaques zur Verhinderung einer Plaque-Ruptur und die Reduktion des damit verbundenen Schlaganfallrisikos. Bei bildmorphologisch nachweisbaren vulnerablen Plaques wurde in 42 Fällen auf eine Vor- oder Nachdilatation bei assoziiertem Embolierisiko verzichtet und ein Stent ohne Ballondilatation zur Plaqueüberdeckung platziert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Patientendaten und Risikofaktoren

Insgesamt erfolgten im Erfassungs-Zeitraum 1109 Interventionen bei 1030 Patienten. Die Geschlechterverteilung der Patienten in der Gesamtpopulation gliederte sich folgendermaßen: 731 Männer und 299 Frauen. In der asymptomatischen Gruppe, wie auch in der symptomatischen Gruppe findet sich ein deutlich höherer Anteil Männer als Frauen (395 vs. 162 und 336 vs.137). Die Geschlechterverteilung hat keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen gezeigt ( $p=1.000$ ). Das mediane Alter der Patienten war gleich in beiden Gruppen sowie im gesamten Patientenkollektiv und betrug 71 Jahre. Der jüngste Patient war 41, der älteste Patient 94 Jahre alt. 160 Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffes über 80 Jahre alt.

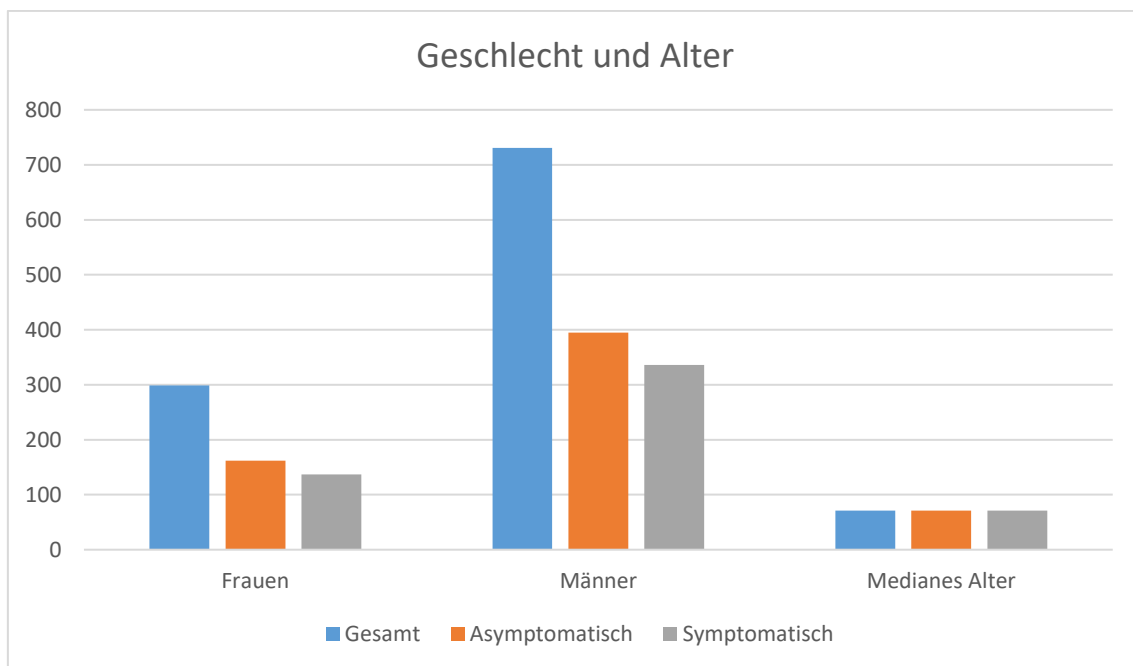


Diagramm 3. Geschlechter- und Altersverteilung

Eine arterielle Hypertonie war die am häufigsten begleitende Vorerkrankung und wies keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen auf. Weitere

häufig assoziierte Risikofaktoren in beiden Gruppen waren Diabetes mellitus und die koronare Herzerkrankung. Diabetes mellitus hatte einen höheren Anteil in der symptomatischen Gruppe (31,6 % vs. 40,2 %,  $p=0.005$ ). In der asymptomatischen Gruppe hatte die KHK einen höheren Anteil im Vergleich zu der symptomatischen Gruppe (45,6 % vs. 31,9 %,  $p<0.001$ ). Das Vorliegen einer pAVK war bei asymptomatischen Patienten weniger häufig als bei symptomatischen Patienten (22,3 % vs. 18,6 %). Bezüglich chronischer Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und Vorhandensein einer fibromuskulären Dysplasie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gruppe der asymptomatischen Stenosen hatten 22,4 % der Patienten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ( $p=0.011$ ). Nikotinabusus kam in der symptomatischen Gruppe häufiger vor (22,6 % vs. 26,2 %). In der asymptomatischen Gruppe hatten mehr Patienten einen Herzschrittmacher als in der symptomatischen Gruppe. Bezüglich einer Hypercholesterinämie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen gefunden. Hypertriglyceridämie, Hyperlipoproteinämie und kombinierte Fettstoffwechselstörung hatten einen höheren Anteil in der symptomatischen Gruppe ( $p=0.043$ ). Der BMI war in beiden Gruppen ähnlich und der Mittelwert lag im gesamten Patientenkollektiv bei 26,6 (Tabelle 5). 38 Patienten hatten eine Radiotherapie des Halses wegen eines Kopf-Hals-Tumors in der Vorgeschichte bekommen. 56 Patienten hatten bereits eine CEA auf der behandelten Seite bekommen und wurden wegen einer Rezidivstenose behandelt. Eine stattgehabte CEA war in der asymptomatischen Gruppe häufiger als in der symptomatischen Gruppe (7,2 % vs. 3,4 %,  $p=0.008$ ; Tabelle 3).

Tabelle 5. Vergleich der Sub-Gruppen asymptomatischer und symptomatischer Karotisstenosen hinsichtlich Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

		<b>Gesamt</b>	<b>Asymptom.</b>	<b>Symptom.</b>	<b>p-Wert</b>
VHF		109 (10,6 %)	63 (11,3 %)	46 (9,7 %)	0.418
DM		366 (35,5 %)	176 (31,6 %)	190 (40,2 %)	0.005
Nikotinabusus		250 (24,3 %)	126 (22,6 %)	124 (26,2 %)	0.190
aHT		855 (83 %)	460 (82,6 %)	395 (83,5 %)	0.739
pAVK		212 (20,6 %)	124 (22,3 %)	88 (18,6 %)	0.164
KHK		405 (39,3 %)	254 (45,6 %)	151 (31,9 %)	<0.001
MI		201 (19,5 %)	125 (22,4 %)	76 (16,1 %)	0.011
HSM		46 (4,5 %)	31 (5,6 %)	15 (3,2 %)	0.070
Chronische NI		133 (12,9 %)	70 (12,6 %)	63 (13,3 %)	0.780
FMD		6 (0,6 %)	4 (0,7 %)	2 (0,4 %)	0.693
Hypercholester.		318 (30,9 %)	175 (31,4 %)	143 (30,2 %)	0.043
Hypertriglycerid.		11 (1,1 %)	2 (0,4 %)	9 (1,9 %)	
Hyperlipoprotein.		100 (9,7 %)	47 (8,4 %)	53 (11,2 %)	
Kombinierte HLP		95 (9,2 %)	47 (8,4 %)	48 (10,1 %)	
BMI	Mw	26.6	26.7	26.6	0.415
	Median	26	26	26	
	Min.- Max.	15-47	15-43	16-47	



