

DIPLOMARBEIT

Klinische Langzeitergebnisse und Restenoserate nach Stent-PTA bei PatientInnen mit Stenosen der A.carotis interna

eingereicht von

SLADANA PAVLOVIC

Matr. Nr.: 0433209

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

Klinik für Neurologie

Unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med. univ. Kurt Niederkorn

Univ. Prof. DI Dr. Andrea Berghold

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.02.2011

Unterschrift

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich...

...bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. univ. Kurt Niederkorn
für die kompetente Betreuung und kontinuierliche Unterstützung bei meiner Arbeit...

...bei meiner Zweitbetreuerin Frau Univ. Prof. DI Dr. Andrea Berghold
für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung...

...bei Frau BSc Yasaman Saba
für die hervorragende Unterstützung und unermessliche Geduld bei der statistischen
Auswertung. Diese Arbeit war sehr zeitintensiv, dennoch aber auch sehr lehrreich für
mich...

...bei Frau Silvia Zahrnhofer
für die Hilfestellung im Rahmen der Datenrecherche und Bereitstellung zahlreicher
Akten...

...bei meiner Familie, die mich prägte und bedingungslos unterstützte.
Ich danke euch von ganzem Herzen für eure Fürsorge, Motivation und Geduld während
des ganzen Studiums, vor allem aber für eure Liebe HVALA...

...zu guter Letzt bei meinem Mann.
Vielen Dank für deine Liebe, deine Unterstützung, deinen Optimismus und dafür, dass du
nie den Glauben an mich verloren hast...

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die klinischen Langzeitergebnisse in Bezug auf das Auftreten neurologischer Defizite und Rezidivstenosen sowie die Mortalitätsrate nach erfolgter Stent-PTA der A. carotis interna präsentiert werden.

In den letzten Jahren gab es dazu zwar einige Studien, jedoch beschränkten sich diese meist auf einen kurzen Zeitraum und standen stets im Vergleich zur chirurgischen Therapiemethode (TEA). Diese Arbeit setzt den Fokus lediglich auf die perkutane transluminale Stentangioplastie (PTA-Stent) mit einer durchschnittlichen Follow-up Dauer von 3 Jahren.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie erstellt. Diese beinhaltet insgesamt 201 PatientInnen mit symptomatischen (52,9%) und asymptomatischen (47,1%) Stenosen, welche zuvor sonographisch diagnostiziert und im Zeitraum von 2003-2006 mittels Stent-PTA therapiert wurden. Nach Erstellung einer Datenbank, erfolgte die statistische Analyse hinsichtlich des Auftretens von Rezidivstenosen, neurologischer Symptomatik oder eines stenose- bzw. behandlungsassoziierten Exitus letalis.

Ergebnisse: Bei einer durchschnittlichen Follow-up Dauer von 37,1 Monaten (95% CI 33,5-40,7) präsentierten sich 12,4% (25/201) der Studienpopulation mit einer Rezidivstenose. Symptomatische Stenosen zeigten eine Rezidivrate von 14,7% (16/109), asymptomatische Stenosen 9,8% (9/92). Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs lag bei 14,5 Monaten (95% CI 8,3-20,6). In der Nachkontrollzeit manifestierten sich bei 14,9% (30/201) der PatientInnen neurologische Defizite; 3,5% (7/201) erlitten einen Insult (completed stroke). 7 StudienteilnehmerInnen (3,5%) verstarben eines behandlungs-, stenoseassoziierten Todes, 4 PatientInnen davon in der asymptomatischen und 3 in der symptomatischen Gruppe. Bei keinem der Verstorbenen war eine Rezidivstenose zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Nach durchschnittlich 3-jährigem Follow-up konnte zwar kein signifikant höheres Rezidivrisiko für symptomatische Stenosen gezeigt werden, dennoch zeigte sich eine Häufung der Rezidive (92,0%) bei PatientInnen mit hochgradiger Stenosierung (>70% NASCET). Ein Einfluss von Rezidivstenosen auf die Mortalität konnte nicht gezeigt werden, dennoch sollten in Anbetracht rezidivierender Stenosen engmaschige Kontrollen durchgeführt werden.

ABSTRACT

Background: This thesis presents clinical long term results including neurological deficits, recurrent ipsilateral stenosis as well as the mortality rate after PTA-Stent of the ICA during an average follow-up period of 37.1 months (95% CI 33,5-40,7). Since several studies were published but mainly focusing on the short term effects of carotid artery stenting (CAS) and were compared to the carotid endarterectomy method (CEA), this study is exclusively focusing on CAS and demonstrates the long term results mentioned above.

Methods: Between 2003 and 2006, 201 symptomatic (54.2%) and non-symptomatic (45.8%) stenoses were treated with the CAS method and are now assigned to this retrospective trial. After a database was created the statistical analysis referring to neurological deficits, recurrent ipsilateral stenosis and periprocedural or stenosis-associated death was accomplished.

Results: 12.4% (25/201) of the study population presented with an ipsilateral recurrent stenosis of the ICA. Symptomatic stenoses showed recurrent events in 14.7% (16/109) whereas non-symptomatic stenoses were recurrent in 9,8% (9/92). The average period from CAS to a diagnosed recurrent stenosis was 14,5 months (95% CI 8.3-20.6). During follow-up 14.9% (30/201) of this study's population presented with neurological symptoms including those 3.5% (7/201) with completed stroke. 7/201 patients (3.5%; 4 symptomatic and 3 non-symptomatic) died either in the periprocedural period or associated to stenosis during follow-up. None of the decedents presented with recurrent stenosis.

Interpretation: During an average 3 year follow-up the rate of recurrent stenosis was not significantly higher in symptomatic patients. Nevertheless we were able to show an accumulation of recurrent events (92,0%) in subjects with preinterventionally severe stenosis (>70% NASCET). There was no evidence for an impact by recurrent stenoses on the mortality rate, however those patients presenting with recurrent stenosis should be sonographically controlled in short term periods in order to prevent the occurrence of neurological deficits.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	1
1. EINLEITUNG	2
2. STENOSEN DER A. CAROTIS INTERNA	3
2.1 Anatomie	3
2.2 Definition und Einteilung	4
2.2.1 asymptomatische Stenosen	5
2.2.2 symptomatische Stenosen	6
2.3 Pathogenese von ACI Stenosen	7
2.3.1 Atherosklerose	8
2.4 Risikofaktoren	9
2.5 Folgen und Symptomatik	10
2.5.1 Transiente Ischämische Attacke (TIA)	11
2.5.2 Minor stroke	14
2.5.3 Ischämischer Insult	15
2.5.3.1 Definition	15
2.5.3.2 Einteilung und Klinik	15
2.5.3.3 Pathophysiologie des ischämischen Insults	17
3. DIAGNOSTIK VON ACI STENOSEN	18
3.1 Farbcodierte Doppler-Sonographie (Fkds)	18
3.1.1 Intima Media Thickness	18
3.1.2 Plaquemorphologie	19
3.2 MRA	20
3.3 DSA	20
3.4 CTA	21
4. THERAPIE VON ACI STENOSEN	23
4.1 Konservative Therapie	23
4.2 Indikationen zur invasiven Therapie	23
4.2.1 Chirurgische Therapie der ACI Stenose	24
4.2.2 Endoluminale Therapie der ACI Stenose	25
5. STUDIENERGEBNISSE	27
EIGENE STUDIE	29
6. EINLEITUNG	30
7. MATERIAL UND METHODEN	31
7.1 Patientenkollektiv	31
7.1.1 Ein- & Ausschlusskriterien	31
7.2 Eingeschlossenes Patientenkollektiv	32
7.3 Follow-Up	33
7.4 Statistische Analyse	33
7.4.1 Erfassung klinischer Ergebnisse	34
7.4.1.1 Erfassung der Mortalität	34
7.4.1.2 Erfassung der Morbidität	35

8. ERGEBNISSE	37
8.1 Patientenkollektiv	37
8.1.1 Geschlecht	37
8.1.2 Alter	37
8.1.3 Symptomatik	38
8.1.4 Stenosegrad Vor Stenttherapie	39
9.1 Morbidität	40
9.1.1 Technical Failure	40
9.1.2 Rezidivstenose	40
9.1.2.1 Zeit zwischen initialer Therapie und Restenose	41
9.1.2.2 Einfluss des Alters und der Symptomatik auf die Rezidivrate	42
9.1.2.3 Stenosegradabhängige Rezidivrate	42
9.1.2.4 Konsequenz des Rezidivs	43
9.1.3 Klinische Symptomatik	44
9.1.3.1 Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten klinischer Symptome	45
9.1.3.2 Auftreten von Komplikationen	46
9.1.3.3 Einfluss des Rezidivs auf die klinische Symptomatik	46
9.4 Mortalität	46
9.4.1 Verteilung verstorbener PatientInnen in der Studienpopulation	46
9.4.2 Dauer bis zum Todeszeitpunkt	47
9.4.3 Todesursachen in der Gruppe verstorbener PatientInnen	47
9.4.3.1 Behandlungsassoziiert verstorbene PatientInnen	48
9.4.3.2 Im Follow-up stenoseassoziiert verstorbene PatientInnen	48
9.4.3.3 Andere Todesursachen	49
9.4.4 Einflussgrößen auf die behandlungsassoziierte Mortalität	49
9.4.5 Im Kontrollzeitraum stenoseassoziierte Mortalität	50
10. DISKUSSION	51
11. CONCLUSIO	54
LITERATURVERZEICHNIS	55-60
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACI	A.carotis interna
ACC	A.carotis communis
ACE	A.carotis externa
ACM	A.cerebri media
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TIA	Transiente ischämische Attacke
NASCET	North American
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
CAVATAS	Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
CAS	Carotid Artery Stenting
CEA	Carotid Endarterectomy
LDL	Low Density Lipoproteins
TEA	Thrombendarterektomie
AHA	American Heart Association
MR/MRI	Magnetresonanz
CCT	cranial Computertomography
CTA	Computertomographische Angiographie
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit
FKDS	Farbkodierte Doppler Sonographie
DSA	Digitale Substraktionsangiographie
IMT	Intima-Media Thickness
ASS	Acetylsalicylsäure

ALLGEMEINER TEIL

1 EINLEITUNG

Die uns vorliegenden Daten über die Prävalenz hämodynamisch signifikanter ACI-Stenosen (>50%) variieren sowohl mit dem Alter als auch mit anderen Risikofaktoren. Die Mittelwerte liegen bei 1,3 % (Altersgruppe 50–59 Jahre), 5,9 % (Altersgruppe 60–69 Jahre), 6,4 % (Altersgruppe 70–79 Jahre) und 9,5 % (Altersgruppe > 80 Jahre) [1–4]. Zudem lässt sich eine erhöhte Inzidenz- und Prävalenzrate in den Industrieländern feststellen. In ihrer Häufigkeit hinsichtlich des Geschlechts der PatientInnen treten Stenosen bevorzugt bei Männern auf.

Der Schlaganfall liegt nach Herz- und Tumorerkrankungen an dritter Stelle der Mortalitätsstatistik und ist die führende Ursache dauernder Invalidität in westlichen Industrieländern. Ätiologisch stellt der ischämische Infarkt- bedingt durch lokale Durchblutungsstörungen spezifischer Gefäßterritorien des Gehirns- mit 80-85% die häufigste Ursache für einen Insult dar. Gemäß der TOAST-Studie sind kardiale Embolien mit 25,6% der Hauptfaktor für zerebrale Ischämien, gefolgt von Makroangiopathien der großen hirnversorgenden Arterien wie der A. carotis interna (20,9%) und mikroangiopathischen Veränderungen intrazerebraler Gefäße mit lakunären Infarkten (20,5%). Andere, im Vergleich seltene Ursachen für eine zerebrale Ischämie stellen die spontane oder traumatische Dissektion extrakranieller Hirnarterien (1,5%), Gerinnungsstörungen (0,7%), Vaskulitiden (0,3%) und hämatologische Erkrankungen (0,2%) dar. [5,67]

Grau AJ et al. beschreiben zudem die größte Häufigkeit bezüglich der Altersspezifität arteriosklerotisch bedingter zerebraler Ischämien der großen Hirnarterien mit folglichem Insult bei PatientInnen mittleren Alters (45-70 Jahre). Dieses PatientInnenkollektiv zeigte auch ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, sowie die höchste Prävalenz vorausgegangener transientser ischämischer Attacken (TIA), des Nikotinabusus und des täglichen Alkoholkonsums.

Es sei zu konstatieren, dass eine Gefäßstenose nicht immer zum Insult führt und es verschiedene Stadien und Einteilungen gibt, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

2 STENOSEN DER A.CAROTIS INTERNA

2.1 Anatomie

Auf der rechten Körperseite bildet der astlose Truncus brachiocephalicus eine gemeinsame Wurzel für die A. carotis communis dextra und die A. subclavia dextra, während die entsprechenden Gefäße auf der linken Seite unmittelbar aus dem Aortenbogen entspringen. Die A. carotis communis (ACC) teilt sich- etwa auf Höhe des Schilddrüsenknorpels- nach dem astlosen Verlauf in die A. carotis interna (ACI) und A. carotis externa (ACE). Nach der Bifurkation liegt die ACI zunächst mehr lateral, schiebt sich dann medialwärts hinter die ACE.[6] Das sicherste und wichtigste Unterscheidungsmerkmal der beiden großen Halsarterien ist die typische Astfolge der ACE im Trigonum caroticum, während die ACI einen astlosen Verlauf aufweist und in erster Linie das Gehirn und das Auge (A.ophthalmica) versorgt. Im Verlauf der A. carotis interna werden, entsprechend den topographischen Gegebenheiten, folgende vier Abschnitte unterschieden: (Abb.2)

- (1) Pars cervicalis
- (2) Pars petrosa
- (3) Pars cavernosa
- (4) Pars cerebralis

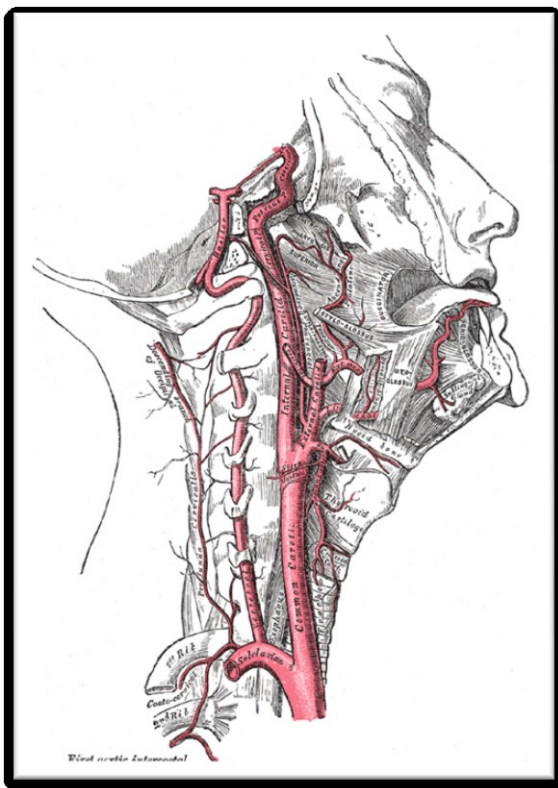


Abb.1 ACI

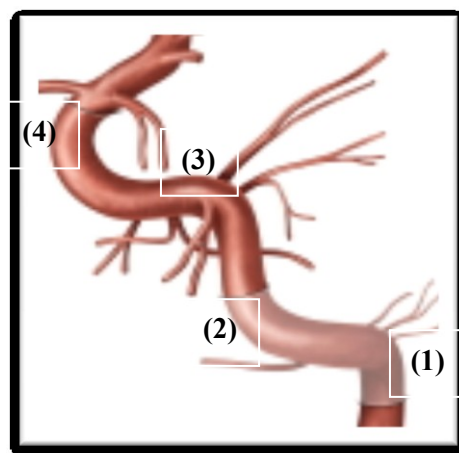


Abb. 2 Abschnitte der ACI

2.2 Definition und Einteilung

Eine Stenose (griechisch: στένωση) beschreibt eine Verengung von Blutgefäßen und anderen Hohlorganen. Ursachen, Symptome, Diagnostik und Therapie variieren je nach Lokalisation und klinischem Befund.

Das Ausmaß der Lumenreduktion wird durch den Stenosegrad angegeben (Tab.1). In der Angiographie wird hierzu der in den einzelnen Projektionen geringste noch durchflossene Durchmesser in der Stenose bestimmt und mit dem Durchmesser der ACI cranial der Stenose verglichen [7]. Dies ist laut NASCET-Kriterien als „distaler Stenosegrad“ definiert und hat sich bei den Publikationen durchgesetzt.

