

Aus der München Klinik Neuperlach
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität München

Chefarzt: Prof. Dr. Stefan Sack
ehem. Chefarzt: Prof. Dr. med. Harald Mudra

**Analyse unterschiedlicher Embolieprotektionssysteme bei
der Stent-gestützten Karotisangioplastie - retrospektive,
monozentrische Daten zu 727 konsekutiven Patienten mit
symptomatischer oder asymptomatischer Karotisstenose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Maximilian Eichwald
aus
Tschirtschik (Usbekistan)

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Mudra

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nikolaos Tsilimparis

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. R. Hein-Rothweiler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Behandlung der Karotisstenose im geschichtlichen Kontext	5
1.1	Vergleich von chirurgischer und konservativer Therapie	6
1.2	Vergleich von chirurgischer und perkutaner Therapie	8
1.3	Abgebrochene oder derzeit laufende Studien	21
1.4	Metaanalysen zu Karotisstenting versus Karotisendatherektomie	24
1.5	Interventionelle Daten aus multizentrischen Registern	25
1.6	Evidenz zur Verwendung von Protektionssystemen	28
1.7	Fragestellung	31
2	Methodik und Patienten.....	32
2.1	Patientenscreening	32
2.2	Diagnostik.....	34
2.3	Therapie der Karotisstenose	36
2.4	Protektionssysteme	38
2.5	Nachsorge	45
2.6	Statistik	46
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Patientencharakteristika.....	48
3.2	Diagnostik.....	50
3.3	Therapie	51
3.4	Vergleich der Protektionssysteme	52
3.4.1	Ergebnisse zu Patienten ohne versus mit Protektion durch Filtersysteme	53
3.4.2	Periprozeduraler Vergleich der Protektionssysteme.....	54
3.4.3	Intrahospitaler Vergleich der Protektionssysteme	56
3.4.4	Vergleich der Protektionssysteme nach 30 Tagen Follow-up.....	58
3.5	Vergleich der Patientenkomorbidität innerhalb der einzelnen Protektionssystemgruppen.....	59
3.6	Die Debris-Partikel-Analyse.....	72
3.7	Einsatz der Protektionssysteme im zeitlichen Zusammenhang.....	76
4	Diskussion.....	77
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	77
4.2	Diskussion sekundärer Ergebnisse	78
4.2.1	Patientenkollektiv	78
4.2.2	Patientenkomorbidität.....	79
4.2.3	Diagnostik.....	79
4.2.4	Nachsorge	80
4.3	Diskussion der primären Ergebnisse	81
4.3.1	Evidenz für den Einsatz von Protektionssystemen.....	81

4.3.2	Unterschiedliche Arten von Protektionssystemen.....	81
4.3.3	Vergleich der Ergebnisse der Protektionssysteme.....	82
4.3.4	Vorerkrankungen als Risikofaktor in den einzelnen Filtergruppen.....	84
4.3.5	Die Debris-Partikel-Analyse.....	85
4.3.6	Der Einsatz von Protektionssystemen im zeitlichen Zusammenhang	86
4.3.7	Statistik	87
5	Limitationen.....	88
6	Ausblick.....	88
7	Zusammenfassung	90
8	Abkürzungen	92
9	Tabellenverzeichnis	94
10	Bilderverzeichnis	97
11	Literatur	98
12	Lebenslauf	109
13	Übereinstimmungserklärung	110
14	Eidesstattliche Versicherung.....	110

1. Einleitung

1.1 Behandlung der Karotisstenose im geschichtlichen Kontext

Die ersten Versuche einer Intervention an den hirnversorgenden Gefäßen von Hunden wurden im Jahr 1906 von Höpfner durchgeführt. Hierbei wurde die A. carotis communis durch die V. jugularis überbrückt. Die Karotis-Operation an Menschen wurde jedoch erst 50 Jahre später realisiert. In Fachkreisen wird diskutiert, wer den ersten Eingriff durchführte. Eastcott, Pickering und Rob veröffentlichten die erste Publikation im Jahr 1954, in der sie über die am 19.05.1954 durchgeführte Operation an der A. carotis berichteten [1]. Im Jahr 1955 wurde von Carrea at al. ein Fallbericht aus dem Jahr 1951 veröffentlicht, der die Rekonstruktion der A. carotis dokumentierte. Jedoch publizierte auch DeBakey im Jahr 1975 die ersten Langzeitergebnisse einer Rekonstruktion der A. carotis aus dem Jahr 1953 [2]. Siehe Tabelle 1.1

Tabelle 1.1: Die ersten Karotis-Operationen, geordnet nach dem Jahr der Intervention

Publikation	Zeitpunkt der Intervention	Zeitpunkt der Veröffentlichung
Carrea at all.	1951	1955
DeBakey	1953	1975
Eastcon, Pickering, Rob	1954	1954

Der Pionier auf dem Gebiet der Embolektomie mittels Katheter war Thomas J. Fogarty, der im Jahr 1963 die erste Embolektomie bei einem akuten Gefäßverschluss durchführte [3]. Diese Technik wurde durch Charles Dotter weiterentwickelt (1965) und zur Aufdehnung von Stenosen bei der chronisch arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. Bei der Dotter-Technik wurden mehrfach Katheter mit ansteigendem Durchmesser an die Stenose gebracht und diese dadurch bougiert. Im Jahr 1974 entwickelte Andreas R. Grüntzig einen Ballonkatheter, der entscheidende Vorteile gegenüber dem Dotter-Katheter aufwies. So mussten bei der Aufdehnung keine longitudinalen Bewegungen mehr im Gefäß durchgeführt werden, was das Risiko für Embolien senkte. Des Weiteren konnte sich der Ballon den Gefäßgegebenheiten und dem -durchmesser besser anpassen. Ein weiterer Vorteil bestand darin, dass der Durchmesser des Katheters im Gefäß größere Dimensionen annehmen konnte. Zudem konnte der Arbeitskanal in der Leiste kleiner gehalten werden als bei der Dotter-Technik [4].

Die ersten perkutanen Angioplastien an den hirnversorgenden Gefäßen mittels Katheter wurden von Mathias et al. im Jahr 1977 beschrieben [5]. Jedoch hat diese Technik erst durch den Einsatz von Stents ab dem Jahr 1987 zunehmend an Bedeutung gewonnen [6,7]. Der erste Stent nach einer Karotisangioplastie wurde ebenfalls durch Mathias im Jahr 1989 platziert [8].

Tabelle 1.2: Die Evolution der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und Stenting

Jahr	Die ersten Interventionen
1963	Embolektomie mittels Katheter durch Fogarty
1965	Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mittels mehrfacher Katheter-Bougierung durch Dotter
1974	PTA mittels Ballonkatheter durch Grüntzig
1977	PTA der hirnversorgenden Gefäße durch Mathias
1987	Gefäß-Stents eingesetzt durch Schatz
1989	PTA mit Stentimplantation in ein hirnversorgendes Gefäß durch Mathias

1.1 Vergleich von chirurgischer und konservativer Therapie

Seit Jahren gewinnt die PTA bei der Behandlung von Karotisstenosen an Bedeutung. Jedoch gilt die CEA (Carotid endarterectomy) noch immer als der Goldstandard bei der Behandlung dieser Erkrankung. Bis zum Jahr 1980 hat die Anzahl der durchgeführten CEAs stetig zugenommen. Die Kritik an diesem Verfahren wurde mit der Zeit jedoch immer lauter, da die periprozeduralen Schlaganfall- und Todesraten hoch waren. Weltweit wurden in den Jahren 1974-1984 etwa eine Million CEAs durchgeführt. Diese hatten allerdings, wie es schien, nur einen geringen Vorteil für die Patienten. Deshalb wurden die ersten prospektiven und randomisierten Studien in Europa und den USA gestartet, die den Nutzen einer Karotis-Operation für die Patienten verdeutlichen sollten [8]. So wurden die ECST-Studie (European Carotid Surgery Trial) im Jahr 1981 und die NASCET-Studie (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) im Jahr 1987 gestartet. Zusätzlich folgten einige Jahre später weitere Studien mit derselben Intention (siehe Tabelle 1.3.). Vier dieser Studien werden im Folgenden vorgestellt.

ECST (European Carotid Surgery Trial):

In der ECST-Studie wurden in zehn Jahren insgesamt 2518 Patienten randomisiert. Die ersten Zwischenergebnisse aus der ECST-Studie konnten einen Vorteil der CEA für die Patienten mit hochgradigen (70-99 %) ACI-Stenosen zeigen. Die Schlaganfall- und Mortalitätsrate in der operierten Gruppe lag bei 2,8 % versus 16,8 % ($P < 0.001$) in der

Kontrollgruppe [9]. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben, wurde durch die Operation von 26,5 %, bei der konservativen Therapie, auf 14,9 % ($P = 0.001$) gesenkt. In den ersten drei Jahren betrug somit die absolute Risikoreduktion durch die CEA 11,6 %. Die Karotis-Operation wird bei Patienten nach einem nicht-behindernden Schlaganfall empfohlen, wenn der Stenosegrad $> 80\%$ beträgt [10].

NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial):

Die Ergebnisse der NASCET-Studie wurden im Jahr 1991 publiziert. Diese konnte ebenfalls einen Vorteil der CEA für Patienten mit hochgradiger (70-90 %) Karotisstenose nachweisen. An der Studie haben sich 106 Zentren mit insgesamt 2226 Patienten beteiligt. Hochrisikopatienten wurden jedoch von der Studie ausgeschlossen. Nach den ersten zwei Jahren konnte eine absolute Risikoreduktion für den ipsilateralen Schlaganfall von 17 % ($P < 0.001$), für die operierten Patienten gegenüber den medikamentös behandelten, gezeigt werden. Je hochgradiger die Stenose war, umso größer war auch der Benefit für die Patienten durch die CEA. [11]. Jedoch zeigten die Langzeitergebnisse der NASCET-Studie, wie hoch die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Karotisstenose ist. So erlitten nach acht Jahren 6,7 % der Patienten einen behindernden und 15,2 % einen ipsilateralen Schlaganfall. Das Risiko, nach acht Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, betrug insgesamt 29 %, während das Gesamtrisiko für Schlaganfall und Tod bei 46,6 % lag [8].

ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Trial):

Die ACAS war die erste randomisierte multizentrische Studie, bei der Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose operativ behandelt wurden. Insgesamt haben sich 1.662 Patienten aus 39 Zentren beteiligt (1987-1993). Die mediane Nachuntersuchungszeit betrug 2,7 Jahre. Für ipsilaterale Schlaganfälle, alle periprozeduralen Schlaganfälle und Tod konnte diese Studie ebenfalls eine absolute 5-Jahres-Risikoreduktion von 5,9 % zeigen (die Daten wurden von 2,7 auf 5 Jahre extrapoliert). Bei den CEA-Patienten lag das Risiko bei 5,1 % versus 11 % ($P = 0.004$) in der konservativ behandelten Gruppe [12].

ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial):

Bei der ACST wurden 3120 asymptomatische Patienten aus 120 Kliniken in 30 Ländern randomisiert (1993 – 2003). Davon wiesen 1284 Patienten eine Stenose von über 80 % auf. Die ACST-Studie konnte ebenfalls eine absolute Schlaganfallrisikoreduktion von 5,4 % zeigen.

Demnach betrug das 5-Jahresrisiko für einen Schlaganfall in der CEA Gruppe 6,4 % und in der konservativen Therapiegruppe 11,8 % ($P < 0.001$), während die absolute 5-Jahres-Risikoreduktion für einen behindernden Schlaganfall (Major-Schlaganfälle) bei 2,6 % lag (CEA 3,5 % versus konservativ 6,1 % $P = 0.004$) [13].

Tabelle 1.3: Die bekanntesten CEA Studien

Das Publikationsjahr	Die Studien
1991	NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)
1992	ECST (European Carotid Surgery Trial)
1995	ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Trial)
2004	ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)

1.2 Vergleich von chirurgischer und perkutaner Therapie

Alle der oben genannten Studien konnten einen Vorteil durch die CEA im Vergleich zu der rein medikamentösen Therapie (unter Studienbedingungen) nachweisen. Jedoch mussten häufig Patienten aufgrund schwieriger anatomischer Voraussetzungen von der CEA ausgeschlossen werden. Zudem schien der Erfolg einer CEA von der Erfahrung des Untersuchers abhängig zu sein. So wurde vermutet, dass die Komplikationsraten bei einer CEA höher wären, wenn die Studien nicht so strikte Auswahlkriterien für die Operateure gehabt hätten [14]. Beispielsweise wurden bei der ACAS-Studie 47 der 164 Operateure aufgrund festgelegter Kriterien nicht in die Studie aufgenommen. Die Voraussetzungen bestanden unter anderem darin, dass die Operateure mindestens 12 CEAs pro Jahr aufweisen mussten. Zum anderen sollte bei den letzten 50 Karotis-Operationen die kombinierte Morbiditäts- und Mortalitätsrate unter 3 % bei den asymptomatischen und unter 5 % bei allen Patienten liegen [15]. Dies hatte zur Folge, dass unter Studienbedingungen zwar niedrige Komplikationsraten erzielt wurden, diese Ergebnisse jedoch nicht für jede Institution als gegeben angesehen werden können.

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) hat sich aufgrund ihres weniger invasiven Charakters, des ständigen technischen Fortschritts (bessere Stents, Ballons, Filter-Systeme usw.) und der vergleichbaren Komplikationsraten zu einer alternativen Behandlungsmethode zur CEA entwickelt [16]. In den letzten zwei Jahrzehnten wurden einige Studien durchgeführt, die diese beiden Verfahren miteinander verglichen haben. Eine Übersicht der Studien ist in der Tabelle 1.6 aufgeführt.

CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)

Die erste Gegenüberstellung von CEA und Karotisstenting in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie fand in der CAVATAS-Studie statt. Hier wurden aus 22 medizinischen Zentren insgesamt 504 Patienten mit einer Karotisstenose behandelt (251 im PTA- und 253 im Operations-Arm). Jedoch wurden nur 26 % der Patienten gestentet und keiner wurde damals unter Embolieprotektion (Protektionssystem) behandelt. Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied im Erreichen des primären Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und/oder Tod nach 30 Tagen nachweisen (PTA 6 % versus CEA 6 %). Es wurde allerdings von mehr Restenosen im PTA-Arm berichtet, wobei die Rate an Stentimplantationen nur bei 26 % aller Prozeduren lag. Die heute standardmäßig durchgeführte Stentimplantation reduziert nachweislich die Rate an Restenosen beziehungsweise verlangsamt deren Entwicklung [17]. So hatten 22 Patienten nach der CEA Hirnnervenschädigungen erlitten, jedoch kein Patient in der PTA Gruppe ($P < 0.001$).

Im Jahr 2009 wurden die Langzeitergebnisse der CAVATAS-Studie publiziert. Es wurde berichtet, dass die Restenoserate in der PTA-Gruppe dreimal so hoch war wie in der CEA-Gruppe (PTA 30,7 % versus CEA 10,5 %, $P < 0.001$), was auch häufiger mit rezidivierenden ipsilateralen zerebrovaskulären Symptomen verbunden war. Das Risiko, eine Restenose zu entwickeln, war bei den gestenteten Patienten allerdings um 70 % geringer als bei den nur ballonangioplastierten Patienten [18].

SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy):

Die SAPPHIRE-Studie wurde im August 2000 gestartet und bis zum Juli 2002 wurden 747 Patienten in die Studie aufgenommen, jedoch nur 334 randomisiert. Von den nicht randomisierten 413 Patienten wurden 406 gestentet und die restlichen 7 operiert. In der Studie sollte untersucht werden, ob die PTA (mit Stenting und Embolieprotektion durch distale Filter) der Karotis-Operation unterlegen ist. Hierfür wurden Patienten mit mindestens 50 % Stenosegrad bei symptomatischen Patienten und mindestens 80 % Stenosegrad bei asymptomatischen Patienten auf die Studienarme randomisiert. Das Patientenkollektiv beinhaltete zudem ausschließlich Patienten mit Risikofaktoren für eine Karotisoperation, wobei mindestens eines der unten angeführten Kriterien vorliegen musste, damit eine Aufnahme in die Studie erfolgen konnte (

Tabelle 1.4). Aufgrund dieser Selektionskriterien können die Studienergebnisse nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden, da es sich um ein Hochrisiko-Patientenkollektiv handelt.

Tabelle 1.4: Hochrisikokriterien aus der SAPHIRE-Studie (mindestens ein Faktor sollte vorliegen) [19]

1	Klinisch signifikante Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, abnormer Stresstest oder die Notwendigkeit für einen Operation am offenen Herzen)
2	Schwere Lungenerkrankung
3	Kontralateraler Verschluss der Karotis
4	Kontralaterale Lähmung des N. laryngeus
5	Vorausgegangene Operationen oder Strahlentherapie im Halsbereich
6	Alter > 80 Jahre

Die Studie konnte nachweisen, dass die PTA mit Stenting und Embolieprotektion der CEA sowohl im kurzfristigen postoperativen Verlauf als auch im ersten Jahr nach der Intervention nicht unterlegen ist ($P = 0.004$ für die Nichtunterlegenheit) [19].

Im Jahr 2008 wurde von Yadav et al. das 3-Jahres-follow-up der SAPHIRE-Studie veröffentlicht. Insgesamt gingen 14,4 % der Patienten in der Stenting-Gruppe und 29,9 % in der CEA-Gruppe während der Nachuntersuchungszeit verloren. Die veröffentlichten Daten konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (PTA versus CEA) feststellen. So erreichten 24,6 % der Patienten der Stenting-Gruppe und 26,9 % der OP-Gruppe den Endpunkt (Tod, ipsilateraler Schlaganfall oder Myokardinfarkt). In beiden Gruppen haben sich jeweils 15 Schlaganfälle ereignet [20].

SPACE (Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients)

In der SPACE-Studie wurden insgesamt 1200 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose randomisiert, wovon 605 Patienten mit CAS (Carotid-artery stenting) und 595 der Patienten mit CEA versorgt wurden. Die primären Endpunkte der Studie waren die Todesfälle und Schlaganfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention. Die Studie war als eine Nicht-Unterlegenheits-Studie (non inferiority trial) angelegt worden. Dabei wurde das Augenmerk somit nicht darauf gelegt, ob die neue Therapie in der Wirksamkeit überlegen ist, sondern es genügte, zu zeigen, dass die neue Therapieart der Vergleichstherapie nicht unterlegen ist [21]. Nach der Rekrutierung von 1200 Patienten wurde SPACE jedoch abgebrochen, da die Finanzierung für die Studie nicht mehr sichergestellt war. Eine statische Aussagekraft von 80 % hätte aber erst nach Einschluss von 2500 Patienten erreicht werden können.

Insgesamt haben 6,8 % der CAS-Patienten und 6,3 % der CEA-Patienten die primären Endpunkte (Tod und/oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen) erreicht. In dieser Studie wurden allerdings nur 25 % der Patienten unter Verwendung eines Embolieprotektionssystems behandelt. Es wird zwar davon ausgegangen, dass die

Protektionssysteme die Sicherheit der CAS-Eingriffe erhöhen [22], aber eine aussagekräftige randomisierte Studie diesbezüglich fehlt bislang noch .

Im Jahr 2008 wurde das 2-Jahres-follow-up veröffentlicht. Der Bericht konnte ebenfalls keinen Unterschied im Erreichen des primären Endpunktes zwischen den beiden Verfahren feststellen. Allerdings war die Restenoserate in der CAS-Gruppe signifikant höher als im CEA-Arm (CAS 11,1 % versus CEA 4,6 %, $P < 0.001$). Eckstein et al. haben jedoch diskutiert, dass der Stenosegrad in der gestenteten Gruppe, aufgrund von Einschränkungen bei der herkömmlichen Ultraschallbildgebung, überbewertet sein könnte [23].

EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis)

Die EVA-3S-Studie wurde im November 2000 gestartet und im September 2005 aus Sicherheitsbedenken ebenfalls vorzeitig abgebrochen. Die Studie war als eine Nicht-Unterlegenheits-Studie (non inferiority trial) angelegt, konnte dieses Kriterium aber nicht erfüllen. Die primären Endpunkte der Studie waren ein periprozeduraler Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention.

Im Studienzeitraum konnten 527 Patienten randomisiert werden (520 wurden behandelt). Davon waren 265 im CAS-Arm und 262 im CEA-Arm. Die 30-Tage-Inzidenz für alle Schlaganfälle und/oder Tod lag in der CAS-Gruppe bei 9,6 % (25 Fälle) und in der CEA Gruppe bei 3,9 % (10 Fälle, $P = 0.01$). Die 6-Monats-Rate für alle Schlaganfälle oder Tod betrug bei den gestenteten Patienten 11,7 % und bei den Operierten 6,1 % ($P = 0.02$).

Zudem gab es mehr Hirnnervenschädigungen in der CEA-Kohorte (CAS 1,1 % ($n = 3$) versus CEA 7,7 % ($n = 20$), $P = 0.001$). [24] Die 4-Jahres-Daten wurde im Oktober 2008 veröffentlicht. Die Wahrscheinlichkeit für ein adverses Ereignis (periprozeduraler Schlaganfall, Tod oder ipsilateraler Schlaganfall) innerhalb der ersten vier Jahre nach Intervention lag in der CAS-Kohorte bei 11,1 % und in der CEA-Gruppe bei 6,2 % ($P = 0.03$). Nach der periprozeduralen Periode war die Wahrscheinlichkeit, einen ipsilateralen Schlaganfall innerhalb der 4-jährigen Nachuntersuchungszeit zu erleiden, in beiden Gruppen etwa gleich groß. [25]

Im Dezember 2010 wurde publiziert, dass bei Patienten in der CAS-Gruppe die besonderen anatomischen Verhältnisse für die Raten an neurologischen Events entscheidend seien. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben, sei bei Patienten mit einem Winkel zwischen der A. carotis communis und A. carotis interna größer/gleich 60° um das 4,96-fache erhöht ($< 60^\circ$ 2,29 % versus $\geq 60^\circ$ 10,74 %). Das Risiko für einen Schlaganfall oder Tod sei bei Patienten unter Embolieprotektion geringer (mit Protektion 7,9 % versus ohne

20,6 %). Die Art des Protektionssystems (okkludierend oder nicht-okkludierend) sei dabei nicht von Bedeutung [26].

Jedoch weist die EVA-3S-Studie einige Inkonsistenzen auf. So waren zum einen die Protektionssysteme zu Beginn der Studie nicht vorgeschrieben (dies änderte sich erst durch den Vorschlag der Sicherheitskommission, zuvor wurden 38 von 262 CAS ohne Protektion durchgeführt), und zum anderen wurden 17 % der Patienten periprozedural nicht antithrombozytär mittels ASS und Clopidogrel behandelt [27]. Zum größten Kritikpunkt der Studie zählt jedoch die Qualifikation der Untersucher im CAS-Arm. Denn für die Studienteilnahme wurde nur eine geringe Erfahrung des Interventionalisten verlangt [28]. Die Untersucher mussten mindestens zwölf CAS-Prozeduren oder fünf CAS-Eingriffe und 30 supraaortale Eingriffe vorweisen. Für Zentren, die diese minimalen Anforderungen nicht erfüllen konnten, waren sogar Tutor-assistierte Eingriffe erlaubt [29]. Insgesamt wurden nur 16 % der Patienten von Untersuchern behandelt, die bereits mehr als 50 CAS-Prozeduren durchgeführt hatten, während 39 % der Patienten von Ärzten in Ausbildung behandelt wurden [30].

ICSS (The International Carotid Stenting Study):

Bei der 2010 veröffentlichten ICSS-Studie handelte es sich um eine weitere randomisierte, prospektive, vergleichende Studie zwischen der CAS und der CEA. Dazu wurden 1713 Patienten aus 50 Zentren in der ganzen Welt rekrutiert. Die Patienten mussten eine symptomatische Karotisstenose (≥ 50 % Stenosegrad) aufweisen, wobei die Symptomatik nicht länger als ein Jahr zurückliegen durfte. Die bislang noch nicht analysierten primären Endpunkte der Studie sind behindernde oder tödliche Schlaganfälle innerhalb der ersten drei Jahre nach Intervention. In der Publikation aus dem Jahre 2010 wurden Ereignisse untersucht, wie Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt, die innerhalb der ersten 120 Tage nach der Randomisierung aufgetreten sind.

Hierbei wurden im Beobachtungszeitraum in der CAS-Gruppe 4 % und in der CEA-Gruppe 3,2 % behindernde Schlaganfälle oder Todesfälle gefunden. Die Häufigkeit für Myokardinfarkt, Tod oder Schlaganfall lag in der CAS-Gruppe bei 8,5 % versus 5,3 % in der CEA-Gruppe ($P = 0.006$). In der CEA Gruppe kam es in 45 Fällen zu Hirnnervenverletzungen, wohingegen dies in der CAS-Gruppe nur in einem Fall auftrat. Die Autoren empfehlen, die operablen Patienten mittels CEA zu behandeln, bis Langzeitergebnisse bekannt sind [31].

Die Anzahl der tödlich verlaufenden und behindernden Schlaganfälle war nach fünf Jahren in beiden Gruppen vergleichbar hoch (CAS 6,4 % versus CEA 6,5 %, $P = 0.77$). Die Gesamtzahl der Schlaganfälle lag in der CAS-Gruppe zwar höher (CAS 15,2 % versus CEA 9,4, $P = 0.001$), aber die Schlaganfälle waren überwiegend nicht behindernd [32].

Ein weiteres Update aus dem Jahr 2015 zeigte, dass die CAS-Patienten mit positivem DWI im MRT häufiger einen erneuerten Schlaganfall oder TIA erlitten haben als Patienten mit negativem DWI-Befund (22,8 % versus 8,8 %, $P = 0.04$). In der CEA-Gruppe gab es diesen Unterschied nicht. Gensicke et al. vermuten, dass die CAS-Patienten mit positivem DWI von einer aggressiveren und prolongierten antithrombotischen Therapie profitieren würden [33].

Die anatomischen Verhältnisse scheinen keinen Einfluss auf die Anzahl der ischämischen Läsionen, im MRT, nach einer CAS zu haben. Dies veröffentlichten Doid et al. im Jahr 2016 [34].

Tabelle 1.5: ICSS MRT Substudie (Detektion von DWIs)

Studie	ICSS (MRT Substudie)	
Publikationsjahr (Updates)	2010	
Studienart	Multizentr., random., prospektiv	
Primärendpunkte	Behindernder Schlaganfall, Tod innerhalb von drei Jahren.	
Land	EU, Australien, Neuseeland.	
Patientenzahl (PTA/ CAS/ CEA)	231	
Periode	Peri-OP, In Hospital	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Komplikationen	124	107
Mindestens eine neue DWI Läsion	50 % (62)	17 % (18)
Einzelne Läsion	15 % (18)	8 % (9)
Mehrere Läsionen	35 % (44)	8 % (9)
Läsion ipsilateral	27 % (34)	13 % (14)
Ipsilaterale und kontralaterale Läsion	18 % (22)	3 % (3)
Kontralaterale Läsion	5 % (6)	1 % (1)
Ischämisches Event bei DWI Läsion	7 % (8)	3 % (3)
Periode	30 Tage follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Zentren bevorzugten Protektionssysteme Rate an DWI Läsionen	73 % (37 von 51)	16 % (8 von 46)
Zentren bevorzugten keine Protektion Rate an DWI Läsionen	34 % (25 von 75)	16 % (10 von 61)
Jeder Schlaganfall und Tod	9 % (11)	5 % (5)
Minor-Schlaganfall	8 % (10)	5 % (5)
Major-Schlaganfall		
Behindernder Schlaganfall/Tod	2 % (3)	3 % (3)
FLAIR Sequenz Veränderungen	33 % (28 von 89)	7 % (6 von 75)

CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial)

Im Juli 2010 wurden die Ergebnisse der nächsten vergleichenden Studie zwischen CAS und CEA veröffentlicht. In der CREST-Studie wurden in den Jahren 2000 bis 2008 insgesamt 2502 Patienten aus 117 Zentren untersucht, von denen sich 1271 Patienten im CAS-Arm und 1251 im CEA-Arm befanden. Die Mehrzahl der Patienten (CAS 86,9 % und CEA 85,1 %) hatten eine hochgradige Karotisstenose über 70 %. Anfänglich wurden nur symptomatische Patienten eingeschlossen, seit 2005 jedoch wegen der bis dahin zu geringen Einschlusszahl auch asymptomatische Patienten, die in beiden Studienarmen etwa 47% der jeweiligen Kohorte ausmachten. Nach 2,5 Jahren Nachuntersuchungszeit waren die Raten an Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod in beiden Gruppen vergleichbar (CAS 7,2 % versus CEA 6,8 %, $P = 0.51$). Allerdings kamen während der 4-Jahres-Periode Schlaganfälle und Todesfälle in der CAS-Gruppe (6,4 %) signifikant häufiger vor als im CEA-Arm (4,7 %, $P = 0.04$) [35].

