

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. W. Reith

Neue DWI-Läsionen beim Carotisstent mit und ohne proximales Protektionssystem

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von: Evanthia Gaganis

geb. am: 08. August 1987 in Bad Mergentheim

meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
1	Zusammenfassung/Abstract 7/8
2	Abkürzungsverzeichnis 9
3	Einleitung 11
3.1	Was ist eine Carotisstenose? 11
3.2	Warum die Provenon-Studie? 13
3.3	Stenoseformen 13
3.4	Asymptomatische und symptomatische Patienten 14
3.5	Therapie 15
3.5.1	Carotisstenting 15
3.5.2	Stentdesign (Open- vs. Closed-cell) 17
3.5.3	Zerebrale Protektionssysteme 18
3.5.4	Carotisendarteriektomie 22
3.6	Studienlage 23
3.6.1	NASCET 23
3.6.2	Space 25
3.6.3	CREST 26
3.6.4	EVA-3S 28
3.6.5	GORE 29
4	Patienten und Methode 31
4.1	Aufbau des Case Report Form (CRF) 32
4.2	Diagnostik 35
4.3	Plaque-Analyse 36

4.4	Modifizierte AHA-Klassifikation	37
4.5	Adverse und Major Adverse Events	38
4.6	Patientenauswahl	39
4.6.1	Einschlusskriterien	39
4.6.2	Ausschlusskriterien	40
4.6.3	Abbruchkriterien	41
4.7	Arbeitssysteme und Methode der proximalen Protektion	42
4.7.1	Apparative Bildgebung: MRT	42
4.8	Methode der proximalen Protektion	44
4.8.1	Das GORE-Flussumkehrsystem	44
4.9	Ablauf des Carotisstentings	52
4.10	Auswertung der Studienergebnisse	54
5	Ergebnisse	55
5.1	Patientenkollektiv	55
5.1.1	Alter	55
5.1.2	Symptomatik	56
5.1.3	Stenosegrad	57
5.1.4	Plaqueeoberfläche	59
5.1.5	Plaques-Echogenität	59
5.2	Technische Durchführung	60
5.2.1	Proximale Protektion	60
5.2.2	Stenting	60
5.3	Adverse und Major Adverse Events	61
5.4	Score und Verlauf	62
5.5	MRT-Auswertung	64
5.5.1	DWI-Läsionen (vor Stenting)	64
5.5.2	Reststenosen	68
5.5.3	Neue DWI-Läsionen (nach Stenting)	69

5.5.3.1	Gesamtzahl neu aufgetretener ipsilateraler und kontralateraler DWI-Läsionen	80
5.5.4	Patienten mit echoarmer Plaque-Echogenität im Visit 3 MRT	96
5.5.5	Modifizierte AHA-Klassifikation der Atherosklerose-Plaque im MRT	98
5.5.6	Vergleich der MRI-Morphologie der artherosklerotischen Plaques mit neu aufgetretenen DWI-Läsionen und der Rate von Schlaganfall und Tod	99
6	Diskussion	105
6.1	Patientenkollektiv	105
6.1.1	Stenosegrad	105
6.1.2	Plaque-Echogenität	107
6.2	Adverse und Major Adverse Events im Studienverlauf	108
6.3	Score und Verlauf	109
6.4	MRT-Auswertung	110
6.4.1	Durchschnittliches Gesamtvolumen (in ml) neu aufgetretener ipsilateraler DWI-Läsionen	113
6.4.2	Morphologie und neu aufgetretene DWI-Läsionen	113
6.5	Konservative Therapie: Muss es immer invasiv sein? – Best-medical-treatment	115
6.6	CAS vs. CEA	117
6.7	Proximale vs. distale Protektion	122
6.8	Protektionssysteme – ja oder nein?	124
7	Anhang	127
8	Literaturverzeichnis	133

9	Abbildungsverzeichnis	141
9.1	Abbildungen	141
9.2	Tabellen	142
9.3	Diagramme	143
10	Danksagung	146

1 Zusammenfassung

Die Verengung der Halsschlagader, die Carotisstenose, stellt einen nicht unerheblichen Risikofaktor für Schlaganfälle dar. Bei ca. 170.000 Schlaganfällen pro Jahr in Deutschland, geht man von ca. 30.000 Carotisstenosen-assoziierten Schlaganfällen aus. Dem vorzubeugen gibt es eine interventionelle und chirurgische Therapiemöglichkeit. Die chirurgische Methode der Endarteriektomie ist seit langer Zeit etabliert, wohingegen das interventionelle Carotisstenting noch relativ neu ist und ständig weiterentwickelt wird. Zur Diskussion stehen momentan Protektionssysteme, die verhindern sollen, dass während des Stentings zu viele Emboliepartikel nach distal gelangen und Komplikationen verursachen. Ob die Protektion tatsächlich einen Vorteil bringt, wurde in der Provenon-Studie untersucht, da in verschiedenen Studien bisher keine einheitlichen Ergebnisse gezeigt werden konnten. Es gab zwei Randomisierungsarme, der eine wurde mit, der andere ohne Protektion gestentet. Verwendet wurden proximale Protektionssysteme, wobei mittels Okklusion, Flussumkehr und einem externen Filter die Partikel abgefangen werden sollten. Mittels MRT wurden die DWI-Läsionen, die die zerebralen Ischämien anzeigen, vor und nach der Prozedur aufgezeichnet. Aufgrund der Beendigung der Produktion der Protektionssysteme durch den Hersteller wurde die Studie nach 56 Patienten abgebrochen. Bei dieser niedrigen Patientenzahl konnte kein statistisch signifikanter Vorteil der Protektionssysteme gezeigt werden. Auch beim sekundären Studienziel – Einfluss der MRT-Morphologie der Plaques auf die Rate der DWI-Läsionen, Schlaganfall und Tod – konnte keine eindeutige Korrelation gezeigt werden. Insgesamt wäre eine höhere Patientenzahl wünschenswert gewesen. Es werden noch mehr randomisierte Studien zur Protektion erforderlich sein, um genauer zu klären, wo das Potential dieses Systems liegt und wie man es verbessern könnte.

1 Abstract

New MRI-detectable ischemic brain injury, occurring after carotid stenting in performing with and without proximal protection

The carotid artery stenosis represents a significant risk factor for stroke. With approximately 170,000 strokes per year in Germany, approximately 30,000 carotid stenosis-associated strokes are supposed. To prevent this, there is an interventional and surgical therapy option. The surgical method of endarterectomy has been established for a long time, whereas the interventional carotid stenting is still relatively new and is constantly evolving. Cerebral protection devices are currently under discussion to prevent that during stenting too many embolic particles access distally and cause complications. If the protection actually brings an advantage was investigated in the Provenon trial, because only inconsistently results were shown in various studies so far. There were two randomization groups, one was stented with and one without protection. Proximal protection devices were used, which means that the particles were trapped by occlusion, flow reversal and an external filter. The DWI-lesions that indicate the cerebral ischemia were recorded by MRI before and after the procedure. Due to the termination of the production of the protection devices by the manufacturer, the study was discontinued after 56 patients. At this low number of patients, no statistically significant benefit of the protection devices could be demonstrated. Also in the secondary study objective - influence the MRI morphology of plaques on the rate of DWI lesions, stroke and death - no clear correlation could be shown. Overall, a higher number of patients would have been desirable. There are even more randomized trials to protection required to clarify where the potential of this system is and how to improve it.

2 Abkürzungsverzeichnis

A.	=	Arteria
ACC	=	A. carotis communis
ACI	=	A. carotis interna
ACT	=	activated clotting time
AE	=	Adverse Event
AHA-Klassifikation	=	American Heart Association Klassifikation
AWMF	=	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAS	=	Carotisstenting
CEA	=	Carotisendarterektomie (auch: Carotis-TEA)
CHARR	=	Charrière = Maßeinheit zur Angabe des Außen- durchmessers von Sonden, Kathetern, Kanülen (= 1F= French, 1 Charrière = 1/3 mm)
CREST	=	Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial
CRF	=	Case Report Form
CT	=	Computertomographie
DSA	=	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	=	diffusion weighted imaging
ECST	=	European Carotid Surgery Trial
EVA-3S	=	Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis
FLAIR	=	fluid-attenuated inversion recovery
ICSS	=	International Carotid Stenting Study
KHK	=	Koronare Herzkrankheit

MAE	=	Major Adverse Event
MES	=	Mikroembolische Signale
MRT	=	Magnetresonanztomographie (engl. = MRI)
NASCET	=	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NEJM	=	New England Journal of Medicine
NIHSS	=	National Institute of Health Stroke Scale
PAVK	=	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTFE	=	Polytetrafluorethylen, „Teflon“
PRIND	=	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
Provenon Space	=	PROximal Protection VErsus NON-Protection Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
TIA	=	Transistorisch ischämische Attacke
V.	=	Vena

3 Einleitung

3.1 Was ist eine Carotisstenose?

Eine Carotisstenose ist eine Verengung der Halsschlagader (A. carotis). Sie ist besonders häufig an der extracraniellen A. carotis interna lokalisiert, meist im Abgangsbereich der Carotidbifurkation.

Die Hirndurchblutung wird zu 85% durch die Carotiden sichergestellt. Daher kann es bei einer kompletten Stenose zur Minderdurchblutung des Gehirns und somit zum Schlaganfall kommen.

Ab einem Stenosegrad von 50% spricht man von einer signifikanten Stenose. Je höher der Stenosegrad, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls. Eine Stenose mit einem Stenosegrad von über 50% (nach NASCET) haben 1-3% der Erwachsenen. Ab dem 65. Lebensjahr geht man sogar von einem Anstieg auf 5-15% aus. Man kann demzufolge abschätzen, dass in Deutschland ca. 1 Million Menschen mit einer über 50%-igen Carotisstenose leben, was eine nicht unerhebliche Zahl darstellt (AWMF (2012), S3-Leitlinie Carotisstenose). Steigt der Stenosegrad bis zum Verschluss des Gefäßes an, kann dies zu einer zerebralen Ischämie führen. Diese kann sich in leichteren Fällen als eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder schlimmstenfalls in einem Schlaganfall äußern. 80% der Schlaganfälle werden durch zerebrale Ischämien verursacht, nur 20% durch intrazerebrale Blutungen. Bei den zerebralen Ischämien ist zu ca. 90% das Stromgebiet der A. carotis betroffen.

Das Risiko eines Schlaganfalls beträgt bei 50-80%-igen Stenosen 0,8-2,4% pro Jahr, bei > 80%-igen 1-5% pro Jahr (Reith W (2013): Extracranielle Carotisstenose, Der Radiologe).

Schlaganfälle gehören zu den häufigsten Ursachen einer Invalidisierung. Laut statistischem Bundesamt ist der Schlaganfall auf Platz acht der zehn häufigsten Todesursachen 2013 (Statistisches Bundesamt, Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt).