In „erfahrener Hand“ kann der Stenosegrad auch mit der Doppler- oder Duplex-Sonographie zuverlässig bestimmt werden. Zusätzlich ist eine Aussage zur Stenosemorphologie und zur Plaqueoberfläche möglich. Aufgrund der prognostischen Relevanz ist die exakte Quantifizierung des Stenosegrades unter Angabe der angewandten Methode (Ultraschall, Angiographie, Messverfahren) jedoch unverändert das wichtigste Kriterium einer Karotisstenose.

Die im deutschen Sprachraum traditionell etablierte Stadieneinteilung (siehe auch Abb.3) extrakranieller Karotisstenosen unterscheidet asymptotische Stenosen (Stadium I) von symptomatischen Stenosen. Eine reversible Ischämie entspricht dabei dem Stadium II, ein bereits erlittener Schlaganfall dem Stadium IV. Dem Stadium III wird der unmittelbar drohende („crescendo-TIA“ und „stroke in evolution“) und der akute Schlaganfall („completed stroke“) zugeordnet [7].

Lumeneinengung	Stenosegrad
< 50 %	0
50-70 %	1
>70 %	2
100%	3

Tab.1 NASCET-Kriterien

2.2.1 asymptomatische Stenosen

Asymptomatische Stenosen sind sonographisch erudierbare Lumenreduktionen ohne jegliche Krankheitssymptomatik und werden dementsprechend meist als Zufallsbefund z.B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung bzw. durch eine Duplex-Sonographie diagnostiziert. Die Prävalenz asymptomatischer Stenosen nimmt exponentiell mit dem Alter zu und beträgt 0,5% bei unter 60-jährigen und steigt auf 10% bei über 80-jährigen bzw. 25% bis 50% bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit [8, 9]. Eine bis anhin asymptomatische signifikante Karotisstenose birgt ein relativ geringes Schlaganfallrisiko von 2–5% im ersten Jahr mit sich [10].

Prinzipiell möchte man meinen, dass PatientInnen mit asymptomatischen Stenosen die besten Chancen hätten, vor einem drohenden Schlaganfall geschützt zu werden. Daher wurden asymptomatische Stenosen auch lange Zeit bevorzugt chirurgisch therapiert [11]. Studien wie die ACST- und ACAS-Studie belegen aber dass, PatientInnen in der Untergruppe über 80 Jahre konservativ medikamentös behandelt werden sollen, da die kurze durchschnittliche Lebenserwartung nicht ausreicht, um den mittelfristigen Vorteil einer Revaskularisation zu nützen. Bei asymptomatischen Patienten mit stabilen 70–90%-igen Stenosen ist die Indikation zur Revaskularisation zurückhaltend zu stellen. Rasch progrediente, >70%-ige Stenosen zeigen ein Schlaganfallrisiko von 10% pro Jahr – vergleichbar also mit dem Risiko von symptomatischen Patienten. Als Progredienz wird eine Zunahme des Stenosegrades von 20% oder mehr innerhalb von sechs Monaten bezeichnet. Aus klinischer Sicht profitieren daher symptomatische Patienten mit > 70%-igen Stenosen und asymptomatische Patienten mit rasch progredienter Erkrankung (oder sehr hochgradigen > 90%-igen Stenosen) am meisten von einer Revaskularisation [65].

In der neuesten SPACE-Studie kommen Eckstein et al. zu ähnlichen Ergebnissen und berichten von einer 5-Jahres Schlaganfallrate bei PatientInnen mit asymptomatischen Stenosen (>70 %) von 11 %. Dieses PatientInnenkollektiv hat ebenfalls ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse anderer Art, wobei das jährliche Risiko eine koronare Ischämie zu erleiden bei 7% liegt und die Mortalitätsrate einen Prozentsatz von 4-7% aufweist [12].

Eine antithrombotische Medikation, sowie die medikamentöse Therapie vorhandener Risikofaktoren (v.a. Hypertonie, Hyperlipidämie) bzw. eine Modifikation der Lebensführung stellen weiterhin den Goldstandard in der Behandlung asymptomatischer Stenosen und der Prävention von Schlaganfallereignissen dar.

In der SPACE Studie wird zunächst eine Untersuchung der interventionellen (PTA-Stent oder CEA) im Vergleich zur konservativen State-of-the-art Therapiemethode bei asymptomatischen Stenosen vorgenommen. Im Falle des Überwiegens der interventionellen Therapie, werden dann die zwei Methoden (Stent-PTA vs. CEA) miteinander verglichen und evaluiert.

2.2.2 symptomatische Stenosen

Diese sind per definitionem Lumeneinengungen die zu Ereignissen führen, welche mit der Annahme einer Embolie auf Basis der Karotisstenose vereinbar sind und mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückgeführt werden können. Diese sind:

- Schwäche oder Taubheitsgefühl der kontralateralen Körperhälfte (ca. 50 % bzw. 35 % der PatientInnen)
- Aphasie (ca.18%) im Versorgungsbereich der A.carotis interna sinistra
- Amaurosis fugax (ca.18 % der PatientInnen)

Die Symptome Schwäche und Taubheitsgefühl sind unterschiedlich ausgeprägt und können sowohl Monoparesen (z.B. armbetonte Monoparese) als auch z.B. brachiofazial betonte Paresen d.h. Paresen mehrerer Körperteile auslösen. Charakteristisch ist eine plötzliche Entwicklung der Symptomatik, die sich als Ausfalls- und nicht als Reizerscheinung (wie z.B. Parästhesien) manifestiert. Eine flüchtige Symptomatik im Sinne einer TIA im Versorgungsbereich der ACI dauert im Schnitt 10 Minuten. Der Begriff „ischämischer Schlaganfall“ hingegen, erfordert eine Persistenz der Symptomatik für länger als 24 Stunden.

Nach einer stattgefundenen Embolie liegt das Risiko für einen (weiteren) Schlaganfall innerhalb des nächsten Jahres in Abhängigkeit vom Stenosegrad zwischen 6 % und 18 %, im 2. Jahr zwischen 6 % und 13,5 %. Aus diesen Zahlen ergibt sich auch die klare Indikation für einen operativen Eingriff im Sinne der Lumeneröffnung einer symptomatischen Karotisstenose. Insbesondere ist auch der Ausschluss älterer Menschen nicht gerechtfertigt, wie Subgruppenanalysen zeigen [14]. Laut den NASCET-Kriterien besteht ab einem Stenosegrad von 70% eine unstrittige Indikation zur Operation symptomatischer Stenosen. Bei einem Stenosegrad von 50-70% besteht nach

gegenwärtiger Auffassung eine relative Indikation. Hier sollte der Versuch einer individuellen Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen (z.B. Lebensalter, Komorbidität, operatives Risiko, Qualifikation des Zentrums, etc.).

Gemäß der Präsenz von Symptomen werden ACI-Stenosen unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung nach Vollmar und der modifizierten Rankin-Skala, klassifiziert. (Abb. 3)

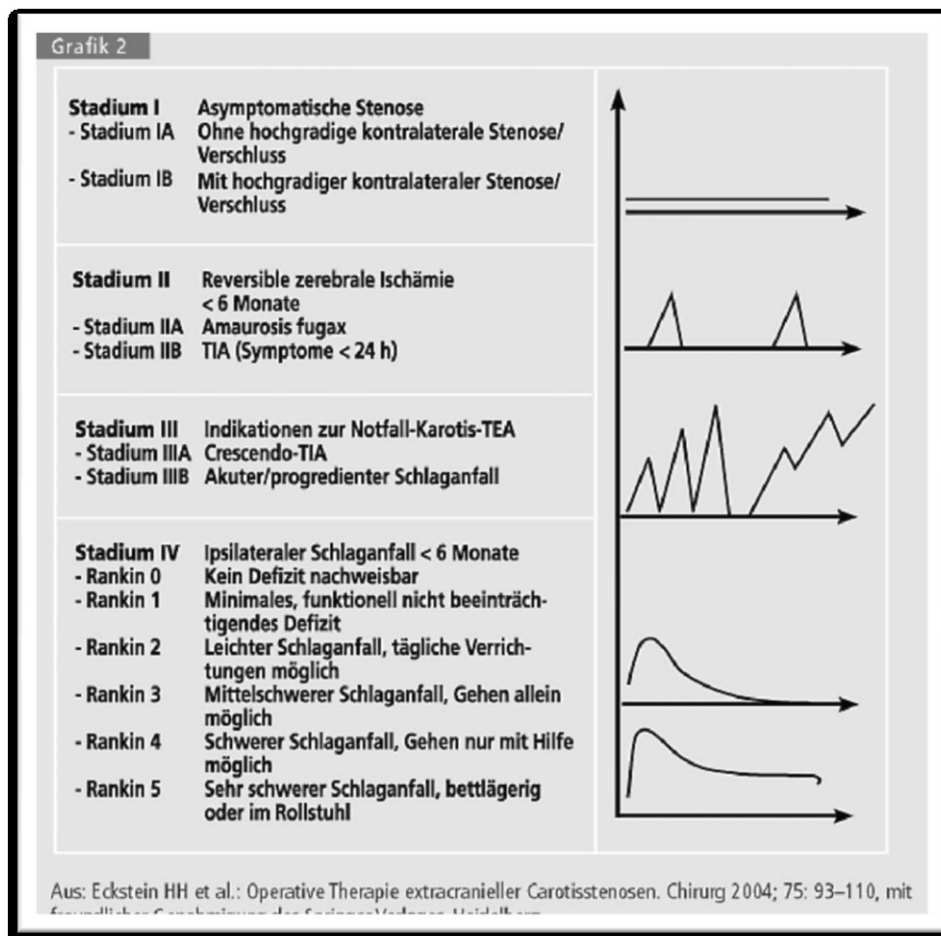


Abb. 3 Rankin Skala- modifizierte Grafik der MedUni Marburg

2.3 Pathogenese von ACI-Stenosen

Ursachen für eine Karotisstenose können sein: [15]

- Atherosklerose
- Fibromuskuläre Dysplasie
- Restenose bei Status post Thrombendektomie

- Postradiogen und/oder postoperativ
- Takayasu-Arteriitis
- Neurofibromatose

Hinsichtlich der Häufigkeit im Bezug auf die Ätiologie der Gefäßstenosen sei gesagt, dass die Atherosklerose die mit Abstand häufigste Ursache darstellt.

2.3.1 Atherosklerose

Atherosklerose (Arteriosklerose) bezeichnet eine Verdickung der Arterienwand, die durch Einlagerung von Lipiden in die Intima verursacht wird und über reaktive Wandveränderungen (atherosklerotische Plaques) schließlich zur Stenosierung und Obstruktion des Gefäßes führt. Eine weitere Konsequenz ist ein Elastizitätsverlust der Wand mit Thrombenbildung und Verschleppung in nachgeschaltete Gefäßgebiete, was sich je nach Lokus als Herzinfarkt bzw. Schlaganfall manifestiert.

An Stellen hoher mechanischer Belastung binden Monozyten an das Endothel und invadieren die Intima, wo sie sich dann zu Makrophagen differenzieren. Diese geben entsprechend einer Entzündungsreaktion, Sauerstoffradikale und H_2O_2 ab. LDL-Partikel, die sich im betroffenen Areal anlagern, werden von diesen Substanzen oxidiert und an sogenannte Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen gebunden. Die oxidativ modifizierten LDL-Partikel werden phagozytiert und entwickeln sich zu Schaumzellen. Makroskopisch fallen Akkumulationen aus Schaumzellen in der Intima als „fatty streaks“ auf [16]. Parallel dazu binden im Gebiet des Endothelschadens Thrombozyten, die zusammen mit den Makrophagen Entzündungsmediatoren sezernieren und somit die Einwanderung glatter Muskelzellen auslösen. Die akkumulierenden Zellen bilden in der Intima langsam wachsende Aggregate, die als Plaques oder Atherome bezeichnet werden und zu einer progredienten Lumeneinengung und Gefäßwandversteifung führen.

Hinsichtlich der Pathophysiologie der Karotisstenose muss auf Grund des Embolie- und somit Schlaganfallrisikos zwischen weichen und harten Plaques unterschieden werden, wobei weiche Plaques fett- und cholesterinreicher sind, harte Plaques weisen hingegen mehr Kalk- und Bindegewebsanteile auf. Im Vergleich zu hartem Plaquematerial neigen weiche Plaques mit irregulärer Oberfläche mehr zu Ulzerationen und etwa 3 mal so häufig zu distalen Embolien. Sie werden nach TEA häufiger bei symptomatischen Patienten gefunden [18, 19, 20].

Die Atherosklerose ist das Resultat spezifischer beeinflussbarer und nicht-beeinflussbarer Risikofaktoren, die im folgenden Kapitel resümiert werden sollen.

2.4 Risikofaktoren

Durch den Einfluss bestimmter Verhaltensweisen, schädigender Umwelteinflüsse und vorbestehenden Erkrankungen kommt es zu einer progredienten Krankheitsentstehung. Dabei unterscheidet man beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren (Tab.2).

Beeinflussbare RF	Nicht-beeinflussbare RF
Hypertonie	Männliches Geschlecht
Diabetes mellitus	Alter
Nikotinabusus	Positive Familienanamnese
Adipositas	
Bewegungsmangel	
Hyperlipidämie	
Low HDL-Cholesterol	

Tab.2 Risikofaktoren

Den wohl größten und bedeutendsten Risikofaktor, der zur Entstehung von Atherosklerose und in weiterer Folge zur Gefäßobstruktion führt, stellt die arterielle Hypertonie dar. In einer Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 37 000 PatientInnen konnte in verschiedenen placebokontrollierten Untersuchungen gezeigt werden, dass eine antihypertensive Therapie bei Patienten ohne ischämischen Insult zu einer Risikoreduktion von 42 % für einen Schlaganfall führt [21,67].

Rauchen als zweitwichtigster Risikofaktor erhöht das Schlaganfallrisiko um den Faktor 1,8. Die American Heart Association (AHA) publizierte ein Paper welches besagt, dass bereits nach einjähriger Nikotinabstinenz das Schlaganfallrisiko um 50 % gesenkt wird [23,24].

Im Vergleich zur koronaren Herzerkrankung fehlt bis jetzt noch der eindeutige Beweis für einen Zusammenhang zwischen Fettstoffwechselstörungen und zerebrovaskulären

Erkrankungen. Daher sind Statine als cholesterinsenkende Medikamente zur Primärprävention eines Schlaganfalls nicht indiziert, sondern werden lediglich PatientInnen mit einer KHK empfohlen, da bei diesem PatientInnenkollektiv eine Reduktion des Schlaganfallrisikos unter Statintherapie zwischen 12% und 48% beobachtet wurde[22].

Hanefeld et al. beschreiben einen parallelen Verlauf von Diabestes mellitus II und atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Der manifeste Diabetes mellitus akzeleriert dann in Abhängigkeit von der Qualität der Stoffwechselführung die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßkomplikationen mittels instabiler Plaques [24]. Zudem sei zu erwähnen, dass sich Diabetiker doppelt so häufig mit einer arteriellen Hypertonie präsentieren und somit die Einstellung des Blutzuckers sekundär auf die Entwicklung zerebrovaskulärer Ereignisse einwirkt.

Zu den weiteren Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen, gehören wie bereits beschrieben die KHK, chronische Vorhofflimmerarrythmie und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK).

In zahlreichen Studien u.a. des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) analysierte man bei Schlaganfall-RisikopatientInnen in einem 2-jährigen Kontrollverfahren bestehend aus Blutentnahmen und anschließendem 1-jährigem Follow-up, die Cytokinspiegel (IL-1, TNF- α , IL-8) und die Leukozyten Aktivierung (ICAM-1, ELAM-1, VCAM, Macrophage Antigen-1) und kam zum Ergebnis, dass eine dezidierte Aktivierung des Immunsystems durch die bereits genannten Risikofaktoren, das Risiko einer manifesten Atherosklerose bzw. die Entstehung intravaskulärer Thromben signifikant erhöhen [25].

2.5 Folgen und Symptomatik

ACI-Stenosen verursachen in der Regel lange Zeit keine Symptome und äußern sich ab einem gewissen Stenosegrad mit einer typischen zerebrovaskulären Symptomatik, die bis zum Apoplex gehen kann. Die klinische Diagnose wird unter Einbeziehung der spezifischen Symptomatik und der Auskultation der ACC an der Bifurkationsstelle bzw. der ACI mit typischem Stenosegeräusch, relativ sicher gestellt und stellt für den Arzt meist keine große Herausforderung dar. Wie bereits in Kapitel 2.2.2. dargestellt erfolgt die

Einteilung der Stenosen in Stadien, die durch stadiumsspezifische Symptome formiert werden.