Im Oktober 2010 wurden weitere Ergebnisse aus der Studie publiziert. Demnach haben jüngere Patienten (< 70) stärker von der CAS und ältere (> 70) stärker von der CEA profitiert. Die Periprozeduralperiode war hinsichtlich der Schlaganfälle für die CAS-Gruppe gefährlicher und hinsichtlich der Myokardinfarkte für die CEA-Gruppe [36].

Im Jahr 2011 wurde noch eine Subgruppen-Untersuchung aus der CREST-Studie publiziert. Es wurde gezeigt, dass die periprozeduralen Schlaganfälle und Todesfälle bei den symptomatischen Patienten signifikant häufiger in der CAS-Kohorte vorkamen als in der CEA-Gruppe (6 % CAS versus 3,2 % CEA, $P = 0.02$). Bei den über Achtzigjährigen traten Schlaganfälle und Todesfälle postinterventionell häufiger auf [37].

Ein weiteres Update folgte 2011, in dem publiziert wurde, dass Frauen in der CAS-Gruppe ein etwas höheres periprozedurales Risiko für neurologische Events hatten, als in der CEA-Gruppe (CAS 6,8 % versus CEA 3,8 %, $P = 0.06$). Bei den Männern war dieser Unterschied nicht gegeben (CAS 4,3 % versus CEA 4,9 %) [38].

Lal et al. konnten zeigen, dass die Raten der Restenosen und Okklusionen zwei Jahre nach einem Eingriff bei beiden Gruppen (CAS 6,0 % versus CEA 6,3 %, $P = 0.58$) vergleichbar waren. Sie konnte drei von der Eingriffsart (CAS, CEA) unabhängige Prädiktoren für eine Restenose oder Okklusion feststellen: Dyslipidämie, Diabetes und weibliches Geschlecht [39].

Im Jahr 2015 publizierten McDonald et al., dass die Durchführung von CAS in nordamerikanischen Krankenhäusern signifikant zugenommen habe, nachdem die Daten aus

der CREST-Studie publiziert wurden. Im Gegenzug dazu haben die Eingriffe mittels CEA signifikant abgenommen [40].

Weiterhin publizierten Hong et al. im Mai 2016, dass sie nach vier Jahren Follow-up keinen signifikanten Unterschied zwischen der CAS- und der CEA-Gruppe in Bezug auf Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod feststellen konnten [41]. Auch nach zehn Jahren Follow-up waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beim Erreichen des primären Endpunkts (periprozeduraler Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) nicht signifikant (CAS 11,8 % versus CEA 9,9 %) [42].

ACT-I (Asymptomatic Carotid Trial I)

In der ACT-I-Studie wurden im Jahr 2016 nur asymptomatische Patienten mit Karotisstenose eingeschlossen. Hierbei wurden CAS- und CEA-Interventionen miteinander verglichen. Die Patienten waren 79 Jahre alt oder jünger. In den letzten 180 Tagen vor der Intervention durften bei ihnen keine TIA, Amaurosis fugax oder Schlaganfall aufgetreten sein. Zudem durfte bei ihnen kein erhöhtes Risiko für Operationen vorliegen. Aufgrund der langwierigen Rekrutierung konnte die angestrebte Probandenanzahl von 1658 Patienten in der Studie nicht erreicht werden. Insgesamt wurden 1453 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden insgesamt fünf Jahre nachbeobachtet. Die ACT-I-Studie konnte zeigen, dass ein Stenting bei asymptomatischen Patienten im Erreichen der Endpunkte (Schlaganfall, Tod) gegenüber der Endarteriektomie nicht unterlegen ist. In der 30 Tage Follow-up-Periode war der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen nur bei Hirnnervenschädigungen (CAS 0,1 % versus CEA 1,1 %, $P = 0,02$) signifikant. Die Rate der Minor-Schlaganfälle in der Stenting-Gruppe war in dieser Periode absolut zwar höher als in der Endarteriektomie-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (2,4 % versus 1,1 %, $P = 0,20$).

Nach fünf Jahren Follow-up waren die Kaplan-Meier Überlebenskurven in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. So waren die Freiheit von allen Schlaganfällen (CAS 93,1 % versus CEA 94,7 %, $P = 0,44$) und das Gesamtüberleben (CAS 87,1 % versus CEA 89,4 %, $P = 0,21$) in beiden Therapiegruppen vergleichbar [43].

Tabelle 1.6: Zusammenfassung der großen CEA Studien versus großen PTA/ CAS Studien, mit Angabe der Akronyme und des Publikationsjahrs

Publikationsjahr (Updates)	Studien
2001 (2009)	CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)
2004 (2008)	SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy)
2006 (2008)	SPACE (stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients)
2006 (2008)	EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis)
2010	ICSS (The International Carotid Stenting Study) = CAVATAS-2
2010 (2011)	CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial)
2016	ACT-I (Asymptomatic Carotid Trial I)

Tabelle 1.7: Zusammenfassung der Studien CAVATAS und SAPHIRE

Studie	CAVATAS		SAPHIRE	
Publikationsjahr (Updates)	2001 (2009)		2004 (2008)	
Studienart	Multizentrisch, randomisiert, prospektiv		Multizentrisch, randomisiert, Nicht-Unterlegenheitsstudie	
Primärendpunkte	Tod und/oder Schlaganfall nach 30d		Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt zwischen 30d und 1a	
Land	EU, Australien, Canada		EU, USA	
Stenting % (n)	26 % (56)		> 95,60 % (> 319)	
Stenting und Protektion % (n)	0 % (0)		95,60 % (319)	
Patientenzahl (PTA/ CAS/ CEA)	504		334	
Periode	PeriProz., In Hospital		PeriProz., In Hospital	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Interventionen % (n)	49,8 % (251)	50,2 % (253)	50% (167)	50% (167)
Hirnnervenverletz. % (n)			0 % (0)	4,9 % (8)
Myokardinfarkt % (n)				
Minor-Schlaganfall % (n)	6,4 % (16)	6,3 % (16)	4,8 % (8)	9,8 % (16)
Major-Schlaganfall % (n)				
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)	4 % (9)	4 % (10)		
Periode	30 Tage Follow-up		30 Tage Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Hämatome % (n)	1,2 % (3)	6,7 % (17)		
Hirnnervenverletz. % (n)	0 % (0)	8,7 % (22)		
Myokardinfarkt % (n)	0 % (0)	1 % (3)	2,4 % (4)	6,1 % (10)
Minor-Schlaganfall % (n)	4 % (9)	4 % (10)	3 % (5)	1,2 % (2)
Major-Schlaganfall % (n)	4 % (9)	4 % (11)	1,2 % (2)	1,8 % (3)
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)	6,4 % (16)	5,9 % (15)	1,2 % (2)	2,5 % (4)
Primärer Endpunkt erreicht % (n)	10 % (25)	9,9 % (25)	12,2 % (20)	20 % (32)
Periode	6 Monate Follow-up		6 Monate Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt, Minor-, Major-Schlaganfall, behindernder Schlaganfall/Tod,	Keine Daten		Keine Daten	
Periode	> 6 Monate Follow-up		Nach 1 Jahr	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Patienten mit Restenosen > 70 % in % (n)	26,5 % (53)	9,3 % (20)		
Myokardinfarkt % (n)			3 % (5)	7,5 % (12)
Minor-Schlaganfall % (n)			5,6 % (8)	4,7 % (7)
Major-Schlaganfall % (n)			1,2 % (2)	4,7 % (7)
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)			7,4 % (12)	13,5 % (21)
Prim. Endpunkt erreicht % (n)			16,8 % (28)	16,5 % (28)

Tabelle 1.8: Zusammenfassung der Studien SPACE und EVA-3S

Studie	SPACE		EVA-3S	
Publikationsjahr (Updates)	2006 (2008)		2006 (2008)	
Studienart	Multizentr., random., prospektiv		Multizentr., random., Nicht-unterlegenheitsstudie	
Primärendpunkte	Ipsi-Schlaganfall o. Tod innerhalb 30d		Jeder Schlaganfall, Tod innerhalb 30d	
Land	Deutschland, Österreich, Schweiz		Frankreich	
Stenting % (n)	95 % (567)		93 % (247)	
Stenting und Protektion % (n)	25 % (151)		91,9 % (227)	
Patientenzahl (PTA/ CAS/ CEA)	1200		527	
Periode	PeriProz., In Hospital		PeriProz., In Hospital	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Interventionen % (n)	50,4 % (605)	49,5 % (595)	50,2 % (265)	49,7% (262)
Hämatome % (n)			0,4 % (1)	0,8 % (2)
Hirnnervenverletzungen % (n)			1,1 % (3)	7,7 % (20)
Myokardinfarkt % (n)				
Minor-Schlaganfall % (n)				
Major-Schlaganfall % (n)				
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)				
Periode	30 Tage Follow-up		30 Tage Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)			0,4 % (1)	0,8 % (2)
Minor-Schlaganfall % (n)	7,51 % (45)	6,16 % (36)	8,8 % (23)	2,7 % (7)
Major-Schlaganfall % (n)			2,7 % (7)	0,4 % (1)
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)	4,67 % (28)	3,77 % (22)	3,4 % (9)	1,5 % (4)
Primärer Endpunkt erreicht % (n)	6,84 % (41) 5,9 % (29) 11 % (12)	6,34 % (37) (alle) 5,94 % (26) (≤ 75J) 7,5 % (11) (> 75J)	9,6 % (25)	3,9 % (10)
Periode	6 Monate Follow-up		6 Monate Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)				
Minor-Schlaganfall % (n)				
Major-Schlaganfall % (n)				
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)				
Primärer Endpunkt erreicht % (n)			11,7 % (31)	6,1 % (16)
Periode	Nach 2 Jahren		Nach 4 Jahren	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)				
Minor-Schlaganfall % (n)	10,9 % (64)	10,1 % (57)	4,5 %	4,9 %
Major-Schlaganfall % (n)			16,1 %	16,0 %
Behindernder Schlaganfall/Tod % (n)	9,5 %	8,8 %		
Alle Restenosen > 70 % in % (n)	10,7 % (54)	4,6 % (23) (2Jahre)		
Primärer Endpunkt erreicht % (n) (Alter der Patienten)	5 % (14/293) (< 68J) 13,7 % (42/314) (> 68J)	9 % (25/284) (< 68J) 8,6 % (25/305) (> 68J)	11,7 % (31)	6,1 % (16)

Tabelle 1.9: Zusammenfassung der Studien ICSS und CRESS

Studie	ICSS		CREST	
Publikationsjahr (Updates)	2010 (2010)		2010 (2011)	
Studienart	Multizentr., random., prospektiv		Multizentr., random., prospekt..	
Primärendpunkte	Behindernder Schlaganfall, Tod innerhalb von 3 Jahren.		Kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinf., Tod und ipsilat. Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren.	
Land	EU, Australien, Neuseeland, Kanada		USA, Kanada	
Stenting % (n)	95 % (791)			
Stenting und Protektion % (n)	72 % (593)		96,1 % (1213)	
Patientenzahl (PTA/ CAS/ CEA)	1713		2502	
Periode	PeriProz., In Hospital		PeriProz., In Hospital	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Interventionen	49,4% (855)	50% (858)	50,4% (1262)	49,6% (1240)
Hämatome % (n)	3,5 % (30)	5,8 % (50)		
Hirnnervenverletzungen % (n)	0,1 % (1)	0,1 % (1)	0,3 % (4)	4,7 % (58)
Myokardinfarkt, Major-Schlaganfall, Minor-Schlaganfall, behindernder Schlaganfall/Tod % (n)				
Periode	30 Tage Follow-up		30 Tage Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)	0,3 % (3)	0,6 % (5)	1,1 % (14)	2,3 % (28)
Minor-Schlaganfall % (n)	7,5 % (58)	3,2 % (27)	3,2 % (41)	1,7 % (21)
Major-Schlaganfall % (n)			0,9 % (11)	0,6 % (8)
Behindernder Schlaganfall /Tod % (n)	3,1 % (26)	2,2 % (18)	0,4 % (6)	0,6 % (8)
Prim. Endpunkt erreicht % (n)	7,4 % (61)	4,0 % (33)		
Periode	Nach 120 Tagen		6 Monate Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)	0,3 % (3)	0,4 % (4)		
Minor-Schlaganfall % (n)	7,7 % (65)	4,1 % (35)		
Major-Schlaganfall % (n)				
Behindernder Schlaganfall /Tod % (n)	4 % (34)	3,2 % (27)		
Sek. Endpunkt erreicht % (n)	8,55 % (72)	5,2 % (44)		
Periode	> 6 Monate Follow-up		Errechnete 4 Jahres-Rate aus 2,5 Jahren	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)				
Minor-Schlaganfall % (n)			8,5 % (85)	7,3 % (65)
Major-Schlaganfall % (n)			2,3 % (22)	1,3 % (14)
Behindernder Schlaganfall /Tod % (n)			6,4 % (80)	4,7 % (84)
Prim. Endpunkt erreicht % (n)			7,2 % (85)	6,8 % (76)

Table 1.10: Zusammenfassung der ACT-I Studie

Studie	ACT-I	
Publikationsjahr (Updates)	2016	
Studienart	Multizentr., random., prospektiv	
Primärendpunkte	Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 365 Tagen.	
Land	USA	
Stenting % (n)	95 % (1032)	
Patientenzahl (CAS/ CEA)	1453	
Periode	PeriProz., in Hospital	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Interventionen	74,9 % (1089)	25,1 % (364)
Periode	30 Tage Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)	0,5 % (5)	0,9 % (3)
Minor-Schlaganfall % (n)	2,4 % (26)	1,1 % (4)
Major-Schlaganfall % (n)	0,5 % (5)	0,3 % (1)
Behindernder Schlaganfall /Tod % (n)	0,6 % (6)	0,6 % (2)
Hirnnervenverletzungen % (n)	0,1 % (1)	1,1 % (4)
Prim. Endpunkt erreicht % (n)	3,3 % (35)	2,6 % (9)
Periode	1 Jahr Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Myokardinfarkt % (n)		
Minor-Schlaganfall % (n)		
Major-Schlaganfall % (n)		
Behindernder Schlaganfall /Tod % (n)		
Prim. Endpunkt erreicht % (n)	3,8 % (41)	3,4 % (12)
Periode	5 Jahre Follow-up	
Interventionsart	PTA/ CAS	CEA
Geschätzte Überlebensrate % (n)	87,1 % (949)	89,4 % (325)
Nicht-verfahrensbezogene ipsilateraler Schlaganfall-Frei-Rate % (n)	97,8 % (1065)	97,3 % (354)
Freiheit von allen Schlaganfällen % (n)	93,1 % (1014)	94,7 % (345)

1.3 Abgebrochene oder derzeit laufende Studien

SPACE-2 (Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients-2)

Im Mai 2009 wurde eine weitere randomisierte, multizentrische, dreiarmlige Studie gestartet. Hier wurden die CAS, die CEA und die optimale konservative Therapie zur Behandlung einer asymptomatischen Karotisstenose miteinander verglichen [44].

Im weiteren Verlauf wurde die Studie, aufgrund von Nichtakzeptanz des dreiarmligen Designs seitens der Ärzte und Patienten, in zwei parallele, separate Arme aufgeteilt. Es entstanden die Studien SPACE-2A und SPACE-2B.

In der SPACE-2A-Studie werden die CEA und die alleinige medikamentöse Therapie miteinander verglichen, wohingegen SPACE-2B die CAS mit der alleinigen medikamentösen Therapie vergleicht.

Der primäre Endpunkt der Studie sind die kombinierten Raten aus Schlaganfällen sowie Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention und allen ipsilateralen Schlaganfällen innerhalb von fünf Jahren der Nachbeobachtungszeit.

An die behandelnden Zentren und Ärzte werden vordefinierte Qualitätsansprüche gestellt, die vor Studienbeginn zertifiziert sein müssen.

In der nachfolgenden Tabelle 1.11 sind Einschluss- und Ausschlusskriterien aufgelistet [45].

Tabelle 1.11: Ein- und Ausschlusskriterien in der SPACE-2 Studie [44].

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männer /Frauen von 50 bis 85 Jahren	Größerer operativer Eingriff in den nächsten acht Wochen geplant
Karotisstenose von wenigstens 70 % nach Ultraschallkriterien	Kontraindikation für Heparin, Aspirin, Clopidogrel oder Kontrastmittel
Keine neurologischen Symptome in den letzten 180 Tagen, Karotis bedingt	Vorbehandlung mit CEA oder CAS auf der gleichen Seite
Stenosebehandlung durch CEA oder CAS möglich	Höhergradige Tandem-Stenose
Nachbeobachtung über fünf Jahre möglich	Intrakranielle Blutung seit 90 Tagen
Patient soll persönlich einwilligen können.	Bekanntes Aneurysma oder Angiom, intrazerebral
	Schwere Behinderung
	Radiogene Stenose
	Antikoagulation mit Marcumar® indiziert
	Lebenserwartung unter fünf Jahren
	Kürzliche Diagnose eines malignen Tumors
	Nichtarteriosklerotische Stenose

Im Jahr 2016 wurde von Eckstein et al. publiziert, dass die SPACE-2-Studie aufgrund mangelnder Patientenrekrutierung abgebrochen wurde. Insgesamt wurden in fünf Jahren 513 Patienten in die Studien eingeschlossen. Anhand der bereits generierten Daten konnte festgestellt werden, dass die Rate an Schlaganfällen und verstorbenen Patienten 30 Tage nach Intervention im CEA-Arm bei 1,97 % und im CAS-Arm bei 2,54 % lag [46]. Auch der Unterschied im Erreichen des sekundären Endpunktes (alle Schlaganfälle und Tod innerhalb von 30 Tagen oder ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von einem Jahr nach Intervention) war nicht signifikant. Das Risiko, den sekundären Endpunkt zu erreichen, war in allen drei Armen (CAS 3,0 %, CEA 2,5 %, optimale medikamentöse Therapie 0,9 %; $p = 0,256$) vergleichbar. Die Finanzierung des Follow-ups der bereits rekrutierten Patienten ist gesichert und soll fortgeführt werden, zudem sollen die Daten in zukünftigen Metaanalysen verwendet werden [47].

ECST-2 (European Carotid Surgery Trial-2)

In der ECST-2-Studie wird untersucht, ob die alleinige moderne medikamentöse Therapie eine bessere Alternative für Probanden mit bestimmtem Risikoprofil im Vergleich zu der CEA oder der CAS darstellt. Die Studie schließt Patienten ein, die vor kurzem neurologische Symptome aufgrund einer Karotisstenose zeigten. Das Augenmerk wird insbesondere auf Patienten gerichtet, die ein niedriges bis mittleres Risiko für einen erneuten Schlaganfall aufweisen. In vergangenen Studien wurde gezeigt, dass eine chirurgische Intervention für

Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko schädlich sein kann oder zumindest keinen Benefit mit sich bringt. Zudem zeigte sich in manchen Studien, dass asymptomatische Patienten nur einen kleinen Nutzen durch die CEA im Vergleich zu der medikamentösen Therapie haben. Weiterhin wird von den Autoren betont, dass die medikamentöse Therapie ständig optimiert worden sei. Somit müssen die Daten aus der Vergangenheit neu evaluiert werden, um für dieses Patientenkollektiv das bestmögliche Behandlungsregime zu gewährleisten.

In dieser Studie werden Patienten mit symptomatischen oder asymptomatischen Karotisstenosen (Stenosegrad > 50 %) randomisiert, wenn sie ein niedriges bis mittleres Risiko für einen Rezidiv aufweisen.

Die ECST-2 ist zudem die erste randomisierte Studie, in der eine MRT-Untersuchung vor der Randomisierung und in der Follow-up Zeit durchgeführt werden muss.

Folgende Endpunkte sind definiert:

Der primäre Endpunkt:

1. Alle Schlaganfälle, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens
2. Todesfälle, die nicht durch einen Schlaganfall bedingt sind und innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention aufgetreten sind.

Es ist geplant, 2000 Patienten zu rekrutieren; im Oktober 2019 wurde berichtet, dass insgesamt 429 Patienten aus 30 Behandlungszentren randomisiert wurden [48].

CREST-2 (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial)

Studien, die die CEA in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie mit einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie vergleichen, liegen über 30 Jahre zurück. Jedoch haben sich die chirurgischen Verfahren und auch die medikamentöse Therapie in den letzten Jahren verbessert. Des Weiteren hat sich CAS zuletzt als neue Behandlungsmethode der Karotisstenose etabliert. In der CREST-2 Studie werden deshalb diese drei Behandlungsansätze miteinander verglichen. Die Aufnahmekriterien in die Studie sind folgende: Alter über 35 Jahre, eine asymptomatische Karotisstenose von mindestens 70 % und keine anderen ernsthaften Vorerkrankungen. Es sind über 130 Therapiezentren beteiligt, hauptsächlich aus den USA und Kanada (Spanien, Israel), beteiligt [49].

Der primäre Endpunkt ist die kombinierte Rate bestehend aus Schlaganfall und Tod innerhalb von 44 Tagen nach Randomisierung oder ipsilateralem Schlaganfall innerhalb von vier Jahren.

Im Jahr 2018 veröffentlichten Daten zeigen, dass die periprozedurale Komplikationsraten bei der CAS sehr niedrig lagen. Das 30-Tage-Schlaganfall- und Todesrisiko lag bei allen Patienten bei 2 %, bei asymptomatischen Patienten bei 1,4 % und bei symptomatischen Patienten bei 2,8 % [50].

Das Ende der Patientenrekrutierung ist für das Jahr 2022 geplant.

ACST-2 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2)

Im Jahr 2010 wurde eine weitere internationale Studie gestartet, im Zuge derer CAS und CEA bei asymptomatischen Karotisstenose-Patienten miteinander verglichen werden. Interventionszentren aus 33 Ländern beteiligen sich daran. Im Jahr 2021 wurde die geplante Rekrutierung von 3600 Patienten abgeschlossen. Eine Patientengruppe, bei der eine rein konservative Therapie (optimale medikamentöse Therapie) zum Einsatz kam, war in dieser Studie jedoch nicht vorgesehen [51].

Der primäre Endpunkt der Studie lautete wie folgt: Myokardinfarkt, Schlaganfälle und Tod innerhalb von 30 Tagen nach Intervention sowie alle behindernden und tödlichen Schlaganfälle in der Follow-up-Periode von fünf Jahren.

Nach drei Jahren wurde berichtet, dass das Risiko, in der Follow-up-Periode von 30 Tagen einen behindernden Schlaganfall, einen tödlichen Myokardinfarkt, den Tod und/oder andere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, bei 1,0 % lag [52].

Die Auswertung der gesamten Daten wird voraussichtlich Ende 2021 erwartet.

1.4 Metaanalysen zu Karotisstenting versus Karotisendatherektomie

EVA-3S, SPACE und ICSS

2010 wurde eine Metaanalyse publiziert, in der kombinierte Daten aus EVA-3S, SPACE und ICSS untersucht wurden. Diese wurde initiiert, da für bestimmte Patientensubgruppen in den einzelnen Studien eine unzureichende Anzahl an Patienten für eine aussagefähige statistische Auswertung vorlag. Als primäre Endpunkte wurden alle Schlaganfälle oder Todesfälle gewählt. Eine Per-Protokoll- (Events innerhalb der ersten 30 Tage) und eine Intention-to-treat-Analyse (alle Events bis 120 Tage nach Randomisierung) wurde durchgeführt.

Die Intention-to-treat-Analyse konnte zeigen, dass Schlaganfälle und Todesfälle in der CAS-Gruppe signifikant häufiger beobachtet wurden (8,9 % versus 5,8 %, $P < 0.001$).

Jedoch war das Ergebnis nicht mehr signifikant, wenn die Patienten unter 70 Jahre alt waren (CAS 5,8 % versus CEA 5,7 %). Bei den über 70-Jährigen hatten hingegen CAS-Patienten eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für Schlaganfall und Tod (12,0 % versus 5,9 %, $P = 0.005$). Die Per-Protokoll-Analyse lieferte ein ähnliches Ergebnis.

Gemäß den Daten und nach Meinung der Autoren profitieren insbesondere die unter 70-Jährigen von der Therapieoption CAS, wohingegen für über 70-Jährige eine Operation vorteilhafter ist [53].

1.5 Interventionelle Daten aus multizentrischen Registern

Daten aus dem Pro-CAS-Register (Prospective registry of carotid angioplasty and stenting)

Das von der deutschen Gesellschaft für Angiologie und Radiologie geführte prospektive Register sammelt Daten über die CAS-Eingriffe. Zwischen Juli 1999 und Juni 2003 wurden 3853 Interventionen im Register gemeldet. Insgesamt waren 44 % der dort gemeldeten Patienten symptomatisch und 56 % asymptomatisch. In 98 % der Fälle wurde die Karotisstenose mit CAS versorgt.

In der In-hospital-Periode wurden Major-Schlaganfälle in 0,6 % der Fälle gemeldet. Zudem kamen Schlaganfälle und Todesfälle in 2,8 % der Prozeduren in der In-hospital-Periode vor [54].

Im Januar 2008 wurden weitere Daten aus dem Pro-CAS-Register veröffentlicht. Diesmal wurde über 5341 Interventionen zwischen Juli 1999 und Juni 2005 berichtet. Demzufolge betrug die in-hospital-Rate an Schlaganfällen und Todesfällen 3,6 %. Es konnten zudem signifikante Prädiktoren für die periprozeduralen Schlaganfälle oder Todesfälle identifiziert werden (siehe Tabelle 1.12) [55].

Tabelle 1.12: Die signifikanten Prädiktoren für die periprozeduralen Raten an Schlaganfall und Tod bei der CAS-Intervention aus den Pro-CAS-Daten [55]

Prädiktoren	Periprozedural-Raten für Schlaganfall und Tod
Erfahrung des medizinischen Zentrums:	P = 0.001
≤ 50 Interventionen	5,9 %
51-150 Interventionen	4,5 %
≥ 151 Interventionen	3,0 %
Alter des Patienten	P < 0.001
< 60 Jahre	1,3 %
60–69 Jahre	3,0 %
70–79 Jahre	3,8 %
> 80 Jahre	6,3 %
symptomatisch vs. asymptomatisch	4,3 % vs. 2,7 %, P = 0.001
Patientenaufkommen ≤ 50/Jahr vs. > 50/Jahr	4,6 % vs. 2,9 %, P = 0.001
mit Vordehnen vs. ohne Vordehnen	4,1 % vs. 3,0 %, P = 0.03
Heparindosis ≤ 5000 IU vs. > 5000 IU	2,9 % vs. 4,5 %, P = 0.001

Daten aus dem Register der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte)

Die Daten aus dem ALKK-Register wurden im März 2005 publiziert. Hier wurden 1888 Patienten aus 28 Krankenhäusern zwischen Juli 1996 und Mai 2004 mit CAS behandelt. Insgesamt 98,1 % der CAS Interventionen verliefen erfolgreich und in 97,3 % der Fälle wurde ein Stent eingesetzt. Die In-hospital-ipsilateralen Schlaganfälle kamen bei 3,2 % der Patienten vor und die Todesrate lag bei 0,3 %. In derselben Periode kam es in 3,8 % der Fälle zu Todesfällen oder Schlaganfällen [56].

Im Jahr 2007 wurde der Einfluss des Alters auf den Outcome der Patienten nach einer CAS-Intervention mit Hilfe der ALKK-Daten untersucht. Aus dieser Datenanalyse ging hervor, dass mit dem Alter die In-hospital-Todesfälle und Schlaganfälle insgesamt ansteigen (P < 0.0011 für den Trend). Die über 80-Jährigen erlitten signifikant häufiger Schlaganfälle oder sind in der In-hospital Periode gestorben (> 80 5,5 % versus < 80 3,2 %, P = 0.03) (siehe Tabelle 1.13) [57].

Tabelle 1.13: in-hospital Event-Rate nach Altersgruppen geordnet [57]

Altersgruppe (Patienten)	Tod (%)	Schlaganfall (%)	TIA (%)	Tod/Schlaganfall (%)
< 60 (362)	0	1,4	3,0	1,4
60–69 (978)	0,4	2,2	3,3	2,5
70–79 (1217)	0,5	4,0	2,9	4,2
> 80 (321)	0,9	4,4	5,3	5,5
P-Wert für den Trend	0.09	0.004	0.44	0.001

Eine weitere Datenanalyse aus dem Jahr 2007 ergab, dass Patienten nach einer CEA-Restenose mittels CAS behandelt werden sollten, da dadurch das Risiko für neurologische Events verringert wird [58].

Daten aus dem Jahr 2009 zeigten, dass die CAS häufiger an der rechten Seite durchgeführt wurde, während bei Interventionen an der linken Karotis häufiger Komplikationen beobachtet wurden. So kamen Schlaganfälle und Todesfälle bei Interventionen an der linken Karotis in 4,1 % der Fälle vor und nur in 2,3 % bei Interventionen an der rechten Karotis ($P = 0.005$) [59].