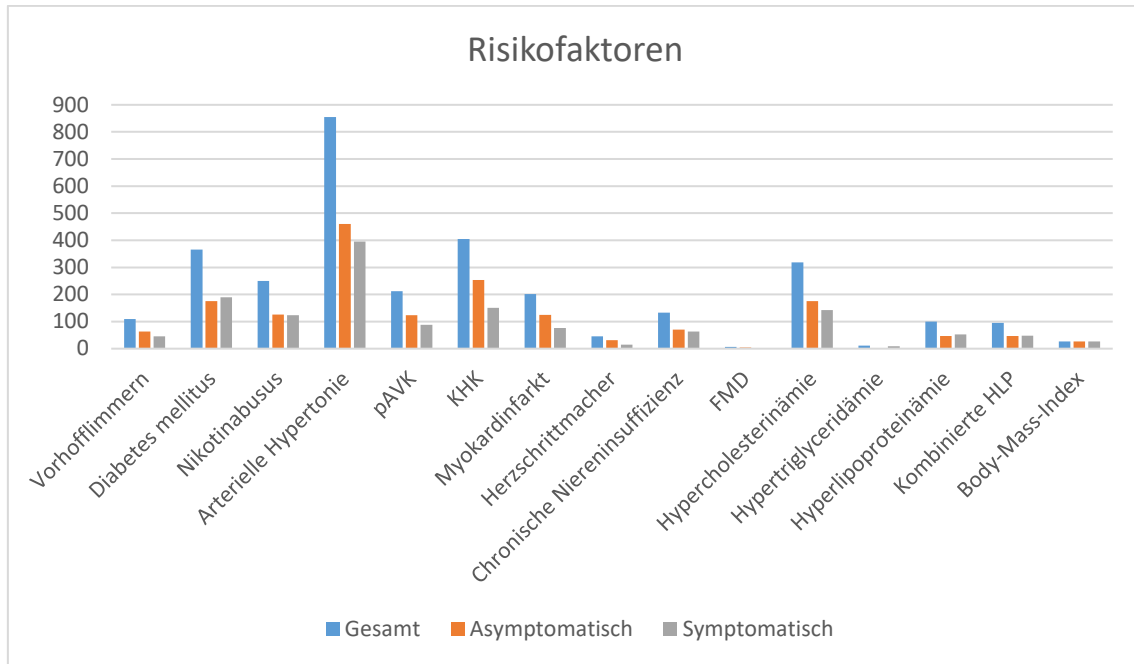


Diagramm 4. Vergleich der Sub-Gruppen asymptomatischer und symptomatischer Karotisstenosen hinsichtlich Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

## 3.2. Interventionsdaten

### 3.2.1. Stents und Ballonkatheter

In dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv wurden bei 842 Patienten closed-cell Stents verwendet. Dies waren in 836 Fällen Carotid Wallstents (Boston Scientific). Bei 39 Patienten wurde nach der ersten Stentimplantation zur vollständigen Überdeckung der Stenose ein weiterer überlappender Stent implantiert.

Ebenso wurden im Erfassungszeitraum verschiedene Ballonkatheter unterschiedlicher Größe und von unterschiedlichen Herstellern verwendet. Nach dem Ermessen des durchführenden Arztes bzw. der Ärztin erfolgte eine Vordilatation (n=977, 94,9 %), eine Nachdilatation (n=133, 12,9 %) oder Vor- und Nachdilatationen (n=122, 11,8 %) der Stenose. Bei 42 Patienten (4,1 %) wurde ohne Vor- oder Nachdilatation ein Stent in die A. carotis interna

implantiert und damit die dort befindlich Plaque überdeckt. Sowohl nur Nachdilatation, als auch Vor- und Nachdilatation wurde in der asymptomatischen Gruppe häufiger als in der symptomatischen Gruppe verwendet. Der mediane Wert des Entfaltungsdrucks des Ballons betrug in beiden Gruppen 8 atm. Insgesamt lag die technische Erfolgsrate von CAS während des gesamten Erfassungszeitraums bei 100 %. Die Daten über verwendete Stenttypen, zusätzliche Stents und die Häufigkeit der Ballondilatationen sind in der 6. Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6. Daten der verwendeten Stens, Ballons und Protektionssysteme

		<b>Gesamt</b>	<b>Asymptom.</b>	<b>Symptom.</b>	<b>p-Wert</b>
Ballondilatation	Ja	988 (95,9 %)	538 (96,6 %)	450 (95,1 %)	0.270
	Prä	977 (94,9 %)	529 (95 %)	448 (94,7 %)	0.888
	Post	133 (12,9 %)	91 (16,3 %)	42 (8,9 %)	<0.001
	Prä & Post	122 (11,8 %)	82 (14,7 %)	40 (8,5 %)	0.002
	Nein	42 (4,1 %)	19 (3,4 %)	23 (4,9 %)	
Ballonentfaltungsdruck	Mw	8	8	8	0.300
	Min.-Max.	6-13	7-13	6-8.1	
Zusätzlicher Stent		39 (3,8 %)	23 (4,1 %)	16 (3,4 %)	0.624
Protektionssystem		36 (3,5 %)	15 (2,7 %)	21 (4,4 %)	0.172
Stenttyp	Open-cell	188 (18,3 %)	115 (20,6 %)	73 (15,4 %)	0.035
	Closed-cell	842 (81,7 %)	442 (79,4 %)	400 (84,6 %)	

