

NACHWEIS VON MIKROEMBOLIESIGNALEN
MITTELS TRANSKRANIELLEM
DOPPLERULTRASCHALL NACH
STENTIMPLANTATION DER ARTERIA CAROTIS
INTERNA

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
AKADEMISCHEN GRADES

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

eingereicht von:

cand. med. Christof Martin Zerweck

24.05.1980 / Radolfzell am Bodensee

angefertigt an der Universität Leipzig, Park-Krankenhaus Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. D. Scheinert, Abteilung für Interventionelle
Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Mitbetreuer: PD. Dr. med. A. Schmidt, Abteilung für Interventionelle
Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 26.01.2016

Inhaltsverzeichnis

0.0.1	Bibliographische Beschreibung	4
0.0.2	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einführung	6
2	Aufgabenstellung	9
3	Grundlagen	10
3.1	Carotisstenosen	10
3.1.1	Definition	10
3.1.2	Epidemiologie	10
3.1.3	Äthiologie und Pathogenese	12
3.1.4	Symptome	12
3.1.5	Diagnostik	13
3.1.6	Therapie	14
4	Material und Methoden	19
4.1	Patientenkollektiv	19
4.2	Stenosemorphologie	20
4.3	Katheterprozedur	21
4.4	Medikation	23
4.5	Stents	24
4.5.1	Stents mit geschlossenem Zelldesign	24
4.5.2	Stents mit offenem Zelldesign	25
4.6	Zerebrale Protektionssysteme	28
4.6.1	Filterwire EZ	28

4.6.2	MO.MA	28
4.7	Methodik zur Erfassung von MES	30
4.7.1	Durchführung der Messung	30
4.7.2	Abbruchkriterien während der Messung	33
4.7.3	Darstellung der gemessenen Dopplersignale	33
4.7.4	Erfasste Parameter	34
4.8	Datenanalyse und Statistik	35
5	Ergebnisse	36
5.1	Mikroembolien	36
5.2	Faktoren für das Auftreten von MES	37
5.3	Prädiktoren für postinterventionelle MES	40
5.4	Stentdesign und Protektionssystem	41
5.5	Stenosemorphologie und Stentdesign	42
6	Diskussion	45
6.1	Stenttypen	47
6.2	Duale Thrombozytenaggregationshemmung	48
6.3	Klinische Faktoren	50
6.3.1	Symptomatische Stenosen	50
6.3.2	Gesamtcholesterin	51
6.4	Limitationen der Studie	51
7	Zusammenfassung	53
	Literaturverzeichnis	55
	Tabellenverzeichnis	68
	Abbildungsverzeichnis	69
A	Erklärung	71
B	Lebenslauf	72
C	Publikationsverzeichnis	75

Zerweck, Christof

Nachweis von Mikroemboliesignalen mittels transkraniellem Dopplerultraschall nach Stentimplantation der Arteria carotis interna

Universität Leipzig, Dissertation

71 S., 84 Lit., 16 Abb., 9 Tab.; Anlagen: Erklärung, Lebenslauf, Publikationsverzeichnis, Danksagung.

0.0.1 Bibliographische Beschreibung

Hintergrund und Studienziel: Das Auftreten von frühen postinterventionellen Komplikationen nach Stenting der Arteria carotis interna (ACI) wird auf die Embolisierung von Material aus dem Stentsegment zurückgeführt. Cerebrale Thrombembolien können nicht invasiv mittels transkraniellem Dopplerultraschall (TCD) als mikroembolische Signale (MES) detektiert werden. Die Studie wurde durchgeführt um Prädiktoren zu finden, welche eine hohe Anzahl von MES im Intervall einer Stunde nach dem Eingriff voraussagen könnten.

Methodik: Bei 134 konsekutiven Patienten, die ein Stenting der ACI erhielten, wurde postinterventionell über eine Stunde eine TCD der ipsilateralen Arteria cerebri media durchgeführt. Zur Identifizierung von klinischen, morphologischen und prozedurabhängigen Parametern für vermehrte MES, wurde eine multivariate logische Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 134 Patienten (111 männlich, 23 weiblich, mittleres Alter 69,7 Jahre) wurden in 38% MES detektiert (Mittelwert 4 MES/h; Streuung von 1-62MES/h). Zwei Variablen waren mit einer erhöhten postinterventionellen MES Rate vergesellschaftet: Symptomatische Läsionen ($p=0,048$), erhöhtes Gesamtcholesterin ($p=0,037$). Die duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS + Clopidogrel) konnte als unabhängiger Prediktor ($p=0,0001$) für eine erniedrigte MES Rate festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Postinterventionelle MES konnten am häufigsten bei symptomatischen Läsionen und bei Patienten mit Hypercholesterinämie festgestellt werden. Deren Anzahl fiel im Verlauf ab. Das Stentdesign hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der gemessenen MES. Die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel war ein Prädiktor für eine erniedrigte cerebrale Embolisationsrate. Die TCD der MES Rate könnte eine brauchbare Methode sein um mögliche Risikofaktoren für neurologische Komplikationen nach Stenting der ACI zu entdecken und somit die Sicherheit der Stentingprozedur der ACI zu verbessern.

0.0.2 Abkürzungsverzeichnis

ACC = Arteria carotis communis
ACE = Arteria carotis externa
ACI = Arteria carotis interna
ASS = Acetylsalicylsäure
BMI = Bodymass Index
CAS = Carotis-Stenting
CPS = cerebrales Protektionssystem
CI = Konfidenzintervall
FFT = schnelle Fourier-Transformation
GZ = geschlossenzellig
HITS = high-intensity transient signals
KHK = Koronare Herzkrankheit
LDL = low density lipoprotein
MES = Mikroembolie Signale
OZ = offenzellig
OR = Odds Ratio
pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit
Prot.System = cerebrales Protektionssystem
PTA = perkutane transluminale Angioplastie
Restenose = erneute Stenose nach erfolgter Therapie
TCD = Transcranielle Dopplersonographie
TEA = Thrombendarteriektomie
TIA = Transitorisch ischämische Attacke

Kapitel 1

Einführung

Durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung gewinnen Gefäßerkrankungen und deren Therapie in der modernen Medizin zunehmend an Bedeutung. Da mit steigendem Lebensalter die Anzahl der multimorbiden Patienten zunimmt, werden etablierte Therapieansätze in Bezug auf die gesundheitliche Gesamtbelastung reevaluiert. Für den multimorbiden Patienten stellen heutige schonende Therapiestrategien häufig einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität dar. Durch interventionelle Kathetertechnologien kann es heute in der Therapie von Gefäßerkrankungen oft gelingen, den invasiveren chirurgischen Eingriff herauszuzögern oder ihn komplett zu vermeiden. Unter ökonomischen Gesichtspunkten ist der Einsatz der interventioneller Therapie der konventionellen chirurgischen Therapie derzeit in etwa gleich zu setzen [13].

Die Stentimplantation in die Arteria carotis interna ist eine zunehmend durchgeführte Behandlungsmethode bei hoch- und höchstgradiger Stenose der hirnversorgenden Arterien. Eine Hauptkomplikation des Carotis-Stenting (CAS) ist der Schlaganfall durch einen Embolus, der durch den Eingriff aus der Carotis-Engstelle abgelöst werden kann. Dieser Schlaganfall kann während des Eingriffs oder in der unmittelbaren Phase nach dem Eingriff entstehen. In einer Studie traten 2/3 aller neurologischen Komplikationen in der frühen postinterventionellen Phase nach dem Eingriff auf, in der keine cerebralen Protektionssysteme eine Embolisation verhindern könnten [1, 15]. Aus

diesem Grund ist es wichtig, die Mechanismen und Risikofaktoren zu untersuchen, um das Auftreten von neurologischen Ausfällen zu minimieren. Ein Grund für die frühe postinterventionelle Embolisation und den nachfolgend auftretenden Schlaganfall könnte die einsetzende Thrombozytenaggregation im Bereich des implantierten Stents und die lokalen Mikroläsionen der Gefäßinnenwand sein. Am Stent entstehen möglicherweise Thromben, welche durch Embolisation einen Schlaganfall verursachen. Neben der periprozeduralen Antikoagulation mit Heparin ist die suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere durch ASS (Acetylsalicylsäure) und Clopidogrel essentiell, um Mikroembolien und neurologische Ausfälle zu verhindern [2, 3, 6].

Des Weiteren besteht derzeit die Meinung, dass die komplette Abdeckung der Stenoseläsion durch den Stent vorteilhaft ist, um eine mechanische Plaquestabilisierung zu erreichen und postinterventionelle PlaqueeMBOLISATE zu minimieren. Das Design des Stents kann so möglicherweise einen Einfluss auf die neurologische Komplikationsrate haben [15, 81]. Man unterscheidet geschlossenzellige und offenzellige Designs. Diese unterscheiden sich in der so genannten deckungsfreien Zellfläche zwischen den Stentgitterstreben.

Löst sich ein Partikel aus der Arterienwand ab, so schwimmt dieser Embolus in Richtung Gehirn. Dabei kann der bewegte Embolus im Gehirn mit Ultraschall detektiert werden, graphisch und akustisch wird dies vom Ultraschallgerät automatisch registriert - es entsteht ein Mikroembolie-Signal (MES) [20]. Die Messung der Mikroembolie-Signale erfolgt mittels transkraniellem Ultraschall in Echtzeit in einem Schallfenster der ipsilateralen Arteria cerebri media [71]. Einige Studien haben in der Vergangenheit zeigen können, dass das Auftreten von MES während und nach chirurgischer Endarteriektomie der Arteria carotis interna mit einem erhöhten Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen behaftet ist [30, 34, 35]. Des Weiteren ist bewiesen worden, dass eine hohe Anzahl von MES mit einer erhöhten Schlaganfallsrate nach Operation einher geht [31]. Bezüglich MES Detektion im Rahmen einer Behandlung mittels Stent sind zuvor einige Untersuchungen während der Prozedur durchgeführt worden, nicht jedoch in der Phase nach der Stentimplantation. Der Zusammenhang zwischen der postinterventionel-

len MES Rate und neurologischen Ereignissen konnte bisher aufgrund kleiner Studienpopulationen nicht zufrieden stellend geklärt werden [27, 29]. Einige Studien konnten nachweisen, dass dopplersonographisch gemessene MES mit kernspintomographisch nachweisbaren cerebralen Ischämien einhergehen [70, 83].

Kapitel 2

Aufgabenstellung

Ziel dieser Studie war es, mögliche Embolien die in der 1-Stunden-Phase nach Carotis-Stentimplantation entstehen können zu detektieren, ihre Inzidenz und Anzahl mit den Befunden der chirurgischen Endarteriektomie zu vergleichen und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. Die implantierten Stenttypen wurden durch ihre Konstruktion in offenzellige und geschlossenzellige Stents eingeteilt. Weitere Endpunkte waren das Auftreten von MES in Abhängigkeit von der Stenosemorphologie, dem verwendeten zerebralen Protektionssystem, den Nebenerkrankungen und der Medikation. Des Weiteren war von Interesse, ob das Vorhandensein von MES mit eventuell klinischen neurologischen Ereignissen des Patienten korrelieren würde. Sicherheitsendpunkte waren: Schlaganfall in Folge des Eingriffs nach 30 Tagen, 6, 12 und 24 Monaten, Tod im Zusammenhang mit dem Eingriff und Restenosen der Arteria carotis interna nach 6, 12 und 24 Monaten auf der zuvor behandelten Seite im unmittelbaren Abschnitt des implantierten Stents.

Kapitel 3

Grundlagen

3.1 Carotisstenosen

3.1.1 Definition

Eine Stenose (Verengung) der Arteria carotis interna liegt dann vor, wenn durch arteriosklerotische Wandinlagerungen der Innendurchmesser der Arterie gegenüber dem anatomisch angelegten Ursprungszustand vermindert ist. Hieraus resultiert eine reduzierte Durchflusskapazität an der Verengung, die sich direkt auf die Durchblutung des durch die Arteria carotis interna im weiteren Verlauf versorgten Hirnareals auswirkt. Mit zunehmender Gefäßenge steigt das Risiko für einen Schlaganfall; 80% aller zerebralen Ischämien aufgrund einer Carotisstenose fußen auf einer embolischen Pathophysiologie. Angiographisch stellt sich eine Stenose der Arteria carotis interna wie in Abbildung 3.1 abgebildet dar.

3.1.2 Epidemiologie

In den westlichen Industrienationen stellen zerebrovaskuläre Erkrankungen nach malignen Neoplasien und kardiovaskulären Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache dar. Die Inzidenz des Schlaganfalles liegt in den genannten Ländern bei etwa 2,4%, wobei sich circa 90% aller Schlaganfälle aufgrund akuter ischämischer Ereignisse ereignen (der Rest wird durch intrakranielle

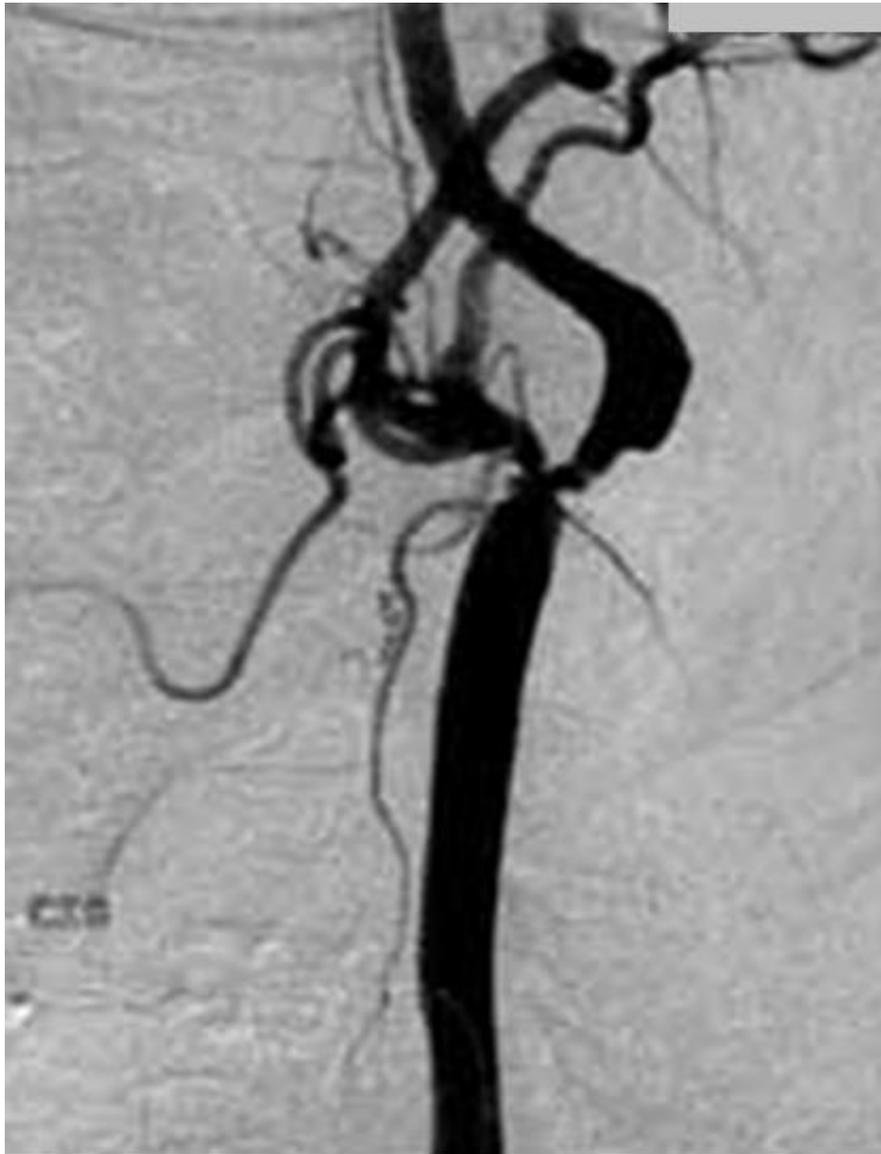


Abbildung 3.1: Stenose der Arteria carotis interna und -externa [87]

Blutungen verursacht) [56]. In Deutschland waren es im Jahr 1998 150.000 Menschen, die aufgrund eines Apoplexes stationär behandelt werden mussten, rund 30.000 von ihnen erlitten den Schlaganfall aufgrund einer Carotisstenose [14]. Insgesamt verstarben rund 40% der Patienten an den Folgen der Erkrankung [56]. Nicht jede Verengung der Arteria carotis verursacht Symptome. Das Jahresrisiko für einen Schlaganfall bei einer unter 80%igen bisher asymptomatischen Stenose liegt bei 1-2%, bei über 80%iger Stenose bei 3-5%. Treten vorübergehende neurologische Ausfälle (TIA, transitorisch ischämische Attacke) in Begleitung einer 70%igen Stenose auf so, liegt das Zwei-Jahres Schlaganfallsrisiko bei 40% [56]. Die Prävalenz höhergradiger Carotisstenosen in der Bevölkerung über 65 Jahren liegt bei circa 3%, bei sehr alten Menschen jenseits des 80. Lebensjahres liegt sie bei circa 10%.

