

Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello -

**Langzeitergebnisse der Karotisendarteriektomie  
und des Stentings bei bilateralen Karotisstenosen -  
Ein intraindividueller Vergleich**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Jan-Hendrik Klein-Waldmann

aus Hagen

2013

Gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2013

Universitätsklinikum Münster

Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Langzeitergebnisse der Karotisendarteriektomie und des Stentings bei bilateralen Karotisstenosen - Ein intraindividueller Vergleich**

Jan-Hendrik Klein-Waldmann

Hintergrund: Neben der medikamentösen Therapie wird die ACI-Stenose vornehmlich offen-chirurgisch mittels Karotisendarteriektomie (CEA) oder minimal-invasiv mittels Stent (CAS) versorgt. In dieser Studie wird untersucht, welches der beiden Verfahren beim gleichen Patienten mit höheren Komplikationsraten assoziiert ist.

Methoden: Die Daten von 75 Patienten, welche eine Karotis-Stenose beidseits entwickelt hatten und auf der einen Seite mit CEA und auf der anderen Seite mit CAS behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert und das Outcome beider Verfahren im Langzeitverlauf über 7 Jahre untersucht.

Ergebnisse: Auf der mit CEA assoziierten Seite wurde bei 3 Patienten (4%) ein Schlaganfall verzeichnet, wohingegen es auf der CAS-assoziierten Seite lediglich bei einem Patienten (1,3%) zu einem Schlaganfall kam. Eine Restenose trat nach CEA bei 6 (8%) und nach CAS bei 5 Patienten (6,7%) auf. Des Weiteren entstand nach CEA bei einem Patienten (1,3%) eine Rekurrensparese. Myokardinfarkte und Todesfälle wurden keine registriert. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerungen: Beide Verfahren zeigen während des 7-jährigen follow-ups niedrige Komplikationsraten. Tendenziell war das Stenting mit einem etwas geringeren Auftreten von Komplikationen vergesellschaftet. Aufgrund der geringen Fallzahl können wir jedoch keine verlässliche Aussage darüber treffen, welches Verfahren bei Vorhandensein einer ACI-Stenose zu favorisieren ist. Weitere Studien müssen folgen, um diese Frage zu beantworten.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2013

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Langzeitergebnisse der Karotisendarteriektomie und des Stentings bei bilateralen Karotisstenosen -  
Ein intraindividueller Vergleich“

in der Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikum Münster unter  
Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und  
sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen  
Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines  
akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 13.08.2012

**Langzeitergebnisse der Karotisendarterektomie**  
**und des Stentings bei bilateralen Karotisstenosen -**  
**Ein intraindividueller Vergleich**

# **1. Inhaltsverzeichnis**

<b>2. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Abkürzungen.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Einleitung.....</b>	<b>12</b>
4.1. Karotisstenosen.....	12
4.2. Therapie der Karotisstenose.....	14
4.2.1. Allgemeines zur Therapie.....	14
4.2.2. Karotisendarteriektomie versus Stenting.....	15
4.2.2.1. ICSS.....	16
4.2.2.2. CREST.....	16
4.3. Ziel der Arbeit.....	18
<b>5. Methoden.....</b>	<b>20</b>
5.1. Studiendesign.....	20
5.2. Patientenkollektiv.....	20
5.3. Erfasste Parameter.....	21
5.3.1. Stenosegrad.....	21
5.3.2. Restenose.....	21
5.3.3. TIA.....	22
5.3.4. Schlaganfall.....	22
5.3.5. Myokardinfarkt.....	22

5.3.6. Amaurosis fugax.....	23
5.3.7. Rekurrensparese.....	23
5.3.8. Tod.....	23
5.4. Demographie.....	24
5.5. Operationstechniken.....	27
5.5.1. Gemeinsames Vorgehen bei CEA / TEA und EEA.....	27
5.5.2. CEA bzw. TEA.....	29
5.5.3. EEA.....	29
5.5.4. CEA versus EEA.....	31
5.5.5. CAS.....	32
5.6. Stents.....	34
5.6.1. Allgemeines über Stents.....	34
5.6.2. Verwendete Stents.....	35
5.7. Nachuntersuchung.....	36
5.8. Statistische Auswertung.....	36
<b>6. Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
6.1. CEA und CAS im Vergleich bezüglich verschiedener Komplikationen.....	37
6.1.1. Restenose.....	37
6.1.2. Schlaganfall.....	40
6.1.3. Herzinfarkt und Tod.....	42
6.1.4. Weitere Komplikationen.....	42
6.2. Kernaussagen und klinische Relevanz.....	43



<b>7. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
7.1. Vergleich der Studienergebnisse mit dem aktuellen Stand in der Literatur .....	44
7.2. Limitationen der Arbeit.....	46
7.3. Schlussfolgerungen .....	47
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>55</b>
<b>10. Lebenslauf</b> .....	<b>56</b>
<b>11. Anhang</b> .....	<b>I</b>

## **2. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Angiographische Darstellung einer hochgradigen Arteria carotis interna-Stenose .....	13
Abbildung 2: ACC-Guidelines für ACI-Stenosen .....	15
Abbildung 3: Überblick randomisierter Studien zum Thema CAS vs. CEA .....	17
Abbildung 4: Platzierung eines intraluminalen Shunts während Endarteriektomie .....	28
Abbildung 5: Intraoperative Doppler-/ Ultraschall-Kontrolle .....	28
Abbildung 6: Komplette Durchtrennung der ACI während EEA .....	30
Abbildung 7: Eversion der ACI über den intraluminalen Shunt .....	30
Abbildung 8 a-h: Vorgehensweise bei CAS mit distalen CPD .....	33
Abbildung 9: WALLSTENT® .....	35
Abbildung 10: WALLSTENT® mit distalen CPD FilterWire EZ™ .....	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve „Freedom_of_Restenose“ .....	39
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve „Freedom_of_Schlaganfall“ .....	41

### **3. Abkürzungen**

ACAS = Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACC = Arteria carotis communis

ACI = Arteria carotis interna

ACE = Arteria carotis externa

ACST bzw. ACST-2 = Asymptomatic Carotid Surgery Trial

ACT-1 = Asymptomatic Carotid Trial

AHA = American Heart Association

CAS = Carotid artery stenting

CEA = Carotisendarteriektomie

CPD = Carotid protection device

CREST = Carotid Revascularization: Endarterectomy vs. Stent Trial

ECST = European Carotid Surgery Trial

EEA = Eversionsendarteriektomie

EICAS = Extracranial internal carotid artery stenosis

EVA-3S = Endarterectomy vs. Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis

EVEREST = Eversion Carotid Endarterectomy vs. Standard Trial

HDL = High Density Lipoprotein

ICSS = International Carotid Stenting Study

LDL = Low Density Lipoprotein

NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

NNT = number needed to treat

pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit

SAPPHIRE = Stent and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

SPACE bzw. SPACE-2 = Stent-Protected Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy

TEA = Thrombendarteriektomie

TIA = transitorische ischämische Attacke

## **4. Einleitung**

### **4.1. Karotisstenosen**

In Deutschland ist der Schlaganfall nach Herz- und Krebserkrankungen mit ca. 8% aller Todesfälle die dritthäufigste Todesursache; im Jahre 2010 wurden in der offiziellen Todesursachenstatistik bei ca. 62000 Todesfällen ein Schlaganfall als Todesursache angegeben (ICD-10: I60-I69) (54). Zudem ist er eine der häufigsten Ursachen für erworbene Behinderungen und verursacht in den westlichen Industrienationen ca. 2-5% der gesamten Gesundheitskosten (29). Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind auf extrakranielle Stenosierungsprozesse der Arteria carotis interna (ACI) zurückzuführen (38, 15). Die Inzidenz der ACI-Stenose beträgt ca. 0,5% in der 6. Lebensdekade und steigt auf 10% bei über 80-jährigen (48). Pathogenetisch entsteht die Karotisstenose auf dem Boden von arteriosklerotischen Wandveränderungen und Gefäßentzündungen. Die zugrunde liegende Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung, welche die großen Arterien betrifft. In der initialen Phase führen die in Tabelle 1 genannten Risikofaktoren zu einer endothelialen Dysfunktion.

<b>Genetische Prädisposition</b>	<b>Umweltfaktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• erhöhte LDL/VLDL-Spiegel</li><li>• reduzierte HDL-Spiegel</li><li>• erhöhte Lipoprotein-A-Spiegel</li><li>• Homozysteinämie</li><li>• familiäre Häufung</li><li>• Diabetes mellitus und Adipositas</li><li>• erhöhte Spiegel von Gerinnungsfaktoren</li><li>• Depressionen und Verhaltensstörungen</li><li>• Geschlecht</li><li>• generalisierte Entzündungserkrankungen</li><li>• Metabolisches Syndrom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• fettreiche Ernährung</li><li>• Nikotinabusus</li><li>• niedrige Antioxidanzienpiegel</li><li>• Bewegungsmangel</li><li>• Infektionen (Chlamydien, Zytomegalievirus)</li></ul>

**Tab. 1: Risikofaktoren der Arteriosklerose**

Durch diese endotheliale Dysfunktion kommt es zum Lipoproteinstrom in die Intima, insbesondere von LDL. In der anschließenden Inflammatorischen Phase löst die Akkumulation von LDL in den Endothelzellen die Produktion von Chemokinen aus, Monozyten aus dem Blut wandern ein. Die eingewanderten Makrophagen nehmen das LDL auf - es entstehen sogenannte Schaumzellen. Immer mehr Schaumzellen sammeln sich in der Intima an, was morphologisch als Lipidflecken erkennbar ist. Dadurch kommt es zu einer entzündlichen Reaktion in den entstandenen Lipidplaques, welche zur Bildung atheromatöser Plaques führt. An den Gefäßverkalkungen lagern sich Thrombozyten an und bilden einen Thrombus (35). Es kommt zu einer zunehmenden Lumeneinengung des Gefäßes, in diesem Fall der Karotisstenose.



**Abbildung 1: Angiographische Darstellung einer hochgradigen Arteria carotis interna-Stenose (23)**

Je nach Ausdehnung des Thrombus kann die Karotis so stark eingengt sein, dass die Blutversorgung für das Gehirn nicht mehr ausreichend ist. Klinisch manifestiert sich die ACI-Stenose meist als transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Amaurosis fugax. Diese symptomatischen Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, wenn sie nicht therapiert werden. Ein Großteil der Patienten ist jedoch asymptomatisch, was nichts an der Tatsache ändert, dass diese Patienten therapiebedürftig sind. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit >80%-iger asymptomatischer ACI-Stenose ein jährlich erhöhtes Schlaganfallrisiko von 2%, eine Risikosteigerung für einen Herzinfarkt von 7% und eine Gesamtmortalität von 4-7% haben (5, 13, 19, 22, 26, 33, 41, 42).