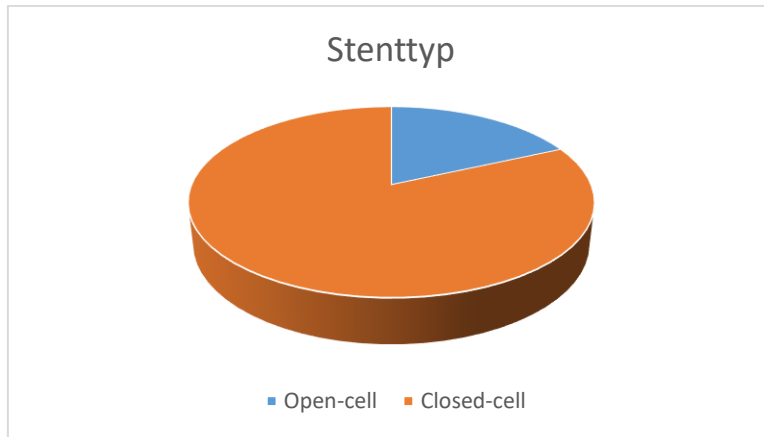


Diagramm 5. Stenttyp

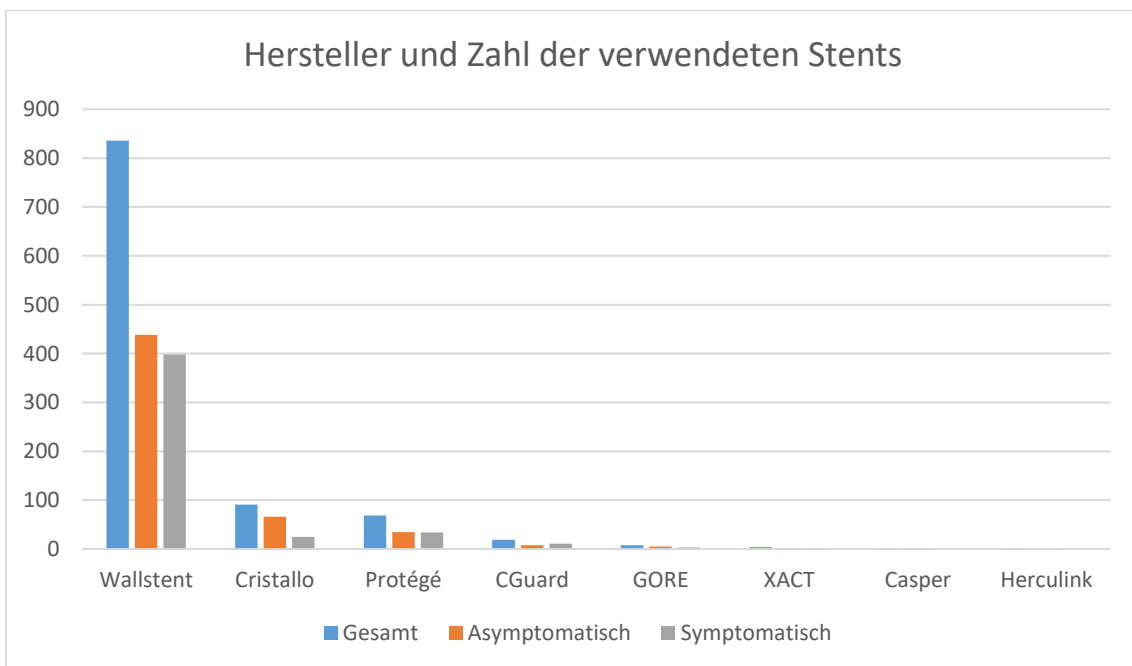


Diagramm 6. Hersteller und Zahl der verwendeten Stents

### 3.2.2. Medikamente

Eine Dauermedikation mit ASS oder eine dauerhafte duale Thrombozytenfunktionshemmung bestand bei 216 Patienten (21 %). Bei 675 Patienten (65,5 %) wurde ASS und bei 100 Patienten (9,7 %) Ticagrelor, Clopidogrel oder Prasugrel als loading dose verabreicht. Während der Intervention wurden 3000 IE (n=295) oder 5000 IE (n=726) unfraktioniertes Heparin sowie i.v. 0,5 mg oder 1 mg Atropin i.v. (n=990) appliziert. Die Daten der prä- und periinterventionellen medikamentösen Behandlung wurden in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Unterscheidung der Sub-Gruppen hinsichtlich des prä- und periinterventionellen Medikamentenmanagements

		<b>Gesamt</b>	<b>Asymptom.</b>	<b>Symptom.</b>	<b>p-Wert</b>
Dauermed.		216 (21 %)	126 (22,6 %)	90 (19 %)	0.167
	ASS	210 (20,4 %)	122 (21,9 %)	88 (18,6 %)	0.214
	Ticagrelor	35 (3,4 %)	18 (3,2 %)	17 (3,6 %)	0.863
	Clopidogrel	102 (9,9 %)	64 (11,5 %)	38 (8 %)	0.075
	Prasugrel	14 (1,4 %)	10 (1,8 %)	4 (0,8 %)	0.281
Prämedikation		872 (84,7 %)	471 (84,6 %)	401 (84,8 %)	0.931
	ASS	790 (76,7 %)	426 (76,5 %)	364 (77 %)	0.883
	Ticagrelor	158 (15,3 %)	63 (11,3 %)	95 (20,1 %)	<0.001
	Clopidogrel	701 (68,1 %)	399 (71,6 %)	302 (63,8 %)	0.009
	Prasugrel	18 (1,7 %)	13 (2,3 %)	5 (1,1 %)	0.153
	Ticlopidin	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1.000
Loading	ASS	675 (65,5 %)	383 (68,8 %)	292 (61,7 %)	0.021
	Ticagrelor	69 (6,7 %)	37 (6,6 %)	32 (6,8 %)	0.383
	Clopidogrel	28 (2,7 %)	11 (2 %)	17 (3,6 %)	
	Prasugrel	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	
Heparin	3000 IE	295 (28,6 %)	157 (28,2 %)	138 (29,2 %)	0.930
	5000 IE	726 (70,5 %)	395 (70,9 %)	331 (70 %)	
Atropin		990 (96,1 %)	535 (96,1 %)	455 (96,2 %)	1.000

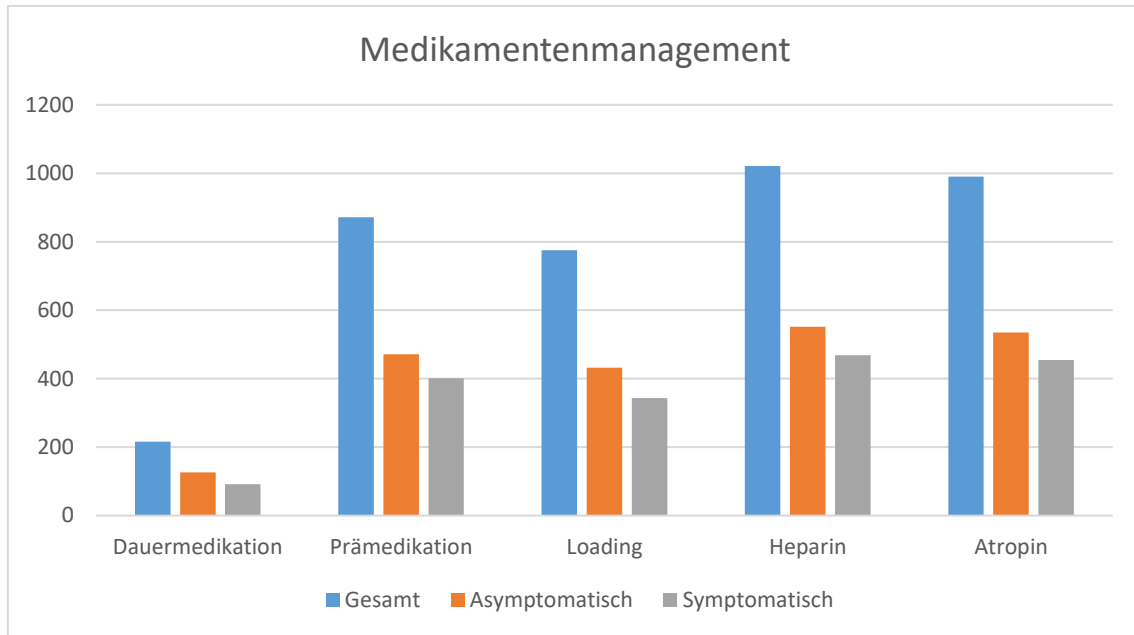


Diagramm 7. Unterscheidung der Sub-Gruppen hinsichtlich des prä- und periinterventionellen Medikamentenmanagements

Der größte Teil der Interventionen wurde in Intubationsnarkose durchgeführt (n=826, 80,2 %). Eine Lokalanästhesie erfolgte bei 204 Patienten und häufiger bei asymptomatischen Patienten (24,4 % vs. 14,4 %,  $p < 0.001$ ). Standardmäßig wurde die Intervention durch einen femoralen Zugang durchgeführt (n=1027, 99,7 %). Bei 3 Patienten erfolgte der Eingriff durch einen brachialen Zugang. Die Dauer der Intervention wurde im gesamten Patientenkollektiv erfasst. Die mediane Interventionsdauer betrug 35 Minuten. In der symptomatischen Gruppe war die Interventionsdauer länger als in der asymptomatischen Gruppe (37 vs. 32 Min.,  $p < 0.001$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Durchleuchtungszeit gesehen (20,4 vs. 17,9 Min.; Tabelle 8). Nach Abschluss des Eingriffs wurde bei 936 (90,9 %) Patienten der Zugangsweg mittels eines Verschlusssystems verschlossen. Bei dem Rest der Patienten wurde nur ein Druckverband angelegt.