Beeinflussbarer Risikofaktor für eine akute zerebrale Durchblutungsstörung ist die Carotisstenose > 70%. Die AWMF-Leitlinie für Carotisstenosen geht von ca. 30.000 Carotisstenosen-assoziierten Schlaganfällen jährlich aus. Bei ca. 170.000 Schlaganfällen jährlich in Deutschland stellt die Carotisstenose somit einen nicht zu unterschätzenden Risikofaktor dar.

Ursache einer Stenose sind in über 90% arteriosklerotische Plaqueablagerungen (Kalk, Cholesterin). Ein Schlaganfall kann durch ein solches Plaqueteilchen, welches sich irgendwann ablöst und über das Blut ins Gehirn transportiert wird und dort versorgende Gefäße verstopft, ausgelöst werden. Seltener Ursachen sind fibromuskuläre Dysplasien, Arteriitis oder Karotidisdissektionen (spontan oder durch Trauma).

Risikofaktoren für die Plaqueablagerungen sind hohes Alter, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämien (hier vor allem die Hypercholesterinämie) und arterielle Hypertonie (Kiechl S, Willeit J, Rungger G et al (1994), Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population, Neuroepidemiology). Dies sind die allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren, die auch zu einer koronaren Herzkrankheit und schließlich zum Myokardinfarkt oder zu einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) führen können. Daher sind Patienten mit einer Carotisstenose nicht selten multimorbide und müssen interdisziplinär behandelt werden.

3.2 Warum die Provenon-Studie?

Um den Folgen einer Carotisstenose vorzubeugen kann man neben einer offenen Operation als interventionelle Alternative einen Stent (eine Art Drahtgeflecht, das das Lumen der Arterie offen halten soll) an der Engstelle platzieren. Diese Variante wurde in der Studie gewählt.

Während der Angioplastie und dem Stenting besteht jedoch das Risiko, dass sich Emboliepartikel lösen, was wiederum einen Schlaganfall auslösen kann. Dies soll durch Protektionssysteme mittels Okklusion und der Technik der Flussumkehr und einem externen Filter deutlich vermindert werden. Bisher haben Studien uneinheitliche Ergebnisse zwischen Eingriffen mit und ohne Protektionssysteme gezeigt. Dies soll nun mit der Studie genauer untersucht werden. Das Besondere ist, dass die Technik der proximalen Protektion verwendet wurde und nicht wie üblicherweise die distale (dazu Näheres im Abschnitt „zerebrale Protektionssysteme“).

Die Provenon Studie ist Grundlage dieser Dissertation und soll später noch genauer erläutert werden.

3.3 Stenoseformen

Es gibt zum einen die Pseudookklusion der A. carotis interna bei Carotidisdissektion. Dies ist eine reversible Stenose durch Einriss der inneren Arterienwand und folglich Einblutung.

Eine Knickbildung im Gefäß („kinking“) kann auch eine Einengung herbeiführen.

Das Gefäß kann auch durch Schlingenbildung („coiling“) im Durchfluss be-

hindert werden.

Zudem gibt es noch die Tandemstenose. Das heißt, dass man in einem Gefäß gleichzeitig zwei hintereinander geschaltete Stenosen vorfindet (Siewert JR, Brauer RB (2010), Basiswissen Chirurgie).

3.4 Asymptomatische und symptomatische Patienten

Man nimmt die Einteilung in symptomatisch und asymptomatisch deshalb vor, da das Risiko eines neuen zerebrovaskulären Ereignisses bei symptomatischen Patienten deutlich erhöht ist. Auch bei der Therapiewahl muss bedacht werden, ob es ein symptomatischer oder asymptomatischer Patient ist. Patienten werden als asymptomatisch bezeichnet, wenn sie bisher keine zerebrovaskulären Symptome gezeigt haben, z.B. als TIA oder Amaurosis fugax (= eine vorübergehend unterbrochene Lichtwahrnehmung). Traten diese Symptome oder ein ischämischer Infarkt im Stromgebiet der A. carotis interna innerhalb der letzten 4-6 Monate auf, werden diese Patienten als symptomatisch eingestuft. Nach Ablauf dieser 6 Monate werden sie wieder als asymptomatisch angesehen.

Ob ein Patient symptomatisch oder asymptomatisch ist, kann man apparativ mittels CT oder MRT und klinisch per Anamnese und neurologischer Untersuchung feststellen (Reith W (2013): Extrakranielle Karotisstenose, Der Radiologe).

Herr Prof. W. Reith erklärt hierzu in seiner Fortbildung über extrakranielle Carotisstenosen in „Der Radiologe“ (2013):

„Häufig können mit Hilfe der bildgebenden Verfahren (CT und MRT) bei asymptomatischen Patienten sog. nach klinischen Kriterien stumme Ischä-

mien im Hirnparenchym nachgewiesen werden. Insbesondere bei diesen Patienten stellt sich nun die Frage, ob sie als asymptomatische oder als symptomatische Patienten zu werten sind, da das Alter dieser ischämischen Läsionen oft nicht bestimmt werden kann. Einen Ausweg bietet hier die diffusionsgewichtete Kernspintomographie, mit der es in der Akutphase, d. h. innerhalb der ersten 7 bis 14 Tage, möglich ist, das Infarktalter einigermaßen gut zuzuordnen. (...) In der Oxford Vascular Study lag das Rezidivrisiko symptomatischer Stenosen von mehr als 50% nach NASCET innerhalb von 14 Tagen bei 21%, innerhalb von 30 Tagen bei 28% und innerhalb von 12 Wochen bei 32%.“

3.5 Therapie

Als operative Therapie gibt es die Carotis-OP, die sogenannte Thrombendarteriektomie. Sie gilt immer noch als Goldstandard. Seit einiger Zeit gibt es allerdings auch eine interventionelle Alternative, das Carotisstenting. Beide Möglichkeiten sollen hier beschrieben werden, wobei das Stenting nur grob skizziert werden soll, da es im Methodenteil ausführlich abgehandelt wird.

3.5.1 Das Carotisstenting (CAS)

Das Stenting gehört zu den interventionellen Methoden der Radiologie. Aufwändigere Chirurgie und die damit verbundenen Risiken werden vermieden

und der Eingriff kann meist in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

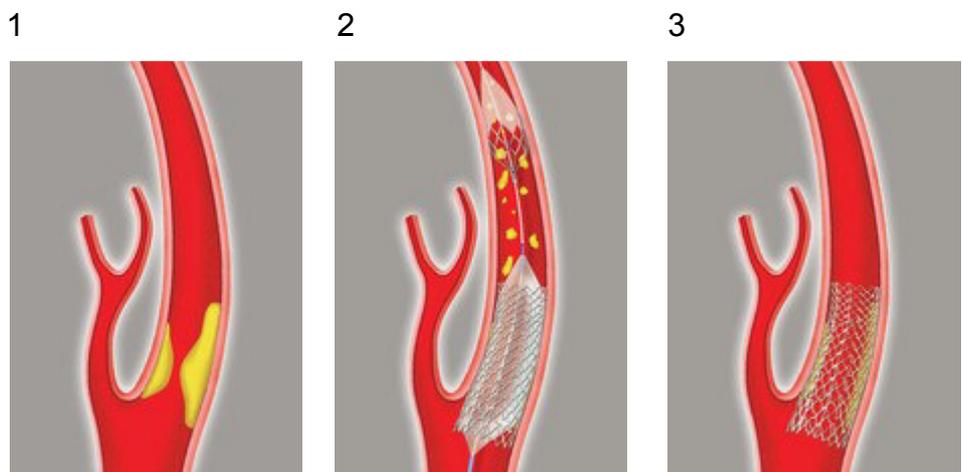
Ziel des Stenting ist es, dass der Stent, eine Art Drahtgeflecht/Gefäßstütze, das Lumen eines eingengten Gefäßes (Bild 1) oder eines komplett stenosierten Gefäßes offen halten soll.

Als Zugang wählt man meist die Femoralisarterie in der Leiste. Dabei schiebt man eine lange Schleuse und einen Diagnostikkatheter über einen Führungsdraht zunächst in die A. carotis communis (ACC).

Ein Ballon weitet dann die Stenose und der Stent kann eingesetzt werden, der sich selbst entfaltet (Bild 2)

Die komplette Intervention wird unter angiografischen Kontrollen durchgeführt, um zu sehen, wo der Stent zu platzieren ist.

Ein adäquater Blutfluss sollte optimalerweise wieder hergestellt sein. Zum Zurückziehen des Katheters wird der Ballon entleert und der Stent verbleibt im Gefäß (Bild 3).



¹ Abb. 1-3 Ablauf des Carotisstentings, Quelle: mit freundlicher Genehmigung von: Steinmetz R (2011), Carotis-Stenting - Kleiner Eingriff schützt vor Schlaganfall. Aktion Meditech (Medizintechnologie), <http://www.aktion-meditech.de/patienten/informationen-fuer-patienten-innovative/medizintechnologie-fuer-die-gefaesse/carotis-stenting-kleiner-eingriff-schuetzt-vor-schlaganfall>

Für die Stentimplantation an der Bifurkation sind nur selbstexpandierende Stents zugelassen, da sie sonst durch Druck von außen komprimiert werden könnten. Der Ballon dient lediglich der Vor-/ und Nachdilatation.

Bei hochzervikalen und intrakraniellen oder am ACC-Abgang gelegenen Stenosen sind die ballonexpandierbaren Stents oft zu bevorzugen (S3-Leitlinie Carotisstenose).

Zu beachtende Kontraindikationen des CAS sind:

- Ein Thrombus in der A. carotis interna
- Langstreckige Stenosen
- Massive Verkalkungen
- Aneurysma des Aortenbogens mit Beteiligung supraaortaler Äste
- Coiling im Internaabgangsbereich
- Schwere Kontrastmittelallergien

(Mathias K, Jäger H, Sahl H et al (1999), Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose, Der Radiologe und Grunwald IQ, Papanagiotou P, Roth C et al (2008), Behandlung der arteriosklerotischen Erkrankung der A. carotis, Der Karotisstent, Der Radiologe).

3.5.2 Stentdesign (Open- vs. Closed-cell)

Bei den Stents unterscheidet man Open-Cell von Closed-Cell-Konstruktionen. Open-Cell-Stents haben den Vorteil hoher Flexibilität, z.B. sind sie sehr nützlich bei irregulären Gefäßverläufen, denn die Maschen des

Drahtgeflechts sind nicht komplett verschlossen. Nachteil davon ist jedoch, dass so nicht der ganze Plaque abgedeckt wird und sich der Stent auch möglicherweise verhaken kann (Reith W, Struffert T, Dorenbeck U et al (2004), Technik und Vorgehensweise beim Karotisstenting, Der Radiologe).