Ein weiteres Update aus dem Jahr 2010 ergab, dass die CAS-Behandlung einer Restenose nach CAS-Intervention mit einer niedrigeren Rate an Events verbunden ist, als dies nach der primären CAS-Behandlung der Fall ist [60].

Daten aus dem globalen Stentregister

Im Jahr 2003 wurde eine große Metaanalyse bezüglich Karotis-Stenting veröffentlicht, in die Daten aus 53 Zentren mit insgesamt 12392 Interventionen und 11243 Patienten eingeflossen sind. Untersucht wurden Komplikationen, die in den ersten 30 Tagen nach der Intervention aufgetreten sind, sowie die Häufigkeit neurologischer und kardiovaskulärer Ereignisse. Insgesamt zeigten sich hier vergleichsweise geringe Komplikationsraten (TIA 3,07 %, Minor-Schlaganfall 2,14 %, Major-Schlaganfall 1,2 %, Tod 0,64 % sowie eine kombinierte Rate an Schlaganfällen und Todesfällen von 4,75 %). Patienten, die für eine Operation nicht in Frage kamen, profitierten besonders von der CAS. Des Weiteren wurde gefolgert, dass die technische Entwicklung das Outcome der Patienten verbessert hat [61].

Tabelle 1.14: Die multizentrischen Register

Publikationsjahr	Register
2003	Global carotid artery stent registry
2004 (2008)	Pro-CAS (Prospective registry of carotid angioplasty and stenting)
2005 (2007, 2009, 2010)	ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte)

1.6 Evidenz zur Verwendung von Protektionssystemen

Der Einsatz von Protektionssystemen bei der PTA gehört zur Routine, obgleich der Nutzen dieser Systeme unklar ist [62]. So konnte bis zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse keine randomisierte Studie nachweisen, dass der Einsatz von zerebralen Protektionssystemen einen Benefit für die Patienten darstellt [63].

Die nachfolgende Tabelle 1.15 verdeutlicht, inwieweit der Einsatz von Filtersystemen in den großen Studien einen positiven Effekt für die Patienten erzielen konnte. Zudem werden hier Protektionssysteme aufgeführt, die in den einzelnen Studien zum Einsatz kamen.

Tabelle 1.15: Zerebrale Protektionssysteme in großen Studien

Studie	Jahr	Eingesetzte Filtersysteme	Anteil der unter zerebraler Protektion durchgeführten CAS in %	Kommentar der Studie zu Protektionssystemen
CAVATAS	2001	Keine	---	---
SAPHIRE	2004	Angioguard (Cordis) Angioguard XP (Cordis)	95,6 % (160 von 167)	Nutzen unklar [64]
SPACE	2006	PercuSurge GuardWire (Medtronic) FilterWire EX (Boston Sci.) AngioGuard (Cordis) NeuroShield (MedNova) Carotid Trap (Microvena)	27 % (151 von 559)	Nutzen unklar [23]
EVA-3S	2006	GuardWire Plus (Medtronic) FilterWire EZ (Boston Sci.) Spider und Spider RX (ev3) Accunet (Abbott) EmboShield (Abbott) Angioguard RX (Cordis)	91,9 % (227 von 247)	Die Inzidenz von Schlaganfall und Tod war bei Patienten, die CAS erhielten, unter Verwendung eines Protektionssystems geringer als ohne Filter. Vor der generellen Empfehlung von Protektionssystemen gab es mehr Schlaganfälle und verstorbene Patienten (7,9 % versus 25 %, P = 0.03). Es wurde daher anschließend eine systematische Verwendung von Protektionssystemen empfohlen. [65].
ICSS	2010	Filtersysteme, die in mehr als 10 % der Fälle zum Einsatz kamen: FilterWire EZ (Boston Sci.), Angioguard (Cordis), Spider FX (EV3) EmboShield (Abbott)	72 % (593 von 828)	Protektionssysteme scheinen keinen effektiven Schutz vor neuen ischämischen Ereignissen zu bieten. (DWI/MRT) [66].
CREST	2010	Accunet RX (Abbott)	96,1 % (1212 von 1262)	Nutzen unklar [67].

Im Jahr 2010 wurde eine Substudie der ICSS veröffentlicht. Hier wurden MRT- (DWI) (Magnetresonanztomographie [Diffusion weighted imaging]) Aufnahmen 1-7 Tage vor der Intervention sowie 1-3 Tage und 27-33 nach der Intervention untersucht. Dies erfolgte bei insgesamt 231 Patienten (CAS 124, CEA 107). Einen Tag nach der Intervention hatten etwa 50 % (62 Fälle) der Patienten aus der CAS-Kohorte und 17 % (18 Fälle, P < 0.001) aus der CEA-Kohorte eine neue Läsion. Nach einem Monat waren bei 33 % (28 Fälle) der Patienten aus der CAS-Gruppe und 8 % (6 Fälle) aus der CEA-Kohorte Veränderungen in der FLAIR- (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Sequenz zu sehen. Die Substudie zeigte zudem, dass der Einsatz von Protektionssystemen keinen Benefit für die Patienten darstellte. Denn in Behandlungseinrichtungen, die Protektionssysteme eingesetzt hatten, kam es bei 73 % (37 Fälle) der Patienten zu Läsionen im MRT, während dies in Zentren, die ohne

Protektionssysteme arbeiteten, nur bei 34 % (25 Fälle) der Patienten der Fall war. DWI-Läsionen waren insgesamt dreimal häufiger in der CAS-Behandlungsgruppe zu beobachten (siehe Tabelle 1.5) [68].

Während die großen Studien keine eindeutige Empfehlung bezüglich des Nutzens der Protektionssysteme geben können, zeigen verschiedene nationale und internationale Therapieregister, dass bei der systematischen Nutzung von EPS die Anzahl der Schlaganfälle und die Todesraten zurückgehen. Hier wird insbesondere betont, dass die Komplikationsraten signifikant zunehmen, wenn keine Protektionssysteme eingesetzt werden [63].

Tabelle 1.16: Große Therapieregister zu zerebralen Protektionssystemen

Name	Bezugszeitraum	Patientenzahl	Komplikationen ohne Protektion	Komplikationen mit Protektion	Anmerkung
CAS-Register der ALKK [69]	7/1996 bis 3/2005	1 483	ipsilateraler Schlaganfall 4,1 % und kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 4,9 % versus	ipsilateraler Schlaganfall 1,7 % und kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 2,1 %	P = 0.007 P = 0.004
Global CAS-Registry [70]	6/1997 bis 6/2003	11.243	kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 5,29 % versus	kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 2,23 %	P = 0.001
Pro-CAS-Register [71]	7/1999 bis 6/ 2003	3267	kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 2,2 % versus	kombinierte Schlaganfall- und Todesrate 2,1 %	

ALKK CAS-Register

Im März 2005 wurden Daten aus dem ALKK-Register publiziert. Zwischen Juli 1996 und Mai 2004 wurden 1888 Patienten aus 28 Krankenhäusern mit CAS behandelt. In dieser Untersuchung wurde festgestellt, dass Protektionssysteme im Verlauf zunehmend häufiger eingesetzt wurden. Während es im Jahr 1996 noch 0 % waren, stieg der Wert im Jahr 2004 auf 97,9 %. Im Gegenzug sank unter anderem die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen von 4,9 % (1996) auf 2,1 % (2004) ab [56].

Global CAS-Register

Im Jahr 2003 wurde eine große Metaanalyse zu Karotis-Stenting veröffentlicht. Darin sind Daten aus 53 Zentren mit insgesamt 12392 Interventionen und 11243 Patienten eingeflossen.

Ohne den Einsatz von Protektionssystemen betrug das Risiko für Schlaganfälle und periprozedurale Todesfälle 5,29 %. Wenn Patienten hingegen unter Filterschutz behandelt wurden, so sank dieses Risiko auf 2,23 %.

1.7 Fragestellung

Gemäß o.g. Daten ist der Nutzen von Protektionssystemen bei der Behandlung von Karotisstenosen mittels PTA (perkutane transluminale Angioplastie) und Stenting bislang somit weiterhin umstritten. Der Gegenstand dieser Dissertation bestand deshalb in der Untersuchung, ob die systematische Nutzung von Filtersystemen klinisch relevante Auswirkungen hat und zu einer Reduktion neurologischer Ereignisse führt. Zudem wurde evaluiert, ob es signifikante Unterschiede im Outcome der Patienten hinsichtlich des verwendeten Filtersystems gab.

2 Methodik und Patienten

2.1 Patientenscreening

In der untersuchten Klinik wurden zwischen dem 13.11.1999 und dem 08.11.2011 insgesamt 800 Interventionen bei 727 Patienten mit einer Karotisstenose durchgeführt. Als symptomatisch wurden Patienten definiert, die innerhalb der letzten 180 Tage vor der Intervention ein neurologisches Ereignis hatten. Bei 98 % der Patienten wurde ein neurologisches Konsil mit Erhebung des NIHSS bzw. mod. Ranking-Scales vor und nach der Prozedur durchgeführt.

In Tabelle 2.1 sind Graduierungen und Definitionen zu den neurologischen Ereignissen abgebildet, die zur Beschreibung neurologischer Ereignisse in dem untersuchten Patientenkollektiv verwendet wurden. Vor der Einteilung neurologischer Ereignisse in TIA, Minor- und Major-Schlaganfall ab dem Jahr 2006 wurde die Einteilung TIA, PRIND, Minor- und Major-Schlaganfall gemäß den zuvor gültigen Empfehlungen verwendet.

Tabelle 2.1: Einteilung der neurologischen Ereignisse

TIA	TIA ist ein temporäres, fokales, zerebrales oder retinales Defizit mit einer vollständigen Rückbildung innerhalb von 24 Stunden.
PRIND	PRIND ist ein neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden besteht, sich jedoch innerhalb von 7 Tagen vollständig zurückbildet.
Minor-Schlaganfall	Minor-Schlaganfall ist ein neu entstandenes neurologisches Defizit, das entweder innerhalb von 30 Tagen eine vollständige Rückbildung zeigt oder die Schlaganfallskala des NIHSS um 1 bis 3 Punkte erhöht, nicht behindernd wirkt und einen modifizierten Ranking-Scale < 3 aufweist.
Major-Schlaganfall	Major-Schlaganfall ist ein neu entstandenes neurologisches Defizit, das länger als 30 Tage besteht, die Schlaganfallskala des NIHSS um ≥ 4 Punkte erhöht und einen Ranking-Scale ≥ 3 verursacht.

Als Kriterium zur Einteilung der neurologischen Defizite und ihrer Schwere wurden der NIHSS und die modifizierte Rankin Scale verwendet (siehe Tabelle 2.2) [72].

Tabelle 2.2: NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), [72]

Bewusstseinslage	wach (0 Punkte), somnolent (1), soporös (2), komatös (3)
Bewusstseinslage (Fragen)	Fragen nach dem Alter des Patienten und dem aktuellen Monat beide Antworten richtig (0 Punkte); eine Antwort richtig (1 Punkt); keine Antwort richtig (2 Punkte)
Bewusstseinslage (Befehle)	Der Patient soll die Augen und die funktionierende Hand öffnen und schließen. beide Befehle richtig ausgeführt (0 Punkte); einen Befehl richtig ausgeführt (1 Punkt); keinen Befehl richtig ausgeführt (2 Punkte)
Okulomotorik	Test der horizontalen Augenbewegungen, willkürlicher oder reflektorischer, jedoch kein kalorischer Test: ohne Blicklähmung (0 Punkte); partielle Blicklähmung (1 Punkt); beide Augen stark paretisch (2 Punkte)
Gesichtsfeldquadranten	Blindheit monookulär, ohne Gesichtsfeldausfälle am anderen Auge (0 Punkte); Quadrantenanopsie (1 Punkt); komplette Hemianopsie (2 Punkte); Blindheit (3 Punkte)
Gesichtsmotorik	Auffordern zum Lachen, Augen schließen; falls der Patient Aufträge nicht versteht, Benutzen von Pantomime, auf Grimasse bei Schmerzreiz achten: symmetrische Bewegung (0 Punkte); leichte Parese oder Asymmetrie beim Lachen (1 Punkt); fast komplette oder komplette Lähmung der unteren Gesichtshälfte (2 Punkte); unterer und oberer Gesichtsbereich gelähmt (3 Punkte)
Motorik des rechten und linken Armes (getrennt berechnen)	Rechten und linken Arm 10 sec. bei 90 ° im Sitzen oder 45 ° im Liegen halten. In 10 sec. kein Absinken (0 Punkte); in weniger als 10 sec Absinken (1 Punkt); Anheben gegen Schwerkraft möglich (2 Punkte), Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich (3 Punkte); Bewegung nicht möglich (4 Punkte)
Motorik des rechten und linken Beines (getrennt berechnen)	Rechtes und linkes Bein 5 sec. bei 30 ° im Liegen halten. In 5 sec kein Absinken (0 Punkte); in weniger als 5 sec Absinken (1 Punkt); Anheben gegen Schwerkraft möglich (2 Punkte); Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich (3 Punkte); Bewegung nicht möglich (4 Punkte)
Ataxie der Extremitäten	keine Ataxie oder nicht beurteilbar (0 Punkte); Ataxie in einer Extremität (1 Punkt); Ataxie in 2 oder mehr Extremitäten (2 Punkte)
Sensibilität	Prüfung an Gesicht, Arm, Stamm und Bein. Schmerzstimulus bei Vigilanzminderung: unauffällig (0 Punkte); teilweiser Verlust (1 Punkt); schwerer Verlust (2 Punkte)
Sprache	unauffällig (0 Punkte); leichte bis mittelschwere Aphasie (1 Punkt); schwere Aphasie (2 Punkte); komplette Aphasie (3 Punkte)
Dysarthrie	unauffällige Artikulation oder Beurteilung unmöglich (0 Punkte); leichte bis mittelschwere Dysarthrie (1 Punkt); beinahe unverständlich, schlecht (2 Punkte)
Neglekt	kein Neglekt (0 Punkte); Neglekt auditiv, visuell, taktil, personenbezogen oder Hemineglect (1 Punkt); totaler Neglekt oder Hemineglect in mehreren Modalitäten (auditiv, visuell, taktil, personenbezogen) (2 Punkte)

Das Ausmaß einer Behinderung nach einem Schlaganfall wurde mit Hilfe des modifizierten Ranking-Scales bestimmt (siehe Tabelle 2.3) [73].

Tabelle 2.3: Modifizierter Ranking-Scale [73]

0	Keine Symptome vorhanden
1	Keine ausgeprägte Beeinträchtigung: Der Patient kann trotz Symptomen Alltagsaktivitäten ausüben.
2	Leichte Beeinträchtigung: Der Patient ist im Alltag eingeschränkt, kann sich jedoch ohne Hilfe versorgen.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: Der Patient kann ohne Hilfe gehen, ist jedoch im Alltag auf Hilfe angewiesen.
4	Schwere Beeinträchtigung: Der Patient kann ohne Hilfe nicht gehen und benötigt Hilfe bei der Körperpflege.
5	Schwere Behinderung: Der Patient ist auf eine pflegerische Hilfe dauerhaft angewiesen, ist bettlägerig und inkontinent.
6	Tod als Folge eines Schlaganfalls

Es wurden zudem der Stenosegrad der Gefäße mittels Angiographie oder Doppler-/Duplexsonografie vor jeder Intervention dokumentiert. Auch die NASCET-Ausschlusskriterien wurden bei jedem Patienten erfasst.

2.2 Diagnostik

Die Karotisstenose wird häufig erst beim Vorliegen der neurologischen Symptome entdeckt. So erfolgten in der untersuchten Klinik Interventionen an den hirnversorgenden Gefäßen bei Patienten, die entweder neurologisch auffällig geworden waren oder bei der sonographischen Untersuchung im Rahmen eines kardiovaskulären Screenings höhergradige Stenosen an der A. carotis zeigten.

Nach einer umfassenden Anamnese und klinischen Untersuchung vor Karotisintervention erfolgte bei allen Patienten eine unabhängige fachneurologische Untersuchung mit Erhebung des Ranking-Scales oder (später) des NIHSS, die bei 98 % der Patienten nach der Karotis-PTA wiederholt wurde.

In dem vorliegenden Kollektiv wurde bei selektierten Patienten (vor insgesamt 154 Interventionen) eine CT- oder MRT-Voruntersuchung der gehirnversorgenden Gefäße durchgeführt. Diese erfolgte obligat immer dann, wenn ein vorausgegangenes neurologisches Defizit bestand, um einen Vergleich mit dem postinterventionellen Befund im Falle von evtl. Komplikationen zu erleichtern.

Im Zuge der Diagnostik wurde bei allen Patienten routinemäßig eine Ultraschall-Doppler-Duplex-Untersuchung der hirnersorgenden Gefäße gemäß DEGUM-Kriterien durchgeführt. Dabei kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Zum einen wird mit der Doppler-Duplex Sonographie durch die Flussgeschwindigkeitsmessung des Blutes in der A. carotis interna der Stenosegrad und das Vorhandensein von Engstellen eruiert. Die farbkodierte Doppler-Sonographie wird zum Aufdecken von Turbulenzen oder einer Flussumkehr in den hirnersorgenden Gefäßen eingesetzt. Zudem werden Gefäße auf Unregelmäßigkeiten und Plaques untersucht, die Gefäßinnenschicht beurteilt und das Gefäßkaliber ermittelt [74].

Für die Therapieindikation entscheidend ist der Stenosegrad der A. carotis interna, der unter Berücksichtigung der DEGUM-Kriterien ermittelt wurde. Die DEGUM-Kriterien bestehen aus Haupt- und Zusatzkriterien, die in der nachfolgenden Tabelle 2.4 dargestellt sind [75].

Tabelle 2.4: Die aktualisierten DEGUM-Kriterien zur Klassifizierung der Carotisstenose [75]

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)		10	20–40	50	60	70	80	90	100
Hauptkriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farbdopplerbild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					> 50	< 50	< 30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfettizeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

2.3 Therapie der Karotisstenose

Medikamentöse Therapie vor der Intervention

Drei Tage vor der Intervention wurde mit der Einnahme von ASS 100mg 1x/Tag und Clopidogrel 75mg 1x/Tag begonnen. ASS ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, dessen Wirkung auf der irreversiblen Hemmung der COX Enzyme basiert. Dadurch wird die Produktion von Thromboxan A₂ verhindert. Dahingegen wirkt Clopidogrel über den ADP-Rezeptor hemmend auf die Thrombozytenaggregation [76]. Zusammen reduzieren beide Medikamente das Risiko, eine Embolie oder Thrombose zu erleiden. Zahlreiche Studien belegen, dass durch den Einsatz der Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel die Rate an periprozeduralen und postoperativen Embolien stärker reduziert wird, als unter einer Monotherapie [77,78].

Der Eingriff

Alle Interventionen wurden im Herzkatheterlabor durchgeführt. Die Patienten wurden in der Mehrzahl der Fälle nicht sediert, damit sie während des Eingriffs neurologisch beurteilbar blieben. In selektierten Fällen war eine adaptierte Sedierung mit Propofol oder Benzodiazepinen notwendig.

Der Patient erhielt einen Signalgeber in die Hand, damit er bei Aufforderung diesen betätigen konnte. Damit wurden das Bewusstsein des Patienten sowie seine neuromotorischen Fähigkeiten geprüft.

Zudem wurden Blutdruck und Puls des Patienten kontinuierlich erfasst.

Die Punktionsstelle in der Leiste wurde steril desinfiziert und abgedeckt. Bei ungünstigen anatomischen Gegebenheiten oder Vernarbungen in der Leistenregion wurde eine transbrachiale Punktion gewählt.

Nach einer lokalen Anästhesie und Punktion des Leistengefäßes wurde zunächst eine Schleuse platziert. Anschließend wurde ein Führungsdraht unter Verwendung verschiedener Katheter (nach anatomischen Gegebenheiten) durch die Aorta in den Aortenbogen und entweder in die A. carotis communis sinistra oder in den Truncus brachiocephalicus geführt. Mit Hilfe verschiedener Draht- und Kathetertechniken wurde ein diagnostischer Katheter in die entsprechende Karotisarterie vorgeschoben. Nachfolgend wurde die Angiographie der A. carotis communis, A. carotis interna und A. carotis externa erstellt. Zudem wurden intrakranielle Aufnahmen der Gefäßstrukturen vor und nach der Stentimplantation angefertigt.

Bei der Angiographie wurde zudem der Stenosegrad gesichert, der präoperativ durch die Duplex-Sonographie evaluiert wurde. Der Stenosegrad wurde durch die in der NASCET-Studie angewandte Methode (distaler Stenosegrad gemäß QCA) errechnet [79]. Die Angabe erfolgte in Prozent (s. Tabelle 3.5) und wurde auf folgende Weise berechnet: $(A-B) / A \times 100 = \text{Stenosegrad}$ (z.B. 75 %)

A entspricht dem distalen Gefäßreferenzdiameter ohne Stenose, B ist der minimale lumenale Durchmesser der Stenose.

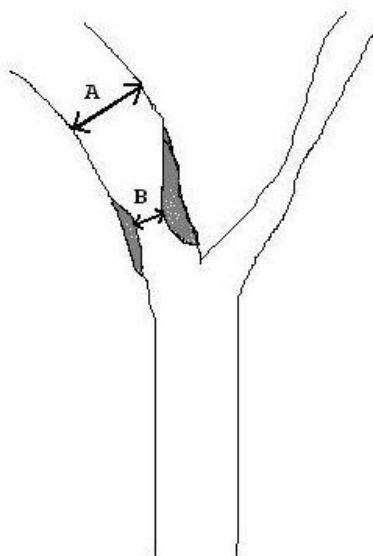


Bild 2.1: Berechnung des Stenosegrades

Zum Schutz vor Debrisembolisationen wurden verschiedene Protektionssysteme eingesetzt, die ausführlich in Kapitel 2.4. behandelt werden. Hierdurch sollten relevante Debrispartikel abgefangen werden, um eine distale Embolisation und somit eine Hirnischämie zu verhindern.

Vor der Platzierung des Stens erfolgte bei den meisten Patienten eine Vordilatation der Stenose, danach wurde nachdilatiert.

Anschließend wurde das Protektionssystem entfernt und eine angiographische Aufnahme zur Erfolgskontrolle angefertigt.

In Abhängigkeit vom aktuellen Gerinnungsstatus und der Gefäßanatomie wurde die eingebrachte Schleuse direkt nach dem Eingriff gezogen bzw. der Punktionskanal mit einem AngioSeal-Verschlussystem versorgt oder nach einigen Stunden auf der Station manuell entfernt.

Medikamentöse Therapie während und nach der Intervention

Zur Antikoagulation wurde allen Patienten während der Intervention Heparin i.v. verabreicht, um eine ACT > 250 Sekunden zu erreichen. Da es bei der Dilatation der Stenose durch die Karotissinus-Stimulation zu Bradykardieanfällen kommen kann, wurde prophylaktisch Atropin i.v. gegeben [80]. Die vor dem Eingriff begonnene Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel wurde nach erfolgter Intervention für mindestens einen Monat fortgeführt und anschließend auf die alleinige ASS-Therapie dauerhaft umgestellt [81].

2.4 Protektionssysteme

Insgesamt wurden bei 781 Interventionen Protektionssysteme eingesetzt, wobei in 642 der Fälle Debrispartikel aus den Protektionssystemen geborgen werden konnten. Die acht am häufigsten eingesetzten Filtermodelle wurden untersucht.

Prinzipiell werden drei verschiedene Protektionssysteme unterschieden: distal okkludierende, distal nicht-okkludierende und proximal okkludierende Systeme.

1. Die distal nicht-okkludierenden Protektionssysteme:

Bei diesen Systemen wird das Blut distal der Stenose passiv gefiltert. Die Debris-Partikel verbleiben solange im Filter, bis sie anschließend mit dem Rückholkatheter geborgen werden (Bild 2.2).

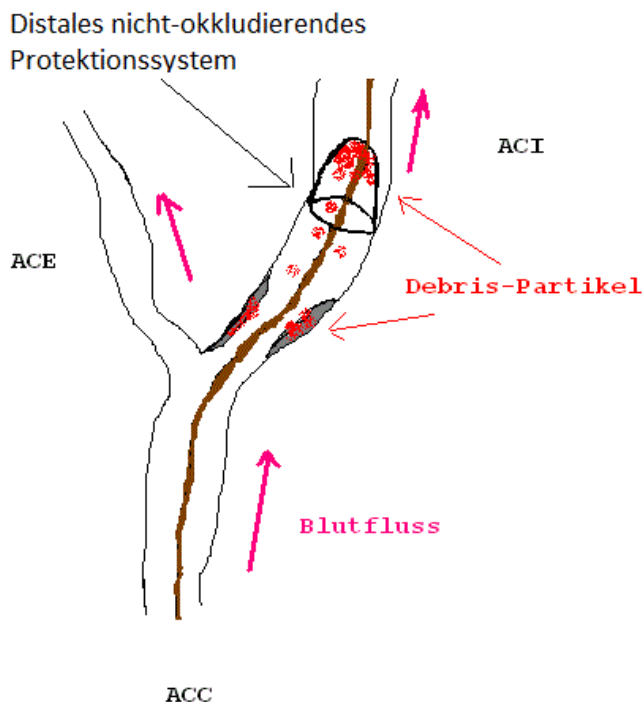


Bild 2.2: Distale nicht-okkludierende Protektionssysteme

2. Die distal okkludierenden Protektionssysteme:

Beim Einsatz dieser Systeme wird während der Intervention in der ACI (A. carotis interna), distal der Stenose, ein Okklusionsballon entfaltet. Dieser verhindert, dass beim Einsetzen des Stents oder der Dilatation der Stenose Debrispartikel in das distale Gefäßsystem gelangen können und einen Schlaganfall auslösen. Dabei wird der Blutfluss in der ACI vollständig gestoppt, weshalb die A. carotis externa frei von relevanten Stenosen sein sollte, um einen suffizienten Kollateralkreislauf zu gewährleisten.

Das Debris-Material wird durch den Arbeitskanal abgesaugt und das verschlossene Gefäß anschließend gespült. Danach wird der Ballon deflatiert und wieder entfernt (siehe Bild 2.3).

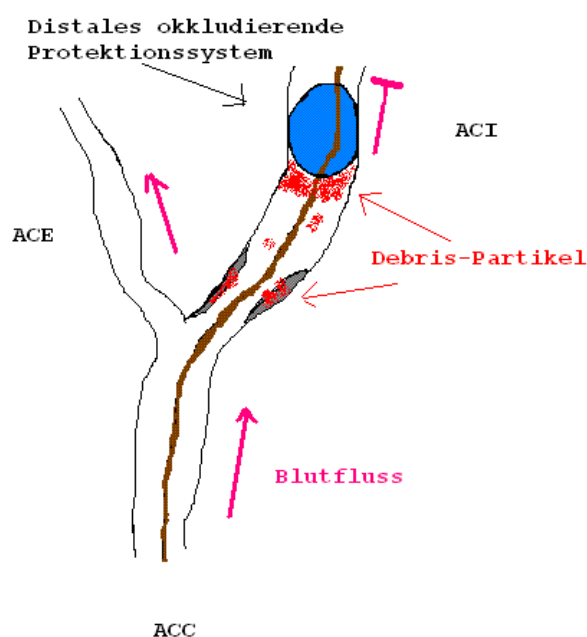


Bild 2.3: Distal okkludierende Protektionssysteme

3. Die proximal okkludierenden Protektionssysteme:

Dieses System besteht aus zwei okkludierenden Ballons. Der erste größere Ballon wird in der A. carotis communis entfaltet, der zweite kleinere in der A. carotis externa. Dies führt zum vollständigen antegraden Blutflussstopp, sodass bei einem funktionierenden Circulus arteriosus Willisii ein retrograder Fluss des Blutes in die ACC (A. carotis communis) entsteht. Durch einen Arbeitskanal, im ersten größeren Ballon, werden die Stents und die therapeutischen Ballons zu

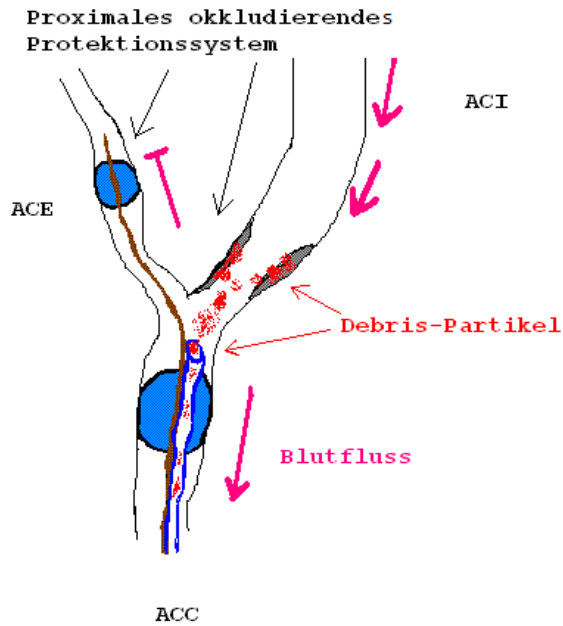


Bild 2.4: Proximal okkludierende Protektionssysteme

der Stenose geführt. Außerdem wird durch diesen Arbeitskanal das Debris-Material abgesaugt. Nachdem der Stent platziert und eventuell nachdilatiert wurde, werden beide Ballons deflatiert und das Protektionssystem wieder geborgen.

