

Angioplastie und Stentung extrakranieller Stenosen der  
A. carotis interna

-

Retrospektive Analyse der Langzeitprognose

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Falkvoll, Sandra Nadine

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Bischof

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Seizer

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	V
<b>1. <u>Einleitung</u> .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definition und Epidemiologie der stentgestützten Angioplastie         und der Karotisstenose .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Pathogenese und Folgen der Karotisstenose .....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Pathogenese .....	2
1.2.2 Folgen .....	3
1.2.3 Sozialmedizinische Bedeutung.....	4
<b>1.3 Symptome und Diagnose .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Symptome .....	5
1.3.2 Diagnose .....	6
<b>1.4 Risikofaktoren .....</b>	<b>7</b>
1.4.1 Geschlecht.....	8
1.4.2 Genetische Disposition.....	8
1.4.3 Alter .....	8
1.4.4 Arterielle Hypertonie .....	9
1.4.5 Hypercholesterinämie.....	9
1.4.6 Nikotinabusus .....	9
1.4.7 Diabetes mellitus .....	10
1.4.8 Übergewicht.....	10
1.4.9 Hyperurikämie .....	11
1.4.10 Periphere arterielle Verschlusskrankheit .....	11
1.4.11 Koronare Herzkrankheit.....	11
1.4.12 Vorhofflimmern .....	12
<b>1.5 Therapie .....</b>	<b>12</b>
1.5.1 Anatomische Grundlagen .....	12
1.5.2 Ziel der Behandlung .....	12
1.5.3 Therapieoptionen.....	13
1.5.3.1 Medikamentöse Therapie .....	13
1.5.3.2 Chirurgische Therapien .....	15

1.5.3.2.1	Karotisendarterektomie (CEA) .....	15
1.5.3.2.2	Perkutane stentgestützte Angioplastie der Karotisstenose (CAS) .....	17
1.5.3.2.2.1	Definition .....	17
1.5.3.2.2.2	Geschichte.....	17
1.5.3.2.2.3	Durchführung.....	18
1.5.3.2.2.4	Indikationen und Kontraindikationen .....	19
1.5.3.2.2.5	Risiken .....	20
1.5.3.2.2.6	Bisherige Studienergebnisse zur stentgestützten Angioplastie.....	20
<b>1.6</b>	<b>Fragesstellung.....</b>	<b>22</b>
<b>2.</b>	<b><u>Patienten und Methoden</u>.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>23</b>
2.2.1	Ablauf der Stentimplantation.....	23
<b>2.3</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>25</b>
2.3.1	Primärziele.....	25
2.3.1.1	Tod .....	25
2.3.1.2	Myokardinfarkt.....	25
2.3.1.3	Schlaganfall.....	26
2.3.1.4	Restenosen .....	26
2.3.1.5	Methoden der Auswertung .....	26
2.3.1.5.1	Symptomatik.....	26
2.3.1.5.2	Lokalisation und Stenosegrad .....	29
2.3.2	Sekundäre Ziele .....	30
2.3.2.1	Risikofaktoren.....	30
2.3.2.2	Medikamentöse Behandlung im Rahmen des Eingriffs .....	30
2.3.3	Durchführung der Datenerhebung .....	31
<b>2.4</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>32</b>
<b>2.5</b>	<b>Zustimmung der Ethikkommission.....</b>	<b>32</b>



<b>4. <u>Diskussion</u></b> .....	74
<b>4.1 Methodik</b> .....	74
4.1.1 Methode und Limitation der Studie .....	74
4.1.2 Unterschiede zwischen den Studien.....	74
<b>4.2 Primäre Endpunkte</b> .....	75
4.2.1 Tod .....	75
4.2.2 Myokardinfarkt.....	77
4.2.3 Schlaganfall.....	78
4.2.3.1 Kontralateraler Schlaganfall .....	78
4.2.3.2 Ipsilateraler Schlaganfall .....	79
4.2.3.3 Schlaganfälle insgesamt.....	81
4.2.4 Tod und Schlaganfall.....	83
4.2.5 Restenosen .....	84
4.2.6 Periprozedurale Ereignisse.....	85
<b>4.3 Risikofaktoren</b> .....	85
4.3.1 Geschlecht.....	85
4.3.2 Alter .....	86
4.3.3 Weitere Risikofaktoren .....	86
4.3.3.1 Arteriosklerotische Stenosen .....	86
4.3.3.2 Lokalisation der Stenose .....	87
4.3.3.3 Kontralateraler ACI-Verschluss .....	87
4.3.3.4 Arterielle Hypertonie.....	87
4.3.3.5 Diabetes mellitus .....	88
4.3.3.6 Adipositas.....	88
4.3.3.7 Koronare Herzkrankheit.....	89
4.3.3.8 Anzahl der Risikofaktoren.....	89
<b>5. <u>Zusammenfassung</u></b> .....	90
<b>6. <u>Literaturverzeichnis</u></b> .....	92
<b>7. <u>Anhang</u></b> .....	98
<b>8. <u>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</u></b> .....	101
<b>Danksagung</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACST	asymptomatic carotid surgery trail
ADP	Adenosindiphosphat
APOE	Apolipoprotein E
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAS	carotid artery stenting
CATS	Canadian American ticlopidine study
CAVATAS	carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study
CEA	Carotid endarterectomy
CREST	carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
DES	drug eluting stent
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EVA-3S	endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis
FKDS	farbkodierte Dopplersonographie
ICSS	international carotid stenting study
KHK	koronare Herzkrankheit

LDL	Low Density Lipoprotein
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American symptomatic carotid endarterectomy trial
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
SAPPHIRE	stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy
SPACE	stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TEA	Thrombendariektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke



## **1. Einleitung**

### **1.1 Definition und Epidemiologie der stentgestützten Angioplastie und der Karotisstenose**

Eine Karotisstenose stellt eine Verengung der Arteria carotis communis oder einer ihrer Abgänge, der Arteria carotis interna oder externa, dar. Prädilektionsstelle für Stenosen ist insbesondere die Arteria carotis interna (ACI) im Bereich der Karotidgabel (46), weshalb in vielen Fällen der Begriff der Karotisstenose mit einer Verengung der extrakraniellen ACI gleichgesetzt wird (30).

In Studienpopulationen in den USA, in Österreich und Italien war in der älteren Erwachsenenbevölkerung ( $\geq 60$  Jahre) bei 6-11 % der Männer und 5-7 % der Frauen eine Karotisstenose von über 50 % zu finden. Karotisstenosen unter 50 % sind häufiger anzutreffen und treten bei 30-44 % der männlichen und 27-34 % der weiblichen älteren Erwachsenenbevölkerung auf (58). Bei Personen unter 70 Jahren fand eine Metanalyse aus dem Jahr 2009 eine weltweite Prävalenz von 4,8 % bei Männern und 2,2 % bei Frauen für die asymptomatische Karotisstenose von  $\geq 50$  %. Bei Personen über 70 lag die Prävalenz bei Männern bei 12,5 % und bei Frauen bei 6,9 % (21).

Es gibt große internationale Unterschiede, was die Häufigkeit von Karotisstenosen und Plaqueablagerungen angeht. In den USA konnte in der Cardiovascular Health Study (60) bei 75 % der Männer und 62 % der Frauen eine Karotisstenose nachgewiesen werden. Die Prävalenz einer Karotisstenose von über 50 % war jedoch gering. Eine solche Verengung konnte nur bei 7 % der Männer und 5% der Frauen gefunden werden (60). Unter den finnischen Männern im Alter zwischen 42 und 60 Jahren lassen sich bei 31,9 % Plaqueablagerungen in der Arteria carotis nachweisen. Bei den Italienern beträgt die Prävalenz nur 11,2 %. Vergleicht man die Werte von 45- bis 54-jährigen Italienerinnen und Französischen liegt die Plaqueprävalenz bei den Französischen mit 8,7 % über denen der Italienerinnen mit 5,4 % (62). In Augsburg konnte eine Plaqueprävalenz von 23,9 % gefunden werden (39).

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) ist ein Verfahren zur Erweiterung oder Wiedereröffnung von verengten oder verschlossenen Blutgefäßen unter Verwendung von Kathetern. Der Eingriff kann mit einer lokalen Lysetherapie kombiniert sein. Ein Stent ist eine Endoprothese, die in die A. carotis interna eingebracht wird, um die Arterie offen zu halten. Dabei kann die Endoprothese sowohl selbst- als auch ballonexpandierend sein. Dieses interventionelle Verfahren wird auch als stentgestützte PTA bezeichnet (15, 30).

## **1.2 Pathogenese und Folgen der Karotisstenose**

### **1.2.1 Pathogenese**

Die häufigste Ursache der Karotisstenose ist mit über 90 % die Arteriosklerose. Andere Ursachen sind die fibromuskuläre Dysplasie und die Karotidisdissektion. Karotisstenosen können auch radiogen sein oder Rezidivstenosen nach vorheriger Behandlung mit Karotisendarterektomie (CEA) oder Stentangioplastie der A. carotis (CAS) darstellen (30). Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine pathologische Veränderung der Arterien in deren Verlauf es zur Versteifung und Einengung des Gefäßes kommt. Der Begriff Atherosklerose kann synonym verwendet werden, betont jedoch die histologische Komponente des pathologischen Prozesses (16). Wie es zur Entstehung der Arteriosklerose kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird eine endotheliale Schädigung der Intima als Ursache angenommen. Im Rahmen des Endothelschadens kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit Einwanderung von Monozyten, die sich zu Makrophagen differenzieren. LDL-Partikel aus dem Blut lagern sich im betroffenen Areal ab und werden von Makrophagen aufgenommen. Aus diesen bilden sich schließlich Schaumzellen, die sich in der Intima anhäufen. Makroskopisch werden sie als Fettstreifen sichtbar. Gleichzeitig kommt es zur Anreicherung von Thrombozyten im geschädigten Gebiet und zur Einwanderung glatter Muskelzellen (64). Es bilden sich subendotheliale atheromatöse Plaques. In diesen lagert sich mit der Zeit Kalzium ab, was zu einer Verkalkung der Gefäßwand führt (32). Die Plaques führen zur Verdickung der Intima und Einengung des Gefäßlumens. Dies bedingt einen reduzierten Blutstrom durch das Gefäß und kann eine Ischämie

im Versorgungsgebiet der Arterie verursachen. Im Fall einer Plaqueruptur oder einer intravasalen Thrombenbildung über der Plaque kann sich das Gefäß vollständig verschließen und zu einem Infarkt führen (53). Histologisch sind Ansätze der Arteriosklerose schon bei jungen Menschen nachweisbar. Ihr Fortschreiten wird im Laufe des Lebens durch diverse Risikofaktoren beschleunigt. Nach dem jetzigen Wissensstand zählen zu diesen insbesondere Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus (53).

Man unterscheidet zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren der arteriosklerotischen Karotisstenose zählen das Alter, die genetische Disposition und das Geschlecht. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren werden insbesondere die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus, der Nikotinabusus und das Übergewicht gezählt. Personen, die an der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder koronaren Herzkrankheit leiden, weisen häufiger eine Karotisstenose auf, siehe 1.4.

### **1.2.2 Folgen**

Die Karotisstenose kann einen Schlaganfall verursachen. Die Schlaganfallinzidenz liegt in Deutschland bei 350 Schlaganfällen pro 100.000 Personen. Der Schlaganfall hat unterschiedliche Ursachen. In 80 % der Fälle ist der Infarkt ischämisch bedingt und in 20 % hämorrhagisch. 50 % der ischämischen Infarkte basieren auf Makroangiopathien, wobei es sich in 90 % der Fälle um Makroangiopathien der extrakraniellen Hirnarterien handelt. Rund 15-20 % aller Schlaganfälle sind auf Karotisstenosen zurückzuführen (25). Von den Betroffenen eines Schlaganfalls sterben rund 20 % innerhalb von vier Wochen. Insgesamt versterben über 37 % im Laufe eines Jahres (74). Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen und eine der führenden Ursachen der Mortalität weltweit (10).

### **1.2.3 Sozialmedizinische Bedeutung**

Ein Drittel derer, die den Schlaganfall überleben, leidet an Einschränkungen im Alltagsleben und ein Drittel ist pflegebedürftig. Die Versorgung der Betroffenen gliedert sich in die akute Versorgung und die anschließende klassische Rehabilitation. Rund 2 % der jährlichen Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung sind Behandlungs- und Pflegekosten für Schlaganfallpatienten. Die direkten Behandlungskosten belaufen sich jährlich auf 43.129 Euro pro Patient mit einem ischämisch bedingten Schlaganfall. In ganz Deutschland wurden 2004 insgesamt 7,1 Mrd. Euro für Patienten, die erstmalig einen Schlaganfall erlitten hatten, aufgewandt. Der größte Teil der Kosten entfällt mit 40 % auf die ambulante Behandlung (50). Es darf aber nicht vergessen werden, dass Schlaganfälle auch bedeutende indirekte Kosten verursachen.

Es wird vermutet, dass die Schlaganfallrate in Zukunft weiter ansteigen wird und dass es durch die steigenden Kosten für die Behandlung und Rehabilitation zu einer zunehmenden Belastung für das Gesundheitssystem kommen wird (76). Grund hierfür ist die demographische Entwicklung. In Schweden stieg die Inzidenz der Schlaganfälle von 1989 bis 2000 unter den 30- bis 65-jährigen Männern um 19 %. Im gleichen Zeitraum sank die Schlaganfallmortalität von 21 % auf 12 %. Bei Frauen konnte derselbe Trend beobachtet werden. Bei ihnen stieg die Inzidenz um 33 %, wohingegen die Mortalität von 19 % auf 14 % sank. Somit konnte sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine Zunahme der Schlaganfallinzidenz bei gleichzeitig sinkender Mortalität beobachtet werden (57).

Der Anteil der älteren Bevölkerung und der Risikopatienten steigt. Gleichzeitig kommt es, bedingt durch eine verbesserte medizinische Versorgung und neue Therapieoptionen, zu einer Zunahme von Langzeitüberlebenden.

## **1.3 Symptome und Diagnose**

### **1.3.1 Symptome**

Der Stenosegrad der Karotisstenosen wird mit Hilfe des Ultraschalls nach NASCET (s.u.) quantifiziert (mehr hierzu siehe 2.3.1.5.2). Abhängig vom Ausprägungsgrad der Karotisstenose kann es zu einer Mangel durchblutung des Gehirns kommen. Die Symptome variieren je nach Schwere der Minderdurchblutung. Manche Stenosen verursachen keine Beschwerden und gelten daher als asymptomatisch. Andere Karotisstenosen führen durch eine Mangelversorgung des Gehirns zu Beeinträchtigungen in Form von vorübergehendem Visusverlust auf einem Auge (Amaurosis-fugax), Paresen, Sensibilitätsstörungen, Bewusstseinsstörungen, Sprach- und Schluckstörungen. Insgesamt kann anhand der auftretenden Symptomatik eine Untergliederung in drei Kategorien vorgenommen werden. Die geringste Form der Beeinträchtigung stellt hierbei die transitorische ischämische Attacke (TIA) dar. Hierbei bilden sich die neurologischen Symptome aus, die sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückbilden. Im MRT zeigen sich kleine Ischämiegebiete. Die TIA gilt als Vorbote eines Schlaganfalls (46). Man spricht von einem Schlaganfall bzw. Hirninfarkt, wenn die Symptome länger andauern und sich nicht oder nur teilweise zurückbilden. Beim Eintritt eines Schlaganfalls kann zwischen einem minor stroke und einem major stroke unterschieden werden. Beim minor stroke bildet sich die Symptomatik innerhalb von 30 Tagen (7) vollständig zurück oder es bleibt eine Restsymptomatik in Form eines nicht behindernden Defizits bestehen. Beim major stroke persistiert die neurologische Symptomatik in Form behindernde Defizite (66). 75 % aller Schlaganfälle treten im Versorgungsgebiet der Karotiden auf. Die Karotisstenose ist die häufigste Ursache eines thromboembolischen Schlaganfalls (7). In der EU, Island, Norwegen und der Schweiz werden 1,1 Mio. Schlaganfälle insgesamt pro Jahr verzeichnet (76). In Nordamerika erleiden jährlich rund 600.000 Personen einen Schlaganfall, 150.000 dieser Schlaganfälle enden fatal (7).

### 1.3.2 Diagnose

Es gibt mehrere Möglichkeiten, eine Karotisstenose zu diagnostizieren. Den einfachsten Hinweis auf Strömungsveränderungen im Bereich A. carotis gibt die Auskultation der Karotiden im Rahmen einer körperlichen Untersuchung. Dabei ermöglicht eine exakte Anamnese die Unterscheidung zwischen einer klinisch symptomatischen und einer klinisch asymptomatischen Karotisstenose. Besteht der Verdacht auf Vorliegen einer Karotisstenose, kann eine apparative Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei wird zwischen nicht invasiven und invasiven Diagnosetechniken unterschieden (30).

Zu den nicht invasiven Diagnosetechniken zählen die Dopplersonographie und die Duplexsonographie. Die Dopplersonographie gehört zur Ultraschalldiagnostik. Sie ermöglicht die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes. Diese Informationen können aus der Frequenzverschiebung der am Blutfluss reflektieren Ultraschallwellen entnommen werden. Umgesetzt werden die erhaltenen Informationen entweder in Form eines akustischen Signals oder in Form einer graphischen Darstellung. Die Duplexsonographie stellt eine Kombination der Dopplersonographie mit der B-Bild-Sonographie dar. Hierdurch können die Gefäßmorphologie und der Blutfluss gleichzeitig untersucht werden. Die Darstellung der Strömungsverhältnisse ist bei der farbkodierten Duplex-Sonographie (FKDS), die bei der Untersuchung der A. carotis zum Einsatz kommt, farblich (30). Die Dopplersonographie und die Duplexsonographie ermöglichen in über 80 % der Fälle eine zuverlässige Beurteilung des Stenosegrades (siehe 2.3.1.5.2) sowie der Plaquemorphologie der Karotisstenose. Somit stellen sie die wichtigsten apparativen Untersuchungsmethoden der Karotisstenose dar. Zur Ermittlung der hämodynamischen Relevanz der Stenose kann zusätzlich eine transkraniale Doppler-Sonographie (TCD) erfolgen (28).

Die MR-Angiographie (MRA) und die CT-Angiographie (CTA) stellen weitere Diagnosetechniken dar. Es handelt sich hierbei um nicht invasive Diagnoseverfahren. Bei der MRA können Gefäße mit und ohne intravenöse Kontrastmittelgabe dargestellt werden. Es ist ein einfaches und schnelles

Verfahren, allerdings kann der Stenosegrad bei einer vorliegenden Verkalkung überschätzt werden. Kontraindikation besteht bei Patienten mit Klaustrophobie, Metallimplantaten und Herzschrittmachern. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es zu einer nephrogenen systemischen Fibrose kommen. Die CTA ermöglicht die dreidimensionale Darstellung von Blutgefäßen mit Hilfe hoher Kontrastmittelmengen. Das Verfahren bietet den Vorteil einer kurzen Untersuchungszeit (28, 30).

Die intraarterielle Katheterangiographie, auch bekannt als digitale Subtraktionsangiographie (DSA), ist ein weiteres invasives Diagnoseverfahren, das heute jedoch in der Regel außer bei unklaren Befunden und therapeutischen Interventionen keine Anwendung mehr findet. Die DSA stellt eine Röntgenuntersuchung der Gefäße mit jodhaltigem Kontrastmittel dar. Zu ihren Risiken zählen kontrastmittelinduzierte Nebenwirkungen, Kontrastmittelallergien, Hyperthyreose, Punktionsblutungen, Hämatome, Aneurysma spurium und periphere Embolien. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung ist das Diagnoseverfahren kontraindiziert (28, 30).

#### **1.4 Risikofaktoren**

In der Studie war von Interesse, inwieweit Risikofaktoren der Arteriosklerose und des Schlaganfalls den Erfolg der Stentimplantation beeinflussen. In der Studie wurden beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren untersucht. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren der arteriosklerotischen Karotisstenose zählen das Geschlecht (1.4.1), die genetische Disposition (1.4.2) und das Alter (1.4.3). Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie (1.4.4), die Hypercholesterinämie (1.4.5), der Nikotinabusus (1.4.6), der Diabetes mellitus (1.4.7) und das Übergewicht (1.4.8). Neben diesen Risikofaktoren wurden auch einige Begleiterkrankungen in die Studie integriert. Dabei handelt es sich um die Hyperurikämie (1.4.9), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (1.4.10), die koronare Herzkrankheit (KHK) (1.4.11) und das Vorhofflimmern (1.4.12).

**1.4.1** Das **Geschlecht** stellt einen weiteren unabhängigen Risikofaktor der Karotisstenose dar. Die Prävalenz der Karotisstenose liegt bei Männern höher als bei Frauen. In einer norwegischen Studie lag die Prävalenz unter Männern bei 3,8 %, bei Frauen hingegen bei 2,7 % (56). Männer mit einer hochgradigen asymptomatischen Stenose der A. carotis interna haben gegenüber Frauen eine schlechtere Prognose. Die 5-Jahres-Rate für ein Event-freies Überleben lag bei Männern bei 48 %, bei Frauen bei 67 % (23). Auch die Schlaganfallinzidenz ist geschlechterabhängig. In den USA steigt beispielsweise die Schlaganfallinzidenz pro Jahrzehnt um den Faktor 4,66 bei Männern und um den Faktor 1,93 bei Frauen (10).

**1.4.2** Eine **genetische Disposition** kann zur Entstehung der Karotisstenose beitragen und somit die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls erhöhen. Es konnte gezeigt werden, dass Matrix Metalloproteasen mit dem Genotyp 6A/6A und 2A/2A mit einem höheren Stenoserisiko für die Arteria carotis interna verbunden sind. Treten die beide Genotypen gemeinsam auf, verdreifacht sich das Risiko einer Karotisstenose (38). Ein Zusammenhang besteht auch zwischen dem APOE Gen und Ausprägung der Atherosklerose der A. carotis. Bei diabetischen Männern mit dem Gen APOE4 konnten vermehrt atherosklerotische Veränderungen beobachtet werden (31).

**1.4.3** Das **Alter** ist ein unbeeinflussbarer Risikofaktor der Karotisstenose (13). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 konnte einen Anstieg der Prävalenz der asymptomatischen moderaten Karotisstenose bei Männern und Frauen mit zunehmendem Alter verzeichnen. Für Männer jünger als 70 Jahre wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 4,8 % angegeben. Bei Frauen der gleichen Altersklasse betrug die Prävalenz 2,2 %. Bei Männern  $\geq$  70 Jahre lag die Prävalenz bei 12,5 % und damit höher als bei den Jüngeren. Der gleiche Trend konnte bei den Frauen beobachtet werden. Dort lag die Prävalenz bei den  $\geq$  70-Jährigen bei 6,9 % (21). Die Karotisstenose führt mitunter zum Schlaganfall und trägt somit dazu bei, dass die Prävalenz für einen Schlaganfall mit dem Alter steil ansteigt. 50 % aller Schlaganfälle betreffen Personen nach dem 75. Lebensjahr (74).



**1.4.4** Von **arterieller Hypertonie** spricht man, wenn entweder der systolische Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder wenn der diastolische Druck  $\geq 90$  mmHg misst. In Deutschland liegt die Prävalenz des Bluthochdrucks bei 55 % und in Europa bei ca. 50 % (19, 41). Die Hypertonie betrifft häufiger Männer als Frauen und korreliert positiv mit dem Körpergewicht. Es handelt sich um eine Erkrankung, die vor allem in den Industrienationen anzutreffen ist (41). Obwohl die Hypertonie weit verbreitet ist, sind bis zu 50 % der Hypertoniker sich ihrer Erkrankung nicht bewusst. Bei den meisten Hypertonikern kann sich frühzeitig eine Arteriosklerose, die das kardiovaskuläre Risiko erhöht und zu ischämischen und hämorrhagischen Insulten führt, entwickeln. 15 % der Hypertoniker versterben an den zerebrovaskulären und zwei Drittel an den kardiovaskulären Folgen. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine dauerhafte Absenkung des Blutdrucks das Schlaganfallrisiko um 40 % verringern kann. Die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts sinkt bei adäquater Therapie um 25 % (41). Die absolute relative Risikoreduktion eines Schlaganfalls liegt bei 0,5 % jährlich (22).

**1.4.5** Der Cholesterinspiegel wird durch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten beeinflusst. Übersteigt der Cholesterinspiegel einen Wert von 200 mg/dl spricht man von **Hypercholesterinämie**. Bei über 50 % der über 40-jährigen Bevölkerung der westlichen Industrienationen findet man eine Hypercholesterinämie. Klinisch macht sich diese Lipidstoffwechselstörung vor allem durch die Folgen der Arteriosklerose in Form von Myokardinfarkten, ischämischen Schlaganfällen, KHK und pAVK bemerkbar (42). Studien haben gezeigt, dass durch eine adäquate Therapie mit Statinen das relative Risiko eines Herzinfarkts um 30-40 % und das Risiko eines Schlaganfalls um 21 % reduziert werden kann (22).

**1.4.6** Zu den direkten gesundheitlichen Folgen des **Nikotinabusus** zählen der Schlaganfall, die koronare Herzkrankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. In Deutschland rauchen rund 30 % der Bevölkerung. 70 % der Raucher sind vom Alkaloid Nikotin, einem in den Zigaretten enthaltenen atherogenen Faktor, abhängig. Aber nicht nur Raucher, sondern auch

Passivraucher leiden unter den Folgen der Exposition. Rauchen ist mit einer Odds Ratio von 2,2 (95 % CI 1,6-3,1) ein unabhängiger Faktor für die Entstehung einer hochgradigen ( $\geq 60$  %) Karotisstenose. Das Risiko schwankt zwischen Angehörigen verschiedener Ethnien. So ist das Risiko einer hochgradigen Karotisstenose bei Nikotinabusus bei Weißen höher als bei Schwarzen. Bei Hispanics konnte kein Zusammenhang zwischen der hochgradigen Karotisstenose und dem Nikotinabusus nachgewiesen werden (55). Das Schlaganfallrisiko steigt je nach Menge des Nikotinabusus um den Faktor 1,5 bis 2,0 an (10). Aber auch hier variiert das durch das Rauchen verursachte Schlaganfallrisiko zwischen den Ethnien. Bei Weißen liegt das attributable Risiko bei 50 %, bei Schwarzen bei 15 % und bei Hispanics bei 13 % (55).