3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Carotisstenose ist Teil der Systemerkrankung Arteriosklerose, die alle arteriellen Gefäße schädigt. Es wird je nach Lokalisation der Gefäßplaques in den cerebralen Typ, den Schultergürteltyp, den Beckentyp, den Oberschenkeltyp und den peripheren Typ unterschieden. Auch alle inneren Organe (z.B. Herz, Nieren und Gastrointestinaltrakt) können arteriosklerotisch verändert sein. Zu den Risikofaktoren für Arteriosklerose zählen: arterielle Hypertonie, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie und Bewegungsmangel. Durch Entzündungsvorgänge in der Zellwand kommt es auf Zellebene zur Einlagerung von Fettmolekülen, welche zunehmend das Arterienlumen verengen. Dieser Prozess ist dynamisch, er kann sowohl abnehmen als auch zunehmen und verläuft oft über Jahre hinweg.

3.1.4 Symptome

Die Bandbreite der Symptome bei einer Carotisstenose in Folge der Unterversorgung des Gehirns mit nährstoffreichem Blut variiert stark. Sie reicht von Kopfschmerz, Kognitions- und Aufmerksamkeitseinschränkungen, über neurologische Defizite aufgrund von Mikroembolien die eine TIA verursachen,

hin bis zum „leichten Schlaganfall“ (minor stroke) oder „schweren Schlaganfall“ (major stroke).

Funktionelle Klassifikation der Symptome

Die Klassifikation der Verschlusskrankheit der extrakraniellen Hirnarterien erfolgt in drei Stadien nach funktionellen Kriterien:

Stadium I: Asymptomatische Stenose

In diesem Stadium bemerkt der Patient keine Beeinträchtigung durch die Stenose.

Stadium II: Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Passagere und reversible neurologische Ausfälle, die sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 10 Minuten zurückbilden, jedoch auch bis zu 24 Stunden andauern dürfen. Hierzu zählen Extremitätenmotorikschwäche, Aphasie, Sehstörungen (Amaurosis fugax), aber auch kurze Bewusstlosigkeit bei Kompression des Halses, zum Beispiel bei dem Rasieren oder bei dem Schulterblick während der Autofahrt.

Stadium III: Hirninfarkt / Apoplex

Der Patient hat einen Schlaganfall erlitten, von dem er sich im Verlauf einiger Tage bis zu mehreren Wochen erholen kann, es bleiben jedoch oft neurologische Defizite zurück.

3.1.5 Diagnostik

Um das Ausmaß einer Stenose genauer zu charakterisieren steht die Bildgebung mittels Dopplersonographie zur Verfügung, welche durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen sollte; die Auskultation ist zur Stenosedetektion nicht geeignet [77]. Über die Blutflussbeschleunigungen im Stenosebereich und dem sichtbaren minimalen und maximalen Gefäßdurchmesser kann der Einengungsgrad errechnet werden [39]. Zur weiteren Diagnoseabsicherung kann eine Computertomographie mit Kontrastmittel oder auch eine Kernspintomographie angefertigt werden. Als Gold-Standard in der Diagnostik der Carotisstenose gilt die Angiographie mit Röntgen-Kontrastmittel [75]. Die

Angiographie erfolgt immer direkt vor der interventionellen Therapie einer Carotisstenose, seltener wird sie zur Planung einer Operation durchgeführt.

3.1.6 Therapie

Aufgrund von Studien orientieren sich die heute empfohlenen Therapieregimes anhand der Symptomatik der Stenose. Ziel aller Therapieansätze ist die Verringerung der spontanen Schlaganfallsrate durch den Einsatz von Medikamenten oder durch Behebung der Stenose mittels Operation oder Stenting. Eine Indikationsstellung anhand einzelner Faktoren, zum Beispiel des Stenosegrades, hat sich nicht als sinnvoll erwiesen [72].

Therapie der asymptomatischen Carotisstenose

Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose mit weniger als 60% Stenosegrad profitieren vermutlich von einer medikamentösen Therapie, bei höhergradigen Stenosen ist eine Sanierung der Einengung unter gewissen Rahmenbedingungen empfehlenswert um die Schlaganfallsrate zu senken [76, 77]. Beispielsweise profitieren asymptomatische Patienten (bis zum 75sten Lebensjahr) und einer Stenose $\geq 70\%$ Stenose von einer Endarteriektomie, wenn das Eingriffsrisiko gering ist [78]. Erkrankte mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und asymptomatische Carotisstenose profitieren nicht von der Endarteriektomie oder dem Stenting [77]. Studien zur operativen Therapie von asymptomatischen Carotisstenosen konnten für Subpopulationen Vorteile im Vergleich zur konservativen medikamentösen Therapie feststellen [39]. Bewährt hat sich hier die Verwendung von ASS (Acetylsalicylsäure) [62]. Die Höhe der Dosierung ist weiterhin Gegenstand von Studien. Im anglo-amerikanischen Raum werden ASS-Dosierungen von 325mg/d favorisiert, im europäischen Raum gelten auch Dosierungen von 100mg/d als ausreichend [7, 8, 11].

Therapie der symptomatischen Carotisstenose

Der Goldstandard in der Therapie der symptomatischen Carotisstenose, besteht gegenwärtig in der operativen Ausschälung des verengten Gefäßes [79]. Diese Operation wird Thromb-Endarteriektomie (TEA) genannt. Dabei werden die betreffenden Halsschlagadern chirurgisch freipräpariert. Die Arterie wird an der Engstelle der Länge nach aufgeschnitten und der arteriosklerotische Zylinder ausgeschält um danach wieder mit Hilfe eines Kunststoff- oder Bio-Patches zur Erweiterung des Gefäßdurchmessers dicht verschlossen zu werden. Mit zunehmendem Stenosegrad nimmt auch der Nutzen dieser invasiven Therapie zu [62]. Die Komplikationsrate des Eingriffes muss geringer als 6% sein, um dem Patienten statistisch einen Nutzen zu verschaffen. Vor, während und nach dem Eingriff soll ASS und Clopidogrel eingenommen werden um einen Schlaganfall zu vermeiden.

Alternativ zur operativen Therapie gibt es die Möglichkeit, den durch intraluminale Ablagerungen verengten Anteil der Arteria carotis interna durch eine interventionelle Stentimplantation zu erweitern. Dieses Verfahren wird perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stentimplantation oder kurz Stentangioplastie genannt. Ein Stent, auch Gefäßstütze genannt, ist ein etwa dem Gefäßdurchmesser entsprechendes rohrförmiges Gittergerüst aus einer speziellen Metalllegierung, welches über einen Katheter von Innen in die Engstelle hinein implantiert wird, um diese auf zu dehnen. Hierdurch werden zwar die arteriosklerotischen Ablagerungen (Plaques) nicht entfernt, jedoch entsteht durch den entfalteten Stent ein größerer Gefäßinnendurchmesser, welcher ein größeres Durchblutungsvolumen ermöglicht.

Lange Zeit wurde diskutiert, ob die anfänglich experimentelle Stentangioplastie vergleichbare Ergebnisse wie die TEA erreichen kann. Die *SAPPHIRE*-Studie zeigte erstmals, dass die Stentangioplastie unter Verwendung von Embolieprotektionssystemen der Thromb-Endarteriektomie ebenbürtig und in manchen Details überlegen ist [12]. Einen Stent für die Arteria carotis interna mit einem üblichen Filtersystem zeigt Abbildung 3.2.

Mehrere Studien haben in der kürzeren Vergangenheit die Ergebnisse der interventionellen und der chirurgischen Therapie in größeren Kollektiven un-

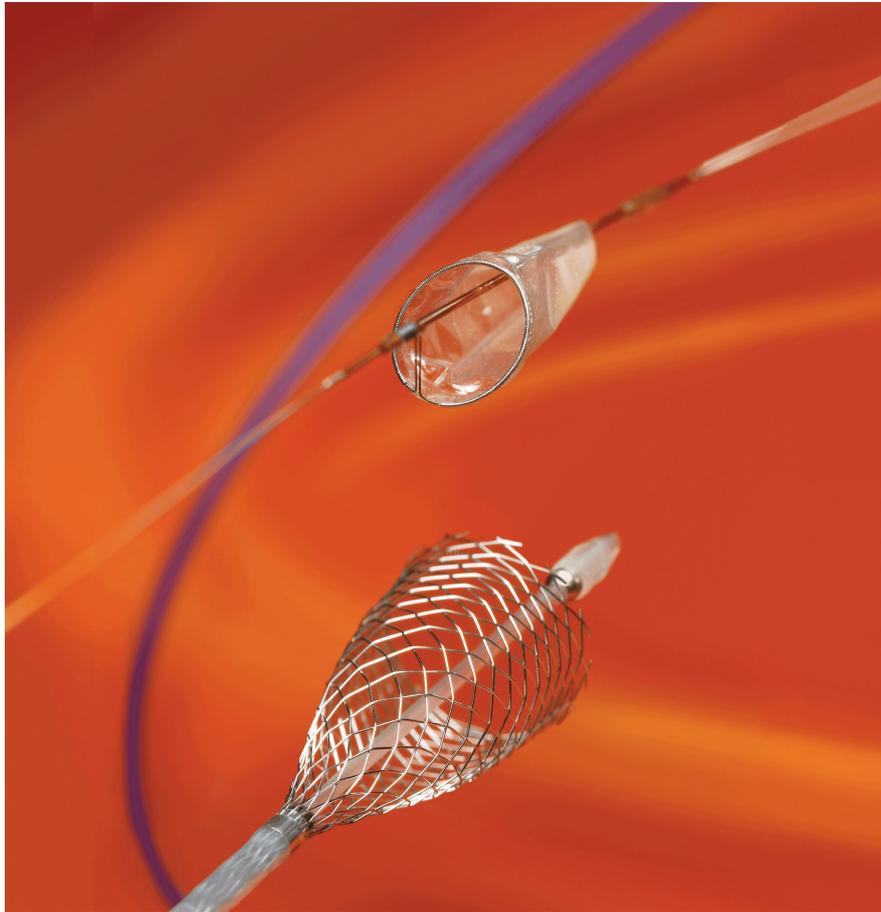


Abbildung 3.2: Carotid Wallstent und Filter Wire EZ [88]

tersucht. Die *EVA-3S*-Studie und die *SPACE*-Studie zeigten Vorteile für die chirurgische Behandlung, wenngleich bei genauerer Betrachtung Kritikpunkte bezüglich der Auswahl der Zentren und deren Fertigkeiten bezüglich des Carotisstentings laut wurden [65, 69]. Eine Metaanalyse der *EVA-3S*-Studie, *SPACE*- sowie der *ICSS*-Studie empfiehlt bei den über 70jährigen Patienten mit symptomatischen Stenosen der Arteria carotis interna ein Stenting zu vermeiden [65, 66, 69, 70]. Bei jüngeren Patienten war das Gesamtrisiko für periinterventionelle und perioperative neurologische Komplikationen vergleichbar.

Schließlich zeigte die *CREST*-Studie, dass bei den Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose das Risiko für Schlaganfall,

Herzinfarkt oder Tod in etwa gleich war, unabhängig davon ob sie mittels Endarteriektomie oder Stent versorgt wurden [59]. Während des Eingriffes kam es bei der operierten Gruppe häufiger zu Myokardinfarkten, während die Stentgruppe häufiger Schlaganfälle erlitt.

Stentangioplastie der Carotisstenose

In der Vergangenheit sind Untersuchungen während und nach dem Carotisstenting mittels TCD und MRT durchgeführt worden um Erkenntnisse zur Sicherheit und Effektivität der Stentingprozedur zu gewinnen. Zunächst konnten *Schmidt et al.* bereits mittels MES Monitoring während des Carotisstenting zeigen, dass die Embolieanzahl unter anderem vom verwendeten cerebralen Protektionssystem abhängen könnte [61]. *Almekhlafi et al.* verglichen die MES Anzahl während des Eingriffes mit den später kernspintomographisch nachweisbaren cerebralen Läsionen und konnten einen Zusammenhang feststellen [83]. *Grunwald et al.* untersuchten mit Kernspintomographie nach dem Carotisstenting, ob das Stentdesign (offenzellig vs. geschlossenzellig) einen Einfluss auf die Anzahl der frischen cerebralen Ischämien haben könnte. Sie konnten zeigen, dass weitmaschige Stents in ihrem Patientenkollektiv weniger frische Ischämien verursacht hatten [82]. Um Fragen zum optimalen Stentdesign beantworten zu können, führten *Bosiers et al.* eine Untersuchung durch, bei der vier Stents unterschiedlicher Maschenweiten verglichen wurden. Die Daten zeigten, dass engmaschige Stents ein besseres Ergebnis bezüglich neurologischer Komplikationen und Tod haben [15]. Diese Erkenntnisse konnten von *Schillinger et al.* in ihrer Arbeit jedoch nicht bestätigt werden [81].

Die zuletzt erwähnten Studien untersuchten nicht das Auftreten von Mikroembolien sondern lieferten Erkenntnisse zu periinterventionellen neurologischen Ereignissen während der Gesamtprozedur. Die widersprüchlichen Erkenntnisse zum optimalen Stentdesign zur Emboliereduktion und ob die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern direkte Auswirkungen auf die Thrombogenität des frisch implantierten Stents hat ist nach dem Eingriff mit TCD bisher nicht weiter untersucht worden. *Van der Heyden et al.* wiesen nach, daß neben der Stentwahl die Medikation mit Thrombozytenag-

gregationshemmern im Vorfeld des Eingriffs wichtig ist. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit 100mg ASS und 300mg Clopidogrel hat sich zuletzt in seiner Untersuchung mit transcranieller Dopplersonographie als suffizient herausgestellt [6].

Kapitel 4

Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Zwischen Dezember 2004 und Dezember 2006 wurden 134 Patienten konsekutiv untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine mindestens 70%ige, symptomatische Stenose der Arteria carotis präinterventionell nachgewiesen werden konnte, oder Patienten mit einer mindestens 80%igen asymptomatischen Stenose. Diese Stenosegradeinteilung orientierte sich an den Empfehlungen der *NASCET* [39]. Die Entscheidung für oder gegen eine Angioplastie mit Stenting wurde direkt im Anschluss an die angiographische Bildgebung gefällt. Patienten, bei denen die Stentangiographie (zum Beispiel wegen großen Thrombusansammlungen) prognostisch eher ungünstig erschienen, wurden primär chirurgisch versorgt. Sämtliche Patienten willigten nach präinterventioneller mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Eingriff und die damit verbundenen Risiken in die Prozedur ein.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden aus dem täglichen Patientenaufkommen rekrutiert, die Untersuchung mittels transkranieller Doppler-Sonographie während dem Stenting der Arteria carotis (CAS) und danach gehörten in den Untersuchungsjahren zum üblichen Vorgehen im Hause und dienten der Überwachung.

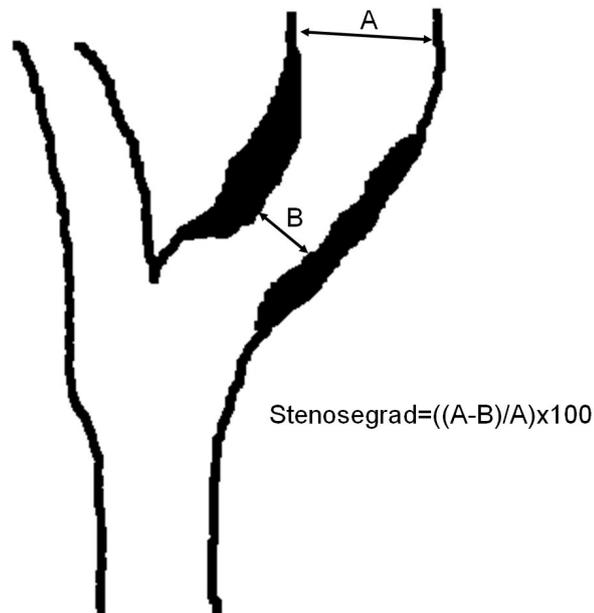


Abbildung 4.1: Berechnung des Stenosegrades nach NASCET [89]

4.2 Stenosemorphologie

Die Einengungen der Hirn versorgenden Arterien zeigen ein insgesamt sehr inhomogenes Bild. Bei jedem Studienteilnehmer wurde prä- und postinterventionell eine dopplersonographische Untersuchung mit Flussmessungen zur Bestimmung des Stenosegrades der Halsgefäße durchgeführt. Eine digitale Subtraktionsangiographie in zwei Projektionsebenen wurde prä- und postinterventionell durchgeführt, um den exakten Stenosegrad und die Stenosenlänge zu objektivieren. Anhand der Angiographiefilme erfolgte die weitere Unterteilung nach Kalzifizierungsgrad, Thrombusmaterial oder Ulcerationen im Stenosebereich. Zusätzlich wurden die Stenosen in konzentrische und exzentrische differenziert. Eine Evaluatation der cerebralen Perfusionsverhältnisse, speziell des Circulus Willisi, wurde ebenfalls prä- und postinterventionell angiographisch durchgeführt. Restenosen nach vorangegangenen Operationen oder Stentimplantationen konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden. Die Feststellung des Stenosegrades wurde teils durch kernspintomo-

graphische Untersuchungen komplettiert.