Die acht untersuchten Protektionssysteme

In dieser Arbeit wurden insgesamt acht Protektionssysteme berücksichtigt und im Folgenden einzeln detailliert beschrieben (Tabelle 2.5 bzw. Tabelle 2.6).

Tabelle 2.5: Protektionssysteme, Namen der Systeme in unserer Datenbank

1 = Filter Wire EZ, Boston
2 = Accunet, Guidant
3 = Angioguard, Cordis
4 = Moma, Invatec
5 = Spider, ev3
6 = Trap, Microvena
7 = PercuSurge, Krauth
8 = Emboshield, Abbott

1. Filter Wire EZ™, Boston Scientific Corporation

Das erste Protektionssystem ist ein distales nicht-okkludierendes System. Der Filter Wire EZ™ besitzt eine Porengröße von 110 µm und kann in Gefäßen zwischen 3,5 und 5,5 mm Durchmesser eingesetzt werden. Das nichtentfaltete Profil des Filters beträgt 3,2 F (F = 1 French = 0,333mm).

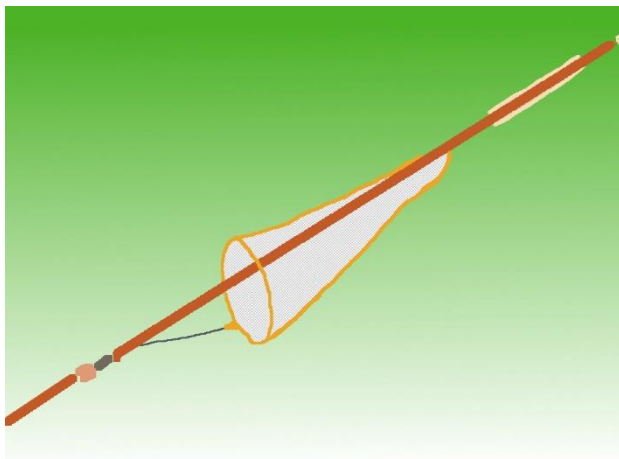


Bild 2.5: Filter Wire EZ™, Boston Scientific Corporation

2. RX Accunet™, Guidant (im April 2006 von Abbott aufgekauft)

Das Accunet™ -System ist ein distales nicht-okkludierender Filter mit einer Porengröße von 150µm. Das System ist für Gefäßdurchmesser von 3,25 bis 5,0 mm geeignet und besitzt im nicht-entfalteten Zustand ein Profil von 3,5-3,7 F.

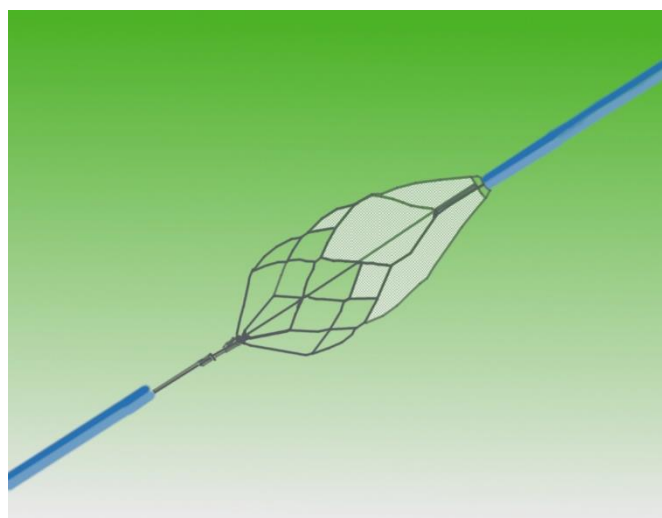


Bild 2.6: RX Accunet™, Abbott

3. Angioguard ® RX, Cordis

Das Angioguard ® RX ist ebenfalls ein distales nicht-okkludierendes Protektionssystem mit einem Porendurchmesser von 100 µm. Das System eignet sich für Gefäßdurchmesser von 4,5 bis 7,5 mm und hat im nicht-entfalteten Zustand ein Profil von 3,2-3,9 F.

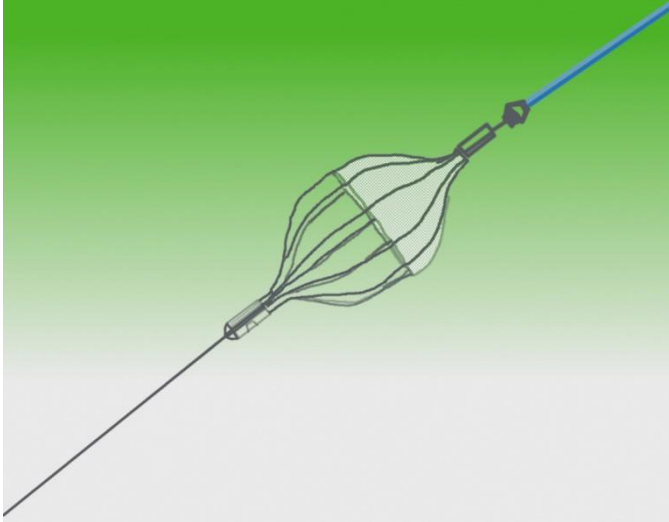


Bild 2.7: Angioguard ® RX, Cordis

4. MoMa ® Ultra, Medtronic Invatec

Das MoMa Ultra ist ein proximal okkludierendes Protektionssystem und besteht aus zwei Ballons, die während der Intervention den Blutfluss in der ACE und der ACC stoppen. In der Mitte des großen Ballons befindet sich ein Arbeitskanal, über den ein Stent und ein Ballonkatheter an die Stenose geführt werden kann. Zudem wird das Debris-Material über den Arbeitskanal abgesaugt.

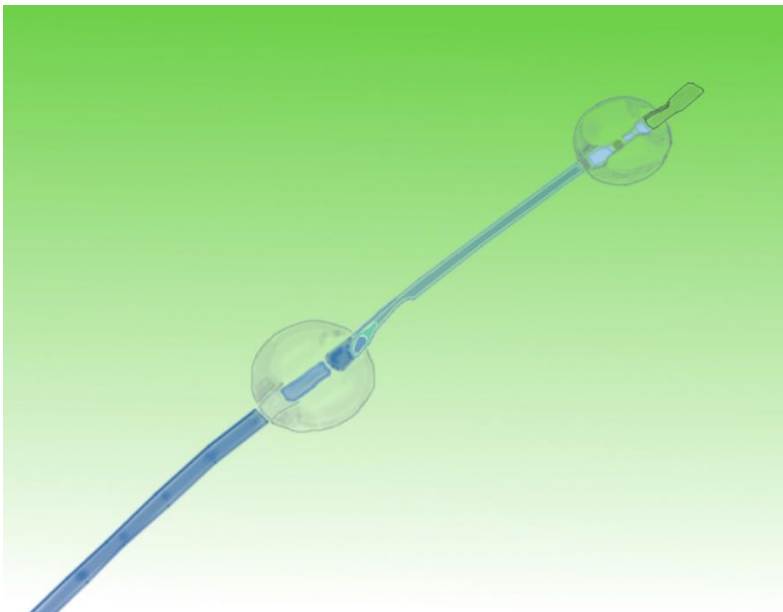


Bild 2.8: MoMa ® Ultra, Medtronic Invatec

5. Spider FX™, ev3 (im Jahr 2010 von Covidien aufgekauft)

Bei dem Filtersystem Nummer 5 handelt es sich ebenfalls um ein distales nicht-okkludierendes Protektionssystem. Bei diesem System beträgt die Porengröße 50-300µm. Es ist für Gefäßdurchmesser von 3 bis 7 mm geeignet und das Profil im nicht-entfalteten Zustand entspricht 3,2 F.

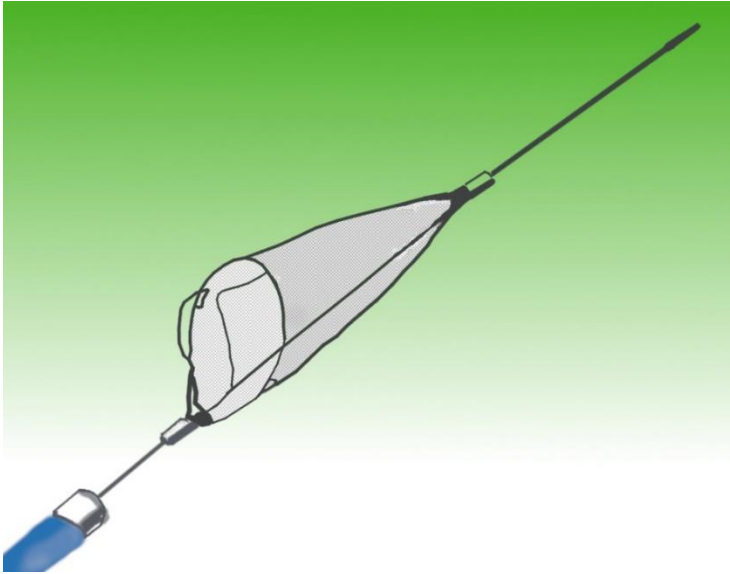


Bild 2.9: Spider FX™, ev3 Covidien

6. Trap, Microvena (jetzt ev3, im Jahr 2010 von Covidien aufgekauft)

Ein weiteres distales nicht-okkludierendes Protektionssystem ist das Trap-System. Die Porengröße beträgt hier 200µm und der Filter eignet sich für Gefäßdurchmesser von 2,5 bis 7,5 mm. Das Profil des Filters im nicht-entfalteten Zustand entspricht ca. 2,9 F.

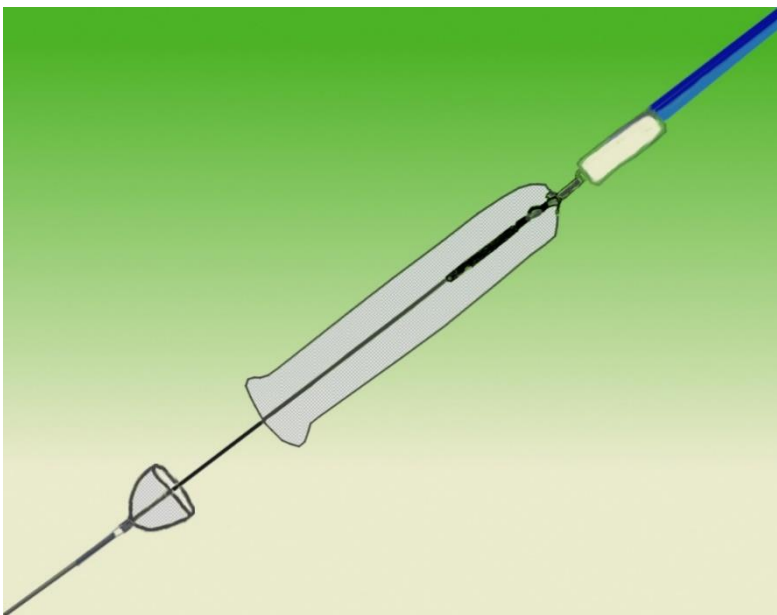


Bild 2.10: Trap, Microvena (ev3 Covidien)

7. PercuSurge, Krauth/Invatec (Im Jahr 2010 wurde Invatec von Medtronic aufgekauft.)

Das System Nummer 7 ist ein distales okkludierendes Protektionssystem mit einem inflatableren Ballon am distalen Ende. Es ist in Gefäßen mit einem Durchmesser zwischen 3 und 6 mm einsetzbar. Im nicht-entfalteten Zustand besitzt das System ein Profil von 2,1 bis 2,8 F [8], [82].

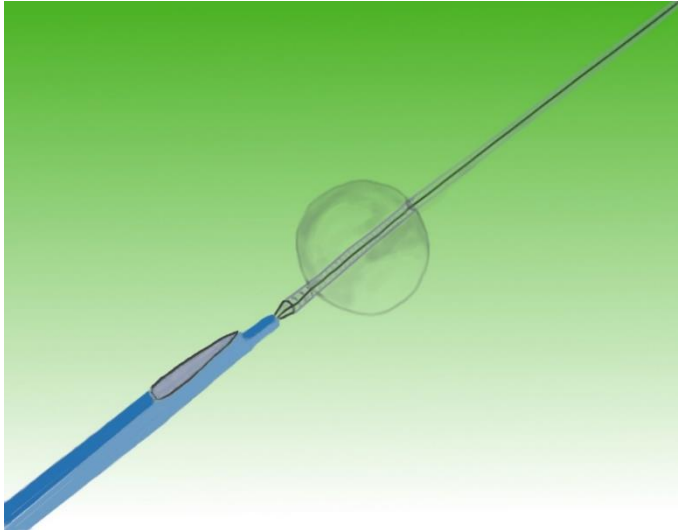


Bild 2.11: PercuSurge, Krauth/Invatec

8. Emboshield NAV6, Abbott Vascular

Das Emboshield ist ebenfalls ein distales nicht-okkludierendes Filtersystem mit einem Porendurchmesser von 140µm.

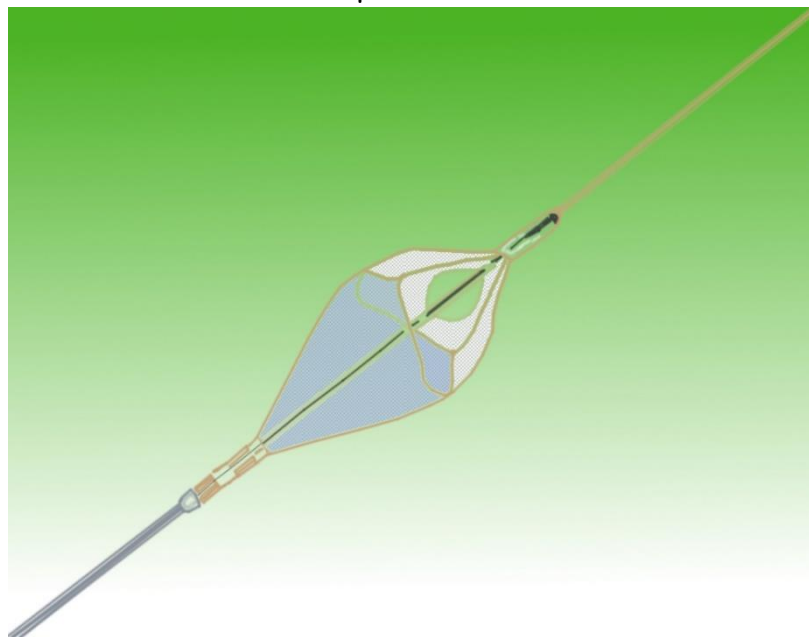


Bild 2.12: Emboshield NAV6, Abbott Vascular

Das Protektionssystem ist für Gefäßdurchmesser von 2,5 bis 7 mm geeignet und das Profil im nicht-entfalteten Zustand beträgt 2,8 bis 3,2 F.

Zusammenfassung

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde insgesamt mit sechs distalen nicht-okkludierenden Protektionssystemen sowie einem distalen okkludierenden und einem proximalen okkludierenden Embolieprotektionssystem behandelt (Tabelle 2.6).

Tabelle 2.6: Zusammenfassung der Protektionssysteme mit Porengröße, Gefäßdurchmesser und Profil [8], [83]

Name	Aktuelle Besitzverhältnisse, 2012	Poren (μm)	Gefäßdurchmesser (mm)	Profil, nicht entfaltet (F*)
1 = Filter Wire EZ	Boston Scientific Corporation	110	3,5-5,5	3,2
2 = Accunet	Abbott	150	3,25-5,0	3,5-3,7
3 = Angioguard	Cordis	100	4,5-7,5	3,2-3,9
4 = MoMa	Medtronic	--	--	--
5 = Spider	Covidien	50-300	3-7	3,2
6 = Trap	Covidien	200	2,5-7,5	2,9
7 = PercuSurge	Medtronic	--	3-6	2,1-2,8
8 = Emboshield	Abbott	140	2,5-7,0	2,8-3,2

*F = French = 0,333mm

2.5 Nachsorge

Die erste neurologische und duplexsonographische Nachsorge erfolgte innerhalb von 24-48 Stunden nach der Intervention. Mithilfe der Duplexsonographie wurden die Lage des Stents und eine etwaige Reststenose nach der Intervention analysiert. Die neurologische Untersuchung diente dazu, neu aufgetretene neurologische Defizite mit hoher Sensitivität zu erfassen. Im Falle neu aufgetretener neurologischer Symptome wurden zusätzliche bildgebende Untersuchungen (CT oder MRT) angefertigt.

Die patienten- und eingriffsbezogenen Daten wurden sowohl in das BQS- als auch in das damals verwendete GeCAS-Register eingegeben.

Zusätzlich wurden jeweils nach 30 Tagen strukturierte telefonische Befragungen durchgeführt. Dabei wurden die Patienten, ggf. auch die Angehörigen der Patienten und/oder

die behandelnden Ärzte, zu evtl. neu aufgetretenen neurologischen Ereignissen oder dem Auftreten eines Myokardinfarktes nach einem standardisierten Fragebogen interviewt.

Anschließend erfolgten jährlich schriftliche Befragungen der Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, womit ebenfalls das Auftreten von neuen neurologischen Ereignissen und Myokardinfarkten in gleicher Weise eruiert wurde. Bei Bedarf wurden die entsprechenden medizinischen Dokumente (Bildgebungsbefunde, Arztbriefe, Interventionsprotokolle u.a.) genau evaluiert.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Arbeit erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, New York, U.S). Die nominalskalierten Daten wurden mittels Chi²-Test auf Signifikanz geprüft. Wenn die Anzahl der zu prüfenden Fälle $N < 5$ war, dann wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Primäre Endpunkt

Bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit wurde der kombinierte Endpunkt, bestehend aus TIA, Minor-Schlaganfall, Major-Schlaganfall und Tod, ausgewählt, um eine adäquate analytische Power sicherzustellen. Alle acht Protektionssysteme wurden hinsichtlich dieses Endpunktes miteinander verglichen. Insgesamt wurden die Daten von drei Perioden (periprozedural, d.h. bis Schleusenentfernung, in-hospital, 30 Tage Follow-up) evaluiert.

Die Signifikanzniveaus

Bei der Auswertung der Filtersysteme, bei der die acht Systeme gegeneinander getestet wurden, wurde das lokale Signifikanzniveau durch die Bonferroni-Korrektur angepasst. Dabei wurde das globale α -Niveau durch die Anzahl der Einzeltests geteilt, wodurch das lokale α -Niveau erhalten wird.

Deshalb gab es im vorliegenden Fall drei Signifikanzgrenzen.

Bei Auswertungen, bei denen lediglich zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, musste das Signifikanzniveau von $P = 0.05$ erreicht werden.

Dahingegen wurden bei Auswertungen mit multiplen Vergleichen der einzelnen Filtersysteme folgende Signifikanzniveaus angewandt:

$P = 0.0014$ (für acht Filtersysteme und Gruppe ohne Filter; $0.05/36=0.0014$) und

$P = 0.0018$ (für acht Filtersysteme; $0.05/28=0.0018$).

Die einzelnen Signifikanzniveaus wurden paarweise mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Da es sich bei der Ermittlung der Signifikanzen um 36 Einzeltests handelte, wurde eine α -Fehler-Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt. Bei diesem konservativen Verfahren wurde der globale Alphafehler $P = 0.05$ durch 36 geteilt, um ein strengeres Signifikanzniveau von $P = 0.0014$ zu erreichen [84].

Aus Übersichtsgründen wurden einzelne signifikante Niveaus in der Tabelle farblich markiert. So wurde $P \leq 0.05$ mit hellgrauer Farbe und $p \leq 0.0014$ mit dunkelgrauer Farbe und weißer Schrift hervorgehoben. Die nicht-signifikanten Ergebnisse wurden in ihrer ursprünglichen Farbe belassen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 800 Interventionen an 244 Frauen und 556 Männern berücksichtigt. Das mittlere Alter lag bei 70,8 Jahren ($\pm 8,8$ Jahren). Gemäß fachneurologischer Untersuchung wurden 547 (67,6 %) Patienten als asymptomatisch und 253 (29,6 %) als symptomatisch klassifiziert. Bei den Frauen waren 176 (72 %) asymptomatisch und 68 (28 %) symptomatisch, wohingegen von den Männern 380 (68,4 %) asymptomatisch und 176 (31,6 %) symptomatisch waren. Der jüngste Patient des Patientenkollektivs war 43 Jahre alt und der älteste 93 Jahre.

Komorbiditäten

In der nachfolgenden Tabelle 3.1 werden alle Vorerkrankungen, die in dem untersuchten Kollektiv mitberücksichtigt wurden, mit den dazugehörigen (relativen) Häufigkeiten aufgeführt.

Tabelle 3.1: Vorerkrankungen

Erkrankungen	Häufigkeit	%
arterielle Hypertonie	726	90,7 %
Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie	637	79,6 %
Koronare Herzkrankheit	515	64,3 %
Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP	408	51,0 %
Zustand nach Myokardinfarkt	163	20,3 %
Chronische Niereninsuffizienz	183	22,8 %
Risikofaktor Rauchen innerhalb der letzten 5 Jahren	165	20,6 %
Diabetes mellitus	280	35,0 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	196	24,5 %
linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %	86	10,7 %
Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern	113	14,1 %
COPD	56	7,0 %

Die medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie vor dem PTA-Eingriff wurde ebenfalls erfasst und ist in der nachfolgenden Tabelle 3.2 mit den dazugehörigen relativen Häufigkeiten aufgelistet.

Insgesamt erhielten 96 % der Patienten ASS, 94 % Plavix, 86 % Statine, 74 % β -Blocker und jeweils 20 % AT1-Antagonisten und Calciumantagonisten. Lediglich 4 % der Patienten wurden mit Marcumar behandelt.

Tabelle 3.2: Medikamentöse Therapie der Patienten vor dem Eingriff

Medikamentöse Therapie	Symptomatisch Asymptomatisch	und	% von 800
ASS	769		96 %
Clopidogrel	753		94 %
Marcumar	31		4 %
ACE-Hemmer	477		59 %
AT-1 Antagonisten	163		20 %
CSE-Hemmer	684		86 %
β-Blocker	594		74 %
Calciumantagonisten	167		20 %

NASCET Ausschlusskriterien

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurden Ausschlusskriterien nach Vorlage der NASCET-Studie erfasst. Zu diesen Kriterien zählen die in der Tabelle 3.3 aufgeführten Punkte [79].

Tabelle 3.3: NASCET Kriterien [79]

NASCET Kriterien	Anzahl Patienten	% vom gesamten Kollektiv
1 Alter > 80	136	17,0 %
2 Organversagen Niere	178	22,2 %
3 Organversagen Leber	7	0,9 %
4 Organversagen Lunge	27	3,4 %
5 Instabile AP innerhalb der letzten 6 Monate	15	1,9 %
6 Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate	13	1,6 %
7 Schlaganfall mit Behinderung	61	7,6 %
8 Progressives neurologisches Defizit	1	0,1 %
9 Unkontrollierte arterielle Hypertonie	4	0,5 %
10 Unkontrollierter Diabetes Mellitus	7	0,9 %
11 Ipsilaterale TEA	34	4,2 %
12 Kontralaterale TEA innerhalb der letzten 4 Monate	1	0,1 %
13 Chirurgisch nicht zugänglich	4	0,5 %
14 Größere OP innerhalb der letzten 4 Monate	4	0,5 %
15 Rheumatisches Vitium	58	7,2 %
16 Vorhofflimmern	90	11,3 %
17 CA mit Lebenserwartung unter 5 Jahren	10	1,3 %
18 Hochgradige intrakranielle Stenose	1	0,1 %

Die NASCET-Ausschlusskriterien wurden für jeden einzelnen Patienten zusammengefasst und nach ihrer Häufigkeit in vier Klassen aufgeteilt. So enthält Klasse 1 ein Kriterium, Klasse 2 zwei, Klasse 3 drei und Klasse 4 vier und mehr als vier Ausschlusskriterien. Die Tabelle 3.4 zeigt die Verteilung der vier Klassen in dem untersuchten Patientenkollektiv.

Tabelle 3.4: 4 Klassen der Patienten mit NASCET-Ausschlusskriterien.

Klassen	Anzahl Patienten	% von ges. Kollektiv
Keine Kriterien	392	49 %
Klasse 1	224	28 %
Klasse 2	128	16 %
Klasse 3	40	5 %
Klasse 4	16	2 %
Gesamt	800	100 %

3.2 Diagnostik

Bei den meisten Patienten (98 %) wurde vor und nach der Karotis-PTA ein neurologisches Konsil durchgeführt. Zudem wurde bei 161 Patienten eine CT- oder MRT-Untersuchung der gehirnversorgenden Gefäße erstellt, wovon bei 77 (48 %) Patienten bereits ein neurologisches Ereignis anamnestisch vorlag.

Die linke A. carotis interna war in 407 Fällen betroffen, die rechte in 383 Fällen.

Stenosegrad

Der Stenosegrad der Gefäße wurde in dem untersuchten Kollektiv angiographisch oder doppler-/duplexsonografisch vor jedem Eingriff dokumentiert und ist in der nachfolgenden Tabelle 3.5 aufgeführt.

Tabelle 3.5: Stenosegrad der Patienten vor der Intervention

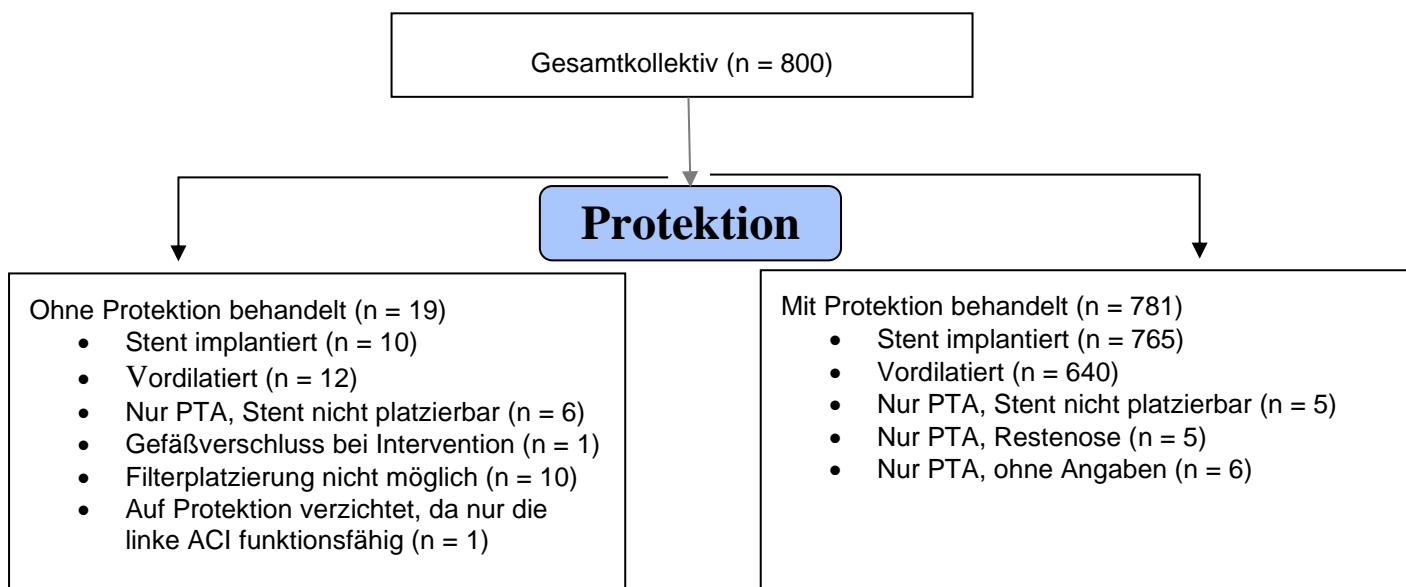
Stenosegrad	Anzahl	%
Keine Angaben	16	2 %
50-59 %	7	0,9 %
60-69 %	11	1,4 %
70-79 %	76	9,5 %
80-89 %	184	23 %
> 90 %	506	63,2 %
Gesamt	800	100 %

3.3 Therapie

Bei insgesamt 775 Patienten (96,9 %) wurde ein Stent platziert, während 25 Patienten (3,1 %) keinen Stent erhielten. Bei 5 Patienten wurde eine Restenose dilatiert. Ein Patient erlitt vor der Stentimplantation einen Gefäßverschluss. In 781 (97 %) Fällen wurde ein Protektionssystem eingesetzt.