- *Stadium I:* asymptomatisch; spontanes Apoplexrisiko ohne konservative Therapie 5% per annum; unter konservativer Therapie 2% p.a.
- *Stadium II:* Transiente ischämische Attacke (TIA)
Minor Stroke (Prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit PRIND) Apoplexrisiko 15%
- *Stadium III:* „completed stroke“ =frischer, manifester Apoplex
- *Stadium IV:* abgelaufener Schlaganfall mit bleibender Symptomatik unterschiedlichen Schweregrades

2.5.1. Transiente ischämische Attacke (TIA)

Eine TIA wird zu 90 % durch thrombotische Embolien aus der ACI verursacht und beschreibt per definitionem das Auftreten vollständig reversibler neurologischer Symptome, die sich innerhalb von 24 h, meist jedoch bereits nach 1h vollständig zurückbilden. Trotz der Reversibilität der akuten Defizite ist die TIA ein ernstzunehmendes Krankheitsbild und gilt als „Vorbote“ des Apoplex. Die Symptomatik einer TIA präsentiert sich je nach affektiertem Gefäßlokus unterschiedlich und beinhaltet u.a. :

- Hemiparese und Hemihypästhesie (bis zu 50%)
- Aphasie, Sprach- und Sprechstörungen (ca.40%)
- Amaurosis fugax oder Hemianopsie (20-30%)
- Diplopie (3-8%)
- Drehschwindel (6%)
- Hemiataxie (6%)

Sehr charakteristisch für eine TIA im Karotis-Stromgebiet ist die Amaurosis fugax, eine flüchtige monokuläre Blindheit, die wie ein langsam fallender Vorhang erlebt wird. Des weiteren können sich andere unspezifischere Symptome wie z.B. Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Amnesie, Unruhe, etc. manifestieren. Das

erstmalige Auftreten der geschilderten Symptome sollte stets ein Grund für eine akute bzw. sofortige medizinische Abklärung sein. Im diffusionsgewichteten MRI zeigen sich bei 21 bis 67 % dezente ischämische Läsionen, bei einem jedoch in der Regel unauffälligem CCT Befund. Die Diagnose einer TIA stützt sich oft ausschließlich auf die Symptomschilderung der PatientInnen, deren Fähigkeit zu einer objektiven Berichterstattung deutlich reduziert sein kann. Differentialdiagnostisch sind auf jeden Fall Synkopen im Rahmen epileptischer Anfälle, Migräne, paroxysmaler Schwindel und Panikattacken abzugrenzen. Per definitionem müssen auch kardial bedingte Synkopen, Morbus Ménière und Hypoglykämien ausgeschlossen werden [26].

Besonders gefährdet sind Patienten mit einem hohen ABCD-Score (siehe Tab.3) in Kombination mit Auffälligkeiten im diffusionsgewichteten MRI. Dieser Score bietet die Option das akute Risiko und damit die Notwendigkeit einer stationären Abklärung, einzuschätzen und zu evaluieren. Eine 2008 von Lynn et al. publizierte Studie zeigte bei PatientInnen mit einer TIA bei denen sich zu Beginn ein stummer Infarkt im MRI zeigte, ein 4,7-fach erhöhtes Risiko für ein apoplektisches Ereignis innerhalb von 90 Tagen gegenüber dem PatientInnenkollektiv ohne stummen Infarkt im MRI. Ein rasches Management von PatientInnen mit einer TIA, bedingt durch atherosklerotische intrakranielle Stenosen, insbesondere bei positivem bildegebendem Befund ist indiziert und absolut unumgänglich.[27]

Parameter (ABCD)	Wert	Score
<i>Alter</i>	> 60 a	• 1
<i>Blutdruck</i>	> 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch	• 1
<i>Klinische (C) Symptomatik</i>	• einseitige Parese	• 2
	• Aphasie ohne Parese	
	• andere Symptomatik	• 1
		• 0
<i>Dauer der Symptome</i>	• > 60 min	• 2
	• 10-59 min	• 1
	• < 10 min	• 0

Tab. 3 Kurzzeitrisko für einen Hirninfarkt (7d)

An einem unabhängigen Kollektiv wurde der Prädiktionwert für das Auftreten eines Insultes innerhalb von 7 Tagen validiert. 95% der Schlaganfälle traten in den ersten 7 Tagen nach der TIA bei PatientInnen mit einem Score von 5 oder 6 auf: 16,3% (95% KI 6 bis 26,7%) der PatientInnen mit einem Score von 5 und 35,5% (95% KI 18,6 bis 52,3%) mit einem Score von 6 entwickelten einen Schlaganfall (siehe Abb.4). Der ABCD-Score ermöglicht somit die einfache Identifizierung von TIA-PatientInnen mit einem hohen Kurzzeitrisko für nachfolgende Schlaganfälle. Offensichtlich werden durch einen Score von ≥ 5 , PatientInnen mit zerebraler Ischämie und instabiler Situation erkannt, während Patienten mit unspezifischer klinischer Symptomatik und einer anderen Differenzialdiagnose einen Score < 5 aufweisen. PatientInnen mit einem ABCD-Score von 5 und 6 sollten demnach unverzüglich einer raschen, weiterführenden Überwachung, Diagnostik und Therapie zugeführt werden. Gerade bei diesem PatientInnenkollektiv ist ein intensives Monitoring während der ersten 48 Stunden nach der TIA empfehlenswert. Eine stationäre Abklärung ist bei TIA-PatientInnen sinnvoll, wenn rezidivierende TIAs

oder TIAs unter Behandlung auftreten bzw. je nach individueller Situation des Patienten (z.B. Komorbidität, Alter, soziale Situation) [28].

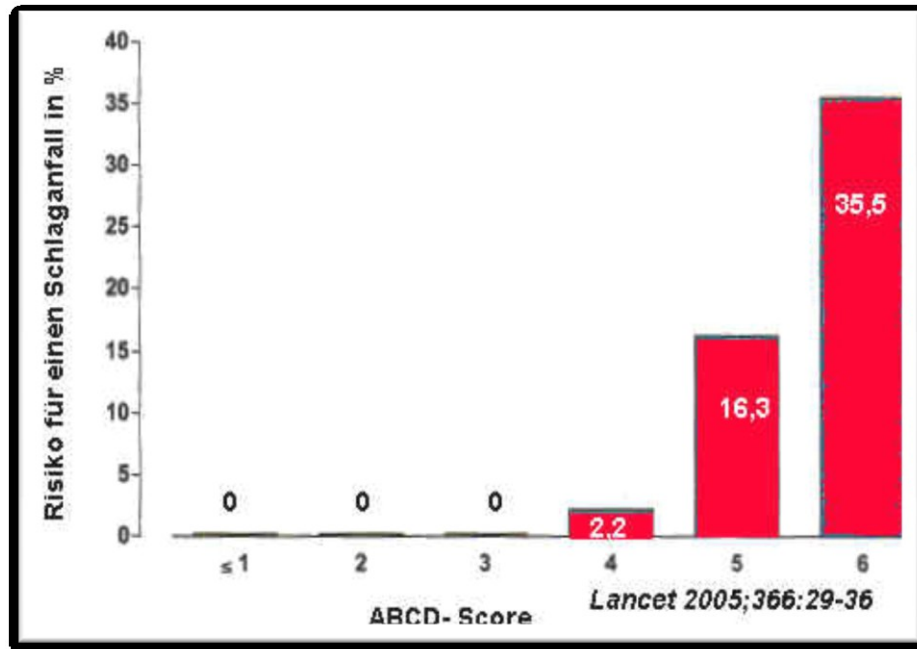


Abb.4 Prädiktionswert für das Auftreten eines Insultes

Auf Grund einer Tendenz zu Rezidiven ist eine rasche konservative Therapie mittels Statinen, Antihypertensiva und Antikoagulantien maßgeblich für die Prävention weiterer Ereignisse bzw. bleibender Schäden post TIA. So werden unter adäquater Medikation sowohl die Mortalitätsrate als auch zu erwartende Behinderungen um bis zu 95% reduziert [28].

2.5.2 Minor Stroke

Der Minor Stroke- vormals als prolongiertes reversibles ischämisches Defizit (PRIND) definiert, formiert zusammen mit der TIA das Stadium II des Stenosegrades und unterscheidet sich von dieser in erster Linie durch die Dauer der neurologischen Ausfälle und das Nicht-Vorhandensein von Strukturdefekten in bildgebenden Verfahren (MRI). Ein minor stroke dauert in der Regel > 24h und weist eine komplette Remission der

Symptome innerhalb von 3 Wochen auf. Die Symptomatik ist einer TIA ähnlich, entwickelt sich bei einem PRIND jedoch etwas langsamer (nach 24-48h).

2.5.3 Ischämischer Insult (completed stroke)

2.5.3.1 Definition

Die neurologische Symptomatik des kompletten Hirninfarkts setzt meist abrupt ein, schreitet dann nicht weiter fort und bildet sich in der Regel nur unvollständig zurück oder ist zur Gänze irreversibel.

Darüber hinaus gehen dem Schlaganfall, bedingt durch Makroangiopathien der großen hirnversorgenden Arterien, zu 32,7% am häufigsten transitorische ischämische Attacken voraus [5, 29]. Beim „completed stroke“ entsteht eine Kolliquationsnekrose, in die es sekundär einbluten kann. Ätiopathogenetisch unterscheidet man eine Makroangiopathie mit Territorial-, Grenzzonen und Endstrominfarkten von einer Mikroangiopathie mit lakunären Infarkten und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie.[29]

2.5.3.2 Einteilung und Klinik

Die klinische Einteilung des Schlaganfalls erfolgt wie bereits erwähnt, nach der Dauer der Symptomatik und der Beeinträchtigung des Patienten, wobei hier die dem Schlaganfall zugrundeliegende Ätiologie keine Berücksichtigung findet. Die Unterteilung erfolgt in [67]:

- TIA
- progredienter Schlaganfall (progressive stroke)
- kompletter Schlaganfall - kleiner Schlaganfall (minor stroke)
 - großer Schlaganfall (major stroke) [30]

Die TIA wurde bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben und wird hier nicht weiters ausgeführt.

Ein progredienter Schlaganfall ist charakterisiert durch eine kontinuierliche Zunahme der Schwere an Symptomen und deren Ausmaß über einen Zeitraum von 6 bis 48 Stunden,

sowie durch eine inkomplette Remission der Beschwerden. Beim kompletten Schlaganfall persistieren die Symptome länger als 30 Tage und werden je nach Schweregrad der neurologischen Defizite in leichtgradig behindernde (minor stroke) und schwer behindernde (major stroke) Schlaganfälle unterteilt. [31]. Der Grad der klinischen Beeinträchtigung bei Status post Schlaganfall wird nach der New York Stroke Scale oder der modifizierten Rankin-Skala in 5 Stadien eingeteilt [32] (siehe Abb.3).

Die Symptome des zerebralen Insults können unter anderem nach Gefäßterritorien geordnet werden. Im Versorgungsgebiet der ACI unter Einbeziehung der Arteria cerebri media (ACM) und der Arteria cerebri anterior (ACA) können sich manifestieren:

ACA:

- beinbetonte Hemiparese (kontralateral)
- Sensibilitätsstörung (50%)
- Zerebrale Blasenstörung (25%)
- Alien- limb- Syndrom (Unfähigkeit eigene Gliedmaßen wahrzunehmen)

ACM:

- schlaffe, brachiofazial betonte Hemiparese (kontralateral)
- Wernicke-Mann Prädilektionstyp (zentrale Halbseitenlähmung mit Beugespastik der oberen und Streckspastik der unteren Extremität)
- Hemianopsie / Amaurosis fugax
- Hemihypästhesie

Bei Ischämien der dominanten Seite im Versorgungsgebiet der ACM kann es zu einer Wernicke-Aphasie mit Beeinträchtigung des mentalen Lexikons bei intakter- oftmals sogar exzessiver- Sprache (Logorrhoe), sowie zu einer Lese, Rechen und Schreibschwäche kommen [29].

Hierbei ist bei einer Stenose der ACI als Ursache für die zerebrale Ischämie mit einer kontralateralen Hemiparese, als die häufigste Ausfallerscheinung, in 50%, gefolgt von der

Hemihypästhesie in 35%, Aphasie und AF in jeweils 18% der Fälle zu rechnen [33,67].

2.5.3.3 Pathophysiologie des ischämischen Insults

Trotz des im Vergleich zum Körpergewicht relativ niedrigen Gewichtsanteils des Gehirns (2%), beansprucht dieses in körperlicher Ruhe ca. 15% des Herzminutenvolumens (HMV) und etwa 20% des gesamten O₂- Bedarfs des Körpers. Der zerebrale Energiebedarf wird hauptsächlich durch die Verwertung von Glukose gedeckt [34].

Bereits 20 Sekunden nach einem Perfusionsstopp sind die Sauerstoffreserven der Nervenzellen aufgebraucht. Anschließend wird die Energiebereitstellung mittels anaerober Glykolyse für weitere 6-8 Minuten gewährleistet, bevor es durch Freisetzung neurotoxischen Glutamats infolge Kalziumeinstroms und Bildung freier Sauerstoffradikale zum postischämischen Zelltod kommt. Etwa eine Stunde nach Unterbrechung der Perfusion mit ausgeprägtem Sauerstoffmangel kommt es zur Kolliquationsnekrose, die vom Hirnödem begleitet wird. Nach dem zweiten Tag wird das lipidhaltige, nekrotische Material von Makarophagen phagozytiert und ab dem 12. Tag formiert sich ein organisierter Hirninfarkt [29, 35,67].

Je nach Verteilung, Größe und Muster der ischämischen Läsion in der Bildgebung, lassen sich Rückschlüsse auf die Ätiopathogenese der zugrundeliegenden Erkrankung ziehen, welche die Therapie sowie präventive Maßnahmen des Schlaganfalls signifikant beeinflussen. Die wichtigste apparative Untersuchungsmethode ist die Computertomographie (CT), die eine Differenzierung von Blutung und Ischämie in der Akutphase ermöglicht. CT-Frühinfarktzeichen im Gebiet der ACM sind ein hyperdenses Mediazeichen, ein Ablassen der Basalganglien und ein Verlust der insulären Kortexzeichnung [29].

3 DIAGNOSTIK VON ACI-STENOSEN

Die Diagnostik der ACI-Stenose wird auf Basis der PatientInnen-Anamnese und der körperlichen Untersuchung erfasst. Diese umfasst sowohl eine gründliche neurologische Untersuchung als auch die Inspektion, Palpation und Auskultation der Karotiden. Zur Objektivierung des Befundes und Quantifizierung der Stenose sind bildgebende Verfahren, insbesondere die farbkodierte Doppler-Sonographie (FKDS) der Halsarterien unerlässlich.

3.1 Farbkodierte Doppler –Sonographie (FKDS)

Die Doppler-Sonographie ist eine nicht-invasive Screening Methode mit günstigem Kosten-Nutzen Verhältnis und dient primärdiagnostisch zum Nachweis hämodynamisch relevanter extra- und transkranieller Gefäßstenosen. Sie stellt die Untersuchungsmethode der Wahl in der Präventivdiagnostik zur kardiovaskulären Risikoabschätzung mittels Intima-Media Index und eine Objektivierung der Plaquemorphologie dar. FKDS ermöglicht somit sowohl eine optimale präoperative Planung höhergradiger ACI- Stensosen, als auch die postoperative Nachsorge nach STENT und TEA (Thrombendarterektomie). Zudem wird der FKDS eine Stenosequantifizierung mit einer Sensitivität/Spezifität von > 90% im Vergleich zur Digitalen Subtraktions Angiographie (DAS), sowie absolute Komplikationsfreiheit zugeschrieben [29].

Pfister et al. beschrieben in ihrer 2009 publizierte Studie die präoperative Evaluierung von ACI Stenosen mittels 3D Power Doppler, 3D FKDS und 3D B-flow in Korrelation zu MRA/CTA und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Evaluierung des Stenosegrades und der Morphologie von ACI-Stenosen mittels 3D-Blow durchaus mit der Diagnostik mittels MRA/CTA vergleichbar und somit realisierbar ist.