**1.4.7 Diabetes mellitus** ist eine endokrine Erkrankung, deren Prävalenz mit dem Alter ansteigt. In China litten 2007-2008 laut einer Studie 3,2 % der 20- bis 39-Jährigen an einem Diabetes mellitus. Bei den 40- bis 59-Jährigen waren es 11,5 % und bei  $\geq 60$ -Jährigen 20,4 % (80). Die Ätiologie der Erkrankung ist vielfältig, aber allen Erkrankten gemeinsam ist eine Hyperglykämie bedingt durch eine gestörte Insulinwirkung oder -sekretion. Diabetes mellitus führt zur Makroangiopathie mit Früharteriosklerose und erhöht so das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Insgesamt versterben 55 % der Diabetiker an einem Herzinfarkt. Liegt zusätzlich zu einem Diabetes mellitus eine Hypertonie vor, liegt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in Form eines Schlaganfalls oder Herzinfarktes in den nächsten zehn Jahren bei 20 % bis 30 % (44). Es konnte gezeigt werden, dass eine langfristige intensive antidiabetische Therapie bei Diabetikern vom Typ II das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 50 % verringern kann (36). Eine zu intensive Therapie führt jedoch zu einer erhöhten Mortalität (51).

**1.4.8 Übergewicht** ist ein weiterer beeinflussbarer Faktor des Schlaganfalls. Von Übergewicht bzw. Präadipositas spricht man, wenn der BMI  $\geq 25,0$  ist. Liegt der BMI bei  $\geq 30,0$ , handelt es sich um Adipositas. Übergewicht ist eine Zivilisationskrankheit, deren Prävalenz mit dem Alter ansteigt. In Europa sind

nahezu 50 % der Bevölkerung übergewichtig. Da das Körpergewicht positiv mit arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus korreliert, ist es ein kardiovaskulärer Risikofaktor, der die Lebenserwartung des Betroffenen um bis zu 20 Jahren senken kann. Eine Gewichtsreduktion senkt den Blutdruck und vermindert die Gesamtmortalität (43).

**1.4.9** Bei **Hyperurikämie** liegt eine erhöhte Harnsäurekonzentration von  $\geq 6,4$  mg/dl im Blut vor. Sie tritt gehäuft in Industrienationen auf. Es kommt aufgrund der schlechten Löslichkeit zu Ausfällung von Harnsäurekristallen im Körper. Folge sind Harnsteine, Schädigung innerer Organe und Gichtanfälle (73). Die Hyperurikämie ist ein Risikofaktor für Schlaganfälle (14). Bei einer Studie, die im Kongo durchgeführt wurde, konnte bei Männern ein zweifach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall sowie einen Herzinfarkt bei Vorliegen eines erhöhten Harnsäurespiegels gefunden werden. Dieselbe Studie fand bei Frauen mit Hyperurikämie ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (52).

**1.4.10** Die **periphere arterielle Verschlusskrankheit** (pAVK) führt zu Stenose und Okkludierungen der Aorta und Extremitätenarterien. In  $> 95$  % liegt eine arteriosklerotische Ursache zu Grunde. Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit dem Alter. Betroffen sind meist männliche Raucher jenseits des 60. Lebensjahres. Bei 50 % der Betroffenen kommt es zur Arteriosklerose der extrakraniellen Hirnarterien (45). 20-30 % der Patienten entwickeln eine Karotisstenose  $\geq 50$  % und 15 % eine Karotisstenose  $\geq 75$  % (58). Rund 10 % der Erkrankten versterben am Schlaganfall. 60 % sterben an den Folgen eines Schlaganfalls (45).

**1.4.11** Manifestiert sich die Arteriosklerose am Herzen, wird von einer **koronaren Herzkrankheit** (KHK) gesprochen. Sie ist eine Zivilisationskrankheit, deren Prävalenz mit dem Alter ansteigt und die in Deutschland für 20 % aller Todesfälle verantwortlich ist. Es wird vermutet, dass insgesamt 30 % aller deutschen Männer und 15 % aller deutschen Frauen an dieser Erkrankung leiden (40). Die Schwere der Erkrankung korreliert positiv mit

der Häufigkeit der Karotisstenose. Bei 6,1-27,7 % aller Erkrankten findet sich eine Karotisstenose von  $\geq 50\%$  (58).

**1.4.12 Vorhofflimmern** ist die häufigste Form der supraventrikulären Tachyarrhythmie und einer der wichtigsten Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls. Bei bestehendem Vorhofflimmern ist das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um das 6- bis 18-fache gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus erhöht. Bei jedem 6. Patienten mit Vorhofflimmern kommt es zu einem Schlaganfall. Eine adäquate Therapie kann zu einer Risikoreduktion von über 40 % führen (24). Die Inzidenz des Vorhofflimmerns steigt mit dem Alter an. Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind Risikofaktoren für die Entstehung eines Vorhofflimmerns. Es werden verschiedene Formen von Vorhofflimmern unterschieden, wobei die chronisch-persistierende Form die häufigste ist (20, 69).

## **1.5 Therapie**

### **1.5.1 Anatomische Grundlagen**

Die A. carotis interna versorgt den vorderen und mittleren Teil der Schädelgrube. Der hintere Teil wird durch die Aa. vertebrales versorgt, die sich zu der A. basilaris vereinigen. Diese Arterien stehen durch den Circulus arteriosus cerebri in Verbindung, so dass bei Minderperfusion eines Gefäßes die arterielle Versorgung des Gehirns oft aufrechterhalten werden kann. Bei 10-30 % der Bevölkerung entspringt die A. cerebri posterior, die den hinteren Teil der Schädelgrube versorgt, direkt aus der A. carotis interna und nicht aus der A. basilaris (58).

### **1.5.2 Ziel der Behandlung**

Die Therapie der Karotisstenose hat als Zielsetzung, einen Hirninfarkt in dem abhängigen Gehirnareal zu verhindern. Solche Hirninfarkte können zu schweren Behinderungen oder dem Tode des Patienten führen.

### **1.5.3 Therapieoptionen**

Für die Prävention des Hirninfarkts ist eine Behandlung bzw. Reduktion der Risikofaktoren essentiell. Dabei kommt der Therapie der Hypertonie in der Primärprävention der größte Stellenwert zu (22). Neben dieser konservativen Therapie existieren drei weitere Therapieoptionen. Die Behandlung der Karotisstenose kann medikamentös erfolgen (1.5.3.1). Es kann eine chirurgische Revaskulisation in Form einer Karotisendarterektomie (CEA) (1.5.3.2.1) vorgenommen werden. Alternativ bietet sich eine perkutane transluminale Angioplastie mit oder ohne Stentimplantation an (1.5.3.2.2).

#### **1.5.3.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie findet sowohl in der Primärprävention als auch in der Sekundärprävention des Schlaganfalls Anwendung. Unter der Primärprävention wird das primäre Verhindern von TIAs oder ischämischen Infarkten verstanden. Die Sekundärprävention setzt ein, wenn eine TIA oder ein Schlaganfall bereits stattgefunden hat. Sie soll einen weiteren Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod verhindern (24). Bei der medikamentösen Therapie kommen antithrombotische und antikoagulatorische Wirkstoffe zum Einsatz, die einen Schlaganfall verhindern sollen, indem sie eine Thrombusbildung unterbinden. Die Bildung eines Thrombus kann zu einer Thrombose oder arterio-arteriellen Embolie führen. Die medikamentöse Therapie unterscheidet zwei Wirkstoffgruppen: die Thrombozytenaggregationshemmer und die Antikoagulanzen. Zu den Thrombozytenaggregationshemmern zählen Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin, Clopidogrel und Dipyridamol. Phenprocoumon und Heparin sind Antikoagulanzen (33).

Der Einsatz der Thrombozytenaggregationshemmer in der Sekundärprävention senkt das Schlaganfallrisiko um 25 %. Bei einem Schlaganfall-Rezidivrisiko von weniger als 4 % pro Jahr erfolgt eine Monotherapie mit ASS oder, wenn eine Unverträglichkeit gegen ASS besteht, mit Clopidogrel. Liegt das Rezidivrisiko bei  $\geq 4$  %, wird zusätzlich zum ASS Dipyridamol eingenommen. Alternativ kann auch eine Monotherapie mit Clopidogrel erfolgen. Dies ist besonders dann zu

empfehlen, wenn zu dem erhöhten Risiko zusätzlich noch eine pAVK besteht (46).

Acetylsalicylsäure acetyliert das aktive Zentrum der Cyclooxygenase und hemmt diese somit irreversibel. In der Primärprävention konnte außer bei Frauen  $\geq 65$  Jahre keine Reduktion des Schlaganfallrisikos gezeigt werden (65). In der Sekundärprävention konnte dosisunabhängig eine relative Risikoreduktion von 13 % für vaskulären Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt gefunden werden (1). Die unter ASS-Therapie auftretenden Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen sind dosisabhängig. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Standarddosis für die Schlaganfallprophylaxe in Deutschland bei 100 mg täglich (22). Ein Vorteil in der Behandlung mit Acetylsalicylsäure sind die geringen Kosten (33).

Ticlopidin hemmt die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. In der CATS-Studie konnte in der Sekundärprophylaxe ein Nutzen bei der Anwendung von Ticlopidin bei Männern und Frauen gefunden werden. Die relative Risikoreduktion eines Schlaganfalls, Herzinfarkts oder vaskulären Todes lag bei 30,2 % jährlich (37). Aufgrund seiner Nebenwirkung kommt statt Ticlopidin heute das neuere Medikament Clopidogrel vermehrt zum Einsatz (77).

Clopidogrel wirkt auf die gleiche Weise wie Ticlopidin. In der Sekundärprophylaxe liegt das Risiko eines Schlaganfalls, Myokardinfarkts oder Todes unter der Behandlung bei 5,32 % jährlich (5,83 % ASS) (9). Im Gegensatz zu ASS gibt es bei Clopidogrel jedoch häufiger Patienten, die nicht ausreichend auf das Medikament ansprechen (61).

Dipyridamol ist einerseits ein Vasodilatator, der durch Blockade der Adenosintransporter eine Aufnahme von Adenosin in die Zelle verhindert und andererseits eine Thrombozytenaggregationshemmer, der durch Hemmung der Phosphodiesterase einen Anstieg der cAMP-Konzentration in den Thrombozyten verursacht. Es dient als Reservemittel bei ASS- und Clopidogrel-Unverträglichkeit (33). In der Sekundärprävention konnte mit Dipyridamol die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder Todes um 15 % reduziert werden

(ASS 13 %). In Kombination mit ASS addierte sich der Effekt, sodass eine Risikoreduktion von 24 % möglich war (26).

Antikoagulanzen können ebenfalls zur Schlaganfallprävention eingesetzt werden. Sie dienen insbesondere der Embolieprävention bei chronischem Vorhofflimmern. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine orale Langzeitantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei nicht rheumatischem Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls um 68 % senken kann. Das Antikoagulanz Phenprocoumon, bekannt unter anderem unter dem Namen Marcumar, reduziert die Menge an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, indem es ihre Synthese behindert. Heparin ist ein Antikoagulanz, das an Antithrombin III bindet und mehrere Gerinnungsfaktoren inhibiert (33).

### **1.5.3.2 Chirurgische Therapien**

#### **1.5.3.2.1 Karotisendarteriektomie (CEA)**

Die Endarteriektomie ist ein chirurgischer Eingriff zur Rekanalisierung von verengten oder verschlossenen Gefäßen. Bei dieser Methode werden die arteriosklerotische Plaques und die anhaftende Gefäßinnenwand entfernt. Die anschließende Rekonstruktion kann mit Hilfe einer Patch-Plastik erfolgen. Bei der Endarteriektomie existieren generell zwei Techniken. Zum einen die konventionelle Karotis-Thrombendarteriektomie (Karotis-TEA), zum anderen die Karotis-Eversions-Thrombendarteriektomie (Eversions-TEA). Bei der Karotis-TEA handelt es sich um eine Längsarteriotomie, bei der die ACC und die ACI längs aufgeschnitten werden. Das Gefäß kann nach Entfernen der Plaques entweder direkt zugenäht, oder durch eine Patch-Plastik rekonstruiert werden. Bei der Eversions-TEA wird die ACI am Übergang zur ACC abgetrennt. Im Bereich der Plaques werden die äußeren Wandschichten des betroffenen Gefäßabschnitts umgestülpt und die Plaque entnommen. Anschließend wird die ACI an die ACC angenäht. Nach dem Eingriff erfolgen eine medikamentöse Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern und regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen. Dabei ist auch eine Behandlung der existierenden

Risikofaktoren essentiell (28). Zurzeit ist die CEA die Therapie der ersten Wahl (Goldstandard) bei der Behandlung symptomatischer Karotisstenosen, da sie die einzige mechanische Methode darstellt, für die bei niedrigem Operationsrisiko eine klinische Effektivität bewiesen wurde (7).

Bei symptomatischen Karotisstenosen ist die CEA bei einem Stenosegrad zwischen 70 % und 95 % indiziert. Der Nutzen der Behandlung ist bei asymptomatischen Karotisstenosen geringer als bei symptomatischen. Bei asymptomatischen Karotisstenosen wird ein Eingriff selbst bei hohen Stenoseraten nicht empfohlen, da der absolute Nutzen des Eingriffs mit 1 % jährlich gering ist und die perioperative Schlaganfall- und Todesrate bei 3 % liegt. Eine Ausnahme stellen Personen mit einem hohen Schlaganfallrisiko dar (35). Bei symptomatischen Stenosen ist es im Falle eines Schlaganfalls wichtig, die Operation möglichst innerhalb der nächsten zwei Wochen durchzuführen. Ein Eingriff zwischen dem 3. und 7. Tag ist mit einem periprozuralen Risiko von 3,6 % am sichersten (75). Liegt die Komplikationsrate des Eingriffs bei einer symptomatischen Karotisstenose über 6 % bzw. bei einer asymptomatischen über 3 %, ist von einer Operation abzuraten (22). Bisherige Studien konnten zeigen, dass Männer mehr von einer Endarteriektomie profitieren als Frauen. Des Weiteren ist diese Methode vor allem bei jungen Patienten effektiv (35). Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen der CEA gehören die transiente Hypertonie (21 %), die transiente Hypotension (5 %) und das Wundhämatom (5,5 %) (72).

Die Empfehlungen für die CEA basieren auf Ergebnissen zahlreicher Studien. Bei symptomatischen Karotisstenosen zeigte die NASCET-Studie eine deutliche Überlegenheit der CEA in Kombination mit einer medikamentösen Therapie gegenüber einer ausschließlich medikamentösen Behandlung. Innerhalb von zwei Jahren erlitten 26 % der Medikamentengruppe einen ipsilateralen oder perioperativen Schlaganfall; in der CEA-Gruppe waren es hingegen nur 9 % (59). Im Zeitraum von drei Jahren traten laut der ECST-Studie bei 14,9 % der behandelten symptomatischen Karotisstenosen ein Todesfall oder ein major stroke auf (34). Eine kombinierte Analyse der beiden



Studien ergab, dass durch eine CEA eine absolute Risikoreduktion für Schlaganfälle und Todesfälle von 13,5 % erfolgt. Diese Zahl bezieht sich auf Karotisstenosen > 70 % und einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Intervention (22).

Die ACST-Studie wurde fast ausschließlich an Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose durchgeführt. Die Studie verglich dabei die Ergebnisse einer ausschließlich medikamentösen Behandlung mit einer mit CEA kombinierten Behandlung. In dieser Studie lag das 30-Tage-Risiko für Schlaganfälle oder perioperative Todesfälle in der CEA-Gruppe bei 1,5 %. In der Medikamentengruppe lag das 30-Tage-Risiko bei 3,0 %. Nach fünf Jahren lag das Risiko für die Medikamenten-Gruppe bei 11,8 %, dass der CEA-Gruppe mit 17,5 % höher (67).

Gemäß der CREST-Studie erlitten in der periprozeduralen Phase 2,3 % der mit CEA behandelten Patienten einen Schlaganfall und ebenso viele einen Herzinfarkt. 0,3 % verstarben in diesem Zeitraum. Insgesamt verstarben im Zeitraum von vier Jahren nach dem Eingriff 6,8 % der Patienten. In der CREST-Studie konnte eine Restenoserate von 6,0 % nachgewiesen werden. In der SAPHIRE-Studie waren es 4,3 % (79).

### **1.5.3.2.2 Perkutane stentgestützte Angioplastie der Karotisstenose (CAS)**

#### **1.5.3.2.2.1 Definition**

Die perkutane stentgestützte Angioplastie der Karotisstenose stellt eine alternative Behandlungsmethode zur CEA dar. Sie dient der Erweiterung oder Wiedereröffnung von verengten oder verschlossenen Blutgefäßen unter Verwendung eines Katheters in Kombination mit einer Stentimplantation (15, 30).

#### **1.5.3.2.2.2 Geschichte**

Die Geschichte der Angioplastie und Stentimplantation beginnt bereits 3000 v. Chr. Die Ägypter führten zu jener Zeit die ersten Katheteruntersuchungen der Harnblase durch. Im 20. Jahrhundert kam es zu

einer rasanten Entwicklung der Angioplastie. Sie setzte 1929 mit dem ersten Herzkatheter ein. Hierbei handelte es sich um einen Selbstversuch des Urologen Dr. Werner Forßmann aus Eberswalde. 1958 gelang erstmals eine Darstellung des Herzens und all seiner Gefäße im Koronar-Angiogramm. Wenig später entwickelte Dr. Charles Dotter die nach ihm benannte Methode zur Rekanalisierung stenosierter Gefäße. Andreas Grüzing bediente sich 1977 einem am Katheter befestigten aufblasbaren Ballon, um die Gefäßstenosen zu erweitern und eröffnete so das Zeitalter der Ballondilatation (71). 1980 wurde die erste perkutane transluminale Angioplastie an einer arteriosklerotischen Karotisstenose durchgeführt (11). Später entstand die Idee nach erfolgter perkutaner transluminaler Angioplastie, das Gefäß durch ein Metallröhrchen, einem sogenannten Stent, offen zu halten. Die Ballondilatation wurde so durch selbstexpandierende Stents ergänzt. Der erste selbstexpandierende Stent war der Wallstent (11). Seit 2002 existieren inzwischen sogenannte DES-Stents, die Medikamente freisetzen, welche die Restenose nach Stentimplantation verhindern sollen (71).

#### **1.5.3.2.2.3 Durchführung**

Fünf Tage vor der stentgestützten perkutanen Angioplastie wird eine antikoagulatorische Doppelmedikation mit ASS (100 mg) und Clopidogrel (75 mg) begonnen, um eine frische Anreicherung von Aggregaten im Bereich der Stenose zu verhindern. Zu Beginn des Eingriffs wird unter leichter Sedation und Vollheparinisierung die A. femoralis punktiert und eine Schleuse angelegt (49). Kann die A. femoralis nicht punktiert werden, kann ein Zugang über die A. axillaris oder A. brachialis erfolgen. Anschließend wird unter Durchleuchtung ein Führungskatheter eingebracht und die Karotisstenose überwunden. Danach wird der selbstexpandierende Stent, der über den Führungsdraht in der Karotisstenose platziert wird, bis maximal zur Hälfte freigesetzt. Auf diese Weise ist eine Korrektur der Lage noch möglich. Liegt der Stent an der richtigen Position, wird er endgültig freigesetzt. Er legt sich der Gefäßwand an und bewirkt bereits eine geringgradige Dilatation der Stenose. Im Anschluss daran wird über den Führungsdraht ein Ballonkatheter geschient, der die

Karotisstenose mechanisch aufgedehnt. Der Stent verhindert dabei eine Plaqueruptur, Gefäßdissektion oder spontane Restenose. Ist die Karotisstenose besonders starr und filiform, kann vor der Platzierung des Stents eine Vordilatation nötig sein. In jüngster Zeit kommen während des Eingriffs Protektionssysteme zum Einsatz, die während der Prozedur freigesetzte Partikel aus dem arteriosklerotischen Plaque abfangen und so eine Embolie verhindern sollen. Nach Abschluss der CAS wird mittels Durchleuchtung die behandelte Stenose und die abhängigen intrakraniellen Arterien dargestellt, um eine mögliche Thrombembolie zu erkennen (27). Die CAS dauert ca. 60 Minuten (49). Die vor dem Eingriff begonnene Doppelmedikation wird für weitere sechs Wochen beibehalten. Danach wird Clopidogrel abgesetzt und eine lebenslange Medikation mit ASS fortgeführt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, die eine alternative medikamentöse Therapie indizieren. Die Medikation soll thromboembolische Komplikationen vorbeugen (27).

#### **1.5.3.2.2.4 Indikationen und Kontraindikationen**

Die CAS wird als Behandlungsmethode bei klinisch symptomatischen hochgradigen Karotisstenosen ( $\geq 70\%$  nach ESCT bzw.  $\geq 50\%$  nach NASCET) eingesetzt, wenn eine Behandlung mittels CEA nicht erfolgen kann (72). Der Grund kann eine technische Inoperabilität sein, beispielsweise in Form einer schwer zugänglichen Stenose. Alternativ können Komorbiditäten das Risiko der Vollnarkose, die bei der CEA nötig ist, erhöhen. Weitere Ausschlusskriterien für das Durchführen einer CEA sind radiogene Stenosen, Restenosen nach bereits erfolgter Operation und ein kontralateraler Verschluss der ACI. Bei Tandemstenosen oder fibromuskulärer Dysplasie wird ebenfalls die CAS angewandt. Obwohl die CAS für asymptomatische Karotisstenosen nicht empfohlen wird (35), kann der Eingriff bei einem perioperativen Risiko bis 2,2 % erfolgen. Voraussetzung für den Eingriff ist eine rasche Progression der Stenose oder das Vorliegen einer supraaortalen Mehrgefäßerkrankung. Die Hauptkontraindikation für den Eingriff besteht, wenn ein frei flottierender Thrombus auf der Oberfläche der Stenose vorliegt, da dieser das perioperative

Risiko einer Embolie signifikant erhöht (27). Weitere Kontraindikationen sind u.a. langstreckige Stenosen, massive Verkalkungen, Aneurysmen des Aortenbogens mit Beteiligung der supraaortalen Äste, Coiling im Internabgangsbereich, schwere Kontrastmittelallergien, Hyperthyreose und Niereninsuffizienz (27, 30).

#### **1.5.3.2.2.5 Risiken**

Während des CAS kann es zur Schädigung eines Gefäßes kommen, was u. a. zu einer Arteriendissektion führen kann. Des Weiteren kann eine Reizung des Bulbus caroticus zu einer Bradykardie bis hin zu einer Asystolie führen, die mit Atropin behandelt werden muss. Nach Dilatation der Karotisstenose kann der Blutdruck in dem ischämischen Hirnareal ansteigen und eine Reperusionsblutung verursachen (6, 27). Diese Komplikation tritt bei < 1 % der Eingriffe auf (5). Liegen mehrere Stenosen vor, darf eine Behandlung nur entlang einer Gefäßachse erfolgen, da bei der Behandlung unterschiedlicher Gefäßterritorien das Risiko einer Reperusionsblutung erhöht ist. Aus dem gleichen Grund wird für einen großen embolischen Infarkt die Behandlung der Karotisstenose erst zwei bis vier Wochen danach empfohlen. Da es auch verzögert perioperativ zu einer Bradykardie oder Hypertonie kommen kann, muss eine 24-stündige Überwachung des Patienten erfolgen (27). In der Regel wird der Patient zwei Tage nach dem Eingriff entlassen (49). Kommt während der CAS ein Protektionssystem zum Einsatz, verlängert sich die Dauer und die Komplexität des Eingriffs. Bildet sich eine Restenose aus, ist eine operative Nachbehandlung nur dann indiziert, wenn es innerhalb von drei Monaten nach der CAS zu ipsilateralen bedingten Rezidivsymptomen kommt (27).

#### **1.5.3.2.2.6 Bisherige Studienergebnisse zur stentgestützten Angioplastie**

Die technische Erfolgsrate der CAS wird mit 98,4 % beziffert (78). Im Vergleich zur CEA weist die CAS ein leicht erhöhtes periinterventionelles (30 Tage) Risiko auf. Laut der CAVATAS-Studie treten in diesem Zeitraum bei der CAS mehr minor strokes auf als bei der CEA. Die Anzahl an anderen Schlaganfällen und Todesfällen sei in den Behandlungsgruppen jedoch gleich (12). Die SPACE-

Studie betrachtete den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall oder Tod bei symptomatischen Karotisstenosen. Sie fand ein Kurzzeitrisko von 6,84 % für die CAS und von 6,34 % für die CEA. Dabei zeigt sich, dass das Risiko bei unter 68-Jährigen niedriger war als bei Personen, die 68 Jahre oder älter waren (2,7 % vs. 10,8 %) (29). Die EVA-3S-Studie beschäftigte sich mit dem Endpunkt Schlaganfall oder Tod bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen, musste aber aufgrund eines erhöhten Vorkommens von Schlaganfällen und unerwünschten Ereignissen in der CAS-Gruppe abgebrochen werden (9,6 % CAS vs. 3,9 % CEA) (54).

Nach 120 Tagen lag die kumulative Wahrscheinlichkeit für Schlaganfall, Tod oder perioperativen Herzinfarkt nach CAS in der ICSS-Studie bei 8,5 % (47).

Die SAPPHERE-Studie hatte die Endpunkte Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen und Tod neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall ab dem 31. Tag nach dem Eingriff bis zu einem Jahr danach. Die Studie beinhaltete sowohl symptomatische als auch asymptomatische Karotisstenosen. Der Endpunkt trat bei 12,2 % der Patienten, die mittels CAS behandelt wurden, auf (CEA 20,1%). Dabei war das Ergebnis bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, bei der asymptomatischen Karotisstenose lag die Häufigkeit des Endpunkts bei der CAS mit 9,9 % unter dem der CEA mit 21,5 % (79).

In der SAPPHERE-Studie wich die 3-Jahres-Schlaganfallrate bei der CAS-Gruppe (7,1 %) nur geringfügig von der CEA-Gruppe (6,7 %) ab. In der CAVATAS-Studie trat ein Schlaganfall oder Tod mit 14,2 % in beiden Gruppen gleich häufig auf (12).

Nach vier Jahren lag in der EVA-3S-Studie die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen periprozeduralen Schlaganfall oder Tod und einem nicht-periprozeduralen ipsilateralen Schlaganfall in der CAS-Gruppe bei 11,1 %, in der CEA-Gruppe bei 6,2 % (54). Das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls nach der periprozeduralen Phase war in beiden Behandlungsgruppen gering.

Gemäß der CAVATAS-Studie kommt es bei der CAS häufiger zu einer Restenose als bei der CEA (30,7 % vs. 10,5 %) (12). Zu diesem Ergebnis kam auch die SPACE-Studie (29).

## **1.6 Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Daten von 73 Patienten, die im Jahr 2005 am Universitätsklinikum Tübingen eine Angioplastie mit Stentimplantation in die extrakranielle Arteria carotis interna erhalten haben. Es wird Bezug genommen auf Komplikationen, die im Verlauf von 5 Jahren nach der Intervention aufgetreten sind. Dabei wurden insbesondere folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie häufig traten die folgenden Ereignisse auf: Reststenosen, Myokardinfarkte, Todesfälle und Schlaganfälle?
- Korreliert das Auftreten dieser Ereignisse mit bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren?
- Korreliert die Einnahme von Thrombozyten-aggregationshemmenden oder gerinnungswirksamen Medikamenten mit dem Auftreten der Ereignisse?
- Ergeben sich aus dieser Analyse Konsequenzen für die Therapie nach Angioplastie und Stentung extrakranieller Karotisstenosen?