Vor der Platzierung des Stents erfolgte in 80 % (640 Patienten) der Fälle eine Vordilatation der Stenose. Nach der Platzierung des jeweiligen Stentsystems wurde in 92,3 % (738 Patienten) der Fälle nachdilatiert.

Bild 3.1: Übersicht über die Anzahl der Patienten, die mit und ohne Protektion bzw. Stent behandelt wurden.



3.4 Vergleich der Protektionssysteme

In der Untersuchung wurden die acht häufigsten Filtersysteme berücksichtigt. Diese sind in der Tabelle 3.6 aufgelistet.

Tabelle 3.6: Aufzählung der untersuchten Filtersysteme mit Fallzahlen

1 = Filter Wire EZ, Boston	134
2 = Accunet, Guidant	123
3 = Angioguard, Cordis	206
4 = Moma, Invatec	54
5 = Spider, ev3	49
6 = Trap, Microvena	69
7 = PercuSurge, Krauth	26
8 = Emboshield, Abbott	120

In der gesamten Analyse wurden 800 Patienten berücksichtigt, wovon 781 Patienten mit acht unterschiedlichen Filtersystemen und 19 Patienten ohne Protektionssysteme behandelt wurden. Folgende Zeiträume waren Gegenstand der aktuellen Auswertung: die periprozedurale Periode, die Intra-hospitale-Periode und der 30-Tages-Zeitraum.

Für jede Periode wurden in den folgenden Abschnitten insgesamt 2 Tabellen erstellt. In der ersten Tabelle wurden alle Ereignisse und relativen Häufigkeiten der einzelnen Protektionssysteme zusammengefasst, i.e. TIA, PRIND, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod, MACCE und kombinierte Endpunkte (siehe Tabelle 3.8).

In den darauffolgenden Tabellen wurden jeweils die Signifikanzniveaus der paarweise getesteten Filtersysteme hinsichtlich verschiedener kombinierter Endpunkte aufgeführt. Auch das Outcome der Patienten, die ohne ein Protektionssystem behandelt wurden, wurde gegen alle Filter verglichen. Es wurden im Einzelnen alle neurologischen Ereignisse (TIA, Minor- oder Major-Schlaganfall) und die verstorbenen Patienten gegenübergestellt.

3.4.1 Ergebnisse zu Patienten ohne versus mit Protektion durch Filtersysteme

Insgesamt wurden 800 Behandlungen erfasst, wovon 19 ohne Einsatz von Filtersystemen und 781 mit einem der acht o.g. Filtersysteme behandelt wurden.

Vergleich der Behandlungen mit und ohne Protektionssysteme

Tabelle 3.7: Vergleich der Behandlungen mit und ohne Protektionssysteme

Ereignisse (mit und ohne Protektionssysteme)	Gesamt ohne Filter	TIA, Minor-, Major-Schlaganf. (Tod) ohne Filter	TIA, Minor-, Major-Schlaganf. (Tod) % ohne Filter	Gesamt mit Filter	TIA, Minor-, Major-Schlaganf. (Tod) mit Filter	TIA, Minor-, Major-Schlaganf. (Tod) % mit Filter	P
Periprozedural	19	4	21,1 %	781	31	4,0 %	0.006
Intra-hospital	19	5	26,3 %	781	50	6,4 %	0.006
30 Tage Follow-up	19	6	31,6 %	781	62	7,9 %	0.004

Wie in Tabelle 3.7 erkennbar, hatten Patienten, die mit Protektionssystemen behandelt wurden, in allen drei Perioden signifikant weniger neurologische Ereignisse. In allen drei Perioden (periprozedural, intra-hospital, 30-Tages-Zeitraum) konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne Protektionssystem und Patienten, die unter Einsatz von Filtersystemen behandelt wurden, gefunden werden. Bei Patienten, die mit Protektionssystemen behandelt wurden, trat der kombinierte Endpunkt, bestehend aus TIA, Minor-, Major-Schlaganfall und Tod, sowohl periprozedural (21,1 % vs. 4,0 %, $P = 0.006$), intrahospital (26,3 % vs. 6,4 %, $P = 0.006$) sowie nach 30 Tagen (31,6 % vs. 7,9 %, $P = 0.004$) signifikant seltener auf.

3.4.2 Periprozeduraler Vergleich der Protektionssysteme

In der periprozeduralen Periode, Tabelle 3.8, sind Ereignisse am häufigsten bei denjenigen Patienten aufgetreten, die ohne Filterprotektion behandelt wurden.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten Patienten aus dieser Beobachtungsperiode die höchste MACCE-Rate (10,5 %) und die höchste Rate an neurologischen Events (21,1 %). Das Protektionssystem mit der Nummer 8 wies die wenigsten Komplikationen auf, ohne MACCE-Ereignisse, jedoch mit einer TIA.

Tabelle 3.8: periprozeduraler Vergleich, alle Interventionen

Filter-Nr. (Anzahl der Interventionen)	Peri TIA	Peri PRIND	Peri Minor	Peri Major (Tod)	Peri Macce	Peri Macce %	Minor Major - Schlaganfall (Tod)	Minor Major (Tod) %	TIA, Minor, Major, (Tod)	TIA, Minor, Major, (Tod) %
0 (19)	2	1	1	1	2	10,5 %	2	10,5 %	4	21,1 %
1 (134)	7		1		2	1,5 %	1	0,7 %	8	5,9 %
2 (123)	2	2	2	3*	5	4,0 %	5	4,0 %	7	5,6 %
3 (206)	3		3		3	1,5 %	3	1,5 %	6	2,9 %
4 (54)	1			1	1	1,9 %	1	1,9 %	2	3,7 %
5 (49)	1	1	1		1	2 %	1	2 %	2	4,1 %
6 (69)	1	1	1		2	2,9 %	1	1,4 %	2	2,9 %
7 (26)	2		1		1	3,8 %	1	3,8 %	3	11,5 %
8 (120)	1				0	0 %	0	0 %	1	0,8 %

Legende zu Tabelle 3.8: 0 = ohne Protektionssystem; 1 = Filter Wire EZ, Boston; 2 = Accunet, Guidant; 3 = Angioguard, Cordis; 4 = Moma, Invatec; 5 = Spider ev3; 6 = Trap, Microvena; 7 = PercuSurge, Krauth; 8 = Emboshield, Abbott * ein Patient nach Major-Schlaganfall verstorben

Die periprozeduralen Signifikanzniveaus – TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

Die Tabelle 3.9 aus der periprozeduralen Periode verdeutlicht, dass Patienten, die mit den Protektionssystemen Nummer 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ($P \leq 0.05$) behandelt wurden, signifikant seltener den primären Endpunkt (TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod) erreichten als die filterlose Gruppe. Das System mit der Nummer 8 zeigte sogar ein hochsignifikantes Ergebnis auf dem konservativem Signifikanzniveau für multiple Tests mit einem Wert von $P < 0.0014$ (siehe Bonferroni-Korrektur, Kapitel 2.6). Diese Daten beziehen sich auf alle neurologischen

Ereignisse (TIA, Minor-, Major-Schlaganfall) und Tod in dieser Periode (siehe Tabelle 3.9). Das konservative Signifikanzniveau für das multiple Testen innerhalb einer Stichprobe wurde wie folgt berechnet [84]: $0.05/36=0.0014$

Zudem traten bei den Protektionssystemen Nummer 1 und 7 signifikant häufiger Ereignisse auf als in der Filtergruppe 8 (8 vs. 7, $P = 0.038$; 3 vs. 1, $P = 0.018$).

Tabelle 3.9: Signifikanzniveaus, periprozedural-TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8 (120)
0 (19)	-	0.044	0.042	0.006	0.036	0.047	0.018	0.433	0.001
1 (134)	0.044	-	1.000	0.175	0.727	1.000	0.500	0.389	0.038
2 (123)	0.042	1.000	-	0.247	0.724	1.000	0.493	0.380	0.066
3 (206)	0.006	0.175	0.247	-	0.672	0.652	1.000	0.067	0.430
4 (54)	0.036	0.727	0.724	0.672	-	1.000	1.000	0.323	0.228
5 (49)	0.047	1.000	1.000	0.652	1.000	-	1.000	0.334	0.202
6 (69)	0.018	0.500	0.493	1.000	1.000	1.000	-	0.124	0.555
7 (26)	0.433	0.389	0.380	0.067	0.323	0.334	0.124	-	0.018
8 (120)	0.001	0.038	0.066	0.430	0.228	0.202	0.555	0.018	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.9: 0 (19): x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: $P = 0.05$; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: $P = 0.0014$; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

3.4.3 Intrahospitaler Vergleich der Protektionssysteme

In der In-hospital-Periode traten bei Patienten in der filterlosen Gruppe sowie der Filtergruppe Nummer 7 die höchsten Ereignisraten auf. Das Filtersystem 8 wies die niedrigsten Komplikationsraten auf, sowohl im Hinblick auf die MACCE- Häufigkeit (1,7 %) als auch bezüglich der Rate an neurologischen Events und Tod (2,5 %) (siehe Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: in-hospital Vergleich, alle Interventionen

Filter-Nr. (Anzahl der Interven- tionen)	Hosp TIA	Hosp. PRIND	Hosp. Minor	Hosp. Major	Tod	Hosp. Macce	Hosp. Macce %	Minor Major Tod	Minor, Major, Tod %	TIA, Minor, Major, Tod	TIA, Minor, Major, Tod %
0 (19)	2	1	2	1	1	4	21,1 %	4	21,1 %	5	26,3 %
1 (134)	10	0	4	0	0	5	3,7 %	4	2,9 %	13	9,7 %
2 (123)	3	3	3	3*	0	6	4,9 %	6	4,9 %	9	7,3 %
3 (206)	4	1	5	0	0	6	2,9 %	5	2,4 %	9	4,4 %
4 (54)	3	0	0	1	0	1	1,9 %	1	1,9 %	4	7,4 %
5 (49)	1	1	1	1	0	2	4,1 %	2	4,1 %	3	6,1 %
6 (69)	1	2	2	0	0	3	4,3 %	2	2,9 %	3	4,3 %
7 (26)	4	0	1	1	0	2	8 %	2	7,7 %	6	23,1 %
8 (120)	1	1	1	1	0	2	1,7 %	2	1,7 %	3	2,5 %

Legende zu Tabelle 3.10: 0 = ohne Protektionssystem; 1 = Filter Wire EZ, Boston; 2 = Accunet, Guidant; 3 = Angioguard, Cordis; 4 = Moma, Invatec; 5 = Spider ev3; 6 = Trap, Microvena; 7 = PercuSurge, Krauth; 8 = Emboshield, Abbott * ein Patient nach Major-Schlaganfall verstorben

Die In-hospital-Signifikanzniveaus – TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

Bei einer Berücksichtigung aller neurologischer Events in der In-hospital-Periode ist das Protektionssystem 7 signifikant unterlegen im Vergleich zu den Filtern 2 (6 vs. 9, $P = 0.0262$), 3 (6 vs. 9, $P = 0.0028$) und 6 (6 vs. 3, $P = 0.0117$) (siehe Tabelle 3.11). Zudem wies das System Nummer 8 in dieser Periode signifikant seltener Komplikationen auf dem strengen Signifikanzniveau von $p < 0.0014$ auf, im Vergleich zu System 7 (3 vs. 6, $P = 0.0011$) und zu der filterlosen Patientengruppe.

Tabelle 3.11: Signifikanzniveaus: In Hospital TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8 (120)
0 (19)	-	0.0513	0.0231	0.0031	0.0456	0.0336	0.0105	1.0000	0.0012
1 (134)	0.0513	-	0.5138	0.0696	0.7818	0.5645	0.2717	0.0894	0.0203
2 (123)	0.0231	0.5138	-	0.3172	1.0000	1.0000	0.5423	0.0262	0.1363
3 (206)	0.0031	0.0696	0.3172	-	0.4798	0.7056	1.0000	0.0028	0.5460
4 (54)	0.0456	0.7818	1.0000	0.4798	-	1.0000	0.6981	0.0701	0.2054
5 (49)	0.0336	0.5645	1.0000	0.7056	1.0000	-	0.6915	0.0569	0.3577
6 (69)	0.0105	0.2717	0.5423	1.0000	0.6981	0.6915	-	0.0117	0.6702
7 (26)	1.0000	0.0894	0.0262	0.0028	0.0701	0.0569	0.0117	-	0.0011
8 (120)	0.0012	0.0203	0.1363	0.5460	0.2054	0.3577	0.6702	0.0011	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.11: 0 (19): x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

3.4.4 Vergleich der Protektionssysteme nach 30 Tagen Follow-up

Nach 30 Tagen Follow-up zeigt sich ebenso, dass in der filterlosen Gruppe die höchste Anzahl an Komplikationen aufgetreten ist. So lag die Rate an neurologischen Events und Tod in dieser Gruppe bei 31,6 %. An zweiter Stelle lag das System Nummer 7 mit 23 %, während neurologische Ereignisse und Tod bei System Nummer 8 mit 4,2 % am seltensten auftraten. Die MACCE-Rate war beim Protektionssystem Nummer 4 mit 1,9 % ebenfalls am niedrigsten (siehe Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: 30 Tage Follow-up-Vergleich, alle Interventionen

Filternummer (Anzahl)	30Tag TIA	30Tag PRIN D	30Tag Minor	30Ta g Majo r	30Tag Tod	30Tag Macc e	30Tag Macce %	Minor Major Tod	Minor, Major, Tod %	TIA, Minor , Major , Tod	TIA, Minor, Major, Tod %
0 (19)	2	1	2	1	2	4	21,1 %	5	26,3 %	6	31,6 %
1 (134)	11	0	4	0	1	6	4,5 %	5	3,7 %	15	11,2 %
2 (123)	5	3	3	3	2	7	5,7 %	8	6,5 %	11	8,9 %
3 (206)	4	1	5	0	2	7	3,3 %	7	3,4 %	10	4,9 %
4 (54)	4	0	0	1	0	1	1,9 %	1	1,9 %	5	9,3 %
5 (49)	1	1	1	1	2	4	8,2 %	4	8,2 %	5	10,2 %
6 (69)	2	2	2	0	1	4	5,8 %	3	4,3 %	5	10,2 %
7 (26)	4	0	1	1	1	2	7,7 %	3	11,5 %	6	23,0 %
8 (120)	1	1	1	1	2	4	3,3 %	4	3,3 %	5	4,2 %

Legende zu Tabelle 3.12: 0 = Ohne Protektionssystem; 1 = Filter Wire EZ, Boston; 2 = Accunet, Guidant; 3 = Angioguard, Cordis; 4 = Moma, Invatec; 5 = Spider ev3; 6 = Trap, Microvena; 7 = PercuSurge, Krauth; 8 = Emboshield, Abbott;

30-Tage-Follow-up-Signifikanzniveaus – TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

In der 30 Tage Follow-up-Periode traten neurologische Ereignisse in der Filter-Gruppe Nummer 8 hoch signifikant seltener auf als in der filterlos behandelten Gruppe (5 vs. 6, $P < 0.001$). Das Protektionssystem Nummer 3 war ebenfalls hoch signifikant auf dem strengen Signifikanzniveau von $P < 0.0014$ gegenüber der filterlosen Gruppe.

Außerdem waren die Komplikationsraten der filterlosen Gruppe mehrfach signifikant unterlegen, auf dem Signifikanzniveau von $P = 0.05$, gegenüber den Gruppen, die mit Protektionssystemen behandelt wurden (siehe Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Signifikanzniveaus 30 Tage, TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod (alle PTA)

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.0270	0.0125	0.0008	0.0292	0.0607	0.0110	0.7340	0.0009
1 (134)	0.0270	-	0.6796	0.0341	0.7988	1.0000	0.4613	0.1153	0.0597
2 (123)	0.0125	0.6796	-	0.1645	1.0000	0.7768	0.7902	0.0810	0.1953
3 (206)	0.0008	0.0341	0.1645	-	0.2059	0.1749	0.5395	0.0041	1.0000
4 (54)	0.0292	0.7988	1.0000	0.2059	-	1.0000	0.7473	0.1620	0.2884
5 (49)	0.0607	1.0000	0.7768	0.1749	1.0000	-	0.7394	0.1743	0.1558
6 (69)	0.0110	0.4613	0.7902	0.5395	0.7473	0.7394	-	0.0649	0.5012
7 (26)	0.7340	0.1153	0.0810	0.0041	0.1620	0.1743	0.0649	-	0.0045
8 (120)	0.0009	0.0597	0.1953	1.0000	0.2884	0.1558	0.5012	0.0045	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.13: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

3.5 Vergleich der Patientenkomorbidität innerhalb der einzelnen Protektionssystemgruppen

Im nächsten Abschnitt wird untersucht, ob sich die Patienten aus verschiedenen Filtergruppen in Bezug auf ihre Vorerkrankungen unterscheiden. Hiermit soll eruiert werden, ob die Patienten aus den Protektionssystemgruppen, die gut abgeschnitten haben, generell gesünder waren. So wie im letzten Abschnitt werden hier einzelne Filter im Hinblick auf die Vorerkrankungen gegeneinander getestet. Insgesamt wurden zwölf Vorerkrankungen in dem untersuchten Patientenkollektiv dokumentiert:

1. Arterielle Hypertonie
2. Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie
3. Koronare Herzkrankheit
4. Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP
5. Zustand nach Myokardinfarkt
6. Chronische Niereninsuffizienz
7. Risikofaktor Rauchen innerhalb der letzten 5 Jahre
8. Diabetes mellitus
9. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
10. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
11. Vorhofflimmern bzw. -flattern
12. COPD

Die erste Tabelle zeigt jeweils die Häufigkeiten der einzelnen Vorerkrankungen in den einzelnen Filtergruppen. Anschließend werden diese mit exaktem Test nach Fischer gegeneinander verrechnet und die Signifikanzniveaus in der Tabelle aufgeführt.

1. Arterielle Hypertonie

In der ersten Auswertung ist erkennbar, dass die relative Häufigkeit von Hypertonie in allen Gruppen vergleichbar hoch ist.

Tabelle 3.14: Anzahl der Patienten mit arterieller Hypertonie

Filternummer (Anzahl Pat.)	Hypertonie	%
0 (19)	16	84,2 %
1 (134)	127	94,8 %
2 (123)	108	87,8 %
3 (206)	185	89,8 %
4 (54)	46	85,2 %
5 (49)	43	87,8 %
6 (69)	65	94,2 %
7 (26)	24	92,3 %
8 (120)	112	93,3 %

Dies zeigt sich auch in der nachfolgenden Vergleichstabelle, hier besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Protektionssystemen nach dem strengeren Signifikanzniveau (Bonferroni-Korrektur).

Tabelle 3.15: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf arterielle Hypertonie

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.111	0.710	0.436	1.000	0.702	0.169	0.636	0.175
1 (134)	0.111	-	0.072	0.111	0.038	0.113	1.000	0.640	0.791
2 (123)	0.710	0.072	-	0.588	0.633	1.000	0.209	0.738	0.189
3 (206)	0.436	0.111	0.588	-	0.337	0.615	0.339	1.000	0.319
4 (54)	1.000	0.038	0.633	0.337	-	0.779	0.128	0.486	0.096
5 (49)	0.702	0.113	1.000	0.615	0.779	-	0.316	0.706	0.234
6 (69)	0.169	1.000	0.209	0.339	0.128	0.316	-	0.664	1.000
7 (26)	0.636	0.640	0.738	1.000	0.486	0.706	0.664	-	1.000
8 (120)	0.175	0.791	0.189	0.319	0.096	0.234	1.000	1.000	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.15: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

2. Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie

Hinsichtlich des Risikofaktors Hypercholesterinämie bzw. Dyslipidämie zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppe 8. Die Spannweite der Prävalenzen lag zwischen 68,4 % und 86,7 %.

Tabelle 3.16: Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie

Filternummer (Anzahl Pat.)	Hypercholesterinämie	%
0 (19)	13	68,4 %
1 (134)	113	84,3 %
2 (123)	93	75,6 %
3 (206)	164	79,6 %
4 (54)	39	72,2 %
5 (49)	37	75,5 %
6 (69)	53	76,8 %
7 (26)	21	80,8 %
8 (120)	104	86,7 %

2

Tabelle 3.17 Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.108	0.572	0.251	0.774	0.555	0.551	0.485	0.082
1 (134)	0.108	-	0.087	0.318	0.066	0.194	0.249	0.771	0.722
2 (123)	0.572	0.087	-	0.411	0.708	1.000	1.000	0.799	0.033
3 (206)	0.251	0.318	0.411	-	0.269	0.561	0.613	1.000	0.133
4 (54)	0.774	0.066	0.708	0.269	-	0.823	0.676	0.582	0.031
5 (49)	0.555	0.194	1.000	0.561	0.823	-	1.000	0.774	0.109
6 (69)	0.551	0.249	1.000	0.613	0.676	1.000	-	0.786	0.107
7 (26)	0.485	0.771	0.799	1.000	0.582	0.774	0.786	-	0.536
8 (120)	0.082	0.722	0.033	0.133	0.031	0.109	0.107	0.536	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.16: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

Der Unterschied zwischen den Signifikanzniveaus war jedoch bei keinem Filterpaar signifikant.

3. Koronare Herzkrankheit

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit zeigte bei den Filter-Subpopulationen relevante Inhomogenitäten mit einer Spannweite von 48,3 % bei Patienten der Filtergruppe 8 und 89,5 % bei Patienten der filterlosen Gruppe.

Tabelle 3.18: Anzahl der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit

Filternummer (Anzahl Pat.)	KHK	%
0 (19)	17	89,5 %
1 (134)	82	61,2 %
2 (123)	81	65,9 %
3 (206)	127	61,7 %
4 (54)	34	63,0 %
5 (49)	41	83,7 %
6 (69)	58	84,1 %
7 (26)	17	65,4 %
8 (120)	58	48,3 %

Dies wird auch bei den Signifikanzniveaus deutlich. So hatten die Patienten der Filtergruppe 8 signifikant seltener eine KHK als die Patienten der Filtergruppen 5 und 6 sowie der filterlosen Gruppe. Bei der Gruppe 3, ebenfalls ein System mit niedrigen Komplikationsraten, war lediglich der Unterschied gegenüber der Filtergruppe 6 signifikant.

Tabelle 3.19: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Koronarer Herzkrankheit

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.019	0.059	0.022	0.041	0.714	0.726	0.086	0.001
1 (134)	0.019	-	0.517	1.000	0.869	0.004	0.001	0.826	0.044
2 (123)	0.059	0.517	-	0.479	0.734	0.025	0.007	1.000	0.007
3 (206)	0.022	1.000	0.479	-	1.000	0.004	0.001	0.831	0.021
4 (54)	0.041	0.869	0.734	1.000	-	0.026	0.011	1.000	0.100
5 (49)	0.714	0.004	0.025	0.004	0.026	-	1.000	0.088	0.000
6 (69)	0.726	0.001	0.007	0.001	0.011	1.000	-	0.087	0.000
7 (26)	0.086	0.826	1.000	0.831	1.000	0.088	0.087	-	0.133
8 (120)	0.001	0.044	0.007	0.021	0.100	0.000	0.000	0.133	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.19: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

4. Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP

Hinsichtlich des Risikofaktors Stenting der Koronargefäße bzw. Bypass-OP zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der filterlosen Gruppe und der Filtergruppen 5 (69,4 %) und 6 (65,2 %). Die niedrigste Prävalenz wies die Filtergruppe 8 (39 %) auf.

Tabelle 3.20: Anzahl der Patienten mit Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP

Filternummer (Anzahl Pat.)	Stenting oder Bypass-Op	%
0 (19)	15	78,9 %
1 (134)	60	44,8 %
2 (123)	65	52,8 %
3 (206)	99	48,1 %
4 (54)	29	53,7 %
5 (49)	34	69,4 %
6 (69)	45	65,2 %
7 (26)	14	53,8 %
8 (120)	47	39,2 %

Jedoch war lediglich der Unterschied zwischen der Gruppe 8 und der Gruppe 5 bzw. 6 signifikant.

Tabelle 3.21: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.006	0.046	0.015	0.062	0.553	0.404	0.118	0.002
1 (134)	0.006	-	0.213	0.579	0.333	0.004	0.007	0.520	0.376
2 (123)	0.046	0.213	-	0.426	1.000	0.060	0.128	1.000	0.039
3 (206)	0.015	0.579	0.426	-	0.541	0.010	0.018	0.678	0.134
4 (54)	0.062	0.333	1.000	0.541	-	0.111	0.265	1.000	0.098
5 (49)	0.553	0.004	0.060	0.010	0.111	-	0.694	0.212	0.001
6 (69)	0.404	0.007	0.128	0.018	0.265	0.694	-	0.348	0.001
7 (26)	0.118	0.520	1.000	0.678	1.000	0.212	0.348	-	0.192
8 (120)	0.002	0.376	0.039	0.134	0.098	0.001	0.001	0.192	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.21: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

5. Zustand nach Myokardinfarkt

Hinsichtlich des Risikofaktors Myokardinfarkt zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppe 5 (32,7 %), wohingegen die niedrigste Prävalenz in der Filtergruppe 8 (14,2 %) aufgetreten ist.

Tabelle 3.22: Anzahl der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt

Filternummer (Anzahl Pat.)	Myokardinfarkt	%
0 (19)	7	36,8 %
1 (134)	21	15,7 %
2 (123)	28	22,8 %
3 (206)	43	20,9 %
4 (54)	10	18,5 %
5 (49)	16	32,7 %
6 (69)	15	21,7 %
7 (26)	6	23,1 %
8 (120)	17	14,2 %

Jedoch war keiner der Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Myokardinfarkt signifikant.

Tabelle 3.23: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Zustand nach Myokardinfarkt

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.050	0.250	0.145	0.123	0.780	0.232	0.341	0.023
1 (134)	0.050	-	0.156	0.258	0.666	0.021	0.333	0.392	0.860
2 (123)	0.250	0.156	-	0.681	0.691	0.182	1.000	1.000	0.099
3 (206)	0.145	0.258	0.681	-	0.850	0.091	0.866	0.800	0.141
4 (54)	0.123	0.666	0.691	0.850	-	0.116	0.822	0.766	0.500
5 (49)	0.780	0.021	0.182	0.091	0.116	-	0.207	0.436	0.010
6 (69)	0.232	0.333	1.000	0.866	0.822	0.207	-	1.000	0.227
7 (26)	0.341	0.392	1.000	0.800	0.766	0.436	1.000	-	0.249
8 (120)	0.023	0.860	0.099	0.141	0.500	0.010	0.227	0.249	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.23: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

6. Chronische Niereninsuffizienz

Hinsichtlich des Risikofaktors chronische Niereninsuffizienz zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppe 7 (42,3 %), wohingegen die niedrigste Prävalenz in der Filtergruppe 8 (10 %) aufgetreten ist.

Tabelle 3.24: Anzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Filternummer (Anzahl Pat.)	Chronische Niereninsu- ffizienz	%
0 (19)	7	36,8 %
1 (134)	25	18,7 %
2 (123)	35	28,5 %
3 (206)	45	21,8 %
4 (54)	9	16,7 %
5 (49)	18	36,7 %
6 (69)	21	30,4 %
7 (26)	11	42,3 %
8 (120)	12	10,0 %

Die Unterschiede in Bezug auf chronische Niereninsuffizienz waren zwischen der Filtergruppe 8 und den Gruppen 3, 5, 6 und 7 signifikant.

Tabelle 3.25: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf chronische Niereninsuffizienz

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.078	0.434	0.157	0.105	1.000	0.590	0.766	0.005
1 (134)	0.078	-	0.077	0.496	0.836	0.017	0.076	0.018	0.074
2 (123)	0.434	0.077	-	0.186	0.130	0.360	0.869	0.170	0.000
3 (206)	0.157	0.496	0.186	-	0.456	0.042	0.192	0.029	0.006
4 (54)	0.105	0.836	0.130	0.456	-	0.026	0.093	0.025	0.218
5 (49)	1.000	0.017	0.360	0.042	0.026	-	0.553	0.804	0.000
6 (69)	0.590	0.076	0.869	0.192	0.093	0.553	-	0.332	0.001
7 (26)	0.766	0.018	0.170	0.029	0.025	0.804	0.332	-	0.000
8 (120)	0.005	0.074	0.000	0.006	0.218	0.000	0.001	0.000	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.25: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

7. Risikofaktor Rauchen innerhalb der letzten 5 Jahren

Hinsichtlich des Risikofaktors Rauchen bestand eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppen 6 (43,5 %) und 7 (46,2 %), während die Prävalenz in der Filtergruppe 4 (9,3 %) am niedrigsten war.