3.1.1 Intima-Media Thickness (IMT)

Die Intima-Media Dicke der hirnversorgenden extrakraniellen Arterien gilt als Surrogatmarker einer subklinischen Atherosklerose. Zudem berichteten verschiedene populationsbasierte Studien über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer Ereignisse mit Zunahme der IMT [37].

Die normale Gefäßwand setzt sich sonographisch, insbesondere im Längsschnitt gut erkennbar, aus mehreren Schichten zusammen. Dem echoarmen Gefäßlumen folgt im B-Bild von innen nach außen eine schmale echoreiche Schicht, danach eine etwas breitere echoarme Schicht und schließlich eine breite echoreiche Struktur. Hierbei handelt es sich nicht um die eigentliche histologische Intima, Media und Adventitia des Gefäßes, sondern um Grenzzonenreflexionen, die physikalisch bedingt durch Reflexionsphänomene an Grenzzonen mit unterschiedlichem Schallwiderstand (Impedanz) entstehen [38]. Es konnte aber gezeigt werden, dass die vom Gefäßlumen erste echoreiche Schicht der „Lumen-Intima-Grenzschicht“ und die zweite echoreiche Schicht der „Media-Adventitia-Grenzschicht“ entspricht. Unter der Intima-Media-Dicke versteht man daher die Distanz zwischen den beiden echoreichen Schichten, gemessen nach der „leading edge“ Methode. Als Normwert an der Arteria carotis communis beim jüngeren Erwachsenen gilt eine Dicke von 0,5 bis 0,6 mm [39]. Durch den Alterungsprozess nimmt die Intima-Media-Dicke pro Lebensdekade um etwa 0,07 mm zu. Es ist davon auszugehen, dass die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Umbauvorgänge der Wandstruktur begünstigen, und es dadurch zu einer unphysiologisch schnellen Zunahme der Intima-Media-Dicke kommt, wobei gleichzeitig die echoarme Zwischenschicht zunehmend echoreicher wird [40]. Als Grenze zum pathologischen hin wird allgemein ein Überschreiten eines Wertes von 1 mm angesehen, wobei bislang nicht klar definiert ist, ab welchem Ausmaß von einer beginnenden Plaquebildung gesprochen werden sollte. Eine deutliche Zunahme der IMT auf $\geq 1,8$ mm ist mit einem um das 3 bis 4-fache erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse verbunden [37].

3.1.2 Plaquemorphologie

Bei der Klassifizierung der Plaques hat sich überwiegend die Einteilung nach „Gray-Weale“ durchgesetzt. Hierbei werden Plaques in vier unterschiedliche Gruppen unterteilt [41]:

- Typ 1 weitgehend echoarmes Plaque mit dünner Kappe
- Typ 2 überwiegend echoarmes Plaque, echoreicher Anteil < 50 %
- Typ 3 überwiegend echoreiches Plaque, echoarmer Anteil < 50%
- Typ 4 weitgehend homogen echoreiche Plaques

Die praktische Bedeutung dieser Einteilung besteht darin, dass gezeigt werden konnte, dass echoarme Typ-1 Plaques mit einem erhöhten Risiko für zerebrale ischämische Ereignisse in der betreffenden Strombahn assoziiert sind [42].

3.2 MRA

In 5-10 % der Fälle kommt es bei der FKDS zu einer ineffizienten Darstellung der Stenose, was eine Diagnostik mittels cranieller Magnetresonanztomographie (cMRA) mit sich zieht. In der Regel gilt die Kombination mittels FKDS und cMRA als Standard in der präoperativen Diagnostik und wird von den meisten Chirurgen als ausreichende diagnostische Methode angesehen. Zu den wesentlichen Attributen der MRA gehört insbesondere die hohe Sensitivität für kalkhaltige atherosklerotische Lumenveränderungen [66].

Das Prinzip der MRA basiert auf sequenzspezifischen Momentaufnahmen einer bestimmten Körperregion bei dem zunächst Sequenzen ohne Kontrastmittelgabe und unmittelbar danach dieselben Sequenzen mit Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden, welches konsequent zu einer Entstehung von Signaldifferenzen führt, die dann mittels Computer errechnet und als angiographisches Bild dargestellt werden [43].

Eine Limitierung der kombinierten präoperativ diagnostisch angewandten Untersuchungsmethode mittels FKDS und cMRA besteht in deren Unfähigkeit Restlumina $< 2\text{mm}$ zu verifizieren wodurch es zu einer Fehlinterpretation der Lumenverhältnisse als Okklusion kommt. Im Zweifelsfall erfolgt daher der Ausschluss einer solchen Pseudookklusion mittels DSA.

3.3 DSA

In der interventionellen Neuroradiologie besitzt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) einen hohen Stellenwert und ist besonders in der Anwendung der superselektiven Mikrokathetertechnik zur Rekanalisierung thrombembolisch oder hochgradig verschlossener Hirngefäße unerlässlich. Die DSA liefert mittels intraarterieller Katheterführung kontrastreiche Einzel- und Serienaufnahmen der extra- und intrakraniellen Hirngefäße. Das Prinzip welches zur Entstehung eines qualitativ hochwertigen Gefäßbildes führt, liegt in der Anfertigung und Speicherung eines Leerbildes als Maske, welches von den nachfolgenden Kontrastaufnahmen subtrahiert wird. Als

Bildinformation verbleiben zum Schluss die kontrastgefüllten Gefäße, während störende Bildteile wie z.B. Weichteile und knöcherne Strukturen, verschwinden. Durch digitale Bildverarbeitung wird die Subtraktionsaufnahme verstärkt und damit kontrastreicher, welches zu dem Resultat einer detailgenauen Gefäßabbildung führt [29].

Neben den obstruktiven Gefäßerkrankungen stellen auch Gefäßmalformationen wie z.B. Angiome und Aneurysmen eine Indikation für die DSA dar.

3.4 CTA

Die CT-Angiographie (CTA) ist heutzutage eine etablierte nicht-invasive Methode der Gefäßdarstellung, welche vom Prinzip her bloß in Konkurrenz zur MRA steht. Insbesondere seit der Einführung der Multi-Detektor Computertomographie (MDCT) hat sich das Anwendungsspektrum der CTA enorm verbreitert. MDCT baut auf der Technik eines Spiral-CT-Scanners auf, wobei mehrere Schichten (meistens 4, in neueren Geräten 8 oder sogar 16) gleichzeitig erfasst werden können. Aufgrund der daraus resultierenden hohen Bildauflösung im Submillimeterbereich ist es dem Radiologen nun möglich, auch kleinste Gefäßstrukturen zu analysieren. Weiters ermöglicht die MDCT durch stark verkürzte Untersuchungszeiten, Bewegungsartefakte auch bei Angiographien von ständig in Bewegung stehenden Körperregionen, wie z.B. der Herzgegend, zu minimieren bzw. überhaupt zu vermeiden. Der Vorteil der CT-Angiographie gegenüber der klassischen intraarteriellen Angiographie (Katheterangiographie) besteht vor allem in der verminderten Belastung für den Patienten und dem geringeren Kostenaufwand. Das Prinzip der CT-Angiographie beruht auf einer raschen CT Aufnahme mit hoher Bildauflösung (à MDCT) während gleichzeitiger intravenöser Injektion von Röntgenkontrastmittel zur Gefäßanfärbung und anschließender 2D- bzw. 3D-Bildnachverarbeitung der aufgenommenen Datensätze [64].

Hauptfragestellung einer CTA ist die Frage nach einer relevanten ACI-Stenose, welche primär zwar mittels Duplexsonographie eruiert und quantifiziert wird, bei manchen PatientInnen jedoch aufgrund der anatomischen Gegebenheiten oder vorhandener Kalzifizierung mittels Duplexultraschall nur eingeschränkt beurteilbar ist und somit die CTA in diesen Fällen als optimale Alternative dient und oft verwendet wird.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die vaskuläre Sonographie (FKDS, Power-Duplex, B-Flow) eine sowohl herausragende Screeningmethode für Atherosklerose der

ACI darstellt als auch der optimalen präoperative Planung dient. In der postoperativen Nachsorge bei Zustand nach Stent-PTA stellt die FKDS aufgrund der Nicht-Invasivität und Risikofreiheit den Goldstandard im Follow-up dar. Die MRA eignet sich in Kombination mit FKDS sowohl als sehr guter präoperativer Diagnoseparameter, als auch zur postoperativen Kontrolle, wobei es in der postoperativen Nachsorge durchaus Limitationen nach Stent bzw. TEA mit Clips gibt. Bei Verdacht auf eine Pseudookklusion sollte zu deren Ausschluss eine DSA hinzugezogen werden. Im Vergleich zur dieser besteht bei der FKDS/MRA Methode eine Fehlerquelle in der Überschätzung des Stenosegrades um bis zu 10%.

Die Bildgebung dient neben dem präoperativen Screening und der Dokumentation der postoperativen Ergebnisse u.a. auch zur Beurteilung von postinterventionellen Residualstenosen, Rezidivstenosen, zur Evaluierung neointimaler Endothelproliferation sowie Thrombosen und anderer Komplikationen.

4 THERAPIE VON ACI-STENOSEN

4.1 konservative Therapie

Unter der konservativen Behandlung der Karotisstenose versteht man eine effektive Einstellung der zerebrovaskulären Risikofaktoren mit dem Ziel, einer Progredienz der Stenosierung entgegenzuwirken [67].

Diese primär präventiven Maßnahmen beinhalten u.a. eine strikte Lebensstilmodifikation und werden kombiniert mit einer medikamentösen Therapie, welche insbesondere auf einer Hemmung der Thrombozytenaggregation basiert und somit eine Thrombosebildung mit eventueller Embolie verhindern soll. Es besteht eine allgemeine Empfehlung für die orale Gabe von 100 mg ASS pro Tag [25,67]. Bei Unverträglichkeiten gegenüber ASS ist alternativ auch eine orale Applikation von 75 mg Clopidogrel pro Tag möglich, insbesondere auch deshalb, da in einer großangelegten Studie von Coukell et al. eine signifikante Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber ASS bei der Prävention von Schlaganfall und Herzinfarkt bei PatientInnen mit vaskulären Erkrankungen gezeigt werden konnte [44].

4.2 Indikationen zur invasiven Therapie

Die Indikation für eine invasive Behandlung der Karotisstenose stützt sich hauptsächlich auf gefäßchirurgische Arbeiten oder Studien [67].

Einen signifikanten Vorteil der Karotischirurgie gegenüber der rein medikamentösen Therapie für neurologisch symptomatische Patienten mit einer Karotisstenose > 70% konnte das 1991 angelegte North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) aussprechen, wobei das neurologische Ereignis nicht länger als 6 Monate zurückliegen sollte [45,67].

Diese an 50 Kliniken in Nordamerika durchgeführte Studie zeigte durch einen operativen Eingriff eine Risikoreduktion für einen ischämischen Insult von 26% auf 9% [46, 47]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam das European Carotid Surgery Trial (ECST), wobei bei dieser Studie der Stenosegrad im Vergleich zur NASCET-Studie nach einem anderen Verfahren ermittelt wurde [48,67].

Bei einem geringeren Stenosegrad fällt der Nutzen der Karotischirurgie wesentlich kleiner

aus. Bei Karotisstenosen mit einem Stenosegrad von $< 50\%$ gibt es so gut wie keinen Nutzen für die invasive Therapie [49].

Weitere Studien zur operativen Therapie der asymptomatischen Karotisstenose wie die Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), zeigte unter Berücksichtigung der periprozeduralen Schlaganfall- und Todesrate von 3,1% eine Halbierung des Schlaganfallrisikos von 12% auf 6% in einem Zeitraum von 5 Jahren, wenn der Stenosegrad $\geq 70\%$ betrug [50].

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ergeben sich folgende Indikationen für die invasive Behandlung von ACI-Stenosen [52]:

Stadium I (asymptomatisch)

- hochgradige Stenose ($> 80\%$)
- Komplikationsrate $< 3\%$

Stadium II (TIA/minor stroke)

- hochgradige Stenose ($> 70\%$)
- Stenose 50-69% bei Präsenz neurologischer Symptomatik trotz medikamentöser Therapie; männliches Geschlecht, Nichtdiabetiker

Stadium III (progressive stroke)/ **Stadium IV** (completed stroke)

- hochgradige Stenose ($> 70\%$)

Im Stadium III und IV wird je nach Größe des Schlaganfalls empfohlen, eine Wartezeit von etwa 4 bis 6 Wochen einzuhalten um nach Eröffnung der ACI eine mögliche Reperfusionshämorrhagie ins infarzierte Areal zu vermeiden [45, 53,67].

4.2.1 chirurgische Therapie der ACI Stenose

Die erste erfolgreiche TEA der Karotis wurde 1953 von Dr. Michael DeBakey durchgeführt. Im darauffolgenden Jahr gelang es dem Chirurgen Felix Eastcott den ersten Fall einer Karotisendarterektomie in der medizinischen Fachzeitschrift The Lancet zu publizieren [54]. Trotz der negativen Resonanz der TEA in den ersten Studien, stieg die

Zahl der durchgeführten Operationen in den USA von 1971 bis 1985 von 15.000 auf 107.000 an [56]. NASCET und ECST waren die ersten beiden großen, randomisierten Studien, die sich mit der Definition für die Indikationsstellung zur Karotisendarterektomie beschäftigten und konnten erstmals einen signifikanten Vorteil der TEA gegenüber der medikamentösen Therapie bei höhergradigen ($> 70\%$), symptomatischen Karotisstenosen nachweisen [48, 55].

Als das klassische Operationsverfahren der Karotisstenose wird die TEA in der Regel in Allgemeinnarkose durchgeführt. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit einer Lokalanästhesie. Letzteres ermöglicht ein direktes neurologisches Monitoring durch verbalen Kontakt zum Patienten bzw. durch Überprüfung dessen Greifkraft. Die Inzision der Arterie erfolgt in Längsrichtung und unter Abklemmen der ACC um eine kurzzeitige Hämostase zu induzieren. Bei der Ausschabung des atherosklerotischen Materials wird in der Regel ein temporäres Shuntrohr in der Arterie platziert um die zerebrale Perfusion während der Prozedur zu gewährleisten. Die Inzision wird anschließend entweder direkt durch eine Naht oder mittels einer Streifenplastik (Kunststoffpatch) verschlossen, wobei diese bei einem Gefäßdurchmesser von weniger als 5 mm empfohlen wird, um eine spätere Rezidivstenose zu vermeiden. Seit einigen Jahren wird die sogenannte Eversionsthrombendarteriektomie vermehrt eingesetzt, bei der die ACI an der Karotidgabel abgetrennt und durch Eversion von dem Verschlussmaterial befreit und danach wieder reimplantiert wird [57,67]. Zur Vermeidung von intraarteriellen Thromben wird der Patient bei dem Eingriff wirksam heparinisiert.

4.2.2 Endoluminale Therapie der ACI Stenose

Die American Heart Association (AHA) stellte die Forderung an die chirurgische Therapie der ACI, dass die perioperative Morbiditäts/Mortalitätsrate (MMR) von 6% für symptomatische Stenosen bzw. 3 % für asymptomatische Stenosen nicht überschritten werden sollte [52,67].

Als alternative Behandlungsmethode zur TEA gewinnt die endovaskuläre Therapie der Karotisstenose als minimal invasives Verfahren zunehmend an Bedeutung und muss äquivalent der TEA dieser Forderung nachkommen.

Erste Erfahrungen zur endovaskulären Therapie der ACI gehen auf tierexperimentelle Versuche durch K. Mathias im Jahr 1977 zurück. Bereits 1979 konnte eine Perkutane

Transluminale Angioplastie (PTA) bei fibromuskulärer Dysplasie mittels Ballondilatation durchgeführt werden. Seit 1989 erfolgt nun die endoluminale Therapie atherosklerotischer ACI-Stenosen in Kombination mit der Stentimplantation [53].

Die Stentangioplastie (PTA-Stenting, CAS) erfolgt in der Regel in Lokalanästhesie und wird nach der Seldinger-Methode durchgeführt. Nach Punktion der A.femoralis wird über die intravasal liegende Kanüle unter Durchleuchtung zur Lagekontrolle, ein Führungsdraht bis zur Lokalisation der Stenose, die durch Ballondilatation zunächst aufgedehnt und danach ein selbstexpandierbarer Stent eingebracht wird, vorgeschoben. Zur Prävention thrombembolischer Ereignisse im Rahmen der Intervention werden in der Regel Protektionssysteme (Protektionsfilter oder distale Ballonokklusion) verwendet. 1987 wurden erste zerebrale Protektionssysteme entwickelt. Hierbei handelt es sich um Filter, die während der Behandlung proximal der Stenose freigesetzt werden, um zerebrale Embolien zu verhindern. Der Vorteil dieser Protektionssysteme im Gegensatz zu Ballon besteht in der konstanten Aufrechterhaltung der Gehirnperfusion während des gesamten Eingriffs [58].