Tabelle 8. Unterscheidung der Sub-Gruppen hinsichtlich der Anästhesieart, Zugangswege, Dauer der Intervention und Durchleuchtung

		<b>Gesamt</b>	<b>Asymptom.</b>	<b>Symptom.</b>	<b>p-Wert</b>
Anästhesieart	ITN	826 (80,2 %)	421 (75,6 %)	405 (85,6 %)	<0.001
	LA	204 (19,8 %)	136 (24,4 %)	68 (14,4 %)	
Zugangsweg	femoral	1027 (99,7 %)	556 (99,8 %)	471 (99,6 %)	0.597
	brachial	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	
Zugangsschleuße	8F	1010 (98,1 %)	545 (97,8 %)	465 (98,3 %)	0.964
	7F	13 (1,3 %)	8 (1,4 %)	5 (1,1 %)	
	6F	5 (0,5 %)	3 (0,5 %)	2 (0,4 %)	
	4F	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	
Verschlussystem	Ja	936 (90,9 %)	503 (90,3 %)	433 (91,5 %)	0.516
	Nein	94 (9,1 %)	54 (9,7 %)	40 (8,5 %)	
Interventionssdauer	Median	35	32	37	<0.001
	Min.- Max.	8-180	8-180	8-144	
Durchleuchtungsdauer	Median	19,4	17,9	20,4	<0.001
	Min.- Max.	3.9-150	3.9-150	4.7-109.1	

### 3.3. Peri- und postinterventioneller Verlauf und Komplikationen

Bei symptomatischen Patienten und Patienten mit postprozeduralen Komplikationen war der stationäre Aufenthalt verlängert. Die mediane Gesamtliegezeit der Patienten im Krankenhaus betrug 5 Tage und war länger in der symptomatischen Gruppe ( $p < 0.001$ ). Bei 759 (73,7 %) Patienten erfolgte nach der Stent-Implantation vor der Entlassung aus der stationären Behandlung ein MRT ( $n=675$ , 65,5 %) oder CT ( $n=84$ , 8,2 %) des Kopfes.

#### 3.3.1. Intraprozedurale Komplikationen

Bei insgesamt 1109 durchgeführten CAS-Eingriffen wurden 5 Dissektionen, 3 periphere Embolien und 1 Gefäßruptur erfasst. In der symptomatischen Gruppe war die Rate von Komplikationen höher als in der asymptomatischen Gruppe

(0,5 % vs. 1,3 %) und alle Komplikationen sind bei Männern aufgetreten ( $p=0.066$ ). Bei 2 von 8 Patienten kam es zu einer TIA. Ein Hirninfarkt wurde bei keinem Patienten in der zerebralen Bildgebung festgestellt.

### **3.3.2. Postprozedurale Komplikationen während des stationären Aufenthalts**

Bei 9 Patienten (0,9 %) trat ein behindernder Schlaganfall auf und bei 3 Patienten ein stent-assoziiertes Todesereignis in Folge einer Hyperperusionsblutung (Tabelle 9). Fünf andere Todesfälle waren unabhängig von einer Stentimplantation und Folgen. Vier davon verstarben an Folgen einer Sepsis und ein Patient an einer kardialen Ursache. Die Rate der primären Endpunkte waren in der symptomatischen Gruppe höher als in der asymptomatischen Gruppe ( $n=5$  vs.  $12$ ,  $0,9$  % vs.  $2,5$  %,  $p=0.049$ ). Die Rate der nicht-behindernden Schlaganfälle war in beiden Gruppen ähnlich ( $1,3$  % vs.  $1,9$  %). Eine Kontrastmittel-induzierte/-assoziierte Niereninsuffizienz war in der symptomatischen Gruppe häufiger ( $n=3$  vs.  $10$ ,  $0,5$  % vs.  $2,1$  %,  $p=0.027$ ). 5 Patienten hatten eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz ( $p=0.018$ ). Bezüglich Zugangsweg-Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sub-Gruppen gefunden werden ( $n=32$  vs.  $36$ ,  $p=0.258$ ). Bei 2 Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Vorgeschichte trat ein akuter Myokardinfarkt während des stationären Aufenthaltes auf. Ein Hyperperfusionssyndrom hat einen signifikanten Unterschied zwischen den Sub-Gruppen gezeigt und trat in der symptomatischen Gruppe häufiger auf ( $n=5$  vs.  $13$ ,  $0,9$  % vs.  $3,2$  %,  $p=0.011$ ; Tabelle 10).

Tabelle 9. Behindernder Schlaganfall und Tod im Zusammenhang mit der Stent-PTA von Stenosen und Plaques im zervikalen Verlauf der A. carotis interna

		Gesamt	Asymptomatisch	Symptomatisch	OR (95 % KI)	p- Wert
Behindernder Schlaganfall		9 (0,9%)	2 (0,4)	7 (1,5%)	4.17 (0.86-20.24)	0.089
Tod	CAS- assozier.	3 (0,3%)	0 (0%)	3 (0,6%)	1.97 (0.47-8.31)	0.481
	Andere Ursache	5 (0,5%)	3 (0,5%)	2 (0,5%)		
Behindernder Schlaganfall und Tod		17 (1,7%)	5 (0,9%)	12 (2,5%)	2.87 (1.00-8.24)	0.049

Tabelle 10. Intraprozedurale Komplikationen, nicht-behindernder Schlaganfall, TIA, unerwünschte Nebenwirkungen, Zugangsweg-Komplikationen, Durchgangssyndrom, Kontrastmittel-assoziierte Niereninsuffizienzen, akuter Myokardinfarkt, Hyperperfusionssyndrom im Zusammenhang mit der Stent-PTA von Stenosen und Plaques im zervikalen Verlauf der A. carotis interna

	Gesamt	Asymptomatisch	Symptomatisch	p-Wert
Intraprozedurale Komplikationen	9 (0,9 %)	3 (0,5 %)	6 (1,3 %)	0.315
Nicht-behindernder Schlaganfall	16 (1,6 %)	7 (1,3 %)	9 (1,9 %)	0.455
TIA	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1.000
Unerwünschte Nebenwirkungen	9 (0,9 %)	3 (0,5 %)	6 (1,3 %)	0.315
Zugangsweg- komplika- tionen	68 (6,6 %)	32 (5,7 %)	36 (7,6 %)	0.258
Durchgangssyndrom	26 (2,5 %)	10 (1,8 %)	16 (3,4 %)	0.115
Kontrastmittel- assoziierte Niereninsuffizienz	13 (1,3 %)	3 (0,5 %)	10 (2,1 %)	0.027
Akuter Myokardinfarkt	2 (0,2 %)	2 (0,4 %)	0 (0 %)	0.503
Hyperperfusionssyndrom	20 (1,9 %)	5 (0,9 %)	15 (3,2 %)	0.011