In einer groß angelegten Multicenterstudie konnte hinsichtlich neurologischer Komplikationen, Schlaganfall oder Mortalität keines der beiden Stentdesigns bisher eine Überlegenheit gegenüber dem anderen zeigen (Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B et al (2008), Does Carotid Stent Cell Design Matter? Stroke).

In einer Subgruppenanalyse der Space-Studie waren die Closed-Cell-Stents jedoch mit weniger Komplikationen behaftet. Dabei wurden von den 563 Patienten, die für die CAS randomisiert wurden, 145 mit einem Protektionssystem behandelt und 418 ohne eines. 436 wurden insgesamt mit einem Open-Cell-Stent behandelt, 127 mit einem Closed-Cell-Stent. Die Entscheidung über die Patientenzuordnung zu den einzelnen Gruppen oblag dem Arzt.

Zwischenfälle wie Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen lag bei den Patienten, die mit Closed-Cell-Stents behandelt wurden, mit 5,6 % signifikant niedriger als bei denen, die einen Open-Cell-Stent bekamen (11,0 %)

(Jansen O, Fiehler J, Hartmann M et al (2009), Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial, Stroke).

3.5.3 Zerebrale Protektionssysteme

Eine zerebrale Protektion während dem Stenting zur Vermeidung von Komplikationen zu verwenden wurde erstmals von Théron 1987 eingeführt. Damals wurde die temporäre Ballonokklusion in der distalen A. carotis interna benutzt. Seitdem haben sich daraus verschiedene Systeme weiterentwickelt.

Zu unterscheiden gibt es derzeit drei Prinzipien: der distale Ballonverschluss, die distale Filterprotektion und die proximale Protektion mittels Doppelballonsystem.

Bei der distalen Ballonokklusion der A. carotis interna hat man einen Führungsdraht an dessen distalem Ende ein gleitfähiger Ballon sitzt („PercuSurge GuardWire“, Sunnyvale, CA/USA). Der Ballon verschließt vorübergehend distal der Stenose die Arterie. Durch einen speziellen Adapter (Microseal, Sunnyvale, CA/USA) kann der Ballon den Durchmesser zwischen 3-6mm variieren und die Inflation und Deflation gesteuert werden. Nach Inflation kann die Stenose versorgt werden und nach Beendigung der Behandlung wird ein Teil der aufgestauten Blutsäule mit einem Katheter aspiriert. Danach wird der Ballon wieder deflatiert und der Blutfluss kann wieder ungehindert stattfinden. Trotz der hohen Flexibilität ist dieses System nicht für jeden Patienten geeignet, denn nicht jeder kann einen Gefäßverschluss tolerieren. Außerdem kann es zu Dissektionen oder Gefäßspasmen kommen. Nachteilig ist auch, dass es keine Emboliekontrolle über die Kollaterale der A. carotis externa gibt und Partikel so nach intrakraniell gelangen können.

Die Filtersysteme haben gegenüber dem Ballonsystem einen großen Vorteil: neben der Filterung der Emboliepartikel ist der Blutfluss weiterhin möglich. Sie setzen sich aus einem Draht und am distalen Ende aus besagtem Filter zusammen (Angioguard, Cordis, Roden/Niederlande). Der Filter besteht aus verschiedenen Nitinolgerüsten oder Schlaufen mit einer porösen Membran. Die Porengröße der Filter variiert zwischen 65-200µm. In den meisten Fällen ist der Filter am Führungsdraht befestigt (Fixed Wire). Eine Ausnahme bilden die neueren Systeme wie das „Neuro-Shield“ und „Spider“. Bei allen Filtern muss man einen Abstand von 4cm distal der Stenose einhalten.

Bei der proximalen Protektion gibt es einen Parodi-Anti-Embolisationskatheter (ArteriA Medical Science, San Francisco, CA/USA). Er setzt sich aus drei Teilen zusammen: Anti-Emboli-Katheter, Externa-Ballon-Katheter und ein Blutumkehrset. Vorübergehend wird mit dem Doppelballonsystem distal die A. carotis communis verschlossen um den antegraden Blutfluss in der A. carotis interna zu stoppen. Durch einen arteriovenösen Shunt (Verbindung zu einem venösen Zugang in der V. femoralis) und Verschluss der A. carotis externa kann eine Flussumkehr hergestellt werden. Der Filter des Blutumkehrsets hat eine Porengröße von 180µm. Am proximalen Ende wird der Embolisationskatheter angeschlossen, distal der venöse Zugang.

Das MO.MA-System (Invatec, Krauth Medical, Hamburg) ist ein anderes proximales Protektionssystem. Hierbei kommt es zur Flussunterbrechung mit Aspiration aus der A. carotis interna nach der Intervention. Der Katheterschaft hat 3 Lumina. Der distale Ballon wird in der A. carotis externa, der proximale in der communis platziert. Dazwischen befindet sich der Arbeitskanal. Darüber werden ein Führungsdraht, ein Vordilatationsballon und der Stent geschoben.

Der Vorteil an der proximalen Protektion ist, dass sie noch vor der zu behandelnden Stenose platziert wird und somit das Risiko einer Embolie durch das erstmalige Katheterisieren ausbleibt. Dies ist vor allem bei einem großen Thrombus, hochgradigen Stenosen, gewundenen Gefäßen und Verkalkungen günstig. Nachteilig ist das derzeit noch relativ große Einführungsbesteck von 10F und die geringe Toleranz von Patienten mit einer schlechten Kollateralkompensation (Schofer J, Schlüter M, Tübler T et al (2003), Zerebrale Protektionssystem bei der Stentversorgung von Karotisstenosen, Dtsch Arztebl und Müller-Hülsbeck S (2002), Zerebrale Protektionssysteme für die Behandlung der Karotisstenose – eine Standortbestimmung, Fortschr Röntgenstr

und Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C et al (2004), Proximale Protektionssysteme beim Karotisstent, Der Radiologe und Thurnher S (2000), Karotisstenose: Technik der PTA und Stentimplantation, Der Radiologe).

Da die proximale Protektion auch in der Provenon-Studie angewandt wurde, wird im Methodenteil noch ausführlich darauf eingegangen.

Ob ein Protektionssystem verwendet werden sollte, ist nicht unumstritten. In der S3-Leitlinie für Carotisstenose wird keine generelle Empfehlung zur Nutzung eines solchen Systems ausgesprochen, da in diesem Zusammenhang noch zu wenige Studien mit zu niedrigen Fallzahlen durchgeführt wurden und die Evidenz nicht erwiesen werden konnte. Protektionssysteme könnten den Schutz vor Makroembolien erhöhen. Dazu benötige es aber viel Erfahrung und Training, da der Eingriff durch Nutzung des Systems auch komplexer werde.

Dr. Müller-Hülsbeck vertritt in seinem Artikel über zerebrale Protektionssysteme die Meinung, dass man bei arteriosklerotischen Läsionen ein Protektionssystem verwenden sollte. Bei postoperativen Stenosen oder radiogenen Stenosen sei dies nicht zwingend notwendig, da der Plaque als Emboliequelle während der Intervention bereits entfernt wurde oder nicht ursächlich für die Stenose war. Gleichzeitig sei es ratsam, vor der Intervention die Plaquemorphologie zu bestimmen um zu entscheiden, ob man ein Protektionssystem anwendet oder nicht (Müller-Hülsbeck S (2002), Zerebrale Protektionssysteme für die Behandlung der Karotisstenose – eine Standortbestimmung, Fortschr Röntgenstr).

3.5.4 Die Carotisendarterektomie (CEA)

Die CEA wird bei Patienten mit hochgradiger ($> 70\%$) symptomatischer Stenose und bei jüngeren Patienten mit höhergradiger asymptomatischer Stenose ($> 70\%$) durchgeführt. Bei der konventionellen CEA wird das Gefäß durch einen Längsschnitt eröffnet und der Plaque bis auf die Tunica media ausgeschält. Bei größeren Gefäßen wird das Gefäß direkt durch eine Naht oder mit einem alloplastischen (Dacron, PTFE = „Teflon“) oder autologen Patch (z.B. eine eigene Vene) wieder verschlossen. Solche Interponate verwendet man bei Restenosen, radiogenen Stenosen und Aneurysmen.

Neben der konventionellen CEA gibt es noch die Eversions-CEA. Dabei wird die A. carotis interna am Abgang der A. carotis communis abgesetzt und desobliteriert durch Umstülpen der äußeren Wandschichten um den Plaque herum. Danach wird die A. carotis interna wieder in die Communis eingefügt (Schmidt KI, Papanagiotou P, Zimmer A et al (2010), Karotisstenose, aktueller Stand der Therapie, Der Radiologe).

Die aktuellen Leitlinien empfehlen derzeit die CEA mit Patch-Plastik oder eine Eversions-CEA durchzuführen, da im Gegensatz zur Direktnaht hierdurch Komplikationen (z.B. Rezidivstenosen) verringert werden. Jedoch ist keines der verschiedenen Patch-Materialien den anderen überlegen, da jedes Material zu einer anderen Komplikation führen kann. Die synthetischen Patches infizieren sich öfter, die Venen neigen zu Pseudoaneurysmen und Dacron hat eine erhöhte Rate von Restenosen (Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A (2009), Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. Journal of Vascular Surgery).

3.6 Studienlage

Zum Thema Carotisstenose und deren Therapie gibt es bereits zahlreiche Studien, von denen hier im Folgenden vier näher erläutert werden sollen.

3.6.1 Die NASCET-Studie

= North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Hierbei handelt es sich um eine prospektive randomisierte Multicenterstudie an der über 50 Zentren in den USA und Kanada teilgenommen haben.

Verglichen wurden hier die Carotisendarteriektomie plus medikamentöse Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer) mit alleiniger medikamentöser Therapie.

Es wurden Patienten mit symptomatischer Carotisstenose ausgewählt (TIA, nicht-behindernder Schlaganfall mit bleibenden Symptomen für mehr als 24 Stunden innerhalb der letzten 120 Tage oder Amaurosis fugax für weniger als 24 Stunden). Weitere Auswahlkriterien waren Alter < 80 Jahren und ein Stenosegrad von 30-99%. Dabei unterteilte man die Patienten in zwei Gruppen, in eine mit einem Stenosegrad von 30-69% und eine mit 70-99%-igem Stenosegrad (Barnett HJM, Peerless SJ, Fox AJ et al (1991a), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Methods, Patient Characteristics and Progress, Stroke).

Man beobachtete dabei über durchschnittlich 18 Monate nach der Behandlung das Auftreten von Schlaganfällen und Tod. Zwischen 1987 und 1990 wurden 1.212 Patienten randomisiert, 596 bekamen die alleinige medikamentöse Therapie, bei 616 wurde die CEA zusätzlich durchgeführt (Guay J, Ochroch EA (2012), Carotid endarterectomy plus medical therapy or medical

therapy alone for carotid artery stenosis in symptomatic or asymptomatic patients: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth und Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB et al (1991b), Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, N Engl J Med).