Die technische Erfolgsrate der Stent-PTA, die eine erfolgreiche Passage und Expansion des Stentmaterials beinhaltet, ist in der Literatur mit 94-99% beschrieben [59]. Die peri- und postprozedurale Schlaganfallrate der ipsilateralen Seite sowie die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage post interventionem wird in der Literatur mit 1,6-7,4% angegeben [52, 59, 60,] und galt vergleichbar mit der CEA.

Auf die Daten der neueren Studien wird nachstehend eingegangen.

5 STUDIENERGEBNISSE

Die 2009 publizierte Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) war die erste große prospektive und randomisierte Studie, bei der die TEA mit der endovaskulären Behandlung der Karotisstenose direkt verglichen wurde. Die kombinierte Schlaganfall- und Todesrate innerhalb der ersten 30 Tage zeigte nach Operation oder Stentangioplastie keinen signifikanten Unterschied. Hirnnervenverletzungen und Wundhämatome traten nach der Operation signifikant häufiger auf [61].

Die SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) Studie ist eine multinationale, prospektive randomisierte Studie und befasste sich damit, die Hypothese über eine eventuelle Überlegenheit der Karotis-Endarterektomie gegenüber der Stent-Angioplastie zu widerlegen. Die Überlegenheit der operativen Methode konnte jedoch in der Kurzzeitperiode (30 Tage) nicht widerlegt werden. Die 2-Jahres Ergebnisse, welche die klinische Langzeitprognose symptomatischer Stenosen sowie die Inzidenz der Restenosen mit einer Lumeneinengung von $> 70\%$ inkludieren, lieferten hinsichtlich dieser Auflagen, für beide Therapiegruppen (9,5% für CAS bzw. 8,8% für CEA) ähnliche Ergebnisse im Bezug auf das Auftreten ipsilateraler ischämischer Geschehen. Die Inzidenz rezidivierender Stenosen- sonographisch definiert, war in der CAS-Therapiegruppe mit 10,7% signifikant höher als in der CEA- Gruppe (4,6%). Zu diesem Zeitpunkt kann jedoch eine leichte Überschätzung der in-Stent-Stenose durch konventionelle Ultraschall Kriterien nicht ausgeschlossen werden [12]. Eine von Ringleb et al. durchgeführte Metaanalyse Bezug nehmend auf spezifische PatientInnen Subgruppen konnte dem Alter der PatientInnen -als einzige Variable, ein signifikanter Einfluss auf den Therapieeffekt zugesprochen werden. Das geschätzte 120 Tages-Risiko post interventionem einen Schlaganfall bzw. Exitus letalis zu erleiden lag in der CAS-Fruppe mit 8,9 % deutlich höher als in der CEA- Gruppe mit 5,8%. Nimmt man jedoch das Alter als Variable, so ergibt sich ein annähernd identisches 120 Tages Risiko für die Schlaganfall- bzw. Todesrate bei PatientInnen < 70 Jahren (5,8% bzw. 5,7%). Bei PatientInnen >70 Jahre war das geschätzte Risiko in er CAS- Gruppe jedoch doppelt so hoch, verglichen mit der CEA Gruppe (12,0% bzw. 5,9%). Dies spricht also für ein Vermeiden der Stent-PTA bei

PatientInnen > 70 Jahre, bei jüngeren PatientInnen (<70 a) ist sie laut Ringleb et al. äquivalent der Endarterektomie [62].

Die Ergebnisse der Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) Studie in Bezug auf das Outcome von CAS vs. CEA wurden im Juli 2010 im New England Journal of Medicine präsentiert.

Hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI) oder eines Exitus letalis in der periprozeduralen Periode bzw. eines ipsilateralen Schlaganfalls im Follow-up, konnte ein nicht-signifikanter Unterschied der beiden Methoden festgestellt werden. Die PTA-Stent Methode war demnach mit einer 7,2 %-igen Ereignisrate, die Endarterektomie hingegen mit einem 6,8%-igen Auftreten der beschriebenen Ereignisse assoziiert. Das individuelle Risiko aber variierte und betrug- wie bereits in anderen Studien publiziert, ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfall bei Status post Stent-PTA (4,1%) in den ersten 30 Tagen im Vergleich zur CEA (2,3%). Kontrovers konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines Myokardinfarkts in der CEA- Gruppe (2,3%) statistisch größer war als in der CAS- Gruppe (1,1%). Die ipsilaterale Schlaganfallrate nach CAS während eines durchschnittlichen Follow-ups von 2,5 Jahren betrug annähernd gleich wie in der CEA Gruppe (2,0% bzw. 2,4%) [63]. Äquivalent der von Ringleb et al. durchgeführten Metaanalyse wird auch in der CREST ein altersabhängiger Therapieeffekt mit der Folge eines Überwiegens der operativen Methode bei PatientInnen >70 Jahre, beschrieben.

EIGENE STUDIE

6 EINLEITUNG

Die perkutane transluminale Angioplastie mittels Stent Implantation hat sich seit Anfang der 90-er Jahre als alternative Methode zur Karotis-Endarterektomie etabliert und stellt heute einen nicht wegzudenkenden Pfeiler in der Therapie von ACI-Stenosen dar. Die Vorteile bestehen u.a. in der Risikominimierung durch Umgehen operativer Eingriffe sowie in der Interventionsmöglichkeit bei chirurgischen RisikopatientInnen.

Zahlreiche Studien berichteten über sehr gute Ergebnisse der endovaskulären Therapie im direkten Vergleich zur chirurgischen Endarterektomie [12, 61, 62, 63]. Allerdings sind die Daten bezüglich der klinischen Langzeitprognose und Restenoserate im Durchschnitt auf 2,5 Jahre limitiert.

Ziel dieser Arbeit war es die klinische Langzeitprognose sowie die Restenoserate von PatientInnen mit symptomatischen bzw. asymptomatischen ACI-Stenosen, die mittels PTA-Stent therapiert wurden, zu evaluieren.

Hinsichtlich der klinischen Ergebnisse, lag der Fokus in der Bestimmung der Mortalitäts- sowie der Morbiditätsrate. Examiniert werden sollte demnach sowohl das periprozedurale Risiko als auch das Auftreten ipsilateraler neurologischer Defizite (TIA, Minor Stroke, Completed Stroke) bzw. rezidivierender Stenosen im Follow-up. Letzteres wurde sonographisch in der Follow-up Periode beobachtet.

Zielsetzung dieser sonographischen Untersuchungen war es die Reperfusion der Stenose nach einer endovaskulären Therapie zu ermitteln bzw. im Falle einer Residualstenose, die daraus resultierenden Konsequenzen. Des weiteren galt es, die Stabilität des bereits erreichten Therapieerfolges bis zum Jahre 2010 zu verfolgen um bei Auftreten eventueller Rezidive deren Folgen zu evaluieren.

Die Ergebnisse sollten zudem auf mögliche patientInnen- bzw. stenosebezogenen Einflussfaktoren untersucht werden. Als personenbezogene Parameter wurden Alter, Geschlecht, die klinische Symptomatik vor der Therapie und neurologische Defizite nach Stent-PTA, als stenosebezogene Parameter der Stenosegrad definiert.

7 MATERIAL UND METHODEN

In dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie bei der charakteristische Daten der PatientInnen zur Evaluierung der bestehenden Behandlungsmethode bzw. Sekundärprävention analysiert und interpretiert wurden. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt, wobei von einer schriftlichen Einwilligung (informed consent) der PatientInnen abgesehen werden konnte, da ausnahmslos bereits vorhandene Daten verarbeitet wurden und somit weder Nachkontrollen noch telefonische Kontaktaufnahme erforderlich waren. Die Autorin übernahm Daten aus bereits vorhandenen Datenbanken, sammelte ergänzende PatientInnendaten aus dem in Graz verwendeten OpenMedocs® PatientInnensystem, transferierte sie indirekt personenbezogen (PatientInnen ID) in eine neu angelegte Datenbank und analysierte diese.

7.1. PatientInnenkollektiv

Als Basis dieser Arbeit diente ein Register zur Erfassung von PatientInnen mit Stenosen der A. carotis interna an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz.

7.1.1 Ein- & Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- *PatientInnen, die sich einer interventionellen endovaskulären Therapie der ACI-Stenose unterzogen haben*
- *Atherosklerotisch bedingte Stenosen*
- *Erstbehandlungszeitraum zwischen 2003 und 2006*
- *Erstmaliges Auftreten einer ACI-Stenose*

Ausschlusskriterien:

- *Nicht endovaskulär behandelte Stenosen (CEA)*
- *Re-Stent-PTA bei Reiduatstenosen und Rezidivstenosen,*
- *Abweichung vom Behandlungszeitraum*
- *Dissektion (traumatisch)*

Es war zu erwarten, dass einige PatientInnen mehrfach therapiert werden mussten. Nicht immer wurden ACI-Stenosen mit derselben Modalität behandelt. Um die Daten hinsichtlich der Ausschlusskriterien prüfen zu können, wurde bei jeder Stenose die Therapiemodalität ermittelt. Weiters wurden lediglich PatientInnen eingeschlossen, bei denen ipsilateral ein erstmaliges Auftreten einer Stenose diagnostiziert und mittels Stent-PTA therapiert wurde. Ebenso in die Studie inkludiert wurden PatientInnen bei denen es nach ipsilateral bereits erfolgter Intervention kontralateral zum erstmaligen Auftreten einer Stenose unter Einhaltung der Einschlusskriterien gekommen ist, sodass einige PatientInnen doppelt-jedoch mit der gleichen Identifikationsnummer gelistet wurden.

Im Falle von Rest-Stenosen nach einer bereits erfolgten interventionellen Stent-PTA und darauffolgendem Re-Stenting wurde lediglich das Auftreten bzw. die Intervention der ersten Stenose berücksichtigt und ausgewertet. Rezidivstenosen wurden natürlich ermittelt und interpretiert, ein Re-Stent derselben wurde jedoch ebenfalls vernachlässigt.

7.2 Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Datensätze von 201 Patienten mit 206 ACI Stenosen erfasst und in die Studie inkludiert.

Grundsätzlich sieht es die Universitätsklinik für Neurologie vor PatientInnen nach erfolgter Stent-PTA in regelmäßigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen zu bestellen. Somit sollten im Idealfall für jeden dieser 201 behandelten PatientInnen Ergebnisse der Nachuntersuchung im Bezug auf das Auftreten von Restenosen bzw. neurologischen Defiziten vorliegen und in die Studie übernommen werden.

Im Falle fehlender Datensätze sollte eine Recherche im OpenMedocs® PatientInnensystem des Universitätsklinikums Graz erfolgen.

7.3 Follow-up

Nach erfolgter endovaskulärer Therapie der ACI-Stenose wurden die PatientInnen in definierten Intervallen nachuntersucht. Unmittelbar im Anschluss an die Stent-Angioplastie erfolgte eine routinemäßige sonographische Nachkontrolle zur Evaluierung

des initialen Behandlungsergebnisses. Weitere Kontrollen erfolgten jeweils nach 1 Monat, nach 3, 6 und 12 Monaten, sowie in anschließenden jährlichen Kontrolluntersuchungen im Verlauf.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den Langzeitergebnissen. Zur Evaluierung von Rezidivstenosen und Residualstenosen wurden neben der 1-Jahres Kontrolle und der weiteren Follow-up Periode bis zum jetzigen Zeitpunkt, der erste Tag post interventionem in die Studie inkludiert. Eine Anpassung der vorgegebenen Kontrollintervalle erfolgte auf Grund von Komplikationen oder Restenosen, wo engmaschigere Kontrollen durchgeführt wurden. Natürlich wurden die Kontrollintervalle auch durch eine fehlende Compliance der PatientInnen selbst beeinflusst, sodass die Intervalle bzw. die Anzahl der klinischen und sonographischen Untersuchungen stark variierten. Die durchschnittliche Follow-up Dauer betrug 37,1 Monate (95% CI 33,5-40,7) 2 PatientInnen nahmen keine Kontrolltermine wahr. Die Nachuntersuchungen werden an der Universitätsklinik für Neurologie durchgeführt, die Behandlung selbst erfolgte in Kooperation mit der Abteilung für interventionelle Radiologie. Die PatientInnen wurden klinisch neurologisch und sonographisch untersucht. Die Sonographie hat sich als die Methode der Wahl etabliert und besticht durch ihre Risikofreiheit, die Nicht-Invasivität sowie fehlende Strahlenbelastung für die PatientInnen, bei jedoch stark vom Untersucher/in und dessen/deren Erfahrung abhängigem Untersuchungsergebnis.

7.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte indirekt personenbezogen, wobei an jeden/jede Patienten/Patientin eine Identifikationsnummer vergeben wird. Die Daten der Kohorte wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, wobei für metrische Daten der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie Minimum und Maximum, für kategorielle Daten absolute und relative Häufigkeiten dargestellt wurden. Die Häufigkeit des Wiederauftretens von Stenosen, neurologischen Defiziten und Mortalität wird angegeben. Die kumulative Inzidenz bzw. die Überlebenskurve über den Zeitraum werden graphisch dargestellt. Der Log-Rank Test wurde verwendet, um den Einfluss verschiedener Parameter auf die Endpunkte zu testen. Alle Analysen wurden mit PASW 18 durchgeführt. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.

7.4.1 Erfassung der klinischen Ergebnisse

7.4.1.1 Erfassung der Mortalität

Für die Berechnungen wurden hier die tatsächlich untersuchten PatientInnen herangezogen. Die Gesamtzahl der Verstorbenen der Studienpopulation wird in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Auf Grund der langen Follow-up Periode bzw. des durchschnittlich hohen Alters der PatientInnen war auch mit Todesfällen zu rechnen, die nicht studienbezogen waren und somit wurde eine Einteilung der verstorbenen PatientInnen, je nach Todesursache, in folgende Kategorien vorgenommen:

0- *Nicht verstorben*

1- *Behandlungsassoziiert*

2- *Stenoseassoziiert im Follow-up*

3- *Andere Ursachen*

4- *Unbekannt (Unwissen darüber, ob PatientIn noch lebt)*

Zur Kategorie „*behandlungsassoziiert*“ wurden PatientInnen zugeteilt, die unmittelbar in Folge der interventionellen Behandlung oder auf Grund eines thrombembolischen Geschehens während der Prozedur bzw. durch anschließende Komplikationen beispielsweise im Rahmen eines Hyperperfusionssyndroms verstarben.

Zu „*stenoseassoziiert im Follow-up*“ zählen PatientInnen die in der Follow-up Periode an stenoseassoziierten Komplikationen verstorben sind. Diese wären beispielsweise ein durch eine erneute Restenose verursachter *completed stroke* mit letalem Ausgang

In die Kategorie „*andere Ursachen*“ fielen PatientInnen, die aus irgendeinem anderen Grund während der Nachuntersuchungszeit verstarben, deren Tod aber nicht mit der Stenose bzw. deren Komplikationen assoziiert war (Carcinoma, kardiovaskuläre Erkrankungen, etc.)

In die Kategorie „*Unbekannt*“ wurden PatientInnen inkludiert, die keine Kontrollen mehr wahrgenommen haben oder über die keine Daten im OpenMedocs® vorhanden waren, sodass nicht eruiert werden konnte, ob die PatientInnen noch leben oder nicht.

Bei PatientInnen, welche vereinbarte Follow-up Termine nicht wahrgenommen haben, wurde via OpenMedocs® recherchiert und der letzte stattgefunden Kontrolltermin als Bezugspunkt genommen. Dabei wurde bei manchen PatientInnen ein Ableben in Erfahrung gebracht, welches aufgrund unsicherer Angaben bezüglich der Todesursache der Kategorie „*andere Ursachen*“ zugeordnet wurde.