## **2. Patienten<sup>1</sup> und Methoden**

### **2.1 Einleitung**

Die Studie liefert eine 5-Jahres-Prognose der Angioplastie und Stentung extrakranieller Stenosen der A. carotis interna anhand der retrospektiven Analyse der Daten von 55 der 73 Patienten, bei denen im Jahre 2005 am Universitätsklinikum Tübingen ein solcher Eingriff durchgeführt wurde und der Erfassung postoperativer Ereignisse im Zeitraum von 2005 bis 2010. Im Einzelnen wurde untersucht, ob einer der Endpunkte Todesfall, Myokardinfarkt oder Schlaganfall aufgetreten war. Des Weiteren war es Ziel der Studie, mögliche Korrelationen zwischen dem Eintritt einer der Endpunkte und dem Vorhandensein von Risikofaktoren aufzudecken. Dabei wurde auch untersucht, inwieweit die medikamentöse Therapie, die sich an die Angioplastie und Stentung anschloss, die Langzeitprognose beeinflusste.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Im Jahre 2005 unterzogen sich 73 Patienten am Universitätsklinikum Tübingen einer Angioplastie und Stentung extrakranieller Stenosen der A. carotis interna. Von 73 Patienten stimmten drei (4,12 %) einer Teilnahme an der Studie nicht zu. Mit 15 (20,55 %) Patienten konnte kein Kontakt aufgenommen werden. Somit liegt dieser Studie ein Patientenkollektiv von 55 Patienten zugrunde. Dies entspricht 75,34 % aller 2005 behandelten Patienten.

#### **2.2.1 Ablauf der Stentimplantation**

Bei allen Patienten, bei denen 2005 eine Stentimplantation durchgeführt wurde, erfolgte vor der Intervention zunächst eine Kontrolle des Stenosegrades (siehe 2.3.1.5.2) und eine Aufklärung über den bevorstehenden Eingriff. Präinterventionell wurde ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Am Vortag der Intervention erfolgte eine Bestimmung der Laborparameter: Elektrolyte im

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in der Studie die männliche Form Patient/Patienten in geschlechtsneutralem Sinn verwendet.

Serum, Transaminasen, Schilddrüsenhormone, Nierenretentionswerte und Blutgerinnung.

Der Eingriff erfolgte anschließend unter adäquater medikamentöser Therapie (siehe 2.3.2.2). Es wurde in Lokalanästhesie am wachen Patienten zunächst die A. femoralis punktiert und eine Schleuse angelegt. Über diese wurde ein Sidewinder-Katheter eingebracht. Die Karotisbifurkation einschließlich ihrer Abgänge wurde mittels Kontrastmittel angiographisch dargestellt. Es wurde hierbei ein jodhaltiges hyperosmolales Kontrastmittel verwendet. Dieses führt zu einer arteriellen Vasodilatation und Volumenverschiebung nach intravasal, was zu Nebenwirkungen wie beispielsweise Hitzegefühl und kardiale Störungen führen kann. Das Kontrastmittel wird vollständig über die Nieren ausgeschieden. Anschließend wurde mit dem distalen Protektionssystem Bosten Scientific FilterWire EZ die ACI-Stenose überwunden und das System entfaltet. Es wurde dann eine Ballondilatation der Karotisstenose vorgenommen. Zum Einsatz kam der TREK RX und MINI TREK RX Koronar-Dilatationskatheter. Dieser hat eine hydrophile Beschichtung und stellt einen hydraulischen Ballon dar. Nach erfolgter Dilatation wurde das selbstexpandierende Cordis PRECISE PRO Rx Nitinol-Stentsystem im Bereich der Stenose eingebracht. Die verwendeten Stents waren in der Regel 8 mm breit und 49 mm lang und reichten somit von der A. carotis interna bis in die A. carotis communis. Nach dem Platzieren des Stents wurde eine Nachdilatation mit den peripheren Dilatationskatheter Viatrac 14 Plus vorgenommen. Es handelt sich hierbei ebenfalls um ein hydraulisches Ballonsystem. Anschließend wurde das Protektionssystem entfernt. Während der gesamten Intervention fand durch die notwendige Bildgebung eine relevante Strahlenexposition statt. Besonders DSA-Serien trugen hierbei zur Belastung bei. Laut Literatur kann die effektive Dosis eines solchen Eingriffs bis zu 15 mSv betragen. Die tatsächliche Belastung wird jedoch von zahlreichen Faktoren beeinflusst, hierzu zählt auch die Dauer der Intervention. Sie beträgt am Universitätsklinikum Tübingen durchschnittlich 45 Minuten, kann in extremen Fällen aber auch nur 20 Minuten oder zwei Stunden dauern. Nach Abschluss der Intervention wurde die Punktionsstelle an der Leiste zunächst manuell komprimiert und dann mit einem



Druckverband und Sandsack versorgt. Nach dem Eingriff hatte der Patient eine 24-stündige Bettruhe einzuhalten. Der Druckverband wurde für 24 Stunden belassen. Der Patient wurde während dieser Zeit auf der Intensivstation überwacht. Anschließend wurde er auf eine Normalstation verlegt von wo aus er nach ein bis zwei Tagen nach Hause entlassen wurde (63, 70).

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Primärziele**

Anhand der Patientenakten der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen und einer telefonischen Befragung der Patienten bzw. deren Familienangehörigen oder Hausärzten, wurden die Anzahl der eingetretenen Primärziele bestimmt, siehe 2.3.3.

Die Primärziele waren Restenosen, Todesfälle, Myokardinfarkte und Schlaganfälle innerhalb von fünf Jahren nach Angioplastie und Stentimplantation.

#### **2.3.1.1 Tod**

Die Todesfälle beginnend mit dem Eingriff im Jahr 2005 bis 31.12.2010 wurden ausgewertet. Der Todeszeitpunkt und die Todesursache wurden festgehalten, um festzustellen, ob ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Todesfall und der durchgeführten Angioplastie und Karotisstentung vorlag, siehe unter 2.3.3.

#### **2.3.1.2 Myokardinfarkt**

Die Ereignisse in Form eines Myokardinfarktes wurden anhand von Patientenakten und einer telefonischen Befragung der Patienten bzw. deren Familienangehörigen oder Hausärzten erhoben und anschließend ausgewertet, siehe unter 2.3.3.

### **2.3.1.3 Schlaganfall**

Die Ereignisse in Form eines Schlaganfalls wurden ermittelt und ausgewertet, siehe unter 2.3.3. Es wurde eine Unterscheidung zwischen einem Schlaganfall ipsilateral oder kontralateral zur behandelten Stenose und im Versorgungsgebiet des stenosierten Gefäßes oder außerhalb des Versorgungsgebietes des stenosierten Gefäßes vorgenommen. Des Weiteren wurde bei der Datenerhebung zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden.

Weiter wurde ermittelt, ob es bei den Patienten präinterventionell und periinterventionell, d. h. innerhalb eines Zeitraums bis zu 30 Tagen nach dem Eingriff, zu neurologischen Ausfallserscheinungen gekommen war. Dabei wurden folgende Ereignisse berücksichtigt: Amaurosis fugax, Transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall, siehe unter 2.3.1.5.1 und 2.3.3.

### **2.3.1.4 Restenosen**

Es wurden Arztbriefe gesichtet und Patienten nach dem Auftreten einer Restenose im Auswertungszeitraum befragt.

### **2.3.1.5 Methoden der Auswertung**

Um zu ermitteln, ob relevante Zusammenhänge zwischen den Charakteristika der Patienten und der Fünf-Jahres-Prognose existierten, wurden die erhobenen Daten zunächst tabellarisch festgehalten und kategorisiert. Auffälligkeiten wurden anschließend mit dem JMP-Programm statistisch ausgewertet, siehe unter 2.4.

#### **2.3.1.5.1 Symptomatik**

Es wurde unterschieden, ob es sich bei der behandelten extrakraniellen Karotisstenose um eine symptomatische oder um eine asymptomatische Stenose handelte.

Eine Stenose galt als symptomatisch, wenn sie bei Patienten vor der Behandlung zu Ereignissen in Form von TIAs, Amaurosis-fugax-Attacken oder Schlaganfällen führte.

Die asymptomatische Karotisstenose wurde definiert als eine Stenose, die sich nicht durch Symptome der Mangeldurchblutung im Versorgungsgebiet der Karotisstenose bemerkbar machte, d.h. es traten keine TIAs, Amaurosis-fugax-Attacken oder Schlaganfälle auf. Im Falle eines Ereignisses lag der Ursprung der Symptomatik im Versorgungsgebiet eines anderen Blutgefäßes, wie beispielsweise der kontralateralen ACI.

Unter den symptomatischen Patienten wurde eine Unterteilung nach Art der aufgetretenen Symptome vorgenommen. Dabei wurden folgende stenosebedingten Ereignisse unterschieden:

1. Amaurosis fugax
2. TIA
3. minor stroke
4. major stroke

Folgende Definitionen wurden angewandt:

Amaurosis fugax: Zeitlich begrenzter Sehverlust ( $\leq 10$  min) auf einem Auge. Grund ist ein unzureichender Blutfluss zur Retina. Die Amaurosis fugax ist ein Leitsymptom der ACI-Stenose (46).

Transitorische ischämische Attacke (TIA): Neurologische Ausfälle, die sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückbilden. Sie sind in ca. 20 % der Fälle Vorboten eines Schlaganfalls (46).

Schlaganfall: Neurologische Ausfälle, die sich nicht oder nur teilweise zurückbilden. Bei einem Schlaganfall kann zwischen einem major und einem minor stroke unterschieden werden. Ein major stroke hinterlässt hierbei behindernde Defizite, wobei ein minor stroke reversibel ist bzw. keine bleibenden Behinderungen hinterlässt (66).

Da die Patientenakten keine genauere Klassifizierung der Schlaganfälle beinhalteten, wurden zur Unterteilung der Schlaganfälle in minor und major stroke die modifizierte Rankin-Skala verwendet (8). Symptome mit einem Grad von 0 bis 2 Punkten wurden als minor stroke beschrieben. 3 bis 5 Punkte auf der Rankin-Skala wurden als major strokes bezeichnet.

Tab. 2.1: Modifizierte Rankin-Skala

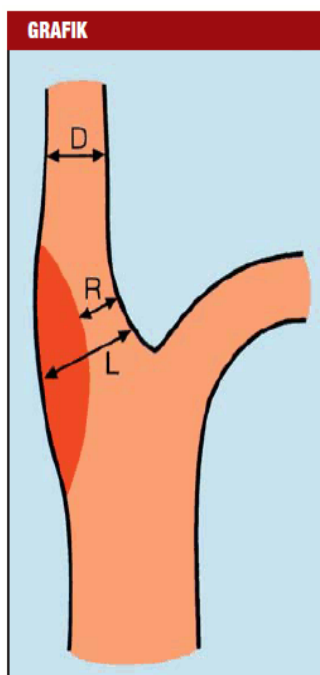
<b>Grad</b>	<b>Leistung/Reaktion</b>
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen: Patienten kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung trotz Symptomen: Patient ist unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung: Patient bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung: Patient ist unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigene körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung: Patient ist bettlägerig, inkontinent, bedarf stetiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

### 2.3.1.5.2 Lokalisation und Stenosegrad

Der Stenosegrad der A. carotis interna ist entscheidend für eine invasive Therapie. Zur Definition des Stenosegrades wurde die NASCET-Methode verwendet. Sie definiert den Stenosegrad als:

$$\text{Stenosegraduierung nach NASCET} = \frac{D - R}{D}$$

D ist der Gefäßdurchmesser der A. carotis interna distal der Stenose und R ist der residuelle Gefäßdurchmesser in der Stenose, siehe Abbildung 2.1 (2).



**Verschiedene Stenosegrad-Definitionen:** Der lokale Stenosegrad (nach ECST) bezieht sich auf das ursprüngliche Lumen, der distale Stenosegrad (nach NASCET) auf das distale Lumen. D: distaler Gefäßdurchmesser, L: lokaler Gefäßdurchmesser, R: residueller Gefäßdurchmesser

Abb. 2.1: Grafik zur Berechnung des Stenosegrades (2)

Der Stenosegrad wird mit der Doppler- und der Duplexsonographie erfasst. Aus den erhobenen hämodynamischen Stenosekriterien (quantitative und qualitative Strömungsveränderungen) kann mithilfe der Haupt- und Zusatzkriterien der NASCET-Definition der Stenosegrad ermittelt werden (3).

Die ermittelten Stenosedaten wurden in den Unterlagen der Neurologischen Klinik Tübingen festgehalten und im Rahmen der Studie ausgewertet. Dabei wurden die Stenosegrade für diese Studie in drei Gruppen kategorisiert um eine statistische Auswertung zu ermöglichen:

1. Stenosekategorie: Stenosegrad 50-69 %
2. Stenosekategorie: Stenosegrad 70-89 %
3. Stenosekategorie: Stenosegrad  $\geq 90$  %

### 2.3.2 Sekundäre Ziele

Die sekundären Ziele der Studie sind Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie die prä- und postinterventionelle Medikation.

#### 2.3.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Folgende Faktoren wurden untersucht: Alter, Geschlecht, Charakteristika der Karotisstenose, kontralaterale Karotisstenose, Komplikationen bei der CAS, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas, pAVK, KHK und Vorhofflimmern. Die Informationen über das Vorliegen eines solchen Risikofaktors wurden wie unter 2.3.3 beschrieben erhalten.

#### 2.3.2.2 Medikamentöse Behandlung im Rahmen des Eingriffs

Folgende Thrombozyten-aggregationshemmende Therapie wurde durchgeführt.

Tab. 2.2: Medikamentöse Behandlung im Rahmen der ACI-Stentung

Medikament	Präinter- ventionell	Periinter- ventionell	Postinter- ventionell (während des Klinikauf- enthalts)	Postinter- ventionell (nach Entlassung)
<b>ASS</b>	100 mg ab fünf Tage vor dem Eingriff 1-0-0	100 mg 1-0-0	100 mg 1-0-0	100 mg lebenslange Einnahme 1-0-0
<b>Clopidogrel</b>	75 mg ab fünf Tage vor dem Eingriff 1-0-0	75 mg 1-0-0	75 mg 1-0-0	75 mg bis sechs Wochen nach der Intervention 1-0-0

Fünf Tage vor dem Eingriff wurde eine Doppelmedikation mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg begonnen. Am Tag der Intervention wurden die Medikamente ASS und Clopidogrel morgens eingenommen. Während des

Eingriffs erhielt der Patient einen Heparinbolus von 100-150 IE/kg-KG (70). Im Laufe der Intervention wurde Atropin i.v. unmittelbar vor der Stentimplantation appliziert um einer Bradykardie und Hypotonie entgegenzuwirken. Die Heparinmedikation wurde in Form einer Injektionslösung bei einer verminderten Mobilität des Patienten während des Klinikaufenthaltes fortgeführt. Nach Verlassen des Klinikums wurde die Doppelmedikation mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für einen postoperativen Zeitraum von sechs Wochen, bis zur Dopplerkontrolle, beibehalten. Danach wurde Clopidogrel abgesetzt und eine lebenslange Therapie mit ASS fortgeführt. Eine dauerhafte Therapie mit ASS wurde in Einzelfällen nicht durchgeführt, wenn eine Therapie mit Marcumar- oder Clopidogrel aus anderen Gründen durchgeführt werden musste.

Für die Studie war die medikamentöse Nachbehandlung von Interesse. Es wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Fünf-Jahres-Prognose und den Medikamenten Clopidogrel, ASS oder Marcumar bestand.

### **2.3.3 Durchführung der Datenerhebung**

Im Rahmen der Studie wurden zunächst die Patientenakten der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen gesichtet. Anhand der vorliegenden Daten wurden die Hauptkriterien erarbeitet und ein Fragebogen erstellt, siehe Anhang Tab. 7.1: Fragebogen. Anschließend wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und befragt. Nur wenn dies nicht möglich war, wurde nach Einwilligung des Patienten oder der Familienangehörigen der Hausarzt in die Befragung mit einbezogen. Dabei wurde stets vor der Befragung schriftlich darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und dass die ermittelten Daten in anonymisierter Form gespeichert und statistisch ausgewertet werden.

## **2.4 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

## **2.5. Zustimmung der Ethikkommission**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

An der Studie nahmen insgesamt 55 (75,34%) von den insgesamt 73 Patienten, die sich 2005 am Universitätsklinikum Tübingen einer Angioplastie und Stentung extrakranieller Stenosen der A. carotis interna unterzogen hatten, teil.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 38 männlichen und 17 weiblichen Patienten zusammen. Zum Zeitpunkt der Intervention 2005 waren die Patienten im Durchschnitt 67,69 Jahre alt. Die behandelte Karotisstenose war in 96,36 % der Fälle arteriosklerotisch bedingt und wies in 64,81 % einen Stenosegrad von 70 bis 89 % auf. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus im Patientenkollektiv stark verbreitet (siehe 3.3.1). Zum Zeitpunkt der Erhebung nahmen 76,36 % der Patienten ASS ein (siehe 3.3.2).

#### **3.2 Primärziele**

Von den insgesamt 73 Patienten, die sich 2005 am Universitätsklinikum Tübingen einer Angioplastie und Stentung extrakranieller Stenosen der A. carotis interna unterzogen hatten, nahmen 55 (75,34 %) an der Studie teil. Drei (4,12 %) Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab und mit 15 (20,55 %) Patienten konnte kein Kontakt aufgenommen werden.

##### **3.2.1 Todesfälle**

Im Zeitraum gerechnet ab dem Eingriff im Jahre 2005 bis zum 31.12.2010 verstarben zwei (3,64 %) von 55 Patienten.

- Ein männlicher Patient verstarb an einem Myokardinfarkt. Dieser Patient hatte sich im Alter von 82 Jahren der Angioplastie und Stentung der rechten ACI unterzogen. Er verstarb zehn Monate nach dem Eingriff, noch im selben Lebensjahr. Der Patient hatte vor der Intervention einen ipsilateralen Hirninfarkt erlitten. Des Weiteren waren eine Synkope mit kurzer Bewusstlosigkeit und eine diskrete Hemiparese linksseitig bekannt.

- Eine Patientin verstarb laut telefonischer Auskunft der Familie an einem Myokardinfarkt. Zum Zeitpunkt des Eingriffs war die Patientin 71 Jahre alt. 53 Monate nach der Stentung der rechten A. carotis interna verstarb die Patientin im Alter von 75 Jahren. Vor dem Eingriff erlitt die Patientin auf der linken Seite eine TIA, die sich in einer vorübergehenden Feinmotorikstörung der rechten Hand und einer einstündigen Sprachstörung manifestierte.

Unter den männlichen Patienten ereignete sich ein Todesfall; somit verstarben im untersuchten Zeitraum 2,63 % der männlichen Patienten. Von den weiblichen Patienten verstarb im untersuchten Zeitraum eine, das entspricht 5,88 % aller weiblichen Patienten.

In beiden Todesfällen war kein ursächlicher Zusammenhang mit der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna herzustellen.

Die Todesrate im Zusammenhang mit der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna liegt demnach bei 0 %.

### **3.2.2 Myokardinfarkte**

Im untersuchten Zeitraum erlitten fünf Patienten von 55 einen Myokardinfarkt. Dies entspricht 9,09 % der Patienten.

- Ein männlicher Patient erhielt mit 44 Jahren die Karotisstentung. 54 Monate danach erlitt er im Alter von 49 Jahren einen Myokardinfarkt. In der Vorgeschichte war es zu einer kontralateralen Ischämie gekommen. Des Weiteren litt der Patient unter einer ipsilateralen Subclavia-Abgangsstenose, die sich durch ein Einschlafen des Armes bei Belastung bemerkbar machte.
- Bei einem männlichen Patienten erfolgte die Intervention im Alter von 69 Jahren. Nach 26 Monaten kam es bei ihm zu einem Myokardinfarkt. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 71 Jahre alt. Der Patient wies bereits vor dem Eingriff eine latente ipsilaterale Hemiparese auf, die auf eine kontralaterale Ischämie in der Vorgeschichte zurückzuführen war.

- Ein männlicher Patient unterzog sich mit 82 Jahren der Stentung der rechten A. carotis interna. Er erlitt neun Monate danach einen Myokardinfarkt, der im weiteren Verlauf zum Tode des Patienten führte. Der Patient war zum Zeitpunkt des Myokardinfarkts 82 Jahre alt. Er hatte vor der Intervention einen ipsilateralen Hirninfarkt erlitten. Des Weiteren waren eine Synkope mit kurzer Bewusstlosigkeit und eine diskrete Hemiparese links bekannt.
- Eine Patientin erhielt den Eingriff mit 71 Jahren. Nach 53 Monaten erlitt die Patientin einen tödlichen Myokardinfarkt. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt 75 Jahre alt. Vor dem Eingriff erlitt die Patientin auf der kontralateralen Seite eine TIA, die sich in einer vorübergehenden Feinmotorikstörung der ipsilateralen Hand und einer einstündigen Sprachstörung manifestierte.
- Eine Patientin unterzog sich mit 81 Jahren der Karotisstentung. Bei dieser Patientin ist der genaue Zeitpunkt des Myokardinfarkts nicht näher bekannt. Es konnte jedoch ermittelt werden, dass dieser sich ungefähr 36 Monate nach der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna im Alter von 84 Jahren ereignete. Bei der Patientin waren vor der Intervention ipsilateral rezidivierende TIAs aufgetreten, die sich in Form einer faszialen Parese und Sprachstörungen manifestierten.

Insgesamt erlitten drei (7,89 %) der männlichen Patienten einen Myokardinfarkt. Bei den weiblichen Patienten waren es zwei (11,76 %).

Alle Patienten, die im untersuchten Zeitfenster einen Myokardinfarkt erlitten hatten, litten unter einer koronaren Herzkrankheit.

Die Patienten, die im untersuchten Zeitraum einen Myokardinfarkt erlitten hatten, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 69,4 Jahre (Median 71 Jahre) alt. Der Myokardinfarkt trat durchschnittlich 35,6 Monate (Median 26 Monate) nach der Intervention auf. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 72,2 Jahre (Median 72 Jahre) alt.

### 3.2.3 Schlaganfälle

Der dritte untersuchte Endpunkt war der Schlaganfall. Dabei wurde unterschieden, ob dieser im Versorgungsgebiet des Stents oder im Versorgungsgebiet einer anderen hirnversorgenden Arterie auftrat. Des Weiteren wurde eine Unterscheidung zwischen ischämischem Infarkt und Blutung vorgenommen.

Im untersuchten Zeitraum kam es bei drei (5,45 %) von 55 Patienten außerhalb des Versorgungsgebietes der behandelten A. carotis interna zu einem Schlaganfall innerhalb des untersuchten Zeitraumes.

- Ein männlicher Patient unterzog sich mit 68 Jahren der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna. Er wies einen kontralateralen ACI-Verschluss auf. Bei diesem Patienten kam es 19 Monate nach dem Eingriff zu einem major stroke im kontralateralen Versorgungsgebiet. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 70 Jahre alt. Er erlitt im untersuchten Zeitraum auch einen Infarkt im Versorgungsgebiet des Stents. Bei diesem Patienten kam es in der Vorgeschichte bereits zu einer ipsilateralen Ischämie mit einer vorübergehenden kontralateralen Hemiparese. Des Weiteren war es zweimal im Rahmen eines ACI-Verschlusses auf der kontralateralen Seite zu Mediateilinfarkten mit globaler Aphasie und sensomotorischer Hemiparese gekommen.
- Ein männlicher Patient unterzog sich mit 71 Jahren dem Eingriff. Bei ihm war eine kontralaterale ACI-Stenose bekannt. Der Patient erlitt zehn Monate nach der Intervention einen ischämischen Infarkt außerhalb des Versorgungsgebiets des Stents. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient 72 Jahre alt. Vor dem Eingriff im Jahr 2005 war es bei dem Patienten zu rezidivierenden ipsilateralen TIAs gekommen.
- Eine Patientin hatte mit 62 Jahren den Eingriff erhalten. Diese Patientin erlitt nach 31 Monaten im Alter von 64 Jahren einen Infarkt. Obwohl die genaue Lokalisation des Infarktes nicht bekannt ist, kann davon ausgegangen werden, dass der Infarkt sich außerhalb des Stent-Versorgungsgebietes ereignete, da nach Auskunft der Patientin nach

dem Infarkt eine Stentung der A. vertebralis durchgeführt wurde. Vor dem Eingriff 2005 hatte es keine neurologischen Ereignisse gegeben.

Bei den Patienten, die einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet außerhalb der gestenteten A. carotis interna erlitten hatten, konnte ein Schlaganfall als major stroke klassifiziert werden.

Patienten mit einem kontralateralen Schlaganfall waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittliche 67 Jahre (Median 68 Jahre) alt. Der Endpunkt wurde im Durchschnitt 20 Monate (Median 19 Monate) nach der Karotisstentung erreicht. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 68,67 Jahre (Median 70 Jahre) alt. Diese Daten sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da nur drei Werte in die jeweilige Berechnung einfließen.

Im untersuchten Zeitfenster kam es bei drei (5,45 %) von 55 Patienten innerhalb des Versorgungsgebietes der behandelten A. carotis interna zu einem Schlaganfall.

- Ein männlicher Patient war zum Zeitpunkt der Karotisstentung 68 Jahre alt. Er erlitt fünf Monate nach der Stentung, im Alter von 68 Jahren, einen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der gestenteten A. carotis interna. Bei diesem Patienten kam es wenige Monate später zu einem weiteren Schlaganfall, der jedoch außerhalb des Versorgungsgebietes lag. Der Patient hatte in der Vorgeschichte bereits eine ipsilaterale Ischämie mit einer vorübergehenden kontralateraler Hemiparese erlitten. Des Weiteren war es zweimal im Rahmen eines ACI-Verschlusses auf der kontralateralen Seite zu Mediateilinfarkten mit globaler Aphasie und sensomotorischer Hemiparese gekommen.
- Ein männlicher Patient unterzog sich mit 70 Jahren der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna. 16 Monate nach dem Eingriff kam es zu einem Schlaganfall im Versorgungsgebiet der gestenteten ACI. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 72 Jahre alt. Vor dem Eingriff im Jahr 2005 war es im kontralateralen Versorgungsgebiet zu einer TIA gekommen.

- Eine Patientin erhielt mit 80 Jahren einen Karotisstent. Zehn Monate nach der Karotisstentung erlitt die Patientin im Alter von 81 Jahren einen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der behandelten ACI. In der Vorgeschichte der Patientin war es zu einem ipsilateralen Media-Teilinsult mit residueller Facialis- und Hemiparese gekommen.