4.3 Katheterprozedur

Für den Eingriff stehen zwei arterielle Zugangswege zur Verfügung: Schleusenanlage - via Arteria brachialis in der Ellenbeuge oder - via Arteria femoralis superficialis in der Leiste. Bei fast allen Patienten wurde wegen des einfacheren Kathetervorschubes in das Zielgebiet der Zugang über die Leiste genutzt. Nach oberflächlicher Betäubung wurde dazu in Seldinger-Technik die Arterie punktiert und eine fünf oder sechs French dicke und 12cm lange Schleuse eingeführt. Bei erschwerten Bedingungen durch Gefäßerkrankungen der Arteria iliaca oder Aorta abdominalis, konnten alternativ 23 bis 40cm lange Schleusen verwendet werden um eine bessere Kathetersteuerung zu ermöglichen. Je nachdem, welches cerebrale Protektionssystem verwendet wurde, unterschied sich das weitere Vorgehen.

Bei Benutzung des cerebralen Protektionssystems „Filterwire EZ“ wurde darauf über einen 0,035“ Führungsdraht ein fünf French dicker diagnostischer Katheter (z.B. „Right Judkins“, „Berenstein“, „Head Hunter“) bis in die Arteria carotis communis (ACC) vorgeschoben und die Stenose angiographisch dargestellt. Im gleichen Arbeitsschritt wurde auch eine zerebrale Angiographie zum Perfusions-Vergleich vor und nach Intervention angefertigt. Nach Darstellung der Läsion in zwei Ebenen wurde der diagnostische Katheter unter Zuhilfenahme eines weichen Terumo-Führungsdrahtes (Terumo, Tokyo, Japan) bis in die Arteria carotis externa (ACE) dirigiert. Der Terumodraht wurde im Anschluß gegen einen sehr steifen Führungsdraht mit weicher Spitze (z.B. „Supracore 300cm“, Abbott Laboratories, Illinois, USA) ausgetauscht, welcher daraufhin noch distaler in die ACE vorgeschoben wurde. Nach Abzug des diagnostischen Katheters wurde eine 90cm lange sechs French dicke Scheuse (z.B. „Super Arrow-Flex“, Arrow International, Reading, PA, USA oder „Shuttle-SL“, Cook, Bloomington, IN, USA) eingeführt, die bis proximal der Karotisbifurkation vorgeschoben wurde. Darauf hin konnte der steife Draht gegen das Filtersystem ausgewechselt werden, wel-

ches nach Passage der Stenose in der Arteria carotis interna (ACI) entfaltet wurde. Die Entfaltung geschah manuell durch das Zurückziehen des Einführungskatheters, wodurch der Filter in seine Funktionsstellung aufsprang und sich an der Gefäßwand adaptierte.

Bei Verwendung des „MO.MA-Systems“, welches Führungskatheter und Protektionssystem in einem Gerät vereint, musste aufgrund der grundlegend anderen Theorie der Embolieprophylaxe wie folgt vorgegangen werden: Nach Einbringung der Schleuse wurde wiederum ein steifer 0,035“ Führungsdraht (z.B. „Supracore 300cm“, Abbott Laboratories, Illinois, USA) in der distalen ACE platziert. Danach wurde die fünf French messende Schleuse gegen eine zehn French dicke Schleuse getauscht, über die das „MO.MA-System“ mit Hilfe des liegenden Führungsdrahtes bis in die ACE vorgeschoben werden konnte. Dabei wurde anhand der röntgendichten Positionsmarkern auf dem Kathetersystem darauf geachtet, dass der distale Okklusionsballon im proximalen Bereich der ACE positioniert wurde. Danach wurde der distale Okklusionsballon unter Positionskontrolle aufgeblasen, gefolgt vom proximalen Ballon, welcher darauf hin etwas unterhalb des Bulbus carotis zu liegen kam. Nach der Inflation des proximalen Ballons kam es zum Erliegen des antegraden Blutflusses. Über den zwischen beiden Ballons mündenden Arbeitskanal konnte nun der über den Circulus arteriosus Willisii aufgebaute Blutdruck gemessen werden. Dieser diente der Bestimmung und Beurteilung der zerebralen Blutversorgungsverhältnisse der verbleibenden Hirn versorgenden Arterien. Bei Werten über 35 mmHg konnte davon ausgegangen werden, dass der Patient die vorübergehende Okklusion gut tolerieren würde. Die darauf folgende Angioplastie wurde über den Arbeitskanal ausgeführt.

Nach erfolgreicher Installation der Protektionssysteme wurde nun über einen 0,014“ Führungsdraht (z.B. „Galeo ES“, Biotronik, Berlin) die Stenose in der ACI passiert. Bei höchstgradigen Stenosen war gelegentlich eine Vordilatation der Stenose mit einem drei bis vier Millimeter großen Koronarangioplastieballon nötig, um die Passage des zu implantierenden Stentes zu ermöglichen. Über den liegenden Führungsdraht wurde daraufhin der selbstexpandierende Stent (Acculink-Stent, Precise-Stent, NexStent oder Carotid Wallstent) durch Rückzug der Schutzhülle in die Stenose appliziert. Dabei war der Stent-

durchmesser so zu wählen, das er den Lumendurchmesser im Zielgebiet im expandierten Zustand um ein bis zwei Millimeter übertraf. Die Entscheidung zur Länge des Stents wurde in Abhängigkeit von der Stenosenlänge zwischen 30 und 40 Millimeter getroffen. Nach Applikation wurde der Stent mit einem fünf oder sechs Millimeter dicken Dilatationsballon (z.B. „Submarine Rapido“, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) nachdilatiert um ihn fest in der Gefäßwand zu verankern.

Nach dem Stenting konnten die Embolieprotektionssysteme entfernt werden. Bei Verwendung des Filtersystems wurde der Filter vorsichtig mit dem Embolisat zurück in seinen Führungskatheter eingezogen. Danach konnte das gesamte System entfernt werden. Beim „MO.MA-System“ wurde nach dem Stenting über den Arbeitskanal 40-60 Milliliter Blut aspiriert, um das beim Stenting eventuell entstandene Embolisat aus dem Arbeitsgebiet zu entfernen. Abschließend erfolgte zuerst die Deflation des proximalen Ballons, danach die des distalen Ballons.

4.4 Medikation

Um das Risiko einer Thrombembolie im Zusammenhang mit dem Eingriff zu minimieren, wurde bei allen Patienten eine Prämedikation mit Clopidogrel 75mg/d („Iscover“/„Plavix“) und Acetylsalicylsäure 100mg/d („ASS 100“) über 3 Tage angestrebt [9]. Bei allen Patienten wurde beim Eintreffen im Katheterlabor festgestellt, ob die Medikation mit Clopidogrel und ASS im Vorfeld erfolgt war. Da manchmal am Aufnahmetag oder am Folgetag erst die Entscheidung über eine Therapie aufgrund von Nebenerkrankungen gefällt werden konnte, erfolgte keine strikte Clopidogrel-Einnahme im Vorfeld. Sofern am Vortag keine Clopidogrelgabe erfolgt war, bekam der Patient einige Stunden vor der Intervention auf Station eine Aufsättigungsdosis („loading dose“) von 300 mg Clopidogrel. Nach Umlagerung auf den Kathetertisch erfolgte die Intervention.

4.5 Stents

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden vier verschiedene selbstexpandierende Stents verwendet. Welcher Stent für die Implantation im Patient in Frage kam, legte der Interventionalist während des Eingriffes fest. Eine vorhergehende Randomisierung der zu verwendenden Stents erfolgte nicht. Die Stents unterschieden sich dabei hauptsächlich in der Maschenweite: Stents mit geschlossenem Design („closed-cell-Design“) mit engen Maschen und Stents mit offenem Design („open-cell-Design“) mit größerer Maschenweite. Stents mit einer Porenfläche unter fünf Quadratmillimeter wurden als geschlossenzellig bezeichnet, Stents ab fünf Quadratmillimeter Porenfläche als offenzellig.

4.5.1 Stents mit geschlossenem Zelldesign

Carotid Wallstent Monorail™ (*Boston Scinetific, Natick, MA, USA*)

Carotid Wallstents sind in verschiedenen Durchmessern von sieben bis neun Millimeter bei Längenvariationen von 30 bis 40 Millimeter erhältlich. Je nach Stentdurchmesser sind Schleusensysteme von fünf bis sechs French nötig, um den Stent über einen 0,014“ Führungsdraht an den Implantationsort zu bringen. Der Stent besteht aus einer Legierung aus Cobalt, Chrom, Nickel und Stahl, die unter dem Namen Mediloy patentiert ist. Nach Selbstentfaltung sorgt die radiäre Kraftausbreitung für eine optimale Einbettung in das Gefäßlumen. Der Nachteil dieses Stents liegt darin, dass er den anatomischen Gefäßverlauf sehr viel stärker als andere Nitinolstents begradigt. Der Wallstent hat mit $1,08\text{mm}^2$ die kleinste Porengröße.

NexStent™ (*Boston Scinetific, Natick, MA, USA*)

NexStents sind in einer Größe verfügbar, die den Gefäßdurchmesser von vier bis neun Millimetern bei einer Länge von 30 Millimetern abdeckt. Über eine fünf French Schleuse wird der Stent mit Hilfe eines 0,014“ Führungsdraht implantiert. Der Stent ist äußerst flexibel und hat eine Porenfläche von $4,7\text{mm}^2$. Der Nexstent besteht aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nickelanteil ca. 55%) die zu den Formgedächtnis-Legierungen zählt. Dadurch springt der Stent

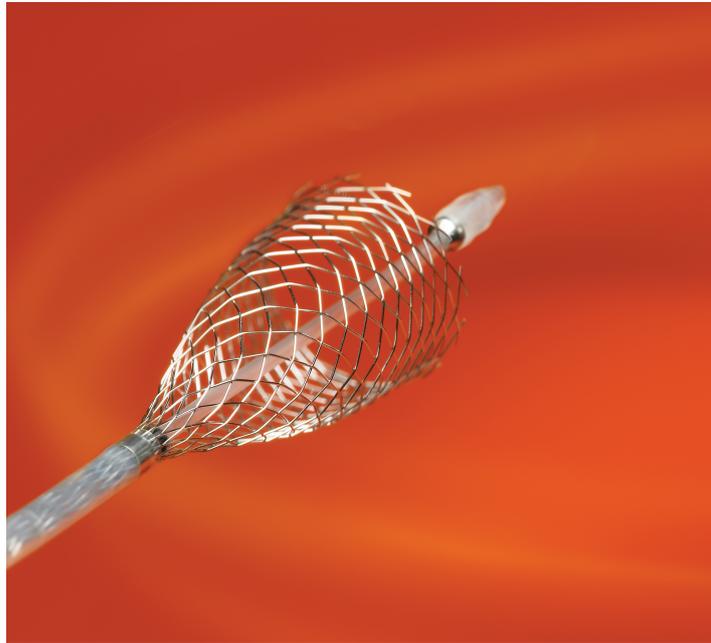


Abbildung 4.2: Carotid Wallstent[88]

nach abziehen der Schutzhülse in seine geprägte Form zurück und legt sich dadurch gut dem Gefäßlumen an. Der Nachteil von Nitinol als Stentmaterial besteht im seltenen Auftreten von Allergien gegen den Nickelanteil in der Legierung [16].

4.5.2 Stents mit offenem Zelldesign

Cordis PRECISE™ Nitinol Stent System (*Corids, Miami, FL, USA*) Stent

Precise Stents sind in Längen zwischen zwei bis vier Zentimetern und Durchmessern zwischen fünf und acht Millimetern verfügbar. Als Zugang wird eine fünfeinhalb French dicke Schleuse benutzt, der Stent ist auf einem 135 Zentimeter langen Applikationskathetersystem montiert und besteht aus Nitinol. Der Stent ist nach Entfernung der Schutzhülse selbstexpandierend, gelenkt wird das System über einen 0,018“ Führungsdraht. Aufgrund des Designs und der Porengröße von $5,89\text{mm}^2$ ist der Stent unter den offenzelligen Designs eher feinporig.



Abbildung 4.3: Nex Stent[88]



Abbildung 4.4: Precise Nitinol Stent [91]

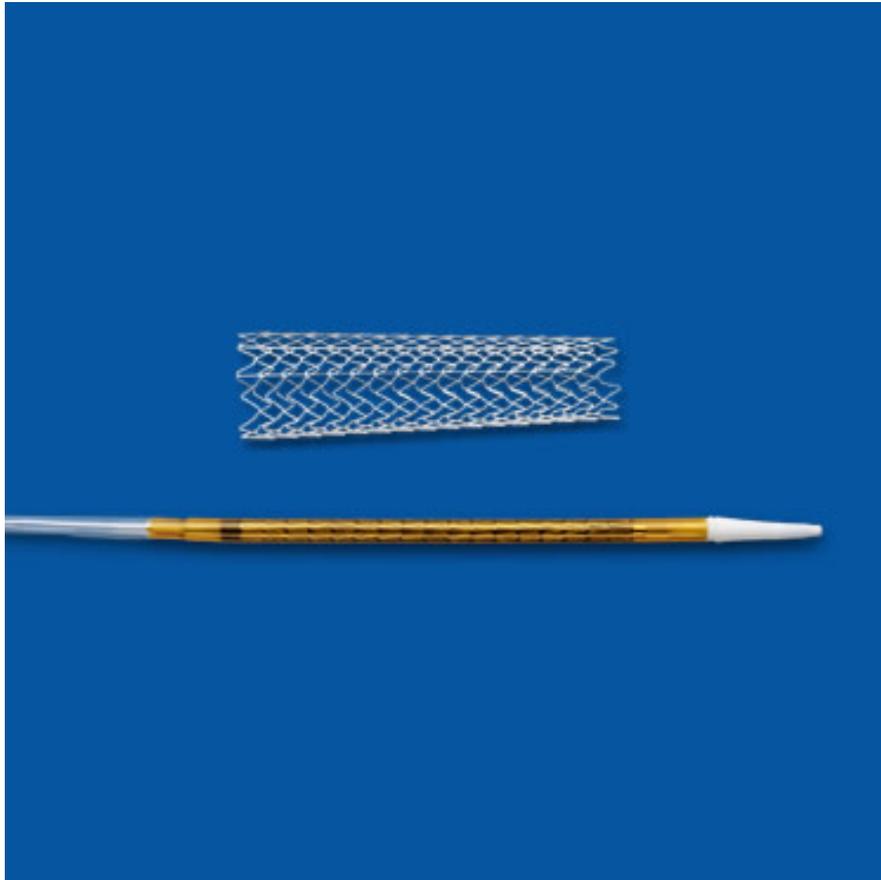


Abbildung 4.5: Acculink Stent [90]

RX Acculink Stent™ (Abbott Laboratories, Illinois, USA)

Acculink Stents gibt es in den Formvarianten „konisch“ und „zylindrisch“. Der sich verjüngende Stent ist in zwei Größen verfügbar mit einem Durchmesser von sechs bis acht Millimetern oder sieben bis zehn Millimetern bei einer Länge von 30 oder 40 Millimetern. Der zylindrische Stent ist in Durchmessern von fünf bis zehn Millimetern bei Längen von 20 bis 40 Millimetern verfügbar. Zur Implantation wird eine sechs French Schleuse benötigt, durch die der Stent auf einem 0,014“ Führungsdraht eingeführt werden kann. Auch dieser Stent besteht aus Nitinol, das offene Stentdesign hat eine Porenfläche von 11.48mm^2 . Damit ist der Acculink der Stent mit der größten Porenfläche.