## **4.2. Therapie der Karotisstenose**

### **4.2.1. Allgemeines zur Therapie**

Für die Therapie der Karotisstenose stehen verschiedene Optionen zur Auswahl - die medikamentöse Therapie, die offen-chirurgische Versorgung mittels Karotisendarteriektomie (CEA) sowie die Karotisangioplastie mit Stenteinlage (CAS). Die Wahl des Verfahrens hängt dabei entscheidend von der Beschwerdesymptomatik, dem Stenosegrad, aber eben auch von der persönlichen Erfahrung des Operateurs ab. Klassischerweise wird der Stenosegrad, welcher mittels Ultraschall oder Angiografie ermittelt wird, folgendermaßen definiert: geringgradig (<50% Stenose), mittelgradig (50-69%) und höchstgradig ( $\geq 70\%$ ) (3). Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit ACI-Stenose durch den täglichen Einsatz oraler Antikoagulanzen (in der Regel niedrig-dosiertes Aspirin; 81-328mg) ein deutlicher Rückgang neurologischer und kardialer Komplikationen sowie eine Senkung der Mortalitätsrate zu erwarten sind. Da dies für alle ACI-Stenose-Patienten gilt, wird der Einsatz von niedrig-dosierten Gerinnungshemmern als absolut essentiell angesehen (10, 55). Soll außerdem noch entschieden werden, ob neben der medikamentösen Therapie zusätzlich ein chirurgisches Vorgehen nötig ist, hilft ein Blick auf die ACC-Guidelines, zusammengefasst in Abbildung 2.

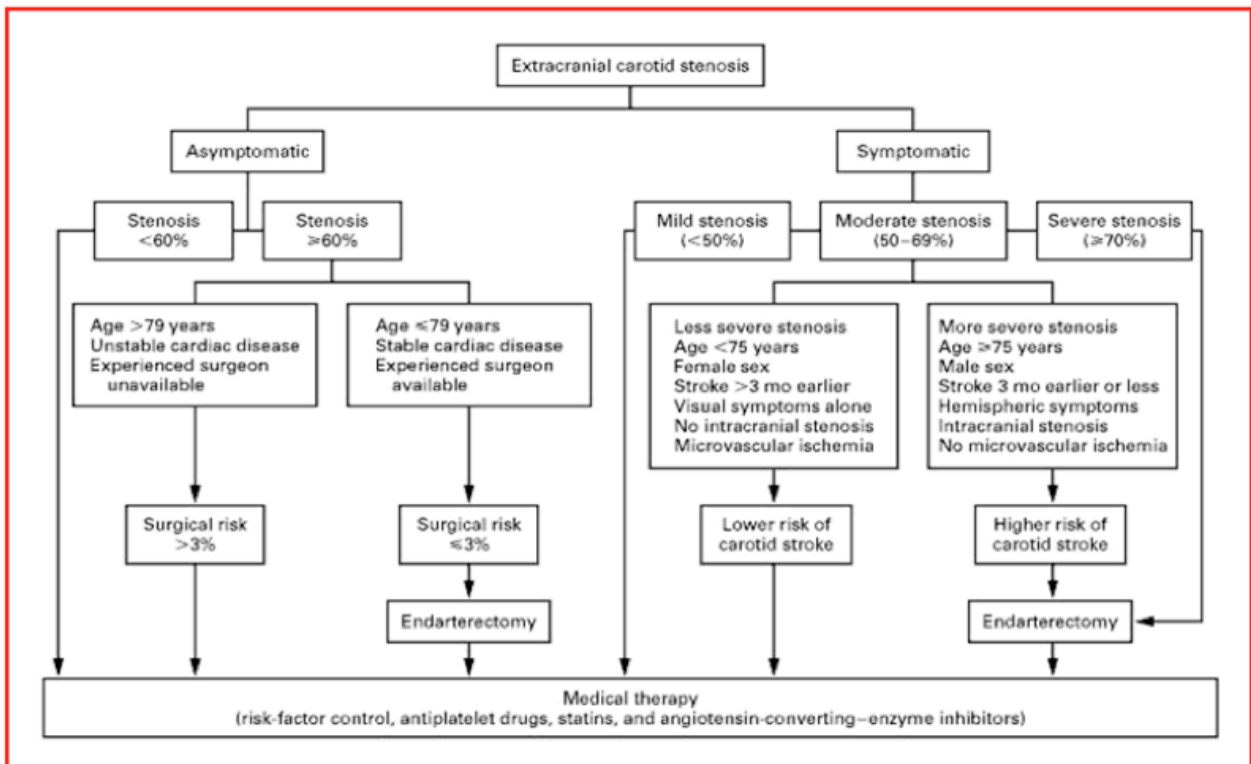


Abbildung 2: ACC-Guidelines für ACI-Stenosen (1)

#### 4.2.2. Karotisendarterektomie versus Stenting

Zwei Studien, NASCET („North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“) und ECST („European Carotid Surgery Trial“), zeigten, dass die operative Versorgung von höhergradigen, symptomatischen Karotisstenosen der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen ist, woraufhin sich die Karotisendarterektomie (CEA) zunehmend als Goldstandard etablierte (3, 43). Nun muss belegt werden, ob sich mit der neueren Technik, der Angioplastie mit Einbringung eines Stentes (CAS), gleichwertige oder sogar bessere Ergebnisse erzielen lassen. Zu diesem Zweck wurden kontrollierte, randomisierte, klinische Studien durchgeführt. Die „Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy“-Studie (SPACE), die „Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis“-Studie (EVA-3S), die „International Carotid Stenting Study“ (ICSS) und „Carotid Revascularization: Endarterectomy



versus Stent Trial“ (CREST) (25, 37, 39, 53). Abbildung 3 gibt zu den vier genannten Studien einen Überblick. ICSS und CREST werden im Folgenden näher erläutert.

#### **4.2.2.1. ICSS**

Im Jahr 2010 wurde die britische Studie ICSS veröffentlicht, welche weltweit 1713 symptomatische Patienten rekrutierte. Diese wurden randomisiert entweder der Stent- oder der CEA-Gruppe zugeteilt. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von fatalen und mit Behinderung einhergehenden Schlaganfällen jeglicher Hirnregion innerhalb von drei Jahren nach Eingriff festgelegt. Auch wenn hierzu noch nicht die entsprechenden Langzeitergebnisse vorliegen, so wurde bereits über die 120-Tage-Zwischenanalyse berichtet. Neu war hierbei die Tatsache, dass neben der Schlaganfall- und Todesrate zusätzlich auch die Rate an prozeduralen Myokardinfarkten mit in die Analyse einfluss. Folgende Ergebnisse wurden ermittelt: in der Stent-Gruppe lag das 120-Tage-Risiko für Schlaganfall und Tod bei 4,0%, in der CEA-Gruppe bei 3,2%. Die Inzidenz von Schlaganfall, Tod oder prozeduralen Myokardinfarkt betrug 8,5% bei CAS und 5,2% für CEA. Die drei in der CAS-Gruppe aufgetretenen Myokardinfarkte waren alle fatal, wohingegen die vier Myokardinfarkte in der CEA-Gruppe nicht fatal waren. Nach CAS wurden hingegen deutlich weniger Hirnnervenläsionen (1:45) und Hämatome (31:50) registriert (25).

#### **4.2.2.2. CREST**

Zu den aktuellsten Studien gehört neben ICSS auch CREST, eine im Jahr 2010 veröffentlichte US-Studie mit insgesamt 117 teilnehmenden Krankenhäusern („CREST centers“) und 2502 Patienten. Diese wurden erneut mittels Randomisierung auf die bekannten Gruppen CEA und CAS verteilt. Im Gegensatz zu den vorherigen Studien wurden dieses Mal nicht nur symptomatische, sondern auch asymptomatische Patienten mit eingeschlossen (47,1% der CAS- und 47,3% der CEA-Patienten waren asymptomatisch.). Bedingung hierfür war der Nachweis einer  $\geq 60\%$ -igen ACI-Stenose in der Angiographie, einer  $\geq 70\%$ -igen Stenose im Ultraschall oder einer  $\geq 80\%$ -igen Stenose in der CT-/MRT-Angiographie bei Patienten, deren ACI-Stenose im Ultraschall lediglich 50 - 69% betrug.

Primäre Endpunkte waren das periprozedurale Auftreten von Schlaganfällen jeglicher Art, von Myokardinfarkten sowie von Todesfällen, außerdem das Auftreten von ipsilateralen Schlaganfällen innerhalb von 4 Jahren nach der Intervention. Nach vier Jahren zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen CAS und CEA für die genannten Endpunkte (7,2% vs. 6,8%,  $p = 0,51$ ). In der periprozeduralen Periode gab es für die Gesamtheit der Endpunkte zwar keinen Unterschied, betrachtete man jedoch ausschließlich die Rate periprozeduraler Schlaganfälle, ergab sich für CAS vs. CEA mit 4,1% vs. 2,3% und  $p = 0,012$  zumindest für diese Subgruppe der Komplikationen ein signifikanter Unterschied. Ipsilaterale Schlaganfälle traten in den folgenden 4 Jahren in beiden Gruppen etwa gleich selten auf (CAS 2,0% vs. CEA 2,4%,  $p = 0,85$ ). In der für symptomatische und asymptotische Patienten getrennten Analyse zeigte sich für die periprozedurale Periode zwischen CAS und CEA kein signifikanter Unterschied (symptomatisch: 6,7% vs. 5,4%; asymptotisch: 3,5% vs. 3,6%). Auffällig war jedoch, dass das Risiko für Schlaganfall und Tod allein gesehen bei symptomatischen Patienten nach CAS signifikant erhöht war (6,0% vs. 3,2%,  $p = 0,02$ ), bei asymptotischen Patienten hingegen nicht (2,5% vs. 1,4%,  $p = 0,15$ ). Hirnnervenläsionen traten mit 0,3% zu 4,7% nach CAS deutlich seltener auf (37).

Trial	Location	Sample size	Primary treatments	Outcome	Rate of outcome at 30 days postprocedure
EVA-3S (49, 50)	France	527	CAS + CPD versus CEA	Any periprocedural stroke or death	9.6% versus 3.9% ( $p = 0.01$ ) by intention to treat
SPACE (47, 48)	Central Europe	1,183	CAS +/- CPD versus CEA	Any periprocedural ipsilateral ischemic stroke or death	6.84% versus 6.34% ( $p = 0.09$ for noninferiority) by intention to treat
ICSS (51)	International	1,713	CAS +/- CPD versus CEA	Any periprocedural stroke, MI, or death	7.4% versus 4.0% ( $p = 0.003$ ) per protocol
CREST (symptomatic patients) (53)	North America	1,321	CAS + CPD versus CEA	Any periprocedural stroke, MI, or death	6.7% versus 5.4% ( $p = 0.3$ ) by intention to treat

**Abbildung 3: Überblick randomisierter Studien zum Thema CAS vs. CEA (14)**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher keine der genannten Studien eindeutige Ergebnisse präsentieren konnte. Entsprechend empfiehlt die ICSS, dass bis zum Vorliegen von valideren Langzeitergebnissen bei Patienten, die prinzipiell für eine OP geeignet sind, die Karotisendarteriektomie die Methode der Wahl bleiben sollte. Auch die neueste dieser Studien, CREST, stellte sowohl für symptomatische wie auch für asymptomatische Patienten ähnliche Netto-Outcomes fest, wobei unmittelbar nach CAS die Myokardinfarktrate und nach CEA die Schlaganfallrate etwas geringer ausfiel. Zusätzlich zeigte CREST die Tendenz auf, dass ältere Patienten (>70 Jahre) scheinbar eher von einer CEA, jüngere hingegen eher von einer CAS profitieren könnten.

### **4.3. Ziel der Arbeit**

Trotz ICSS und CREST bleibt die Frage, welches therapeutische Verfahren bei Karotis-Stenose-Patienten das Verfahren der Wahl ist, immer noch offen. Die vorliegende Arbeit untersucht in diesem Zusammenhang das Langzeit-Outcome bei Patienten mit bilateraler Karotis-Stenose, welche auf der einen Seite mit CAS und auf der jeweils anderen Seite mit CEA behandelt wurden. Dabei werden die Komplikationsraten beider Verfahren miteinander verglichen.