Im deutschen Ärzteblatt wird das Ergebnis in Zusammenfassung mit anderen bisher durchgeführten Multicenterstudien wie folgt dargestellt:

„Nach Abschluss mehrerer prospektiv, randomisierter Multicenterstudien (ECST, NASCET, ACAS, ACST) stellt die operative Desobliteration extrakranieller Carotisstenosen eine im Sinne der evidenzbasierten Medizin bewiesene Maßnahme in der Prophylaxe des carotisbedingten Schlaganfalls dar. Die absolute Risikoreduktion eines ischämischen Schlaganfalls beträgt bei symptomatischen 50- bis 99-prozentigen Stenosen 4,6 bis 16 Prozent. Die Effektivität der Carotis-Thrombendarteriektomie (Carotis-TEA) ist besonders hoch bei einer optimalen Patientenselektion, das heißt: männlich, Lebensalter über 75 Jahre, Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen, Hemisphären-TIA oder Schlaganfall, Diabetes mellitus, ulzerierte Stenosen, kontralateraler Carotisverschluss. Bei asymptomatischen Patienten mit 60- bis 99-prozentigen Stenosen beträgt die Risikoreduktion circa sechs Prozent, sofern die perioperative Schlaganfall- und Letalitätsrate drei Prozent nicht überschreitet. In nationalen Registern wurde gezeigt, dass die Studienergebnisse in der Versorgungssituation bestätigt werden können. (...)

Bei weniger als 50-prozentigen Stenosen zeigte sich kein Vorteil, bei weniger als 30-prozentigen Stenosen wurden die Patienten durch die Operation gefährdet. Die Rate schwerer perioperativer Komplikationen (Schlaganfall, Tod) betrug bei mehr als 70-prozentigen Stenosen 6,2 Prozent, bei 50- bis 69-

prozentigen Stenosen 8,4 Prozent. Der prophylaktische Effekt der Carotis-TEA ist dauerhaft mit einem Risiko eines postoperativen ipsilateralen Schlaganfalls von circa einem Prozent pro Jahr.“ (Eckstein HH, Heider P, Wolf O (2004), Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau, Dtsch Arztebl).

3.6.2 Die SPACE-Studie

= Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy

Bei der SPACE-Studie handelt es sich um eine prospektiv, randomisierte Multicenterstudie. Sie wurde an 33 ausgewählten Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Überprüft wurde, ob das Carotisstenting einer Operation äquivalent ist.

Der primäre Endpunkt war Tod oder ipsilateraler Schlaganfall oder intrazerebrale Blutung innerhalb von 30 Tagen.

Dazu wurden zwischen 2001 und 2006 1214 Patienten mit mindestens 70%-iger symptomatischer Carotisstenose randomisiert. 613 für das Stenting, 601 für die Operation.

Danach wurde die Studie abgebrochen, da sich in der zweiten Zwischenauswertung zeigte, dass die Patientenzahl noch beträchtlich erhöht hätte werden müssen, um eine statistische Power von 80% zu erreichen. Dazu fehlten allerdings die finanziellen Mittel. Somit wurden nur die bis dahin erzielten Ergebnisse präsentiert (Lammer J, Fraedrich G (2006), Kommentare zur SPACE-Studie, Zeitschrift für Gefäßmedizin).

In den 30-Tages-Ergebnissen kamen ipsilateraler ischämischer Schlaganfall oder Tod in der CAS-Gruppe bei 6,8%, in der CEA-Gruppe bei 6,3% vor, also

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden. Die Mortalität lag bei 0,67% bei CAS und bei 0,86% bei CEA. Jeglicher Schlaganfall oder Tod lag bei CAS bei 7,7%, bei CEA bei 6,5%.

Aufgrund der zu niedrigen Patientenzahl konnte die Äquivalenz von CAS und CEA jedoch nicht bewiesen werden (Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H et al (2006), 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotis endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial, Lancet).

Im Follow-up nach zwei Jahren fanden sich im Hinblick auf ipsilaterale Hirninfarkte und periprozedurale Insulte oder Todesfälle keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stentgruppe und denen, die die Operation erhielten. In der Stentgruppe fanden sich $\geq 70\%$ -ige Rezidivstenosen häufiger (Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al (2008), Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial, Lancet Neurol).

3.6.3 Die CREST-Studie

= Carotid Revascularization Endarterektomy vs. Stenting Trial

Diese randomisierte, prospektive Multicenter-Studie wurde an 108 Zentren in den USA und an 9 in Kanada durchgeführt.

An der CREST-Studie nahmen zwischen 2000 und 2008 2502 Patienten teil. Kriterium zur Patientenwahl war, dass sie entweder bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten oder drohten zu erleiden aufgrund einer erheblichen Carotisstenose. Es wurden sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patienten eingeschlossen. Sie mussten angiografisch ei-

nen Stenosegrad von > 50% aufweisen (sonografisch > 70%). Die eine Studiengruppe wurde mit Carotisendarteriektomie behandelt, die andere bekam einen Stent. Ein zerebrales Protektionssystem war vorgeschrieben und für die Stentimplantation wurde von den Radiologen viel Erfahrung abverlangt. Der primäre Endpunkt wurde definiert als Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod innerhalb 30 Tagen nach dem Eingriff oder ein ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren nach Randomisierung.

Das Ergebnis der Studie war, dass es bezogen auf den primären Endpunkt innerhalb der ersten 4 Jahre keine signifikanten Unterschiede zwischen der Stent-Gruppe (5,2%) und der Gruppe, die sich einer Carotisendarteriektomie (4,5%) unterzogen haben, gibt. Aber es ist festzuhalten, dass die Inzidenz der Schlaganfälle in der Zeit direkt nach dem Eingriff in der Carotisendarteriektomie-Gruppe niedriger war als in der Stent-Gruppe, beim Myokardinfarkt war es genau umgekehrt.

Auch ist aufgefallen, dass bei älteren Patienten die Carotisendarteriektomie zu besseren Ergebnissen geführt hat, bei jüngeren eher der Stent. Restenosen oder Verschlüsse traten bei beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf (CAS 6%, CEA 6,3% innerhalb von 2 Jahren) (Brott TG, Hobson RW, Howard W et al (2012), Stenting versus Endarterectomy for Treatment for Carotid-Artery stenosis. N Engl J Med).

Festzuhalten ist auch, dass in dieser Studie die Rate von Schlaganfall oder Tod bei symptomatischen Patienten nach CAS niedriger lag (6 %) als in der Space-Studie (6,8%).

Mögliche Ursache könnte der unterschiedliche Ausbildungsstand der Ärzte gewesen sein, welcher auch in anderen Studien für Diskussionen sorgte.

Dieser Forderung nach erfahrenen Interventionisten und Chirurgen ist wohl auch die Tatsache geschuldet, dass in der CREST-Studie die bisher niedrigste periprozedurale Ereignisrate zu verzeichnen war, sowohl beim CAS als

auch bei der CEA (Koennecke HC, Nolte C, Prävention ischämischer Schlaganfälle - Gefäße, Stenting versus Operation in der Behandlung von Carotisstenosen, Deutsche Schlaganfallgesellschaft).

3.6.4 Die EVA-3S-Studie

= Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Multicenterstudie (30 Kliniken) aus Frankreich. Sie begann im November 2000 und endete im September 2005. Man wollte beweisen, dass das Carotisstenting der Carotisendarteriektomie nicht unterlegen ist. Eingeschlossen wurden symptomatische Patienten mit einer über 60%-igen Carotisstenose. Primärer Endpunkt war Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen und 6 Monaten nach der Behandlung. Insgesamt wurden 527 Patienten randomisiert, 520 davon behandelt. Danach wurde die Studie aus Sicherheitsgründen abgebrochen und es war absehbar, dass man die Nicht-Unterlegenheit des Stentings nicht mehr würde beweisen können. Denn innerhalb der 30 Tage lag der primäre Endpunkt bei CEA bei 3,9%, bei CAS bei 9,6%.

Nach 6 Monaten war die Rate primärer Endpunktereignisse bei CEA 6,1%, bei CAS bei 11,7%.

Somit hatte die Studie also genau Gegenteiliges gezeigt. Sie belegte, dass Schlaganfall oder Tod beim Stenting häufiger vorkamen.

Allerdings wurde an der Studie kritisiert, dass das Stenting benachteiligt worden sei, da die behandelnden Ärzte nicht erfahren genug gewesen seien. Bei

den Chirurgen wurden 25 Eingriffe vor Studienteilnahme gefordert, bei den Interventionalisten nur 12.

Außerdem hat man im Februar 2003 damit begonnen, beim Stenting ein zerebrales Protektionssystem zu benutzen und somit die Methode geändert (Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al (2006), Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis, N Engl J Med).

3.6.5 Die GORE-Studie

Prospective, Multicenter European Study of the GORE Flow Reversal System for Providing Neuroprotection during Carotid Artery Stenting

Bei dieser Studie wurde dasselbe proximale Protektionssystem von GORE verwendet wie in der Provenon-Studie, mit dem Hintergrund, dass bereits schon oft Protektionssysteme, v.a. distale verwendet wurden, jedoch bisher noch nicht das ideale Protektionssystem gefunden wurde.

Der primäre Endpunkt war Tod oder Schlaganfall (MAE, major adverse event), der sekundäre Endpunkt war ein Myokardinfarkt oder andere neurologische Ausfälle, die nicht Schlaganfall assoziiert waren, innerhalb von 30 Tagen.

122 Patienten, 28% davon symptomatisch, wurden zwischen April 2008 und Januar 2009 in ganz Europa untersucht.

Ergebnis war, dass jeweils das MAE und der sekundäre Endpunkt bei 1,6% der Patienten erreicht wurden.

Bei einem Patienten konnte aufgrund von Gefäßanomalien und bei zwei anderen aufgrund von Intoleranz gegenüber dem System das System nicht eingebracht werden. Bei allen konnte jedoch das CAS erfolgreich durchge-

führt werden. Kein Patient verstarb oder hatte einen Myokardinfarkt. Keine Patienten, die vor der Behandlung symptomatisch waren, hatten danach ein MAE. Ein symptomatischer und ein asymptomatischer Patient hatten eine TIA.

Insgesamt war der technische Erfolg in dieser Studie sehr hoch und die Rate an neurologischen Events niedrig (Nikas D, Reith W, Schmidt A et al (2012), Prospective, Multicenter European Study of the GORE Flow Reversal System for Providing Neuroprotection During Carotid Artery Stenting. Catheterization and Cardiovascular Interventions).

4 Patienten und Methode

Provenon steht für PROximal Protection VERSus NON-Protection, was später noch genauer erläutert wird.