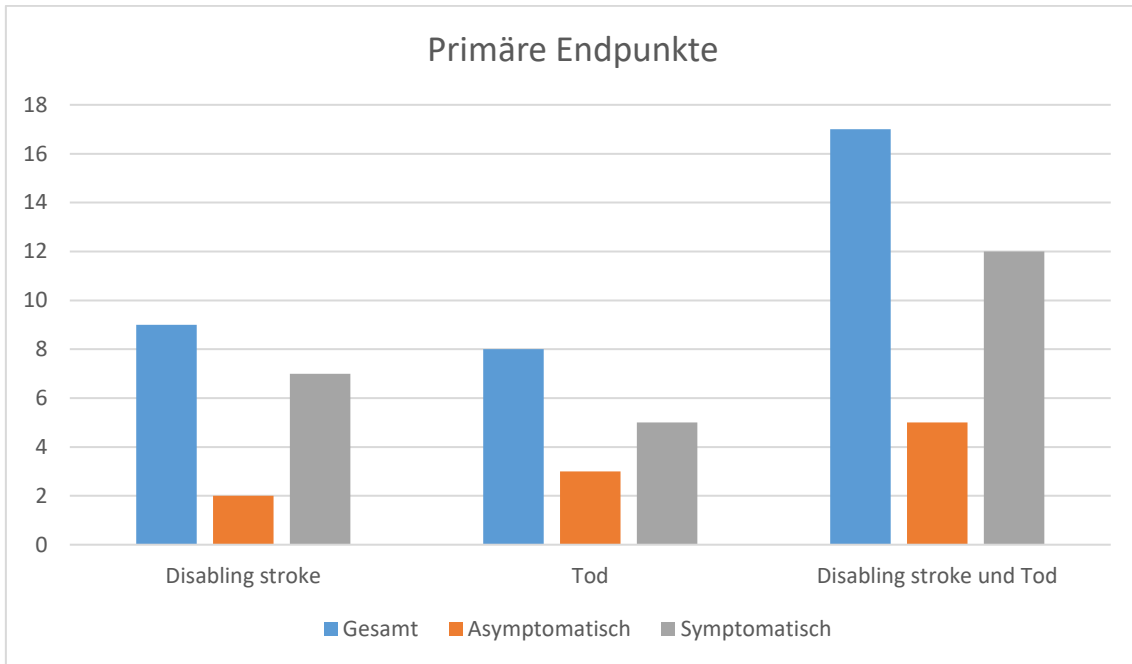


Diagramm 8. Zahl der primären Endpunkte in den Gruppen und im Gesamtkollektiv



Diagramm 9. Anteil der sekundären Endpunkte im gesamten Patientenkollektiv

### **3.3.3. In-Stent-Stenosen und In-Stent-Thrombosen**

In der Regel sollen die Halsgefäße der durch CAS behandelten Patienten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten und danach halbjährlich sonographisch untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Rezidivstenose oder In-Stent-Thrombose wurden die betreffenden Patienten erneut in unserer Klinik vorgestellt. Insgesamt wurden 89 Patienten mit In-Stent-Stenosen und 13 Patienten mit In-Stent-Thrombosen nach CAS zugewiesen (Tabelle 11). Frauen waren häufiger als Männer betroffen (12,4 % vs. 8,9 %). Während Rezidivstenosen keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen aufwiesen, hatten In-Stent-Thrombosen in der symptomatischen Gruppe einen höheren Anteil (n=4 vs. 9). Davon wurden 22 Rezidivstenosen im Verlauf beobachtet und es wurde zunächst auf eine erneute Dilatation verzichtet. Nikotinabusus war der am häufigsten assoziierte Risikofaktor ( $p=0.001$ ). Stattgehabte lokale Strahlentherapie war ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidivstenose oder In-Stent-Thrombose ( $p=0.091$ ). Eine Hyperlipoproteinämie wurde bei 15 Patienten (15 %) festgestellt und war ein weiterer assoziierter Risikofaktor ( $p=0.079$ ). Rezidivstenosen oder In-Stent-Thrombosen wurden im Mittel 8 Monate nach dem initialen Eingriff diagnostiziert.

Bei 9 Patienten mit In-Stent-Thrombose kam es zu einem (erneuten) Hirninfarkt während bei 4 Patienten keine klinische Symptomatik auftrat. Bei 4 Patienten erfolgte eine konservative Therapie mit dualer Thrombozytenfunktionshemmung und 9 Patienten erhielten einen weiteren Stent nach Thrombektomie oder zur Thrombusüberdeckung. Die Analyse der individuellen Fallgeschichten ergab bei 2 Patienten Hinweise auf eine unzureichende Thrombozytenfunktionshemmung als mutmaßlich Ursache der In-Stent-Thrombose. Bei 7 Patienten kam es durch die In-Stent-Thrombose zu einem nicht-behindernden und bei 2 Patienten zu einem behindernden ischämischen Schlaganfall.

Tabelle 11. In-Stent Stenosen und In-Stent-Thrombosen nach Stent-PTA von Stenosen und ulzerierten Plaques der proximalen A. carotis interna

		Gesamt	Asymptom.	Symptom.	p-Wert
In-Stent-Stenose	25-49 %	27	12	15	0.825
	50-75 %	41	22	19	
	75 % <	21	13	8	
In-Stent-Thrombose		13	4	9	0.235

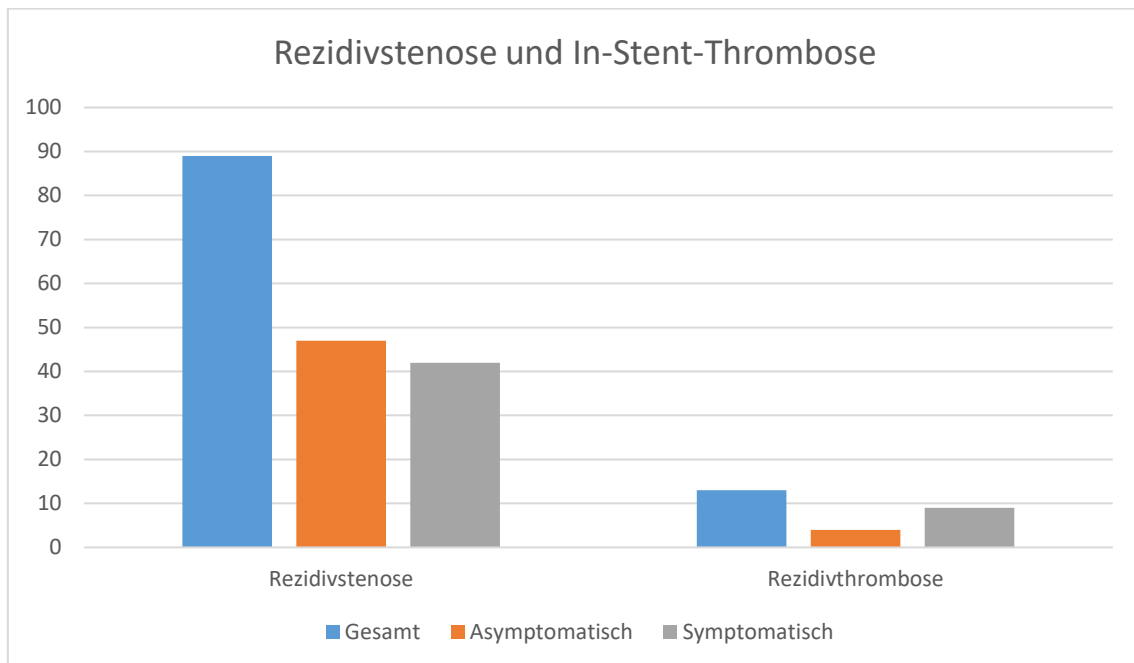


Diagramm 10. Zahl der Rezidivstenosen und In-Stent-Thrombosen in den Gruppen und im Gesamtkollektiv