Ein großer Kritikpunkt an den bisherigen Studien ist, dass jedes Mal eine CAS- und eine CEA-Gruppe gebildet wurde und die jeweilige Gruppe dann entsprechend *entweder* mit CAS *oder* aber mit CEA versorgt wurde. Zwar wurde in den meisten Studien versucht, beiden Gruppen durch Randomisierung ein möglichst ähnliches Patientenkollektiv zuzuordnen, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass trotz der Randomisierung immer noch Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, bedingt durch die Voraussetzungen und Gegebenheiten, die jeder einzelne Patient mit sich brachte. Diese interindividuellen Unterschiede, seien es Vorerkrankungen, Lebensweise, Compliance oder sonstige Umgebungsvariablen, beeinflussen das Outcome. Ein schlechteres Outcome bei einem gestenteten Patienten muss folglich nicht nur ausschließlich auf die Art und Weise des eingesetzten Verfahrens zurückzuführen sein, sondern kann eben auch durch diese individuellen Faktoren (von denen wir womöglich noch nicht einmal alle kennen) beeinflusst werden, die mit dem Verfahren selbst nichts zu tun haben.

Unsere Studie ist unseres Wissens nach zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Studie, welche beide Verfahren, sprich CEA und CAS, an ein und demselben Patienten mit bilateraler Karotisstenose untersucht. Eine Randomisierung ist somit nicht nötig, da alle Patienten beide Therapien erhalten - auf der einen Seite werden sie gestentet und auf der anderen offen-chirurgisch versorgt. Treten nun Komplikationen auf, so können wir mit höherer Wahrscheinlichkeit sagen, dass diese Komplikation Folge des jeweiligen Eingriffs ist, da individuelle Unterschiede in den Kollektiven einfach ausgeschaltet wurden - es handelt sich schließlich um denselben Patienten, dessen Risikofaktoren für CAS und CEA die gleichen sind.

## **5. Methoden**

### **5.1. Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Alle verwendeten Daten lagen somit bereits zu Studienbeginn vor.

### **5.2. Patientenkollektiv**

Für die Gewinnung der Daten wurden Patientenakten, Ambulanz- und Stationsbriefe sowie OP-Berichte analysiert. Hierbei wurden zunächst sämtliche im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2011 in der Gefäßchirurgischen Abteilung des St. Franziskus-Hospitals in Münster durchgeführten Operationen an der Arteria carotis interna bei ACI-Stenose herausgefiltert (n = 2320). Dabei wurde zunächst außer Betracht gelassen, ob die Stenose mittels CAS, CEA / TEA oder EEA beseitigt wurde, sowie, ob der Eingriff auf der linken oder rechten Seite durchgeführt wurde. Von den 2320 Carotis-Eingriffen wurden 1640 mittels CEA / EEA und 680 mittels CAS versorgt. Das entscheidende Einschlusskriterium war, dass ein und der selbe Patient jeweils mit beiden Verfahren behandelt wurde, und zwar pro Seite mit einem Verfahren. Ausgeschlossen wurden hingegen solche Patienten, die zwar im Verlauf ihrer Patientenhistorie mit beiden Verfahren behandelt worden sind, bei denen sich die Eingriffe jedoch lediglich auf eine Seite beschränkten. In den untersuchten 12 Jahren waren unter den 2320 Fällen, welche aufgrund einer ACI-Stenose operiert werden mussten, 75 Patienten, welche bilateral versorgt werden mussten und zwar auf der einen Seite mittels CEA / EEA und auf der kontralateralen Seite mittels CAS. Diese 75 Patienten erfüllten damit unsere Einschlusskriterien und sind nun Gegenstand dieser Arbeit.

## **5.3. Erfasste Parameter**

### **5.3.1. Stenosegrad**

Obligat wurde bei allen Patienten vor jedem Eingriff beidseits der Stenosegrad der Karotiden bestimmt. Hierzu wurde eine Dopplersonographie durchgeführt. Gemäß der Empfehlungen der Konsensus-Konferenz im Jahre 2003 in den USA („Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference“) wurden Stenosen von <50% als geringgradig, Stenosen zwischen 50 und 69% als mittelgradig und solche mit  $\geq 70\%$  als höchstgradig bezeichnet (20).

### **5.3.2. Restenose**

Nach erfolgter Versorgung der ACI-Stenosen wurden die Karotiden in regelmäßigen Intervallen (vor Entlassung, sowie ein Monat nach dem Eingriff und anschließend alle 6 Monate) im Hinblick auf Restenosen untersucht. Die Untersuchung wurde erneut mittels Dopplersonographie durchgeführt. Hierbei wurden die Restenose-Kriterien anhand der Empfehlungen von Lal et al. festgelegt (32).

### **5.3.3. TIA**

Als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet man das plötzliche Auftreten eines fokalen neurologischen Symptoms und / oder Zeichens, welches weniger als 24 Stunden anhält und von vaskulärer Genese ist (17). Da die TIA als Warnsignal für weitere neurologische Ereignisse gilt, fand ihr anamnestisches Auftreten entsprechend Berücksichtigung in der statistischen Auswertung.

### **5.3.4. Schlaganfall**

Als Schlaganfall wurde das Auftreten eines neuen, fokalen neurologischen Defizits mit vermutlich vaskulärer Genese definiert, welches im Gegensatz zur TIA länger als 24 Stunden anhielt. Zum Ausschluss anderer Ursachen, wie z.B. einer Subarachnoidalblutung, wurde eine entsprechende Bildgebung (CT / MRT) durchgeführt. Als schwerer Schlaganfall wurde ein Schlaganfall bezeichnet, dessen Symptome noch nach 7 Tagen präsent waren oder durch den die Punktzahl des Patienten auf der NIHSS-Skala („National Institute of Health Stroke Scale“) um  $\geq 4$  Punkte erhöht wurde. Als leichter Schlaganfall wurde ein Schlaganfall bezeichnet, dessen Symptome entsprechend kürzer als 7 Tage präsent waren oder durch den sich die Punktzahl des Patienten auf der NIHSS-Skala um weniger als 4 Punkte erhöhte (45). Ist die Art des Schlaganfalls nicht näher definiert, so kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen schweren Schlaganfall handelt.

### **5.3.5. Myokardinfarkt**

Ein Herz- bzw. Myokardinfarkt wurde, analog zu den Kriterien in der CREST-Studie, definiert als das Vorhandensein von 2 der folgenden 3 Kriterien: Erhöhung der spezifischen Herzenzyme um mehr als das Zweifache der Norm; Historie von Brustbeschwerden (Engegefühl etc.) für mindestens 30 Minuten; Auffälligkeiten im Standard-12-Kanal-EKG (z.B. Q-Wellen) (37).

### **5.3.6. Amaurosis fugax**

Die Amaurosis fugax ist eine kurzzeitige Sehstörung mit kompletter Rückbildung innerhalb weniger Minuten. Sie wird oft durch winzige Thromben aus der Karotis verursacht, welche wiederum zu Mikroembolien in den Netzhautgefäßen führen (4). Auch wenn die Sehstörung selbst nur flüchtig ist, sollte sie unbedingt ernstgenommen werden, da ihr weitere embolische Ereignisse mit zum Teil irreversiblen Schäden folgen können (44). Wurde in der Anamnese über entsprechende Symptome berichtet, so haben wir diese ebenfalls registriert und in der Auswertung berücksichtigt.

### **5.3.7. Rekurrensparese**

Die Rekurrensparese, also die Läsion des Nervus laryngeus recurrens, ist eine typische Komplikation bei offen-chirurgischen Eingriffen am Hals, in diesem Fall bei der CEA (31). Eine einseitige Läsion manifestiert sich klinisch als Heiserkeit, eine zweiseitige Schädigung in Form von Atemnot (Lähmung beider Stimmbänder). Traten postoperativ neue Lähmungen der durch den N. laryngeus recurrens innervierten Muskeln auf, so wurden diese als OP-Komplikationen gewertet.

### **5.3.8. Tod**

Kam es während einer Intervention zu einem Todesfall oder starb ein Patient innerhalb des follow-ups aufgrund eines Ereignisses, welches kausal mit den Karotiden bzw. den Eingriffen an den Karotiden in Zusammenhang gebracht werden konnte (z.B. ein zum Tode führender Schlaganfall 2 Monate nach CEA), so wurde dieser Todesfall, soweit er uns gemeldet wurde, registriert und mit berücksichtigt.



## **5.4. Demographie**

Sämtliche erfassten und relevanten Daten zur Studie, Demographie und Risikofaktoren sind den Tabellen 2 und 3 auf den folgenden Seiten zu entnehmen. Hierzu einige Erläuterungen:

- Da CEA und CAS nicht zur gleichen Zeit an den Patienten durchgeführt wurden, wird das Alter zum jeweiligen Zeitpunkt der Behandlung angegeben.
- Bei „Reihenfolge der Interventionen“ wurde ermittelt, ob die Patienten auf der zuerst zu behandelnden Seite eine CEA oder CAS bekommen haben.

Patientenzahl (n)	75
Geschlecht	
männlich (%)	57 (76)
weiblich (%)	18 (24)
Durchschnittsalter	
bei erster Intervention (Jahre)	65 (Range: 46 - 87)
bei zweiter Intervention (Jahre)	69 (Range: 47 - 90)
Reihenfolge der Interventionen	
zuerst CEA, dann CAS (%)	53 (71)
zuerst CAS, dann CEA (%)	22 (29)
Durchschnittliche Zeit zwischen den Interventionen (Monate)	55 (Range: 1 - 219)
Durchschnittlicher Stenosegrad vor der jeweiligen Intervention	
CEA-Seite (%)	84 (Range: 70 - 100)
CAS-Seite (%)	86 (Range: 74 - 95)
Anteil symptomatischer Patienten vor der jeweiligen Intervention	
CEA-Seite (%)	25 (33)
davon Amaurosis fugax (%)	4 (16)
davon TIA (%)	19 (76)
davon Schlaganfall (%)	2 (8)
CAS-Seite (%)	22 (29)
davon Amaurosis fugax (%)	6 (27)
davon TIA (%)	14 (64)
davon Schlaganfall (%)	2 (9)
Durchschnittliches follow-up nach Versorgung mit	
CEA (Monate)	77 (Range: 1 - 228)
CAS (Monate)	32 (Range: 1 - 84)
CEA und CAS (Monate)	27 (Range: 1 - 84)

**Tab. 2: Allgemeine Daten zur Studie**

Risikofaktor	Patientenzahl (%)
Hypertonie	56 (75)
Diabetes mellitus	17 (23)
Koronare Herzkrankheit	20 (27)
Hyperlipidämie	32 (43)
Nikotinabusus	27 (36)
pAVK	14 (19)
Herzrhythmusstörung	9 (12)
Angeborener Herzfehler	2 (3)
Früherer Herzinfarkt	5 (7)
Früherer Schlaganfall	3 (4)

**Tab. 3: Relevante Risikofaktoren der Patienten**

Indikation	CEA Patientenzahl (%)	CAS Patientenzahl (%)
Restenose nach CEA	0 (0)	6 (8)
Restenose nach CAS	5 (7)	0 (0)
Intrakranielle ACI-Stenose	0 (0)	23 (31)
Postbestrahlungstherapie	0 (0)	6 (8)
Neck dissection	0 (0)	5 (7)
Starke Verkalkung	40 (53)	0 (0)
Narkoserisiko	0 (0)	13 (17)
Früherer Herzinfarkt	5 (7)	0 (0)
Früherer Schlaganfall	3 (4)	0 (0)
Sonstiges	22 (29)	22 (29)

**Tab. 4: Indikationen für CEA und CAS**

## **5.5. Operationstechniken**

### **5.5.1. Gemeinsames Vorgehen bei CEA / TEA und EEA**

Es existieren verschiedene offen-chirurgische Möglichkeiten, eine Gefäßverengung der Halsschlagader zu behandeln. Zwei etablierte Methoden sind erstens die CEA (Carotisendarteriektomie) bzw. die TEA (Thrombendarteriektomie) und zweitens die EEA (Eversionsendarteriektomie). CEA und TEA beschreiben das gleiche operative Verfahren. Das „T“ in TEA bedeutet lediglich, dass sich in dem Gefäß bereits ein Thrombus gebildet hat, welcher entfernt werden muss. Der Einfachheit halber wird zukünftig immer nur von „CEA“ gesprochen. Folgend wird das gemeinsame Vorgehen beider Verfahren, CEA und EEA, beschrieben.