Bei der Provenonstudie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, prospektive, nicht verblindete, zwei-armige MRT-basierte Studie. Begonnen wurde sie nach dem positiven Votum der Ethikkommission im Mai 2011 am Universitätsklinikum in Homburg unter der Leitung von Prof. Dr. Reith. Für das Monitoring der Studie wurde extern das IZKS in Mainz (Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien) beauftragt.

Primäres Ziel dieser Studie ist es, die Rate neuer ischämischer Hirnschädigungen, die im MRT nachweisbar sind, zwischen Patienten zu vergleichen, welche proximale Protektion beim Carotisstenting erhielten und denen ohne Protektion. Sekundär wurde auch die Auswirkung der Plaquemorphologie auf die Rate der neuen hyperintensiven DWI-Läsionen in der Nachbehandlung und auf die Rate eines ipsilateralen Schlaganfalls oder Todes untersucht.

Primärer Endpunkt ist das Vorhandensein einer neuen hyperintensiven DWI-Läsion in der Nachbehandlung, die vorher nicht nachweisbar war.

Sekundäre Endpunkte sind zum einen ipsilateraler Schlaganfall (ischämischer Schlaganfall oder Hirnblutung oder beides, mit Symptomen, die länger als 24 Stunden dauerten) oder Tod im Zeitraum zwischen der Intervention und 30 Tage danach. Oder vaskuläre Komplikationen, mit der Notwendigkeit chirurgischer Intervention oder Bluttransfusion. Weitere sekundäre Endpunkte sind Leistungsfähigkeit des Instruments, Erfolg der technischen Durchführung und der Erfolg der Prozedur (Reith W (2011), Clinical Trial Protocol: Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital).

Diese Dissertation wird über 56 Patienten berichten. Ursprünglich waren 220 Patienten geplant, jedoch stellte die Firma GORE, die die Protektionssysteme hergestellt hat, die Produktion dieser Systeme ein und die Studie wurde abgebrochen.

4.1 Der Aufbau des Case Report Form (CRF)

Das Studienprotokoll umfasste für jeden Patienten 26 Seiten, auf welchen angefangen bei den Screening-Untersuchungen bis hin zum Follow-up alles dokumentiert wurde.

In der ersten Phase, der **Screening-Phase** (Tag -30 bis Tag -1 vor dem Stent) wurden die individuellen Daten des Patienten erfasst:

- Geschlecht, Alter
- Stenoseart: symptomatisch (mit Spezifizierung) oder asymptomatisch
- Bei Frauen vor der Menopause: ein negativer Schwangerschaftstest musste dokumentiert sein

Außerdem musste dokumentiert werden, dass der Patient in einer ihm verständlichen Sprache aufgeklärt wurde und seine Unterschrift vorlag.

Dann wurde die **Carotis Duplex** Untersuchung mit genauer Beschreibung der Stenose (Grad, Kontralaterale Stenose ja/nein, Plaquemorphologie) dokumentiert. Als optionale Untersuchung konnte man auch eine **CT-Angiographie** durchführen und eintragen.

Weiterhin gab es eine Tabelle, in der Vor- und Begleiterkrankungen und die Begleitmedikation eingetragen werden konnten. In der Screeningphase wurde auch eine Blutuntersuchung mit den üblichen Parametern (z.B. Hämoglobin, Anzahl der verschiedenen Zellarten, Elektrolyte und sehr wichtig die Gerinnungsparameter, etc.) des Patienten im CRF nachgewiesen.

Um überhaupt an der Studie teilnehmen zu können, mussten von einem Patient gewisse Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt und dokumentiert werden. Nur wenn ausnahmslos alle Einschlusskriterien mit ja und alle Ausschlusskriterien mit nein beantwortet wurden, konnte der Patient in die Studie eingeschlossen werden. Welche Kriterien das genau waren, wird noch ausführlicher im Kapitel „Patientenauswahl“ beschrieben.

Wenn der Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte, wurden seine Daten in ein Computerprogramm (e-Randomixer) des IZKS aus Mainz eingegeben und dieser ermittelte das Randomisierungsergebnis. Entweder wurde der Patient in die Gruppe 1 eingeteilt und ein Stenting mit proximaler Protektion durchgeführt oder in Gruppe 2 ohne Protektionssystem.

In der **Baseline-Phase** (Tag -7 bis -1) wurde dann nochmal eine Laboruntersuchung erfasst. Zudem wurde das erste **DW-MRT** (DWI = diffusion weighted imaging) vor dem Stenting im CRF belegt, mit Dokumentation der ipsi- und kontralateralen DWI-Läsionen und AHA-Klassifikation der Atherosklerose (Klassifikation modifiziert, siehe Anhang). Vor dem Stent wurde als neurologisches Assessment der **NIHSS-Status** (siehe Anhang) erhoben.

Am Tag 0 wurde das eigentliche Stenting durchgeführt. Verzeichnet wurden dazu Daten über das Neuromonitoring, den Aortenbogen, den verwendeten Stent, das Abschluss-Angiogramm, den Stenosegrad und ob eine Predilatation oder Nachdilatation vorgenommen wurde. Im Protokoll wurde auch die Blutdruck- und Pulsüberwachung während des Stenting aufge-

zeichnet und der Ablauf des Stenting beurteilt (z.B. ob Komplikationen auftraten). Der genaue Ablauf des CAS wird später noch ausgeführt.

In der Nachbehandlungsphase **Visit 3** (Tag 1 bis 3 nach dem Stent) wurden wieder Laborstatus und NIHSS mit körperlicher Untersuchung erhoben und ein weiteres DWI-MRT mit Angabe der neu aufgetretenen ipsi- und kontralateralen DWI-Läsionen (Größe in mm und Gesamtvolumen in ml) wurde eingetragen.

Darauf folgte das **Follow-up** (Tag 20 bis 40). Dabei wurde zum dritten Mal der NIHSS vermerkt.

Zum Studienende hin wurde registriert, ob es zu einem regulären Abschluss kam oder ob es irgendwelche Auffälligkeiten gab, z.B. Adverse Events, Rücknahme der Einwilligung, Lost to follow-up oder Tod.

Auf den folgenden Blättern konnten Adverse Events (z.B. Leistenhämatom, notwendige Bluttransfusionen) und Major Adverse Events (Schlaganfall, Tod, Reperfusionshämorrhagie) näher begründet werden.

Optional konnte am Schluss noch eine weitere CT-Angiographie durchgeführt werden (Reith W (2011), Case Report Form der Provenonstudie am Universitätsklinikum Homburg, Abteilung Neuroradiologie).

Eine zusammenfassende Übersicht über den Zeitplan der Untersuchungen bietet eine Tabelle aus dem Clinical Trial Protocol im Anhang.

4.2 Diagnostik

Die Carotisstenose ist oft asymptomatisch und bleibt deshalb unerkannt. Die Diagnose ist häufig ein Zufallsbefund. Auffällig werden können die Patienten durch eine Aphasie (= Sprachstörung), Hemiparese (= Halbseitenlähmung), Amaurosis fugax, PRIND (= prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit) oder eine TIA. Das können erste Anzeichen für einen Schlaganfall sein und bedürfen einer genauen Abklärung der Ursache. Wegweisend aber natürlich nicht spezifisch können die Anamnese (Risikofaktoren abfragen), die Auskultation der Carotiden, Arteriosklerose an anderer Stelle (KHK, pAVK) oder Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung sein.

Zur Bestimmung des Stenosegrades und der Plaquemorphologie kann man eine **Duplexsonographie** durchführen. Auch Verlaufsanomalien wie „kinking“ (= Knickbildung) und „coiling“ (Schlingenbildung) kann man auf diese Weise darstellen.

Zur Beurteilung von supraaortalen Gefäßen mit intrakranieller Versorgung und Stenosen bietet sich eine **DSA oder MR-Angiografie** an.

Wenn eine MR-Angiografie nicht verfügbar ist, stellt die **CT-Angiografie** eine Alternative dar. Damit kann man eine Einblutung ausschließen, Ischämieareale finden und das Alter des Infarkts bestimmen (Largiadèr F, Saeger HD, Keel MJB (2012), Checkliste Chirurgie).

Der Stenosegrad sollte heute üblicherweise nach NASCET (nach der in der Einleitung beschriebenen Studie benannt) angegeben werden. Das bedeutet, dass der Stenosegrad in Relation zum distalen Lumen ausgemessen wird und nicht wie beim ECST (European Carotid Surgery Trial) in Relation zum ursprünglichen lokalen Lumen (Arning C, Widder B, von Reutern GM et al (2010), Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis in-

terna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade, Ultraschall in Med).

Laut S3-Leitlinie für die Carotisstenose gilt die stärkste Empfehlung der Duplexsonografie in der Hand eines erfahrenen Untersuchers.

Wenn die Ultraschalldiagnostik z.B. durch Gefäßveränderungen erschwert ist und Zweifel an der Graduierung bestehen, sollte zusätzlich noch eine MR- oder CT-Angiografie mit Kontrastmittel erfolgen. Eine DSA mit Sondierung der A. carotis sollte nur nach Ausschöpfung aller nicht-invasiven Maßnahmen und weiter bestehenden Unklarheiten erfolgen.

Die Diffusionsbildgebung hat sich bei der frühen Schlaganfallbeurteilung als besonders zuverlässig erwiesen. Da diese Bildgebung ohnehin für die Patienten veranlasst wurde, zog man dies auch als Diagnostik für die Studie heran.

4.3 Plaque-Analyse

Die Plaquemorphologie wurde zum einen mittels Carotis-Duplex analysiert. Dies wurde in der Neurologie durchgeführt. Dabei unterschied man die Plaqueoberfläche in regelmäßig und unregelmäßig. Bei der Plaque-Echogenität teilte man in echorich, echoarm oder gemischt ein. Die Plaquegröße wurde in cm^2 angegeben. Laut S3-Leitlinie von 2012 besteht ein 4,6-fach erhöhtes Risiko für zerebrale Ereignisse (bei bislang asymptomatischer Stenose), wenn im Carotis-Duplex ein echoarmer Plaque diagnostiziert wird.

Eine Plaqueanalyse ist deshalb erforderlich, da es sekundäres Ziel dieser Studie ist, herauszufinden wie die MRT-Plaquemorphologie Auswirkung auf neue hyperintense DWI-Läsionen und auf die Rate von ipsilateralen Schlaganfällen oder Tod hat. Dabei wurde die Atherosklerose MRT-basiert und nach der AHA-Klassifikation beurteilt. Dies ist sinnvoll, um herauszufinden welche Plaques ein höheres zervaskuläres Risiko darstellen. Denn auch in der S3-Leitlinie wurde erwähnt, dass lipidreiche und zentral nekrotische Plaques, eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe, Plaquehämorrhagien und auch eine große Wanddicke mit einem höheren Risiko einhergehen.