Insgesamt trat ein major stroke unter den ipsilateralen Schlaganfällen auf. Die Major-Stroke-Rate beträgt für Schlaganfälle im Versorgungsgebiet des Stents demzufolge 1,81 % aller beobachteten Patienten (N = 55) im Verlauf von fünf Jahren.

Patienten mit einem Schlaganfall im ipsilateralen Versorgungsgebiet, siehe 2.3.1.3, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 72,67 Jahre (Median 70 Jahre) alt. Der Endpunkt wurde im Durchschnitt 10,33 Monate (Median zehn Monate) nach der Karotisstentung erreicht. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 73,67 Jahre (Median 72 Jahre) alt. Somit waren Patienten mit einem ipsilateralen Schlaganfall zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich älter als jene mit einem kontralateralen Schlaganfall. Der Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall wurde in einem höheren Lebensalter erreicht als der Endpunkt kontralateraler Schlaganfall. Die Dauer vom Zeitpunkt des Eingriffs bis zum Endpunkt war bei den ipsilateralen Schlaganfällen kürzer als bei den kontralateralen. Diese gewonnenen Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da nur sehr kleine Datensätze verwendet wurden (drei Werte pro Zeitangabe).

Insgesamt erlitten fünf (9,09 %) von 55 Patienten im untersuchten Zeitraum einen Schlaganfall. Bei drei (7,89 %) der männlichen Patienten kam es zu einem Schlaganfall, wobei ein Patient sowohl im stentunabhängigen als auch im stentabhängigen Versorgungsgebiet einen Schlaganfall erlitt. Bei den weiblichen Patienten waren zwei (11,76 %) von einem Schlaganfall betroffen.

Die Patienten, die im untersuchten Zeitraum einen Schlaganfall erlitten hatten, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 70,2 Jahre (Median 70 Jahre) alt. Der Schlaganfall ereignete sich durchschnittlich 15,17 Monate

(Median 13 Monate) nach der Intervention. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 71,17 Jahre (Median 70 Jahre) alt.

### 3.2.4 Zusammenfassung der Endpunktereignisse

Tab. 3.1: Zusammenstellung der Endpunktereignisse

Patientenanzahl (%)			
N	Tod	Myokardinfarkt	Schlaganfall
55 (100,00)	2 (3,64)	5 (9,09)	5 (9,09)
			Ipsilateral 3 (5,45)
			Kontralateral 3 (5,45)

Tab. 3.2: Zusammenstellung der Endpunktereignisse in Bezug auf Patientencharakteristika

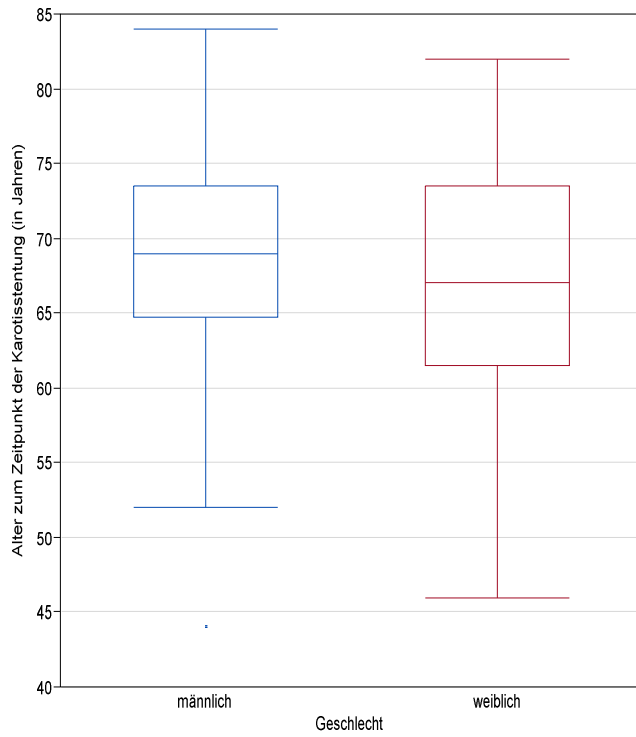
	Patientenanzahl (% bezogen auf Patientencharakteristikum)			
	N	Tod	Myokardinfarkt	Schlaganfall
Patientenkollektiv	55 (100,00)	2 (03,64)	5 (09,09)	5 (09,09)
• Männliche Patienten	38 (69,09)	1 (02,63)	3 (07,89)	3 (07,89)
• Weibliche Patienten	17 (30,91)	1 (05,88)	2 (11,76)	2 (11,76)
• Arteriosklerotische Stenose	53 (96,36)	2 (03,77)	4 (07,55)	5 (09,43)
• Radiogene Stenose	2 (03,64)	0 (00,00)	1 (50,00)	0 (00,00)
• Asymptomatische Karotisstenose	33 (60,00)	1 (03,03)	3 (09,09)	3 (09,09)
• Symptomatische Karotisstenose	22 (40,00)	1 (04,55)	2 (09,09)	2 (09,09)
• rechtsseitige Karotisstenose	27 (49,09)	2 (07,41)	3 (11,11)	4 (14,81)
• linksseitige Karotisstenose	28 (50,91)	0 (00,00)	2 (07,14)	1 (03,57)
• Stenosegrad 50-69 %	1 (01,85)	1 (100,00)	1 (100,00)	0 (00,00)
• Stenosegrad 70-89 %	35 (64,81)	1 (02,86)	4 (11,43)	3 (08,57)
• Stenosegrad ≥ 90 %	18 (33,33)	0 (00,00)	0 (00,00)	2 (11,11)
• keine kontralaterale Karotisstenose	35 (63,64)	1 (02,86)	4 (11,43)	2 (05,71)
• kontralaterale Karotisstenose	20 (30,77)	1 (05,00)	1 (05,00)	3 (15,00)
• kein kontralateraler ACI-Verschluss	46 (83,64)	1 (02,17)	3 (06,52)	4 (08,70)
• kontralateraler ACI- Verschluss	9 (16,36)	1 (11,11)	2 (22,22)	1 (11,11)
• keine Komplikationen	35 (63,64)	2 (05,71)	4 (11,43)	1 (02,86)
• Komplikationen	20 (36,36)	0 (00,00)	1 (05,00)	4 (20,00)



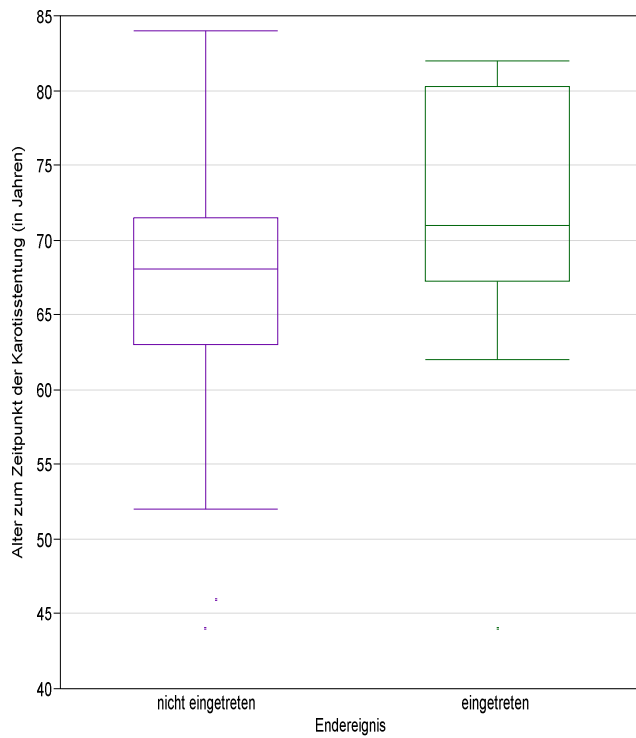
Tab. 3.3: Altersverteilung zum Zeitpunkt des Eingriffs und der Endpunkte

Teilweise gingen Patienten in die Berechnung des durchschnittlichen Alters zum Zeitpunkt des Endpunktes und bei der Berechnung des Zeitintervalls bis zum Eintritt des Endpunktes doppelt ein, da sie mehr als nur einen Endpunkt erreichten.

	<b>Durchschnittliches Alter in Jahren</b>			
	<b>(Median) N = 55</b>			
	Total	Tod	Myokardinfarkt	Schlaganfall
zum Zeitpunkt des Eingriffs (insgesamt)	67,69 (69,0)	-	-	-
zum Zeitpunkt des Eingriffs (ohne Endpunkt)	67,22 (68,0)	-	-	-
zum Zeitpunkt des Eingriffs (mit Endpunkt)	69,20 (70,5)	76,50 (76,5)	69,40 (71,0)	70,20 (70,0)
zum Zeitpunkt des Endpunktes	72,69 (72,0)	78,50 (78,5)	72,20 (72,0)	71,17 (70,0)
Zeitintervall bis zum Eintritt des Endpunktes (in Monaten)	25,54 (19,0)	31,50 (31,5)	35,60 (26,0)	15,17 (13,0)



**Abb. 3.1: Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs versus Geschlecht (N = 55)**



**Abb. 3.2: Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs versus Endereignis (N = 55)**

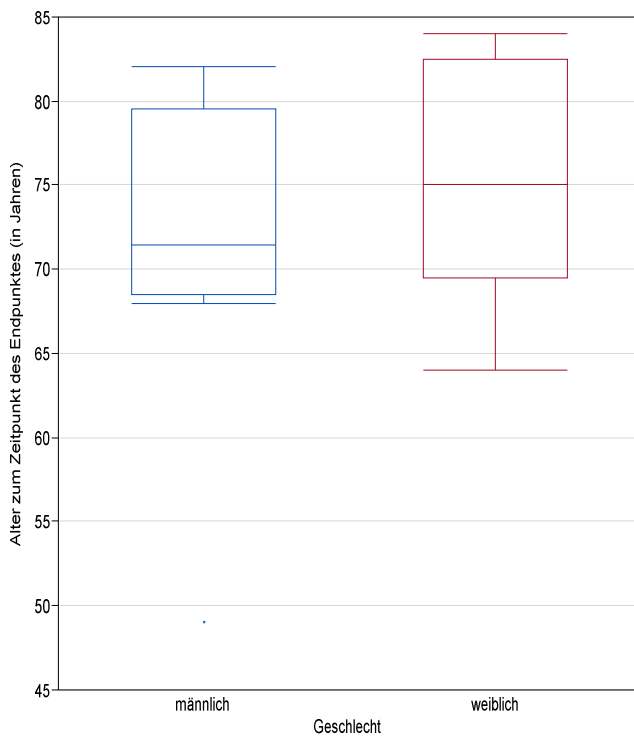


Abb. 3.3: Alter zum Zeitpunkt des Endpunktes versus Geschlecht (Patienten = 10, Endpunktereignisse = 13)

### 3.3 Sekundäre Ziele

#### 3.3.1 Risikofaktoren

Im Folgenden wird anhand von Kreisdiagrammen, basierend auf den Basisdaten der 55 Teilnehmer, die Zusammensetzung des Patientenkollektivs dargelegt. Dabei wird auf die Basisdaten Geschlecht, Alter, Zustand der kontralateralen A. carotis interna, Charakteristika der behandelten Karotisstenose, Auftreten von Komplikationen während der Stentung und bestehen von Risikofaktoren eingegangen.

### 3.3.1.1 Geschlecht

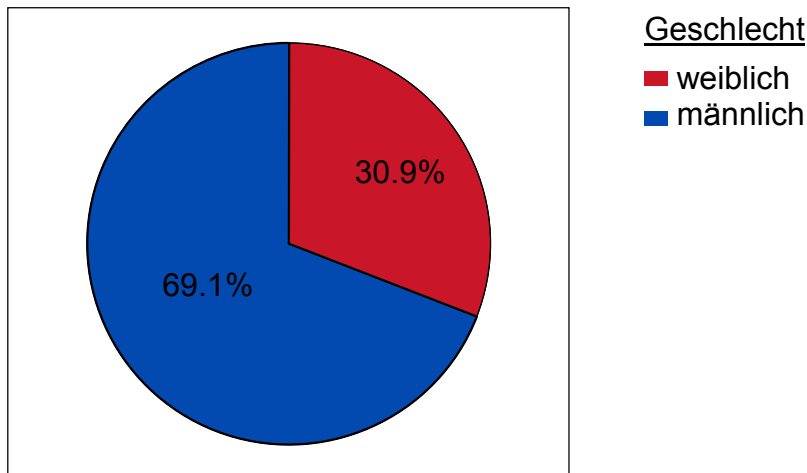


Abb. 3.4: Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Von den 55 beobachteten Patienten waren 38 (69,09 %) männlich und 17 (30,91 %) weiblich.

Im untersuchten Zeitraum verstarb ein männlicher Patient (2,63 %). Drei (7,89 %) männliche Patienten erlitten einen Myokardinfarkt. Vier (10,53 %) männliche Patienten erlitten einen Schlaganfall. Zwei (5,26 %) der Schlaganfälle traten im stentunabhängigen Versorgungsgebiet auf, zwei (5,26 %) im Versorgungsgebiet der behandelten A. carotis interna.

Ein weiblicher Patient (5,88 %) verstarb im untersuchten Zeitraum. Bei den weiblichen Patienten kam es im untersuchten Zeitraum von fünf Jahren bei zweien (11,76 %) zu einem Myokardinfarkt. Zwei (11,76 %) weibliche Patienten erlitten einen Schlaganfall. Bei einem (5,88 %) weiblichen Patient ereignete sich der Schlaganfall im stentunabhängigen und bei einem (5,88 %) Patienten im stentabhängigen Versorgungsgebiet.

### 3.3.1.2 Alter

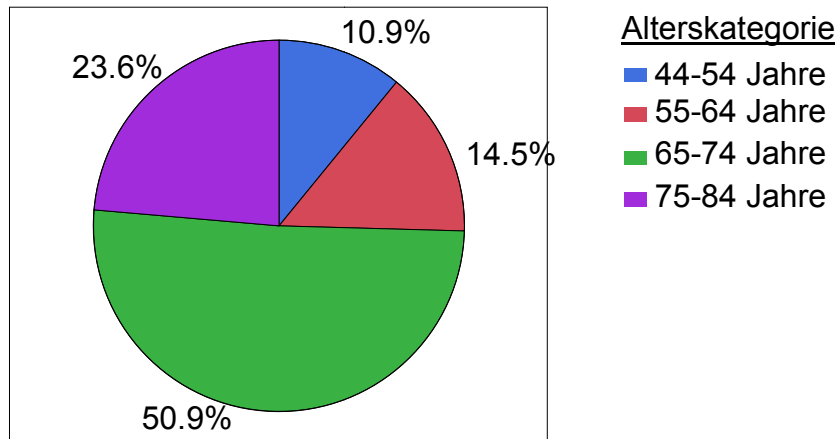


Abb. 3.5: Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Die untersuchte Studienpopulation setzt sich aus 38 männlichen Patienten (69,09 %) und 17 weiblichen Patienten (30,91 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna im Jahr 2005 67,69 Jahre. Die Standardabweichung betrug +/- 9,48 Jahre. Das berechnete 95 %-Konfidenzintervall reicht von 65,13 bis 70,25 Jahren. Der Median lag bei 69 Jahren, mit einem Minimum von 44 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren.

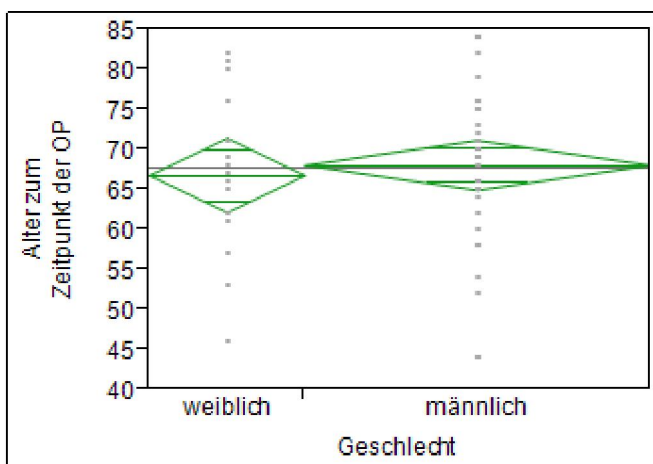


Abb. 3.6: Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs in Jahren versus Geschlecht (N = 55)

Die folgenden Daten beziehen sich alle auf den Zeitpunkt des Eingriffs und die angegebenen Werte geben stets das Alter in Jahren an:

Tab. 3.4: Darstellung der Altersverteilung zum Zeitpunkt des Eingriffs in Jahren

Geschlecht	Männlich	Weiblich
Durchschnitt	68,08	66,82
Standardabweichung	9,50	9,68
95 %-Konfidenzintervall	64,97-71,19	62,18-71,47
Median	69	67
Maximum	84	82
Minimum	44	46

### 3.3.1.3 Charakteristika der Karotisstenose

#### 3.3.1.3.1 Ursachen der Karotisstenosen

Anhand der vorliegenden Patientendaten wurde festgehalten, inwieweit die 2005 behandelten extrakraniellen Stenosen der A. carotis interna atherosklerotisch oder radiogen bedingt waren. In zwei Fällen (3,64 %) war die ACI Stenose radiogen bedingt und bei 53 (96,36 %) Patienten war die Stenose artherosklerotisch bedingt. Es wurden keine Restenosen behandelt.

#### 3.3.1.3.2 Lokalisation und Stenosegrad

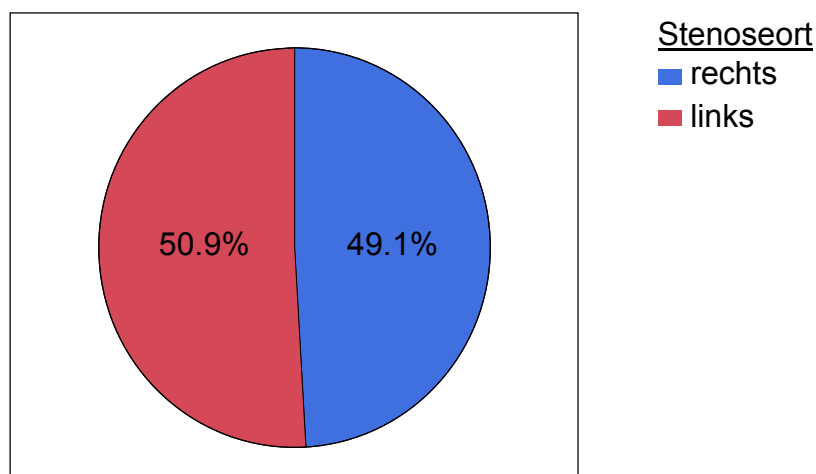


Abb. 3.7: Lokalisation der behandelten Karotisstenose (N = 55)

Bei 27 Patienten (49,05 %) war die Stenose in der rechten A. carotis interna lokalisiert und bei 28 Patienten (50,91 %) in der linken. Von den männlichen Patienten wiesen 20 (52,63 %) eine rechtsseitige Karotisstenose auf und 18 (47,37 %) eine linksseitige. Bei den weiblichen Patienten war in sieben Fällen (41,18 %) die rechte A. carotis interna betroffen und in zehn Fällen (58,82 %) die linke A. carotis interna.

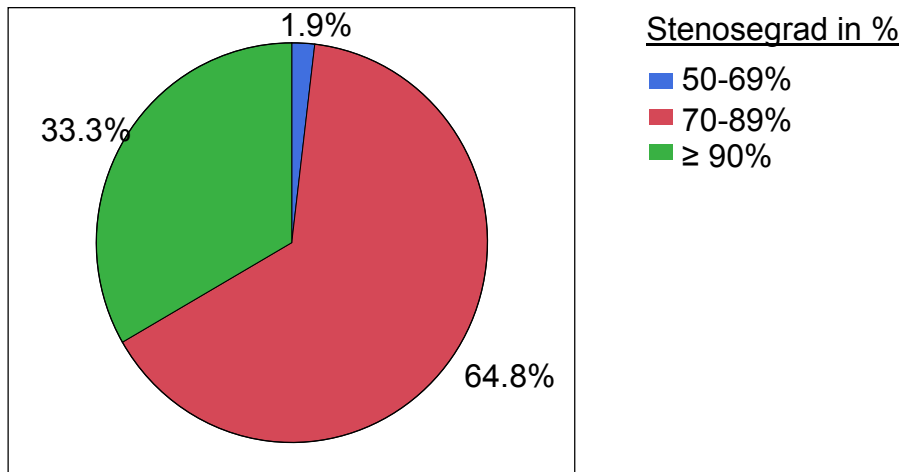


Abb. 3.8: Stenosegrade innerhalb des Patientenkollektivs (N = 54)

Bei der Betrachtung des Stenosegrades konnten aufgrund mangelnder Daten nur 54 Patienten berücksichtigt werden.

Keiner der behandelten Patienten hatte einen Stenosegrad < 50 %. Ein Patient (1,85%) hatte eine Karotisstenose von 50-69%. Bei 35 (64,82 %) Patienten lag ein Stenosegrad von 70-89 % vor und 18 (33,33 %) Patienten hatten einen Stenosegrad von ≥ 90 %. Von den männlichen Patienten entfielen 26 (70,27 %) in die Kategorie mit einem Stenosegrad von 70-89 %. Elf (29,73 %) männliche Patienten hatten einen Stenosegrad ≥ 90 %. Bei den weiblichen Patienten konnte eine (5,88 %) einem Stenosegrad von 50-69% zugeordnet werden. Neun (52,94 %) weibliche Patienten hatten einen Stenosegrad von 70-89 % und sieben (41,18 %) von ≥ 90 %

### 3.3.1.3.3 Symptomatik

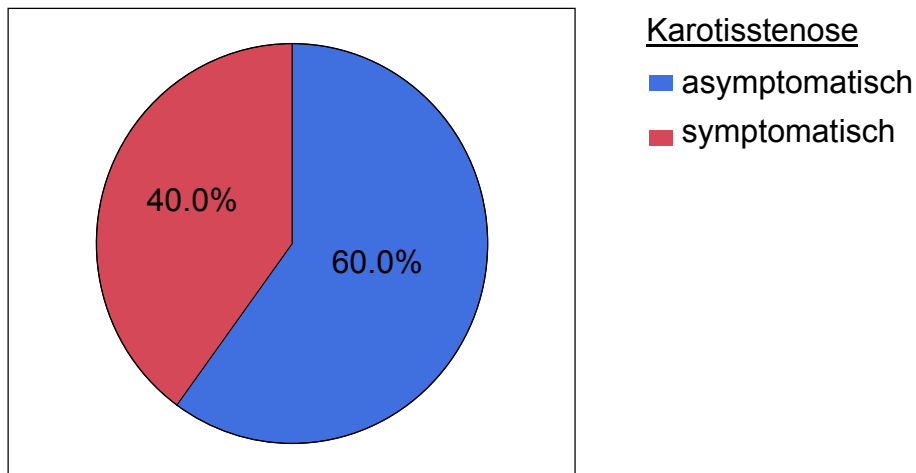


Abb. 3.9: symptomatische vs. asymptomatische Karotisstenose (N = 55)

Bei 22 (40,00 %) von 55 Patienten lag eine symptomatische Karotisstenose vor. Bei 33 (60,00 %) war die Stenose asymptomatisch. Bei den männlichen Patienten waren 16 (42,11 %) der Karotisstenosen symptomatisch, 22 (57,89 %) asymptomatisch. Bei den weiblichen Patienten war die Karotisstenose in sechs Fällen (35,29 %) symptomatisch, in elf Fällen (64,71 %) asymptomatisch.

Es erfolgte eine Zuordnung der symptomatischen Patienten zu den präinterventionell aufgetretenen Ereignissen:

Tab. 3.5: Anzahl Patient mit präinterventionellem Ereignis

Da es bei zwei Patienten sowohl zur Amaurosis fugax als auch zur TIA gekommen war, gehen diese Patienten in diese Tabelle zweimal ein. Die Summe ist dementsprechend 24, aber es handelt sich insgesamt um 22 Patienten.

Ereignis	Anzahl der Patienten
Amaurosis fugax	7 (31,82 %)
TIA	7 (31,82 %)
Minor stroke	5 (22,73 %)
Major stroke	4 (18,18 %)



### 3.3.1.4 Kontralaterale Karotisstenose

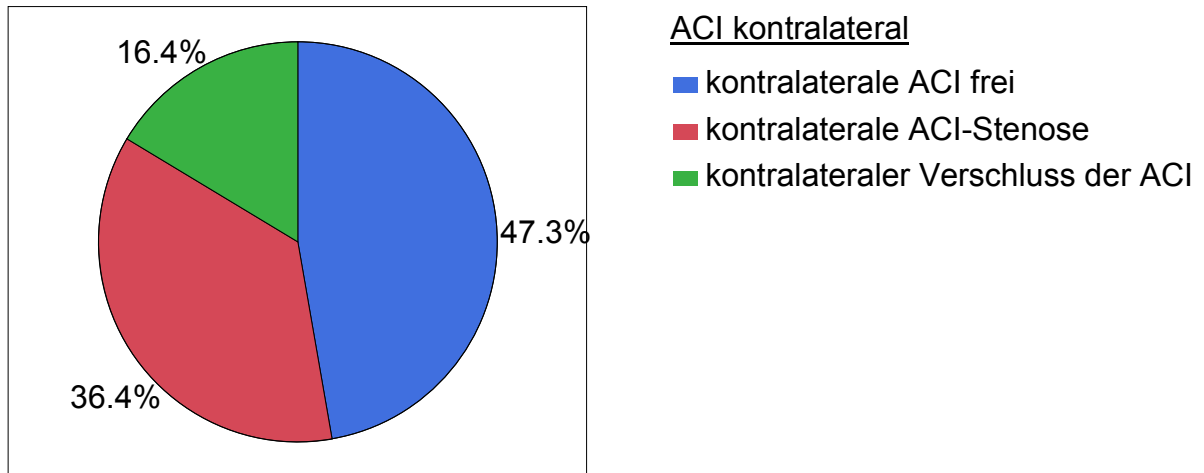


Abb. 3.10: Zustand der kontralateralen A. carotis interna (N = 55)

Zehn (26,32 %) der männlichen und zehn (58,82 %) der weiblichen Patienten hatten kontralateral zum behandelten Gefäß eine Karotisstenose.

Einen kontralateralen Verschluss der A. carotis interna wiesen von 55 Patienten neun (16,36 %) auf. Unter den männlichen Patienten lag bei acht (21,05 %) ein kompletter Verschluss vor, bei den weiblichen Patienten lag bei einer (5,88 %) ein Karotisverschluss vor.

Ein Patient hatte in der Vorgeschichte kontralateral eine Karotisendarterektomie erhalten.