Für die Operation wird der Patient in Rückenlage mit leicht rekliniertem Kopf, der zur Gegenseite gedreht ist, gelagert. Die Operation wird in aller Regel - vor allem beim akuten Verschluss zur kontrollierten Oxygenierung - in Intubationsnarkose vorgenommen. Mit einem longitudinalen Schnitt entlang der vorderen Grenze des M. sternocleidomastoideus wird das Operationsfeld eröffnet. Nach Durchschneiden des Platysmas wird die V. jugularis mobilisiert, um die V. facialis zu identifizieren und zu durchtrennen. Nun kann die V. jugularis interna gelöst und nach lateral gelegt werden, sodass man eine gute Sicht auf die Karotisbifurkation erhält. Besonders zu achten ist dabei auf den Verlauf des N. vagus und N. hypoglossus, da hier oft anatomische Anomalien bestehen. Läsionen dieser Nerven wären fatal. Es folgt die Präparation und Umschlingung der ACC (A. carotis communis) sowie die Freilegung von ACI (A. carotis interna) und ACE (A. carotis externa). Bei der Freipräparation ist es sehr wichtig, dass die Gefäße so wenig wie möglich manipuliert werden („no touch isolation“). Jede Manipulation könnte das Entstehen von Embolisationen bewirken. Eben aus diesem Grund werden nun 5000 IE Heparin i.v. verabreicht - erst dann werden die Arterien abgeklemmt und gegebenenfalls noch ein Shunt angelegt (siehe Abbildung 4). Nun kann die eigentliche Arteriotomie der ACI beginnen. Nach Eröffnen der A. carotis ist das thrombotische Material sichtbar und kann schließlich entfernt werden. Die Gefäße werden im Anschluss wieder verschlossen. Um den Erfolg der Operation, mit anderen Worten die Durchgängigkeit des Gefäßes, zu überprüfen, wird zum Schluss noch eine Doppler-Sonographie (siehe Abbildung 5) durchgeführt (28).



**Abbildung 4: Platzierung eines intraluminalen Shunts während Endarteriektomie (28)**



**Abbildung 5: Intraoperative Doppler-/ Ultraschall-Kontrolle (28)**

### **5.5.2. CEA bzw. TEA**

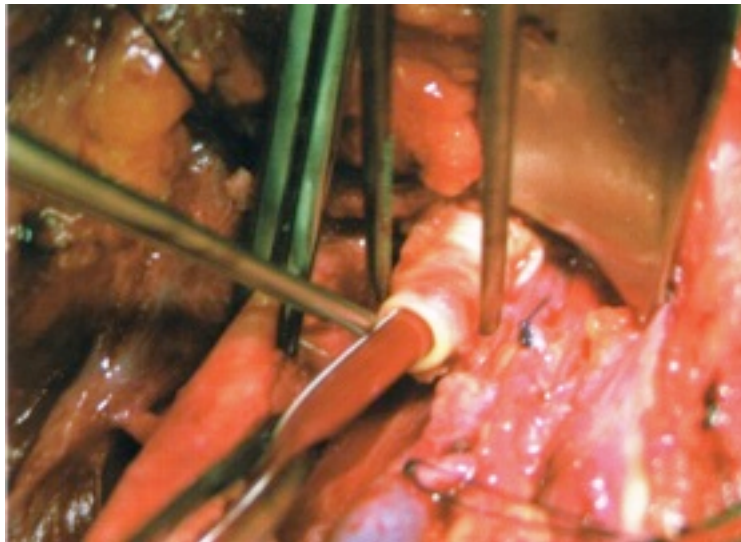
Diese Methode ist die älteste und man kann sie als den Klassiker unter den Operationsarten der Karotis-Stenose bezeichnen. Bereits 1954 wurde vom Chirurgen Felix Eastcott eine Thrombendarteriektomie der Karotis am St. Mary's Hospital, London, durchgeführt (16). Bei der Thrombendarteriektomie wird die Halsschlagader, beginnend in der A. carotis communis, longitudinal aufgeschnitten. Der Schnitt wird nach kranial in die A. carotis interna hinein und bis oberhalb der Stenose geführt. Wichtig ist dabei, dass der Operateur die gesamte Strecke der Stenose darstellt, damit kein stenosierendes Material zurückbleibt. Gegebenenfalls muss der Schnitt deswegen nachträglich verlängert werden. Nun wird mit einem Spatel die Gefäßinnenschicht, die den Plaque oder die Thromben trägt, von der restlichen, gesunden Wand abgetrennt. So wird der komplette Verengungsbezirk sprichwörtlich abgekratzt. Eben diesen Vorgang bezeichnet man als „Thrombendarteriektomie“ (TEA). Anschließend wird die Karotis wieder verschlossen. Um einer Restenose vorzubeugen, wird nicht einfach genäht, sondern der Defekt mit Hilfe eines Patches (bestehend aus einer Vene oder häufiger aus Kunststoff) verschlossen. Als besonders sicher in Hinsicht auf spätere Restenose hat sich hierbei der Dacron-Patch herausgestellt (28, 49).

### **5.5.3. EEA**

Eine sehr elegante Methode ist die Eversionsendarteriektomie, zuerst 1959 durch De Bakey beschrieben (12). Bei der EEA wird die A. carotis interna in der Karotisgabel komplett abgetrennt. Anschließend wird mit einem Spatel der stenosierende Kalkzylinder ausgehült und die Karotiswand über eben diesen Zylinder gestülpt, *evertiert*, sozusagen auf links gekrempelt. Nach Entfernung des Kalkzylinders wird die Karotis einfach wieder auf rechts gezogen und an ihren Ursprungsort End-zu-End angenäht. Ein zusätzlicher Patch und somit Fremdmaterial ist nicht nötig (28).



**Abbildung 6: Komplette Durchtrennung der ACI während EEA (28)**



**Abbildung 7: Eversion der ACI über den intraluminalen Shunt (28)**

#### **5.5.4. CEA versus EEA**

Welches offen-chirurgische Verfahren nun das bessere ist, sollte 1997 die EVEREST-Studie („Eversion Carotid Endarterectomy vs. Standard Trial“) klären (9). 675 therapiebedürftige ACI-Stenose-Patienten erhielten die Standard Endarteriektomie, sprich CEA. 678 Patienten wurden mittels Eversions-Endarteriektomie versorgt. Primäre Endpunkte waren Restenose-, Schlaganfall- und Todesrate. Außerdem wurden das Auftreten von TIA, Myokardinfarkten, Hirnnervenläsionen und Hämatomen miteinander verglichen. 30 Tage nach dem Eingriff zeigten sich in keinem der Vergleiche signifikante Unterschiede. Dieses Ergebnis wurde in den letzten Jahren durch diverse Studien bestätigt (7, 8, 59). Auch beim langfristigen Überleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich die Restenose-Rate war bei CEA gegenüber EEA leicht erhöht. Dies war jedoch nur der Fall, wenn die CEA ohne Patch durchgeführt wurde, was heute kaum mehr der Praxis entspricht (11).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass offensichtlich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Patienten-Outcome zwischen beiden OP-Methoden besteht. Dies haben etliche Studien zeigen können. Die Wahl des Verfahrens ist somit dem Operateur frei überlassen, ganz nach seinen Erfahrungen und Vorlieben.

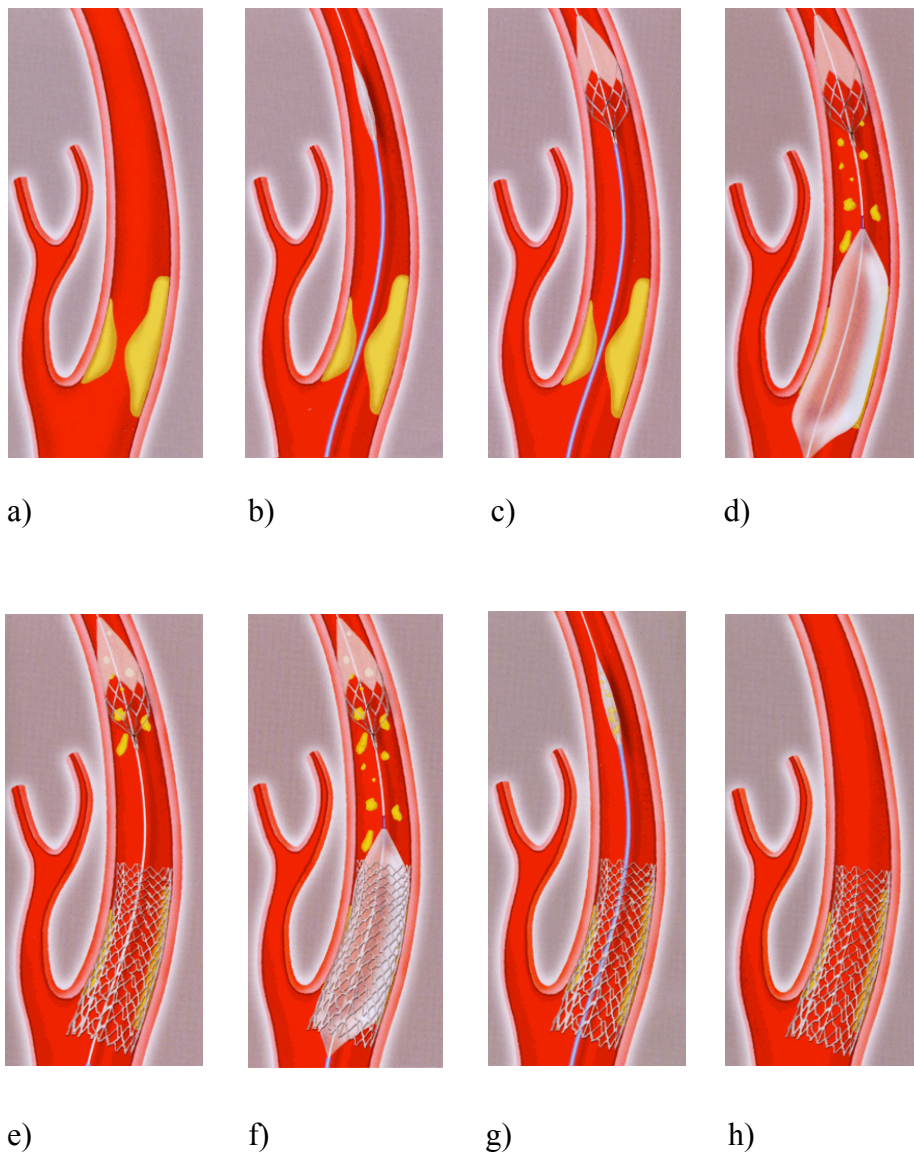
Da bei den offen-chirurgischen Verfahren keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, steht die CEA in dieser vorliegenden Arbeit stellvertretend auch für die anderen chirurgischen Verfahren. Für diese Arbeit relevant ist nicht der Vergleich der einzelnen offen-chirurgischen Methoden, sondern der Vergleich zwischen offen-chirurgischem und endovaskulärem Verfahren, nämlich CEA und CAS.