4.4 Modifizierte AHA-Klassifikation

Die MRT-Bilder wurden zur Klassifikation der Atherosklerose (nach der American Heart Association) von einem Neuroradiologen befundet. Nach umfangreicher Literaturrecherche und Auswertung von MRT-Bildern wurde die Klassifikation modifiziert. Die modifizierte Version kombiniert Typen I und II zu einem Typ I-II, da das derzeitige Auflösungsvermögen des MRT nicht zwischen den Schaumzellen in Typ I und den verschiedenen Schaumzellschichten in Typ II differenzieren kann. Typ IV und V wurden zu Typ IV-V zusammengefasst, da die Unterscheidung der Proteoglykankomposition des Typs IV und dem Kollagen in Typ V nicht nachgewiesen werden kann.

Eine Tabelle der Klassifikation befindet sich im Anhang (Reith W (2011), Clinical Trial Protocol: Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital).

4.5 Adverse Events und Major Adverse Events

Adverse Event (AE)

Definition nach ISO 14155-1:2003:

Unerwünschtes Ereignis: jedes bei einer Versuchsperson auftretende ungünstige medizinische Ereignis.

Es setzt nicht eine ursächliche Beziehung zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem zu prüfenden Produkt voraus.

- Jedes neu auftretende Symptom, Beschwerde, Erkrankung oder relevante Verschlechterung von Laborparametern
- Jede klinisch relevante Verschlechterung einer vorbestehenden Beschwerde, Begleiterkrankung
- Jede Notwendigkeit einer neuen zusätzlichen Therapie, welche einem Studienteilnehmer im Rahmen einer klinischen Prüfung widerfährt

Major Adverse Event (MAE)

Definition nach dem Studienprotokoll:

- Tod
- Schlaganfall, Reperusionsblutung
 - Major Stroke: neurologischer Vorfall, mind. 3 d Dauer, NIHSS +/- 4 Punkte
 - Minor Stroke: neurologischer Vorfall;
Kategorie 1: mind. 24 h Dauer, NIHSS mind. +/- 1 Punkte inner-

halb 1 Woche Baselineniveau oder komplett behoben
Kategorie 2: NIHSS mind. +/- 2 Punkte oder innerhalb von 30
Tagen komplett behoben

(IZKS Interdisziplinäres Zentrum, Klinische Studien Mainz (2011): PROximal Protection VERSUS NON-Protection in Carotid Artery Stenting)

4.6 Patientenauswahl

Für die Auswahl der Patienten gab es vorgeschriebene Ein- und Ausschlusskriterien. Alle Einschlusskriterien mussten mit „JA“ und alle Ausschlusskriterien mit „NEIN“ beantwortet werden. Ansonsten konnte es zu keiner Studienteilnahme kommen.

4.6.1 Die Einschlusskriterien für die PROVENON-Studie

1. Männer und Frauen über 18 Jahre
2. Eignung zur Revaskularisierung der Arteria carotis
3. Durch Angiographie bestimmte signifikante Stenose bei symptomatischen Patienten von mindestens 50% des Arterienlumens, bei asymptomatischen Patienten 80%. Eine symptomatische Carotisstenose ist definiert als eine Carotisstenose, die assoziiert ist als gleichzeitige TIA, Amaurosis fugax, ischämischem Schlaganfall oder Netzhautinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn
4. Patient muss die Voraussetzungen zur Durchführung eines DW-MRI erfüllen
5. Fähigkeit Inhalt der Studie und die individuellen Konsequenzen zu

verstehen

6. Vorliegen der eigenhändig datierten und unterschriebenen Einwilligungserklärung vor Studieneinschluss
7. Frauen im gebärfähigen Alter verfügen über eine medizinisch akzeptierte Kontrazeption während der Studie und ein negativer Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) liegt vor. Zuverlässige Kontrazeption beinhaltet systematische Kontrazeptiva (oral, Implantate, Injektionen) oder Diaphragma oder spermizide Kondome. Frauen, die sterilisiert sind oder mehr als 2 Jahre postmenopausal sind, können weiterhin an der Studie teilnehmen.

4.6.2 Die Ausschlusskriterien

1. Patienten mit intrakranieller Blutung, hämorrhagischem Schlaganfall oder einem Schlaganfall mit Masseneffekt nachgewiesen im CT oder MRT innerhalb von 30 Tagen des Index Verfahrens
2. Patient hat einen persistierenden ischämischen Schlaganfall (definiert entweder als Score > 15 auf der NIH Stroke Scala, einem Rankin Score > 3 oder einen Barthel Score < 60 gemessen innerhalb einer Woche vor Eintritt in die Studie)
3. Patient hat eine intrakranielle Raumforderung (Tumor, Abszess oder andere Infektionen)
4. Patient hat eine periphere vaskuläre, supraaortale oder eine interne Carotisarterien Tortuosität, die die erfolgreiche Durchführung der kateter-basierten Technik unmöglich macht
5. Schwangerschaft oder Stillzeit
6. Patient hat eine arteriovenöse Fehlbildung im Gebiet der Ziel-Carotisarterie

7. Patient hat Vorerkrankungen, die keine adäquate lokale Blutstillung ermöglichen
8. Patienten, bei denen keine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden kann (z. B. Herzschrittmacher)
9. Teilnahme an anderen klinischen Studien während der Studienphase oder innerhalb eines Monats vor Studienbeginn
10. Medizinische oder psychologische Umstände, die gegen einen Abschluss der klinischen Studie oder gegen die Unterzeichnung der Einverständniserklärung sprechen

4.6.3 Abbruchkriterien

- Auf eigenen Willen des Patienten, ohne Angabe von Gründen
- Auf Entscheidung des Prüfarztes, dass eine Fortführung der Studie schädlich für die Gesundheit des Patienten ist
- Patienten bei denen kein MRT vor oder nach dem Eingriff durchgeführt werden kann
- Nach Einschätzung des Prüfarztes, bei mangelnder Compliance des Patienten

(IZKS Interdisziplinäres Zentrum, Klinische Studien Mainz: PROximal Protection VERSus NON-Protection in Carotid Artery Stenting)

4.7 Arbeitssysteme und Methode der proximalen Protektion

4.7.1 Apparative Bildgebung

MRT

Vor und nach dem Stenting wurde jeweils ein DW-MRT mit einer Schichtdicke von 4mm angefertigt um akute ischämische Läsionen darzustellen. Ausschließlich vor dem Stenting wurde eine FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) Sequenz gemacht um Veränderungen in der weißen Substanz zu messen.

Für das MRT vor und nach dem Stenting wurde folgendes Gerät benutzt:

Die Plaquebildung wurde an einem 3-Tesla-MR-Tomographen mit einer 20-Kanal-Kopf/Hals-Spule (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Folgende Sequenz-Parameter gelten dafür: Tab. 1 MRT Sequenz-Parameter

	3D TOF (time of flight)	T2- Gewichtetes 3D-Turbo- Spin-Echo	T1- Gewichtetes 3D-Turbo- Spin-Echo
Repetitionszeit (TR)	20 ms	2500 ms	800 ms
Echozeit (TE)	3,11 ms	133 ms	23 ms
Bildgröße (FOV)	200 mm	220 mm	200 mm
Flipwinkel	25°	120°	120°
Bildauflösung	384x384 mm	448x448 mm	448x448 mm
Schichtdicke	1 mm	2 mm	2 mm
Anzahl der Messungen	1	2	2
Beschleunigungsfaktor bei paralleler Bildgebung	2	2	2
Räumliche Auflösung	0,5x0,5x1 mm	0,5x0,5x2 mm	0,5x0,5x2 mm
Dauer	3:58 min	4:28 min	3:42 min

(Reith W (2011), Clinical Trial Protocol: Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital)

4.8 Methode der proximalen Protektion

4.8.1 Das GORE-Flussumkehrsystem

(aus der Produktbeschreibung des Herstellers GORE)

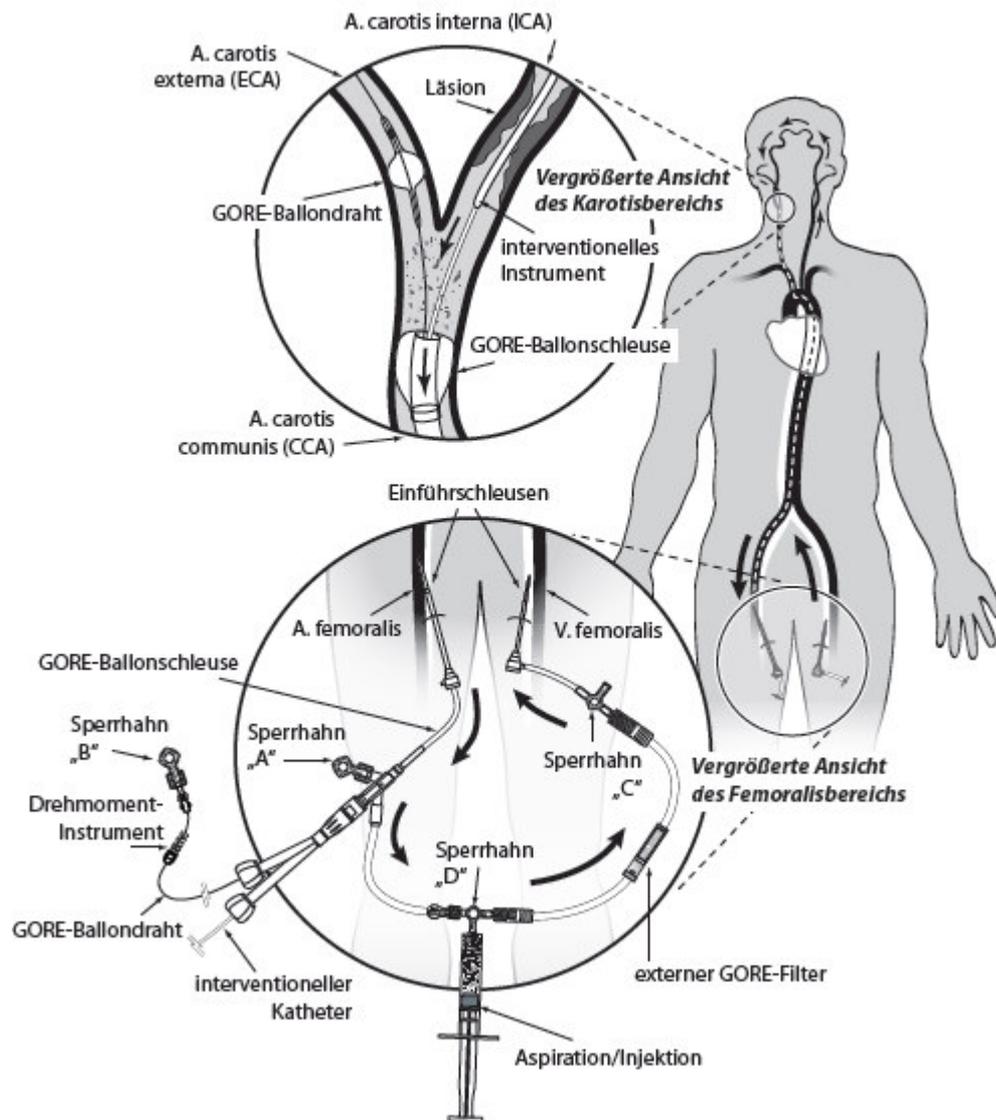
Das GORE- Flussumkehrsystem besteht aus drei Hauptkomponenten:

- die GORE-Ballonschleuse mit Dilatator (Ballon Sheath)
- der GORE-Ballondraht (Ballon Wire)
- der externen GORE-Filter (External Filter)

Das GORE-Flussumkehrsystem funktioniert wie ein arteriovenöser Shunt. Er kehrt den Blutfluss in der A. carotis interna um. Durch diese Umkehrung können embolische Partikel aus dem neurovaskulären Kreislauf ausgeschleust werden.