4.6 Zerebrale Protektionssysteme

Um eine von der Stenose ausgehende Thrombus- oder Kalkembolisation zu verhindern, wurden alle Patienten während der Manipulation mit einem zerebralen Protektionssystem versorgt. Einen Effekt auf die Anzahl der MES die mittels TCD während der CAS-Prozedur detektiert werden, konnte *Al-Mubarak* demonstrieren [73]. In unserer Studie wurde entweder das Protektionssystem „Filterwire EZ“ oder das proximale Ballon-Okklusionssystem „Mo.Ma“ verwendet. In einer Studie konnte eine geringe Überlegenheit des Mo.Ma-Systems bezogen auf die MES Anzahl bewiesen werden [61].

4.6.1 Filterwire EZ TM(Boston Scientific, Matick, MA, USA)

Der nur in einer Ausführung erhältliche Filterwire EZ besteht aus einer reusenförmigen Polyurethanmembran mit einer Porengröße von 0,11 Millimetern. Die Filtermembran ist an einer Nitinolschleife befestigt, die für Gefäßlumendurchmesser von 3,5 bis 5,5 Millimeter geeignet ist. Mittig durch den Filter läuft der 0,014“ dünne Führungsdraht, die Schleife des Filters ist nach proximal hin mit Hilfe eine Strebe mit dem Katheter verbunden, über die auch der Entfaltungsgrad gesteuert werden kann. Der benötigte Führungskatheter hat einen Durchmesser von 3,2 French. Der Filter wird in Blutflussrichtung zwischen Arbeitsfeld und Gehirn platziert und entfaltet. Während der Arbeit im Stenosebereich filtert er den Blutstrom permanent. Nach der Stentimplantation wird der Filter über den Steuerungsdraht wieder zusammengefaltet und in retrahiertem Zustand geborgen. Nach dem Eingriff wird der Filter mit Kochsalzlösung gespült um etwaiges Plaqueembolisat identifizieren zu können.

4.6.2 MO.MA TM(Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA)

Das proximale Okklusions-System Mo.Ma besteht aus einem proximalen und einem distalen Ballon, welche am distalen Ende eines 1015 Millimeter langen Katheters angebracht sind. Der distale Ballon wird zuerst in der Arteria

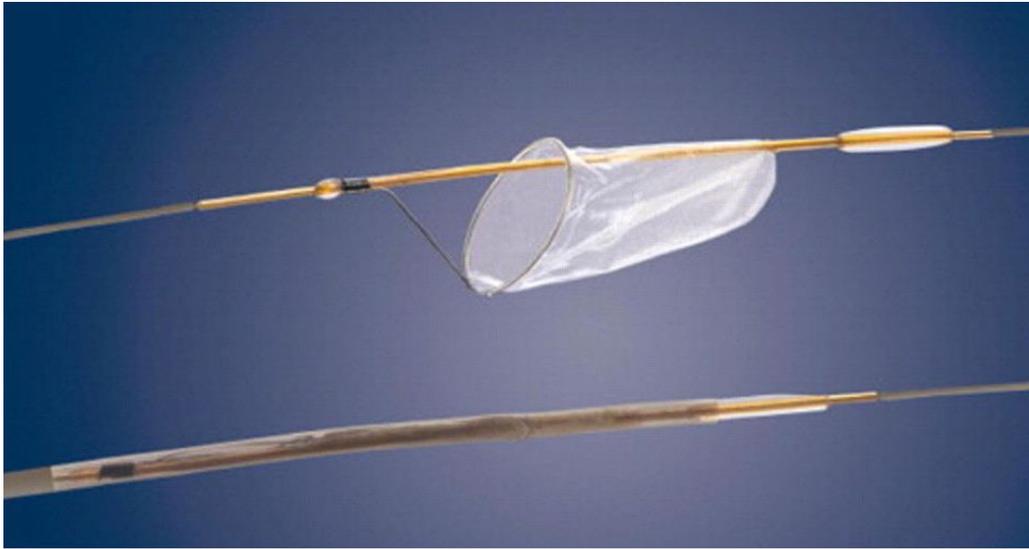


Abbildung 4.6: Filter Wire EZ [92]

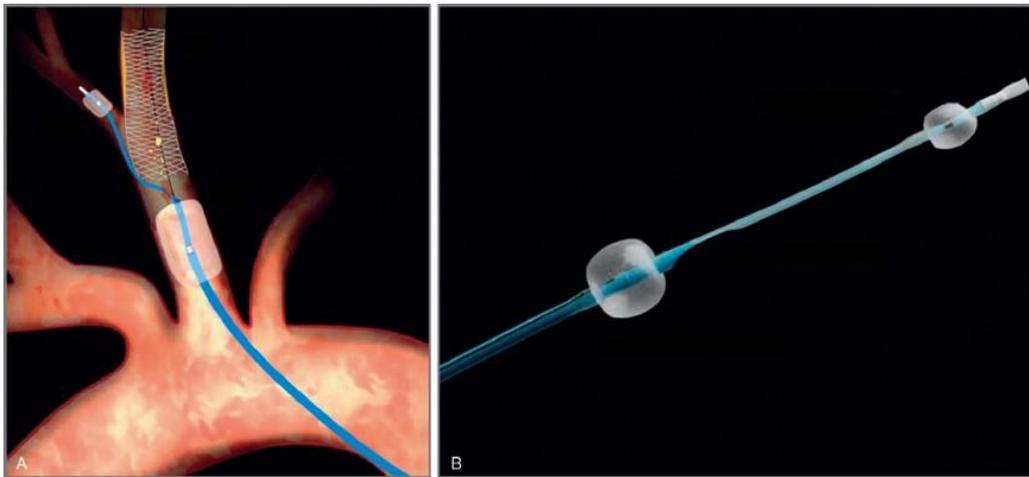


Abbildung 4.7: MO.MA. System, distaler Ballon in ACE, proximaler Ballon in ACC [93]

carotis externa inflatiert, danach wird der proximale Ballon in der Arteria carotis communis expandiert um so einen Perfusionsstillstand zu erzeugen, der die Embolisierung von Plaquematerial verhindert. Zwischen den Ballons gibt es eine Arbeitskanalöffnung, durch die der Stent in die Stenose der Arteria carotis interna hinein implantiert werden kann. Nach dem Stenting wird etwa 50ml mit potentiell Plaqueembolisat kontaminiertem Blut aspiriert. Das Aspirationsvolumen ist so hoch, dass sämtliche Gefäßareale retrograd mit frischem, embolisatfreiem Blut gefüllt werden. Im Anschluss werden beide Ballons abgelassen. Das aspirierte Blutvolumen wird außerhalb des Körpers gefiltert, nach Spülung mit Kochsalzlösung lässt sich abschließend die Menge des Plaqueembolisates feststellen. In unserer Studie wurde visuell erfasst, ob nichts, wenig (minimaler Gries am Filterboden) oder viel Material (viele größere Partikel) im Filter enthalten war.

4.7 Methodik zur Erfassung von MES

Zur Detektion von mikroembolischen Signalen wurde ein speziell für transkranielles Dopplermonitoring entwickeltes Gerät „Multi-Dop X4“TM der Firma DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Deutschland, verwendet (Abb. 4.8). Spezifikationen: Dopplerfrequenz: 2 Mhz, Skala: -100 und +100cm/sec, Sample Volume: 4,75mm, FFT-Überlappung: 60%, High-pass-Filter: 100 Hz, Low-pass-Filter: 80KHz, Detektion threshold: 9dB, Eindringtiefe 44 - 58mm. Die Aufzeichnung und Auswertung der Rohdaten erfolgte mit der TCD Software Version 8 von DWL. Über einen Bügel mit integriertem Ultraschallkopf erfolgte die Ableitung von Dopplersignalen in der zum Stentimplantationsort ipsilateralen Arteria cerebri media (Abb.4.9). Als Kopplungsmedium wurde handelsübliches Ultraschallkopplungsgel verwendet.

4.7.1 Durchführung der Messung

Direkt nach Abschluss der Intervention und schon während des Anlegens des primären Punktionswundverschlusses wurde bei den Probanden das ipsilaterale temporale Knochenfenster für das Ultraschallmonitoring der Arteria



Abbildung 4.8: Transcranielles Dopplersonographiegerät Multidop X, DWL [94]

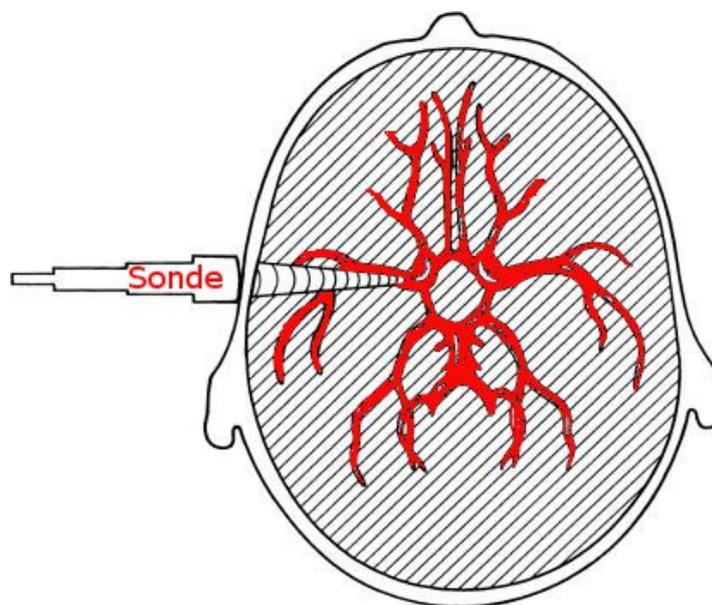


Abbildung 4.9: Transcraniale Dopplersonographie in der Arteria cerebri media [86]

cerebri media gesucht. Bei guter Schallfensterqualität erfolgte die individuelle Anpassung des Messbügels an die Kopfform des Patienten. Damit konnte über den Messzeitraum einer Stunde eine konstante Messqualität gewährleistet werden (Abb. 4.10). Außerdem erhielten die Patienten Verhaltensanweisungen (Kopf ruhig halten, keine Manipulation am Bügel), die möglichst optimale Messergebnisse ohne Artefakte ermöglichen sollten. Nach Beendigung der Messung, wurden die digital aufgezeichneten mikroembolischen Signale in Zeitintervalle von 15 min eingeteilt und ausgewertet. Die Software des Ultraschallgerätes bietet dabei die Möglichkeit, die gemessenen Signale automatisch in Artefakte und echte HITS zu trennen. Es stellte sich jedoch wie in anderen Studien heraus, dass zusätzliche die Bewertung durch einen erfahrenen Auswerter bessere Ergebnisse erzielte als das Gerät alleine [36, 63]. Infolge dessen übernahmen zwei erfahrene Untersucher die Auswertung aller Messungen von Hand.

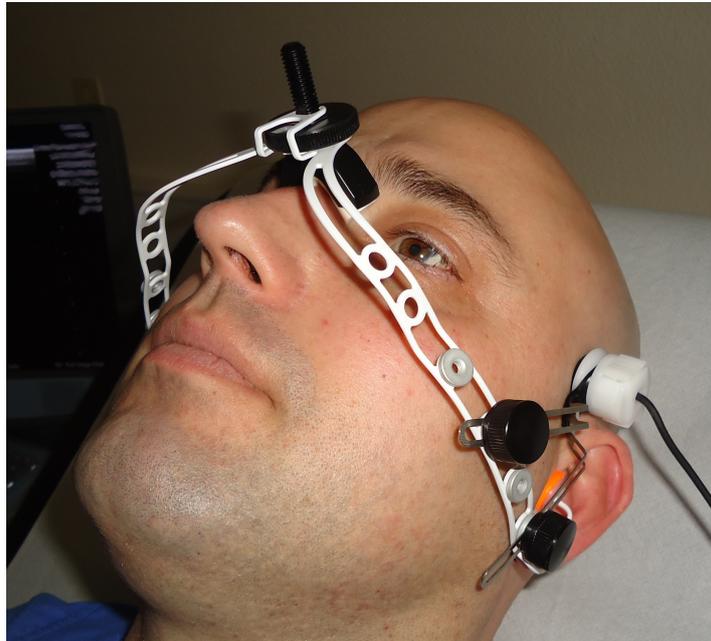


Abbildung 4.10: Transcraniale Dopplersonographie am Patienten mit Messsonde [89]

4.7.2 Abbruchkriterien während der Messung

Bei einigen Patientinnen war eine Messung nicht möglich, da diese offenbar ein kleineres Schallfenster oder eine stärkere Verknöcherung im Schallfenster haben. Diese Erfahrung deckt sich mit anderen Studien [64]. Auch aufgrund unzureichender Positionierung und Fixierung der Sonde mussten einige Messungen vorzeitig abgebrochen werden, da die Aufzeichnungen keine verlässliche Daten versprachen. In seltenen Fällen wurde das Monitoring wegen mangelnder Compliance des Patienten abgebrochen, da hierdurch die Sonde mehrfach dislozierte.

4.7.3 Darstellung der gemessenen Dopplersignale

Die gemessenen HITS werden nach der Messung wie in Abbildung 4.11 dargestellt ausgegeben. Das Charakteristikum zur Unterscheidung zwischen Festkörper und Gasembolie, stellt die Amplitude sowie die Wellenlänge des HITS dar [36, 63]. Die zeitlich versetzte Detektion einer Festkörperembolie zuerst

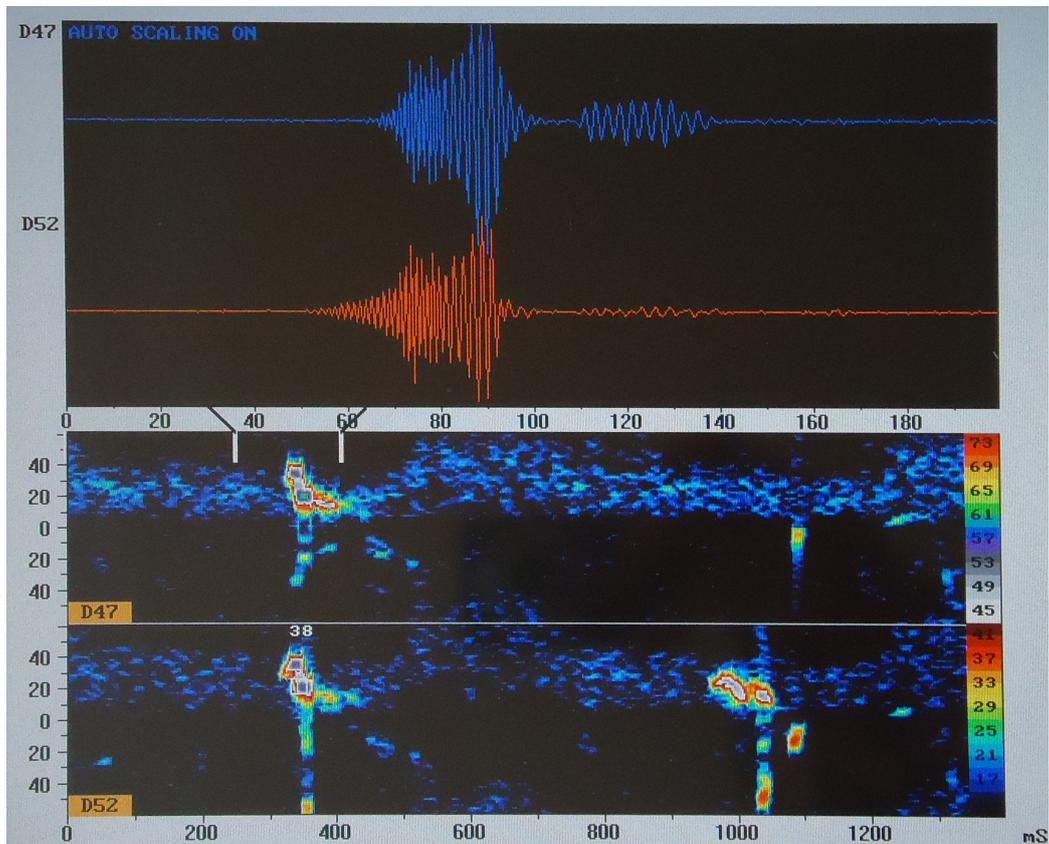


Abbildung 4.11: Darstellung eines typischen HITS [89]

im inneren und danach im äußeren Messfenster beweisen, dass ein Embolus beide Messfenster nacheinander passiert hat. Bei Artefakten treten typischerweise in beiden Messfenstern gleichzeitig Ausschläge auf, solche Ausschläge werden automatisch von der Gerätesoftware erkannt und herausgefiltert. Abbildung 4.11 zeigt ein typisches mikroembolisches Signal.