### **5.5.5. CAS**

Carotid artery stenting, zuerst 1994 durchgeführt, ist das jüngste Verfahren in der Reihe von Möglichkeiten der Karotis-Stenose-Versorgung (61). CAS beschreibt, im Gegensatz zu den vorherigen erklärten Versorgungsmethoden, kein offen-chirurgisches, sondern ein minimal-invasives, endovaskuläres Verfahren, welches für gewöhnlich von Gefäßchirurgen, Neurochirurgen und Neurologen mit einer Zusatzausbildung in interventioneller Radiologie durchgeführt wird. Mindestens 5 Tage vor dem Eingriff werden die Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern (75 mg Clopidogrel sowie zwischen 75 und 325 mg Aspirin täglich) auf die Intervention vorbereitet. Wurde zuvor kein Clopidogrel eingenommen, so kann man dies durch eine 300 mg loading dose Clopidogrel ausgleichen. Bei Clopidogrel-Unverträglichkeit kann man alternativ auf Ticlopidin umstellen. Periinterventionell werden typischerweise 100 mg / kg Heparin gegeben, sodass der Patient voll antikoaguliert ist. Die Carotis-Stent-PTA wird unter Filterprotektion (CPD) durchgeführt. Ausnahmen ergeben sich lediglich aus einer ungünstigen Angioanatomie mit ausgeprägten Coiling des extrakraniellen Segmentes der ACI. In diesen Fällen wird auf eine Filterprotektion verzichtet. Der Patient wird in Rückenlage positioniert - während des gesamten Eingriffs wird er lediglich leicht sediert, statt Vollnarkose wendet man Lokalanästhesie an. Der eigentliche Eingriff wird in der Regel folgendermaßen durchgeführt: Zunächst erfolgt die Desinfektion und das sterile Abdecken der jeweiligen Leiste, anschließend eine inguinale Infiltration mit 1%-iger Xylocain-Lösung. Danach Punktion der A. femoralis communis in Höhe des Leistenbandes und Vorbringen einer 6F-Kathetereinführschleuse, 90 cm lang, bis in das bifurkationsnahe Segment der A. carotis communis der betroffenen Seite. Es folgt die angiographische Darstellung der Karotisgabel in zwei Ebenen sowie die Darstellung der intrakraniellen Gefäßsegmente der ACI. Das stenosierte ACI-Segment wird zunächst mittels Filterdraht sondiert, anschließend wird der Filter kranial der Stenose platziert. Bei hochgradigen Stenosen (über 80%), wie sie in unserem Kollektiv hauptsächlich vorkamen, dosierte Vordilatation des stenosierten Gefäßsegmentes mittels 3 mm-Ballonkatheter, 2 cm lang, unter Filterprotektion. Nun folgt die eigentliche Applikation des Stents. Der Stent wird um 1 mm überdimensioniert, das periphere Stentende liegt 0,5 - 1 cm kranial des Endes der Karotisstenose, das zentrale Ende des Stents reicht in der Regel bis in die A. carotis communis. Um eine möglichst gute Adaptierung des Stents an die Gefäßwand zu erreichen, können konische Stentmodelle verwendet werden. Es folgt die Dilatation des Stents mittels um 1 mm unterdosierten Ballonkatheter. Die Dilatation sollte dabei

stets dosiert erfolgen, eine Überdilatation ist in jedem Fall zu vermeiden. Da es während des Dilatationsvorgangs zu vasovagalen Reaktionen kommen kann, wird eine Ampulle Atropin aufgezogen und an einer gut funktionierenden peripheren Leitung angesetzt (kubitaler Venenzugang). Bei Absinken der Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute wird die halbe Ampulle Atropin verabreicht. Die weitere Medikation erfolgt nach dem klinischen Verlauf. Der letzte Schritt des Eingriffs ist die Kontrollangiographie. Dabei wird die Karotisbifurkation in zwei Ebenen dargestellt, ebenso die intrakraniellen Segmente der ACI der betroffenen Seite. Nach dem Eingriff wird der Patient für 12-24h überwacht. Postinterventionell soll der Patient für mindestens einen Monat täglich 75 mg Clopidogrel sowie ein Leben lang zwischen 75 und 325 mg Aspirin täglich einnehmen (27).



**Abbildung 8 a-h: Vorgehensweise bei CAS mit distalen CPD (58)**

## **5.6. Stents**

### **5.6.1. Allgemeines über Stents**

Auf dem deutschen Markt sind eine Vielzahl verschiedener Stent-Modelle verfügbar. Seit der Einführung der neuen CAS-Technik wurden diese stetig verbessert und auch in Zukunft werden die Herstellerfirmen weiter an dem „perfekten Stent“ arbeiten. Autoren haben bereits die Hypothese aufgestellt, dass das Outcome mit dem jeweils verwendeten Stent korreliert. Dies konnte bisher jedoch nicht bestätigt werden (52). Was unterscheidet nun die verschiedenen Stents? In erster Linie das Stent-Design und die Art der Applikation mit dem CPD (carotid protection device).

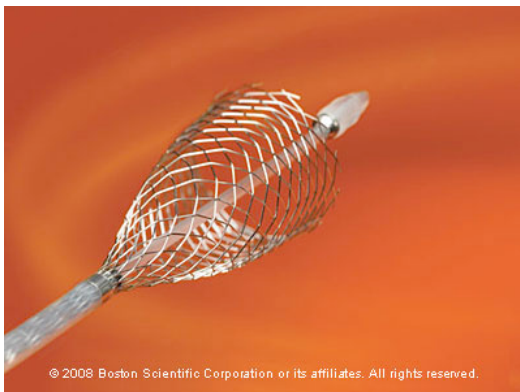
Beim Design unterscheidet man zwei Haupttypen: geschlossenes und offenes Zell-Design. Das geschlossene Design mag das Vordringen von Plaque durch die Stent-Streben besser verhindern können und wird deshalb gerne bei Patienten mit hohem Embolisationspotential benutzt. Aufgrund der Steifigkeit ist eine gerade Gefäßanatomie jedoch Voraussetzung. Das offene Zell-Design verspricht hingegen eine höhere Flexibilität, sodass diese Stents auch bei schwieriger Anatomie benutzt werden können.

Moderne Stents werden heutzutage mit einem sogenannten CPD, einer Vorrichtung, die vor zerebralen Embolisationen während des Eingriffs schützen soll, versehen. Auch wenn bislang keine randomisierten Studien die Vorteile eines Stents mit CPD gegenüber eines Stents ohne CPD herausstellen konnten, empfehlen Leitlinien deren Anwendung (34). Bei den CPDs unterscheidet man die distalen Systeme, welche hinter der Stenose liegen, von den proximalen Systemen, die vor der Stenose platziert werden. Bei den distalen Systemen wird entweder ein Ballon oder ein Filter distal der Stenose platziert. Bei Anwendung des Ballons wird der Blutfluss im Gefäß komplett unterbrochen. Das Blut wird nun entweder umgeleitet (in die ACE) oder stagniert als Blutsäule in der ACI. Diese wird nach dem Eingriff zusammen mit dem Debris abgesaugt. Im Gegensatz hierzu lassen die Filter den Blutfluss durch das Gefäß weiterhin zu. Plaque-Partikel werden hingegen durch die Filtermembran zurückgehalten. Die Porengröße variiert hierbei zwischen 36 und 150 µm. Proximale Schutzsysteme gehen einen anderen Weg: Sie werden in Form eines Ballons vor der Stenose platziert, sodass das Blut gar nichts erst mit dem Plaque-Material in Berührung kommt. Dies könnte ein entscheidender Vorteil gegenüber distalen CPDs sein. In einem ex-vivo Versuch

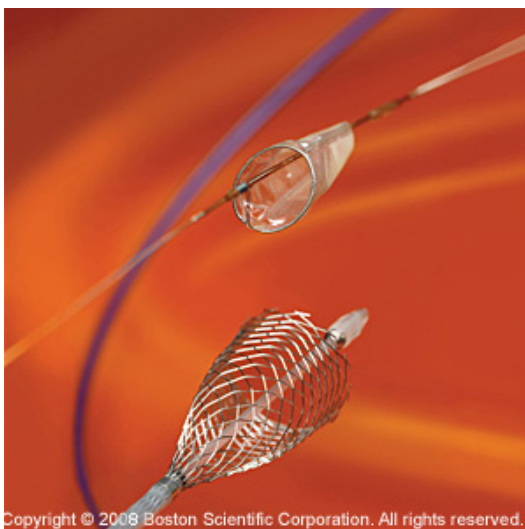
zeigte sich, dass alleine 15% der während einer CAS-Intervention gelösten Partikel nur durch das Vorbeischieben des distalen CPDs an der Stenosestelle entstehen (27, 46).

### **5.6.2. Verwendete Stents**

Die Verwendung eines bestimmten Stents war keine Voraussetzung für unsere Studie. Alle Patienten wurden zu jeder Zeit mit dem nach Einschätzung des Operateurs für ihre individuelle Situation am besten passenden Stent versorgt. Dennoch kann man sagen, dass ein Großteil den „WALLSTENT®“ der Firma „Boston Scientific“ erhielten. Dies ist ein Stent mit geschlossenem Zell-Design und distalen Filter. Er ist laut Boston Scientific zurzeit der einzige Stent mit Indikation für Hochrisikopatienten, die unter bilateraler Karotisstenose leiden (6).



**Abbildung 9: WALLSTENT® (6)**



**Abbildung 10: WALLSTENT® mit distalen CPD FilterWire EZ™ (6)**

## **5.7. Nachuntersuchung**

Jeder Patient wurde fachneurologisch und duplexsonographisch vor seiner Krankenhausentlassung nachuntersucht. Nach der Entlassung wurden die Patienten zunächst nach einem Monat, anschließend alle 6 Monate nachuntersucht. Nach 2 Jahren erfolgten jährliche klinische und duplexsonographische Kontrollen. Traten zwischenzeitlich neurologische Symptome auf, so wurde von diesem Zeitplan abgewichen und eine CT-Angiographie veranlasst.

## **5.8. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software „SPSS Statistics 20.0“ der Firma IBM (USA). Die Überlebensanalysen für „Freedom\_of\_Restenose“ und „Freedom\_of\_Schlaganfall“ wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Daten wurden zensiert, da die Patienten nicht alle gleich lang beobachtet werden konnten. Ergebnisse wurden zudem um Mittelwert und / oder Median ergänzt und mit Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall präsentiert. Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen. Die Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht ausdrücklich anders beschrieben, immer auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten.

## **6. Ergebnisse**

### **6.1. CEA und CAS im Vergleich bezüglich verschiedener Komplikationen**

Der Analyse für Restenose, Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod folgt der Punkt „Weitere Komplikationen“. Hier werden zusätzlich TIA, Amaurosis fugax sowie die Rekurrensparese berücksichtigt.