## 4. Diskussion

Die Stent-PTA der proximalen A. carotis interna als endovaskuläres Revaskularisierungsverfahren hat sich in den vergangenen 30 Jahren zu einer sinnvollen Alternative zur Karotis-Endarteriektomie (CEA) entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser beiden Methoden wurde und wird allerdings kontrovers diskutiert. In Deutschland wird die Behandlung der atherosklerotischen Karotisstenose mittels Stent-PTA (CAS) als ein etabliertes Behandlungsverfahren gesehen, nicht nur wenn hohes Alter des Patienten, Anatomie der Halsarterien sowie andere Faktoren wie frühere Operation oder Bestrahlung der betreffenden Halsregion für eine CEA unvorteilhaft sind.

Die ersten Operationen von Karotisstenosen reichen zurück in die 50er Jahre des vergangenen Jahrhunderts [20]. In den 80er und 90er Jahren wurden dann Komplikationsraten im Bereich von 3,35 % und 5,18 % für Behinderung und Tod nach dieser Operation berichtet [42].

Nach der ersten publizierten prospektiven Studie über die Stent-Behandlung einer Karotisstenose durch Stent-PTA im Jahr 1996 [32, 45] verbreitete sich rasch die Auffassung, dass durch dieses endovaskuläre und insofern weniger invasive Verfahren bessere Ergebnisse erzielt werden könnten [8]. Gleichzeitig wurde die Überlegenheit der Operation gegenüber der medikamentösen Behandlung bei symptomatischen Karotisstenosen in großen randomisierten Studien in den 90er Jahren gezeigt [22, 23]. Die Anfangserfolge des CAS führten zur Entwicklung dedizierter selbstexpandierender Stents [10] und von Protektionssystemen [37], durch die Embolien in die intrakraniellen Gefäße während der CAS verhindert werden sollten. Die ersten unmittelbaren Vergleichsstudien, in denen Sicherheit und Wirksamkeit von CEA und CAS multizentrisch und randomisiert bestimmt werden sollten, führten dann zu ernüchternden Ergebnissen [17].

Unter der irrigen Annahme, dass es sich bei der Stent-PTA der proximalen A. carotis interna um einen „einfachen“ Eingriff handle, traten dann wenig erfahrene Interventionalisteninnen und Interventionalisten gegen langjährig

ausgebildete und operativ erfahrene Gefäßchirurgen und Gefäßchirurginnen an. Das zu erwartende Ergebnis trat ein. In mehreren aufeinanderfolgenden Studien war die CEA (durch ausgebildete Gefäßchirurgen und Gefäßchirurginnen) der CAS (durch relativ unerfahrene Interventionalisten und Interventionalistinnen) hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit deutlich überlegen [7, 8, 30].

Den multizentrischen randomisierten Studien mit hohem Evidenzniveau und schlechten CAS-Resultaten (wegen der unterstellten Unerfahrenheit der partizipierenden Interventionalisten) folgten monozentrische Patientenserien aus spezialisierten neurovaskulären Kliniken mit z.T. großen Fallzahlen und guten CAS-Ergebnissen auf niedrigem Evidenzniveau [11, 33, 34].

Die vorliegende Studie entspricht diesem Ansatz. Die CAS-Patienten wurden nicht randomisiert, sondern zur CAS-Behandlung zugewiesen. Alle Behandlungen erfolgten in einer Klinik, die in hohem Maß auf die Durchführung neurovaskulärer Eingriffe spezialisiert ist.

In einer Studie mit 1557 eingeschlossenen Patienten war die Schlaganfall- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage signifikant höher in der mittels open-cell Stents behandelten Patientengruppe (n=595) im Gegensatz zu den mittels closed-cell Stent behandelten Patienten (n=962) (10,3 % vs. 6 %; p=0,002) [49]. In einer Metaanalyse von 33 Studien (open-cell Stent n=11259; closed-cell Stent n=9032) wurde jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich postinterventioneller Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod, TIA, Myokardinfarkt) zwischen den beiden Gruppen gefunden. Das Auftreten von neuen ischämischen Hirnläsionen war ebenfalls ähnlich bei beiden Stents. Die Studie ergab jedoch eine niedrige Rate von Rezidivstenosen  $\geq 70$  % bei der Verwendung von open-cell Stents innerhalb von 24 Monaten [47]. In unserer Studie wurde bezüglich der primären Endpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen open-cell-Stents und closed-cell-Stent gefunden. Die Rate von nicht-behindernden Schlaganfällen war jedoch niedriger in der mittels closed-cell-Stent behandelnden Patientengruppe (1,1 % vs. 3,7 %, p=0.016). Es wurde überwiegend ein „Carotid Wallstent, Boston Scientific“ als closed-cell-Stent

verwendet. Insgesamt ist es bei 9 Patienten von 836 Patienten (1,1 %), die mit „Carotid Wallstent“ behandelt wurden, zu nicht-behindernden Schlaganfällen gekommen ( $p=0,091$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer In-Stent-Thrombose in beiden Gruppen (1,3 % vs. 1,1 %). Rezidivstenosen traten in der closed-cell-Stentgruppe häufiger als in der open-cell-Stentgruppe auf (9,5 % vs. 4,8 %,  $p=0,043$ ). Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass eine Nachdilatation des Stents mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen verbunden ist (1,7 % vs. 7,5 %,  $p=0,001$ ).