Die folgende Abbildung bietet eine Übersicht über das Flussumkehrsystem. CAVE: die Abbinungsnummern in den Überschriften stimmen nicht mit der fortlaufenden Nummerierung unterhalb des Bildes überein und stammen vom Hersteller, der die Abbildung zur Verfügung gestellt hat.

ABBILDUNG 1: GORE-FLUSSUMKEHRSYSTEM



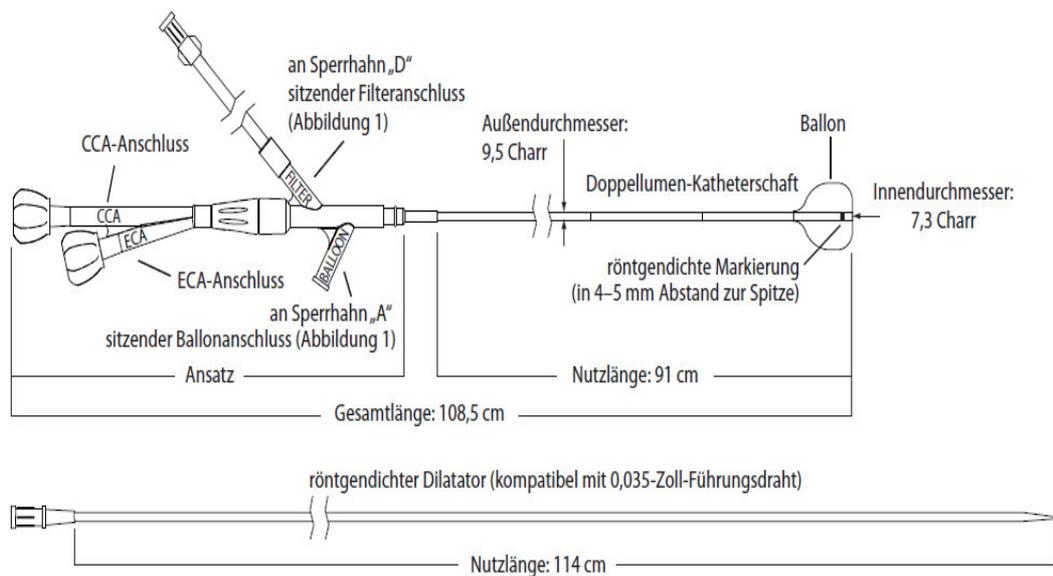
2

² Abb. 4 GORE-Flussumkehrsystem, Quelle: GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use

1. Die GORE-Ballonschleuse

Die GORE-Ballonschleuse besteht aus einem Katheterschaft mit 2 Lumen. Am distalsten Ende des Schafts befindet sich ein dehnbarer Ballon. Das eine Lumen kann befüllt werden, durch das andere können Blut und Emboliepartikel fließen und es dient zudem als Arbeitskanal für diagnostische und therapeutische Instrumente. Die Ballonschleuse verfügt über einen Dilatator, welcher den allmählichen Übergang vom Führungsdrahtdurchmesser in den Schleuseninnendurchmesser gestattet. Die Ballonschleuse hat vier Anschlüsse:

ABBILDUNG 2: GORE-BALLONSCHLEUSE UND DILATATOR



3

³ Abb. 5 GORE-Ballonschleuse und Dilatator, Quelle: GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use

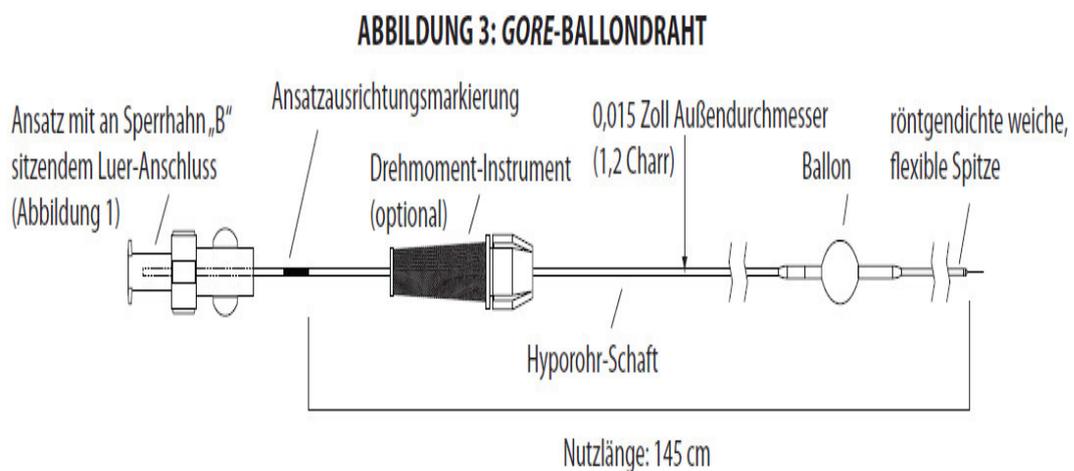
1. eine Luer-Anschlussbuchse, für die Montage einer Spritze und einem Sperrhahn zwecks Ballonbefüllung
2. ein Anschluss für einen Filter mit Zugang zum Arbeitskanal. Dadurch können Blut und Emboliepartikel abfließen. Er hat Verbindung zum externen GORE-Filter, der wiederum mit einer venösen Schleuse verbunden ist
3. ein ECA-Anschluss für den Ballondraht (seitlicher Zugang)
4. ein CCA-Anschluss mit linearem Zugang für diagnostische und therapeutische Instrumente, z.B. für den Ballonkatheter, den Stent etc. Die Ballonschleuse wird in vivo in der A. carotis communis (CCA) positioniert und der Ballon wird befüllt um den anterograden Blutfluss zu okkludieren. Dieser Anschluss ermöglicht Arbeiten mit Geräten bis 5,9 Charr.

Die Ballonschleuse hat eine Arbeitslänge von 91 cm und einen Innendurchmesser von 7,3 Charr, einen Außendurchmesser von 9,5 Charr. Der Ballonschleusen-Dilatator ist mit einem 0,035 Zoll Führungsdraht kompatibel. Der maximale Ballodurchmesser beträgt 12mm.

2. Der GORE-Ballondraht

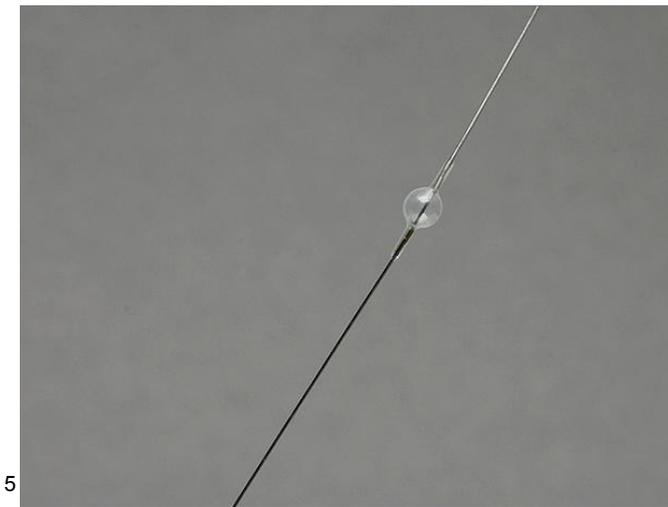
Der GORE-Ballondraht weist einen dehnbaren Ballon auf, der auf einem Hyporohr-Schaft mit variabler Steifigkeit angebracht ist. Das Hyporohr geht distal in eine atraumatische röntgendichte flexible Spitze über. Der entfernbare Ansatz hat eine Luer-Anschlussbuchse, die der Spritzenmontage dient. Es ist ein Drehmoment-Instrument vorhanden, das die Produktpositionierung erleichtert. Der Ballondraht dient nach Befüllung zur Okklusion des Blutflusses der A. carotis externa.

Der Ballondraht hat eine Nutzlänge von 145 cm mit einem 1,2 Charr Außendurchmesser und einem maximal 6mm großen Ballondurchmesser.



4

⁴ Abb. 6 GORE-Ballondraht, Quelle: GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use



5
Abb. 7 Der Ballondraht

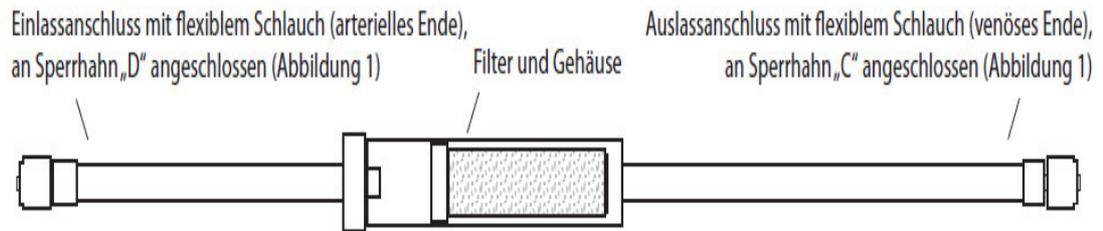
3. Der Externe GORE-Filter

Der externe GORE-Filter besteht aus einem Bluttransfusionsfilter, der an beiden Seiten des Gehäuses eine Leitung hat, die in Luer-Anschlüssen enden. An der einen Seite des Filters kann Blut einfließen, an der anderen wieder abfließen. Der Einlassanschluss ist mit dem Filteranschluss der Ballonschleuse verbunden. Der Auslassanschluss ist mit der venösen Einführschleuse verbunden. So wird über den externen Filter der Shunt gebildet.

Ein Vier-Wege-Hahn zwischen dem Filteranschluss an der Ballonschleuse und dem Außenfilter ermöglicht die Anbringung einer Spritze, die für die Aspiration eingesetzt werden kann (GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use).