#### **6.1.1. Restenose**

Von den 75 Patienten kam es bei insgesamt 6 Patienten innerhalb von 7 Jahren nach dem Eingriff auf der mit CEA versorgten Seite zu einer Restenose. Dies entspricht einer Restenoserate von 8%. Die Restenosen traten nach 2, 9 und 12 Monaten sowie nach 2, 4 und 7 Jahren auf. Von den 6 Restenosen waren 2 (33,3%) symptomatisch. Von diesen wiederum trat eine (50%) in Kombination mit einer TIA und eine (50%) in Kombination mit einem Schlaganfall auf. In der Statistik wird die TIA in „6.1.4.“ und der Schlaganfall in „6.1.2.“ berücksichtigt. Die restlichen 4 Patienten (66,7%) blieben asymptomatisch. 4 der 6 Restenosen (66,7%) waren höchstgradige Stenosen und wurden aufgrund dessen versorgt. Eine (25%) wurde erneut offen-chirurgisch mit einer CEA behandelt, bei dreien (75%) führte man nun eine CAS durch. Die übrigen 2 Restenosen (33,3%) waren mittelgradig stenosierte und wurden im weiteren Verlauf engmaschig kontrolliert.

Auf der CAS-Seite kam es bei insgesamt 5 Patienten zu einer Restenose, was einer Restenoserate von 6,7% entspricht. Die Restenosen traten zweimal 3 Monate und je einmal 5, 11 und 18 Monate nach dem Eingriff auf. Von den 5 Restenosen waren alle asymptomatisch. 3 von ihnen (60%) wiesen höchstgradige Stenosen auf und wurden aufgrund dessen mit einem neuen Stent versorgt. Die übrigen 2 Restenosen (40%) waren mittelgradig stenosierte und wurden im weiteren Verlauf engmaschig kontrolliert.

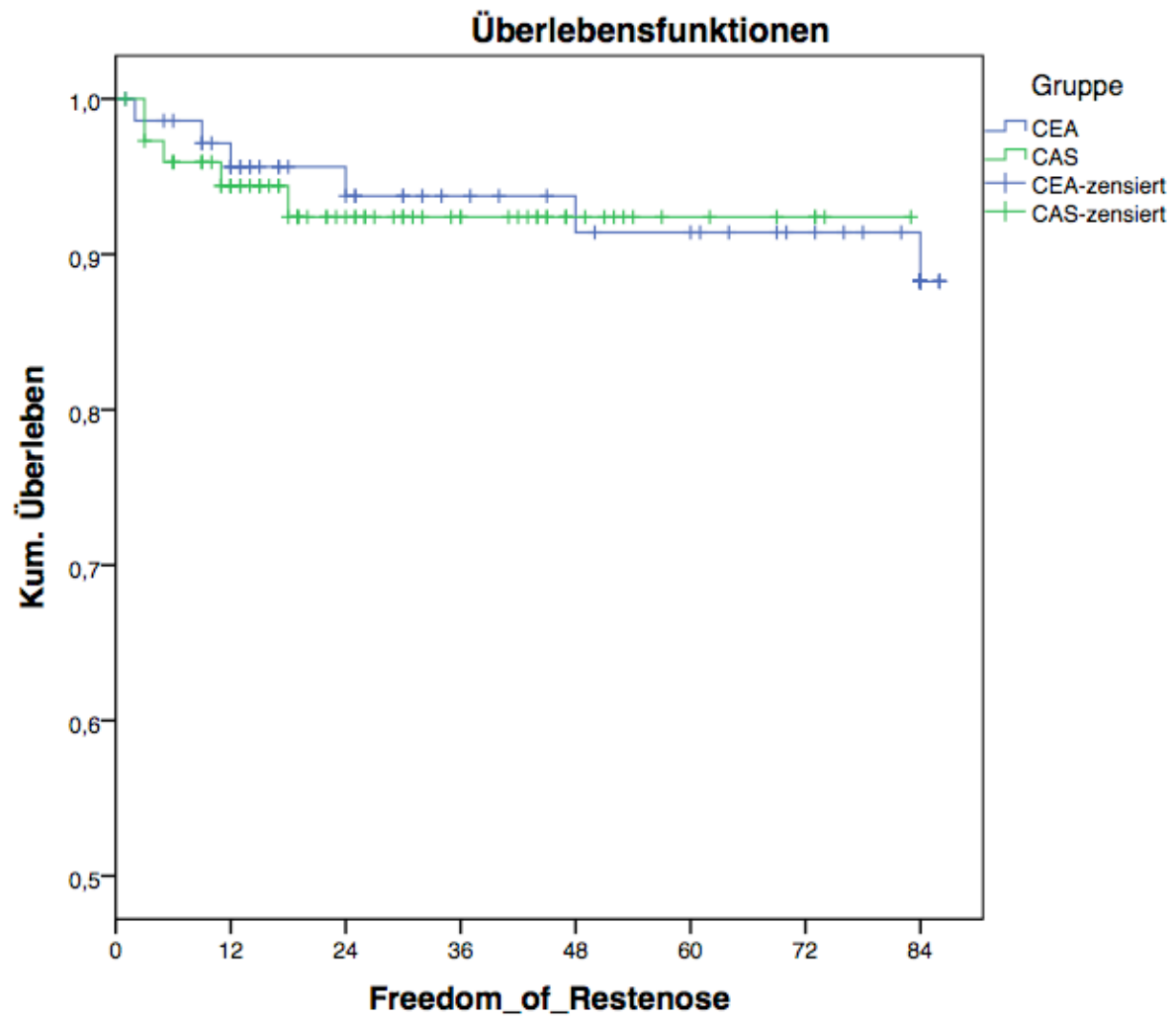
Der Mittelwert für die Überlebenszeit (= Zeit ohne Restenose) beträgt für CEA 80,5 Monate mit einem Standardfehler  $r = 2,4$  und einem 95%-Konfidenzintervall CI:[75,8; 85,1]. Der entsprechende Median beträgt 84 Monate. 91,7% der Fälle sind zensiert.

Der Mittelwert für die Überlebenszeit für CAS beträgt 77,4 Monate mit  $r = 2,4$  und CI:[72,6; 82,1]. Der entsprechende Median liegt bei 72 Monaten. 93,3% der Fälle sind zensiert.

Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen. Der p-Wert beträgt 0,82.

		Restenose „ja“	Restenose „nein“	Gesamt
CEA-Seite	Anzahl	6	69	75
	%	8,0%	92,0%	100%
	Stenosegrad	75,7% (Range: 50 - 93%)		
	Therapie: CEA	1 (17%)		
	CAS	3 (50%)		
	keine	2 (33%)		
CAS-Seite	Anzahl	5	70	75
	%	6,7%	93,3%	100%
	Stenosegrad	76,4% (Range: 60 - 92%)		
	Therapie: CEA	0 (0%)		
	CAS	3 (60%)		
	keine	2 (40%)		
Gesamt	Anzahl	11	139	150
	%	7,3%	92,7%	100%
	Stenosegrad	76,1% (Range: 50 - 93%)		
	Therapie: CEA	1 (9%)		
	CAS	6 (55%)		
	keine	4 (36%)		

**Tab. 5: Übersicht „Restenose“**



**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve „Freedom\_of\_Restenose“**

Im Anhang befindet sich die zugehörige Sterbetafel.



### **6.1.2. Schlaganfall**

Von den 75 Patienten kam es bei insgesamt 3 Patienten innerhalb von 7 Jahren nach dem Eingriff zu einem Schlaganfall, welcher mit der durch CEA versorgten Seite assoziiert ist. Dies entspricht einer Schlaganfallrate von 4,0%. Von diesen 3 Schlaganfällen trat einer intraoperativ, einer nach 3 und einer nach 4 Jahren auf. Alle 3 Schlaganfälle traten ipsilateral linkshirig auf und ohne Nachweis einer kardio-embolischen Ursache. Das Risiko innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention einen Schlaganfall zu erleiden beträgt 1,4% mit einem Standardfehler  $r = 0,01$ .

Auf der CAS-Seite kam es in der Folgezeit bei einem Patienten zum Schlaganfall, was einer Schlaganfallrate von 1,3% entspricht. Der Schlaganfall trat am Folgetag der Operation auf, war ipsilateral rechtshirig lokalisiert und hatte keine nachweisbare kardio-embolische Ursache. Das 30-Tage-Risiko nach der Intervention einen Schlaganfall zu erleiden beträgt ebenfalls 1,4% mit  $r = 0,01$ .

Der Mittelwert für die Überlebenszeit (= Zeit ohne Schlaganfall) beträgt für CEA 82,7 Monate mit einem Standardfehler  $r = 1,9$  und einem 95%-Konfidenzintervall CI:[79,1; 86,4]. Der entsprechende Median beträgt 84 Monate. 95,8% der Fälle sind zensiert.

Der Mittelwert für die Überlebenszeit für CAS beträgt 81,9 Monate mit  $r = 1,1$  und CI:[79,7; 84,0]. Der entsprechende Median liegt bei 72 Monaten. 98,7% der Fälle sind zensiert.

Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht feststellen. Der p-Wert beträgt 0,51.

		Schlaganfall „ja“	Schlaganfall „nein“	Gesamt
CEA-Seite	Anzahl %	3 4,0%	72 96,0%	75 100%
CAS-Seite	Anzahl %	1 1,3%	74 98,7%	75 100%
Gesamt	Anzahl %	4 2,7%	146 97,3%	150 100%

Tab. 6: Übersicht „Schlaganfall“

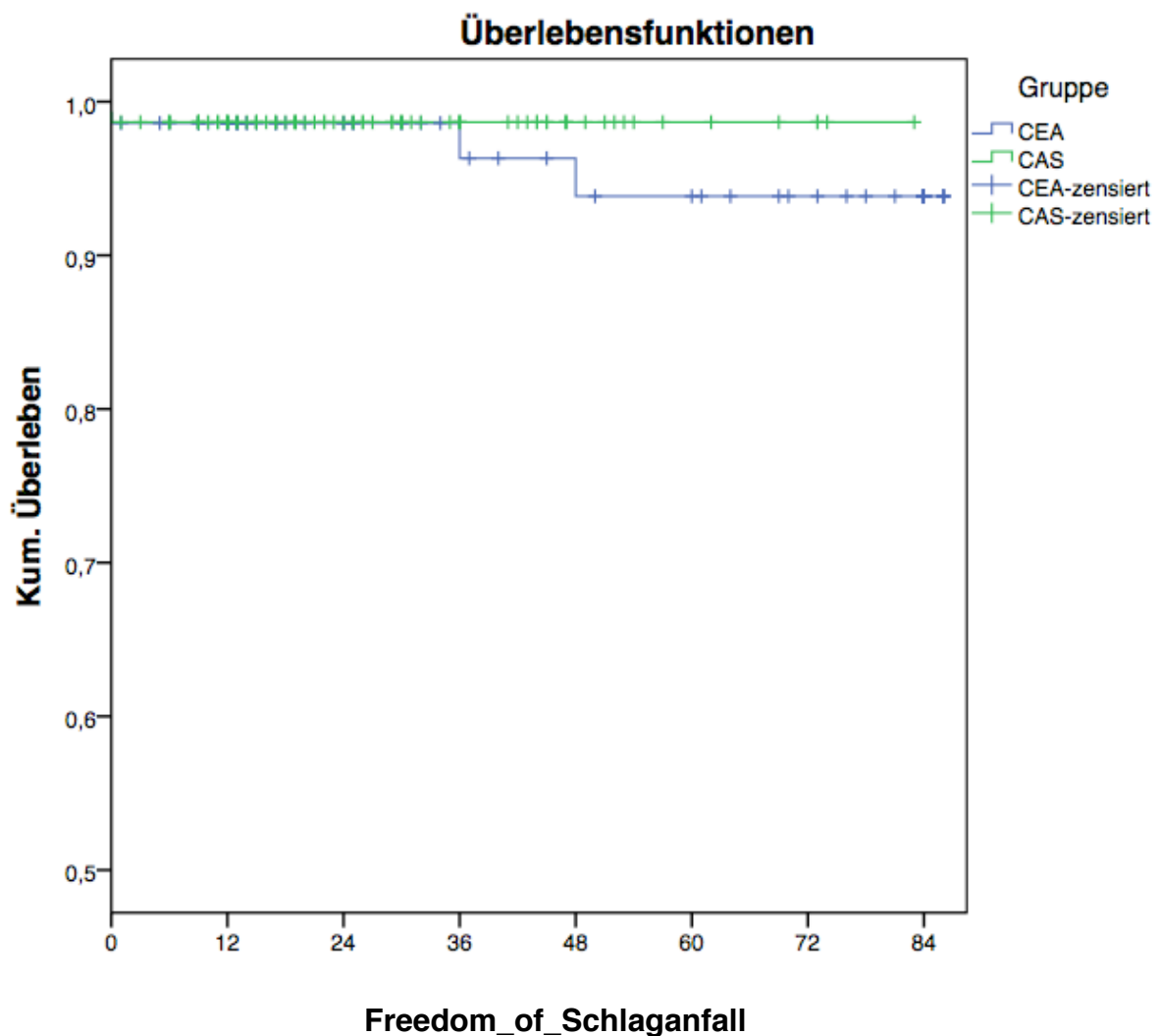


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve „Freedom\_of\_Schlaganfall“

Im Anhang befindet sich die zugehörige Sterbetafel.