Tabelle 3.26: Anzahl der Raucher

Filternummer (Anzahl Pat.)	Rauchen	%
0 (19)	7	36,8 %
1 (134)	25	18,7 %
2 (123)	19	15,4 %
3 (206)	34	16,5 %
4 (54)	5	9,3 %
5 (49)	9	18,4 %
6 (69)	30	43,5 %
7 (26)	12	46,2 %
8 (120)	24	20,0 %

Dies wird auch in der Signifikanzniveaus-Tabelle deutlich. So haben Patienten aus den Gruppen 6 und 7 im Vergleich zu den Patienten der Filtergruppen 5 bzw. 3 und anderen Gruppen signifikant häufiger geraucht.

Tabelle 3.27: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Rauchen

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.078	0.049	0.055	0.010	0.123	0.794	0.559	0.136
1 (134)	0.078	-	0.512	0.661	0.128	1.000	0.000	0.005	0.874
2 (123)	0.049	0.512	-	0.877	0.344	0.651	0.000	0.001	0.402
3 (206)	0.055	0.661	0.877	-	0.207	0.832	0.000	0.001	0.455
4 (54)	0.010	0.128	0.344	0.207	-	0.251	0.000	0.000	0.084
5 (49)	0.123	1.000	0.651	0.832	0.251	-	0.005	0.015	1.000
6 (69)	0.794	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	-	0.821	0.001
7 (26)	0.559	0.005	0.001	0.001	0.000	0.015	0.821	-	0.010
8 (120)	0.136	0.874	0.402	0.455	0.084	1.000	0.001	0.010	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.27: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

8. Diabetes mellitus

Hinsichtlich des Risikofaktors Diabetes mellitus zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der filterlosen Gruppe (6,3 %), wohingegen die niedrigste Prävalenz in der Filtergruppe 4 (20,4 %) aufgetreten ist.

Tabelle 3.28: Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus

Filternummer (Anzahl Pat.)	Diabetes mellitus	%
0 (19)	12	63,2 %
1 (134)	44	32,8 %
2 (123)	53	43,1 %
3 (206)	77	37,4 %
4 (54)	11	20,4 %
5 (49)	16	32,7 %
6 (69)	20	29,0 %
7 (26)	10	38,5 %
8 (120)	37	30,8 %

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (filterlos und 4) war signifikant.

Tabelle 3.29: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Diabetes mellitus

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.020	0.138	0.047	0.001	0.029	0.014	0.136	0.009
1 (134)	0.020	-	0.096	0.419	0.111	1.000	0.634	0.652	0.788
2 (123)	0.138	0.096	-	0.351	0.004	0.231	0.063	0.827	0.063
3 (206)	0.047	0.419	0.351	-	0.023	0.621	0.245	1.000	0.279
4 (54)	0.001	0.111	0.004	0.023	-	0.183	0.302	0.107	0.200
5 (49)	0.029	1.000	0.231	0.621	0.183	-	0.689	0.621	0.856
6 (69)	0.014	0.634	0.063	0.245	0.302	0.689	-	0.459	0.870
7 (26)	0.136	0.652	0.827	1.000	0.107	0.621	0.459	-	0.491
8 (120)	0.009	0.788	0.063	0.279	0.200	0.856	0.870	0.491	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.29: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: Nicht signifikant.

9. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Hinsichtlich des Risikofaktors PAVK bestand eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppe 7 (53,8 %), während die Prävalenz in den Filtergruppen 1 (17,2 %) und 4 (16,7 %) am niedrigsten war.

Tabelle 3.30: Anzahl der Patienten mit PAVK

Filternummer (Anzahl Pat.)	PAVK	%
0 (19)	8	42,1 %
1 (134)	23	17,2 %
2 (123)	30	24,4 %
3 (206)	52	25,2 %
4 (54)	9	16,7 %
5 (49)	12	24,5 %
6 (69)	20	29,0 %
7 (26)	14	53,8 %
8 (120)	28	23,3 %

Die Unterschiede zwischen den Filtergruppen 7 und 4 bzw. 1 waren hochsignifikant.

Tabelle 3.31: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf PAVK

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.027	0.161	0.172	0.055	0.235	0.282	0.550	0.096
1 (134)	0.027	-	0.167	0.084	1.000	0.291	0.069	0.000	0.272
2 (123)	0.161	0.167	-	0.896	0.326	1.000	0.498	0.004	0.881
3 (206)	0.172	0.084	0.896	-	0.211	1.000	0.531	0.005	0.790
4 (54)	0.055	1.000	0.326	0.211	-	0.341	0.136	0.001	0.424
5 (49)	0.235	0.291	1.000	1.000	0.341	-	0.676	0.021	0.845
6 (69)	0.282	0.069	0.498	0.531	0.136	0.676	-	0.032	0.392
7 (26)	0.550	0.000	0.004	0.005	0.001	0.021	0.032	-	0.003
8 (120)	0.096	0.272	0.881	0.790	0.424	0.845	0.392	0.003	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.31: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

10. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %

Hinsichtlich des Risikofaktors linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 % zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der filterlosen Gruppe (31,6 %) und der Filtergruppe 6 (27,5 %), wohingegen die niedrigste Prävalenz mit 4,2 % in der Filtergruppe 8 aufgetreten ist.

Table 3.32: Anzahl der Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 40 %

Filternummer (Anzahl Pat.)	LVEF < 40 %	%
0 (19)	6	31,6 %
1 (134)	7	5,2 %
2 (123)	16	13,0 %
3 (206)	16	7,8 %
4 (54)	6	11,1 %
5 (49)	7	14,3 %
6 (69)	19	27,5 %
7 (26)	4	15,4 %
8 (120)	5	4,2 %

Auch bei diesem Vergleich lag bei Patienten aus der Gruppe 6 die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in 3 Fällen signifikant häufiger unter 40 %. Die Filtergruppe 8 war gegenüber filterlosen Gruppe und der Gruppe 6 signifikant seltener betroffen.

Table 3.33: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.002	0.080	0.005	0.067	0.166	0.777	0.281	0.001
1 (134)	0.002	-	0.047	0.508	0.202	0.058	0.000	0.081	0.773
2 (123)	0.080	0.047	-	0.128	0.809	0.808	0.019	0.754	0.021
3 (206)	0.005	0.508	0.128	-	0.417	0.167	0.000	0.254	0.247
4 (54)	0.067	0.202	0.809	0.417	-	0.769	0.026	0.720	0.098
5 (49)	0.166	0.058	0.808	0.167	0.769	-	0.115	1.000	0.041
6 (69)	0.777	0.000	0.019	0.000	0.026	0.115	-	0.287	0.000
7 (26)	0.281	0.081	0.754	0.254	0.720	1.000	0.287	-	0.054
8 (120)	0.001	0.773	0.021	0.247	0.098	0.041	0.000	0.054	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.33: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

11. Vorhofflimmern bzw. -fluttern

Hinsichtlich des Risikofaktors Vorhofflimmern/-fluttern bestand eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppe 2 (17,2 %), während die Prävalenz in der Filtergruppe 4 (9,3 %) am niedrigsten war.

Tabelle 3.34: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Vorhofflimmern bzw. -fluttern

Filternummer (Anzahl Pat.)	Vorhofflimmern/-fluttern	%
0 (19)	2	10,5 %
1 (134)	17	12,7 %
2 (123)	21	17,1 %
3 (206)	34	16,5 %
4 (54)	5	9,3 %
5 (49)	8	16,3 %
6 (69)	11	15,9 %
7 (26)	3	11,5 %
8 (120)	12	10,0 %

Hierbei waren die Patienten aus der Filtergruppe 6 im Vergleich zu den Patienten der Filtergruppen 1, 3 und 8 signifikant häufiger von Vorhofflimmern-/fluttern betroffen.

Tabelle 3.35: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Vorhofflimmern bzw. -fluttern

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.002	0.080	0.005	0.067	0.166	0.777	0.281	0.001
1 (134)	0.002	-	0.047	0.508	0.202	0.058	0.000	0.081	0.773
2 (123)	0.080	0.047	-	0.128	0.809	0.808	0.019	0.754	0.021
3 (206)	0.005	0.508	0.128	-	0.417	0.167	0.000	0.254	0.247
4 (54)	0.067	0.202	0.809	0.417	-	0.769	0.026	0.720	0.098
5 (49)	0.166	0.058	0.808	0.167	0.769	-	0.115	1.000	0.041
6 (69)	0.777	0.000	0.019	0.000	0.026	0.115	-	0.287	0.000
7 (26)	0.281	0.081	0.754	0.254	0.720	1.000	0.287	-	0.054
8 (120)	0.001	0.773	0.021	0.247	0.098	0.041	0.000	0.054	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.35: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund schwarze Zahl: nicht signifikant.

12. COPD (Chronic obstructive pulmonary disease)

Hinsichtlich des Risikofaktors COPD zeigte sich eine erhöhte Prävalenz im Kollektiv der Patienten der Filtergruppen 5 (10,2 %) und 6 (10,1 %), wohingegen die niedrigste Prävalenz mit 1,9 % in der Filtergruppe 4 aufgetreten ist.

Tabelle 3.36: Anzahl der Patienten mit COPD

Filternummer (Anzahl Pat.)	COPD	%
0 (19)	2	10,5 %
1 (134)	7	5,2 %
2 (123)	11	8,9 %
3 (206)	13	6,3 %
4 (54)	1	1,9 %
5 (49)	5	10,2 %
6 (69)	7	10,1 %
7 (26)	5	19,2 %
8 (120)	5	4,2 %

Bei diesem letzten Vergleich war jedoch kein Unterschied signifikant.

Tabelle 3.37: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf COPD

Filter	0 (19)	1 (134)	2 (123)	3 (206)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8(120)
0 (19)	-	0.310	0.686	0.368	0.164	1.000	1.000	0.681	0.245
1 (134)	0.310	-	0.329	0.815	0.443	0.309	0.243	0.027	0.773
2 (123)	0.686	0.329	-	0.388	0.109	0.777	0.800	0.158	0.195
3 (206)	0.368	0.815	0.388	-	0.313	0.354	0.291	0.037	0.464
4 (54)	0.164	0.443	0.109	0.313	-	0.100	0.078	0.013	0.667
5 (49)	1.000	0.309	0.777	0.354	0.100	-	1.000	0.302	0.156
6 (69)	1.000	0.243	0.800	0.291	0.078	1.000	-	0.300	0.126
7 (26)	0.681	0.027	0.158	0.037	0.013	0.302	0.300	-	0.017
8 (120)	0.245	0.773	0.195	0.464	0.667	0.156	0.126	0.017	-
	P = 0.05			P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.37: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

13. Zusammenfassung

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen die Patienten aus der Filtergruppe 8 die niedrigsten Komplikationsraten auf. Die Analyse ergab jedoch auch, dass in dieser Gruppe Herzkrankheiten und Niereninsuffizienz signifikant seltener aufgetreten sind als in anderen Filtergruppen. In der Filtergruppe 3, in der ebenfalls sehr wenige Komplikationen auftraten, rauchten Patienten signifikant seltener als in zwei anderen Filtergruppen. Dahingegen zeigte die Filtergruppe 7 die höchsten Komplikationsraten des untersuchten Kollektivs. Die Patienten aus dieser Gruppe waren jedoch im Vergleich zu einigen anderen Filtergruppen häufiger an Niereninsuffizienz erkrankt, rauchten mehr und litten häufiger an PAVK.

3.6 Die Debris-Partikel-Analyse

Zusätzlich zu der Hauptfragestellung wurde eine Analyse der Debris-Partikel durchgeführt. Hierbei wurde die Anzahl der Partikel untersucht, die bei der pathologischen Untersuchung in den einzelnen Filtern gefunden werden konnten. In Tabelle 3.38 ist die Anzahl der untersuchten Filter, die Anzahl der Filter ohne Partikel und die Anzahl der Partikel in den einzelnen Filtern aufgelistet. Zudem wurde der kleinste und größte Partikel in dem jeweiligen Filter aufgeführt.

Tabelle 3.38: Debris-Partikel in den einzelnen Filtern

	Anzahl gesamt	Filter leer	Anzahl gefundener Partikel	Relative Häufigkeit gefundener Partikel	der kleinste Partikel in µm	der größte Partikel in µm	Poren- größe Filter µm	Filterde- sign
Filter 1	131	31	100	76,3 %	10	1550	110	Exz.
Filter 2	122	14	108	88,5 %	10	3000	150	Konz.
Filter 3	203	33	170	83,7 %	10	2200	100	Konz.
Filter 4	54	4	50	92,6 %	50	1000	--	Prox. O.
Filter 5	49	2	47	96 %	10	1000	50-300	Exz.
Filter 6	69	18	51	73,9 %	20	1850	200	Konz.
Filter 7	26	8	18	69,2 %	20	220	--	Dist. O.
Filter 8	118	20	98	83,1 %	10	2000	140	Konz.
Alle Filter	772	130	642	83,2 %	10	3000		

Legende zu Tabelle 3.38: Exz. = Filter mit exzentrischer Konfiguration; Konz. = Filter mit konzentrischer Konfiguration; Prox. O. = Proximal okkludierende Filter; Dist. O. = Distal okkludierende Filter.

Es wurde eine Signifikanzniveautabelle erstellt, in der die Anzahl der gefundenen Partikel in den einzelnen Filtern gegeneinander getestet wurden. Insgesamt wurden 772 Systeme auf Debris untersucht. Bei 130 Protektionssystemen konnten keine Debris-Partikel nachgewiesen werden. Die Größe der einzelnen Partikel variierte sehr stark. So lag die Spannweite bei den einzelnen Systemen teilweise zwischen 10µm und 3000µm.

Der Fokus wurde insbesondere auf die Filter mit den Nummern 8 und 3 gelegt, den Filtersystemen mit den geringsten Komplikationsraten in den vorherigen Analysen. Zudem wurde der Filter mit der Nummer 7 genauer betrachtet, da dieses System im Vergleich zu den anderen Systemen am häufigsten signifikant unterlegen war.

Die Tabelle 3.39 verdeutlicht, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der gefundenen Partikel in den Filtern 3, 8 und 7 gibt. Der Vergleich von Filter 7 (69,2 %) und Filter 8 (83,1 %) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Proben ($P = 0.1677$). Zwischen Filter 7 (69,2 %) und Filter 3 (83,7 %) besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($P = 0.0985$).

Tabelle 3.39: Signifikanzniveaus, bezogen auf die Anzahl der Partikel in den einzelnen Filtern, alle Filter wurden gegeneinander getestet

Filter	1 (131)	2 (122)	3 (203)	4 (54)	5 (49)	6 (69)	7 (26)	8 (118)
1 (131)	-	0.0134	0.1169	0.0122	0.0020	0.7313	0.4612	0.2107
2 (122)	0.0134	-	0.2582	0.5907	0.1583	0.0146	0.0282	0.2680
3 (203)	0.1169	0.2582	.	0.1270	0.0356	0.0765	0.0985	0.8771
4 (54)	0.0122	0.5907	0.1270	-	0.6804	0.0087	0.0153	0.1035
5 (49)	0.0020	0.1583	0.0356	0.6804	-	0.0021	0.0024	0.0247
6 (69)	0.7313	0.0146	0.0765	0.0087	0.0021	-	0.7967	0.1868
7 (26)	0.4612	0.0282	0.0985	0.0153	0.0024	0.7967	-	0.1677
8 (118)	0.2107	0.2680	0.8771	0.1035	0.0247	0.1868	0.1677	-
	P = 0.05		P = 0.0014			NS		

Legende zu Tabelle 3.39: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: $P = 0.05$; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: $P = 0.0014$; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

Der 30 Tage Follow-up-Vergleich der Protektionssysteme

Bei der Auswertung der Debris-Partikel wurden neun Eingriffe nicht berücksichtigt, da für diese keine histologischen Daten vorlagen. Deswegen wurde der letzte Vergleich der Protektionssysteme ohne diese neun Eingriffe erstellt. Hiermit soll sichergestellt werden, dass die Ergebnisse aus dieser letzten Subgruppenanalyse mit den Daten aus der Untersuchung aus dem Kapiteln **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** vergleichbar sind. Exemplarisch wurde in der Tabelle 3.40 nur die 30-Tage-Follow-up-Periode berücksichtigt, da in diesem Zeitraum die meisten Ereignisse auftraten.

Tabelle 3.40: Der 30 Tage Follow-up-Vergleich der Protektionssysteme ohne neun Eingriffe aufgrund fehlender histologischer Daten

0 = ohne Protektionssystem	19
1 = Filter Wire EZ, Boston	131
2 = Accunet, Guidant	122
3 = Angioguard, Cordis	203
4 = Moma, Invatec	54
5 = Spider ev3	49
6 = Trap, Microvena	69
7 = PercuSurge, Krauth	26
8 = Emboshield, Abbott	118

Filternummer (Anzahl Pat.)	30-Tage- Follow-up TIA, Minor-, Major-Sch. Tod	%
0 (19)	7	36,8 %
1 (131)	14	10,7 %
2 (122)	11	9,0 %
3 (203)	10	4,9 %
4 (54)	5	9,3 %
5 (49)	5	10,2 %
6 (69)	5	7,2 %
7 (26)	6	23,1 %
8 (118)	5	4,2 %

Bei der Auswertung des 30-Tage-Follow-up-Vergleichs der Protektionssysteme zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie in Kapitel 3.4.1.

Lediglich die Protektionssysteme 8 und 3 wiesen hoch signifikante Unterschiede zu der filterlosen Gruppe auf. Dies zeigt, dass die neun nicht berücksichtigten Fälle fast keine Auswirkungen auf das letzte Signifikanzniveau Tabelle 3.41 hatten. Die Daten aus den Subgruppenanalysen sind somit vergleichbar.

Tabelle 3.41: 30-Tage-Follow-up-Signifikanzniveau Tabelle, Vergleich TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod

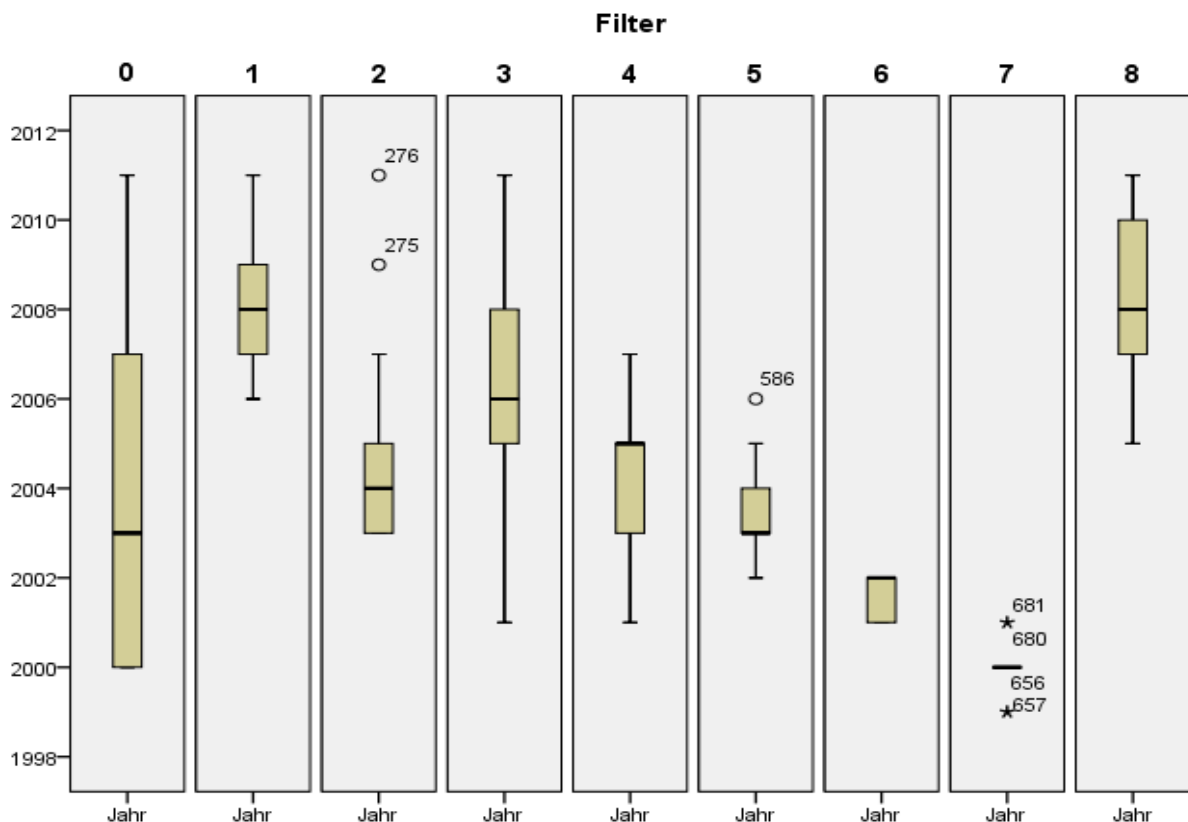
Filter	0	1	2	3	4	5	6	7	8
0	-	0.023	0.013	0.001	0.056	0.061	0.011	0.734	0.001
1	0.023	-	0.680	0.053	1.000	1.000	0.613	0.105	0.059
2	0.013	0.680	-	0.166	1.000	0.778	0.790	0.082	0.195
3	0.001	0.053	0.166	-	0.204	0.179	0.541	0.004	1.000
4	0.056	1.000	1.000	0.204	-	1.000	0.745	0.164	0.287
5	0.061	1.000	0.778	0.179	1.000	-	0.739	0.174	0.158
6	0.011	0.613	0.790	0.541	0.745	0.739	-	0.065	0.502
7	0.734	0.105	0.082	0.004	0.164	0.174	0.065	-	0.005
8	0.001	0.059	0.195	1.000	0.287	0.158	0.502	0.005	-
		P = 0.05			P = 0.0014			NS	

Legende zu Tabelle 3.41: x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8 (Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05; dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: nicht signifikant.

3.7 Einsatz der Protektionssysteme im zeitlichen Zusammenhang

Bei dieser Untersuchung wurden alle Filtersysteme berücksichtigt, die in den letzten zwölf Jahren in der Abteilung eingesetzt wurden. Manche Systeme wurden bereits seit mehreren Jahren nicht mehr eingesetzt. Der Boxplot im weiter untenstehenden *Bild 3.2* zeigt, wann bestimmte Systeme hauptsächlich eingesetzt wurden. Man sieht, dass die Systeme 1, 3 und 8 (und vereinzelt 2) bis in die heutige Zeit eingesetzt werden. Das System 7, mit höchsten Komplikationsraten, wurde jedoch nur bis zum Jahr 2001 eingesetzt.

Bild 3.2: Boxplot über die Einsatzperioden der einzelnen Filtersysteme bzw. der filterlos behandelten Gruppe



Legende zu Bild 3.1: y-Achse: Einsatzjahre der einzelne Filtersysteme; x-Achse: 0 = Filterlos behandelte Gruppe und mit Protektionssystemen (1 bis 8) behandelte Gruppen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser retrospektiven Arbeit wurde der Nutzen unterschiedlicher Embolieprotektionssysteme (EPS) bei der Stent-gestützten Karotisangioplastie untersucht. Insgesamt lagen Daten von 800 Behandlungsfällen aus den Jahren 2000-2011 vor. Neurologische sowie kardiale Ereignisse und der Tod der Patienten wurden erfasst. Ein besonderes Merkmal der vorliegenden Analyse ist die standardmäßige prä- und postinterventionelle fachneurologische Beurteilung der Patienten. Die Daten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhoben: periinterventionell, in-hospital und in der 30-tägigen Follow-up-Periode.

Es wurde analysiert, ob Ereignisse bei bestimmte Protektionssystemen gehäuft aufgetreten sind. Insgesamt wurden acht Embolieprotektionssysteme untersucht und sowohl untereinander als auch mit einer Patientengruppe ohne Filtereinsatz verglichen. Es zeigte sich, dass die Komplikationsraten bei zwei Systemen signifikant niedriger waren als bei den anderen Systemen bzw. der filterlos behandelnden Gruppe. Dahingegen war ein System signifikant häufiger mit Komplikationen behaftet.

Ohne EPS behandelte Patienten erreichten den primären Endpunkt (TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod) signifikant häufiger als mit Filtersystemen behandelte Patienten. In der periprozeduralen Periode waren es 21,1 % (vs. 3,97 %, $P < 0.01$), in der In-hospital-Periode 26,3 % (vs. 6,9 %, $P < 0.01$) und in der 30-Tage-Follow-up-Periode 31,6 % (vs. 7,93 %, $P < 0,01$).

In der In-hospital-Periode lag die Komplikationsrate des Systems mit der höchsten Komplikationszahl bei 23,1 %, während diese beim System mit den wenigsten Komplikationen lediglich 2,5 % betrug.

Die weitere Untersuchung zeigte jedoch einschränkend, dass die Patienten der EPS-Gruppen mit den niedrigsten Komplikationsraten weniger Vorerkrankungen aufwiesen.

So litten die Probanden der Filtergruppe mit den wenigsten Komplikationen beispielsweise seltener unter Herzerkrankungen oder Niereninsuffizienz. Dahingegen waren Erkrankte der EPS-Gruppe mit der höchsten Komplikationsrate häufiger von PAVK, Niereninsuffizienz und Nikotinabusus betroffen.

Zusätzlich wurde eine Debris-Partikel-Analyse durchgeführt. Hierbei wurde die Anzahl der Partikel in den einzelnen Filtersystemen untersucht und mit der Häufigkeit der

neurologischen Events verglichen. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Partikel und der Häufigkeit an neurologischen Events konnte jedoch nicht festgestellt werden.

4.2 Diskussion sekundärer Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 2000 bis 2011 wurden insgesamt 800 CAS-Fälle in der untersuchten Abteilung behandelt. Dabei waren Männer mit 556 Fällen (70 %) deutlich häufiger von einer Karotisstenose betroffen als Frauen mit 244 Fällen (30 %). Das mittlere Alter lag bei 70,83 Jahren. Im Durchschnitt decken sich diese Daten mit jenen der großen Studien. So betrug die Anzahl der Männer in der CAVATAS-Studie 69 % (174 Fälle) und die der Frauen 31 % (77 Fälle), das mittlere Alter lag bei 67 Jahren ($\pm 8,3$) [85]. Auch in der CREST-Studie ließ sich das mittlere Alter der Patienten auf 68,9 Jahre (± 9) beziffern. Der Anteil der männlichen Probanden war mit 63,9 % (806 Fälle) etwas geringer. [35]. Insgesamt ist das untersuchte Patientenkollektiv in Bezug auf Alter und Geschlecht mit anderen großen Studien vergleichbar.

Es wurden sowohl 244 (30,5 %) neurologisch symptomatische Patienten als auch 556 (69,5 %) asymptomatische Patienten versorgt. Im Vergleich zu anderen Studien/Registern wurden häufiger neurologisch asymptomatische Patienten behandelt. So waren beispielsweise in der CREST-Studie 47,1 % der randomisierten Patienten asymptomatisch [86].

Im Pro-CAS Register sind 44 % der Patienten neurologisch asymptomatisch [54]. Dahingegen wurden in andere große Studien nur symptomatische Patienten miteingeschlossen [18] [87] [88].

Unter bestimmten Voraussetzungen (Stenose > 60 bis 70 %, periprozedurale Schlaganfall- oder Todesraten < 2 %) gehört die Behandlung asymptomatischer Patienten mit Karotisstenose zum Standard. Der Benefit für diese Patienten wurde bereits in der ACAS- und ACST-Studie belegt [12] [89]. Auch die deutsche S3-Leitlinie sieht die CAS bei der Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen als Alternative zur CEA an – vorausgesetzt, die Qualitätskriterien des Zentrums sind erfüllt (periprozedurale Komplikationen < 2 %) [75].

Der Stellenwert der optimalen medikamentösen Therapie bei der Behandlung von asymptomatischen Patienten hat sich in den letzten Jahren verändert. So haben Patienten mit einer über 50 %igen asymptomatischen Karotisstenose ein jährliches 1%iges Risiko für

einen ipsilateralen Schlaganfall, wenn sie allein medikamentös behandelt werden [90]. Dementsprechend konnte auch in der ACST-1-Studie gezeigt werden, dass durch die Verbesserung der antihypertensiven und lipidsenkenden Therapie im Verlauf der Studien das Schlaganfallrisiko deutlich gesunken ist [91]. Wie bereits zuvor erwähnt, werden die Daten aus der CREST-2-Studie, bei der CAS, CEA und die optimale medikamentöse Therapie miteinander verglichen werden, nicht vor dem Jahr 2022 publiziert [50]. Bis dahin wird versucht, Patienten mit höherem Risiko für Schlaganfall oder progredientem Verlauf der Stenose zu identifizieren und je nach Risikoprofil mit CAS oder CEA zu behandeln [91].

4.2.2 Patientenkomorbidität

In dem untersuchten Patientenkollektiv stellten die arterielle Hypertonie (90,7 %) und die Hypercholesterinämie/Dyslipoproteinämie (79,6 %) die häufigsten Nebendiagnosen dar. Zudem waren die Patienten im Schnitt 70,83 Jahre ($\pm 8,8$ Jahre) alt. Selwaness et al. konnten zeigen, dass arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, hohes Alter, Rauchen und männliches Geschlecht zu den häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung arteriosklerotischer Plaques der Karotiden zählen [92,93]. Die Daten dieser Studie belegen, dass die oben genannten Vorerkrankungen in dem untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls gehäuft auftreten.