Des Weiteren wurde nach möglichen Einflussfaktoren, die eine behandlungsassoziierte bzw. im Follow-up stenoseassoziierte Letalität begünstigen könnten, gesucht. Dafür wurden lediglich PatientInnen aus den Kategorien „*behandlungsassoziiert*“ und „*stenoseassoziiert im Follow-up*“ extrahiert und mit dem nicht-verstorbenen PatientInnenkollektiv verglichen. Folgende Parameter wurden dafür gewählt:

- **Patientenassoziiert:** Alter bei Therapie
Geschlecht
Klinische Symptomatik vor der Therapie
Neurologische Defizite nach der Therapie

- **Stenoseassoziiert:** Grad der Stenosierung (NASCET-Kriterien siehe Tab.1)
Rest-Stenose
Restenose

7.4.1.2 Erfassung der Morbidität

Hierbei galt es nach erfolgter Stent-PTA das Auftreten neurologischer Defizite im Sinne einer TIA, minor stroke (PRIND) oder eines completed stroke zu verifizieren bzw. rezidivierende Stenosen zu identifizieren.

Die neurologischen Untersuchungen wurden anhand der Arztbriefe evaluiert und symptomassoziiert in 3 Kategorien eingeteilt:

Neurologische Defizite:

- 0- Keine
- 1- „TIA/Amaurosis fugax, minor stroke“
- 2- „completed stroke“

Bei jedem/jeder PatientIn wurde immer der zuletzt verfügbare neurologische Befund herangezogen. Unter anderem sollte die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten neurologischen Symptomatik -in weiterer Folge als neurologische Defizite bezeichnet. untersucht werden. Hierfür wurde die Periode zwischen der Ersttherapie mittels Stent-PTA bis zum Auftreten der ersten klinischen Symptomatik gewählt.

Rezidivstenosen:

Die bildgebende Kontrolle im Follow-up wurde mittels Ultraschall durchgeführt. Dabei erfolgte die Einteilung eventueller Rezidivstenosen nach den NASCET Kriterien wie in Tab. 1 dargestellt.

Als Rezidiv wurde jede sonographisch darstellbare Verschlechterung des Lumendurchmessers im Vergleich zum Vorbefund verzeichnet und sollte in dieser Studie untersucht werden. Ziel war es die Anzahl der Stenosen herauszufiltern, bei denen es zu einer erneuten Stenosierung der therapierten ACI gekommen ist und was die daraus resultierende Konsequenz war. Zudem sollte auch die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten der Stenose berechnet werden.

Des weiteren galt es hiermit die Evaluierung der langfristigen Stabilität des Behandlungsergebnisses vorzunehmen, sowie die Behandlungsmethode an sich zu überprüfen und eventuelle sekundärpräventive Maßnahmen aufzuzeigen.

8 ERGEBNISSE

8.1 PatientInnenkollektiv

Das eingeschlossene PatientInnenkollektiv soll nachstehend hinsichtlich Geschlecht, Alter, Präsenz von Symptomen vor der Intervention und dem präinterventionellen Stenosegrad beschrieben werden.

8.1.1 Geschlecht

Das untersuchte PatientInnenkollektiv setzte sich zu 69,4% aus Männern und zu 30,6% aus Frauen zusammen. Siehe Tab. 4.

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	Männlich	139	69,2%
	Weiblich	62	30,8%
	Total	201	100,0%

Tab.4 Geschlechtsverteilung des PatientInnenkollektivs

8.1.2 Alter

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der PatientInnen im Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Stentimplantation (Abb.2). Insgesamt fand sich ein Durchschnittsalter von 68,9 Jahren (min: 36 - max: 87) Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich ein Durchschnittsalter von 69 Jahren bei Frauen und 70 Jahren bei Männern. Aus Gründen der besseren Übersicht wurden Alterskategorien erstellt. Siehe Tab.5.

	Jahre	Häufigkeit	Prozent	
Kategorie	1	30-45	2	1,0%
	2	45-60	38	18,9%
	3	60-75	106	52,7%
	4	>75	55	27,4%
		Total	201	100,0%

Tab. 5 Alterskategorien des PatientInnenkollektivs

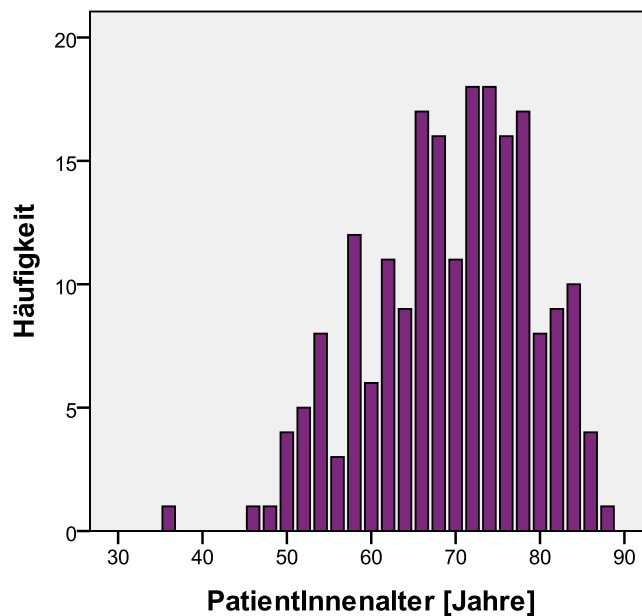


Abb.5 Altersverteilung im PatientInnenkollektiv

8.1.3 Symptomatik

Die Studie beinhaltet sowohl symptomatische als auch asymptomatische Stenosen der A. carotis interna. Die statistische Analyse zeigte, dass die Stenosen in 45,8% (92/201) des PatientInnenkollektivs vor dem therapeutischen Eingriff asymptomatisch waren, während sich bei 54,2% (109/201) der StudienteilnehmerInnen eine Symptomatik äußerte.

Wie in Abb. 6 dargestellt, unterteilte man die symptomatischen PatientInnen weiters nach Schweregrad der Symptome in zwei Kategorien: 39,8% (80/201) fielen dabei in die Gruppe, die eine TIA bzw. „minor stroke“ erlitten hat und 14,4% (29/201) fanden sich in der Kategorie „major stroke“.

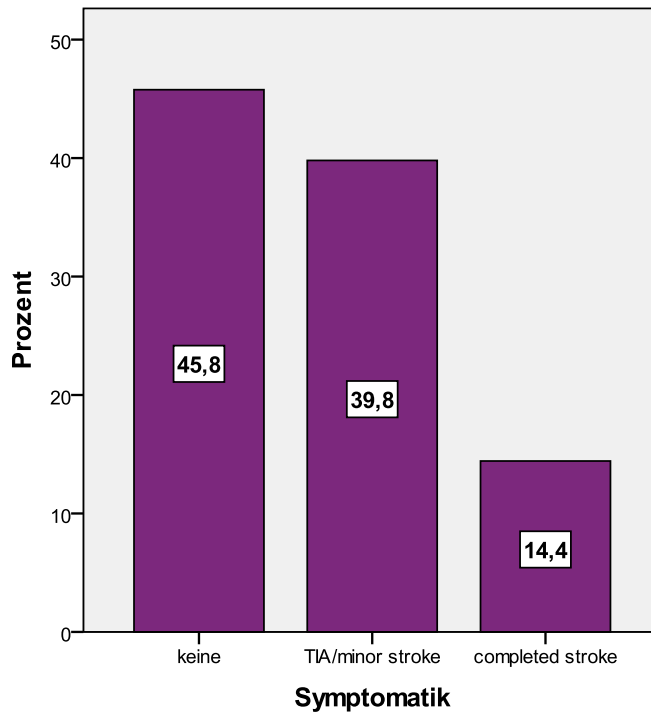


Abb.6 Präsenz der Symptomatik vor Stent-PTA

8.1.4 Stenosegrad vor Stentherapie

Bei den 206 Stenosen fand sich durchschnittlich ein Stenosierungsgrad von 77,7% (95% CI 76,3-79,2). 2,4% (5/206) der Stenosen zeigten eine Lumeneinengung von < 50% und fiel somit in die nach NASCET definierte Stenosekategorie 0 (siehe Kapitel 2.2: *Definition und Einteilung*). Bei 17,5% (36/206) zeigten sich 50-70%-ige Stenosen, welche die Kategorie 1 formieren. In die Kategorie 2 mit einer 71-99%-igen Stenose fielen insgesamt 79,1% (163/206) und bildeten somit die größte Gruppe. Zudem ergab die Analyse bei 1,0% (2/206) eine komplette Okklusion d.h. eine sonographisch festgestellte 100%-ige Stenose der ACI. Siehe Tab.6.

	Häufigkeit	Prozent
0	5	2,4%
1	36	17,5%
Kategorie 2	163	79,1%
3	2	1,0%
Total	206	100,0%

Tab.6 Verteilung des Stenosegrads nach NASCET

9.1 Morbidität

9.1.1 Postinterventionelle Residual-Stenose (*technical failure*)

Als *technical failure* wurden lediglich am ersten postinterventionellen Tag sonographisch festgestellte Rest-Stenosen mit einer Lumeneinengung von >50% bezeichnet - insgesamt 3,0% (6/201). 7,5% (15/201) hatten Residualstenosen < 50%. In 89,6% (180/201) war keine Rest-Stenose zu verzeichnen (Tab.7).

Lumeneinengung		Häufigkeit	Prozent
Rest-Stenose	< 50%	15	7,5%
	>50%	6	3,0%
	Total	21	10,5%

Tab. 7 Technical failure in der Studienpopulation

9.1.2 Rezidivstenose

12,4% (25/201) der gesamten Studienpopulation präsentierten sich im Verlauf mit einer Restenose der ipsilateral zuvor endovaskulär therapierten ACI (Abb.7). Davon fielen 7,5% (15/201) in die Stenosekategorie 1, 3,5% (7/201) in die Stenosekategorie 2 und bei 1,5% der StudienteilnehmerInnen (3/201) kam es zu einer Rezidivstenose mit totaler Okklusion (Kategorie 3 nach den NASCET Kriterien). Somit blieben 87,6% (176/201) des PatientInnenkollektivs rezidivfrei.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ergab die Untersuchung 19 Männer und 6 Frauen.

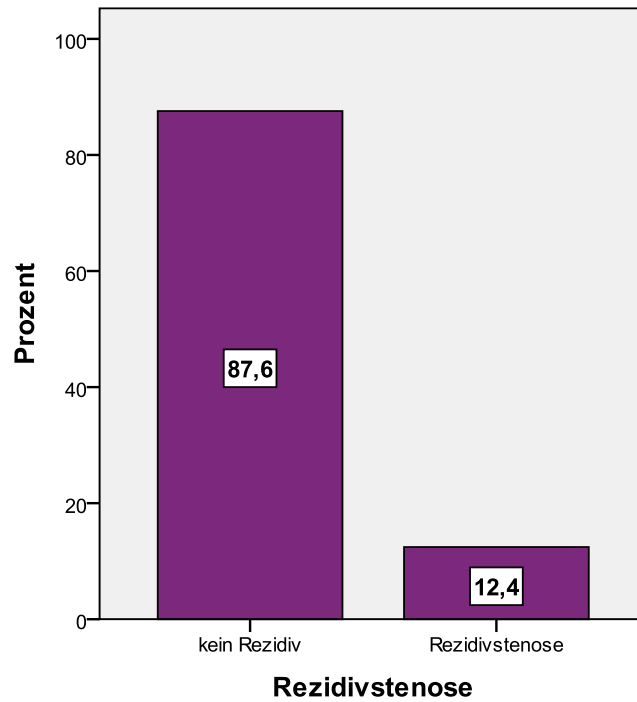


Abb.7 Auftreten von Restenosen im PatientInnenkollektiv [Prozent]

9.1.2.1 Zeit zwischen initialer Therapie und Restenose

Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidivstenosen im Zeitverlauf ist in Abb.8 dargestellt. Im Durchschnitt betrug die Zeit bis zur Diagnose einer Rezidivstenose 14,5 Monate (95% CI 8,3-20,6).

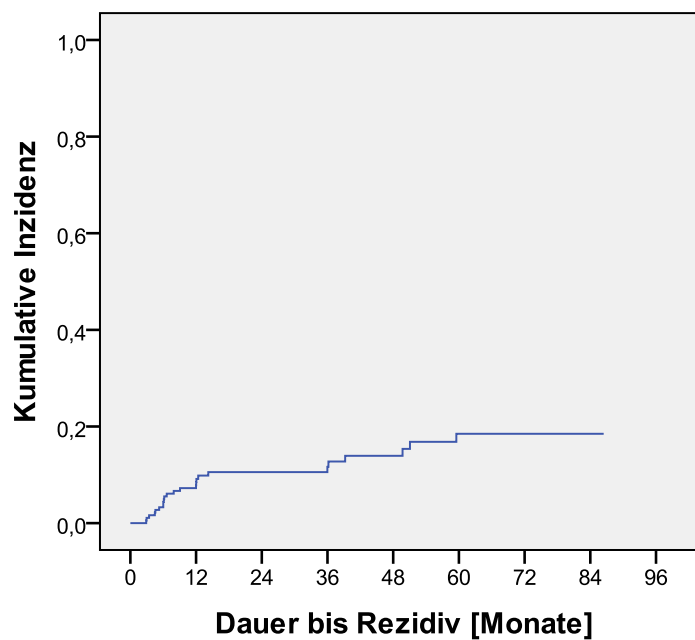


Abb.8 Kumulative Inzidenz für Rezidivstenosen

9.1.2.2 Einfluss des Alters und der Symptomatik auf die Rezidivrate

Die meisten Restenosen traten in der Altersgruppe der 65-75 jährigen auf (15/25), jedoch bildete diese auch die größte Gruppe (Tab.8). Das Alter zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate (Log-Rank Test $p=0,7$).

		Restenose		Total
		Nein	Ja	
Altersgruppe	30-45	2	0	2
	45-60	35	3	38
	60-75	91	15	106
	>75	48	7	55
Total		176	25	201

Tab.8 Altersspezifische Verteilung von Rezidivstenosen

Bei 109 PatientInnen, die eine Symptomatik aufwiesen, kam es in 14,7% (16/109) zu einer Restenose. 85,3% (93/109) dieses PatientInnenkollektivs waren rezidivfrei.

Asymptomatische Stenosen (92 PatientInnen) zeigten eine Rezidivrate von 9,8% (9/92). 90,2% (83/92) der asymptomatischen PatientInnen blieben somit rezidivfrei (siehe Tab.9). Der Log-Rank Test zeigte keine Signifikanz bezüglich eines Einflusses der Symptomatik auf die Rezidivrate ($p=0,53$).

		Symptomatisch		Asymptomatisch	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Restenose	Ja	16	14,7%	9	9,8%
	Nein	93	85,3%	83	90,2%
	Total	109	100%	92	100%

Tab.9 Einfluss der Symptomatik auf die Restenoserate

9.1.2.3 Stenosegradabhängige Rezidivrate

Wie in Abb. 9 dargestellt, waren 92,0% (23/25) der Rezidivstenosen bei PatientInnen mit einer präinterventionellen Stenose der Kategorie 2 (70-99%) vorzufinden.

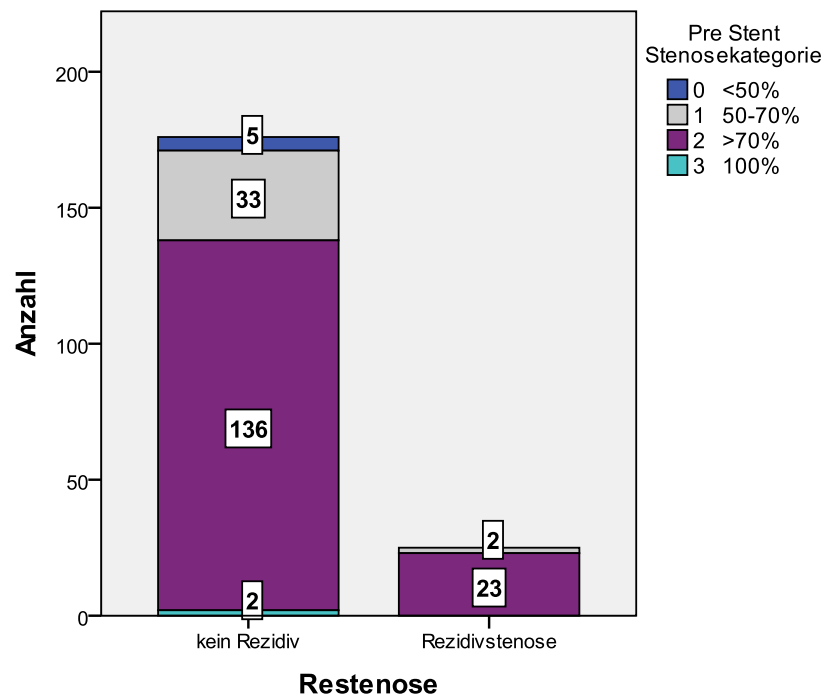


Abb.9 Stenosegradabhängige Rezidivrate [PatientInnenzahl]

9.1.2.4 Konsequenz des Rezidivs

9.1.2.4.1 asymptomatische Stenosen

Bei 3 von 9 PatientInnen mit asymptomatischen Stenosen und einem Rezidiv wurden erneut endovaskulär therapiert, die restlichen 6 PatientInnen wurden klinisch und sonographisch engmaschig kontrolliert (Tab.10).