### 3.3.1.5 Komplikationen (bis zu 30 Tage nach dem Eingriff)

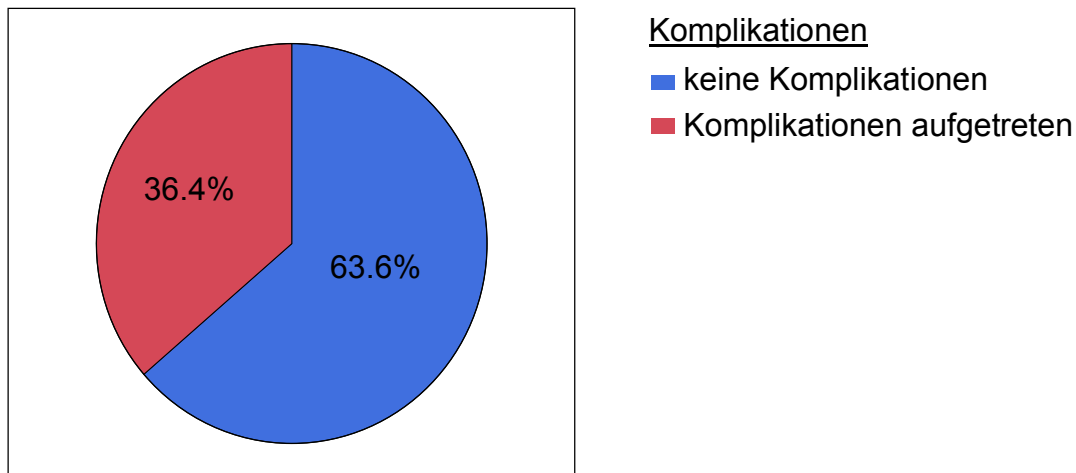


Abb. 3.11: Komplikationen während der Stentung der A. carotis interna (N = 55)

Wie in der Literatur üblich, wurden auch in dieser Studie Komplikationen berücksichtigt, die sich im Zeitraum von 30 Tagen postinterventionell ereigneten. In Verbindung mit der Angioplastie und extrakraniellen Stentung der A. carotis interna traten bei 20 (36,36 %) von 55 Patienten Komplikationen auf. Oftmals traten bei diesen Patienten im Rahmen der Intervention nicht nur eine, sondern mehrere Komplikationen gleichzeitig auf. Unter einer Komplikation wird hierbei jedes unerwünschte Ereignis, das unmittelbar in Zusammenhang mit dem Eingriff stand und das peri- oder postinterventionell bis zu einem Zeitraum von 30 Tagen auftrat, bezeichnet. Bei zehn Patienten beeinflusste die Angioplastie und extrakranielle Stentung der A. carotis interna den Blutdruck. Es kam während des Eingriffs initial zu Blutdruckabfällen und postinterventionell zu Blutdruckschwankungen und Hypotonie. Bei einem Patienten konnte eine orthostatische Symptomatik beobachtet werden. Bei einem Patienten bildete sich eine reversible Hemisymptomatik aus. In einem Fall blieb nach der Hemisymptomatik eine diskrete Fehllhaltung eines Armes bestehen. Ein Patient war postinterventionell von einer Dysästhesie des Armes betroffen. Bei einem Patienten bildete sich eine TIA-Symptomatik mit Parese eines Armes und Dysarthrie aus. Es kam in drei weiteren Fällen zu einer vorübergehenden Dysarthrie, wobei in einem Fall eine motorische Aphasie vorlag. Ein Patient

entwickelte eine persistierende Brady-/Dysdiadochokinese. Bei diesem Patienten konnten im Kontroll-MRT mehrere kleine Diffusionsstörungen in der Zentralregion und frontal als Ausdruck winziger Ischämien gefunden werden. Bei einem Patienten kam es nach der Angioplastie und Stentung zur Leistenblutung. Bei diesem und einem weiteren Patienten bildete sich ein Leistenhämatom aus. Aufgrund eines postinterventionellen Sturzes, der zur Ruptur der punktierten A. femoralis superficialis führte, musste eine operative Ausräumung und Übernähung bei einem Patienten durchgeführt werden. Ein Patient erlitt einen kurzfristigen Hämoglobinabfall. Ein Patient gab postoperativ Angina-Pectoris-Beschwerden an. Postinterventionell entwickelte ein Patient leichtes Fieber und eine akute Arthritis. Im Folgenden sind die im Zusammenhang mit dem Eingriff aufgetretenen Ereignisse aufgelistet. In der rechten Spalte ist stets die Anzahl der Patienten, bei denen ein solches Ereignis auftrat, vermerkt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Patienten mit mehreren Komplikationen mehrmals aufgelistet sind.

Tab. 3.6: Komplikationen während der Stentung der ACI (N = 55)

Aufgetretene Komplikationen	Anzahl der Patienten
<b>Auffälliger Blutdruck</b>	<b>10</b>
1. initialer Blutdruckabfall	5
2. postinterventionelle Hypotonie	5
3. postinterventionelle Blutdruckschwankungen	1
4. orthostatische Symptomatik	1
<b>Wundkomplikationen</b>	<b>3</b>
1. Leistenblutung	1
2. postinterventionelles Leistenhämatom	2
<b>Reversible Hemisymptomatik</b>	<b>1</b>
<b>Dysarthrie</b>	<b>4</b>
motorische Aphasie	1
<b>Sonstige neurologische Ereignisse</b>	<b>3</b>
1. Dysästhesie eines Armes	1
2. TIA-Symptomatik mit Armparese	1
3. persistierende Brady-/Dysdiadochokinese	1
<b>Sonstige Ereignisse</b>	<b>3</b>
1. Hämoglobinabfall	1
2. Angina-Pectoris-Beschwerden	1
3. leichtes Fieber	1
4. akute Arthritis	1

Bei einem Patienten kam es sechs Wochen nach der perkutanen stentgestützten Angioplastie zur Restenose. Ein erneutes Stent-In-Stent wurde nicht vorgenommen.

### 3.3.1.6 Arterielle Hypertonie

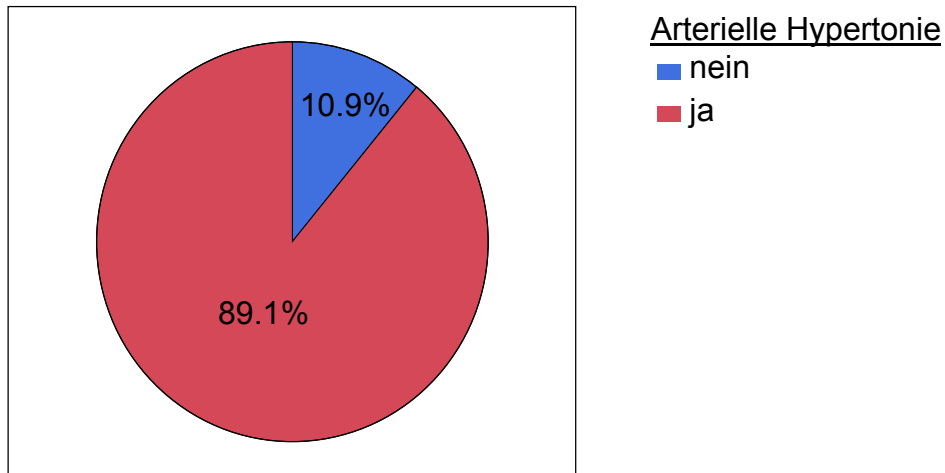


Abb. 3.12: Häufigkeit der arteriellen Hypertonie innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

In der Studie wurde ein systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder ein diastolischer Druck  $\geq 90$  mmHg als arterielle Hypertonie definiert. Von den 55 beobachteten Patienten litten 49 (89,09 %) an einer arteriellen Hypertonie. Unter den männlichen Patienten hatten 34 (89,47 %) einen erhöhten Blutdruck. Unter den weiblichen Patienten waren es 15 (88,24 %). Die zwei Patienten, die in untersuchten Zeitraum verstarben, litten an einer arteriellen Hypertonie. Alle fünf Patienten, die im untersuchten Zeitraum von fünf Jahren einen Myokardinfarkt erlitten, litten an arterieller Hypertonie. Die drei Patienten, die einen Schlaganfall im stentunabhängigen Versorgungsgebiet erlitten, wiesen den Risikofaktor arterielle Hypertonie auf. Zwei Patienten mit arterieller Hypertonie erlitten einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet des Karotisstents. Somit sind 66,67 % aller Schlaganfälle im Versorgungsgebiet des Stents mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet.

### 3.3.1.7 Hypercholesterinämie

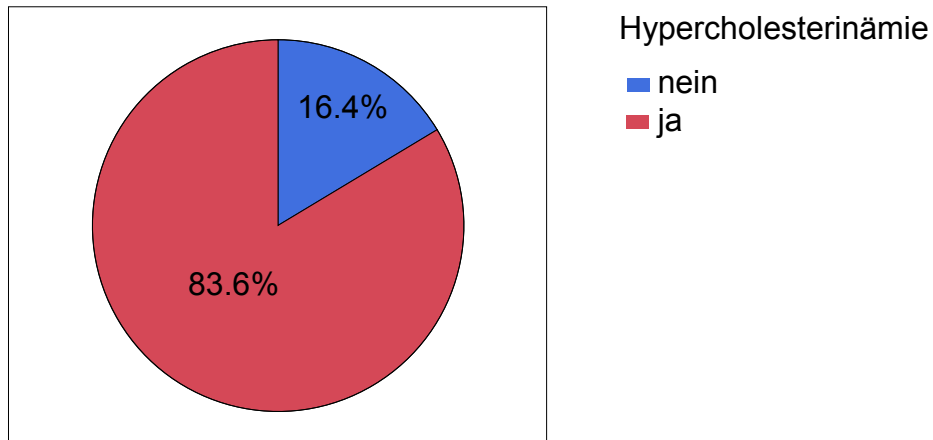


Abb. 3.13: Häufigkeit der Hypercholesterinämie innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

In der Studie wurden Cholesterinwerte  $> 200$  mg/dl im Blut als Hypercholesterinämie definiert. 46 (83,64 %) der 55 beobachteten Patienten litten an einer Hypercholesterinämie. Unter den männlichen Patienten konnte dieser Risikofaktor in 30 (78,94 %) Fällen ermittelt werden. Unter den weiblichen Patienten litten 16 (94,11 %) an einer Hypercholesterinämie. Ein (2,17 %) Patient mit Hypercholesterinämie verstarb im untersuchten Zeitraum. Drei (6,52 %) Patienten mit einem erhöhten Cholesterinspiegel erlitten einen Myokardinfarkt. Vier (8,70 %) Patienten, die im untersuchten Zeitraum einen Schlaganfall erlitten, wiesen den Risikofaktor Hypercholesterinämie auf. Bei allen drei Schlaganfällen im stentunabhängigen Versorgungsgebiet lag gleichzeitig eine Hypercholesterinämie vor. Bei bestehender Hypercholesterinämie traten zwei (4,35 %) Schlaganfälle im Versorgungsgebiet des Stents auf.

### 3.3.1.8 Nikotinabusus

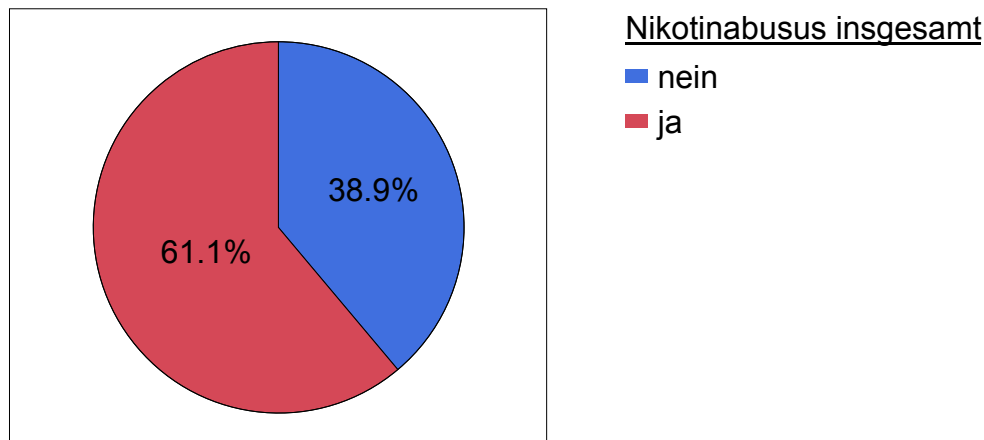


Abb. 3.14: Nikotinkonsum innerhalb des Patientenkollektivs (N = 54)

Es konnten von 54 Patienten Informationen über einen ehemaligen Nikotinabusus ermittelt werden. Von 54 Patienten gaben 21 (38,89 %) an, niemals in ihrem Leben geraucht zu haben. Von den männlichen Patienten gaben elf (29,73 %) keinen Nikotinabusus an. Bei den weiblichen Patienten lag in zehn (58,82 %) Fällen kein Nikotinabusus vor.

33 (61,11 %) Patienten rauchten zum Zeitpunkt der Befragung oder gaben an, geraucht zu haben. Keiner der Patienten, die im untersuchten Zeitraum verstarben, hatte Nikotinabusus betrieben. Zwei Patienten, die einen Nikotinabusus betrieben hatten, erlitten im Zeitraum von 2005 bis 2010 einen Myokardinfarkt. Dies entspricht 40 % aller in diesem Zeitraum beobachteten Myokardinfarkte. Drei Patienten mit Nikotinabusus erlitten einen Schlaganfall. Ein Schlaganfall lag im stentunabhängigen Versorgungsgebiet. Da sich insgesamt drei Schlaganfälle im kontralateralen Versorgungsgebiet ereigneten, liegt der Prozentsatz der Schlaganfälle in diesem Gebiet unter Nikotinabusus bei 33,33 %. Alle drei Schlaganfälle, die im Versorgungsgebiet der behandelten A. carotis interna lagen, traten bei Patienten auf, die in ihrem Leben einen Nikotinabusus betrieben hatten.

Von den 33 (61,11 %) Patienten mit Nikotinabusus bestand bei 28 (84,85 %) ein ehemaliger Nikotinabusus, das heißt zum Zeitpunkt der Befragung lag kein

Nikotinabusus mehr vor. Von den männlichen Patienten waren 22 (59,46 %) ehemalige Raucher. Unter den weiblichen Patienten gaben fünf (29,41 %) an, früher geraucht zu haben.

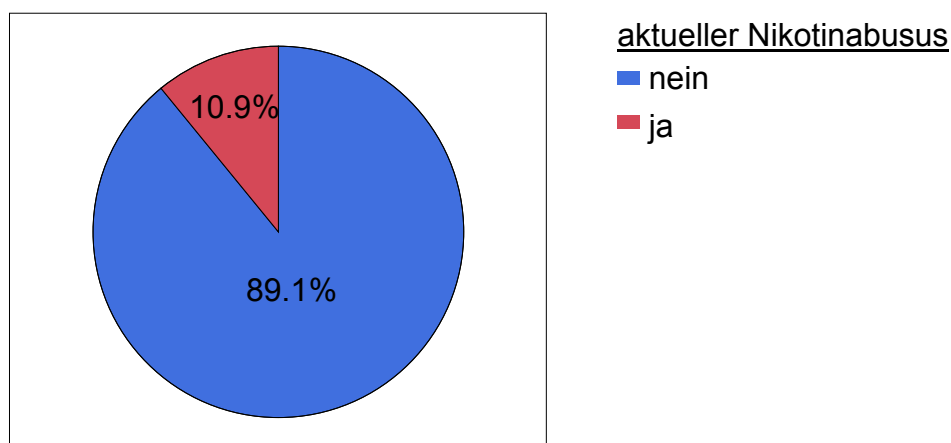


Abb. 3.15: Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der Datenerhebung innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Zum Zeitpunkt der Studie konnten von allen 55 Patienten Daten bezüglich eines aktuell bestehenden Nikotinabusus ermittelt werden. Es bestand bei sechs (10,91 %) der Patienten bei Befragung ein aktueller Nikotinabusus. Von den männlichen Patienten rauchten vier (10,53 %), bei den weiblichen Patienten waren es zwei (11,76 %). Unter bestehendem Nikotinabusus trat der Endpunkt Tod nicht auf. Ein männlicher Patient erlitt bei bestehendem Nikotinkonsum einen Myokardinfarkt. Somit traten 20 % aller Myokardinfarkte unter aktuellem Nikotinabusus auf. Das Ereignis Schlaganfall trat bei einem männlichen Patienten auf. Dieser Schlaganfall war im Versorgungsgebiet des Karotisstents lokalisiert. 33,33 % aller Schlaganfälle im stentabhängigen Versorgungsgebiet ereigneten sich somit bei bestehendem Nikotinabusus.



### 3.3.1.9 Diabetes mellitus

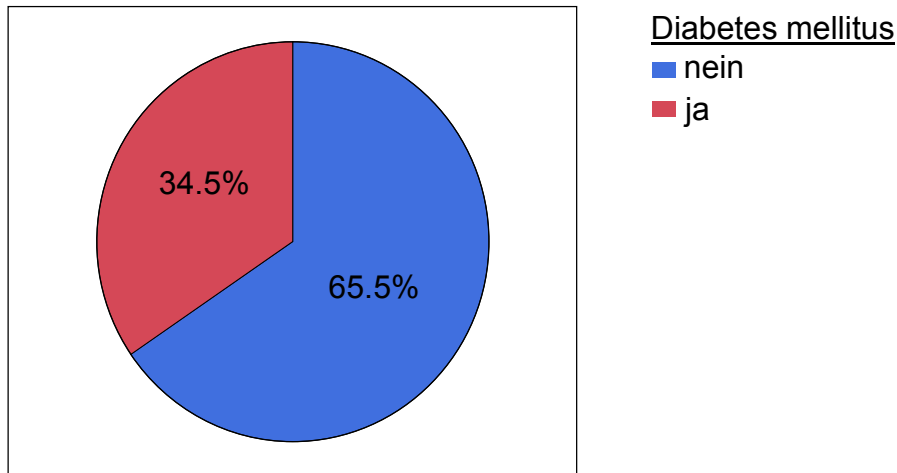


Abb. 3.16: Häufigkeit des Diabetes mellitus innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Von den 55 Patienten waren 19 (34,55 %) Diabetiker. Unter den männlichen Patienten hatten 13 (34,21 %) einen Diabetes mellitus. Bei dem weiblichen Patienten litten sechs (35,29 %) an einem Diabetes mellitus. Die zwei Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2010 verstorben waren, hatten einen Diabetes mellitus. Alle fünf Myokardinfarkte, die im untersuchten Zeitraum auftraten, waren mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet. Von den Diabetikern erlitten zwei (10,53 %) einen Schlaganfall. Zwei (10,53 %) Schlaganfälle trugen hierbei im stentunabhängigen Versorgungsgebiet auf. Ein (5,26 %) Schlaganfall war im Versorgungsgebiet des Karotisstents lokalisiert.

### 3.3.1.10 Adipositas

Aus den vorliegenden Patientendaten konnte mit Hilfe der Körpergröße und dem Körpergewicht der Body-mass-Index (BMI) berechnet werden. Dabei wurde die Formel  $BMI = \text{Körpergewicht (in kg)} / (\text{Körpergröße (in m)})^2$  verwendet. Da von einem Patienten der BMI aufgrund mangelnder Daten nicht zu berechnen war, wurden bei der Auswertung des Risikofaktors Adipositas nur 54 Patienten berücksichtigt. Zur Auswertung wurden vier Kategorien gebildet:

1. Kategorie: Untergewicht  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
2. Kategorie: Normalgewicht  $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$
3. Kategorie: Präadipositas  $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$
4. Kategorie: Adipositas  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$

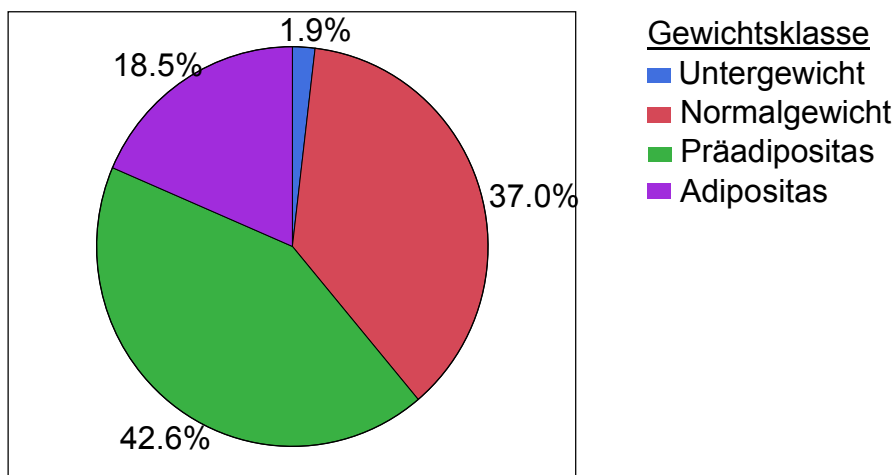
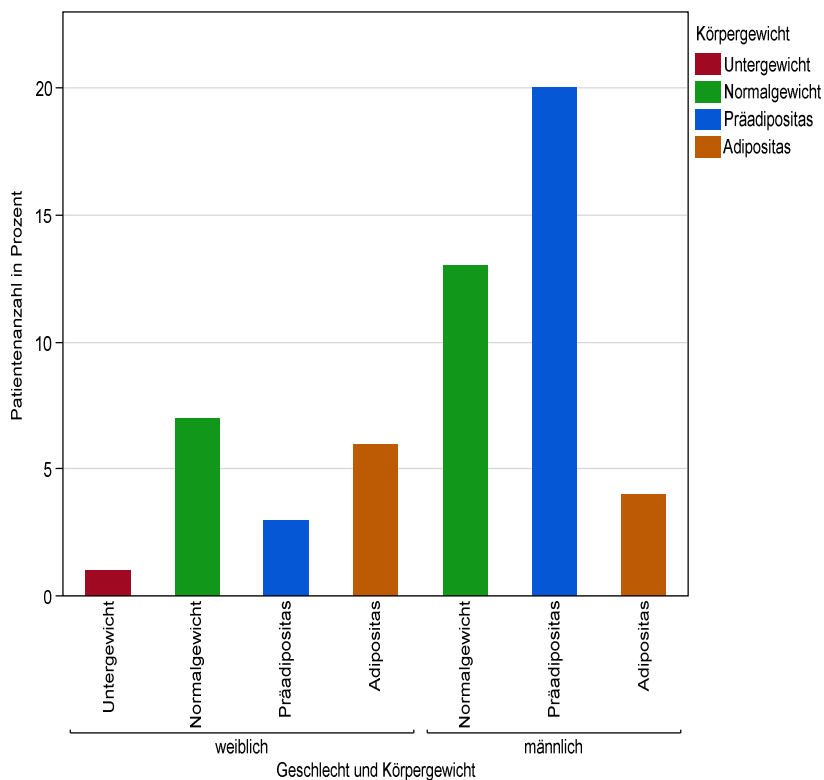


Abb. 3.17: Verteilung des Patientenkollektivs auf vier Gewichtsklassen (N = 54)

Von 54 Patienten konnte ein (1,85 %) Patient der ersten, 20 (37,04 %) der zweiten, 23 (42,59 %) der dritten und zehn (18,52 %) der vierten Kategorie zugeordnet werden.



**Abb. 3.18: Körpergewicht der männlichen und weiblichen Patienten im Vergleich (N = 54)**

Unter den männlichen Patienten war keiner untergewichtig, 13 (35,14 %) normalgewichtig, 20 (54,05 %) präadipös und vier (10,81 %) adipös. Von den weiblichen Patienten war eine (5,88 %) untergewichtig, sieben (41,18 %) normalgewichtig, drei (17,65 %) präadipös und sechs (35,29 %) adipös.

Kein Patient mit Untergewicht verstarb im untersuchten Zeitraum. Die untergewichtige Person erlitt weder einen Myokardinfarkt noch einen Schlaganfall. Kein Patient mit Normalgewicht verstarb. Einer (5,00 %) der normalgewichtigen Patienten erlitt einen Myokardinfarkt und zwei (10,00 %) einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet des Stents. Bei den normalgewichtigen Patienten trat kein Schlaganfall im stentunabhängigen Gebiet auf. Ein (4,35 %) Patient mit Präadipositas verstarb. Unter den Patienten mit Präadipositas traten bei zwei (8,70 %) Patienten ein Myokardinfarkt auf. Drei präadipöse Patienten (13,04 %) erlitten einen Schlaganfall. Zwei (8,70 %) Schlaganfälle ereigneten sich im stentunabhängigen Versorgungsgebiet und

einer (4,35 %) im Versorgungsgebiet des Stents. Von den adipösen Patienten verstarb einer (10,00 %). Unter den adipösen Patienten erlitten zwei (20,00 %) einen Myokardinfarkt und einer (10,00 %) einen Schlaganfall im stentunabhängigen Versorgungsgebiet. Bei den adipösen Patienten trat kein Schlaganfall im stentabhängigen Versorgungsgebiet auf.

Tab. 3.7: Einordnung der Patienten in Gewichtsklassen anhand ihres Körpergewichts

<b>Patientenanzahl (N = 54)</b>				
<b>(% bezogen auf das Gewicht)</b>				
	<b>N</b>	<b>Tod</b>	<b>Myokardinfarkt</b>	<b>Schlaganfall</b>
<b>Untergewicht</b>	1 (01,85)	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)
• männlich	0 (00,00)			
• weiblich	1 (05,88)			
<b>Normalgewicht</b>	20 (37,04)	0 (00,00)	1 (05,00)	2 (10,00)
• männlich	13 (35,14)		0 (00,00)	1 (07,69)
• weiblich	7 (35,00)		1 (14,29)	1(14,29)
<b>Präadipositas</b>	23 (42,59)	1 (04,35)	2 (08,70)	2 (08,70)
• männlich	20 (54,05)	1 (05,00)	2 (10,00)	2 (10,00)
• weiblich	3 (11,54)	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)
<b>Adipositas</b>	10 (18,52)	1 (10,00)	2 (20,00)	1 (10,00)
• männlich	4 (10,81)	0 (00,00)	1 (25,00)	0 (00,00)
• weiblich	6 (23,08)	1 (16,67)	1 (16,67)	1 (16,67)

### 3.3.1.11 Hyperurikämie

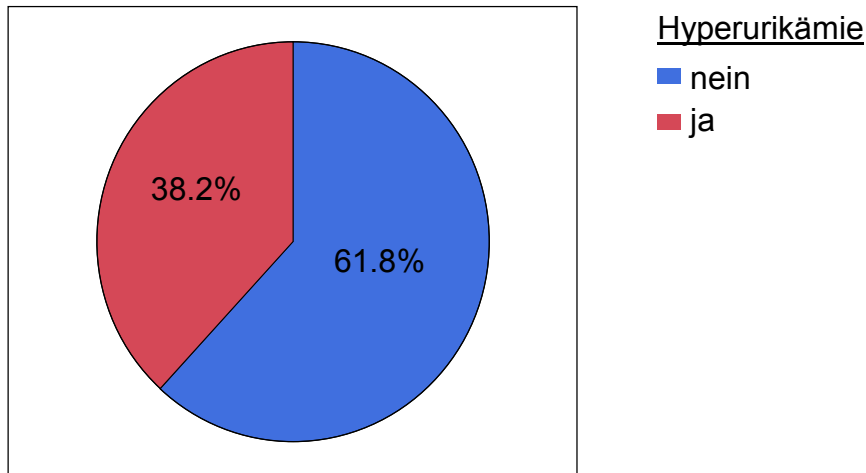


Abb. 3.19: Häufigkeit der Hyperurikämie innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Im Rahmen der Studie wurde ein Harnsäurespiegel im Blut von  $\geq 6,4$  mg/dl als Hyperurikämie bezeichnet. Von den untersuchten 55 Patienten hatten 21 (38,18 %) eine Hyperurikämie. Unter den männlichen Patienten litten 13 (34,21 %), unter den weiblichen Patienten acht (47,06 %) an einem erhöhten Harnsäurespiegel. Ein (4,76 %) Patient mit Hyperurikämie verstarb im untersuchten Zeitraum. Bei drei (14,29 %) Patienten mit Hyperurikämie kam es zu einem Myokardinfarkt. Bei zwei (9,52 %) Patienten mit einem erhöhten Harnsäurespiegel traten Schlaganfälle im stentunabhängigen Versorgungsgebiet auf. Alle drei Schlaganfälle im Versorgungsgebiet des Stents waren mit einer Hyperurikämie vergesellschaftet.