4.2.3 Diagnostik

Die Einteilung der Schwere der neurologischen Defizite erfolgte nach dem NIHSS-Score. Diese Skala hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt und findet in großen Studien ebenfalls Anwendung [94]. Nach einer einfachen Schulung (Videos) kann sie sehr einfach eingesetzt werden, da insbesondere gute Vorlagen existieren [95]. Das Ausmaß der Behinderung wurde mit modifizierten Ranking-Scales bestimmt, die ebenfalls breite Anwendung finden [96–98].

In 98 % der Fälle wurden die Patienten vor und nach einem Eingriff durch einen Neurologen beurteilt. Dies verbessert die Validität und die Erfassbarkeit neurologischer Ereignisse nachweislich und lässt sich als Alleinstellungsmerkmal zugunsten der Qualitätssicherung hervorheben, weil insbesondere in großen Studien [88,99,100] im Hinblick auf den Minor-Schlaganfall meist keine einheitlichen Angaben zum Zeitpunkt und zur Qualität der neurologischen Evaluation getätigt werden [101]. Dies kann jedoch zu einer mangelnden

Aussagekraft bzw. Vergleichbarkeit der Daten führen, weshalb einheitliche Vorgaben dringend erforderlich sind.

Die Karotisstenose wird meist erst beim Auftreten neurologischer Symptome entdeckt. Ein geringerer Teil tritt im Rahmen eines kardiovaskulären Screenings mittels Ultraschall-Doppler-Untersuchung zutage. Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass die Prävalenz für asymptomatische Karotisstenosen altersabhängig ist. So konnten beispielsweise Jacobowitz et al. nachweisen, dass bei über 60-Jährigen in 9,5 % der Fälle eine Stenose von ≥ 50 % vorlag. Bruneck et al. legten eine > 50 %-Stenose bei 60- bis 79-Jährigen in 10,5 % der Fälle offen [102]. In einer Berliner Studie wurde bei 15 % der über 70-jährigen neurologisch asymptomatischen Probanden eine Stenose von > 50 % festgestellt [103].

Bei einem Teil der symptomatisch gewordenen Patienten wurden CT und MRT des Schädels durchgeführt - zum einen, um strukturelle Veränderungen auszuschließen (Tumor, Aneurysmen, intrakranielle Stenosen), und zum anderen, um vor dem CAS-Eingriff auf Vorbefunde zurückgreifen zu können. In der S3-Leitlinie Carotisstenose wird die Durchführung einer Dopplersonographie bzw. Duplexsonographie bei Verdacht auf Carotisstenose als initiale diagnostische Maßnahme empfohlen. Bei unklarem Befund oder technischen Schwierigkeiten wird die MRT/CT-Angiographie als ergänzende Diagnostik vorgeschlagen [75]. Die Duplex-Sonographie (extrakraniell) und Angiographie (intrakraniell) finden in großen Studien ebenfalls Anwendung [96–98].

Der Stenosegrad wurde vor jedem Eingriff dokumentiert.

4.2.4 Nachsorge

Bei den untersuchten Patienten wurde die neurologische und duplexsonographische Nachsorge binnen 24 bis 48 Stunden durchgeführt. Im Falle des Auftretens neuer neurologischer Defizite wurde eine cCT bzw. cMRT angefertigt. Zudem erfolgte nach 30 Tagen eine telefonische und nach einem Jahr eine schriftliche Befragung der Patienten/Angehörigen. Sicherlich wären eine neurologische Untersuchung, eine duplexsonographische Kontrolle und ggf. eine cMRT-Kontrolle aussagekräftiger gewesen, jedoch kaum durchführbar, da diese sehr zeit- und ressourcenintensiv sind.

In der CAVATAS-Studie wurden Patienten von einem zufällig ausgewählten Neurologen oder Arzt nach 1, 6, 12 Monat(en) und anschließend jährlich nachuntersucht. Dabei durften Ärzte, die in die initiale Behandlung involviert waren, nicht einbezogen werden [85]. Bei der SAPPHERE-Studie wurde ähnlich verfahren, jedoch erfolgte zusätzlich im Kontext jedes

Follow-up-Termin eine Ultraschalluntersuchung der Gefäße, um den Restenose-Grad zu beurteilen [64]. Im Rahmen einer anderen Untersuchung wurde einen Tag vor und einen Tag nach der PTA eine diffusionsgewichtete cMRT-Aufnahme (DWI) des Schädels erstellt. Es zeigte sich hier, dass 28 Patienten (55 %) nach einem PTA-Eingriff eine neue DWI-Läsion hatte, wobei jedoch nur bei sechs dieser Patienten neue neurologische Defizite auftraten [104]. In dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, dass ein möglichst großer Aufwand bei der Generierung klinischer Daten nicht immer klinisch relevante Ergebnisse liefert.

4.3 Diskussion der primären Ergebnisse

4.3.1 Evidenz für den Einsatz von Protektionssystemen

Bei der Behandlung von Karotisstenosen mittels PTA werden von den meisten Untersuchern standardmäßig Protektionssysteme eingesetzt, so wie in dem untersuchten Kollektiv. Bis heute liegt allerdings keine randomisierte, ausreichend gepowerte Studie vor, die den positiven Effekt der Embolieprotektion hätte nachweisen können.

Bei der Auswertung von großen Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, konnten Schonholz et al. einen Vorteil der Protektionssysteme für die Patienten eruieren. Diese verringerten demnach sowohl bei den symptomatischen als auch bei den asymptomatischen Patienten das Vorkommen neurologischer Events. Es ließ sich jedoch zeigen, dass die Erfahrung des Untersuchers die Komplikationsraten auch dann positiv beeinflusst, wenn keine Protektionssysteme eingesetzt werden [105].

Eine andere Auswertung großer Studien aus dem Jahr 2009 stellte heraus, dass die Protektionssysteme den Patienten keinen Vorteil bieten. Es wurde sogar ersichtlich, dass durch den Einsatz von Filtersystemen höhere Komplikationsraten zu erwarten sind. Laut Tietke und Jansen war das Stentdesign für das Outcome der Patienten viel entscheidender als der Einsatz von Protektionssystemen [106].

4.3.2 Unterschiedliche Arten von Protektionssystemen

In der vorliegenden Untersuchung wurden hauptsächlich distal nicht-okkludierende Systeme eingesetzt (Nummer: 1, 2, 3, 5, 6, 8). Diese werden im Gefäß entfaltet und filtern das Blut hinter der Stenose wie ein Fangnetz. Im Anschluss an die Intervention werden sie wieder gefaltet und geborgen. In dieser Untersuchung wiesen die distal nicht-okkludierenden

Systeme (Nummer 3 und 8) die geringsten Komplikationsraten auf. Lediglich ein Filter stammte aus der Gruppe der distal okkludierenden Systeme (Nummer 7). Die damit behandelten Patienten haben am häufigsten den primären Endpunkt erreicht, weshalb dieser Filter in der untersuchten Klinik bereits seit Jahren nicht mehr eingesetzt wird. Ein System war der Gruppe der proximal okkludierenden Systeme zuzuordnen (Nummer 4), dieses kommt jedoch ebenfalls seit 2007 nicht mehr zur Anwendung. Der Vorteil der distal nicht-okkludierenden Systeme liegt in der Einfachheit der Handhabung. Sie werden vor dem Eingriff eingesetzt und anschließend mitsamt der Debris-Partikel wieder geborgen. Im Gegensatz dazu wird bei den okkludierenden Systemen der Blutfluss unterbrochen, was für manche Patienten von Nachteil sein kann. Zudem müssen die Debris-Partikel aktiv abgesaugt werden, was die Dauer des Eingriffs verlängern kann und zusätzliche Handlungsschritte erfordert.

In großen Studien wurden ebenfalls überwiegend distal nicht-okkludierende Systeme eingesetzt: SAPHIRE (2004, zwei nicht-okkludierende Systeme) [64], SPACE (2006, ein okkludierendes System und vier nicht-okkludierende Systeme) [97], EVA-3S (sieben nicht-okkludierende Systeme) [107], ICSS (2010, vier nicht-okkludierende Systeme) [108], CREST (2010, ein nicht-okkludierendes System) [35]. Die Protektionssysteme und deren Einflussgröße auf das Outcome wurden jeweils nicht differenziert betrachtet. Dies könnte eventuell zu neuen Erkenntnissen führen.

In dieser In-vitro-Studie ließ sich beispielsweise zeigen, dass der entscheidende Faktor für die Durchlässigkeit der Filtersysteme der Anpressdruck der entfalteten Filtersysteme auf die Gefäßwand ist. Je besser sich ein Filtersystem an die Gefäßwand anlegen konnte, umso weniger Debris wurde durchgelassen [109]. Konträr zu den Daten dieser Studie offenbarte die In-vitro-Studie, dass das Filtersystem 3, das in diesem Kollektiv die wenigsten Komplikationen zeigte, in vitro die meisten Partikel durchgelassen hat. Zudem wird von Siewiorek et al. eine käfigartige Struktur, die dem Eintritt in die Filtermembran vorausgeht, als ungünstig angesehen. In dem untersuchten Kollektiv besaßen die beiden Filtersysteme (Nummer 3 und 8) mit den wenigsten Komplikationen eine käfigartige Struktur vor der Filtermembran. Eventuell können weitere Auswertungen klären, ob bestimmte Kombinationen aus Stents und Filtersystemen bessere klinische Resultate erbringen.

4.3.3 Vergleich der Ergebnisse der Protektionssysteme

In die Gesamtauswertung eingebunden wurden acht Gruppen mit unterschiedlichen Filtersystemen und eine Gruppe, die ohne Filter behandelt wurde. Nur zwei Systeme waren hoch signifikant komplikationsärmer (nach Bonferroni-Korrektur) gegenüber der filterlosen

Gruppe, nämlich die Systeme 8 (Emboshield, Abbott) und 3 (Angioguard, Cordis). Zudem traten beim System 7 (PercuSurge, Krauth) hoch signifikant häufiger neurologische Events auf als beim Filtersystem 8, allerdings nur in der 30-tägigen Follow-up-Periode und lediglich dann, wenn alle neurologischen Events inklusive TIA und Tod berücksichtigt wurden.

Das System 8 war bereits in der periprozeduralen Periode hoch signifikant komplikationsärmer gegenüber der filterlosen Gruppe. Dahingegen war das System 3 erst in der 30-Tage-Follow-up-Periode hoch signifikant seltener mit Komplikationen behaftet, und nur bei Berücksichtigung aller neurologischer Events (TIA, Minor- sowie Major-Schlaganfall) und Tod. Das Protektionssystem 7 zeigte bereits in der In-hospital-Periode im Vergleich mit dem System 8 hoch signifikant unterlegene Resultate.

Der Einsatz von Filtersystemen ist somit nicht automatisch mit signifikant niedrigeren Raten an neurologischen Events, Tod und Myokardinfarkt verbunden, sondern es gibt Unterschiede zwischen den einzelnen Filtersystemen. Zu dem Ergebnis, dass Filtersysteme unterschiedliche Sicherheitsprofile aufweisen, kommen auch sowohl in vivo [110] als auch in vitro [111] vergleichende Studien. So zeigten Siewiorek et al., dass der neurologische Tod der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach CAS in Bezug auf die Filterleistung signifikant von Abscheidungsgrad, Gefäßwiderstand und Anpressdruck an der Gefäßwand abhängt. Zudem korrelierte die Anzahl der TIAs 30 Tage nach CAS signifikant mit der Anzahl der Poren eines Filtersystems. Konträr zu den Daten der vorliegenden Studie erbrachte in jener Studie das Filtersystem (Nummer 3) die niedrigste Filterleistung, während in dem hier betrachteten Kollektiv mit diesem System die signifikant wenigsten Komplikationen auftraten [110].

Die In-vitro-Analyse von Siewiorek et al. belegte, dass die Filtersysteme Spider RX und FilterWire EZ die höchste Filterleistung besitzen. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Analyse waren diese Systeme jedoch nicht signifikant sicherer im Vergleich zu der filterlos behandelten Gruppe [111]. Ebenso zeigten Finol et al., dass die Filterleistung von Accunet Filter besser war als jene von Angioguard XP [112]. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Accunet-Filter in dem hier betrachteten Kollektiv bereits seit Jahren nicht mehr eingesetzt werden. Auf diesen Bias wird im letzten Punkt der Diskussion ausführlicher eingegangen.

Nikas et al. betonen ebenfalls die Bedeutung des Stent- und Filterdesigns, aber auch einer optimalen pharmakologischen Therapie vor, während und nach einem CAS-Eingriff. Die Arbeitsgruppe um Nikas erachtet jedoch die proximalen Protektionssysteme als die sichersten, die aktuell auf dem Markt verfügbar sind [113]. In dem untersuchten Kollektiv zeigte das proximal okkludierende System (4.) Moma jedoch keine signifikant unterschiedlichen Resultate im Vergleich zu den anderen Filtergruppen. Der Filter Moma wird in der untersuchten Klinik ebenfalls seit Jahren nicht mehr eingesetzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass Filtersysteme unterschiedliche Sicherheitsprofile aufweisen können. Allerdings waren in dem betrachteten Kollektiv die Filter mit den wenigsten Komplikationen behaftet, die vor allem in der jüngsten Zeit zum Einsatz kamen. Zudem hat sich das Patientengut (in Bezug auf Vorerkrankungen), das in die CAS eingeschlossen wurde, im Laufe der Jahre verändert. Diese beiden Bias werden nun diskutiert.

4.3.4 Vorerkrankungen als Risikofaktor in den einzelnen Filtergruppen

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit die Patienten der unterschiedlichen Filtergruppen aufgrund von Vorerkrankungen vorbelastet waren. Hierbei wurde der Fokus insbesondere darauf gelegt, ob die Patienten der Filtergruppen mit den geringsten Komplikationsraten generell weniger vorbelastet waren und es deswegen auch weniger Komplikationen auftraten

Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten der Gruppe (8.) Emboshield insgesamt signifikant seltener an Herzkrankheiten litten, insbesondere im Vergleich zu der filterlosen Gruppe (KHK, linksventrikuläre EF < 40 %, Vorhofflimmern/-flattern) und der (6.) Trap-Gruppe (KHK, Koronar-Stent/Bypass-OP, linksventrikuläre EF < 40 %, Vorhofflimmern/-flattern). In mehreren Zentren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bestehender KHK, vor allem im Langzeit-Outcome, nach CAS mehr Komplikationen aufwiesen als die Gruppe ohne KHK [114–116]. Auch die Schwere der KHK scheint einen Einfluss auf das Outcome von Patienten nach einer CAS auszuüben [117]. Zudem litten die Patienten der (8.) Emboshield-Gruppe signifikant seltener an einer chronischen Niereninsuffizienz als die Patienten der 2., 5., 6. und 7. Gruppe. Auch eine Niereninsuffizienz scheint den Erfolg einer CAS signifikant negativ zu beeinflussen [117].

Zudem war die Anzahl der Raucher in den Gruppen (6.) Trap und (7.) PercuSurge auffallend hoch.

Das System mit der höchsten Komplikationsrate, (7.) PercuSurge, war nur im Falle von chronischer Niereninsuffizienz gegenüber der 8. Gruppe signifikant unterlegen. Zudem befanden sich in dieser Gruppe (7.) mehr Raucher (vs. 2., 3. und 4. Gruppe) und PAVK-Erkrankte (vs. 1. und 4. Gruppe). Insbesondere die signifikant höhere Anzahl der an Niereninsuffizienz erkrankten Patienten sollte als Ursache für das ungünstige Outcome in dieser Gruppe (7.) diskutiert werden. Wie bereits Chen et al. zeigen konnten, gilt für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, ein ca. doppelt so hohes Risiko für einen Schlaganfall [118]. Auch Kuo et al. legten dar, dass Hämodialysepatienten ein signifikant höheres Risiko für einen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall aufweisen [119].

In der Gruppe (3.) Angioguard, mit ebenfalls den wenigsten Komplikationen, waren die Patienten nur bezüglich des Rauchens gegenüber der (6.), der Trap-Gruppe, und der (7.), der PercuSurge-Gruppe, signifikant seltener vorbelastet.

Auch in dieser Auswertung bleibt unklar, inwieweit der zeitliche Rahmen, in dem die Systeme eingesetzt wurden, die Ergebnisse verändert hat. So wurde das System (7.) PercuSurge mit der höchsten Komplikationsrate beispielsweise in dem untersuchten Kollektiv auch am längsten nicht mehr eingesetzt. Dies könnte zum Beispiel den hohen Anteil an niereninsuffizienten Patienten in dieser Gruppe erklären. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Laufe der Zeit modifiziert. Durch die zunehmende Erfahrung der Untersucher hat sich die Sicherheit für die Patienten ebenfalls verbessert. Der zeitliche Zusammenhang wird in Kap. 4.3.6 noch genauer erläutert.

4.3.5 Die Debris-Partikel-Analyse

Bei der Analyse der Debris-Partikel wurden insgesamt 772 Fälle berücksichtigt, was im Vergleich zu anderen Studien eine große Zahl an Patienten darstellt [120,121]. Mittels der Analyse konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Debris-Partikel in den getesteten Systemen nicht signifikant unterschiedlich war. So bestand insbesondere kein Unterschied zwischen den Systemen 8 (83,1 %) und 3 (83,7 %), den beiden Systemen mit den wenigsten Komplikationen, und dem System 7 (69,2 %, $P = 0.16$ bzw. $P = 0.09$) mit den höchsten Komplikationen. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die Partikel vor der pathologischen Untersuchung mit Wasser gespült wurden. Dies führt im Falle von weichem Material dazu, dass die ursprüngliche Größe der Partikel zerstört wird und sich nicht mehr sicher beurteilen und erfassen lässt.

In unserem Kollektiv wurden bei insgesamt 83,2 % der Untersuchungen Debris-Partikel gefunden, wobei diese Prozentzahl im Vergleich zu anderen Untersuchungen relativ hoch ist. So konnten Maleux et al. nur bei 39,3 % der Fälle Debris finden [121] und Sprouse et al. bei 60 % der Untersuchungen [122].

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Debris-Material in den Filtersystemen und neuen neurologischen Events nachgewiesen werden. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass nicht alle Embolien klinisch relevante neurologische Events hervorrufen. Zudem können nicht alle Partikel gefiltert werden oder bereits Embolien vor der Platzierung der Filtersysteme auftreten.

So haben in der Vergangenheit verschiedene Arbeitsgruppen Debris-Partikel-Analysen durchgeführt und diskutiert. Maleux et al. konnten beispielsweise ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den untersuchten Debris-Partikeln aus den Filtersystemen und neu aufgetretenen DWI-Läsionen im MRT feststellen. Sie fanden bei 31,5 % der Patienten mit

neuen Läsionen im MRT kein Debris-Material in den Filtern. Zudem waren bei 34,4 % der klinisch unauffälligen Patienten neue DWI-Läsionen nachweisbar [121]. Manche Autoren gehen davon aus, dass die Manipulation am Endothel durch die Filtersysteme selbst Debris-Material freisetzt und neue Läsion hervorruft [123]. Außerdem können Embolien bereits vor der Platzierung von Protektionssystemen auftreten und neurologische Events hervorrufen [124].

So zeigten sowohl Daten dieser Arbeit als auch die Daten anderer Gruppen, dass Beschaffenheit, Größe und Anzahl der Partikel in den Filtersystemen nur bedingt mit neuen neurologischen, klinisch relevanten Events korrelieren.

Andererseits zeigte eine andere Untersuchung, dass das Vorhandensein von sichtbarem Debris durch im Voraus bestimmte Variablen (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Stentdurchmesser > 9 mm, alle neurologischen Events) gut vorhergesagt werden kann [120]. Diese Erkenntnis könnte beispielsweise bei der Identifizierung neuer Patientengruppen mit erhöhtem Embolierisiko bei der CAS hilfreich sein. Zudem ist eine standardisierte Gewinnung und Untersuchung von Debris-Material inklusive histochemischer Aufarbeitung sinnvoll. Im Rahmen neuer Studien könnten diese Erkenntnisse sinnvolle und klinisch relevante Daten generieren.

4.3.6 Der Einsatz von Protektionssystemen im zeitlichen Zusammenhang

In den letzten zwölf Jahren wurden in der untersuchten Abteilung insgesamt 17 unterschiedliche Protektionssystemmodelle eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurden die acht am häufigsten zum Einsatz kommenden Protektionsmodelle untersucht. Die Systeme 1, 3 und 8 wurden ad dato verwendet. Die Systeme 3 und 8 waren im Vergleich zu der filterlosen Gruppe signifikant seltener mit Komplikationen behaftet, während das System 1 nicht signifikant besser abschnitt.

Die relativ hohen Komplikationsraten des Protektionssystems 1, obgleich es in dem betrachteten Kollektiv in der jüngsten Zeit relativ häufig eingesetzt wurde, zeigen, dass es den Protektionssystemen 8 und 3 unterlegen ist. Auf die Erfahrung der Untersucher kann dies wahrscheinlich nicht zurückgeführt werden, da das Behandlungsteam in den letzten Jahren konstant geblieben ist.

So konnten Verzini et al. nachweisen, dass mit zunehmender Erfahrung der Interventionalisten die Anzahl der Major-Schlaganfälle und Todesfälle signifikant abnahm. Zu Beginn der Studien trat eine große Anzahl (40 %) an Major-Schlaganfällen in der Periprozeduralphase auf, vor allem vor der Platzierung des Protektionssystems. Dies änderte sich jedoch im Verlauf der Studie mit zunehmender Erfahrung der Therapeuten, sodass sich

das Gesamtrisiko für schwerwiegende Komplikationen (Schlaganfälle, Tod) auf unter 3 % verringerte [125].

Mudra et al. gehen davon aus, dass für die sichere Durchführung einer CAS eine Mindestanzahl an CAS-Interventionen erfüllt sein muss. So werden im Positionspapier mindestens 75 CAS-Eingriffe (50 als Primäruntersucher) und 150 supraaortale Angiographien (100 als Primäruntersucher) vorausgesetzt [126].

Auch Theiss et al. konnten zeigen, dass mit zunehmender Erfahrung der Untersucher die Schlaganfall- und Todesraten signifikant abnahmen. So lagen die Komplikationsraten bei Behandlungszentren mit 1-50 Interventionen bei 5,9 %, mit 51-150 Interventionen bei 4,5 % und ab 151 Interventionen bei 3,0 % [55]. Laut einer Untersuchung von Stauch et al. weisen Patienten, die in großen Zentren behandelt werden, signifikant niedrigere Komplikationsraten auf [127].

Ebenso betonen Hein et al., dass die Erfahrung der Untersucher bei der Bewertung neuer Studien noch stärker berücksichtigt werden sollte [101].

Einschränkend muss gesagt werden, dass die geringen Komplikationsraten (Filter Nr. 3 und 8) auch durch den technischen Fortschritt, beispielsweise durch die Verkleinerung der Porengröße, das Filterdesign und eine bessere Bildgebung bei der Untersuchung erklärt werden können.

4.3.7 Statistik

Bei der Auswertung der Daten haben wurden acht Embolieprotektionssysteme und die filterlos behandelte Gruppe gegeneinander getestet. Mit dem exakten Test nach Fisher und dem Chi²-Test wurden die Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen erfasst. Aufgrund der Auswertung mit multiplen Vergleichen kam die α -Fehler-Adjustierung nach Bonferroni [84] [128] zur Anwendung. Hier wurde ein strengeres Signifikanzniveau ermittelt.

Einschränkend ist zu bemerken, dass das multiple Gegeneinandertesten der einzelnen Systeme kein übliches Verfahren darstellt. Meist werden in großen Studien zwei oder drei Verfahren, Techniken oder Systeme miteinander verglichen. Eine Bonferroni-Korrektur wird in der Regel, wie auch in der Arbeit von Lyer et al., für Sekundär-Analysen verwendet [129].

5 Limitationen

Ein wesentlicher Faktor, nämlich die Anatomie der Karotis-Gefäße, wurde in der Arbeit nicht berücksichtigt. So können manche Filter bei fast allen anatomischen Verhältnissen verwendet werden, andere jedoch nicht. Es wurde nicht untersucht, ob die Häufigkeit der klinischen Ereignisse mit der Anatomie der Carotis-Gefäße zusammenhing. Zudem wurde nicht erfasst, ob die Ereignisse häufiger bei der Intervention an der linken oder der rechten Seite aufgetreten sind. So betonen Naggara et al., dass die ungünstigen anatomischen Verhältnisse, insbesondere ein Winkel $> 60^\circ$ zwischen der Carotis-interna und der Carotis-communis, mit einem höheren Risiko für Schlaganfall oder Tod verbunden waren. Zudem traten Ereignisse bei der Intervention auf der linken Seite häufiger auf als bei jenen auf der rechten [26].

Wie zuvor bereits beschrieben, wurden Daten der verschiedenen Filtersysteme aus unterschiedlichen Zeiträumen generiert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt (Erfahrung der Untersucher, technischer Fortschritt, bessere medikamentöse Therapie, unterschiedliche Patientencharakteristika der einzelnen Gruppen).

Die vorliegende Arbeit basiert zudem auf einer retrospektiven Analyse, was die Aussagekraft dieser Arbeit weiter einschränkt.

6 Ausblick

Nicht nur verschiedene Filterarten, die Erfahrung der Untersucher und die Vorauswahl der Patienten spielen eine wesentliche Rolle für das Outcome der Patienten, sondern es gibt noch eine Reihe weiterer Faktoren, die dieses beeinflussen. Hier werden nun einige skizziert, die ggf. in späteren Arbeiten untersucht werden könnten. Dadurch ließe sich die Sicherheit der involvierten Patienten weiter verbessern.

Das Filterdesign und die Porendichte.

Im Rahmen der Untersuchung wurden fünf von acht Filtersystemen eingesetzt, wobei es sich um distal nicht-okkludierende Systeme handelte. Die Ergebnisse zeigen, dass diese Filtersysteme qualitative Unterschiede aufweisen, die von klinischer Relevanz sind (Systeme 3 und 8 zeigten signifikant seltener neurologische Events, wohingegen bei den Systemen 1, 2, 4, 5, 7 kein signifikanter Unterschied zu der filterlosen Gruppe bestand).

Siewiorek et al. konnten beispielweise auch belegen, dass das Design der Filtersysteme eine wesentliche Rolle bei der Verhinderung neurologischer Events spielt. So wiesen die

Filtersysteme mit der höchsten Einfangeffizienz die niedrigsten Komplikationsraten auf [110]. Jedoch scheint es unerheblich zu sein, ob die Filter eine exzentrische oder konzentrische Konfiguration besitzen [129]. Beim Design neuer Protektionssysteme sollten diese Informationen berücksichtigt werden.

In einer weiterführenden Studie könnte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Porendichte der Filter und dem Auftreten neurologische Events besteht, oder ob die mechanische Spannung (Abdichtungsfähigkeit), die ein Filtersystem auf das Endothel nach der Entfaltung entwickelt, mit neurologischen Events korreliert.

Das Stentdesign und die Porengröße

Es wurden selektiv nur die Filtersysteme auf ihre klinische Relevanz hin untersucht. Jedoch nehmen Stents ebenfalls eine wesentliche Rolle ein, da diese das Risiko von Restenosen und ipsilateralen Schlaganfällen signifikant verringern [18]. So ergaben verschiedene Studien, dass das Stentdesign für das Auftreten neurologischer Events nicht von Bedeutung ist. Wie Jim et al. anhand von Daten von 4337 CAS-Interventionen zeigen konnten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppen, die mit Stents mit geschlossener Zellstruktur behandelt wurden, und solchen, bei denen die Stents eine offene Zellstruktur besaßen [130]. Eine Reihe weiterer Untersuchungen bestätigten dieses Ergebnis [131], [132], [133]. Dahingegen kann die Größe der Stentzellen das Outcome der Patienten beeinflussen. So konnten beispielsweise Stabile et al. belegen, dass die Stents mit größerer Zellenfläche ($> 7,5 \text{ mm}^2$) das Risiko für Schlaganfälle in der 30-Tage-Follow-up-Periode im Vergleich zu Stents mit kleinerer Zellenfläche ($< 7,5 \text{ mm}^2$) erhöhen [134].

Auch hier könnte eine zukünftige Untersuchung zeigen, ob die Zellengröße der Stents in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv eine klinische Relevanz besitzt.

7 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Der Nutzen von Protektionssystemen bei der Behandlung von Karotisstenosen mittels PTA (perkutane transluminale Angioplastie) und Stenting ist bislang ungeklärt. Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob der Einsatz von Protektionssystemen das Risiko für neurologische Ereignisse senkt und ob es eine Überlegenheit spezifischer Systeme gibt.