9.1.2.4.2 symptomatische Stenosen

Eine endovaskuläre Nachbehandlung erfolgte bei 6 von 16 PatientInnen mit symptomatischen Stenosen. Die restlichen 10 wurden klinisch und sonographisch engmaschig nachuntersucht. (Tab.10)

		Re-Stent PTA		Nachkontrollen	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Symptomatik	Nein	3	1,5%	6	3,0%
	Ja	6	3,0%	10	5,0%
	Total	9	4,5%	16	8,0%

Tab.10 Konsequenz der Restenose

9.1.3 Klinische Symptomatik (neurologisches Defizit)

Des Weiteren sollte das Auftreten einer klinischen Symptomatik im Follow-up analysiert werden. Die Untersuchungen zeigten, dass sich bei insgesamt 14,9% (30/201) der PatientInnen neurologische Defizite manifestiert haben (Abb.10). Davon waren 21 StudienteilnehmerInnen männlich und 9 weiblich. Die restlichen 85,1% (171/201) blieben über den gesamten Kontrollzeitraum symptomfrei.

Nach willkürlicher Kategorisierung der neurologischen Defizite in *TIA/minor stroke* (Kategorie 1) und *major stroke* (Kategorie 2), fielen 23 PatientInnen in die Kategorie 1 und 7 PatientInnen in die Kategorie 2. Die 7 PatientInnen der Kategorie 2 waren alles Männer. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Symptomatik und dem Auftreten neurologischer Defizite siehe Tab.11.

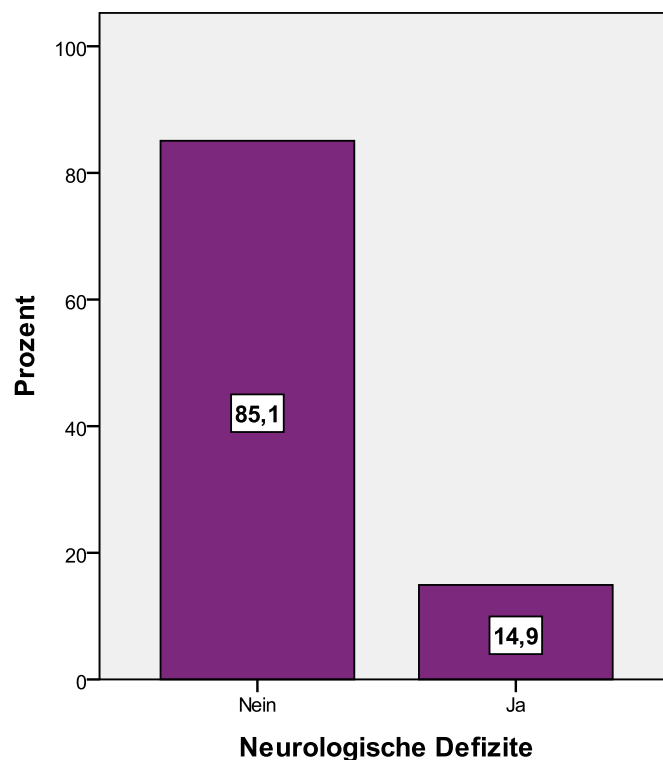


Abb.10 Auftreten klinischer Symptomatik [Prozent]

			neurologische Defizite			Total
			0	1	2	
Männer	Symptomatik	Nein	57	6	2	65
		Ja	61	8	5	74
	Total		118	14	7	139
Frauen	Symptomatik	Nein	23	4		27
		Ja	30	5		35
	Total		53	9		62

Tab.11 Auftreten neurologischer Defizite (Symptomatik-, Geschlechtsverteilung)

9.1.3.1 Durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten klinischer Symptome

Den Untersuchungen zufolge betrug die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten neurologischer Defizite 13,7 Monate (95% CI 6,2-21,2). Bei 23,3% (7/30) der PatientInnen mit klinischer Symptomatik kam es innerhalb des 1. Monats zu neurologischen Defiziten. Darunter fallen auch 3 PatientInnen, die postinterventionell ein Hyperperfusionssyndrom erlitten haben (Abb.11).

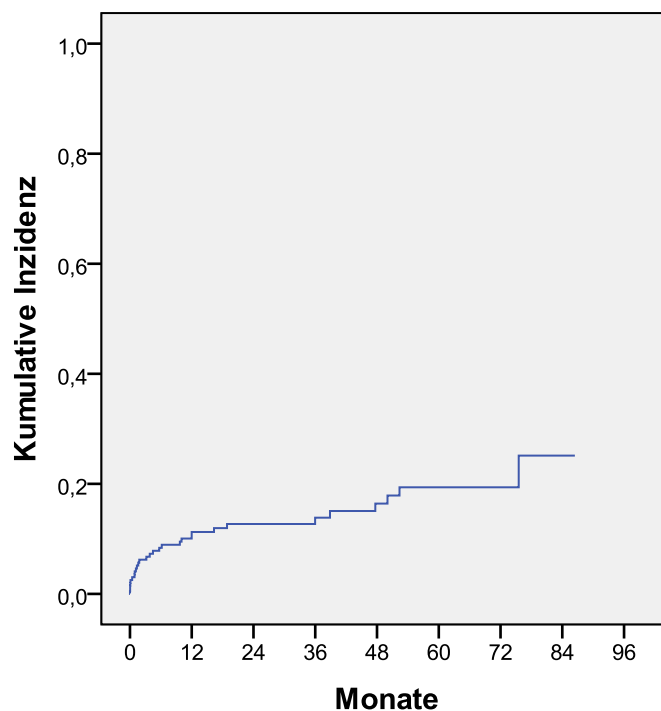


Abb.11 Kumulative Inzidenz für neurologische Defizite

9.1.3.2 Auftreten von Komplikationen (Hyperperfusionssyndrom)

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich bei 1,5% (3/201) ein Hyperperfusionssyndrom als postinterventionelle Komplikation. Davon erhielt 1 Patient am 2. postinterventionellen Tag eine intrazerebrale Blutung im entsprechenden Mediastromgebiet, begleitet von einer Hemiparese, die sich jedoch innerhalb von Stunden zurückbildete. Beim 2. Patienten konnte ein Hyperperfusionssyndrom im Rahmen der interventionellen Therapie festgestellt werden - jedoch ohne die Präsenz einer klinischen Symptomatik. Die 3. Patientin erlitt ebenso eine ICH im Rahmen eines Hyperperfusionssyndroms und verstarb am 9. postinterventionellen Tag.

9.1.3.3 Einfluss der Rezidivstenose auf das Auftreten neurologischer Defizite

Von den insgesamt 30 PatientInnen der Studienpopulation bei denen neurologische Defizite im Rahmen des Follow-ups aufgetreten sind, war bei 7 StudienteilnehmerInnen eine Rezidivstenose im Vorfeld zu verzeichnen. Die restlichen PatientInnen blieben trotz Rezidivstenose asymptomatisch. Bezüglich des Einflusses von Rezidivstenosen auf das Auftreten neurologischer Defizite zeigten analytische Testverfahren keine Signifikanz ($P=0,23$).

9.4 Mortalität

9.4.1 Verteilung von verstorbenen PatientInnen in der Studienpopulation

In der untersuchten PatientInnengruppe verstarben insgesamt 13,9% (28/201) der PatientInnen, wovon 17,4% (16/92) in der Gruppe der asymptomatischen PatientInnen verstarben und 11,0% (12/109) in der in der Gruppe der Symptomatischen (Siehe Tab.12). Aufgrund des hohen PatientInnenalters im Kollektiv musste auch mit dem Eintreten eines natürlichen Todes bzw. Todesursachen anderer Genese gerechnet werden. Die Mortalitätsrate bezogen auf (behandlungsassoziierte und stenoseassoziierte Todesursachen) betrug 3,5% (7/201).

Aufgrund nicht wahrgenommener Kontrolltermine und nicht vorhandener Information im PatientInnenverwaltungssystem OpenMedocs® konnte bei 25,4% (51/201) keine Auskunft

über ein den Vital-Zustand der PatientInnen erhoben werden. Somit wurden diese StudienteilnehmerInnen der Gruppe *unbekannt* zugeordnet.

		Symptomatik					
		Ja		Nein		Total	
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	% aller
Exitus letalis	Nein	97	89%	76	82,6%	173	86,1%
	Ja	12	11%	16	17,4%	28	13,9%
Total		109	100%	92	100%	201	100%

Tab.12 Verteilung verstorbener PatientInnen in der Studienpopulation

9.4.2 Dauer bis zum Todeszeitpunkt

Die Dauer bis zum Todeszeitpunkt betrug durchschnittlich 28,5 Monate (95% CI 17,1-39,9) nach Stenttherapie. Bei 4 PatientInnen war das genaue Todesdatum nicht eruierbar. Die Überlebenskurve wird in Abb.12 dargestellt.

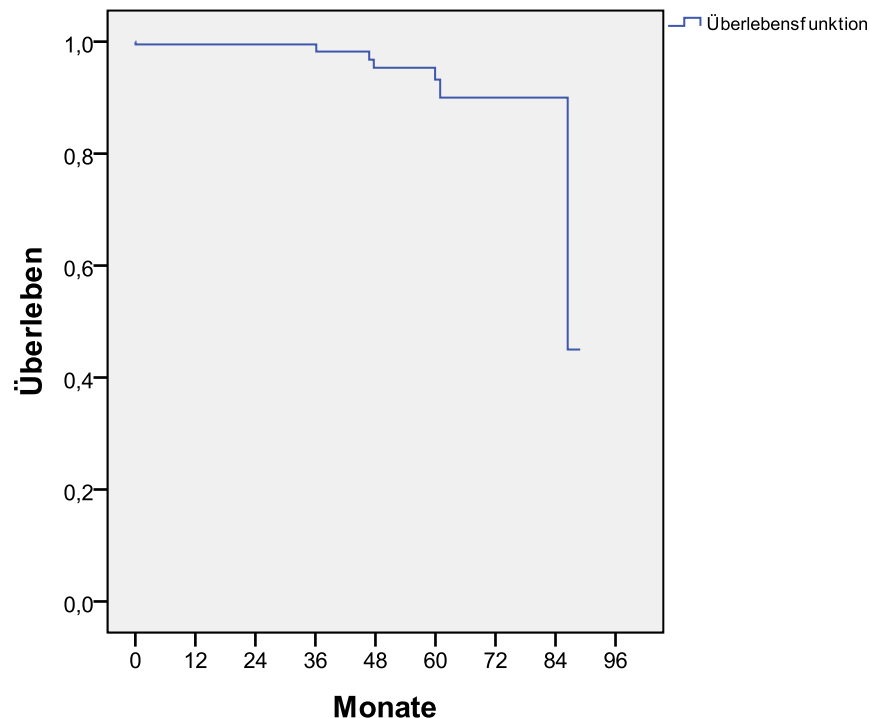


Abb.12 Überlebenskurve

9.4.3 Todesursachen in der Gruppe der verstorbenen PatientInnen

Hinsichtlich der 28 Verstorbenen aufgeschlüsselt nach ihren Todesursachen resultierte das folgende Ergebnis (Tab. 13):

	Todesursache						Total
	behandlungs assoziiert		stenose- assoziiert im Follow-up		andere Ursachen		
Verstorben	4	14,3%	3	10,7%	21	75%	28 100%

Tab.13 Todesursachen im PatientInnenkollektiv

9.4.3.1 Behandlungsassoziiert verstorbene PatientInnen

Im Rahmen der interventionellen Therapie verstarben 2,0% (4/201) des untersuchten PatientInnenkollektivs bzw. 14,3% (4/28) der Verstorbenen.

Darunter befand sich eine Frau bei der eine Stent-PTA einer symptomatischen Stenose (major stroke) durchgeführt wurde. Sie verstarb am 8. postinterventionellen Tag im Rahmen einer intrakraniellen Blutung (Hyperperfusionssyndrom) der linken Hemisphäre. Ein weiterer Patient unterzog sich ebenfalls der Behandlung einer symptomatischen Stenose (TIA/minor stroke) und verstarb 4 Monate post interventionem an einem Hyperperfusionssyndrom.

Bei den 2 weiteren Patienten handelte es sich um asymptomatische Stenosen.

Ein Patient verstarb an einer intrakraniellen Blutung 8 Tage nach erfolgter Stent-PTA. Der zweite Patient erlitt am 4. Tag nach erfolgter Therapie eine intrakranielle Blutung, welcher er erlegen ist. Siehe Tab.14

9.4.3.2 Im Follow-up stenoseassoziiert verstorbene PatientInnen

Aufgrund einer im Verlauf *stenoseassoziierten Todesursache* verstarben 1,5% aller untersuchten PatientInnen (3/201) bzw. 10,7% (3/28) der Verstorbenen.

Ein Patient verstarb nach 52-monatiger Follow-up Dauer an einem major stroke mit darauffolgend resultierender kardialer Dekompensation. 3 Monate nach erfolgter Stent-

PTA erhielt ein weiterer Patient - bei zuvor asymptomatischer Stenose und keinerlei Anzeichen für eine Rest-Stenose post interventionem - ebenfalls einen major stroke mit letalem Ausgang. Der dritte Patient in dieser Gruppe verstarb nach 56-monatigem Follow-up im Rahmen eines Zentralarterienverschlusses bei zuvor aufgetretener Symptomatik im Sinne einer TIA. Siehe Tab.14.

		Todesursache					
		behandlungsassoziiert		stenoseassoziiert		Total	
		Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	% aller
Symptomatik	Nein	2	50%	1	33,3%	3	42,9%
	Ja	2	50%	2	77,7%	4	57,1%
	Total	4	100%	3	100%	7	100%

Tab.14 Verteilung behandlungs-,stenoseassoziiert verstorbenen PatientInnen in Bezug auf die Symptomatik

9.4.3.3 andere Todesursachen

An *anderen Ursachen* verstarben 10,4% (21/201) der untersuchten PatientInnen bzw. 75,0% (21/28) der Verstorbenen.

9.4.4 Einflussgrößen auf die behandlungsassoziierte Mortalität

Um die Untersuchung der Einflüsse auf die behandlungsassoziierte Mortalität zu ermöglichen, wurde eine Gegenüberstellung der *behandlungsassoziiert* verstorbenen PatientInnen zu den Überlebenden durchgeführt. Die Gruppe von PatientInnen mit symptomatischen Stenosen (68 PatientInnen) wurde dabei separat von der Gruppe mit asymptomatischen Stenosen (62 PatientInnen) betrachtet.

Behandlungsassoziiert verstarben insgesamt 3,2% (2/62) der asymptomatischen PatientInnen. Beide Patienten waren männlich und zum Therapiezeitpunkt 67 bzw.77 Jahre alt. Im Vergleich dazu waren die PatientInnen die überlebten 70 Jahre alt. Beim PatientInnenkollektiv mit symptomatischen Stenosen verstarben 4,8% (2/42) - eine Frau und ein männlicher Patient mit einem Alter von 65 bzw.69 Jahren. In der Gruppe der nicht Verstorbenen fand sich im Vergleich dazu ein Durchschnittsalter von 70 Jahren.

9.4.5 Im Kontrollzeitraum stenoseassoziierte Mortalität

Für die Analyse der stenoseassoziierten Mortalität wurden PatientInnen bei denen ein stenoseassoziiertes Ableben diagnostiziert wurde, den Überlebenden gegenübergestellt. Desweiteren erfolgte die Trennung der asymptomatischen (62 PatientInnen) von den symptomatischen Stenosen (67 PatientInnen).

Zwei präinterventionell asymptomatische männliche PatientInnen mit einem Alter von 69 bzw. 86 Jahren verstarben stenoseassoziiert. Im Vergleich dazu waren PatientInnen die überlebten durchschnittlich 67 Jahre alt.

Nur ein Mann - zum Therapiezeitpunkt 80 Jahre alt, verstarb stenoseassoziiert im Follow-up in der Gruppe der symptomatischen PatientInnen. Bei den Überlebenden fand sich im Vergleich dazu ein Durchschnittsalter von 68 Jahren.