4.7.4 Erfasste Parameter

Sämtliche Patientenparameter wurden zeitnah anhand der Patientenarchivakten vervollständigt, sofern diese nicht schon beim Eingriff gesammelt werden konnten. Neben Geschlecht, Alter, Bodymass-Index und Nikotinkonsumverhalten wurden auch Nebenerkrankung erfasst. Diese waren: Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle

Verschlusskrankheit und Niereninsuffizienz. Es wurde erfasst ob ein Diabetes mellitus bestand und ob dieser oral oder mittels Insulin therapiert wurde. Bei Vorhofflimmern und künstlicher Herzklappe können zusätzliche MES entstehen, so dass dies ebenfalls registriert wurden. Die Erfassung von aktuellen Blutwerten erfolgte im Zusammenhang mit dem Krankenhausaufenthalt, ohne dabei zusätzliche studienspezifische Parameter zu erheben. Bei dem Parameter Nierenfunktion wurden die Werte vor dem Eingriff ausgewertet, da durch Kontrastmittelgabe eine iatrogene Verschlechterung der Nierenfunktionswerte eintreten kann.

Bei der Stenosemorphologie wurde die Körperseite, Stenosenlänge und -grad als auch ulcerierte, thrombosierte, kalzifizierte oder exzentrische Stenosen erfasst. Auch wurde registriert, ob es sich um eine Restenose nach Operation handelte.

Nach der Prozedur wurde der verwendete Stent und das Protektionssystem als auch der Reststenosegrad dokumentiert. Vor und nach dem Eingriff wurde durch den Neurologen des Hauses eine neurologische Statuserhebung durchgeführt deren Ergebnisse verwertet wurden.

4.8 Datenanalyse und Statistik

Alle Daten zum Eingriff wurden kontinuierlich zwischen Januar 2004 und Dezember 2006 erhoben und digital gespeichert. Bis 2009 (2 Jahre) erfolgte die neurologische Nachbeobachtung. Für die Auswertung der digitalen Daten fand das Statistikprogramm SPSS (Version 11.5) Verwendung. Für die Auswertung von nicht normalverteilten Stichproben wurde der U-Test von Mann-Whitney genutzt, für normalverteilte Stichproben der t-Test. Die Berechnung von nominal skalierten Merkmalen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Als p-Wert wurde jeweils die exakte zwei-seitige Signifikanz angegeben, als statistisch signifikant galten Werte $p < 0,05$. Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt um mögliche Prädiktoren für MES feststellen zu können (Cox-Snell, Hosmer-Lemeshow test for goodness-of-fit).

Kapitel 5

Ergebnisse

Zwischen Dezember 2004 und Dezember 2006 wurden in die Studie 134 Patienten konsekutiv prospektiv aufgenommen (111 Männer und 23 Frauen) das mittlere Alter betrug 69,7 Jahre. Es wurden 51 Patienten (38,1%) mit einem geschlossenzelligen und 83 Patienten (61,9%) mit einem offenzelligen Stenttyp versorgt. 54 Patienten (40,3%) hatten im Zeitraum von sechs Monaten vor dem Eingriff eine neurologische Symptomatik gezeigt, darunter zählten Amaurosis fugax, eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) oder ein kleiner Schlaganfall (minor stroke).

5.1 Mikroembolien

Mikroembolische Signale (MES) wurden lediglich in 38% aller Fälle in der ersten postinterventionellen Stunde beobachtet (Gruppe 1). Bei 62% der Patienten traten keine MES auf (Gruppe 2). Die Anzahl variierte zwischen 0 und 62 MES während diesen Zeitraumes (Mittelwert 4MES/h), wobei im Vergleich der behandelten Seite (links vs. rechts) keine Unterschiede auftraten. Bei der Auswertung von 15min Zeitintervallen zeigte sich im Vergleich der ersten und letzten viertel Stunde ein signifikanter Abfall der maximalen MES Rate ($p < 0,001$). Dies ist in Abbildung 5.1 veranschaulicht.

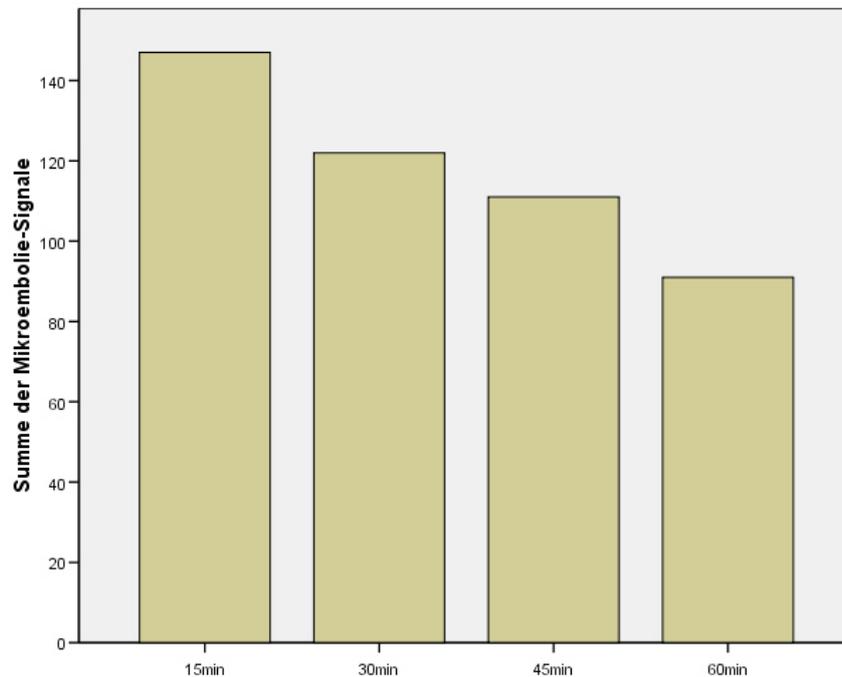


Abbildung 5.1: Abfall der Gesamtanzahl von MES in 1h

5.2 Faktoren für das Auftreten von MES

Zur Bestimmung der Einflussfaktoren für erhöhte MES Anzahlen wurden Unterschiede in den demographischen Daten und Komorbiditäten zwischen den beiden Gruppen 1 und 2 ausgewertet (Tabelle 5.1). Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter, BMI und Komorbiditäten mit erhöhtem thrombogenem Risiko wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin $>200\mu\text{mol/l}$), koronare Herzkrankheit, periphere Arterielle Verschlusskrankheit und Vorhofflimmern. Bei den klinischen Faktoren war der einzige Unterschied eine Erhöhung des Cholesterinspiegels (LDL $>200\text{mg/dL}$) bei den Patienten mit MES (66,7% vs. 48,2%, Gruppe 1 vs. Gruppe 2, $p = 0,037$). Die erhöhten Cholesterinwerte wurden trotz einer bestehenden Statintherapie während des Krankenhausaufenthaltes erhoben (72,5% vs. 72,3%, Gruppe 1 vs. Gruppe 2, $p =$ nicht signifikant).

Die präinterventionelle Charakteristik der Stenose wurde in Gruppe 1 und Gruppe 2 verglichen (Tabelle 5.2). Es ergaben sich bezüglich des Auftretens

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
N	51	83	-
Alter (Jahre)	68,6 ± 7,9	70,2 ± 7,8	0,379
Geschlecht m / w	42 / 9	69 / 14	0,907
BMI	27,9 ± 4,5	27,2 ± 3,5	0,228
Raucher	26	36	0,391
Arterielle Hypertonie	45	73	0,961
Hyperlipidämie	34	40	0,037
Statintherapie	37	60	0,974
Diabetes mellitus	24	44	0,503
KHK	22	40	0,569
pAVK	18	28	0,854
Niereninsuffizienz	15	15	0,126
Vorhofflimmern	11	10	0,141

Tabelle 5.1: Demographische und klinische Daten der Patienten Gruppe 1 vs. Gruppe 2

von MES keine Unterschiede in Länge, Stenosegrad, Körperseite, Kalzifizierung, exzentrischer, thrombosierter oder ulzerierter Läsion oder postoperativer Restenose. Bemerkenswerterweise hatten Patienten mit symptomatischer Stenose häufiger MES (51% vs. 33,7%, Gruppe 1 vs. Gruppe 2, $p = 0,048$). Des Weiteren wurden die Daten der Prozedur bei beiden Gruppen verglichen (Tabelle 5.3). Das Auftreten von MES hing dabei nicht vom verwendeten Stentdesign (offenzellig vs. geschlossenzellig) oder dem verwendeten zerebralen Protektionssystem (Filter vs. Mo.Ma) ab.

Bei 47 Patienten (35,1%) bestand schon länger als 24 Stunden vor dem Eingriff eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS, alle anderen Patienten bekamen direkt vor dem Eingriff eine "loading-dose" Clopidogrel von 300mg zusätzlich zur schon vorhandenen ASS 100mg Therapie. Die präinterventionelle Einnahme von Clopidogrel und ASS führte zu einer hochsignifikant verminderten Anzahl der gezählten MES im Vergleich mit den MES Raten der Patienten, welche erst im Katheterlabor eine „loading-dose“ Clopidogrel bei schon bestehender Monotherapie mit ASS erhielten (15,7% vs. 48,2 %, Gruppe 1 vs. Gruppe 2, $p = 0,0001$) (Abbildung 5.2).

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
N	51	83	-
Stenosegrad (%)	86,4 ± 9,4	87,7 ± 9,6	0,476
Läsionslänge	11,3 ± 5,4	10,6 ± 5,2	0,492
Linke / rechte Seite	28 / 23	44 / 39	0,831
Kalzifizierung	40	66	0,901
Ulcerierte Stenose	9	12	0,615
Thrombosierte Stenose	4	4	0,458
Symptomatische Stenose	26	28	0,048
Postoperative Restenose	6	9	0,870

Tabelle 5.2: Stenosecharakteristik Gruppe 1 vs. Gruppe 2

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
N	51	83	-
ASS / ASS+Clopidogrel	43 / 8	43 / 40	0,0001
Stentdesign (GZ / OZ)	27 / 24	47 / 36	0,677
Filter / Mo.Ma)	35 / 16	63 / 20	0,356
Neurologie bei PTA	0	0	-
TIA/Kleiner/Großer Apoplex	4 / 1 / 0	5 / 1 / 0	0,940

Tabelle 5.3: Eingriffsdaten und Verlauf Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Vorübergehende neurologische Defizite (TIA) entwickelten neun Patienten, in der Mehrheit im Zusammenhang mit der Verwendung des Mo.Ma Systems während der Vollblockade des ipsilateralen Blutflusses in den hirnversorgenden Arterien durch die Ballons des Systems. Hier zeigte sich kein Unterschied in beiden Gruppen (5,9% vs. 6,0%, Gruppe 1 vs. Gruppe 2, p = nicht signifikant). Einen kleinen Schlaganfall („minor stroke“) erlitten zwei Patienten direkt nach dem Eingriff, bei einem Patient noch bevor mit dem Monitoring begonnen werden konnte (im Katheterlabor), bei dem anderen Patienten traten die Symptome einer milden Armparese nach mehreren Stunden auf Normalstation auf. Beide neurologischen Defizite traten auf der ipsilateralen Seite der gestenteten Schlagader auf. Beide Patienten erholten sich im Verlauf von sechs Monaten vollständig von ihrem Schlaganfall. Kein Patient verstarb im Zusammenhang mit dem Eingriff. Im Verlauf von 24 Monaten

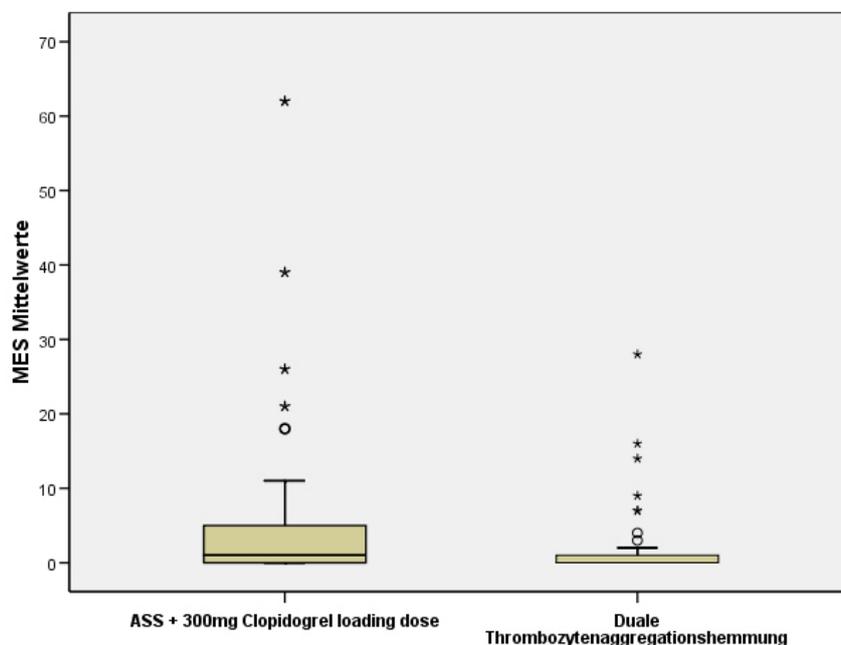


Abbildung 5.2: Einfluss von Clopidogrel auf MES Anzahl

traten keine relevanten Restenosen oder neurologische Ereignisse auf. Alle Patienten wurden duplexsonographisch im weiteren Verlauf regelmäßig halbjährlich kontrolliert.

5.3 Prädiktoren für postinterventionelle MES

Um mögliche Prädiktoren für das Auftreten von MES zu bestimmen, führten wir abschließend eine binäre logistische Regressionsanalyse durch. Alle Faktoren zwischen Gruppe 1 (MES) und Gruppe 2 (keine MES) wurden im statistischen Modell berücksichtigt. Hier zeigte sich, dass MES wahrscheinlicher waren, wenn eine ASS-Monotherapie anstatt einer dualen Plättchenhemmung bestand (OR = 5,67, $p = 0,0002$). Des weiteren war die symptomatische Stenose ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von MES (OR = 2,559, $p = 0,034$). Die schwere des Stenosegrades ließ sich zwar in das Modell einbeziehen, sie war jedoch kein relevanter Prädiktor für das Auftreten von MES

(OR = 0,991, p = 0,001). Alle Daten sind in Tabelle 5.4 aufgeführt.

	Koeff.	OR	95% CI	p-Wert
Symptomatische Läsion	0,939	2,559	(1,154 ... 5,674)	0,034
Duale Plättchenhemmung	1,717	5,567	(2,245 ... 13,804)	0,0002
Stenosegrad	-0,009	0,991	(0,986 ... 0,997)	0,001

Tabelle 5.4: Binäre logistische Regressionsanalyse zu Prädiktoren für post-interventionelle MES; (Koeff.=Koeffizient; Cox-Snell $R^2 = 0,195$. Hosmer-Lemeshow test for goodness-of-fit p = 0,824)

5.4 Stentdesign und Protektionssystem

Wie bereits erwähnt hatte das Stentdesign keinen Einfluss auf die Anzahl der MES. Dies ist in Tabelle 5.5 und Abbildung 5.3 veranschaulicht. Nach

	GZ-Design	OZ-Design	p-Wert
Mirkoembolie Signale $M \pm s$	3,7 \pm 5,8	3,7 \pm 9,1	0,208

Tabelle 5.5: MES in Abhängigkeit des Stenttyps

erfolgter Stentimplantation wurde die durch das Mo.Ma-System aspirierte Blutmenge durch den im Mo.Ma-Set mitgelieferten Filter gewaschen. Bei Verwendung des Filterwire EZ-Systems konnte der Filter nach Bergung direkt ausgewaschen werden. Die Menge des geborgenen Debris-Materials variierte von staubkornartigem und wenigem bis zu grobkörnigem und deutlich sichtbarem meist kalkartigem Debris. Insgesamt fand sich bei der Mehrheit der Patienten kein Debris im Protektionssystem. Als Protektionssystem wurde mehrheitlich ein expandierbares Filtersystem verwendet. Patienten, bei denen viel Debris im Protektionssystem geborgen werden konnte, hatten keine signifikant erhöhte MES Rate. Die beiden Patienten, bei denen periinterventionell ein kleiner Schlaganfall aufgetreten war, zeigten unterschiedliche MES Anzahlen. Bei dem ersten Patient traten 14 MES auf während bei dem zweiten Patient keine MES registriert werden konnten. Bei dem Patienten mit

der höchsten Anzahl von MES (N=62) war die stark kalzifizierte, exzentrische 99% Stenose mit einem Acculink Stent abgedeckt worden. Nach dem Eingriff ließ sich grobes Debris im Filter nachweisen und die Stenose konnte lediglich auf 80% des Normkalibers aufgedehnt werden.