METHODEN: Es wurden Datensätze von 727 Patienten und 800 PTA-Eingriffen retrospektiv ausgewertet. Acht mit verschiedenen Protektionssystemen behandelte Gruppen und eine ohne Filter behandelte Gruppe wurden paarweise gegeneinander getestet. Dabei wurde das Outcome der Patienten untersucht, die mit den einzelnen Filtersystemen oder filterlos behandelt wurden. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund multipler interner Testung mit der Bonferroni-Korrektur angepasst. Zudem wurden die Patientencharakteristika der einzelnen Filtersysteme analysiert. Dazu wurde eruiert, ob Patienten aus bestimmten Filter-Subpopulationen häufiger an Vorerkrankungen litten oder Medikamente einnahmen.

ERGEBNISSE: Das Risiko für den kombinierten Endpunkt TIA, Schlaganfall und Tod lag in der periprozeduralen Periode in der filterlosen Gruppe bei 21,1 %, in der Gruppe der mit dem häufig eingesetzten Emboshield-Protektionssystem ($p < 0.001$) behandelten Patienten bei 0,8 % und unter Einsatz von Angioguard ($p < 0.01$) bei 2,9 %. Während der ersten 30 Tage betrug das Risiko für o.g. Endpunkt in der filterlosen Gruppe 31,6 % vs. 4,2 % bei mit Emboshield ($p < 0.001$) und 4,9 % bei mit Angioguard ($p < 0.001$) behandelten Patienten. Von den getesteten acht Protektionssystemen erreichte nur das System Emboshield in allen Perioden (periprozedural, in-hospital und 30 Tage Follow-up) signifikant seltener den o.g. kombinierten Endpunkt im Vergleich zu der filterlosen Gruppe. Das System Angioguard war nur in der 30-Tage-Follow-up-Periode signifikant seltener (nach Bonferroni-Korrektur) mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert. Bei beiden Systemen handelt es sich um distale nicht-okkludierende Filtersysteme.

Die Analyse der in den Filtersystemen gefundenen Debrispartikel ergab keine relevanten quantitativen Unterschiede bei den verschiedenen Systemen. Die gefundenen Partikelgrößen variieren stark und wiesen maximale Durchmesser von bis zu 3000 μm auf.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die aufgezeigten Daten belegen, dass das CAS unter Embolieprotektion eine sicher durchführbare und effektive Therapieoption für Patienten mit hochgradiger Karotisstenose darstellt. Patienten, die keine Embolieprotektion erhielten, hatten ein deutlich höheres Risiko für neurologische Komplikationen. Zudem zeigten sich bei den Raten neurologischer Ereignisse deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen

Embolieprotektionssystemen. Insbesondere die distalen nicht-okkludierenden Systeme Angioguard und Emboshield konnten das Risiko des Auftretens postinterventioneller neurologischer Symptome im Vergleich zu der filterlosen Gruppe signifikant senken. Sofern keine anatomischen Unwägbarkeiten für die Platzierung eines Filtersystems bestehen, sollte – gemäß den Ergebnissen der aktuellen Analyse als auch aus vorangegangenen Analysen – die obligate Verwendung eines Protektionssystems empfohlen werden. Hinsichtlich der Verwendung eines spezifischen Protektionssystems kann keine definitive Aussage getroffen werden, da die Interpretationsfähigkeit der Protektionssystem-Analyse durch unterschiedliche Komorbiditätsraten in den Protektionssystem-Gruppen und die unterschiedliche Untersucher-spezifische Erfahrung hinsichtlich der verwendeten Systeme eingeschränkt ist. Diesbezüglich kann zukünftig nur eine adäquat gepowerte randomisierte Studie Aufschluss geben.

8 Abkürzungen

A.	=	Arteria
ACAS	=	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	=	A. carotis communis
ACE	=	A. carotis externa
ACI	=	A. carotis interna
ACST	=	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ASS	=	Acetylsalicylsäure
CAS	=	Carotid-artery stenting
CEA	=	Carotid endarterectomy
COPD	=	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	=	Computertomographie
DSA	=	Digitale Subtraktionsangiographie
ECST	=	European Carotid Surgery Trial
EF	=	Ejektionsfraktion
F	=	French (= 0,333 mm)
IE	=	Internationale Einheiten
i. v.	=	Intravenös
MACCE	=	major adverse cardiac and cerebrovascular Event = Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NASCET	=	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	=	National Institute of Health Stroke Scale

PRIND	=	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTA	=	Perkutane transluminale Angioplastie
SPACE	=	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
TEA	=	Thrombendarteriektomie
TIA	=	Transitorische ischämische Attacke
CREST-2	=	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
ACST-2	=	Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Die ersten Karotis-Operationen, geordnet nach dem Jahr der Intervention	5
Tabelle 1.2: Die Evolution der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und Stenting	6
Tabelle 1.3: Die bekanntesten CEA Studien	8
Tabelle 1.4: Hochrisikokriterien aus der SAPHIRE-Studie (mindestens ein Faktor sollte vorliegen) [19]	10
Tabelle 1.5: ICSS MRT Substudie (Detektion von DWIs)	13
Tabelle 1.6: Zusammenfassung der großen CEA Studien versus großen PTA/CAS Studien, mit Angabe der Akronyme und des Publikationsjahrs	16
Tabelle 1.7: Zusammenfassung der Studien CAVATAS und SAPHIRE	17
Tabelle 1.8: Zusammenfassung der Studien SPACE und EVA-3S.....	18
Tabelle 1.9: Zusammenfassung der Studien ICSS und CRESS	19
Tabelle 1.10: Zusammenfassung der ACT-I Studie	20
Tabelle 1.11: Ein- und Ausschlusskriterien in der SPACE-2 Studie [44].....	22
Tabelle 1.12: Die signifikanten Prädiktoren für die periprozeduralen Raten an Schlaganfall und Tod bei der CAS-Intervention aus den Pro-CAS-Daten [55].....	26
Tabelle 1.13: in-hospital Event-Rate nach Altersgruppen geordnet [57]	27
Tabelle 1.14: Die multizentrischen Register	28
Tabelle 1.15: Zerebrale Protektionssysteme in großen Studien	29
Tabelle 1.16: Große Therapieregister zu zerebralen Protektionssystemen	30
Tabelle 2.1: Einteilung der neurologischen Ereignisse	32
Tabelle 2.2: NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), [72]	33
Tabelle 2.3: Modifizierter Ranking-Scale [73].....	34
Tabelle 2.4: Die aktualisierten DEGUM-Kriterien zur Klassifizierung der Carotisstenose [75].....	35
Tabelle 2.5: Protektionssysteme, Namen der Systeme in unserer Datenbank.....	40
Tabelle 2.6: Zusammenfassung der Protektionssysteme mit Porengröße, Gefäßdurchmesser und Profil [8], [83].....	45
Tabelle 3.1: Vorerkrankungen.....	48
Tabelle 3.2: Medikamentöse Therapie der Patienten vor dem Eingriff	49
Tabelle 3.3: NASCET Kriterien [79]	49
Tabelle 3.4: 4 Klassen der Patienten mit NASCET-Ausschlusskriterien.....	50
Tabelle 3.5: Stenosegrad der Patienten vor der Intervention.....	50
Tabelle 3.6: Aufzählung der untersuchten Filtersysteme mit Fallzahlen	52
Tabelle 3.7: Vergleich der Behandlungen mit und ohne Protektionssysteme.....	53
Tabelle 3.8: periprozeduraler Vergleich, alle Interventionen.....	54

Tabelle 3.9: Signifikanzniveaus, periprozedural-TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod ..	55
Tabelle 3.10: in-hospital Vergleich, alle Interventionen	56
Tabelle 3.11: Signifikanzniveaus: In Hospital TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod	
Legende zu <i>Tabelle 3.11</i> : 0 (19): x- und y-Achse: Filternummern 1 bis 8	
(Patientenzahl); dunkelgrauer Hintergrund und schwarze Zahl: P = 0.05;	
dunkelgrauer Hintergrund und weiße Zahl: P = 0.0014; hellgrauer Hintergrund	
und schwarze Zahl: nicht signifikant.	57
Tabelle 3.12: 30 Tage Follow-up-Vergleich, alle Interventionen	58
Tabelle 3.13: Signifikanzniveaus 30 Tage, TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod (alle	
PTA)	59
Tabelle 3.14: Anzahl der Patienten mit arterieller Hypertonie.....	60
Tabelle 3.15: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf arterielle Hypertonie	60
Tabelle 3.16: Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie .	61
Tabelle 3.17 Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie	61
Tabelle 3.18: Anzahl der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit	62
Tabelle 3.19: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Koronarer Herzkrankheit	62
Tabelle 3.20: Anzahl der Patienten mit Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder	
Bypass-OP	63
Tabelle 3.21: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Zustand nach Stenting der Koronargefäße oder Bypass-OP	63
Tabelle 3.22: Anzahl der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt	64
Tabelle 3.23: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Zustand nach Myokardinfarkt	64
Tabelle 3.24: Anzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.....	65
Tabelle 3.25: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf chronische Niereninsuffizienz	65
Tabelle 3.26: Anzahl der Raucher	66
Tabelle 3.27: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Rauchen	66
Tabelle 3.28: Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus	67
Tabelle 3.29: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf Diabetes mellitus	67
Tabelle 3.30: Anzahl der Patienten mit PAVK	68
Tabelle 3.31: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug	
auf PAVK	68
Tabelle 3.32: Anzahl der Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 40 %	69

Tabelle 3.33: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %	69
Tabelle 3.34: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Vorhofflimmern bzw. -flattern	70
Tabelle 3.35: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf Vorhofflimmern bzw. -flattern	70
Tabelle 3.36: Anzahl der Patienten mit COPD.....	71
Tabelle 3.37: Vergleich der Signifikanzniveaus der einzelnen Protektionssysteme in Bezug auf COPD.....	71
Tabelle 3.38: Debris-Partikel in den einzelnen Filtern.....	72
Tabelle 3.39: Signifikanzniveaus, bezogen auf die Anzahl der Partikel in den einzelnen Filtern, alle Filter wurden gegeneinander getestet.....	73
Tabelle 3.40: Der 30 Tage Follow-up-Vergleich der Protektionssysteme ohne neun Eingriffe aufgrund fehlender histologischer Daten	74
Tabelle 3.41: 30-Tage-Follow-up-Signifikanzniveau Tabelle, Vergleich TIA, Minor-, Major-Schlaganfall, Tod.....	75

10 Bilderverzeichnis

<u>Bild 2.1:</u>	<u>Berechnung des Stenosegrades.....</u>	37
<u>Bild 2.2:</u>	<u>Distale nicht-okkludierende Protektionssysteme.....</u>	38
<u>Bild 2.3:</u>	<u>Distal okkludierende Protektionssysteme.....</u>	39
<u>Bild 2.4:</u>	<u>Proximal okkludierende Protektionssysteme.....</u>	40
<u>Bild 2.5:</u>	<u>Filter Wire EZ™, Boston Scientific Corporation.....</u>	41
<u>Bild 2.6:</u>	<u>RX Accunet™, Abbott</u>	41
<u>Bild 2.7:</u>	<u>Angioguard ® RX, Cordis.....</u>	42
<u>Bild 2.8:</u>	<u>MoMa ® Ultra, Medtronic Invatec.....</u>	42
<u>Bild 2.9:</u>	<u>Spider FX™, ev3 Covidien</u>	43
<u>Bild 2.10:</u>	<u>Trap, Microvena (ev3 Covidien)</u>	43
<u>Bild 2.11:</u>	<u>PercuSurge, Krauth/Invatec.....</u>	44
<u>Bild 2.12:</u>	<u>Emboshield NAV6, Abbott Vascular</u>	44
<u>Bild 3.1:</u>	<u>Übersicht über die Anzahl der Patienten, die mit und ohne Protektion bzw. Stent behandelt wurden.....</u>	51
<u>Bild 3.2:</u>	<u>Boxplot über die Einsatzperioden der einzelnen Filtersysteme bzw. der filterlos behandelten Gruppe</u>	76

11 Literatur

1. Eastcott H, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of Internal Carotid Artery in a Patient With Intermittent Attacks of Hemiplegia. *Lancet* 1954;264:994–996.
2. Seyed N. Hejazi. Gefäßchirurgie - ein historischer Rückblick. *Hessisches Ärzteblatt* 2001.
3. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES HCD. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:241–244.
4. Grüntzig A, Hopff H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. *Dtsch med Wochenschr* 1974;99:2502–2505.
5. Mathias K. Ein neuartiges Katheter-System zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. *Fortschr Med* 1977;95:1007–1011.
6. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter, SR. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987;76:450–457.
7. Wholey MH, Wholey M, Bergeron P, Diethrich EB, Henry M, Laborde JC, et al. Current global status of carotid artery stent placement. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1998;44:1–6.
8. Al-Mubarak N, Roubin GS, Iyer SS. *Carotid Artery Stenting: Current Practice and Techniques*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2004.
9. Ferro JM, Oliveira V, Melo TP, Crespo M, Lopes J, Fernandes e Fernandes J, et al. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1991;337:1235–1243.
10. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–1387.
11. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
12. Oddone E, Waters K. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;274:1506; author reply 1506-7.
13. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
14. Ringelstein EB, Nabavi DG. *Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie Diagnostik und Therapie*. 1st ed. *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer; 2007.

-
15. Moore WS, Young B, Baker WH, Robertson JT, Toole JF, Vescera CL, et al. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial. The ACAS Investigators. *J Vasc Surg* 1996;23:323–328.
 16. Mudra H, Büchele W, Mathias K, Schuler G, Sievert H, Theiss W. Interventional treatment of extracranial carotid stenoses: Current. *VASA* 2006;035:125–131.
 17. Ederle J, Bonati L, Dobson J, Featherstone R, Gaines P, Beard J, et al. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *The Lancet* 2001;357:1729–1737.
 18. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:898–907.
 19. Yadav J, Wholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
 20. Gurm H, Yadav J, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
 21. Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik: Mit 14 Tabellen und 6 Übersichten ; [mit Epidemiologie]. 5th ed. Lehrbuch-medizin.de. Heidelberg: Springer; 2010.
 22. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm B, Dichgans J, Schulz J. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003;34:813–819.
 23. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893–902.
 24. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N. Engl. J. Med* 2006;355:1660–1671.
 25. Mas J-L, Trinquart L, Leys D, Albucher J-F, Rousseau H, Viguiier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:885–892.
 26. Naggara O, Touze E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder J-F, et al. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with

- symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke* 2011;42:380–388.
27. Mas J-L, Trinquart L, Leys D, Albucher J-F, Rousseau H, Viguiet A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial: Endarteriektomie versus Stenting bei Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Carotisstenose; 2008.
 28. Cremonesi A, Castriota F. Debate III: EVA-3S was a worthless and misleading trial; 2008. <http://avidsymposium.org/pdf/vei/1617.pdf>.
 29. Roffi M, Sievert H, Gray WA, White CJ, Torsello G, Cao P, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *The Lancet Neurology* 2010;9:339–341.
 30. Maree AO, Rosenfield KA. Endarterectomy versus stenting for carotid stenosis. *N Engl J Med* 2007;356:306; author reply 306-7.
 31. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, Borst GJ de, et al. 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;375:985–997.
 32. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, Borst GJ de, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet (London, England)* 2015;385:529–538.
 33. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, et al. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:521–529.
 34. Doig D, Hobson BM, Muller M, Jager HR, Featherstone RL, Brown MM, et al. Carotid Anatomy Does Not Predict the Risk of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion-Weighted Imaging after Carotid Artery Stenting in the ICSS-MRI Substudy. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2016;51:14–20.
 35. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis (CREST). *The New England journal of medicine* 2010 Jul;363:11–23.
 36. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST): Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease. *Stroke* 2010;41:S31–S34.
 37. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675–680.

-
38. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, Demaerschalk BM, Sam AD, Gonzales NR, et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011;10:530–537.
 39. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: A secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2012;11:755–763.
 40. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Effect of CREST Findings on Carotid Revascularization Practice in the United States. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2015;24:1390–1396.
 41. Hong CS, Starke RM, Crowley RW. Endovascular Stenting versus Carotid Endarterectomy for Treatment of Severe Carotid Stenosis: Recent Results from ACT I and the Updated CREST Studies. *World neurosurgery* 2016;92:473–475.
 42. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *The New England journal of medicine* 2016;374:1021–1031.
 43. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N. Engl. J. Med* 2016;374:1011–1020. Epub 17. Februar 2016.
 44. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, Fraedrich G, Jansen O, Mudra H, et al. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2009;4:294–299.
 45. Reiff T, Eckstein HH, Amiri H, Hacke W, Ringleb PA. Modification of SPACE-2 study design. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2014;9:E12-3.
 46. Eckstein H-H, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2016;51:761–765.
 47. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, et al. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke* 2019:1747493019833017. Epub 15. März 2019.
 48. Kennedy F, Featherstone RL, Brown MM. Aktueller Status von ECST-2. *Gefäßchirurgie* 2013;18:633–637.

49. Moore WS. Issues to Be Addressed and Hopefully Resolved in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial 2. *Angiology* 2016;67:408–410. Epub 11. Oktober 2015.
50. Lal BK, Roubin GS, Rosenfield K, Heck D, Jones M, Jankowitz B, et al. Quality Assurance for Carotid Stenting in the CREST-2 Registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3071–3079.
51. Bulbulia R, Halliday A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): an ongoing randomised controlled trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2017;21:1–40.
52. Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, Hartog A den, Delmestri A, et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:510–518. Epub 17. September 2013.
53. Bonati L, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, Fraedrich G, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062–1073.
54. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann F-J, et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004;35:2134–2139.
55. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Bruckmann H, Dembski J, Hoffmann F-J, et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke* 2008;39:2325–2330.
56. Zahn R, Roth E, Ischinger T, Mark B, Hochadel M, Zeymer U, et al. Carotid artery stenting in clinical practice results from the Carotid Artery Stenting (CAS)-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Z Kardiol* 2005;94:163–172.
57. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, et al. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370–375.
58. Mehta R, Zahn R, Hochadel M, Ischinger T, Jung J, Hauptmann K, et al. Comparison of in-hospital outcomes of patients with versus without previous carotid endarterectomy undergoing carotid stenting (from the German ALKK CAS Registry). *Am J Cardiol* 2007;99:1288–1293.
59. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Mark B, Zeymer U, Schmalz W, et al. Carotid artery stenting: do procedural complications relate to the side intervened upon? results from the Carotid Artery Stent (CAS)-Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1–8.
60. Zahn R, Ischinger T, Zeymer U, Brachmann J, Jung J, Haase H, et al. Carotid artery interventions for restenosis after prior stenting: is it different from interventions of de novo lesions? Results from the carotid artery stent (CAS)--registry of the

Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Clin Res Cardiol* 2010;99:809–815.

61. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259–266.
62. Mansour OY, Weber J, Niesen W, Schumacher M, Berlis A. Carotid angioplasty and stenting without protection devices: safety and efficacy concerns--single center experience. *Clin Neuroradiol* 2011;21:65–73.
63. Knur R. Zerebrale Protektion bei der Karotisstentangioplastie. *Kardiologe* 2009;3:220–227.
64. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients (SAPPHIRE). *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1493–1501.
65. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:1660–1671.
66. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353–362.
67. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010;41:S31-4.
68. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet neurology* 2010;9:353–362.
69. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J* 2004;25:1550–1558.
70. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259–266.
71. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann F-J, et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2004;35:2134–2139.
72. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National Institute of Health Stroke Scale NIHSS; 2008. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/strokescales.htm>.
73. van Swieten, J. C., Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.

74. Schäberle W. Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas. 3rd ed. Dordrecht, New York: Springer; 2010.
75. Ringleb P, Görtler M, Nabavi DG, Arning C, Sander D, Eckstein H-H, et al. S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose. *Gefäßchirurgie* 2012;17:502–519.
76. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997;54:745-50; discussion 751.
77. Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol* 2001;13:767–771.
78. Wang X, Lin WH, Zhao YD, Chen XY, Leung TW, Chen C, et al. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study. *Int J Stroke* 2013;8:663–668.
79. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
80. Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM, Saltzberg SS, Dayal RD, Clair D, et al. Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: Impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2005;41:956–961.
81. Diener H-C. Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie: Sonderauszugsausgabe aus Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2008.
82. Interventionelle Gefäßtherapie. Darmstadt: Steinkopff; 2002.
83. Mousa AY, Campbell JE, Aburahma AF, Bates MC. Current update of cerebral embolic protection devices. *Journal of vascular surgery* 2012;56:1429–1437.
84. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik: Mit 247 Tabellen. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2008.
85. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729–1737.
86. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: Credentialing of Interventionalists and Final Results of Lead-in Phase. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2010;19:153–162.
87. Naggara O, Touze E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder J-F, et al. Anatomical and Technical Factors Associated With Stroke or Death During Carotid Angioplasty and Stenting: Results From the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial and Systematic Review. *Stroke* 2011;42:380–388.

-
88. Gröschel K. Has surgery won the race against endovascular treatment for carotid stenosis? *Lancet Neurol* 2010;9:332–333.
 89. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *European journal of vascular surgery* 1994;8:703–710.
 90. H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose; 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/004-028.html>.
 91. C. Schmidt NW. Neue Therapieempfehlungen zur Behandlung der asymptomatischen Carotisstenose. *internistische praxis* 2019. https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_293.pdf.
 92. Woo SY, Joh JH, Han S-A, Park H-C. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Medicine* 2017;96:e5999.
 93. Selwaness M, Hameeteman R, van 't Klooster R, van den Bouwhuijsen Q, Hofman A, Franco OH, et al. Determinants of carotid atherosclerotic plaque burden in a stroke-free population. *Atherosclerosis* 2016;255:186–192.
 94. Ringleb P, Görtler M, Nabavi DG, Arning C, Sander D, Eckstein H-H, et al. S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose. *Gefäßchirurgie* 2012;17:502–519.
 95. NIH Stroke Scale International: Globally Harmonized, Standardized and Accredited Training and Certification Program. <http://www.nihstrokescale.org/>.
 96. Eliasziw M, Smith RF, Singh N, Holdsworth DW, Fox AJ, Barnett HJ. Further comments on the measurement of carotid stenosis from angiograms. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 1994;25:2445–2449.
 97. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893–902.
 98. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3E). *N Engl J Med* 2006;355:1660–1671.
 99. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein H-H, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239–1247.

100. Arquizan C, Trinquart L, Touboul P-J, Long A, Feasson S, Terriat B, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study. *Stroke* 2011;42:1015–1020.
101. Hein-Rothweiler R, Mudra H. Aktuelle Leitlinien zum Karotis-Stenting. Kritische Beurteilung. *Herz* 2013;38:714–719.
102. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F. Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *Neuroepidemiology* 1994;13:314–317.
103. Hillen T, Nieczaj R, Münzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *Journal of internal medicine* 2000;247:679–688.
104. Ockert JH. Die periprozedurale Embolie bei perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und Stenting der Arteria carotis interna: Risikofaktoren neurologische und kognitive Beeinträchtigung in Abhängigkeit zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI); 2010.
105. Schonholz CJ, Uflacker R, Parodi JC, Hannegan C, Selby B. Is there evidence that cerebral protection is beneficial? Clinical data. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:137–141.
106. Tietke M, Jansen O. Cerebral protection vs no cerebral protection: timing of stroke with CAS. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:751–760.
107. Qureshi AI. Carotid Angioplasty and Stent Placement after EVA-3S Trial. *Stroke* 2007;38:1993–1996.
108. Altinbas A, Algra A, Brown MM, Featherstone RL, Kappelle LJ, Borst GJ de, et al. Effects of carotid endarterectomy or stenting on blood pressure in the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Stroke* 2011;42:3491–3496.
109. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. In vitro performance assessment of distal protection devices for carotid artery stenting: Effect of physiological anatomy on vascular resistance. *J. Endovasc. Ther.* 2007;14:712–724.
110. Siewiorek GM, Krafty RT, Wholey MH, Finol EA. The association of clinical variables and filter design with carotid artery stenting thirty-day outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:282–291.
111. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. Vascular resistance in the carotid artery: an in vitro investigation of embolic protection filters. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1467–1476.
112. Finol EA, Scotti CM, Verdinelli I, Amon CH, Wholey MH. Performance assessment of embolic protection filters for carotid artery stenting. In: Ursino M, Brebbia C, Pontrelli G, Magosso E (eds). *Modelling in Medicine and Biology VI*. WIT Transactions on Biomedicine and Health. WIT PressSouthampton, UK; 2005:133–142.

-
113. Nikas DN, Makos X, Umemoto T, Liappas G, Pacchioni A, Zakarian N, et al. Update on new stents and protection devices for carotid artery stenting: what we know, what we learnt recently and what we need to know. *The Journal of cardiovascular surgery* 2017;58:13–24.
 114. Veselka J, Spacek M, Horvath M, Stechovsky C, Homolova I, Zimolova P, et al. Impact of coexisting multivessel coronary artery disease on short-term outcomes and long-term survival of patients treated with carotid stenting. *Archives of medical science : AMS* 2016;12:760–765.
 115. Arif S, Bartus S, Dziewierz A, Chyrchel M, Brzezinski M, Rakowski T, et al. Impact of coronary artery disease presence on the long-term follow-up of carotid artery stenting. *Kardiologia polska* 2015;73:274–279.
 116. Chung C, Shah TR, Shin H, Han D, Marin ML, Faries PL. Determinants of embolic risk during angioplasty and stenting: neurologic symptoms and coronary artery disease increase embolic risk. *Annals of surgery* 2010;252:618–624.
 117. Huang K-L, Chang Y-J, Chang C-H, Chang T-Y, Liu C-H, Hsieh I-C, et al. Impact of coexisting coronary artery disease on the occurrence of cerebral ischemic lesions after carotid stenting. *PloS one* 2014;9:e94280.
 118. Chen Y-C, Su Y-C, Lee C-C, Huang Y-S, Hwang S-J. Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 2012;7:e36332.
 119. Kuo CC, Lee CT, Ho SC, Kuo HW, Wu TN, Yang CY. Haemodialysis and the risk of stroke: A population-based cohort study in Taiwan, a country of high incidence of end-stage renal disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2012;17:243–248.
 120. Sprouse LR, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *J Vasc Surg* 2005;41:950–955.
 121. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, Daenens K, Heye S, Van Sonhoven F, Nevelsteen A, Wilms G. Cerebral ischemia after filter-protected carotid artery stenting is common and cannot be predicted by the presence of substantial amount of debris captured by the filter device. *American Journal of Neuroradiology* 2006;27:1830–1833.
 122. Sprouse LR, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *Journal of vascular surgery* 2005;41:950–955.
 123. Sprouse LR, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *J Vasc Surg* 2005;41:950–955.
 124. Transcranial Doppler monitoring in angioplasty and stenting of the carotid bifurcation. *J. Endovasc. Ther.* 2003;10:702–710.

125. Verzini F, Cao P, Rango P de, Parlani G, Maselli A, Romano L, et al. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: an analysis of periprocedural complications. *J. Vasc. Surg.* 2006;44:1205-11; discussion 1211-2.
126. Mudra H, Büchele W, Mathias K, Schuler G, Sievert W, Theiss W. Positionspapier zur Indikation und Durchführung der interventionellen Behandlung extrakranieller Karotisstenosen.
127. Staubach S, Hein-Rothweiler R, Hochadel M, Segerer M, Zahn R, Jung J, et al. The role of endovascular expertise in carotid artery stenting: results from the ALKK-CAS-Registry in 5,535 patients. *Clin Res Cardiol* 2012;101:929–937.
128. Schumacher M, Schulgen G. *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung.* 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008.
129. Iyer V, Donato G de, Deloose K, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, et al. The type of embolic protection does not influence the outcome in carotid artery stenting. *Journal of Vascular Surgery* 2007;46:251–256.
130. Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *Journal of Vascular Surgery* 2011;54:71–79.
131. Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Ilarraza A, Modrall JG, Clagett 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;54:1310-1316.e1; discussion 1316.
132. Maleux G., Marrannes J., Heye S., Daenens K., Verhamme P., Thijs V. Outcome of carotid artery stenting at 2 years follow-up: comparison of nitinol open cell versus stainless steel closed cell stent design. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:669–675.
133. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, et al. Does Carotid Stent Cell Design Matter? *Stroke* 2008;39:905–909.
134. Stabile E, Giugliano G, Cremonesi A, Bosiers M, Reimers B, Setacci C, et al. Impact on outcome of different types of carotid stent: results from the European Registry of Carotid Artery Stenting. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016;12:e265-70.

13 Übereinstimmungserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

„Analyse unterschiedlicher Embolieprotektionssysteme bei der Stent-gestützten Karotisangioplastie - retrospektive, monozentrische Daten zu 727 konsekutiven Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Karotisstenose.“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt ist. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Datum, Ort

06.10.2021, Breisach

Unterschrift

Maximilian Eichwald