### **6.1.3. Herzinfarkt und Tod**

Bei keinem unserer Patienten trat postinterventionell ein Herzinfarkt auf. Weder nach CEA noch nach CAS. Ebenfalls kam es zu keinerlei Todesfällen.

### **6.1.4. Weitere Komplikationen**

Bei CEA traten neben den 3 zuvor erwähnten Schlaganfällen (3,9%) und 6 Restenosen (7,8%) innerhalb von 7 Jahren nach der Intervention außerdem noch eine TIA (1,3%) sowie eine Rekurrensparese (1,3%) auf. Die TIA trat 2 Monate nach der OP in Kombination mit einer Restenose auf, die Rekurrensparese wurde unmittelbar durch die OP verursacht.

Bei CAS kam es neben einem Schlaganfall (1,3%) und 5 Restenosen (6,6%) noch zu einer TIA (1,3%) und einmal zum Auftreten einer Amaurosis fugax (1,3%). Zur TIA kam es intraoperativ, zur Amaurosis fugax nach 2,5 Jahren.

## **6.2. Kernaussagen und klinische Relevanz**

Anhand der durchgeführten Analyse ist festzustellen, dass wir bei Patienten mit bilateraler ACI-Stenose, die auf der einen Seite mit CEA und auf der anderen Seite mit CAS versorgt wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren im Hinblick auf die untersuchten Parameter ermitteln konnten. Dennoch lässt sich eine Tendenz erkennen und diese fällt zugunsten von CAS aus. Die häufigste Komplikation „Restenose“ trat auf der CEA-Seite einmal mehr auf (1,3% Unterschied) als auf der CAS-Seite. Die zweithäufigste Komplikation „Schlaganfall“ trat auf der CEA-assoziierten Seite zweimal öfter auf (2,7% Unterschied) als auf der CAS-Seite. Zusätzlich trat nach einer CEA eine Rekurrensparese auf. Für die TIA zeigen die Daten einheitliche Ergebnisse. Die einzige Komplikation, welche nach CAS und nicht nach CEA aufgetreten ist, war eine Amaurosis fugax. Zu Myokardinfarkten und Todesfällen kam es während der Beobachtungszeit weder nach CEA noch nach CAS.

Inwieweit unsere Ergebnisse am Ende klinisch relevant und übertragbar sind, lässt sich aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht sicher sagen (siehe auch „7.2. Limitationen der Arbeit“). Aus diesem Grund bleibt es uns ebenso verwehrt, eine Therapieempfehlung für das Stenting bzw. das offen-chirurgische Vorgehen bei Vorhandensein einer ACI-Stenose auszusprechen. Sehr wohl können wir jedoch sagen, dass anhand unserer Daten beide Verfahren sehr geringe Komplikationsraten aufweisen. Mögliche Vorteile des einen oder des anderen Verfahrens gilt es weiterhin zu beweisen!

## **7. Diskussion**

### **7.1. Vergleich der Studienergebnisse mit dem aktuellen Stand in der Literatur**

Eine Vielzahl an Studien hat in der Vergangenheit versucht die Frage zu klären, ob Patienten mit einer Karotisstenose bevorzugt offen-chirurgisch mittels CEA oder endovaskulär mittels CAS behandelt werden sollten. Die AHA-Guidelines empfehlen bereits den Einsatz von Stents bei besonderen Patienten-Kollektiven (30): Postbestrahlungstherapie, Neck dissection, In-situ Tracheostomie, kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens, Restenose nach Karotisendarteriektomie sowie eine hochsitzende ACI-Stenose stellen Indikationen für das Stenting dar. Ungeklärt bleibt es hingegen, ob das Stenting auch bei anderen Risikopatienten eine sinnvolle Alternative zum offen-chirurgischen Vorgehen darstellt. Die Studienergebnisse hierzu sind nicht eindeutig. In der SPACE-Studie hatten CEA- und CAS-Patienten 30 Tage nach erfolgter Intervention annähernd das gleiche Risiko einen Schlaganfall zu erleiden oder zu versterben (53). Auch nach 2 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (18). Bei der EVA-3S-Studie war die 30-Tage-Schlaganfallrate für die CAS-Gruppe so stark erhöht, dass keine weiteren Patienten mehr eingeschlossen wurden (39). Überraschend: 4 Jahre später konnte kein nennenswerter Unterschied zwischen beiden Gruppen mehr festgestellt werden (40). Die SAPPHIRE-Studie zeigt hingegen, dass Patienten 30 Tage und 1 Jahr nach einem Karotis-Eingriff mit CAS signifikant weniger Schlaganfälle, Myokardinfarkte und Todesfälle zu befürchten haben als mit CEA (60). Nach 3 Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede mehr, jedoch weiterhin einen minimalen Überlebensvorteil bei den CAS-Patienten (21). Die ICSS-Studie zeigt bei einem follow-up von 4 Monaten, dass CAS-Patienten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod haben. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant und die Langzeitresultate sind weiterhin ausstehend (25).

Eine besondere Bedeutung hat die CREST-Studie. Dies liegt nicht nur daran, dass sie die aktuellste Studie ist, sie ist vielmehr auch die größte ihrer Art und bietet differenzierte Analysen für symptomatische und asymptomatische Patienten. So fand CREST u.a. heraus, dass Patienten mit einer symptomatischen ACI-Stenose ein signifikant erhöhtes Risiko haben, periprozedural einen Schlaganfall zu erleiden oder gar zu versterben, wenn sie mit CAS statt CEA versorgt werden - für asymptomatische Stenosen gilt dies hingegen nicht (37).

Die vorliegende Studie geht einen anderen Weg als die genannten und ist unseres Wissens nach die erste ihrer Art. Statt Patienten randomisiert einer CAS- oder CEA-Gruppe zuzuordnen und diese entsprechend entweder mit einem Stent oder offen-chirurgisch zu versorgen, haben wir Patienten eingeschlossen, welche im Laufe ihres Lebens eine Karotis-Stenose beidseits entwickelt haben und zeitlich versetzt jeweils auf der einen Seite interventionell und auf der anderen Seite konventionell operiert wurden. Somit konnten wir an ein und dem selben Patienten das Outcome beider Verfahren retrospektiv untersuchen.

Ein weiterer großer Vorteil unserer Studie ist das Langzeit-follow-up mit 84 Monaten. In den meisten anderen Studien beschränkt sich die Nachuntersuchung auf 30 Tage bis 1 Jahr. Die CREST-Studie stellt mit 4 Jahren follow-up eher die Ausnahme dar. Im Gegensatz dazu können wir mit einem maximalen follow-up von 7 Jahren deutlich bessere Aussagen zu den Langzeitergebnissen nach CEA und CAS treffen.

CREST berichtete, dass das periprozedurale Outcome in beiden Gruppen im Vergleich zu früheren, randomisierten, klinischen Studien das beste je veröffentlichte gewesen sei (37). Diese exzellenten Ergebnisse reflektieren sowohl die stetig zunehmende ärztliche Expertise bei der Behandlung von Karotis-Stenosen als auch den Fortschritt bei der Entwicklung moderner Stents sowie Medikamente (24).

Unsere Studie kann dies nur bestätigen. Die Komplikationsraten nach CEA und CAS sind auch hier sehr gering. Im Gegensatz zu CREST konnten wir jedoch keine Signifikanzen herausstellen. Während CREST bei symptomatischen Patienten nach CAS höhere Todes- und Schlaganfallraten als nach CEA nachweisen konnte, zeigen unsere Ergebnisse leichte Vorteile für CAS. Die Karotisendarteriektomie ist laut unseren Analysen sowohl mit einer etwas höheren Restenose- als auch Schlaganfallrate assoziiert. Außerdem kam es bei einer CEA, bedingt durch die offen-chirurgische Vorgehensweise, zu einer Rekurrensparese - eine Komplikation, die bei endovaskulären Verfahren kaum eine Rolle spielt. Myokardinfarkte oder gar Todesfälle traten bei keinem der Patienten auf. Anzumerken ist jedoch erneut, dass es sich hierbei lediglich um marginale Unterschiede und keinesfalls um Signifikanzen handelt.

## **7.2. Limitationen der Arbeit**

Patienten, die auf einer Seite gestentet und auf der anderen Seite offen-chirurgisch versorgt wurden, sind relativ selten. Im Zeitraum von Anfang 2000 bis Ende 2011 konnten wir von insgesamt 2320 an der Karotisstenose behandelten Patienten lediglich 75 passende Patienten herausfiltern. Aufgrund der mangelnden Fallzahl ist es uns leider nicht möglich gewesen, eine statistisch signifikante Auswertung durchzuführen. Ein wesentlich größeres Kollektiv wäre auch nötig gewesen, um eine differenzierte Auswertung der Komplikationsraten, je nachdem, ob die Patienten symptomatisch oder asymptomatisch waren, zu erfassen.

Fraglich ist zudem, ob der Altersunterschied zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Intervention eine Rolle spielt. Bei einem Großteil der Eingriffe war primär die CEA. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten im Schnitt 4 Jahre jünger als zum Zeitpunkt der CAS, welche meist die zweite Intervention darstellte. Damit einhergehend ist das für CEA durchschnittlich um knapp 4 Jahre längere follow-up. Dies liegt mit Sicherheit auch daran, dass sich das Stenting im Laufe der Jahre erst etablieren musste. Einzige Möglichkeit diese zeitliche Differenz zu eliminieren, wäre ein Kollektiv zu bilden, in dem die Patienten aufgrund zeitgleich vorhandener bilateraler Stenosen auch annähernd zeitgleich auf beiden Seiten versorgt würden, was unter „real life“-Bedingungen nicht möglich ist.

In dieser Arbeit wurde lediglich der Stenosegrad sowie die Symptomatik untersucht. Neuere Studien fanden jedoch heraus, dass die Plaque-Morphologie ganz entscheidend bei der Wahl des Verfahrens sein kann. Liegt beispielsweise ein weicher, atherosklerotischer Plaque vor, so sollte CEA das Mittel der Wahl sein, da weiche Plaques mit einer hohen Inzidenz ischämischer Komplikationen beim CAS assoziiert sind (2). Den Zusammenhang zwischen Plaque-Morphologie, Wahl des Verfahrens und Outcome näher zu untersuchen, war uns aufgrund mangelnder Dokumentation der Plaque-Morphologie nicht möglich und blieb folglich in der Auswertung unberücksichtigt.