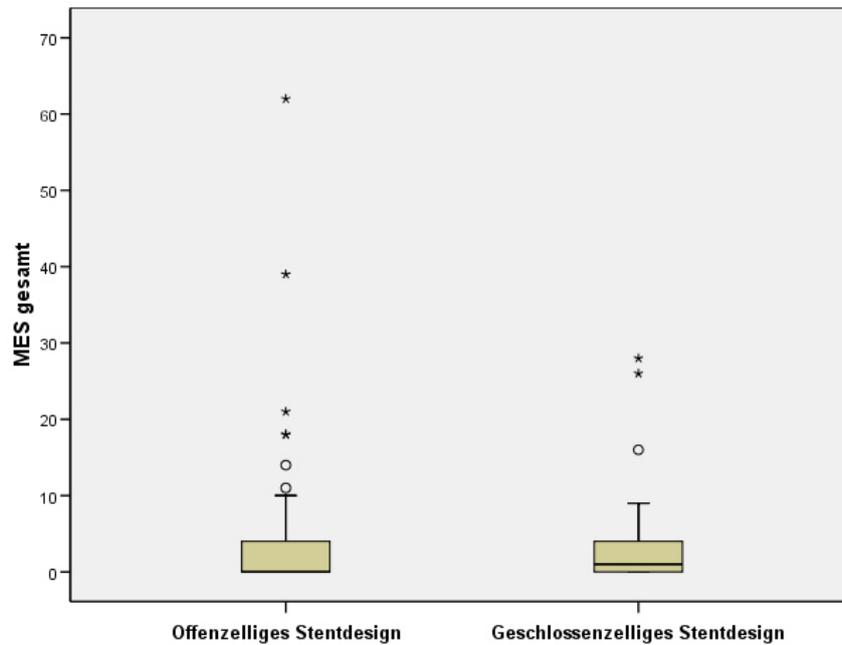


Abbildung 5.3: MES in Abhängigkeit vom Design des Stents

5.5 Stenosemorphologie und Stentdesign

Die Merkmale der Stenosemorphologie sind in Tabelle 5.6 dargestellt. Der Stenosegrad konnte im Patientendurchschnitt von 87,2% auf 4,2% gesenkt werden. Bei engmaschigen Stents fiel der Stenosegrad von 86,3% auf 3,4% während bei weitmaschigen Stents die Einengung der ACI von 87,8% auf 4,9% fiel. Der Mittelwert der Stenoselänge war mit 10,8 Millimetern in beiden Gruppen vergleichbar. Thrombus enthaltende Stenosen wurden in sechs Fällen mit einem engmaschigen und in lediglich zwei Fällen mit einem offenzelligen Stent versorgt. Die Therapie von kalzifizierten Stenosen erfolgte

häufiger mit einem offenzelligen Stent (86,5% vs. 70%). Bei der duplexsonographischen Bildgebung sowie in der Angiographie fiel bei acht symptomatischen Patienten ein Thrombus im direkten Bereich der Stenose auf. In allen acht Fällen konnte die Stentimplantation sicher und ohne neurologische oder kardiale Komplikationen durchgeführt werden.

Stenosemorphologie	Gesamt	GZ-Design	OZ-Design
Linke ACI N (%)	74 (54,5)	30 (50)	43 (58,1)
Stenoselänge in mm M \pm s	10,8 \pm 5,2	11,7 \pm 6,1	10,2 \pm 4,3
Stenosegrad in % M \pm s	87,2 \pm 9,4	86,3 \pm 9,4	87,8 \pm 9,4
Exzentrische Stenose N (%)	80 (59,7)	38 (63,3)	42 (56,8)
Ulzerierte Stenose N (%)	21 (15,7)	7 (11,7)	14 (18,9)
Thombosierte Stenose N (%)	8 (6)	6 (10)	2 (2,7)
Restenose postop. N (%)	15 (11,2)	8 (13,3)	7 (9,5)
Kalzifizierte Stenose N (%)	106 (79,1)	42 (70)	64 (86,5)

Tabelle 5.6: Stenosemorphologie

Bezüglich der verbleibenden Stenose nach Implantation des Stents, bestehen leichte Unterschiede (Tabelle 5.7). In der Mehrzahl der Fälle konnte die Stenose auf den nahezu normalen Gefäßkaliber aufgedehnt werden, bei 35,1% der Fälle lag die Reststenose zwischen 10% und 20% des normalen Lumens. Die geschlossenzelligen Stents schnitten in der Studie etwas besser ab, was womöglich auf eine etwas stärkere Radialkraft schließen lässt.

Reststenose	Gesamt	GZ-Design	OZ-Design
Reststenose in % M \pm s	4,2% \pm 6,2	3,4 \pm 5,7	4,9 \pm 6,4
Reststenose 0% N (%)	85 (63,4)	41 (68,3)	43 (58,1)
Reststenose 10% N (%)	38 (28,4)	14 (23,3)	24 (32,4)
Reststenose 20% N (%)	9 (6,7)	3 (5)	6 (8,1)

Tabelle 5.7: Grad der Reststenose nach Stentimplantation

Die Auswertung der Protektionssysteme und der Plaquelast je nach verwendetem Stentdesign zeigte, dass deutlich häufiger ein Filterwire System verwendet wurde. Es fällt zudem auf, dass bei der Verwendung eines offenzelligen Stents mehr Plaque im Filter nachweisbar war (Tabelle 5.8). Dies lässt

vermuten, dass die Protektionssysteme zuverlässig unabhängig vom Stenttyp funktionieren und nach Protektionssystementfernung kein wesentlicher Unterschied in der Embolisationsneigung der abgedeckten Läsion besteht.

Zerebrale Protektion	Gesamt	GZ-Design	OZ-Design
Nichts im Filter N (%)	83 (61,9)	35 (68,6)	48 (57,8)
Wenig im Filter N (%)	43 (32,1)	17 (28,3)	26 (35,1)
Viel im Filter N (%)	8 (6)	3 (5,9)	5 (6,8)
Prot.System Mo.Ma. N (%)	36 (26,9)	14 (23,3)	22 (29,7)

Tabelle 5.8: Plaque-Material im Filter/Aspirat nach CAS in Abhängigkeit des Stent-Designs

Im Nachverfolgungszeitraum welcher sich über 2 Jahre erstreckte, konnte bezogen auf das Stentdesign kein offensichtlicher Unterschied festgestellt werden (Tabelle 5.9)

Neurologie	Gesamt	GZ-Design	OZ-Design
TIA periprozedural N (%)	9 (6,7)	4 (6,7)	5 (6,8)
Schlaganfall nach Eingriff N (%)	2 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,4)
Verlauf 10 Tage N (%)	0	0	0
Verlauf 24 Monate N (%)	0	0	0

Tabelle 5.9: Neurologische Komplikationen in Abhängigkeit vom Stentdesign

Kapitel 6

Diskussion

Die Anzahl der endovaskulär versorgten Karotisstenosen hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Dieser Trend ist hauptsächlich auf große Register mit guten Ergebnissen zurück zu führen [4, 12, 59]. Die *CREST-Studie* konnte mit 4-jähriger Nachverfolgungszeit nachweisen, dass Schlaganfälle, Herzinfarkte und Tode bei operativer und interventioneller Therapie der Stenose etwa gleich oft eintreten. In der Zeit nach dem Eingriff treten beim Stenting mehr leichte Schlaganfälle auf und nach der Operation mehr Herzinfarkte. Jüngere Patienten (<70 Jahre) profitieren mehr von einer Stentimplantation, während Ältere eher eine operativen Sanierung erhalten sollten [59]. Neurologische Komplikationen treten nicht nur während der Stentimplantation der Arteria carotis interna auf, sondern auch in der frühen postinterventionellen Zeitphase.

Die diffusionsgewichtete Kernspintomographie konnte in der Vergangenheit zeigen, dass cerebrale Infarkte durch das Stenting entstehen können [61]. Wann die Ischämien zwischen den beiden Kernspintomographien, vor und nach der Behandlung, eintraten und ob diese durch Festkörper oder Gasembolien entstehen war unklar. Unsere Untersuchung versuchte daher für den Zeitraum nach der Intervention Patienten zu identifizieren, welche ein besonders hohes Risiko für Embolisation aus dem Stentabschnitt haben. Bei der operativen Endarteriektomie konnten mehrere Studien zeigen, dass mikroembolische Signale nach dem Eingriff im Zusammenhang mit neurologischen

Komplikationen stehen [30, 34, 35]. Der Zusammenhang zwischen MES und neurologischen Ereignissen nach Karotis-Stenting konnte in einem größeren Register mit 263 Fällen bereits bewiesen werden [55]. Bisher wurden nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen veröffentlicht, welche MES nach Karotisstenting untersucht haben [29].

In unserer Studie traten lediglich zwei kleine Schlaganfälle „minor strokes“ während der periinterventionellen Phase bei Patienten auf, in den nachfolgenden 24 Monaten wurden keine zusätzlichen neurologischen Ereignisse festgestellt. Bei beiden Schlaganfallpatienten traten während des Monitorings Mikroembolien auf, die Anzahl der MES unterschied sich jedoch nicht wesentlich vom restlichen Kollektiv ohne klinisch auffällig gewordene neurologische Defizite. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von *Jäger et al.* und Anderen, welche mittels MRT nachweisen konnten, dass direkt nach dem Karotisstenting sehr oft klinisch stumme Mikroinfarkte nachweisbar sind, aber nur ein Bruchteil davon klinisch zu Tage tritt [25, 26]. Die geringe Rate an neurologischen Komplikationen führen wir auf die konsequente Anwendung von zerebralen Protektionssystemen, der Auswahl von Patienten mit geeigneter Anatomie und die Erfahrung der Interventionalisten zurück. Die geringe neurologische Komplikationsrate macht es in dieser Studie schwer, eine Korrelation zwischen MES und neurologischem Ergebnis zu dokumentieren - sofern eine vorhanden wäre.

Nachbeobachtungen zeigten nach 6, 12 und 24 Monaten keine relevante Restenosen oder neurologische Ereignisse. Alle Patienten wurden duplexsonographisch im weiteren Verlauf regelmäßig halbjährlich kontrolliert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von *Censori et al.*, welche im Langzeitverlauf keine erhöhte Anzahl von MES in ähnlichen Zeitabständen verzeichneten [23].

Im Vergleich mit größeren Studienkollektiven, beispielsweise der *EVA-3S*-Studie und der *SPACE*-Studie, fällt die sehr niedrige neurologische Komplikationsrate auf [65, 69]. Ursächlich hierfür ist entweder die geringe Anzahl der Studienteilnehmer oder die Erfahrung der Interventionalisten wie auch *Mas et al.* es im Vergleich mit anderen Studien bereits vermutet haben [65]. Verschiedene Gesellschaften haben dementsprechend bereits Mindestanforderungen für die interventionelle Therapie der Carotisstenose aufgestellt

[67, 68]. Wenn man die Daten unserer Studie mit den Ergebnissen chirurgischer Studien vergleicht, so fällt auf, dass die Frequenz der Embolien in der ersten Stunde nach dem Eingriff ähnlich abfällt [17, 37]. In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen Karotisstenosen mit und ohne angiographisch dargestellten thrombotischen Anteilen bezogen auf die MES Zahl. Dies lässt vermuten, dass das Plaquematerial durch den implantierten Stent und durch die nachträgliche Dilatation der Stenose mit einem Stent gut fixiert ist. Beim Vergleich unserer Daten mit Studien zur Operation der Carotisstenose zeigen sich vergleichbare MES Zahlen. In diesen Studien traten jedoch auch ausgedehnte Schlaganfälle auf welche wir nicht verzeichneten. Möglicherweise hängt dies mit einer zu geringen Fallzahl unserer Studie zusammen.

6.1 Stenttypen

In manchen Studien konnte nachgewiesen werden, dass 2/3 aller neurologischen Auffälligkeiten in das Zeitfenster nach dem Stenting fallen [1, 15, 28]. Eventuell sind Mikrothromben, welche sich nach dem Eingriff im implantierten Stent entwickeln eine Emboliequelle. Möglicherweise wird Stenosematerial durch die Stentgitter abgeschert und embolisiert. *Bosiers et al.* zeigten, dass neurologische Komplikationen vom Stentdesign abhängig sein können und seltener bei geschlossenzelligen Stents auftreten [15]. In unserer Studie wurden ebenfalls zwei unterschiedlich klassifizierte Stentdesigns verwendet. Die Trennlinie zwischen offenzelligem Design und geschlossenzelligem Design haben wir wie in der Studie von *Bosiers et al.* bei 5 mm^2 gezogen. Bei den Ergebnissen unserer Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Anzahl der MES bezogen auf das Stentdesign. Dies unterstützt nicht die von *Bosiers et al.* aufgestellte These. Das Plaquematerial wird, wie unsere Daten zeigen, durch die engeren Maschen des Stents nicht signifikant besser durch den Stent vor Ort fixiert.

Unseren Daten widersprechend erbrachte eine retrospektive Datenanalyse von 3179 konsekutiven Patienten mit Carotisstenting, dass symptomatische Patienten mehr neurologische Auffälligkeiten zeigten, je größer die Maschen-

weite der Stents war [15]. Eine weitere, jüngere Studie mit 1684 Carotisstenting Patienten konnte zeigen, dass das Ergebnis, bezogen auf Mortalität, neurologische Komplikationen und Schlaganfall nicht vom Stenttyp (geschlossenzellig oder offenzelliges Design) abhing [58]. Dies korreliert mit unseren Befunden. *Timaran et al.* konnten bei 40 Patienten ebenfalls keinen Unterschied im Vergleich verschiedener Stentdesigns zeigen [80].

6.2 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Die von uns durchgeführte Studie ergab des Weiteren, dass Patienten mit bestehender dualer Plättchenhemmung eine signifikant niedrigere Anzahl von MES hatten. Hatten die Patienten erst direkt vor dem Eingriff die „loading dose“ von 300mg Clopidogrel zusätzlich zur bestehenden ASS 100mg Medikation bekommen, so lag die Anzahl der MES signifikant höher. Die vorbestehende duale Thrombozytenaggregationshemmung stellte sich als einziger unabhängiger Prediktor in der bivariaten und der multivariaten Regressionsanalyse für eine erniedrigte MES Rate heraus ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten von operativen Endarteriektomie-Studien welche zeigen konnte, dass Blutplättchen hemmende Medikamente einen Einfluss auf die frühe postoperative MES Anzahl haben [18, 22, 32, 41]. Die Vorteile einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung zur Reduktion von neurologischen Komplikationen beim Karotisstenting konnten schon in anderen Publikationen gezeigt werden [51, 52]. Die Schlussfolgerung aus diesen Erkenntnissen ist, dass durch die Intervention eine Blutplättchenaktivierung in Gang kommt, welcher durch die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung entgegengewirkt werden kann.

Dass die Gruppe der Patienten mit Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel im Katheterlabor mehr MES zeigten, liegt wahrscheinlich am kurzen Zeitfenster zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Beginn des Eingriffs. Die volle Wirkung von 300mg Clopidogrel wird frühestens nach 2 Stunden erreicht [53]. Da das Karotisstenting oft nach 45-60min beendet war, und sich das Monitoring für 60min direkt danach anschloss, konnte die volle Wirk-

samkeit von Clopidogrel durch die Aufsättigungsdosis häufig nicht erreicht werden.

Es ist mittlerweile durch Studien belegt, dass ein nicht geringer Anteil von Menschen unzureichend („low-responder“) oder gar nicht („non-responder“) auf die Gabe von Clopidogrel und ASS anspricht [38, 54]. Zur Untermauerung unserer Daten wäre es nötig gewesen die Reaktion der Thrombozyten bei jedem Patienten bezüglich der Plättchenhemmung zu untersuchen um somit „low-responder“ und „non-responder“ zu erkennen und um alternative Thrombozytenaggregationspräparate einsetzen zu können, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht am Markt vorhanden waren (Prasugrel, Ticagrelor, uvm.).