In einer im Jahr 2020 publizierten Arbeit wurde bei 694 asymptomatischen Patienten der Zusammenhang zwischen periinterventionell aufgetretenen stummen Mikroischämien nach CAS und Risikofaktoren analysiert. In allen CAS-Prozeduren wurde ein Protektionssystem verwendet. Es ergab sich, dass Diabetes mellitus ( $p=0,008$ ), ipsilaterale kalzifizierte Plaques ( $p=0,036$ ), ipsilaterale ulzerierte Plaques ( $p=0,026$ ), Prädilatation der Stenose ( $p=0,003$ ) und Stents mit Open-Cell-Design ( $p<0,001$ ) mit einer erhöhten Rate von Auftreten stummer Mikroischämien nach CAS (sNICL) assoziiert sind. sNICL wurden insgesamt bei 51,3 % der eingeschlossenen Patienten festgestellt. Obwohl ungünstige supraaortale anatomische Verhältnisse die Intervention erschwerten, wurde aber kein Zusammenhang mit dem Auftreten von sNICL nachgewiesen [50]. Unterschiede in der Plaquekonsistenz und Plaqueoberfläche sowie -inhalt können zu verschiedenen Manifestationen der Plaquevulnerabilität während der endovaskulären Therapie führen. In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass das Jellyfish-Zeichen (Mobile Plaquekomponente, die während pulsationsbedingter arterieller Wandbewegung auf eine bestimmte Weise steigt und fällt), Plaquekalzifikationen und LDL-Cholesterin einen prädiktiven Wert für das Auftreten von Hirninfarkten nach CAS haben [27]. Das Jellyfish-Zeichen wird als bewegender Teil der Karotisplaque in der Sonographie bezeichnet und weist auf Ausdünnung und Ruptur der Faserstoffkappe bei instabilem Plaqueinhalt wie lipidreichem Kern oder Plaque-Einblutung hin, welche mit einem erhöhten Risiko eines thrombembolischen Geschehens verbunden ist. In unserer Studie wiesen Ulzeration (2,4 % vs. 2,5 %) und Prä- und Postdilatation (2,7 % vs. 2,2

%) keinen wesentlichen Unterschied bei dem Auftreten von Schlaganfällen auf. Bei 42 Patienten wurde bei vulnerablen Plaques eine Plaque-Sealing durchgeführt und es kam zu einem behindernden Schlaganfall (n=1, 2,4 %, p=0.002). Die Rate einer Rezidivstenose oder In-Stent-Thrombose betrug 9,5 % (n=4).

Es liegen wenige Studien vor, die die Häufigkeit und Komplikationsrate von Tandemstenosen analysiert haben. Eine ältere Metaanalyse von fünf Studien kam zu dem Ergebnis, dass die Mortalitäts- und Schlaganfallrate bei Vorhandensein einer Stenose im Karotissiphon um den Faktor 1,56 erhöht war (1,03 vs. 2,56, 95 % CI, p=0,02) [43]. In unserer Studie wurden auch ähnliche Ergebnisse gesehen. Bei Vorhandensein einer Tandemstenose im Karotissiphon oder im abhängigen intrakraniellen Abschnitt erhöhte sich das Risiko des Auftretens eines behindernden oder nicht-behindernden Schlaganfalles (p=0,079).

Bei progredienten Rezidivstenosen nach CEA oder postradiogenen Stenosen wird häufig CAS bevorzugt. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, bei Restenosen nach CEA, postradiogenen oder hochzervikalen Stenosen, höhergradigen intrakraniellen Tandemstenosen eine CAS zu erwägen, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird [16]. Bei den 38 Patienten mit postradiogenen Stenosen kam es bei 1 Patienten (2,6 %) zu einem behindernden Schlaganfall gekommen. Bei Rezidivstenosen nach CEA war die Rate 3,6 % (n=2/56, p=0.082).

In einer Metaanalyse von 36 Studien war die Schlaganfall-/Mortalitätsrate bei Vorhandensein eines kontralateralen ACI-Verschlusses um den Faktor 1.91 (1.35 vs. 2.69; p<0.001) erhöht [43]. Die Ergebnisqualität von 142074 elektiv durchgeführten CEAs (2009-2014) und von 13086 CAS-Prozeduren (2012-2014) wurde im Rahmen der Qualitätssicherung (QS) evaluiert, in dem der Nachweis eines kontralateralen Karotisverschlusses oder einer kontralateralen 50-69 %-igen Stenose mit einer relativen OP-Risikozunahme verbunden war [15]. In unserer Studie war die Rate von primären Endpunkten bei den Patienten mit kontralateralem Karotisverschluss erhöht (p=0.054).

Im Erfassungszeitraum zwischen 2009 und 2018 erfolgten Stent-Behandlungen der proximalen A. carotis interna bei N=1030 Patienten. Ein behindernder ischämischer Schlaganfall trat bei 9 Patienten (0,9 %) auf und war in der symptomatischen Gruppe häufiger als in der asymptomatischen Gruppe (0,4 % vs. 1,5 %,  $p=0.089$ ). Insgesamt traten im gesamten erfassten Patientenkollektiv 8 Todesfälle (0,8 %) auf. Davon waren 5 Patienten an einer nicht CAS-assoziierten Ursache verstorben. 4 davon sind an Folgen einer Sepsis und ein Patient an einer kardialen Ursache verstorben. Alle 3 unmittelbar mit der Stent-PTA assoziierten Todesfälle traten im Rahmen einer zerebralen Hyperperfusionsblutung auf und betrafen Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen. In der asymptomatischen Gruppe sind 3 nicht CAS-assoziierte Todesfälle vorgekommen. Alle Todesfälle und behindernde Schlaganfälle wurden als primärer Endpunkt definiert und betrug insgesamt 1,7 % im gesamten Patientenkollektiv und waren häufiger in der symptomatischen Gruppe (0,9 % vs. 2,5 %,  $p=0.049$ ). Ein nicht-behindernder Schlaganfall wurde bei 16 Patienten (1,6 %) dokumentiert und trat etwas weniger häufig in der asymptomatischen Gruppe als in der symptomatischen Gruppe auf (1,3 % vs. 1,9 %,  $p=0.455$ ). Leistenkomplikationen traten bei 68 Patienten auf und waren etwa gleich häufig in beiden Sub-Gruppen ( $n=32$  vs.  $36$ ,  $p=0.258$ ).



Tabelle 12. Vergleich der Studienergebnisse

Studie	Publikationsdatum	Zahl der beteiligten Zentren	Patientenzahl	Primäre Endpunkte	%	p-Wert
<b>CAVATAS</b>	2001	22	504	Schlaganfall und Tod in 30 Tagen	10	-
<b>SAPPHIRE</b>	2004	29	334	Schlaganfall, Tod und MI in 30 Tagen	4,8	0.004
<b>EVA-3S</b>	2006	30	527	Schlaganfall und Tod in 30 Tagen	9,6	0.01
<b>SPACE</b>	2006	35	1196	Schlaganfall und Tod in 30 Tagen	6,8	0.06
<b>CREST</b>	2010	117	2502	Schlaganfall, Tod und MI in 30 Tagen	5,2	0.38
<b>ICSS</b>	2010	50	1713	Schlaganfall, Tod und MI in 120 Tagen	8,5	0.006
<b>ACT-1</b>	2016	61	1453	Schlaganfall, Tod und MI in 30 Tagen	2,9	0.33
<b>Eigene Studie</b>	2021	1	1030	Schlaganfall und Tod während des stationären Aufenthaltes	1,7	0.049