### 3.3.1.12 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

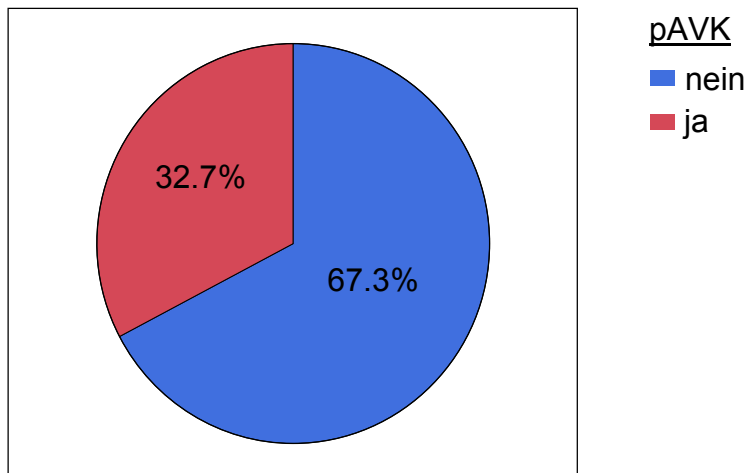


Abb. 3.20: Häufigkeit der pAVK innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Von den 55 Patienten litten 18 (32,72 %) an der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Dabei waren unter den männlichen Patienten 15 (39,47 %) von dieser Krankheit betroffen. Unter den weiblichen Patienten litten drei (17,65 %) an der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Ein Patient (5,56 %), der im Zeitraum von 2005 bis 2010 verstorben war, litt an der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Zwei (11,11 %) Patienten mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erlitten im untersuchten Zeitraum einen Myokardinfarkt. Insgesamt erlitten zwei (11,11 %) Patienten mit dieser Krankheit einen Schlaganfall. Ein (5,56 %) Schlaganfall ereignete sich außerhalb des Versorgungsgebiets des Karotisstents. Zwei (11,11 %) Schlaganfälle traten im Versorgungsgebiet der behandelten A. carotis interna auf.

### 3.3.1.13 Koronare Herzkrankheit

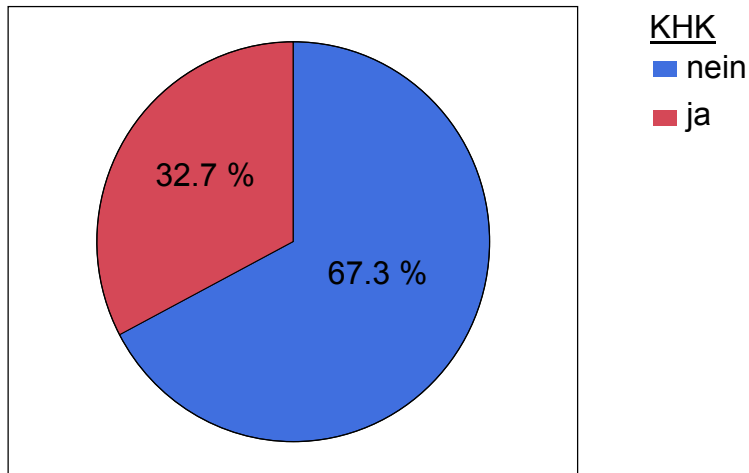


Abb. 3.21: Häufigkeit der KHK innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Von 55 Patienten litten 18 (32,72 %) an der koronaren Herzkrankheit. Dabei waren unter den männlichen Patienten 14 (36,84 %) von dieser Krankheit betroffen. Unter den weiblichen Patienten litten vier (23,53 %) an der koronaren Herzkrankheit. Die zwei Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2010 verstorben waren, hatten die koronare Herzkrankheit. Alle fünf Myokardinfarkte, die sich im untersuchten Zeitraum ereigneten, waren mit der koronaren Herzkrankheit vergesellschaftet. Ein (5,55 %) Patient mit der koronaren Herzkrankheit erlitt einen Schlaganfall im stentunabhängigen Versorgungsgebiet. Keiner der Patienten mit der koronaren Herzkrankheit erlitt einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet des Karotisstents.

### 3.3.1.14 Vorhofflimmern

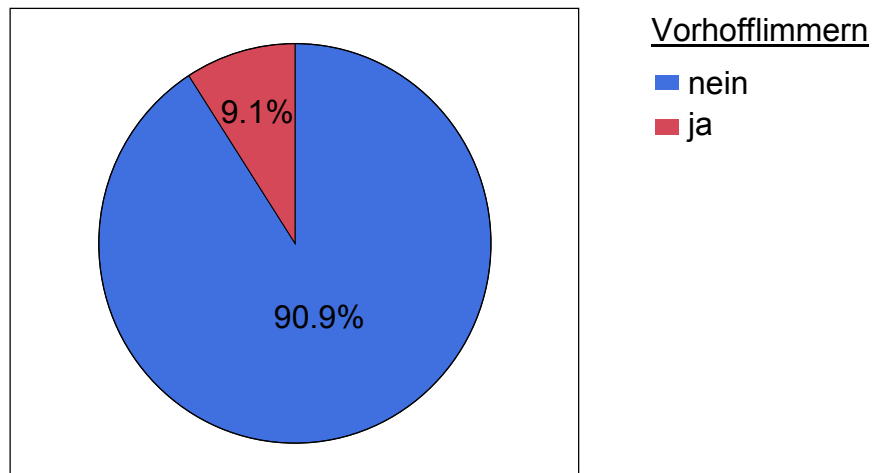


Abb. 3.22: Häufigkeit des Vorhofflimmerns innerhalb des Patientenkollektivs (N = 55)

Von den 55 Patienten litten fünf (9,09 %) an Vorhofflimmern. Dabei wiesen vier (10,52 %) männliche Patienten diesen Risikofaktor auf. Unter den weiblichen Patienten litt eine (5,88 %) an Vorhofflimmern. Keiner der Patienten mit Vorhofflimmern verstarb im untersuchten Zeitfenster von 2005 bis 2010. Ein (20,00 %) Patient mit Vorhofflimmern erlitt im untersuchten Zeitraum einen Myokardinfarkt. Kein Patient mit Vorhofflimmern erlitt einen Schlaganfall.



Tab. 3.8: Zusammenstellung der Endpunktereignisse bezogen auf die untersuchten Risikofaktoren

	Patientenanzahl N = 55 (% bezogen auf Risikofaktor)			
	Total	Tod N = 2	Myokardinfarkt N = 5	Schlaganfall N = 5
Arterielle Hypertonie	49 (89,09)	2 (04,08)	5 (10,20)	4 (08,16)
• männlich	34 (89,47)	1 (02,94)	3 (08,82)	2 (05,88)
• weiblich	15 (88,24)	1 (06,67)	2 (13,33)	2 (13,33)
Hyperurikämie	21 (38,18)	1 (04,76)	3 (14,29)	4 (19,05)
• männlich	13 (34,21)	1 (07,69)	2 (15,38)	2 (15,38)
• weiblich	8 (47,06)	0 (00,00)	1 (12,50)	2 (25,00)
Hypercholesterinämie	46 (83,64)	1 (02,17)	3 (06,52)	4 (08,70)
• männlich	30 (78,95)	0 (00,00)	1 (03,33)	3 (09,09)
• weiblich	16 (94,12)	1 (06,25)	2 (12,50)	1 (06,25)
Nikotinabusus (N = 54)	33 (61,11)	0 (00,00)	2 (06,01)	3 (09,09)
• männlich	26 (70,27)		1 (03,85)	2 (07,69)
• weiblich	7 (41,18)		1 (14,29)	1 (14,29)
Diabetes mellitus	19 (34,55)	2 (10,53)	5 (26,32)	2 (10,53)
• männlich	13 (34,21)	1 (07,69)	3 (23,08)	1 (07,69)
• weiblich	6 (35,29)	1 (16,67)	2 (33,33)	1 (16,67)
KHK	18 (32,72)	2 (11,11)	5 (27,78)	1 (05,56)
• männlich	14 (36,84)	1 (07,14)	3 (21,43)	0 (00,00)
• weiblich	4 (23,53)	1 (25,00)	2 (50,00)	1 (25,00)
pAVK	18 (32,72)	1 (05,56)	2 (11,11)	2 (11,11)
• männlich	15 (39,47)	1 (06,67)	1 (06,67)	2 (13,33)
• weiblich	3 (17,65)	0 (00,00)	1 (33,33)	0 (00,00)
Vorhofflimmern	5 (09,09)	0 (00,00)	1 (20,00)	0 (00,00)
• männlich	4 (10,53)		0 (00,00)	
• weiblich	1 (05,88)		1 (100,00)	

Tab. 3.9: Zusammenstellung der Endpunktereignisse bezogen auf Risikogruppen

In der Tabelle wurden alle oben genannten Risikofaktoren berücksichtigt. Dabei wurde unter Adipositas sowohl ein adipöser als auch ein präadipöser Ernährungszustand als Risikofaktor behandelt. Die Nummer der Risikogruppe in der folgenden Tabelle entspricht der Anzahl der Risikofaktoren pro Patient.

		Patientenanzahl N = 55							
Risikofaktorenanzahl/ Risikogruppe		1	2	3	4	5	6	7	8
Endpunkt									
Total		1	6	8	17	8	8	6	1
• männlich		1	3	5	12	5	6	6	0
• weiblich		0	3	3	5	3	2	0	1
Tod		0	0	0	0	1	1	0	0
• männlich						0	1		
• weiblich						1	0		
Myokardinfarkt		0	0	0	0	2	2	0	1
• männlich						1	2		0
• weiblich						1	0		1
Schlaganfall		0	0	2	1	0	1	1	0
• männlich				1	1		0	1	
• weiblich				1	0		1	0	

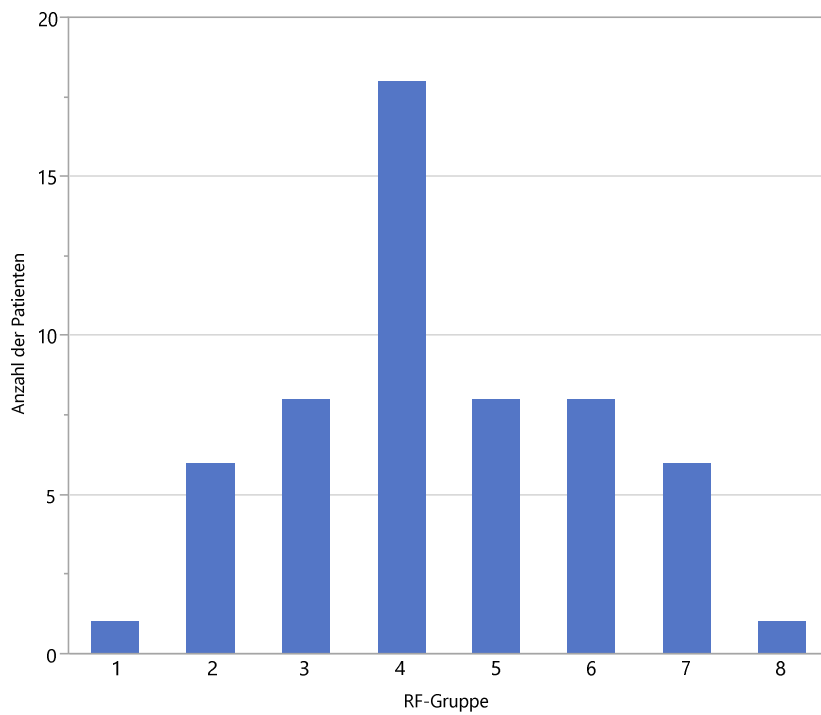


Abb. 3.23: Anzahl Patienten pro Risikogruppe (= RF-Gruppe) (N = 55)

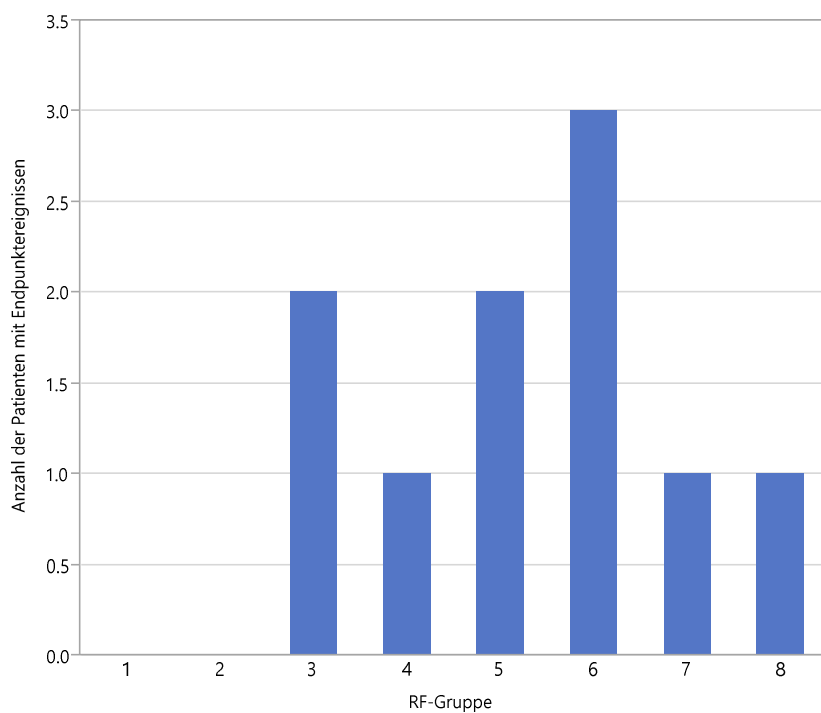
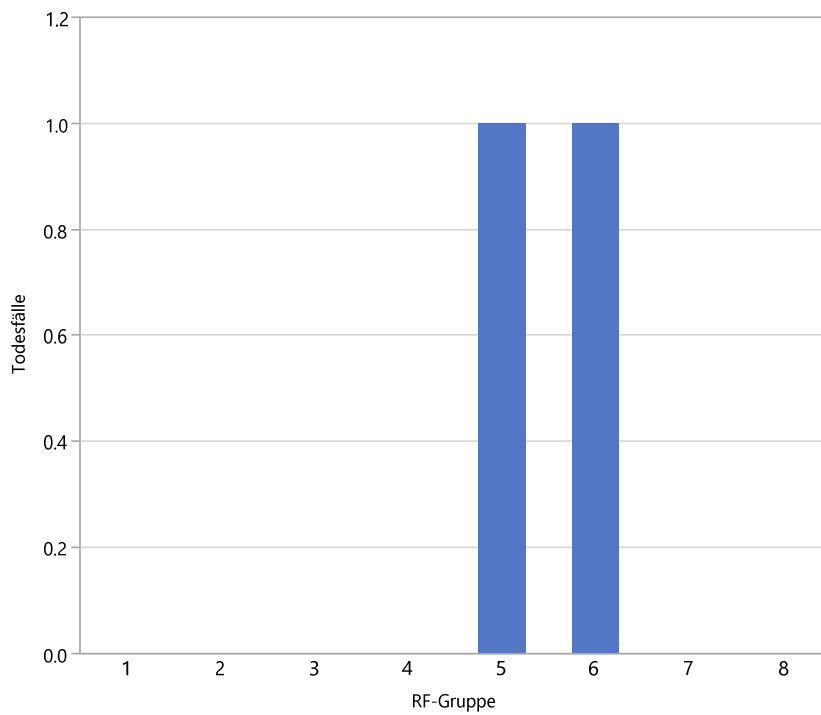
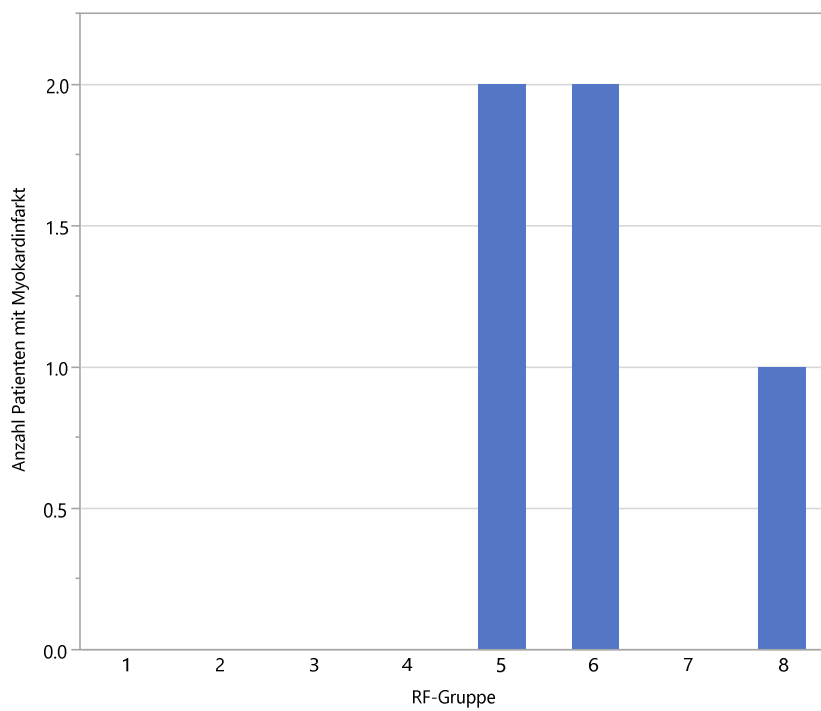


Abb. 3.24: Anzahl der Patienten mit Endpunktereignissen in Bezug auf die Risikogruppe (= RF-Gruppe) (N = 55)



**Abb. 3.25: Anzahl Todesfälle in Bezug auf die Risikogruppe (N = 55)**



**Abb. 3.26: Anzahl der Patienten mit Myokardinfarkten in Bezug auf die Risikogruppe (N = 55)**

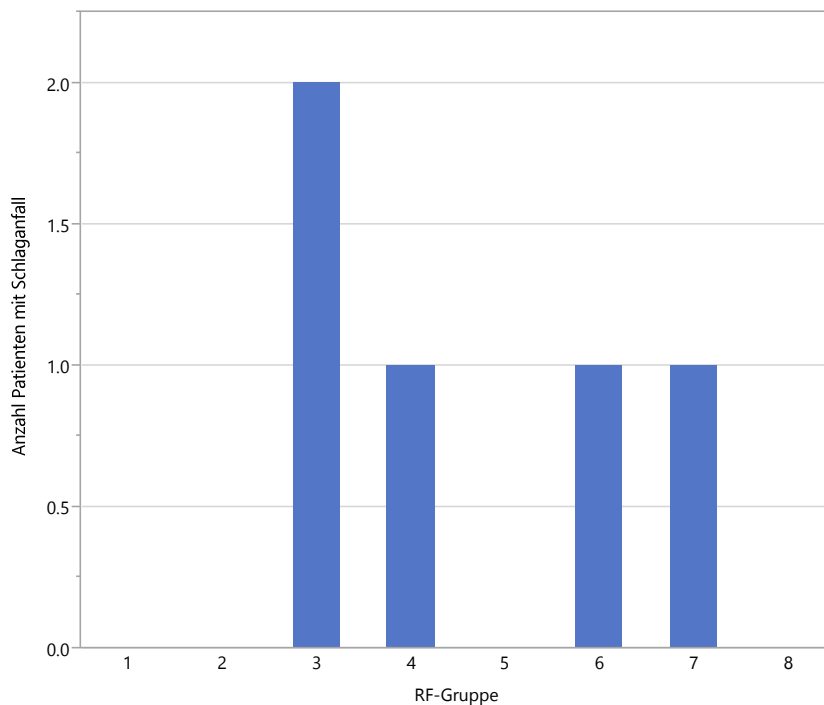


Abb. 3.27: Anzahl der Patienten mit Schlaganfällen in Bezug auf die Risikogruppe (N = 55)

Die Abbildungen stellen die Werte aus der Tabelle graphisch dar. Dabei geben die Endpunkthäufigkeiten nicht die absolute Häufigkeit der Ereignisse an, sondern die Anzahl der Patienten, bei denen eines oder mehrere der Ereignisse Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall aufgetreten sind. Bei einem Patienten lagen nur Daten zum bestehenden und nicht zu einem ehemaligen Nikotinkonsum vor. Dieser Patient wurde als Nichtraucher eingestuft, da er zum Zeitpunkt der Studie nicht rauchte und auch in alten Unterlagen kein Anhalt für einen Nikotinabusus gefunden werden konnte.

Bei der Auswertung der Risikofaktoren unter einem qualitativen und quantitativen Aspekt wird ersichtlich, dass diese einzeln, aber auch zusammen, den Gesundheitszustand des Patienten beeinflussen.

Die Qualität gibt Auskunft über die Ausprägung eines Risikofaktors. Beispielsweise konnte der Risikofaktor arterielle Hypertonie bei vier der fünf Schlaganfallpatienten gefunden werden. Ein Zusammenhang zwischen diesem Faktor und der Prognose liegt also nahe.

Durch die vorgenommene Unterteilung der Patienten anhand der Anzahl der bei ihnen vorliegenden Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass eine größere Anzahl an Risikofaktoren sich negativ auf die Prognose auswirkt. Demzufolge ist auch die Quantität der Risikofaktoren bei der Prognose wichtig. Je mehr Risikofaktoren ein Patient hat, desto schlechter ist sein Allgemeinzustand und desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Endpunktereignisses.

### **3.3.2 Medikamentöse Behandlung in Rahmen des Eingriffs**

#### **3.3.2.1 ASS**

Präinterventionell nahmen von 47 Patienten 17 (36,17 %) ASS ein. Unter den männlichen Patienten nahmen zehn (30,30 %) ASS bereits vor dem Eingriff über einen längeren Zeitraum ein. Von den weiblichen Patienten nahmen sieben (50,00 %) ASS präinterventionell ein. Unter den Patienten, die vor dem Eingriff ASS bereits über längere Zeit eingenommen hatten, kam es im untersuchten Zeitraum zu keinem Todesfall. Zwei (11,76 %) Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, dabei war ein Patient männlichen und ein Patient weiblichen Geschlechts. Zwei (11,76 %) Patienten erlitten einen Schlaganfall. Hierbei handelte es sich um einen männlichen und einen weiblichen Patienten. Die Schlaganfälle ereigneten sich in beiden Fällen im stentunabhängigen Versorgungsgebiet. Im Versorgungsgebiet des Stents kam es zu keinem Ereignis.

Postinterventionell nahmen von 55 Patienten 42 (76,36 %) ASS ein. Unter den männlichen Patienten nahmen 28 (73,68 %) ASS nach dem Eingriff als Dauerprophylaxe ein. Von den weiblichen Patienten nahmen 14 (82,35 %) ASS postinterventionell ein. Beide Patienten, die im untersuchten Zeitraum starben, hatten ASS als Dauerprophylaxe eingenommen. Es handelte sich hierbei um einen Patienten männlichen und einen Patienten weiblichen Geschlechts. Unter Therapie erlitten drei (7,32 %) Patienten, zwei männliche und ein weiblicher, einen Myokardinfarkt. Drei (7,14 %) Patienten, zwei männliche und ein

weiblicher, erlitten einen Schlaganfall. Die Schlaganfälle der beiden Patienten männlichen Geschlechts ereigneten sich im stentunabhängigen Versorgungsgebiet. Bei dem weiblichen Patienten kam es zu einem Schlaganfall im Versorgungsgebiet des Stents.

### **3.3.2.2 Clopidogrel**

Präinterventionell nahmen von 50 Patienten acht (16,00 %) Clopidogrel ein. Von den männlichen Patienten nahmen vier (11,43 %) und von den weiblichen Patienten vier (26,67 %) Clopidogrel vor der Stentung der ACI ein. Kein Patient, der vor dem Eingriff Clopidogrel über einen längeren Zeitraum eingenommen hatte, verstarb im untersuchten Zeitfenster oder erlitt einen Myokardinfarkt. Bei zwei (25,00 %) männlichen Patienten kam es zum Schlaganfall. Ein Schlaganfall trat im stentunabhängigen und zwei Schlaganfälle im stentabhängigen Versorgungsgebiet auf.

Postinterventionell nahmen von 55 Patienten acht (14,55 %) Clopidogrel ein. Unter den männlichen Patienten erhielten sieben (18,42 %) und unter den weiblichen Patienten eine (5,88 %) Clopidogrel als Dauermedikation. Ein (12,50 %) männlicher Patient mit dieser Medikation verstarb. Bei einem (12,50 %) männlichen Patienten kam es zum Myokardinfarkt. Zwei (25,00 %) männliche Patienten erlitten einen Schlaganfall. Ein Schlaganfall trat im stentunabhängigen und zwei Schlaganfälle im stentabhängigen Versorgungsgebiet auf.

### **3.3.2.3 Marcumar**

Präinterventionell nahm von 49 Patienten einer (2,04 %) Marcumar ein. Der Patient war männlichen Geschlechts. Der prozentuale Anteil von männlichen Patienten mit präinterventioneller Marcumartherapie liegt damit bei 2,94 %. Der Patient erreichte keinen der Endpunkte.

Postinterventionell nahmen von 55 Patienten fünf (9,09 %) Marcumar ein. Von den männlichen Patienten erhielten vier (10,53 %) und von den weiblichen Patienten eine (5,88 %) Marcumar als Dauerprophylaxe. Bei keinem Patienten

kam es unter Marcumar-Therapie zum Ereignis Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Tab. 3.10: Zusammenstellung der Endpunktereignisse bezogen auf die medikamentöse Therapie

Unter präinterventioneller Einnahme wird eine bereits bestehende Therapie vor der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna verstanden. Postinterventionell bezieht sich hier auf den Zeitraum sechs Wochen nach dem Eingriff, d.h. nach Beendigung der Doppeltherapie mit Clopidogrel und ASS. Aufgrund mangelnder Daten zur präinterventionellen medikamentösen Therapie sind die Anzahl der Patienten, bei denen bekannt war, ob eine längerfristige Einnahme des entsprechenden Medikaments erfolgte, in der Tabelle vermerkt.