Das Auftreten von neurologischen Komplikationen beim Karotisstenting könnte also durch eine frühzeitige adäquate Thrombozytenaggregationshemmung positiv beeinflusst werden, wie *David et al.* es für die Karotisoperation zeigen konnten [18]. Das TCD Monitoring von MES bei symptomatischen Patienten könnte ferner dazu genutzt werden bei höheren MES Zahlen die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregation laborchemisch zu prüfen, um das Gesamtergebnis durch Anpassung der Medikamentendosis positiv zu beeinflussen. Diesen Vorschlag hat schon *Goertler* im Zusammenhang mit Schlaganfällen gemacht [21].

Dass die duale Thrombozytenaggregationshemmung beim Stenting asymptomatischer Karotisstenosen einer Monotherapie mit ASS überlegen und sie auf Grund dessen vorzuziehen ist, zeigte die *CARESS - Studie* [19]. Wie wichtig eine adäquate Plättchenhemmung im Rahmen der Angioplastie (mit oder ohne Stentimplantation) ist, stellte *Kaposzta* dar, der bei 16 Patienten im doppelblinden Placebovergleich mit Hilfe der Thrombozytenaggregation hemmenden Substanz S-Nitrosogluathion, eine sehr effektive Abnahme der postinterventionellen MES Rate erreichte [27]. In den ersten drei Stunden nach Beginn der Therapie kam es zu einer 95% Abnahme der MES in der S-Nitrosogluathion-Gruppe, nach sechs Stunden waren in der S-Nitrosogluathion Gruppe keine MES mehr zu verzeichnen, während im Vergleich zur Placebogruppe ohne zusätzliche thrombozytenaggregationshemmende Medikation bei fast allen Zeitpunkten signifikant mehr MES auftra-

ten. *Wong et al.* konnten in einem konservativen Behandlungsansatz zeigen, dass auch ohne Eingriff die duale Thrombozytenaggregationshemmung einer Monotherapie mit ASS überlegen war [84].

Derzeit umfassen die Behandlungsrichtlinien die Gabe von ASS 100mg und 300-600mg Clopidogrel für das Karotisstenting vor dem Eingriff [60]. Dem entsprechen unsere Daten, die in der Einnahme dieser Medikamente mindestens 24h vor dem Eingriff einen Nutzen erkennen lassen. Die Anwendung der Thrombozytenaggregationshemmung im Rahmen des Eingriffes war in unserer Studie initial empirisch aus den bestehenden Empfehlungen aus der Kardiologie abgeleitet worden. Die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmung könnte außerdem zusätzlich laborchemisch, oder mittels TCD überprüft werden. Der Nutzen einer solchen Maßnahme müsste in einer großen randomisierten Studie überprüft werden, da unser Patientenkollektiv zu klein war und die Thrombozytenaggregation nicht Hauptgegenstand unserer Untersuchung war.

6.3 Klinische Faktoren

In der übergreifenden Untersuchung aller analysierten Faktoren (klinische, duplexsonographische und angiographische Merkmale) korrelierten zwei Variablen mit erhöhten MES Anzahlen: symptomatische Läsionen und Gesamtcholesterin. Die Zusammenhänge sollten insgesamt kritisch bewertet werden, da sie lediglich in der bivariaten Analyse eine schwache Korrelation zeigten, für sich allein genommen war in der logistischen Regressionsanalyse keiner der Parameter ein unabhängiger Prediktor für eine hohe MES Anzahl.

6.3.1 Symptomatische Stenosen

Bei symptomatischen Karotisstenosen sind die stenosierenden Plaques öfters ulceriert und partiell thrombosiert [42]. Dies trägt zu einer generell erhöhten Thrombogenität der Stenose bei, welche während des Stentings als auch im postinterventionellen Zeitabschnitt zu einem erhöhten Embolisationsrisiko führt. Verschieden Studien, unter anderem die *NASCET*-Studie zeigen,

dass symptomatische Karotisstenosen ein höheres Risiko für neurologische Komplikationen bei der Endarteriektomie aufweisen [39, 43, 44]. Betrachtet man unsere Daten bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten im Vergleich mit weiteren interventionellen Studien, so korrelieren unsere MES Befunde hinsichtlich der Feststellung, dass symptomatische Stenosen in diesen Studien ein höheres Risiko für neurologische Komplikationen während und nach dem Karotisstenting hatten [45, 46].

6.3.2 Gesamtcholesterin

In der Literatur finden sich bisher keine Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Gesamtcholesterin und dem vermehrten Auftreten von MES. Es findet sich jedoch eine retrospektive Studie mit 111 Patienten mit laborchemischen Gesamtcholesterinwerten im Normbereich als Prediktor für eine erhöhte Anzahl von neurologischen Ereignissen beim Karotisstenting [46]. Dass diese Ergebnisse mit unseren Messungen nicht korrelieren, mag möglicherweise an der kleineren Patientenanzahl und dem retrospektiven Studiendesign liegen. Unsere Ergebnisse korrelieren mit einer starken randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die Hypercholesterinämie als unabhängigen Prediktor für eine erhöhte Anzahl von Schlaganfällen feststellte. Die gleiche Studie zeigt, dass die medikamentöse Gesamtcholesterinsenkung das Schlaganfallsrisiko um 30% senken kann [47].

6.4 Limitationen der Studie

Aufgrund der geringen zu erwartenden Anzahl von Schlaganfällen, müssten wesentlich höhere Patientenzahlen untersucht werden, um eine Korrelation zwischen MES Befund und neurologischen Ereignissen in der postinterventionellen Phase darzustellen. Da in unserer Studie nur zwei Schlaganfälle auftraten, konnte eine Korrelation von hoher MES Anzahl und dem Auftreten von Schlaganfällen statistisch nicht bestätigt werden. Somit ist die klinische Relevanz eines TCD Monitorings zur Vorhersage von Schlaganfällen in der postinterventionellen Phase nicht abschließend geklärt. Durch die fehlende

Randomisierung des Stenttyps konnte der behandelnde Arzt geneigt sein, in schwer kalzifizierten Stenosen eher einen engmaschigen Stent zu verwenden, ebenso konnte er in schwer torquierten Gefäßverläufen keinen steifen, gefäßbegradigenden Stent einsetzen. Dies mag das Gesamtergebnis möglicherweise beeinflusst haben, so dass keine sichere Aussage gemacht werden kann, ob geschlossenzellige oder offenzellige Stents besser geeignet sind Plaque zurück zu halten. Gleiches gilt für die Auswertung der Gruppenunterschiede bezüglich des Zeitpunktes der Thrombozytenaggregationshemmung. Die Einnahme wurde nicht durch eine verblindete Untersuchung randomisiert. Dennoch glauben wir, dass mit der transkraniellen Duplexsonographie in unserer Studie echte Mikroembolien gemessen wurden, da deren Anzahl mit anerkannten Risikofaktoren für atheroembolische Ereignisse korrelierte und somit die Methode zur Detektion von Risikokonstellationen von bei Patienten mit geplantem Karotisstenting geeignet ist.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades:

Dr. med.

Titel: Nachweis von Mikroemboliesignalen mittels transkraniellem Dopplerultraschall nach Stentimplantation der Arteria carotis interna

eingereicht von: Christof Martin Zerweck

angefertigt an der: Universität Leipzig, Park-Krankenhaus Leipzig

betreut von: Prof. Dr. med. D. Scheinert und PD. Dr. med. A. Schmidt, Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Eingereicht: Februar 2015

Mikroembolische Signale konnten mittels TCD postinterventionell in unserer Studie erfasst werden. Die Anzahl der MES gleicht dabei Befunden, die nach operativer Versorgung erhoben wurden. Es traten nicht mehr MES auf, als in Studien mit Karotisoperation bereits nachgewiesen werden konnte. Sie traten zu Beginn der Messung häufiger auf als zu Ende, was bei der operativen Sanierung bereits bekannt ist. Postinterventionelle MES konnten am häufigsten

bei symptomatischen Läsionen und in Patienten mit Hypercholesterinämie festgestellt werden. Das Stentdesign hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der gemessenen MES. Die Monotherapie mit ASS und das Vorhandensein einer symptomatischen Läsion waren unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte cerebrale Embolisationsrate. Die transkraniale Ultraschallmessung der MES Rate könnte eine brauchbare Methode sein um mögliche Risikofaktoren für neurologische Komplikationen in der Postinterventionsphase nach Stenting der Arteria carotis interna zu entdecken. Sie hat das Potential die Sicherheit der Stentingprozedur der Arteria carotis interna zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- [1] Sztriha LK, Vörös E, Sas K, Szentgyörgyi R, Pöcsik A, Barzó P, Makkai A, Szölöcs A, Elek P, Rudas L, Vécsei L. Favorable early outcome of carotid artery stenting without protection devices. *Stroke*. 2004;35(12):2862-6.
- [2] Hayes PD, Box H, Tull S, Bell PRF, Goodall A, Naylor AR. Patients' thromboembolic potential after carotid endarterectomy is related to the platelets' sensitivity to adenosine diphosphate. *J. Vasc. Surg.* 2003;38:1226-1231.
- [3] Payne DA, Jones CL, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, Goodall AH, Naylor AR. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation*. 2004;109:1476-1481.
- [4] Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A, Fairman R, Walker, G, Verta P, Popma J, Virmani R, Cohen D, for the ARChER Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: The ARChER results. *J. Vasc. Surg.* 2006;44:258-69.
- [5] Marks M. Stent Placement for Arterial and Venous Cerebrovascular Disease: Preliminary Experience. *Radiology*. 1994;191:441-446.
- [6] Van Der Heyden J, Van Werkum J, Hackeng CM, Kelder JC, Breet NJ, Deneer VH, Ackerstaff RG, Tromp SC, De Vries JP, Vos JA, Suttorp MJ, Elsenberg EH, Van Neerven D, Schonewille WJ, Wolters F,

- Ten Berg JM. High versus standard clopidogrel loading in patients undergoing carotid artery stenting prior to cardiac surgery to assess the number of microemboli detected with transcranial Doppler: results of the randomized IMPACT trial. *J. Cardiovasc. Surg.* 2013;54(3):337-47.
- [7] The Salt Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet.* 1991;338:1345-9.
- [8] Dutch TIA Trial Study Group. A Comparison of Two Doses of Aspirin (30 mg vs. 283 mg a Day) in Patients after a Transient Ischemic Attack or Minor Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:1261-1266.
- [9] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-1339.
- [10] European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe carotid stenosis and with mild carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
- [11] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308:81-106.
- [12] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2004.7;351(15):1493-501.
- [13] Mahoney EM, Greenberg D, Lavelle TA, Natarajan A, Berezin R, Ishak KJ, Caro JJ, Yadav JS, Gray WA, Wholey MH, Cohen DJ. Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients

at increased surgical risk: results from the SAPPHIRE trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011.1;77(4):463-72.

- [14] Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Hrsg. Vorstand der Dt.Ges.f. Gefäßchirurgie. Deutscher Ärzteverlag, Köln 1998. <http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/004-002.htm>
- [15] Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C. Does Free cell Area Influence the Outcome in carotid Artery Stenting? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007;33:135-141.
- [16] Gimenez-Arnau A, Riambau V, Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Metal-induced generalizet pruriginous dermatitis and endovascular surgery. *Contact Dermatitis.* 2000;43(1):35-40.
- [17] Jacinda L. Stork, BAppSci(Hons); Christopher R. Levi, MBBS; Brian R. Chambers, MD; Anne L. Abbott, MBBS; Geoffrey A. Donnan, MD. Possible Determinants of Early Microembolism After Carotid Endarterectomy. *Stroke.* 2002;33:2082-2085.
- [18] Payne DA, Jones C, Hayes P, Thompson M, London N, Bell P, Goodall A, Naylor A. Beneficial Effects of Clopidogrel Combined With Aspirin in Reducin Cerebral Emboli in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Circulation.* 2004;109:1476-1481.
- [19] Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein B. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel an Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection; The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation.* 2005;111:2233-2240.
- [20] de Borst DG, Hilgecoord A, de Vries J, van der Mee M, Moll F, van de Pavoordt H, Ackerstaff R. Influence of Antiplatelet Therapy on Cerebral Micro-Emboli after Carotid Endarterectomy using Postoperative

- Transcranial Doppler Monitoring. *Eur. J. Endovasc. Surg.* 2007;34:135-142.
- [21] Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch CW. Rapid Decline of Cerebral Microemboli of Arterial Origin After Intravenous Acetylsalicylic Acid. *Stroke.* 1999;30:66-69.
- [22] Molloy J, Martin JF, Baskerville PA, Fraser S, Markus HS. S-Nitrosoglutathione Reduces the Rate of Embolization in Humans. *Circulation.* 1998;98:1372-1375.
- [23] Censori B, Camerlingo M, Casto L, Partziguian T, Caverni L, Bonaldi G, Mamoli A. Carotid stents are not a source of microemboli late after deployment. *Acta. Neurol. Scand.* 2000;102:27-30.
- [24] Macdonald S. Influence of Antiplatelet Therapy on Cerebral Microemboli After Carotid Endarterectomy Using Postoperative Transcranial Doppler Monitoring. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007;34:143-144.
- [25] Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, van Sambeek M, Veenland JF, Koudstaal PJ, van Dijk LC, van der Lugt A. Cerebral Ischemia After Carotid Intervention. *J. Endovasc. Ther.* 2004;11:251-257.
- [26] Jaeger HJ, Mathias KD, Hauth E; Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann A. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR-Imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am. J. Neuroradiol.* 2002;23:200-207.
- [27] Kaposzta Z, Clifton A, Molly J, Martin JF, Markus HS. S-Nitrosoglutathione reduces asymptomatic embolization after carotid angioplasty. *Circulation.* 2002;106:3057-3062.
- [28] Reimers B, Sievert H, Schuler GC, Tübler T, Diederich K, Schmidt A, Rubino P, Mudra H, Dudek D, Coppi G, Schofer J, Cremonesi A, Haufe M, Resta M, Klauss V, Benassi A, Di Mario C, Favero L, Scheinert D, Salemme L, Biamino G. Proximal endovascular flow blockage

- for cerebral protection during carotid artery stenting: results from a prospective multicenter registry. *J. Endovasc. Ther.* 2005;12(2):156-65.
- [29] Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke.* 1994;25:2403-2406.
- [30] Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain.* 1997;120:621-629.
- [31] Merrill P, Spencer MD. Transcranial doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke.* 1997;28:685-691.
- [32] Stork JL, Levi CR, Chambers BR, Abbott AN, Donnan GA. Possible determinants of early microembolism after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2002;33:2082-2085.
- [33] Cremonesi A, Setacci C, Manetti R, de Donato G, Setacci F Balestra G. Carotid angioplasty and stenting: lesion related treatment strategies. *Euro. Intervention.* 2005;1:289-295.
- [34] Laman M, Wieneke GH, van Duijn H, van Huffelen AC. High embolic rate early after carotid endarterectomy is associated with early cerebrovascular complications, especially in women. *J. Vasc. Surg.* 2002;36:278-284.
- [35] Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR. Cerebral microembolism and ischemia changes associated with carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 1998;27:1024-1031.
- [36] Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke.* 1998;29:725-729.