Die Untersuchungen zeigten, dass es in keiner der beiden Gruppen zu einem stenoseassoziierten Todeseintritt mit vorausgehender Rezidivstenose gekommen war.

In Bezug auf den Einfluss neurologischer Defizite auf die Mortalitätsrate war in der asymptomatischen Gruppe 1 Todesfall mit vorausgehenden neurologischen Defiziten zu verzeichnen. Beim symptomatischen PatientInnenkollektiv präsentierten sich im Follow-up bei einem Patienten neurologische Defizit im Sinne eines *major stroke* mit Todesfolge. Alle anderen PatientInnen, bei denen neurologische Defizite aufgetreten waren, überlebten.

10 DISKUSSION

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die klinischen Langzeitergebnisse in Bezug auf das Auftreten neurologischer Defizite sowie eines Exitus letalis und die Restenoserate nach erfolgter Stent-PTA präsentiert werden.

In den letzten Jahren gab es einige Studien dazu, jedoch beschränkten sich diese meist auf einen kurzen Zeitraum und standen stets im Vergleich zur chirurgischen Therapiemethode (TEA). Diese Arbeit setzt den Fokus lediglich auf die perkutane transluminale Stentangioplastie (PTA-Stent) mit einer durchschnittlichen Follow-up Dauer von 37,1 Monaten (95% CI 33,5-40,7) .

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, zeigt sich im Bezug auf das Auftreten von ACI-Stenosen eine Präferenz für das männliche Geschlecht. Von den 201 PatientInnen der vorliegenden Studie waren 69,2 % Männer, somit zeigte auch unsere Studie eine männliche Dominanz hinsichtlich der Inzidenz von Stenosen.

Wie erwartet bestand das PatientInnenkollektiv überwiegend aus PatientInnen mittleren Alters mit einem Durchschnitt von 68,9 Jahren (36- 87 Jahre).

Bei insgesamt 12,5% der StudienteilnehmerInnen kam es im Follow-up zu einer Rezidivstenose. In einer Studie von Eckstein et al. wurde ein signifikant höheres Risiko für Rezidivstenosen bei vorheregehender Lumeneinengung von >50% beschrieben. Unsere Analyse konnte zwar die Signifikanz nicht bestätigen, jedoch waren auch in unserer Studie 92,0% aller Rezidivstenosen präinterventionell in der Stenosekategorie 2 vorzufinden und somit als hochgradige Stenosen (>70%) deklariert. Ähnlich der SPACE Studie konnte auch hier eine Häufung des altersabhängigen Rezidivrisikos in der Gruppe der 60-75Jährigen demonstriert-jedoch statistisch nicht signifikant bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie wurde auch der Einfluss von Rezidivstenosen auf das Auftreten neurologischer Defizite untersucht - ohne ein signifikantes Resultat. Als Konsequenz des Rezidivs musste bei 6 PatientInnen mit symptomatischen Stenosen und bei 3 StudienteilnehmerInnen mit asymptomatischen Stenosen eine erneute Stent-PTA durchgeführt werden. Die restlichen 16 PatientInnen (asymptomatisch und symptomatisch) wurden engmaschig kontrolliert. Durchschnittlich 14,5 Monate (95% CI 8,3-20,6) nach Ersttherapie trat ein Rezidiv auf, wobei insgesamt 25 rezidierte Stenosen zu beobachten

waren. Die Hälfte aller Restenosen ereignete sich in den ersten 6 Monaten nach der Stent-PTA und sind demnach in der frühen Phase der postinterventionellen Verlaufskontrolle anzutreffen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Rezidive findet sich aber auch nach längerer Zeit. Die Konsequenz daraus besteht in der Nachuntersuchung nach einem fixen Schema, welches bei einem stabilen Ergebnis weitmaschiger gesteckt werden kann, sobald aber Anzeichen auf Rezidivbildung auftreten, sollte zu engmaschigen Kontrollen zurückgekehrt werden. In dieser Studie beschreibt die Restenoserate lediglich die Zeitspanne zwischen erster Therapie und dem erstmaligen Auftreten eines Rezidivs. Das Auftreten einer weiteren Restenose nach bereits erfolgter Behandlung derselben wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Dasselbe gilt für das Auftreten neurologischer Defizite d.h. in der Studie wurde ausschließlich das erste Ereignis berücksichtigt, ein weiteres Auftreten von Symptomen wurde außer Acht gelassen.

Insgesamt zeigte sich bei 11,2% der PatientInnen in der vorliegenden Studienpopulation das Auftreten einer klinischen Symptomatik- im Durchschnitt 13,7 Monate (95% CI 6,2-21,2) post Stent-PTA. Bei einem nicht geringen Anteil von 22% kam es bereits im ersten Monat nach der Therapie zu neurologischen Defiziten. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass auch periprozedurale Komplikationen (Hyperperfusionssyndrom) inkludiert waren. Weitere 22% der PatientInnen bei denen sich im Kontrollzeitraum neurologische Defizite manifestiert haben, hatten im Vorfeld derer eine Rezidivstenose zu verzeichnen. Als Konsequenz daraus sollte bei sonographisch diagnostizierten Rezidivstenosen neben den engmaschigen Kontrollen eventuell eine baldige Re-Stent PTA erfolgen um eine Prävention neurologischer Ereignisse zu erzielen.

Die Insultrate in der Studienpopulation lag bei 3,5% und ist etwas höher als in den 2 großen Langzeitstudien SPACE bzw. CREST (2%). Eine beachtliche Anzahl von PatientInnen (185/201) blieb jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum symptomfrei, was durchaus für die endovaskuläre Therapie spricht, denn seit ihrer Einführung konnte sich die Stent-PTA als gleichwertige Alternative zur chirurgischen Therapie etablieren.

Hinsichtlich der Mortalität ergaben die Untersuchungen dieser Studie eine Sterberate von 13,9% (28/201). Aufgrund der langen Follow-up Dauer, bis zu 7 Jahre nach der erstmalig durchgeführten Therapie, und des mittleren bis hohen PatientInnenalters, war zu erwarten, dass einige PatientInnen eines nicht stenosebezogenen Todes versterben würden. In dieser Studie war dies bei 10,4% (21/201) der Fall. Des weiteren war aufgrund des

Studiendesigns (retrospektive Studie aus einem bereits angelegten Datenregister, Ergänzung mittels dem am Universitätsklinikum Graz verwendeten Patientenverwaltungssystem OpenMedocs®) sowie mangelnder PatientInnen Compliance in Bezug auf die Einhaltung der Kontrolltermine, mit fehlender Information über den vitalen Zustand der PatientInnen zu rechnen. In dieser Studienpopulation waren dies 25,4% (51/201). Somit ergab sich in unserer Studie eine Mortalitätsrate (behandlungs-, stenoseassoziiert) symptomatischer (4/92; 4,3%) und asymptomatischer (3/76; 3,9%) Stenosen von 3,5%. In den Untersuchungen konnte eine rezidivabhängige Mortalität ausgeschlossen werden, da keiner der Verstorbenen eine Restenose aufwies. Generell waren die Fallzahlen zu gering, um statistisch valide Aussagen hinsichtlich der Einflüsse auf die behandlungs- bzw. stenoseassoziierte Mortalität treffen zu können.

Die CREST Studie stellte die PTA-Stent Methode (CAS) in direktem Vergleich zur Endarterektomie (CEA). Dabei zeigte sich, dass die CAS Methode im Vergleich zur CEA zwar innerhalb der ersten 30 Tage signifikant schlechtere Ergebnisse im Bezug auf die peri- und postprozedurale Insultrate lieferte (4,1% bzw. 2,3%), jedoch nach einem 2,5-jährigen Follow-up signifikant stabilere Ergebnisse als die CEA zeigte (6,1% bzw. 4,6%). In unserer Studie lag die Schlaganfallrate über einen Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 3 Jahren mit 3,5% sogar darunter. Vergleicht man die Todes- bzw. Insultrate (7,0%) unserer Studie mit dem primary endpoint nach 4-jährigem Follow-up der CREST (CAS 7,1%; CEA 6,7%) so kommt man zu ähnlichen Ergebnissen.

11 CONCLUSIO

Die Sicherheit und Effizienz der Stent-PTA als Revaskularisationsmethode wird durch die Qualität erfahrener Radiologen gewährleistet. Folglich wird das periprozedurale Risiko minimiert und die Mortalität gesenkt. Hochgradige Stenosen (>70% nach NASCET) zeigten ein erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu geringgradigen Stenosen. Ein ebenso höheres Rezidivrisiko war bei symptomatischen PatientInnen festzustellen. Der Verdacht des Einflusses von Rezidivstenosen auf die Mortalität konnte nicht bestätigt werden. Dennoch sollten in Anbetracht auftretender Rezidivstenosen engmaschige Kontrollen empfohlen werden, um das Risiko eines Schlaganfalls bzw. anderer neurologischer Defizite zu minimieren.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ricci S, Flamini FO, Celani MG. Prevalence of internal carotid-artery stenosis in subjects older than 49 years: a population study. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 16–9.
- 2 O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, on behalf of the CHS Collaborative Research Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. *Stroke* 1992; 23: 1752–60.
- 3 Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23: 1705–11.
- 4 Willeit J, Kiechle J. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A populationbased study. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1993; 13: 661–8.
- 5 Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32: 2559-66
- 6 Walther Graumann (2005) *Lehrbuch Anatomie*; 5.3: 541-3
- 7 *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 2753–2762 [Heft 41] Eckstein et al.
- 8 Roederer GO, Langlois YE, Jaeger KA. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cerebral bruits. *Stroke* 1984;15:605–13.
- 9 Simons PCG, Alegra A, Eikelboom BC, Grobbee DE, van der Graaf Y, for the SMART study group. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. *J Vasc Surg* 1999;30:519–25.
- 10 Whisnant JP, Wiebers DO. Clinical epidemiology of transient cerebral ischemic attacks (TIA) on the anterior and posterior circulation. In: Sundt TM Jr, ed. *Occlusive Cerebrovascular Disease: Diagnosis and Surgical Management*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 60–5.
- 11 Günter Krämer; *Schlaganfall: Ursachen, Erscheinungsformen etc.*(1998); p.106
- 12 SPACE trial, Eckstein et al. PubMed

- 13 Österreichisches Journal der Kardiologie 2004/11 aus 20. Dennis MS. Transien ischaemic attacks in the community. Doctor of Medicine thesis, University of London (zitiert nach Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. Stroke 1996; Blackwell Science).
- 14 Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJM for the NASCET Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with Symptomatic internal-carotid-artery stenosis. Lancet 2001; 357: 1154–60
- 15 Mathias K, Jaeger H, Gissler HM (2000) Die endoluminale Therapie der Carotisstenose. Z Kardiol 89: 19-26
- 16 Horn, Biochemie
- 17 Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, et al. (1995) The relationship between carotid plaque composition, plaque morphology, and neurologic symptoms. J Surg Res 58: 330-6
- 18 Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O (2001) Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. Circulation 103: 2171-5
- 19 Abu Rahma AF, Covelli MA, Robinson PA, et al. (1999) The role of carotid duplex ultrasound in evaluating plaque morphology: potential use in selecting patients for carotid stenting. J Endovasc Surg 6: 59-65
- 20 Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 335: 827-38
- 21 Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. (2001) Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 32: 280-99
- 22 Amarenco P (2001) Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. Neurology 57: 35-44
- 23 Diener HC (2003) Zerebrale Ischämie. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart, Kohlhammer, 4. Auflage

- 24 Herz 2006; Das metabolische Syndrom: "common soil" für Diabetes und Atherosklerose
Markolf Hanefeld, Wolfgang Metzler, Carsta Köhler; Frank Schaper; 31:246-54
- 25 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001368>
- 26 http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1690
JAMA. 2007;298(24):2877-2885
- 27 *Arch Neurol.* 2008;65(6):695-697.
<http://archneur.ama-assn.org/cgi/content/abstract/65/6/733>
- 28 The Lancet Neurology, 2009, 8,4, 235-243
http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1690
- 29 Karl F. Masuhr, Marianne Neuman (2007); Neurologie 1.8:390-406
- 30 Hopf HC, Deutschl G, Diener HC (1999) Neurologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Georg Thieme, 3. Auflage
- 31 Baker JD, Rutherford RB, Bernstein EF, et al. (1988) Suggested standards for reports dealing with cerebrovascular disease. Subcommittee on Reporting Standards for Cerebrovascular Disease, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 8: 721-9
- 32 Roubin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *J Scot Med* 2: 200-215
- 33 Lang W, Willfort A, Nasel C, Laluschek W (2000) Indikationen und Embolie-Monitoring bei lumeneröffnenden Therapien der A. carotis. *Radiologe* 40: 792-7
- 34 Poeck K, Hacke W (1998) Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg New York 10. Auflage
- 35 Buhling KJ, Lepenies J, Witt K (1995) Allgemeine und spezielle Pathologie München, Urban & Schwarzenberg, 1. Auflage
- 36 HERZ; Volume 32, Number 5, 372-378, DOI: 10.2007/s00059-007- 3029-5
- 37 <https://www.praxisserver.at/.../wp.../hirngefaeaystenosen.ppt>

- 38 Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien 5. Auflage 1999 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 39 Rubba P, Mercuri M, Faccenda F et al. (1994) Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? *Stroke* 25: 943-950
- 40 Ludwig M, Stumpe KO (1994) Karotisultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose. *Dtsch Ärztebl* 91: 745-46
- 41 Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR et al. (1988) Comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 29: 676-681
- 42 Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ (1989) The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries *J Vasc Surg* 9: 548-557
- 43 Duale Reihe Radiologie
- 44 Coukell AJ, Markham A (1997) Clopidogrel. *Drugs* 54: 745-50; discussion 751
- 45 Hamann GF, Diener HC (2000) Aktuelles zur Therapie der Karotisstenose. *Dtsch Med Wochenschr* 125: 1505-10
- 46 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-53
- 47 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress (1991) *Stroke* 22: 711-20 92
- 48 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1995) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-43
- 49 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339: 1415-25

- 50 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, et al. (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1491-502
- 51 Mathias K, Jaeger H, Gissler HM (2000) Die endoluminale Therapie der Carotisstenose. *Z Kardiol* 89: 19-26
- 52 Dtsch MedWochenschr 2006, 131: 1819-1824- H.W. Kniemeyer et al. Chirurgie der Karotisstenose...
- 53 Mathias K, Jaeger H, Sahl H, et al. (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Radiologe* 39: 125-34
- 54 Eastcott HHG, Pinching GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of Hemiplegia. *The Lancet* 2; 994 - 996: 1954
- 55 Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. (1999) The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke* 30: 1751-8
- 56 Pokras R, Dyken ML (1988) Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of the extracranial arteries of the head. *Stroke* 19: 1289-90
- 57 Vorstand der Dt. Ges. f. Gefäßschirurgie (1998) AWMF-Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßschirurgie. KoÄNIn, Deutscher Ärzteverlag
- 58 <http://de.wikipedia.org/wiki/Stentangioplastie>
- 59 Mathias K, Jaeger H, Hennigs S, et al. (2001) Endoluminal treatment of internal carotid artery stenosis. *World J Surg* 25: 328-34; discussion 334-6
- 60 Al-Mubarak N, Colombo A, Gaines PA, et al. (2002) Multicenter evaluation on carotid artery stenting with a filter protection system. *J Am Coll Cardiol* 39: 841-6
- 61 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: 1729-37
- 62 *The Lancet*, 2010; 376 (9746): 1062-73

63 N Engl J Med 2010; 363:11-23

64 <http://www.stud1.tuwien.oe.at/~e0125572/ctangio#>

65 MEDMIX 3/2009 Philosophie des Carotisstenting, Schillinger Martin

66 www.praxisserver.at- Hirngefäßstenosen.ppt

67 Demirel E., Mathias K.

http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=97523966x&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=975239

66x.pdf

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb.1 <http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/101725>
- Abb.2 <http://www.thiemebilddatenbankanatomie.de/navigation.aspx?tid=1&tocid=4037>
- Abb 3 www.med.uni-marburg.de/stpg/ukm/.../ACI-StenoFluss.pdf
- Abb.4 Lancet 2005;366;29-36
- Abb.5 Altersverteilung im PatientInnenkollektiv
- Abb.6 Präsenz der Symptomatik vor Stent-PTA
- Abb.7 Inzidenz von Restenosen
- Abb.8 Kumulative Inzidenz für Restenosen
- Abb.9 Stenoseabhängige Rezidivrate
- Abb.10 Inzidenz klinischer Symptomatik
- Abb.11 Kumulative Inzidenz für neurologische Defizite
- Abb.12 Überlebenskurve