	<b>Patientenanzahl</b>			
	<b>(% bezogen auf Medikamenteneinnahme)</b>			
	<b>N</b>	<b>Tod</b> N = 2	<b>Myokardinfarkt</b> N = 5	<b>Schlaganfall</b> N = 5
<b>ASS-Therapie</b>				
• präinterventionell (N = 47)				
○ ja	17 (36,17)	0 (00,00)	2 (11,76)	2 (11,76)
○ nein	30 (63,82)	1 (03,33)	2 (06,67)	3 (10,00)
• postinterventionell (N = 55)				
○ ja	42 (76,36)	2 (04,76)	3 (07,32)	3 (07,14)
○ nein	13 (23,64)	0 (00,00)	2 (15,38)	2 (15,38)
<b>Clopidogrel-Therapie</b>				
• präinterventionell (N = 50)				
○ ja	8 (16,00)	0 (00,00)	0 (00,00)	2 (25,00)
○ nein	42 (84,00)	1 (02,38)	4 (09,52)	3 (07,14)
• postinterventionell (N = 55)				
○ ja	8 (14,55)	1 (12,50)	1 (12,50)	2 (25,00)
○ nein	47 (85,45)	1 (02,13)	4 (08,51)	3 (07,14)
<b>Marcumar-Therapie</b>				
• präinterventionell (N = 49)				
○ ja	1 (02,04)	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)
○ nein	48 (97,96)	1 (02,08)	4 (08,33)	5 (10,42)
• postinterventionell (N = 55)				
○ ja	5 (09,09)	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)
○ nein	50 (90,91)	2 (04,00)	5 (10,00)	5 (10,00)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Methodik**

#### **4.1.1 Methode und Limitation der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 55 (75,34 %) der 73 Patienten, die am Universitätsklinikum Tübingen im Jahr 2005 eine stentgestützte Angioplastie der ACI erhalten hatten, ausgewertet. Neben der Auswertung der dem Klinikum vorliegenden Arztbriefe, wurde auch eine telefonische Befragung der Patienten bzw. Familienangehörigen durchgeführt. In einigen Fällen erfolgte eine Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt. Im Gespräch mit den Patienten konnten immer wieder Unterschiede zwischen den gemachten Angaben und den vorliegenden Arztbriefen gefunden werden. Dabei wurden stets jene Angaben berücksichtigt, die auf den Einzelfall bezogen am plausibelsten schienen. Das hohe Alter und die lange Krankengeschichte der Patienten können die Ergebnisse der Telefonbefragung jedoch nachteilig beeinflusst haben.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie handelt es sich um eine Fallserie. Auf Grund dessen kann das Vorliegen von Confoundern in Form von regionalen Gegebenheiten etc. nicht ausgeschlossen werden. Eine Limitation stellt die geringe Fallzahl der Studie dar, die zwar relevante, jedoch keine signifikanten Ergebnisse liefern konnte und so mögliche statistische Zusammenhänge eventuell nicht erfassen konnte. Die Ergebnisse dieser Studie sollten daher in größeren Studien überprüft werden.

#### **4.1.2 Unterschiede zwischen den Studien**

Der Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer Studien ist nur eingeschränkt möglich, da bei der Auswahl der Studienpopulation unterschiedliche Kriterien angewandt wurden. In dieser Studie wurden alle Patienten berücksichtigt, die eine Angioplastie und Stentung der ACI am Universitätsklinikum Tübingen im Jahr 2005 erhalten hatten. Patienten, bei denen ein Vorhofflimmern vorlag, wurden bevorzugt nicht mit einer Angioplastie und Stentung, sondern mit einer

Endarteriektomie behandelt, um eine dreifache gerinnungsaktive Medikation (ASS plus Clopidogrel plus orale Antikoagulation) zu vermeiden.

## **4.2 Primäre Endpunkte**

### **4.2.1 Tod**

Im Rahmen dieser Studie konnte eine Mortalitätsrate von 3,64 % für eine Zeitspanne von fünf Jahren ermittelt werden. Verstorben waren je ein männlicher und ein weiblicher Patient, sodass die Todesrate für die männlichen Patienten mit 2,63 % und für die weiblichen Patienten mit 5,88 % beziffert werden konnte. Die Todesursache war in beiden Fällen ein Myokardinfarkt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Angioplastie und Stentung der ACI konnte nicht hergestellt werden.

Die verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention durchschnittlich 76,5 Jahre alt. Der Endpunkt ereignete sich im Mittel 31,5 Monate nach dem Eingriff. Zum Zeitpunkt des Todes waren die Patienten durchschnittlich 78,5 Jahre alt. Die hier genannten Mittelwerte entsprechen gleichzeitig auch dem Median, da die Fallzahl sich auf eine Zahl von zwei Patienten bezieht.

Aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen war eine Risikostratifizierung nur eingeschränkt möglich. Bei beiden Patienten war es in der Vorgeschichte bereits zu neurologischen Ereignissen gekommen. Den verstorbenen Patienten war gemeinsam, dass ihre Karotisstenose arteriosklerotisch bedingt und jeweils in der rechten ACI lokalisiert war. Bei keinem der Patienten war es während des Eingriffs zu Komplikationen gekommen. Die Patienten wiesen fünf bzw. sechs Risikofaktoren auf, wobei beide an einem Diabetes mellitus und der koronaren Herzkrankheit litten. Zum Zeitpunkt des Todes hatten beide Patienten ASS als Dauermedikation nach der Angioplastie und Stentung der ACI eingenommen.

Aus den ermittelten Daten und den statistischen Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen dem Endpunkt Tod und der Intervention gefunden

werden, sodass ein Zusammenhang zwischen Endpunkt und Eingriff unwahrscheinlich erscheint. Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, dass bei diesen Patienten keine Komplikationen während des Eingriffs auftraten und dass die Zeitspanne zwischen Intervention und Eintritt des Endpunktes Tod relativ breit war.

In der CREST-Studie (6) wurden Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Karotisstenose durch ein Computerprogramm per Zufall für die Karotisendarterektomie oder die Stentung ausgewählt. Die Stratifizierung des Patientenkollektivs erfolgte nach Zentrum und Status der Symptome. Die CREST-Studie gibt eine periprozedurale Mortalitätsrate innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention von 0,7 % für die Karotisstenose an. Aus dem Register der Abt. für interventionelle Neuroradiologie der Universität Tübingen geht hervor, dass in unserem Patientenkollektiv die periprozedurale Mortalitätsrate 0 % und die periprozedurale Komplikationsrate 0,8 % beträgt und damit sehr niedrig ist. Die Langzeitprognose über einen Zeitraum von fünf Jahren geht aus der CREST-Studie nicht hervor.

Die SPACE-Studie (29) gibt je nach betrachteter Population eine Todesrate von 6,3 % bzw. 6,2 % bezogen auf einen Zeitraum von zwei Jahren an. Es ist zu berücksichtigen, dass sich das untersuchte Patientenkollektiv der Studie ausschließlich aus Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose von  $\geq 70$  % zusammensetzte. Das Patientenkollektiv unserer Studie bestand aus Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen. Der Eintritt des Endpunktes Tod ist in der asymptomatischen und symptomatischen Gruppe prozentual identisch. In unserem Patientenkollektiv gibt es nur einen Patienten mit einem Stenosegrad von  $< 70$  %. Dieser Patient erreichte den Endpunkt Tod nicht. Unsere Studie beinhaltete 21 Patienten, deren Karotisstenose sowohl symptomatisch war als auch  $\geq 70$  % betrug. Von diesen Patienten verstarb im untersuchten Zeitraum von fünf Jahren einer. Das entspricht 4,76 %. Dieser Prozentsatz liegt unter dem der SPACE-Studie und bezieht sich gleichzeitig auf eine größere Zeitspanne.

Die SAPPHIRE-Studie (79) gibt an, dass in einem untersuchten Zeitraum von drei Jahren 31 von 167 Patienten verstorben sind. Das entspricht einer Mortalitätsrate von 18,56 %. Dieser Prozentsatz liegt deutlich über dem unserer Studie.

Damit ist die Überlebensrate in unserer Studie höher als in obengenannten vergleichbaren Studien. Es gibt eine Reihe von möglichen Gründen, die diesen Umstand erklären können. Die Lebenserwartung variiert von Region zu Region. Da jede Studie auf einem anderen Patientenkollektiv aufbaut kann es sein, dass aufgrund geographischer und demographischer Gegebenheiten unser Patientenkollektiv eine höhere Lebenserwartung besitzt, als die Patientenkollektive vergleichbarer Studien. Weiter kann es aufgrund der relativ geringen Anzahl an Teilnehmern in unserer Studie zu einem Zufallsfehler gekommen sein, das heißt, dass nur Personen an unserer Studie teilgenommen haben, die trotz ihrer Erkrankungen fitter sind, als zu erwarten wäre und die eine erhöhte Lebenserwartung besitzen. Weiter kann auch die postoperative Betreuung eine Rolle gespielt haben. So kann eine striktere ärztliche Kontrolle bestehende gesundheitliche Risiken früher entdeckt und ihnen gegengesteuert haben. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Überlebensraten kann die Bereitschaft und die vorhandenen Möglichkeiten des Patientenkollektivs sein nach dem Eingriff seine Lebensgewohnheiten zu ändern. So kann eine ausgewogenere Ernährung und ein Stopp des Nikotinabusus den gesundheitlichen Zustand positiv beeinflusst haben. Was aber letztendlich der entscheidende Grund für die unterschiedlichen Moritalitätsraten ist, können nur weitere Studien klären.

#### **4.2.2 Myokardinfarkt**

Alle Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten, wiesen in ihrer Vorgeschichte neurologische Ereignisse auf. 80 % der Patienten, die den Endpunkt Myokardinfarkt erreichten, hatten eine arteriosklerotisch bedingte Karotisstenose. Bei 80 % der Patienten waren während der stentgestützten Angioplastie keine Komplikationen aufgetreten. Alle Patienten mit einem Myokardinfarkt litten an einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus

und der koronaren Herzkrankheit. Der Risikofaktor Vorhofflimmern konnte nur bei einem (20,00 %) Patienten mit Myokardinfarkt gefunden werden. Eine medikamentöse Therapie im Sinne einer Blutverdünnung mit ASS, Clopidogrel oder Marcumar ist zum Zeitpunkt des Myokardinfarktes bei diesem Patienten nicht bekannt. Bei ihm fand präinterventionell eine Therapie mit ASS statt. Marcumar und Clopidogrel wurden vor dem Eingriff nicht eingenommen. Alle anderen Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten, nahmen sowohl prä- als auch postinterventionell kein Marcumar ein. Zudem hatten diese Patienten präinterventionell kein Clopidogrel eingenommen. Postinterventionell erreichte ein Patient unter Clopidogrel Dauerprophylaxe den Endpunkt Myokardinfarkt.

Die Patienten mit dem Endpunkt Myokardinfarkt wiesen alle typische Risikofaktoren auf, die die Entstehung eines Infarktes begünstigen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Intervention und dem Endereignis Myokardinfarkt konnte nicht hergestellt werden.

### **4.2.3 Schlaganfall**

#### **4.2.3.1 Kontralateraler Schlaganfall**

Im untersuchten Zeitraum erlitten 5,45 % der Patienten einen Schlaganfall außerhalb des Versorgungsgebietes des Stents. Unter den männlichen Patienten erreichten 5,25 % den Endpunkt kontralateraler Schlaganfall, bei den weiblichen Patienten konnte dieses Endereignis bei 5,88 % beobachtet werden. Die Patienten, die von 2005 bis 2010 einen kontralateralen Schlaganfall erlitten hatten, waren zum Zeitpunkt der Intervention durchschnittlich 67 Jahre alt. Der Altersmedian betrug zu diesem Zeitpunkt 68 Jahre. Die Patienten erreichten den Endpunkt im Durchschnitt 20 Monate (Median 19 Monate) nach dem Eingriff. Zu diesem Zeitpunkt waren sie durchschnittlich 68,67 Jahre (Median 70 Jahre) alt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der stentgestützten Angioplastie wich kaum von dem der Patienten ab, bei denen im Rahmen der Studie kein Endereignis beobachtet werden konnte. Damit scheint ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Intervention und dem Eintritt eines kontralateralen Schlaganfalls unwahrscheinlich.

Zwei der drei Patienten, die einen kontralateralen Schlaganfall erlitten hatten, wiesen in ihrer Vorgeschichte neurologische Ereignisse auf. Bei allen Patienten mit einem kontralateralen Schlaganfall war die Karotisstenose arteriosklerotisch bedingt und der Stenosegrad konnte mit 70-89 % der dritten Kategorie zugeordnet werden. Bei allen Patienten traten periinterventionell Komplikationen auf. Bei der Auswertung der Risikofaktoren konnte ermittelt werden, dass alle Patienten mit einem kontralateralen Schlaganfall an einer arteriellen Hypertonie und einer Hypercholesterinämie litten. Keiner der Patienten wies den Risikofaktor Vorhofflimmern auf.

Die kontralateralen Schlaganfälle waren alle außerhalb des Versorgungsgebietes der behandelten Karotisstenose lokalisiert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Eintritt des Schlaganfalls und der Intervention konnte nicht festgestellt werden.

Im Vergleich zu dieser Studie erlitten in der CREST-Studie (6) 39 von 1262 Patienten innerhalb von vier Jahren, einschließlich der periprozeduralen Periode, einen minor oder major nonipsilateralen Schlaganfall. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 3,09 %. Dieser Prozentsatz liegt unter dem dieser Studie, bezieht sich jedoch auf eine kürzere Zeitspanne und ein risikoärmeres Patientenkollektiv.

#### **4.2.3.2 Ipsilateraler Schlaganfall**

5,45 % der Patienten erreichten den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall. Von den männlichen Patienten erlitten 5,25 % einen Schlaganfall im Versorgungsgebiet der behandelten A. carotis interna. Bei den weiblichen Patienten kam es in 5,88 % zu einem ipsilateralen Schlaganfall.

Die Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2010 einen ipsilateralen Schlaganfall erlitten, waren zum Zeitpunkt der Intervention 68, 70 und 80 Jahre alt, im Durchschnitt also 72,67 Jahre (Median 70 Jahre). Der Endpunkt ereignete sich durchschnittlich 10,33 Monate (Median zehn Monate) nach dem Eingriff. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 73,67 Jahre (Median 72 Jahre) alt. Die Patienten ohne Endpunkt waren zum Zeitpunkt der

Intervention durchschnittlich 67,22 Jahre (Median 68,0 Jahre) alt. Die Patienten, bei denen es zu einem ipsilateralen Schlaganfall kam, waren zum Zeitpunkt der Intervention im Durchschnitt 5,45 Jahre (Median 2 Jahre) älter als jene ohne Endereignis. Daraus lässt sich schließen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Alter und den Erfolgsaussichten der stentgestützten Angioplastie besteht. Die Prognose scheint für jüngere Patienten besser zu sein. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass dieses Ergebnis allein auf das höhere Schlaganfallrisiko bei älteren Menschen zurückzuführen ist.

Bei allen Patienten, die einen ipsilateralen Schlaganfall im untersuchten Zeitraum erlitten, war es in der Vorgeschichte bereits zu neurologischen Ereignissen gekommen. Bei allen Patienten war die Karotisstenose arteriosklerotisch bedingt. Des Weiteren war die Karotisstenose stets in der rechten ACI lokalisiert. Da es keinen plausiblen Grund gibt, warum eine behandelte Stenose der rechten ACI einen ipsilateralen Schlaganfall triggern sollte, eine Stenose der linken ACI hingegen nicht, ist dieses Ergebnis als ein Zufallsbefund zu werten. Den Patienten mit ipsilateralem Schlaganfall waren die Risikofaktoren Hyperurikämie und Nikotinabusus gemeinsam. Keiner der Patienten mit diesem Endpunkt litt unter der koronaren Herzkrankheit oder Vorhofflimmern. Die Patienten mit ipsilateralem Schlaganfall hatten präinterventionell weder ASS noch Marcumar eingenommen. Zudem nahm keiner Marcumar postinterventionell als Dauerprophylaxe ein.

Die SAPPHIRE-Studie (79) gab für einen Zeitraum von drei Jahren eine ipsilaterale Schlaganfall-Rate von 6,60 % an. Diese Schlaganfall-Rate bezog sich auf ein Patientenkollektiv von symptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 50$  % und asymptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 80$  %. Versucht man, die Ergebnisse der beiden Studien miteinander zu vergleichen und berücksichtigt in unserer Studie nur symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 50$  % und asymptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 70$  %, erhält man eine ipsilaterale Schlaganfall-Rate von 5,66 %. Damit ist die Rate für ipsilaterale Schlaganfälle nicht signifikant anders, obwohl die Vergleichbarkeit durch die



unterschiedliche Studiendauer und den unterschiedlichen Stenosegrad der asymptomatischen Patienten eingeschränkt ist.

#### **4.2.3.3 Schlaganfälle insgesamt**

Innerhalb von fünf Jahren konnten in dieser Studie sechs Schlaganfälle beobachtet werden. Es waren fünf Patienten betroffen, da ein Patient sowohl einen kontra- als auch einen ipsilateralen Schlaganfall erlitt. Somit erlitten 9,09 % aller untersuchten Patienten einen Schlaganfall. Von den männlichen Patienten erreichten 7,89 % den Endpunkt Schlaganfall, bei den weiblichen Patienten kam es in 11,76 % der Fälle zu diesem Endereignis. Folglich waren in dieser Studie Schlaganfälle unter weiblichen Patienten prozentual häufiger als unter männlichen. Bei den männlichen Patienten traten die Schlaganfälle 5 bzw. 19 (selber Patient), 10 und 16 Monate nach der Stentung auf. Bei den weiblichen Patienten trat das Ereignis 10 sowie 31 Monate postinterventionell auf.

Die Patienten, die im untersuchten Zeitraum einen Schlaganfall erlitten, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 70,2 Jahre (Median 70 Jahre) alt. Somit waren die Patienten, die den Endpunkt erreichten, zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich älter als jene ohne Endereignis. Der Endpunkt Schlaganfall trat durchschnittlich 15,17 Monate (Median 13 Monate) nach der Intervention auf. Für welchen Zeitpunkt nach der Angioplastie und Stentung das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls am größten ist, lässt sich aufgrund der geringen Schlaganfallrate dieser Studie nicht berechnen, hierzu sind weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Endereignisses im Durchschnitt 71,17 Jahre (Median 70 Jahre) alt.

Bei 80 % der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, war es in der Vorgeschichte bereits zu neurologischen Ereignissen gekommen. Alle Patienten mit Schlaganfall hatten eine arteriosklerotisch bedingte Karotisstenose. Im Rahmen des Eingriffs kam es bei 80 % zu Komplikationen. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperurikämie und Hypercholesterinämie konnte bei 80 % der Patienten gefunden werden. Bei 20 % lag eine koronare Herzkrankheit vor.

Keiner der Patienten, die im untersuchten Zeitfenster einen Schlaganfall erlitten, wies den Risikofaktor Vorhofflimmern auf und keiner hatte Marcumar prä- oder postinterventionell eingenommen.

Die ICSS-Studie (47) fand unter symptomatischen Patienten eine Schlaganfall-Rate von 7,70 %. Der Prozentsatz bezog sich hierbei auf eine Dauer von 120 Tagen. Unter Berücksichtigung von ausschließlich symptomatischen Patienten konnte in dieser Studie eine Schlaganfall-Rate von 9,09 % für einen Zeitraum von fünf Jahren ermittelt werden. Das Ergebnis unserer Studie ist demzufolge mit dem Ergebnis der ICSS-Studie vergleichbar.

Die SPACE-Studie (29) gibt je nach Population eine Schlaganfall-Rate von 11,5 % bzw. 10,90 % bezogen auf einen Zeitraum von zwei Jahren an. Es ist zu berücksichtigen, dass sich das untersuchte Patientenkollektiv der Studie ausschließlich aus Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose von  $\geq 70$  % zusammensetzte. Das Patientenkollektiv unserer Studie beinhaltete 21 Patienten, die beide Kriterien erfüllten, das heißt deren Karotisstenose symptomatisch war und deren Stenosegrad  $\geq 70$  % betrug. Von diesen Patienten erlitten zwei einen Schlaganfall. Dies entspricht 9,52 % der Fallserie. Damit liegt die Schlaganfall-Rate dieser Studie unter der der SPACE-Studie.

Die SAPPHIRE-Studie (79) gab für einen Zeitraum von drei Jahren eine ipsilaterale Schlaganfall-Rate von 9,00 % an. Diese Schlaganfall-Rate bezieht sich auf ein Patientenkollektiv von symptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 50$  % und asymptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 80$  %. Versucht man die Ergebnisse der beiden Studien miteinander zu vergleichen und berücksichtigt nur symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 50$  % und asymptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von  $\geq 70$  %, erhält man eine Schlaganfall-Rate von 9,43 %. Zwar ist ein exakter Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer und dem unterschiedlichen Stenosegrad unter den asymptomatischen Patienten nicht möglich, es lässt sich jedoch konstatieren, dass die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der SAPPHIRE-Studie vereinbar sind.

Die EVA-3S-Studie (54) gibt eine Schlaganfall-Rate für symptomatische Patienten von 9,10 % bezogen auf einen Zeitraum von 120 Tagen an. Unsere Studie gibt für symptomatische Patienten eine Schlaganfall-Rate von 9,09 % für eine Zeitspanne von fünf Jahren an und liegt damit unter der Schlaganfall-Rate der EVA-3S-Studie.

Die CREST-Studie (6) berücksichtigte sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patienten und gab für einen Zeitraum von vier Jahren eine Schlaganfall-Rate von 10,20 % an. In unserer Studie lag das Schlaganfallrisiko für fünf Jahre bei 9,09 % und war damit etwas niedriger als in der CREST-Studie.

#### **4.2.4 Tod und Schlaganfall**

Insgesamt erlitten 12,73 % des untersuchten Patientenkollektives die Endpunkte Tod oder Schlaganfall. Unter den männlichen Patienten traten diese beiden Endereignisse bei 10,53 % auf. Unter den weiblichen Patienten kam es bei 17,65 % zu einem Todesfall oder Schlaganfall.

Das durchschnittliche Alter betrug für die Patienten mit dem Ereignis Tod oder Schlaganfall 72 Jahre. Der Median lag bei 71 Jahren. Die Ereignisse traten im Durchschnitt 19,23 Monate (Median 13 Monate) nach der Intervention auf. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 73 Jahre (Median 72 Jahre) alt. Die betroffenen Patienten waren im Durchschnitt zum Interventionszeitpunkt älter als jene ohne Ereignis. Die Prognose scheint für jüngere Patienten besser zu sein, was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt. Es lässt sich jedoch nicht ausschließen, dass die Ergebnisse durch das steigende Mortalitätsrisiko mit höherem Alter erklärbar sind.

Alle Patienten, die den Endpunkt Tod oder Schlaganfall erreichten, hatten eine arteriosklerotisch bedingte Karotisstenose. Bei 85,71 % war die behandelte Karotisstenose rechts lokalisiert. Der gleiche Prozentsatz an Patienten litt unter einer arteriellen Hypertonie. 71,43 % wiesen die Risikofaktoren Hyperurikämie und Hypercholesterinämie auf und hatten unter einer postinterventionellen ASS-

Therapie die Endpunkte erreicht. Keiner der Patienten mit den Endereignissen litt unter Vorhofflimmern oder hatte prä- oder postinterventionell Marcumar eingenommen.

Bei der EVA-3S-Studie (54) traten in einem Zeitraum von 120 Tagen bei 9,6 % der untersuchten symptomatischen Patienten die Endpunkte Tod oder Schlaganfall auf. In der ICSS-Studie (47) konnte für den gleichen Zeitraum unter symptomatischen Patienten eine Endpunktrate von 8,5 % ermittelt werden. In unserer Studie traten bei 19,05 % der symptomatischen Patienten innerhalb von fünf Jahren die Endpunkte Tod oder Schlaganfall auf.

In der Kentucky-Studie (4) wurde in einem Patientenkollektiv bestehend aus symptomatischen Patienten mit einer Karotisstenose > 70 % für einen Zeitraum von drei Monaten keines der Endereignisse Tod oder Schlaganfall beobachtet. Die Endpunkt-Rate liegt damit bei 0 %. Bei Anwendung der Kriterien der Kentucky-Studie auf unser Patientenkollektiv erhielten wir für einen Zeitraum von bis zu drei Monaten nach dem Eingriff ebenfalls eine Endpunkt-Rate von 0 %.

Die CAVATAS-CEA-Studie (12) fand bezogen auf eine Zeitspanne von drei Jahren bei 10,0 % des Patientenkollektivs die Endpunkte Tod oder Schlaganfall. Der in unserer Studie ermittelte Prozentsatz von 12,73 % bezieht sich auf eine Zeitspanne von fünf Jahren. Unter Berücksichtigung, dass der Beobachtungszeitraum in unserer Studie zwei Jahre länger ist, können die Ergebnisse unserer Studie als gleichwertig, wenn nicht sogar besser angesehen werden.

#### **4.2.5 Restenosen**

In der Fallserie kam es nur bei einem Patienten zu einer Restenose. Die Restenose-Rate liegt damit bei 1,82 % für einen Zeitraum von fünf Jahren. Mit diesem Prozentsatz liegt die Restenoserate deutlich unter den Ergebnissen anderer Studien. In der CREST-Studie (6) wurde eine Restenose-Rate von 6,0 % über zwei Jahre ermittelt. Eine andere Studie (68) fand eine Restenose-Rate von 2,0 % bezogen auf eine mediane Zeitdauer von 23 Monaten.

## **4.2.6 Periprozedurale Ereignisse**

In dieser Studie kam es periinterventionell zu keinen Ereignissen in Form von Todesfällen oder Myokardinfarkten. Eine Schlaganfallsymptomatik in Form einer Brady-/ Dysdiadochokinese konnte nur bei einem Patienten beobachtet werden. Damit stellt diese Studie eine Besonderheit dar. In anderen Studien, wie beispielsweise der CREST-Studie (6), wurde die periprozedurale Moratilitätsrate mit 0,7 % beziffert. Die Myokardinfarktrate lag während des Eingriffs bei 1,1 % und die Schlaganfallrate bei 4,1%. Die periprozeduralen guten Ergebnisse könnten in Zusammenhang mit der relativ häufigen Durchführung des Eingriffs am Universitätsklinikum aufgrund eines weiten Einzugsbereichs und im Zusammenhang mit den Erfahrungen der Operateure, die an einem Lehrkrankenhaus als besonders hoch einzuordnen ist, stehen. Auch der Einsatz neuester technischer Errungenschaften sowie die Unterbringung verschiedener Fachdisziplinen auf engem Raum und der damit erleichterte Austausch von Knowhow könnte das gute periprozedurale Ergebnis beeinflusst haben.