- [37] Van der Schaaf IC, Horn J, Moll FL, Ackerstaff RG; Antonius Carotid Endarterectomy Angioplasty and Stenting Study Group. Transcranial Doppler monitoring after carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 2005;19:19-24.
- [38] Lewis DR, Wong S, Morel-Kopp MC, Ward CM. Point of care testing aspirin resistance in patients with vascular disease. *Br. J. Surg.* 2004;91:1077-1088.
- [39] North American Symptomatic carotid Endarterectomy trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:445-453.
- [40] Hart JP, Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Do device characteristics impact outcomes in carotid stenting? *J. Vasc. Surg.* 2006;44:725-730.
- [41] Levi CR, Stork JL, Chambers BR, Abbott AL, Cameron HM, Peeters A, Royle JP, Roberts AK, Fell G, Hoare MC, Chan ATW, Donnan GA. Dextran reduces embolic signals after carotid endarterectomy. *Ann. Neurol.* 2001;50:544-547.
- [42] Fisher M, Blumenfeld AM, Smith TW. The importance of carotid artery plaque disruption and hemorrhage. *Arch. Neurol.* 1987;44:1086-1089.
- [43] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-1428.
- [44] Golledge J, Cuming R, Beattie DK, Davies AH, Greenhalgh RM. Influence of patient-related variables in the outcome of carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 1996;24:120-126.
- [45] Ackerstaff RG, Suttorp MJ, van den Berg JC, Overtom TT, Vos JA, Bal ET, Zanen P; Antonius Carotid Endarterectomy, Angioplasty, and

- Stenting Study Group. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J. Vasc. Surg.* 2005;41(4):618-24.
- [46] Qureshi AI, Luft AR, Janardhan V, Suri FK, Sharma M, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins N. Identification of patients at risk for periprocedural neurological deficits associated with carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2000;31:376-382.
- [47] Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke.* 1997;28:946-950.
- [48] Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology.* 2006;67:224-228.
- [49] Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am. J. Kidney. Dis.* 2004;44:198-206.
- [50] Khella S, Bleicher MB. Stroke and its prevention in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2:1343-1351.
- [51] Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006;29:519-521.
- [52] Mc Kevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005;29:522-527.
- [53] Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, Wong GB, Cannon CP, Teirstein PS. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel

- loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am. J. Cardiol.* 2006;(1)98(5):681-4.
- [54] Mani H, Lindhoff-Last E. Resistance to acetylsalicylic acid and clopidogrel: Current status. *Haemostaseologie.* 2006;26(3):229-38.
- [55] Antonius Carotid Endarterectomy, Angioplasty, and Stenting Study Group. Transcranial Doppler monitoring in angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. *J. Endovasc. Ther.* 2003;10:702-710.
- [56] Eckstein H, Heider P, Wolf O, Hanke M. Gefäßchirurgie in J.R. Siewert Chirurgie. Heidelberg, 2006, 8.Aufl.,440-448.
- [57] Hart JP, Bosiers M, Deloose K, Uflacker R, Schönholz CJ. Impact of stent design on the outcome of intervention for carotid bifurcation stenosis. *J. Cardiovasc. Surg.* 2010;51(6):799-806.
- [58] Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stocky L, Mair J, Macdonald S, Karnel F, Huber K, Minar E. Does carotid stent cell design matter? *Stroke.* 2008;39(3):905-9.
- [59] Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):11-23.
- [60] ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on carotid stenting. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Me-

- dicine and Biology; Society for Interventional Radiology. *Vasc. Med.* 2007;12(1):35-83.
- [61] Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S, Bräunlich S, Olenburger T, Biamino G, Schuler G, Scheinert D. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(10):1966-9.
- [62] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Essen. 2008
- [63] Devuyst G, Darbellay G, Vesin J, Kemeny V, Ritter M, Droste DW, Molina C, Serena J, Sztajzel R, Ruchat P, Lucchesi C, Dietler G, Ringelstein EB, Despland PA, Bogousslavsky J. Automatic Classification of HITS into Artifacts or Solid or Gaseous Emboli by a Wavelet Representation Combined With Dual-Gate TCD. *Stroke.* 2001;32:2803-2809.
- [64] Baumgartner RW. Transcranial color-coded duplex sonography. *J. Neurol.* 1999;246:637-647.
- [65] Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:1660-71.
- [66] Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, Fraedrich G, Mali WP, Zeumer H, Brown MM, Mas JL, Ringleb PA. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2010;376(9746):1062-73.
- [67] Connors JJ 3rd, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, Hadley MN, Wojak JC, Koroshetz WJ, Heros RC, Strother CM, Duck-

wiler GR, Durham JD, Tomsick TO, Rosenwasser RH, McDougall CG, Haughton VM, Derdeyn CP, Wechsler LR, Hudgins PA, Alberts MJ, Raabe RD, Gomez CR, Cawley CM 3rd, Krol KL, Futrell N, Hauser RA, Frank JI. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *Neurology*. 2005;64(2):190-8.

- [68] Creager MA, Goldstone J, Hirshfeld JW Jr, Kazmers A, Kent KC, Lorell BH, Olin JW, Rainer Pauly R, Rosenfield K, Roubin GS, Sicard GA, White CJ, Creager MA, Winters WL Jr, Hirshfeld JW Jr, Lorell BH, Merli G, Rodgers GP, Tracy CM, Weitz HH; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physician Task Force on Clinical Competence. ACC/ACP/SCAI/SVMB/SVS clinical competence statement on vascular medicine and catheter-based peripheral vascular interventions: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physician Task Force on Clinical Competence. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;44(4):941-57.
- [69] Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stिंगele R, Zeumer H, Hacke W; SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
- [70] International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo

- TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97.
- [71] Markus H. Monitoring embolism in real time. *Circulation*. 2000;102(8):826-8.
- [72] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med*. 1998;339(20):1415-25.
- [73] Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation*. 2001;104(17):1999-2002.
- [74] Eicke BM, Barth V, Kukowski B, Werner G, Paulus W. Cardiac microembolism: prevalence and clinical outcome. *J. Neurol. Sci*. 1996;136(1-2):143-7.
- [75] Zhang WW, Harris LM, Dryjski ML. Should conventional angiography be the gold standard for carotid stenosis? *J. Endovasc. Ther*. 2006;13(6):723-8.
- [76] Walker M, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, Chambless LE, Moore WS, Robertson JT, Young B, Howard VJ, Purvis S, Vernon DD, Needham K, Beck P, Celani VJ, Sauerbeck L, von Rajcs JA, Atkins D. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421-1428.
- [77] Eckstein H, Kühnl A, Berkefeld J, Diel R, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M. S3-Leitlinie der AWMF

zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von extracraniellen Carotissenosen 2012. AWMF-Register Nr. 004/028.

- [78] Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-1502.
- [79] Liapis CD, Sir Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009;37,1-19.
- [80] Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Ilarraza A, Modrall JG, Claggett GP. Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J. Vasc. Surg.* 2011;54(5):1310-1316.
- [81] Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx J, Mair J, Macdonald S, Karnel F, Huber K, Minar E. Does Carotid Stent Cell Design Matter? *Stroke*. 2008;39:905-909.
- [82] Grunwald IQ, Reith W, Karp K, Papanagiotou P, Sievert H, Walter S, Kühn AL, Fassbender K, Krick C. Comparison of stent free cell area and cerebral lesions after unprotected carotid artery stent placement. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012;43(1):10-4.
- [83] Almekhlafi MA, Demchuk AM, Mishra S, Bal S, Menon BK, Wiebe S, Clement FM, Wong JH, Hill MD, Goyal M. Malignant emboli on transcranial Doppler during carotid stenting predict postprocedure diffusion-weighted imaging lesions. *Stroke*. 2013;44(5):1317-22.
- [84] Wong KS, Chen C, Fu j, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan HS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus

- HS. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR-Study): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet. Neurol.* 2010;9:489-497.
- [85] Sturmvoll M, Bechmann I, Meixensberger J, Jakstat H, Wiedemann P. Referat Akademische Angelegenheiten Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, auf der Grundlage des § 40 Abs. 2 des Gesetzes über die Hochschulen im Freistaat Sachsen (SächsHSG) vom 10. Dezember 2008. Universität Leipzig, Medizinische Fakultät Juni 2010.
- [86] Sultan Qaboos University, P.O. Box 50 Muscat 123, Sultanat von Oman.
- [87] Schmidt A. Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Interventionelle Angiologie, Philipp-Rosenthal-Strasse 27C, Haus P, 04103 Leipzig, Deutschland.
- [88] Boston Scientific. One Boston Scientific Place; Natick, MA 01760-1537, USA.
- [89] Zerweck C. Südring 15, 79189 Bad Krozingen, Deutschland.
- [90] Abbott Vascular Laboratories. 100 Abbott Park Road, Abbott Park; Illinois 60064-3500, USA.
- [91] Gefäßzentrum Bochum. Rechener Str. 4-6, 44791 Bochum, Deutschland
- [92] Lee MS, Park SJ, Kandzari DE. Saphenous Vein Graft Intervention. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2011;4:831-843.
- [93] Invatec S.p.a. Via Martiri della Libertà 7, 25030 Roncadelle, Italy.
- [94] Compumedics Germany GmbH. Josef-Schüttler-Straße 2, 78224 Singen, Deutschland.

Tabellenverzeichnis

5.1	Demographische und klinische Daten der Patienten Gruppe 1 vs. Gruppe 2	38
5.2	Stenosecharakteristik Gruppe 1 vs. Gruppe 2	39
5.3	Eingriffsdaten und Verlauf Gruppe 1 vs. Gruppe 2	39
5.4	Binäre logistische Regressionsanalyse zu Prädiktoren für postinterventionelle MES; (Koeff.=Koeffizient; Cox- Snell $R^2 = 0,195$. Hosmer-Lemeshow test for goodness- of-fit $p = 0,824$)	41
5.5	MES in Abhängigkeit des Stenttyps	41
5.6	Stenosemorphologie	43
5.7	Grad der Reststenose nach Stentimplantation	43
5.8	Plaque-Material im Filter/Aspirat nach CAS in Abhän- gigkeit des Stent-Designs	44
5.9	Neurologische Komplikationen in Abhängigkeit vom Stentdesign	44

Abbildungsverzeichnis

3.1	Stenose der Arteria carotis interna und -externa [87] . . .	11
3.2	Carotid Wallstent und Filter Wire EZ [88]	16
4.1	Berechnung des Stenosegrades nach NASCET [89] . . .	20
4.2	Carotid Wallstent[88]	25
4.3	Nex Stent[88]	26
4.4	Precise Nitinol Stent [91]	26
4.5	Acculink Stent [90]	27
4.6	Filter Wire EZ [92]	29
4.7	MO.MA. System, distaler Ballon in ACE, proximaler Ballon in ACC [93]	29
4.8	Transcraniales Dopplersonographiegerät Multidop X, DWL [94]	31
4.9	Transcraniale Dopplersonographie in der Arteria cerebri media [86]	32
4.10	Transcraniale Dopplersonographie am Patienten mit Messsonde [89]	33
4.11	Darstellung eines typischen HITS [89]	34
5.1	Abfall der Gesamtanzahl von MES in 1h	37
5.2	Einfluss von Clopidogrel auf MES Anzahl	40

5.3 MES in Abhängigkeit vom Design des Stents 42

Anhang A

Erklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren [85].

.....
Datum

.....
Unterschrift

Anhang B

Lebenslauf

Schulbildung

- 1986 - 1990 Grundschule Steisslingen
- 1990 - 1997 Friedrich-Hecker-Gymnasium, Radolfzell
- 1997 - 2000 Agrarwissenschaftliches Gymnasium, Radolfzell
- Bildungsabschluss Abitur

Hochschulbildung

- 10/2001 - 12/2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
- 09/2003 Physikum
- 12/2007 Hochschulabschluss durch ärztliche Approbation

Klinische Tätigkeiten

- 08/2000 - 07/2001 Zivildienst im Operationsbereich am Krankenhaus Radolfzell
- 03/2004 Famulatur in Allgemein-, Gefäß- und Unfallchirurgie, Dr. med. G. Fuchs, Kreiskrankenhaus Rottweil

- 07/2004 Famulatur in Allgemeinmedizin, Dr. med. F. Grüninger, Hausärztliche Praxis, Steisslingen
- 07/2005 Famulatur in Traditioneller Chinesischer Medizin, WHO Training Center for TCM, Beijing, China
- 03/2006 Famulatur an der Klinik für Innerer Medizin - Angiologie, PD. Dr. med. D. Scheinert, Parkkrankenhaus Leipzig
- 08/2006 - 10/2006 Praktisches Jahr an der Klinik für Kardiologie, Prof. Dr. med. G. Schuler, Herzzentrum Leipzig
- 10/2006 - 12/2006 Praktisches Jahr an der Klinik für Innere Medizin - Angiologie, PD. Dr. med. D. Scheinert, Parkkrankenhaus Leipzig
- 12/2006 - 01/2007 Praktisches Jahr an der Klinik für Thoraxchirurgie, Dr. med. M. Klenske, Klinikum Chemnitz
- 01/2007 - 02/2007 Praktisches Jahr an der Klinik für Gefäßchirurgie, PD. Dr. med. A. Schröder, Klinikum Chemnitz
- 02/2007 - 03/2007 Praktisches Jahr an der Klinik für Visceralchirurgie, Prof. Dr. med. J. Boese-Landgraf, Klinikum Chemnitz
- 04/2007 - 07/2007 Praktisches Jahr an der Klinik für Urologie, Dr. med. P. Spörri, Kantonsspital Olten, Schweiz
- 01/2008 - 11/2009 Stationsarzt Abteilung Kardiologie / Angiologie Prof. Neumann, Herz-Zentrum Bad Krozingen
- 12/2009 - 07/2011 Funktionsarzt Venenambulanz, Abteilung Angiologie Prof. Dr. Schwarz, Herz-Zentrum Bad Krozingen
- 08/2011 - 02/2012 Funktionsarzt Arterienambulanz, Abteilung Angiologie Prof. Dr. Zeller, Herz-Zentrum Bad Krozingen
- 03/2012 - 08/2013 Assistenzarzt, Abteilung Innere Medizin, Dr. Truschel, Helios-Klinik Müllheim

- 09/2013 - Funktionsarzt Venenambulanz, Abteilung Kardiologie und Angiologie II, Prof. Dr. Zeller, Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

Anhang C

Publikationsverzeichnis

Englischsprachige Literatur

1. Zerweck C, von Hodenberg E, Knittel M, Zeller T, Schwarz T. Endovenous laser ablation of varicose perforating veins with the 1470-nm diode laser using the radial fibre slim. *Phlebology*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
2. Zerweck C, Knittel M, Zeller T, Schwarz T. Penile Mondor's Syndrome after endovenous treatment of the great saphenous vein with 1470 nm diode laser. *Phlebology*. 2013 Dec 12. [Epub ahead of print]
3. von Hodenberg E, Zerweck C, Knittel M, Zeller T, Schwarz T. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470 nm diode laser using a radial fiber - 1-year follow-up. *Phlebology*. 2013 Nov 29. [Epub ahead of print]
4. Schmidt A1, Keirse K, Blessing E, Langhoff R, Diaz-Cartelle J; European Study Group. Boisers M, Callaert J, Deloose K, Peeters P, Verbist J, Van Loo S, Langhoff J, Stegemann J, Buschmann I, Hardung D, Schaaf DU, Baumgartner I, Do D, Diehm N, Zeller T, Burgelin K, Rastan A, Schwarzwald U, Noory E, Beschorner U, Brantner R, Ferrario D, Goller S, Hauk M, Henning A, Knittel M, Macharzina R, Singer E, Slimack-Braun S, Zerweck C, Schmidt A, Bräunlich S, Bausback Y, Piorkowski M, Hertting K, Blessing E, Andrassy M, Vogel

O, Müller O, Schroe H, Lansink W, Keirse K, Joos B, Vermassen F, Debing E, Aerden D, Van Den Brande P, Gallala S. Offroad re-entry catheter system for subintimal recanalization of chronic total occlusions in femoropopliteal arteries: primary safety and effectiveness results of the re-route trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Aug;55(4):551-8.

5. Piorkowski M, Kläffling C, Botsios S, Zerweck C, Scheinert S, Banning-Eichenseher U, Bausback Y, Scheinert D, Schmidt A. Postinterventional microembolism signals detected by transcranial Doppler ultrasound after carotid artery stenting. *Vasa*. 2015 Jan;44(1):49-57.

Buchkapitel

1. Schwarz T, Zerweck C. Endovenous diode laser ablation of varicose perforating veins. *Lasers in Cardiovascular Interventions, On-Topaz*, Springer Verlag

Deutsche Literatur

1. Zerweck C. Chronischer Husten durch ventrikuläre Extrasystolen. *Universitäts-Herzzentrum Aktuell* 06/2008
2. C. Zerweck, M. Knittel, E. v. Hodenberg, T. Zeller, T. Schwarz. Morbus Mondor nach endovenöser Laserablation der Vena saphena magna - eine seltene Komplikation der endothermischen Varizentherapie. *Vasomed* 130 26. Jahrgang 3/2014

Anhang D

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dierk Scheinert für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas dieser Arbeit und seiner Hilfe und Motivation.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Andrej Schmidt für die Betreuung in vielen Stunden sowie für die unermüdliche Unterstützung mit seinem Fachwissen. Auch möchte ich mich bei Ihm für die vielen freien Abende und Flugstunden bedanken, die er mit der Korrektur und weiterer Arbeit an dieser Dissertation verbracht hat.

Ich danke dem gesamten Team der angiologischen Abteilung von Prof. Dr. Scheinert für die positive Arbeitsweise, Hilfe und den sehr netten und freundlichen Umgang mit mir.

Ich danke meinem Bruder Dr. Ulrich Zerweck und Dr. Alexander Bell für die Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit mit LaTeX.

Ich danke meiner Frau Britta, die mir stets Mut zugesprochen hat und mir den Freiraum gab, diese Arbeit fertig stellen zu können.

Ich danke meinen Kindern Marion und Lena, dass sie mich abends oft in Ruhe arbeiten ließen.

Und nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die in jeglicher Hinsicht die Grundlagen sowohl für diese Dissertation, als auch meinen Beruf gelegt haben.