Unsere Ergebnisse unterschreiten daher die in den Empfehlungen der Fachgesellschaften tolerierten Komplikationsraten deutlich und zeigen, dass die endovaskuläre Behandlung von Karotisstenosen eine sichere Methode ist und mit sehr geringen, tolerierbaren Komplikationsraten durchgeführt werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Extrakranielle Stenosen der A. carotis interna sind überwiegend atherosklerotisch bedingt und verursachen 10 bis 20 % aller zerebralen Ischämien. Der Prävention durch eine Karotisstenose verursachter zerebraler Ischämien kommt somit eine große Bedeutung zu. Das Aufkommen von Karotis-Stent-PTA erweitert die Behandlungsmöglichkeiten für atherosklerotische extrakranielle Karotisstenosen und bietet eine wertvolle, weniger invasive Alternative zur Schlaganfallprävention. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Stent-PTA von Karotisstenosen sowohl für die Schlaganfallprävention, als auch für die Behandlung von symptomatischen Stenosen eine wertvolle und risikoarme Methode ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate in der Gruppe symptomatischer Stenosen höher war und mit dem Alter des Patienten und dem Stenosegrad assoziiert ist. Die Rate der primären Endpunkte betrug 1,7 % und war somit niedriger als die Ergebnisse in mehreren multizentrischen Studien.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aboyans V, Ricco JB et al. (2018) ESC Guidelines 2017 on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 39: e35- e41.
2. Anne B, Stefan H et al (2014) Aktualisierte DEGAM-Leitlinie Schlaganfall - Was ist neu?. *ZFA* 90 (4): 153-157.
3. Barnett HJM, Taylor DW et al. (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325(7): 445- 53.
4. Bates ER, Babb JD et al. (2007) A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN). *J Am Coll Cardiol* 49: 126-70
5. Bonati LH et al. (2010a) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375: 985-997.
6. Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. (2010b) Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 376: 1062-73.
7. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. (2015) Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 385: 529-38.
8. Brott TG, Hobson RW et al. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23.
9. Brott TG, Hobson RW et al. (2016) Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis *N Engl J Med* 17;374(11): 1021-31.
10. Castriota F, Liso A et al. (2008) Technical Evolution of Carotid Stents. *ICR*: <http://dx.doi.org/10.15420/icr.2008.3.1.74>
11. Daniela M, Giovanni Nano et al. (2017) The Carotid Wallstent for the endovascular treatment of carotid artery stenosis. *Interdisciplinary Neurosurgery*, Vol. 10: 108-113
12. de Weerd M, Greving JP et al. (2014) Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 45: 2366-71.
13. Diener HC, Allenberg JR (2004) Schlaganfall. Georg Thieme Verlag

14. Easton JD, Saver JL et al. (2009) 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. *Stroke* 40: 2276-93.
15. Eckstein HH, Tsantilas P et al. (2017) Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis. *Dtsch Arztebl Int* 114: 729-36.
16. Eckstein HH et al. (2020) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose, 2. Auflage. AWMF online
17. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial (2001) *Lancet* 357(9270): 1729-37.
18. European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) (1998). *The Lancet* 351: 1379-87.
19. Fairhead JF, Mehta Z et al. (2005) Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 65: 371-5.
20. Friedman S.G. (2014) The first carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 60 (6): 1703-8.e1-4.
21. Gurm HS, Yadav JS et al. (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 358: 1572-9.
22. Hadar N, Raman G et al. (2014) Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 38: 163-73.
23. Halliday A, Harrison M et al. (2010) 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 376: 1074-84.
24. Hankey GJ, Warlow CP et al. (1990) Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 542-548.
25. Hosseini AA, Simpson RJ et al. (2017) Magnetic Resonance Imaging Plaque Hemorrhage for Risk Stratification in Carotid Artery Disease with Moderate Risk Under Current Medical Therapy. *Stroke* 48: 678- 85.
26. <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/systeme/multiplate-analyzer/> [Zugriff 18.11.2021]
27. Ichinose N, Hama S et al. (2018) Predicting ischemic stroke after carotid artery stenting based on proximal calcification and the jellyfish sign. *J Neurosurg* 128(5):1280-1288.
28. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiat* 70: 657-662
29. Kühnel RU, Mueller T et al. (2013) On-Site-Thrombozytenaggregationstest im herzchirurgischen Bereich unter Einsatz von VerifyNow. *Kardiotechnik* 22. Jahrgang Heft 4. 98-101.

30. Mas JL, Chatellier G et al. (2006) EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355(16):1660-71.
31. Mathias K (1977) A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. *Fortschr Med.* 21; 95 (15): 1007-11.
32. Mathias K (1997) Stent placement in arteriosclerotic disease of the internal carotid artery. *J Intervent Cardio* 10: 469-477.
33. Mathias K, Jäger H. et al (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Radiologe* 39, 125–134.
34. Mayoral Campos V, Guirola Órtiz JA et al. (2018) Carotid artery stenting in a single center, single operator, single type of device and 15 years of follow-up. *CVIR Endovasc.* 1(1):3. doi: 10.1186/s42155-018-0008-2. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30652136; PMCID: PMC6319529.
35. Naylor AR, Ricco JB et al. (2018) Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55: 3-81.
36. Paciaroni M et al. (2000) Long-term clinical and angiographic outcomes in symptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis. *Stroke* 31(9): 2037-42.
37. Parodi JC, La Mura R et al. (2000) Initial evaluation of carotid angioplasty and stenting with three different cerebral protection devices. *J Vasc Surg.* 32: 1127–1136.
38. Pini R, Faggioli G et al. (2017) The fate of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy. *Brain Inj* 31: 1711-7.
39. Reiff T, Eckstein HH et al. (2019) Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 15;15 (6): 1747493019833017.
40. Ringleb, PA et al. (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368(9543): 1239-47.
41. Rosenfield K, Matsumura JS et al. ACT I Investigators (2016) Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 17;374(11): 1011-20.
42. Rothwell PM, Slattery J et al. (1996) A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* 27(2): 266-9.
43. Rothwell PM, Slattery J et al. (1997) Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: Systematic review. *British Medical Journal* 315: 1571-7.
44. Rothwell PM, Eliasziw M et al. (2004) Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 35: 2855-61.
45. Roubin GS, Yadav S et al. (1996) Carotid stent-supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 78: 8–12.
46. Schmidt KI, Papanagiotou P et al. (2010) Karotisstenose. Aktueller Stand der Therapie. *Der Radiologe* 50: 614-622.

47. Texakalidis P, Giannopoulos S et al. (2018) Effect of Open- vs Closed-Cell Stent Design on Periprocedural Outcomes and Restenosis After Carotid Artery Stenting: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 25 (4): 523-533
48. von Sarnowski B, Schminke U et al. (2013) Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients. *Neurology* 80: 1287-94.
49. Wodarg F, Turner EL et al. (2018) Influence of stent design and use of protection devices on outcome of carotid artery stenting: a pooled analysis of individual patient data. *J Neurointerv Surg* 10: 1149-54.
50. Xu X, Feng Y et al. (2020) Risk factors for silent new ischemic cerebral lesions following carotid artery stenting. *Neuroradiology* 62(9):1177-1184.
51. Young GR, Humphrey PR et al. (1994) Comparison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, and digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1466-78.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde im Klinikum Stuttgart unter Betreuung von Prof. Dr. med. Henkes durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Henkes. Die statistische Auswertung erfolgte Beratung nach Anleitung durch Frau Hiltrud Niggemann. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **8. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hans Henkes für die Möglichkeit zur Entstehung dieser Arbeit und Offenheit für alle Fragen und Probleme. Zudem möchte ich mich für seine Unterstützung, Motivation und Hilfestellung während dieser gesamten Zeit bedanken.

Darüber hinaus zu Dank verpflichtet bin ich Frau Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann, Direktorin der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Im Weiteren möchte ich meinen Eltern und meiner Frau meinen herzlichen Dank für die Unterstützung aussprechen.



Der Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung dieser Arbeit nicht veröffentlicht.