## **4.3 Risikofaktoren**

### **4.3.1 Geschlecht**

Von allen männlichen Patienten erreichten 15,79 % ein oder mehrere Endpunktereignisse. Bei den weiblichen Patienten traten die Endpunkte bei 23,32 % auf. Demzufolge sind weibliche Patienten in dieser Studie prozentual häufiger von einem Endpunkt betroffen als männliche Patienten. Unsere Studie bestätigt damit die Ergebnisse der CREST-Studie (6), dass die stentgestützte Angioplastie für männliche Patienten mit einer besseren Prognose verbunden ist. Frauen haben ein erhöhtes Risiko für postoperative Spätkomplikationen. Warum die Erfolgsrate bei Frauen geringer ausfällt, konnte in der CREST-Studie nicht geklärt werden. In der Literatur werden die Gründe für den Geschlechterunterschied vielfach diskutiert. In unserer Studie konnte ebenfalls kein Grund für die schlechtere Prognose unter Frauen gefunden werden. Weibliche und männliche Patienten erhielten nahezu die gleiche Medikation und

litten unter den gleichen Risikofaktoren. Allerdings wurde in unserer Studie deutlich, dass die Risikofaktoren je nach Geschlecht unterschiedlich stark zum Erreichen eines Endpunktes beitrugen. Weitere Studien sind nötig, um den Geschlechterunterschied zu klären. Denkbar sind die Untersuchung weiterer Faktoren, wie beispielsweise die während der Karotisstentung einwirkende radiogene Dosis, die die Prognose geschlechtsabhängig beeinflussen könnte.

#### **4.3.2 Alter**

Patienten, bei denen im Jahr 2005 eine Angioplastie mit Stentung der extrakraniellen A. carotis interna vorgenommen wurde, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 67,69 Jahre alt. Der Median lag bei 69 Jahren. Von diesen Patienten trat bei 45 von 55 kein Endereignis auf. Patienten, bei denen es zu keinem Endereignis kam, waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich 67,22 Jahre alt. Der Median betrug 68 Jahre. Patienten, die im Verlauf der Studie einen Endpunkt erreichten, waren zum Zeitpunkt der Intervention durchschnittlich 69,2 Jahre alt. Der Median lag bei 70,5 Jahren.

Die Studie bestätigt, dass die Prognose für jüngere Patienten mit Angioplastie und Karotisstentung besser ist als bei älteren Patienten und stimmt somit mit den Ergebnissen anderer Studien überein. So konnte in der SPACE-Studie (29) ab 68 Jahren und in der CREST-Studie (6) ab 70 Jahren ein Risikoanstieg beobachtet werden.

#### **4.3.3 Weitere Risikofaktoren**

##### **4.3.3.1 Arteriosklerotische Stenose**

Alle ermittelten Todesfälle und Schlaganfälle waren bei arteriosklerotisch bedingten Karotisstenosen aufgetreten. Dies kann damit begründet werden, dass es sich bei der Arteriosklerose um einen fortschreitenden Prozess handelt, der das gesamte Körpersystem betrifft. Die radiogenen Stenosen sind hingegen durch eine lokale Bestrahlung entstanden und somit auf ein Gebiet des Körpers beschränkt. Daher ist es naheliegend anzunehmen, dass bei den radiogen bedingten Stenosen eine lokale Therapie (Stentung der A. carotis interna)

ausreichend ist. Sofern keine weiteren Erkrankungen vorliegen, ist bei radiogener Stenose im Prinzip mit keiner erneuten Stenosierung zu rechnen.

#### **4.3.3.2 Lokalisation der Stenose**

Bei allen Patienten, die von 2005 bis 2010 verstarben, war die Stenose in der rechten A. carotis interna lokalisiert. Des Weiteren ereigneten sich mehr Schlaganfälle bei Patienten mit einer rechtsseitigen Karotisstenose im Vergleich zu Patienten mit einer linksseitigen (14,81 % vs. 3,57 %). Der Grund für diese Beobachtung lässt sich anhand der Datenlage nicht erklären. Weitere Studien sind nötig, um zu ermitteln, ob es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt oder ob sich aus der Lokalisation der Karotisstenose Konsequenzen für die Behandlung ergeben.

#### **4.3.3.3 Kontralateraler ACI-Verschluss**

Bei Patienten mit einem kontralateralen ACI-Verschluss trat das Ereignis Myokardinfarkt häufiger auf als bei jenen ohne kontralateralen Verschluss (22,22 % vs. 6,52 %). Eventuell ist dies dadurch erklärbar, dass das ohnehin schon vorbelastete Herz (alle Patienten mit Myokardinfarkt hatten eine KHK) einen erhöhten Druck aufbringen muss, um das Gehirn mit ausreichend Blut zu versorgen, da die eine ACI verschlossen und die andere stenosierte ist. Die Stenose der Karotisstenose führt zwar indirekt zur Entlastung des Herzens, da ein niedrigerer Druck zur Blutversorgung des Gehirns nötig ist, der Eingriff macht aber bereits aufgetretene Schäden am Herzen nicht mehr rückgängig und begünstigt somit die Entstehung eines Myokardinfarkts.

#### **4.3.3.4 Arterielle Hypertonie**

Alle Todesfälle und Myokardinfarkte in dieser Studie waren mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet. Des Weiteren traten alle Schlaganfälle im unabhängigen Versorgungsgebiet des Stents bei einer bestehenden arteriellen Hypertonie auf. Diese Befunde bestätigen, dass die arterielle Hypertonie ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist, der das Risiko für ischämische und hämorrhagische Insulte erhöht. In unsere Studie erreichten 18,37 % der

Patienten mit arterieller Hypertonie einen oder mehrere Endpunkte. 4,8 % der Patienten mit diesem Risikofaktor verstarben. Laut Literatur versterben 15 % der Hypertoniker an den zerebrovaskulären und zwei Drittel an den kardiovaskulären Folgen der arteriellen Hypertonie (41), was mit den Ergebnissen unserer Studie vereinbar ist. Die adäquate Therapie dieses Risikofaktors ist somit wichtig, um die Prognose der Karotisstenose weiter zu verbessern.

#### **4.3.3.5 Diabetes mellitus**

Alle Todesfälle und Myokardinfarkte in dieser Studie waren mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet. Zwei von fünf Schlaganfällen traten bei Patienten mit Diabetes mellitus auf. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich somit mit den Angaben der Literatur. Laut Literatur und diverser Studien begünstigt der Diabetes mellitus die Arteriosklerose und somit die Entstehung von Schlaganfällen (48), Karotisstenosen (58) und Myokardinfarkten (18). Der Diabetes mellitus ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor, dessen Behandlung für die Prognose der Karotisstenose wichtig ist.

#### **4.3.3.6 Adipositas**

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Endpunktereignisses nahm in der Studie mit steigendem Körpergewicht zu. Von den Patienten mit Normalgewicht erreichten 15,00 % einen Endpunkt, bei den präadipösen Patienten waren es 17,39 % und bei den adipösen Patienten 30,00 %. Dies bestätigt die Angaben in der Literatur (22). Interessant ist, dass je nach Gewichtsklasse Geschlechterunterschiede bezüglich der Endpunkte bestehen. Weibliche normalgewichtige Patienten erlitten in 14,29 % einen Myokardinfarkt, wohingegen bei männlichen Patienten dieser Gewichtsklasse dieser Endpunkt nicht erreicht wurde. Bei den präadipösen Patienten erlitten Patienten männlichen Geschlechts sowohl Myokardinfarkte (10,00 %) als auch Schlaganfälle (10,00 %), wohingegen es bei den weiblichen Patienten in dieser Gewichtsklasse zu keinem solchen Ereignis kam. Unter den adipösen Patienten waren Patienten weiblichen Geschlechts von den Endpunkten Tod (16,87 %)



und Schlaganfall (16,67 %) betroffen, wohingegen die männlichen Patienten keinen dieser Endpunkte erreichten. Der Grund für diese Verteilung ist aus den vorliegenden Daten nicht zu ermitteln.

#### **4.3.3.7 Koronare Herzkrankheit**

Alle Todesfälle und Myokardinfarkte in dieser Studie waren mit der koronaren Herzkrankheit vergesellschaftet. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass besonders Frauen mit einer KHK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Endpunktes aufweisen. So waren in allen Endpunkten Frauen prozentual häufiger betroffen (Tod 25,00 % vs. 7,14 %; Myokardinfarkt 50,00 % vs. 21,43 %; Schlaganfall 25,00 % vs. 0,00 %). Da alle Todesfälle durch einen Myokardinfarkt bedingt waren, wird die Wichtigkeit der Behandlung dieses Risikofaktors nochmals deutlich.

#### **4.3.3.8 Anzahl der Risikofaktoren**

Nach der Unterteilung der Patienten anhand der Anzahl ihrer Risikofaktoren in Risikogruppen wurde deutlich, dass das Risiko für das Ereignis Tod und für das Ereignis Myokardinfarkt ansteigt, wenn fünf oder mehr Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen. Bei dem Ereignis Schlaganfall konnte bereits bei dem Vorliegen von drei oder mehr Risikofaktoren ein Anstieg des Schlaganfall-Risikos beobachtet werden. Aus den dargelegten Daten wird ersichtlich, dass sowohl die Qualität als auch die Quantität der Risikofaktoren für die Prognose nach stentgestützter Angioplastie der ACI von Bedeutung ist. Besonders für die Vermeidung eines Schlaganfalls ist es essenziell, die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren möglichst gering zu halten. Es wird weiter ersichtlich, dass bei der Unmöglichkeit der Elimination eines Risikofaktors eine Reduktion anderer bestehender Risikofaktoren dazu beitragen kann, das Gesamtrisiko eines Endereignisses und so die Prognose der Karotisstenose zu verbessern.

## **5. Zusammenfassung**

Zur Behandlung von hochgradigen Karotisstenosen existieren zwei gängige Verfahren, die Karotisendarteriektomie und die perkutane stentgestützte Angioplastie der Karotisstenose. Die Karotisendarteriektomie ist heutzutage das Verfahren der Wahl. Zur stentgestützten Angioplastie liegen nur wenige Langzeitdaten vor.

In dieser Studie wurde anhand eines Patientenkollektivs, welches sich 2005 am Universitätsklinikum Tübingen einer Angioplastie und Stentung der A. carotis interna unterzog, eine Fünf-Jahres-Prognose erstellt. Dabei konnten die Daten von 55 der 73 in Frage kommenden Patienten ausgewertet werden. Interessant für die Studie waren Ereignisse, die sich im Zeitraum vom 2005 bis 2010 ereigneten. Neben den Endpunkten Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall wurden mehrere Risikofaktoren und die medikamentöse Langzeitbehandlung auf ihre Auswirkungen auf die Endpunkte untersucht.

Im untersuchten Zeitfenster verstarben 3,64 % der Patienten, 9,09 % erlitten einen Herzinfarkt und 9,09 % einen Schlaganfall. Bezugnehmend auf das Geschlecht verstarben 2,63 % der männlichen und 5,88 % der weiblichen Patienten. Von den männlichen Patienten erlitten 7,89 % einen Herzinfarkt, bei den weiblichen Patienten waren es 11,76 %. Bei keinem Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen dem Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt und der durchgeführten Angioplastie und Stentung gefunden werden. 7,89 % der männlichen und 11,76 % der weiblichen Patienten erlitten einen Schlaganfall. Personen weiblichen Geschlechts waren prozentual häufiger von einem Endpunkt betroffen als Personen männlichen Geschlechts. Die Endpunkte Tod und Myokardinfarkt waren in allen Fällen mit einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus und der koronaren Herzkrankheit vergesellschaftet. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Risikofaktoren die Prognose der Patienten beeinflusste. So stieg das Risiko für das Ereignis Tod und für das Ereignis Myokardinfarkt beim Vorliegen von fünf oder mehr Risikofaktoren an. Beim

Ereignis Schlaganfall konnte bereits ab drei Risikofaktoren ein Anstieg des Schlaganfall-Risikos beobachtet werden.

Die ermittelten Ergebnisse liegen im Bereich der Werte anderer internationaler Studien. Im Vergleich mit der internationalen Literatur zeigen die Ergebnisse dieser Studie häufiger ein geringeres Risiko für den Eintritt der Endpunkte im Rahmen der Angioplastie und Stentung der A. carotis interna. Um das kardiogene Risiko nach Stentung zu senken, scheint es nach den Ergebnissen dieser Studie wichtig, vor allem die Anzahl der Risikofaktoren auf ein Minimum zu reduzieren. Da alle Todesfälle und Myokardinfarkte mit einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus und einer koronaren Herzkrankheit vergesellschaftet waren, scheinen sich vor allem diese Risikofaktoren auf das kardiogene Risiko nach Stentung negativ auszuwirken. Um Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil frühzeitig erkennen und entsprechend behandeln zu können, müssen weitere Studien zeigen, welche Kombinationen von Risikofaktoren für die Prognose des Patienten insbesondere ungünstig sind.

## **6. Literaturverzeichnis**

- 1) Algra A, Van Gijn J (1999) Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(2): 255.
- 2) Arning C, Görtler M, et al. (2011) Karotisstenose: Definitionsschaos wurde beseitigt. *Dtsch Arztebl* 108(34-35): A-1794/ B-1532/ C-1524.
- 3) Arning C, Widder B, et al. (2010) Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall Med* 31(3): 251-257.
- 4) Brooks WH, McClure RR, et al. (2001) Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol.* 38(6): 1589-1595.
- 5) Brott TG, Halperin JL (2011) 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/VM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Vasc Med.* 16(1): 35-77.
- 6) Brott TG, Hobson RW, et al. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23.
- 7) Brott TG, Hobson RW, et al. (2010) Supplementary Appendix to Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23.
- 8) Busch E: Skalen in der Schlaganfallforschung. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.). *Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2004, S. 328-331.
- 9) CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 348(9038): 1329-1339.
- 10) Caso V, Baumgartner R: Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.). *Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2004, S. 213-229.
- 11) Castriota F, Carvalho de Campos Martins E, et al. (2008) Technical evolution of carotid stents. *Interventional Cardiology Review* 3(1): 74-78.
- 12) CAVATAS investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomised trial. *The Lancet* 357(9270): 1729 – 1737.

- 13) Chang CH, Chang YJ, et al. (2006) Risk factors of carotid stenosis in first-ever ischemic stroke in Taiwan: a hospital-based study. *Acta Neurol Taiwan* 15(4): 237-243.
- 14) Chien KL, Hsu HC, et al. (2005) Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 183(1): 147-155.
- 15) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 89, S. 1828.
- 16) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 171.
- 17) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 383.
- 18) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 420f.
- 19) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 865 f.
- 20) De Gruyter W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Berlin, 2007, S. 2053.
- 21) De Weerd M, Greving JP, et al. (2009) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 40(4): 1105-1113.
- 22) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien der DGN 2008.
- 23) Dick P, Sherif C, et al. (2005) Gender difference in outcome of conservatively treated patients with asymptomatic high grade carotid stenosis. *Stroke* 36(6): 1178-1183.
- 24) Diener HC: Zerebrale Ischämie. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. W. Kohlhammer GmbH. Stuttgart, Berlin, Köln, 2000, S. 271-294.
- 25) Diener HC, Brainin M, Mattle H (Hrsg.): *Stroke News Nummer 3*. Diener HC. 2010.
- 26) Diener HC, Cunha L, et al. (1996) European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143(1-2): 1-13.
- 27) Eckert B, Zeumer H: Interventionelle Therapie. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.). *Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2004, S.203-212.

- 28) Eckstein HH: Gefäßchirurgie. In: Siewert JR, Stein H (Hrsg.). Chirurgie. Springer-Verlag. Heidelberg, Berlin, 2012, S. 479-546.
- 29) Eckstein HH, Ringleb P, et al. (2008) Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 7(10): 893-902.
- 30) Eckstein HH, Zimmermann A: Gefäße. In: Siewert JR, Brauer RB (Hrsg.). Basiswissen Chirurgie. Springer Medizin Verlag. Heidelberg, 2010, S. 195-222.
- 31) Elosua R et al. (2004) Association of APOE genotype with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *J Lipid Res.* 45(10): 1868-1875.
- 32) Engele J: Herz Kreislauf-System – Grundlagen. In: Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2007, S. 120-142.
- 33) Eser A (2007) Stent-gestützte Angioplastie symptomatischer und asymptomatischer hochgradiger Stenosen der A. carotis interna. Klinische, sonographische und angiographische Ergebnisse. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
- 34) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European carotid surgery trial (ECST). *Lancet* 351(9113): 1379–1387.
- 35) European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee (2008) Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25(5): 457-507.
- 36) Gaede P, Vedel P, et al. (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5): 383-393.
- 37) Gent M, Blakely JA, et al. (1989) The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1(8649): 1215-1220.
- 38) Ghilardi G, Biondi ML, et al. (2002) Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with carotid artery stenosis. *Stroke* 33(10): 2408-2412.
- 39) Gostomzyk JG, Heller WD, et al. (1988) B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA project Augsburg). *Klin Wochenschr* 66(Suppl 11): 58-65.
- 40) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 232-244.
- 41) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 294-306.

- 42) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 686-694.
- 43) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 695-698.
- 44) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 700-714.
- 45) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 781-785.
- 46) Herold G (Hrsg.): Innere Medizin. Herold G. Köln, 2012, S. 785-791.
- 47) International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, et al. (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (international carotid stenting study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375(9719): 985-997.
- 48) Inzitari D, Eliasziw M, et al. (2000) The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *The New England journal of Medicine* 342 (23): 1693-1700.
- 49) Kirsch EC (2007) Stenting zur Rekanalisation der Carotisstenose. *Aktuelle Medizin* 1: 4-6.
- 50) Kompetenznetz Schlaganfall (Hrsg): Newsletter des Kompetenznetzes Schlaganfall Nr. 6. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2006.
- 51) Launer LJ, Miller ME, et al. (2011) Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 10(11): 969-977.
- 52) Longo-Mbenza B, Luila EL, et al. (1999) Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? *Int J Cardiol* 71(1): 17-22.
- 53) Lüllmann-Rauch R (Hrsg.): Taschenbuch Histologie. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2009.
- 54) Mas JL, Chatellier G, et al. (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355 (16): 1660-1671.
- 55) Mast H, Thompson JL, et al. (1998) Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanics, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 29(5): 908-912.
- 56) Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. (2001) Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø study. *Cerebrovasc Dis* 12(1): 44-51.

- 57)Medin J, Nordlund A, et al. (2004) increasing stroke incidence in Sweden between 1989 and 2000 among persons aged 30 to 65 years: evidence from the Swedish hospital discharge register. *Stroke* 35(5): 1047-1051.
- 58)Mosso M, Baumgartner RW (2000) Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie. *Schweiz Med Wochenschr* 130: 1226-1230.
- 59)National institute of neurological disorders and stroke. Stroke and trauma division North American symptomatic carotid endarterectomy trial (NASCET) investigators. (1991) Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 22 (6): 816-817.
- 60)O'Leary DH, Polak JF, et al. (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS collaborative research group. *Stroke* 23(12): 1752-1760.
- 61)Prabhakaran S, Wells KR, et al. (2008) Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *Am J Neuroradiol* 29(2): 281-285.
- 62)Prati P, Vanuzzo D, et al. (1992) Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 23(12): 1705-1711.
- 63)Preiß H, Reinartz J, et al. (2006) Anästhesiologisches Management bei neuroendovaskulären Eingriffen. *Anästhesist* 55: 679-692.
- 64)Rassow J: Reaktionen auf Verletzungen: Blutstillung und Blutgerinnung. In: Bob A, Bob K (Hrsg.). *Duale Reihe Biochemie*. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart, 2008, S. 736-755.
- 65)Ridker PM, Cook NR, et al. (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352(13): 1293-1304.
- 66)Ringelstein EB, Nabavi DG: Klinische Differenzialdiagnose. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.). *Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 2004, S. 1-9.
- 67)Rothwell PM, Goldstein LB (2004) Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 35(10): 2425-2427.
- 68)Schillinger M, Exner M, et al. (2004) Excessive carotid in-stent neointimal formation predicts late cardiovascular events. *J Endovas Ther* 11(3): 229-239.
- 69)Schimpf R, Pflieger S, Borggrefe M: Behandlung kardialer Emboliequellen. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg.). *Schlaganfall*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2004, S. 280-287.



- 70) Schmidt KI, Papanagiotou P, et al. (2010) Karotisstenose: aktueller Stand der Therapie. *Radiologe* 50: 614-622.
- 71) Schmitt JM, Beeres M (2004) Die Geschichte der Medizintechnologie. *MTD* 12: 12-75.
- 72) Seidel G (Hrsg.): *Manual für die Behandlung von Schlaganfallpatienten* Version 5, 2008.
- 73) Silbernagl S: Die Funktion der Nieren. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.). *Physiologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 2010, S. 329-382.
- 74) Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (n.d.) Wissen [Online]. Verfügbar unter: <http://www.schlaganfall-hilfe.de/wissen> [21.08.2012].
- 75) Strömberg S et al. (2012) Prävention ischämischer Schlaganfälle – Gefäße: symptomatische Karotisstenose – Zusammenhang zwischen OP-Risiko und Zeitpunkt der Operation. *Stroke* 43: 1331-1335.
- 76) Truelsen T, Ekman M, et al. (2005) Cost of stroke in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(Suppl 1): 78–84.
- 77) Van Giezen JJJ (2008) Optimizing platelet inhibition. *European Heart Journal Supplements* 10(Supplement D): D23–D29.
- 78) Wholey MH, Wholey M, et al. (2000) Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 50 (2): 160-167.
- 79) Yadav JS, Wholey MH, et al. (2004) Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351(15): 1493-1501.
- 80) Yang W, Lu J, et al. (2010) Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 362(12): 1090-1101.
- 81) Zhang Y, Chapman AM, et al. (2012) The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Research and Treatment* 2012: Article ID 436125.

## 7. Anhang

Tab. 7.1: Fragebogen



**Universitätsklinikum Tübingen**

**Neurologische Klinik**

### **Fragebogen zur Stent-Langzeitprognose**

<b>Name</b>		<b>Vorname</b>	
<b>Geburtsdatum</b>		<b>Stent erhalten am</b>	
<b>Hausarzt</b>			
<b>Ausgefüllt von</b>			

Die folgenden Fragen beziehen sich alle auf den Zeitraum bis zu fünf Jahren nach der Stentimplantation, das heißt von 2005-2010.

	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>1) Verstorben</b>			
<b>a. Zeitpunkt</b>			
<b>b. Grund</b>			
<b>2) Hatte der Patient/die Patientin im Laufe von 5 Jahren nach der Stentimplantation einen Schlaganfall?</b>			
<b>a. Ischämischer Infarkt</b>			Wann? Auf welcher Seite?
<b>b. Blutung</b>			Wann? Auf welcher Seite?

<b>3)</b> Hatte der Patient/die Patientin zwischen 2005-2010 einen Herzinfarkt oder ein anderes kardiales Ereignis (z.B. Engegefühl in der Brust, Luftnot)?			Wann?
<b>4)</b> Litt der Patient/die Patientin im Zeitraum zwischen 2005 und 2010 an Bewusstseinsstörungen oder Ohnmachtsanfällen?			
<b>a.</b> Wie häufig traten diese auf? Selten (1-5 mal)- häufig (5-10 mal)-sehr häufig (> 10 mal)			
<b>b.</b> Dauer der Symptomatik (sek/min)			
<b>5)</b> Hatte der Patient/ die Patientin Gefühlsstörungen (z.B. Taubheitsgefühle, kribbelnde Missempfindungen wie „Ameisenlaufen“)?			
<b>a.</b> Dauer der Symptomatik (sek/min)			
<b>b.</b> Seitenlokalisierung + Arm/Bein			
<b>6)</b> Hatte der Patient/ die Patientin Sehstörungen (z.B. Verschwommen-/Unschärfsehen, Doppelsehen, Flimmern)?			
<b>a.</b> Dauer der Symptomatik (sek/min)			
<b>b.</b> Seitenlokalisierung			
<b>7)</b> Hatte der Patient/die Patientin Lähmungen?			
<b>a.</b> Dauer der Symptomatik (sek/min)			
<b>b.</b> Seitenlokalisierung + Arm/Bein			
<b>8)</b> Hatte der Patient/ die Patientin Sprachstörungen (Wortfindungsstörungen oder verwaschene Sprache)?			
<b>a.</b> Dauer der Symptomatik (sek/min)			

<b>kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>			Seit wann?	
<b>9)</b> Hatte der Patient/die Patientin Bluthochdruck?				Wie hoch?
<b>10)</b> Hatte der Patient/die Patientin eine Hypercholesterinämie?				
<b>11)</b> Hatte der Patient/die Patientin Diabetes mellitus?				Welcher Typ?
<b>12)</b> Rauchte der Patient/die Patientin?				Wieviele pro Tag?
<b>13)</b> Hatte der Patient/die Patientin eine Hyperurikämie?				
<b>14)</b> Wie viel wog der Patient/die Patientin und wie groß war er/sie?			Berechneter BMI	
<b>15)</b> Hatte der Patient/die Patientin zusätzlich auch eine kardiovaskuläre Erkrankung?				
<b>a.</b> KHK				
<b>b.</b> PAVK				
<b>c.</b> Vorhofflimmern				
<b>16)</b> Gab es in Ihrer Familie oder Verwandtschaft Schlaganfälle?			Wer?	
<b>17)</b> Welche Medikamente nahm der Patient/die Patientin ein?				
<b>a.</b> ASS				
<b>b.</b> Clopidogrel				
<b>c.</b> Marcumar				
<b>18)</b> Hausarzt: Wann war die letzte Nachuntersuchung? Wo? Ergebnis?				

## **8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Allgemeine Neurologie, unter Betreuung von Priv. Doz. Dr. med. Felix Bischof (Doktorvater) und Martin Wolf (Betreuer) durchgeführt.

Mir wurde von meinen Betreuern eine noch unvollständige Datentabelle, welche die für meine Studie wichtigen Daten von Patienten enthielt, vorgelegt. Meine Aufgabe war es, die Tabelle anhand der uns vorliegenden Befunde zu ergänzen und alle Patienten zu kontaktieren. Sämtliche erhobenen Daten wurden von mir eigenständig ausgewertet, dabei erfolgte die statistische Auswertung nach Beratung durch das Institut für Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 12.07.2015

## **Danksagung**

Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank:

Herrn PD Dr. Felix Bischof für die Bereitstellung des interessanten Themas dieser Arbeit und stete Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Herrn Martin Wolf für seine exzellente fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Ulf Ziemann, dass ich diese Arbeit an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen durchführen konnte.

Aline Naumann aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Den kooperierenden Ärzten für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie, die mich stets unterstützt und ermutigt hat.