### **7.3. Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Outcome nach CEA und CAS. Tendenziell wurden nach CAS im Hinblick auf Restenose- und Schlaganfallrate etwas bessere Ergebnisse erzielt. Insgesamt kann man sagen, dass beide Verfahren während des 7-jährigen follow-ups sehr geringe Komplikationsraten aufweisen.

Weitere „class-1-evidence“ Studien werden benötigt, um Indikationen wie auch Kontraindikationen für das eine und das andere Verfahren zu überprüfen. Gespannt wartet die Fachwelt auch auf die Ergebnisse der aktuell laufenden ACST-2-Studie („Asymptomatic Carotid Surgery Trial“ (50)), SPACE-2 („Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy“ (47)) sowie von ACT-1 („Asymptomatic Carotid Trial“ (36)). Eine mögliche Hilfestellung bei der Entscheidung zwischen CEA und CAS könnte schon bald die genaue Analyse der Plaque-Morphologie sein. Momentan wird in Studien untersucht, welche Technik der Bildgebung und welche Kriterien es uns am besten ermöglichen, Aussagen über die Plaque-Morphologie zu treffen und Entscheidungen über deren Behandlung zu fällen (2, 57, 51). Topakian et al. veröffentlichte kürzlich eine Studie, in welcher er beschreibt, dass man mittels einer simplen Doppler-Ultraschalluntersuchung der ACI das Risiko für einen Schlaganfall stratifizieren und so über die Notwendigkeit der Behandlung entscheiden kann (56).

Von der ständigen Weiterentwicklung bestehender Verfahren wie auch der Neuentwicklung von modernen High-Tech-Stents können die Patienten nur profitieren. Bis die Forschung soweit ist, wird die Entscheidung wohl weiterhin oft aufgrund eines einfachen, wie auch sinnvollen Kriteriums getroffen: der Erfahrung des Chirurgen.



## **8. Literaturverzeichnis**

1. American College of Cardiology. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2010.11.006> (Stand: 20.06.2012)
2. Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, Nakakuki T, Fukuda S, Satoh-Asahara N, Tsukahara T. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;112:15-9
3. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):445-53
4. Bernstein EF. Amaurosis fugax. Springer-Verlag, New York 1987:286
5. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology.* 1986;36:861-863
6. Boston Scientific. [http://www.bostonscientific.com/Device.bscli?page=HCP\\_Overview&navRelId=1000.1003&method=DevDetailHCP&id=10105641&pageDisclaimer=Disclaimer.ProductPage](http://www.bostonscientific.com/Device.bscli?page=HCP_Overview&navRelId=1000.1003&method=DevDetailHCP&id=10105641&pageDisclaimer=Disclaimer.ProductPage) (Stand: 29.03.2012)
7. Cao P, De Rango P, Cieri E, Giordano G (2004) Eversion versus conventional endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 17:236-242
8. Cao P, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG (2000) Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 10.1002/14651858.CD001921
9. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E (1998) A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial. *J Vasc Surg* 27: 595-605

10. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):794-801
11. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP (2007) Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 46:41-48
12. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr (1959) Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg* 149: 690-710
13. De Fabritiis A, Conti E, Coccheri S (2002) Management of patients with carotid stenosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32:381-385
14. Doig D, Brown MM. Carotid stenting versus endarterectomy. *Annu Rev Med*. 2012;63:259-76
15. Dyken M. Stroke risk factors. In: Norris JW, Hachinski VC, eds. *Prevention of stroke*. New York, NY: Springer-Verlag; 191;83-102
16. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954 Nov 13;267(6846):994-6
17. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. 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*. 2009 Jun;40(6):2276-93

18. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):893-902
19. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D (2011) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42:227-276
20. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003 Nov;229(2):340-6
21. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10;358(15):1572-9
22. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter, et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: results of a long-term prospective study. *Brain.* 1987;110(Pt3):777-791
23. HKU Surgery. [http://www3.hku.hk/surgery/images/vdc/carotid\\_ang.jpg](http://www3.hku.hk/surgery/images/vdc/carotid_ang.jpg) (Stand: 08.03.2012)
24. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, Rosenfield K, Goldstein J, Cutlip DE, Morrish W, Lal BK, Sheffet AJ, Tom M, Hughes S, Voeks J, Kathir K, Meschia JF, Hobson RW 2nd, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010 Mar;19(2):153-62
25. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer

- PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. 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*. 2010 Mar 20;375(9719):985-97. Epub 2010 Feb 25. Erratum in: *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):90
26. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000;342:1693-1700
27. Jacobs M. *Best Practice In Vascular Procedures*. EVC-Verlag, Turin 2010:9-20
28. Jacobs M. *Best Practice In Vascular Procedures*. EVC-Verlag, Turin 2010:1-7
29. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8:345–354
30. *Journal of the American College of Cardiology*. <http://jnis.bmj.com/site/about/ECVDES6-Final.pdf> (Stand: 25.06.2012)
31. Krennmair G, Moser G, Pachinger O, Deutsch M. [Peripheral cranial nerve paralysis as a sequela of operations of the carotid artery]. *Wien Klin Wochenschr*. 1995;107(10):309-12
32. Lal BK, Hobson RW, Tofighi B, et al. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg*. 2008;47:63–73
33. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ 3rd, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, Latchaw R, Likosky W, Ogilvy C, Qureshi AI, Summers D, Sung GY, Williams LS, Zorowitz R (2011). Metrics for Measuring Quality of Care in Comprehensive Stroke Centers: Detailed Follow-Up to Brain Attack Coalition Comprehensive Stroke Center Recommendations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: DOI: 10.1161/STR.0b013e318208eb99
34. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4 Suppl): 1-19
35. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233-41

36. Mali WPTM. 2010. Carotid stenting versus surgery of severe carotid artery disease and stroke prevention in asymptomatic patients (ACT-1). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106938> (Stand: 24.04.2012)
37. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S31-4
38. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 24;56(9):683-91
39. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-71
40. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G; EVA-3S investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):885-92
41. McKinsey JF (2008) Symptomatic carotid stenosis: endarterectomy, stenting, or best medical management? *Semin Vasc Surg* 21:108-114
42. Meissner I, Wievers DO, Whisnant JP, et al. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA*. 1987; 258:2704-2707
43. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991 May 25;337(8752):1235-43
44. Mussa FF, Aaronson N, Lamparello PJ, Maldonado TS, Cayne NS, Adelman MA, Riles TS, Rockman CB. Outcome of carotid endarterectomy for acute neurological deficit. *Vasc Endovascular Surg*. 2009 Aug-Sep;43(4):364-9

45. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf) (Stand: 12.04.2012)
46. Ohki T, Roubin GS, Veith FJ, Iyer SS, Brady E. Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An ex vivo analysis. *J Vasc Surg.* 1999 Dec;30(6):1034-44
47. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, Fraedrich G, Jansen O, Mudra H, Mansmann U, Hacke W, Ringleb P; SPACE2-Study Group. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke.* 2009 Aug;4(4):294-9
48. Ricci S, Flamini FO, Celani MG, et al. Prevalence of internal carotid artery stenosis in subjects older than 49 years: a population study. *Cerebrovasc Dis.* 191;1:16-19
49. Roseborough GS, Perler BA (2010) Carotid Artery Disease: Endarterectomy. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg) *Rutherford's Vascular Surgery.* Saunders Elsevier, Philadelphia, Bd 2, 7. Aufl. S 1443-1454
50. Rudarakanchana N, Dialynas M, Halliday A. Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): rationale for a randomised clinical trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Aug;38(2):239-42
51. Saba L, Mallarini G. Carotid plaque enhancement and symptom correlations: an evaluation by using multidetector row CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Nov-Dec;32(10):1919-25
52. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, Macdonald S, Karnel F, Huber K, Minar E. Does carotid stent cell design matter? *Stroke.* 2008 Mar;39(3):905-9
53. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a

- randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47. Erratum in: *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1238
54. Statistisches Bundesamt Deutschland. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004,property=file.pdf> (Stand 07.03.2012)
55. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*. 1999 Jun 26;353(9171):2179-84
56. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS; ACES Investigators. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):751-8
57. van den Bouwhuisen QJ, Vernooij MW, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Witteman JC. Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(2):221-9
58. Vascular. <http://www.vascular.co.nz/Carotid%20endarterectomy,%20TIAs%20and%20strokes.htm> (Stand: 27.03.2012)
59. Wistrand J, Mätzsch T, Gonçalves I, Riva L, Dias NV (2010) Changing from conventional to eversion endarterectomy in carotid artery disease – a safe transition process in the short and long term. *Vasc Endovascular Surg* 44:539- 544
60. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501
61. Yadav JS. Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of the SAPPHERE trial. *Cleve Clin J Med*. 2004 Jan;71 Suppl 1:S45-6

## **9. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Herrn Professor Dr. med. G. Torsello bedanken, der mir das nötige Vertrauen entgegengebracht hat und mich dieses Thema bearbeiten ließ.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. K. Donas aussprechen, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mir stets mit konstruktiven Tipps und Verbesserungsvorschlägen zur Seite stand. Das freundschaftliche Zusammenarbeiten hat mir die Arbeit sehr erleichtert. Vielen Dank auch an Familie Donas für die schönen Treffen.

Bedanken möchte ich mich insbesondere auch bei Frau Dr. rer. medic. N. Osada für die vielen Besprechungen und ihre Geduld. Ohne ihre Hilfe wäre die statistische Auswertung nicht möglich gewesen.

Zuletzt danke ich meiner Familie und der Familie Pottmeyer sowie besonders meiner Frau Mirka Klein-Waldmann für ihr gutes Zuspriechen, das Korrekturlesen und natürlich für all die Unterstützung während der gesamten „Doktorarbeit-Phase“.



## **10. Lebenslauf**

## 11. Anhang

### Sterbetafel zu 6.1.1. „Restenose“

Kontrollgrößen erster Ordnung	Anfangszeit des Intervalls (Monate)	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende	Standardfehler des kumulierten Anteils der Überlebenden am Intervallende
CEA-Seite	0	72	6	,97	,02
	12	64	12	,95	,03
	24	51	7	,93	,03
	36	43	3	,93	,03
	48	40	1	,91	,04
	60	38	5	,91	,04
	72	33	4	,91	,04
	84	29	28	,85	,07
CAS-Seite	0	75	11	,94	,03
	12	60	22	,92	,03
	24	37	13	,92	,03
	36	24	12	,92	,03
	48	12	6	,92	,03
	60	6	2	,92	,03
	72	4	4	,92	,03

### Sterbetafel zu 6.1.2. „Schlaganfall“

Kontrollgrößen erster Ordnung	Anfangszeit des Intervalls (Monate)	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende	Standardfehler des kumulierten Anteils der Überlebenden am Intervallende
CEA-Seite	0	72	6	,99	,01
	12	65	14	,99	,01
	24	51	8	,99	,01
	36	43	3	,96	,03
	48	39	1	,94	,04
	60	37	5	,94	,04
	72	32	4	,94	,04
	84	28	28	,94	,04
CAS-Seite	0	75	12	,99	,01
	12	62	23	,99	,01
	24	39	14	,99	,01
	36	25	13	,99	,01
	48	12	6	,99	,01
	60	6	2	,99	,01
	72	4	4	,99	,01