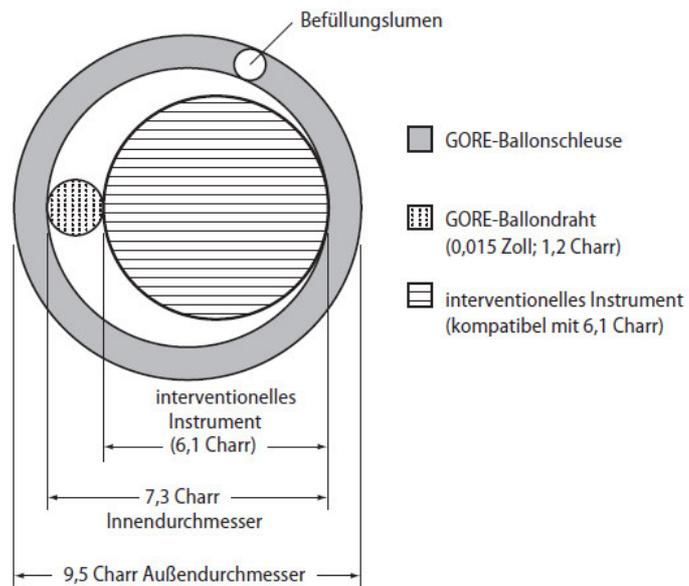
⁵ Abb. 7 Der Ballondraht. Quelle: Reith W, Clinical Trial Protocol (2011): Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study: 18. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital

ABBILDUNG 4: EXTERNER GORE-FILTER



6

ABBILDUNG 5: QUERSCHNITT DURCH DAS KATHETERSYSTEM



7

⁶ Abb. 8 Externer GORE-Filter, Quelle: GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use

⁷ Abb. 9 Querschnitt durch das Kathetersystem, Quelle: GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use



Abb. 10 Der externe Filter

⁸ Abb. 10 Der externe Filter, Quelle: Reith W, Clinical Trial Protocol (2011): Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study: 19. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital

4.9 Ablauf des Carotisstentings

Die Patienten wurden mit CE-geprüften Carotisstents behandelt: A. carotis Wallstent (Boston Scientific, Natick MA, USA), Adapt (Boston Scientific, Natick MA, USA) und Zilver (William Cook Europe Bjaeverkov, Dänemark). Zur Vorbereitung des Eingriffes wurden die Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern prämediziert. Um das Risiko zerebraler Ereignisse zu senken, bekamen sie täglich – mindestens 48 bis 72 Stunden vor dem Eingriff – 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel (Plavix®). Wenn dieses Zeitfenster nicht eingehalten wurde, konnte auch eine Initialdosis von 1g ASS und 450mg Clopidogrel 4 Stunden vor dem Eingriff ersatzweise eingenommen werden.

Die antihypertensive Medikation wurde vorher abgesetzt, um das Risiko von Hypotonien und Blutdruckschwankungen unter der Intervention zu senken.

Der Eingriff wurde unter Lokalanästhesie durchgeführt, um das neurologische Monitoring zu erleichtern. Dem Patienten wurde erklärt, dass während des ganzen Eingriffes sein Bewusstseinslevel – sowohl das Bewusstsein wie auch die Motorik - überwacht wurde, z.B. wurde er dazu aufgefordert einen Gummiball zu drücken. Und zwar bis zu zweimal vor und nach der Katheterangiographie und sofort nach der Stentplatzierung.

Der Zugang wurde unter Seldinger Technik an der Femoralarterie hergestellt und eine Einführungsschleuse platziert.

Die erste Aortenbogen Angiographie wurde noch vor der Punktion der Aortenbogengefäße gemacht. Eine Cerebralangiographie mit extra- und intrakraniellen Bildern (intrakranielle Kollateralen: A. communicans anterior und posterior) wurde danach angefertigt, um die Lage der Katheterspitze und die Carotisbifurkation zu visualisieren. Diese Untersuchungen waren nötig, um sicher zu gehen, dass der Patient nicht doch Ausschlusskriterien erfüllte, die gegen eine Teilnahme an der Studie sprachen und um zu sehen, ob er die

Flussumkehr tolerieren würde. Wenn ein Patient die angiographischen Kriterien nicht erfüllte, wurde er aus der Studie ausgeschlossen. Wenn er aber nach Ermessen des Arztes als geeignet erschien, konnte mit der systemischen Antikoagulation begonnen werden. Dazu wurden mindestens 3000 Einheiten Heparin verwendet, um die ACT (aktivierte Gerinnungszeit, activated clotting time) von ≥ 250 Sekunden währenddessen zu erhalten. Dann wurde das Protektionssystem in folgenden Schritten platziert (nur in der entsprechenden Randomisierungsgruppe):

1. Platzierung der Ballonschleuse in der A. carotis communis (CCA - Anschluss)
2. Einbringung des Ballondrahts in die A. carotis externa (ECA - Anschluss)
3. Zugang zur V. femoralis mit Positionierung des externen GORE Filters
4. vor Beginn der Okklusion Angiographie der A. carotis mit genauer Darstellung der Karotisbifurkation
5. Drücken des Gummiballs durch den Patienten vor der Okklusion
6. Verschluss der A. carotis externa unter Benutzung des Ballondrahts
7. Verschluss der A. carotis communis durch die Ballonschleuse
8. Einrichtung des Protektionssystems durch Flussumkehr des Blutes durch den externen Filter
9. Überwachen des Ansprechens des Patienten auf den Eingriff und eine neurologische Auswertung

Wenn nötig, wurde die Stenose vor der Stentplatzierung mit einem 3-4 mm großen Ballon vordilatiert. Danach wurde nachdilatiert und nochmal ein Abschluss-Angiogramm mit intra- und extrakranieller Gefäßdarstellung durchgeführt. Dann wurde die Punktionsstelle an der A. femoralis standardmäßig

verschlossen. Zur Blutstillung wandte man eine Verschlusseinrichtung oder manuelle Kompression an.

Die Auswertung der Visit MRT-Bilder wurde von zwei verblindeten Neuroradiologen durchgeführt, wenn diese uneinig waren, entschied ein dritter.

Es wurden T-2-gewichtete Bilder, DWI (diffusionsgewichtet) und FLAIR (flüssigkeitsunterdrückt) angefertigt. Auf jedem Bild wurden die Anzahl, Gefäßregionen und Volumen der hyperintensen DWI-Läsionen (also akute zerebrale Ischämie) gemessen. Die Volumina separater Läsionen wurden durch Ausmessen des Durchmessers der Läsionen in drei Ebenen – umgerechnet in Milliliter – berechnet. Als separate Läsionen zählen Läsionen, die nicht zusammenhängen, sowohl auf der gleichen Schicht, als auch auf benachbarten Schichten. Primärer Endpunkt war das Vorhandensein von neuen hyperintensen DWI-Läsionen auf den Nachbehandlungsbildern, die vorher nicht existierten (Reith W (2011), Clinical Trial Protocol: Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized prospective study. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuro-radiology, Saarland University Hospital).

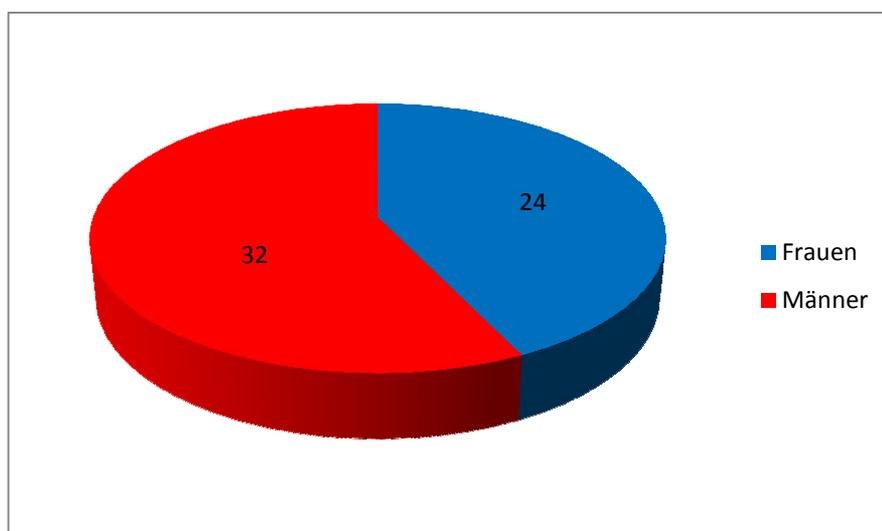
4.10 Auswertung der Studienergebnisse

Zur Auswertung der Studienergebnisse wurde vornehmlich Microsoft Excel 2007 verwendet. Hiermit wurden Berechnungen durchgeführt und Diagramme zur Veranschaulichung erstellt. Die p-Werte wurden mittels Fisher Exact Test ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

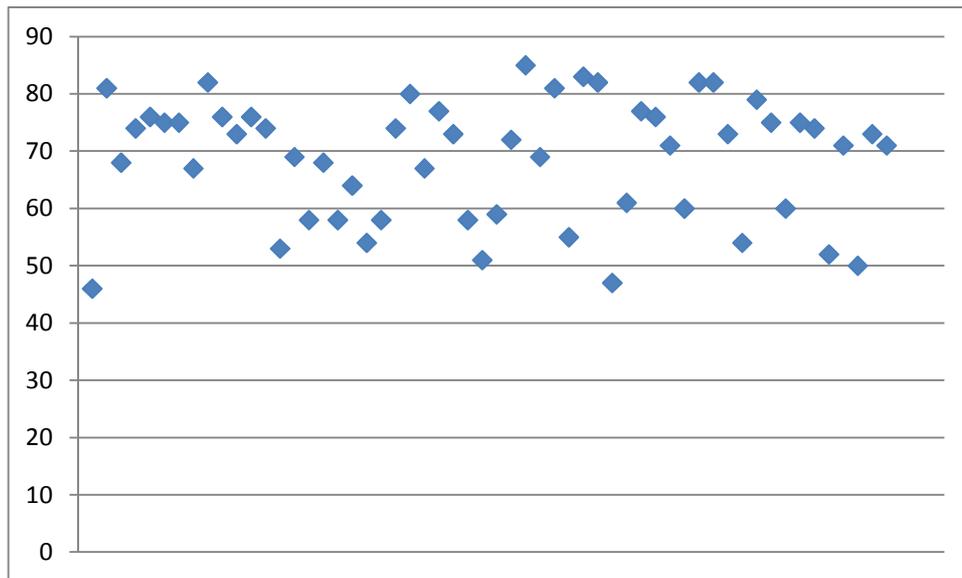
Von Mai 2011 bis Oktober 2012 wurden 56 Patienten randomisiert. Darunter waren 24 Frauen und 32 Männer.



Diagr. 1 Geschlechterverteilung in der Studie

5.1.1 Das Alter

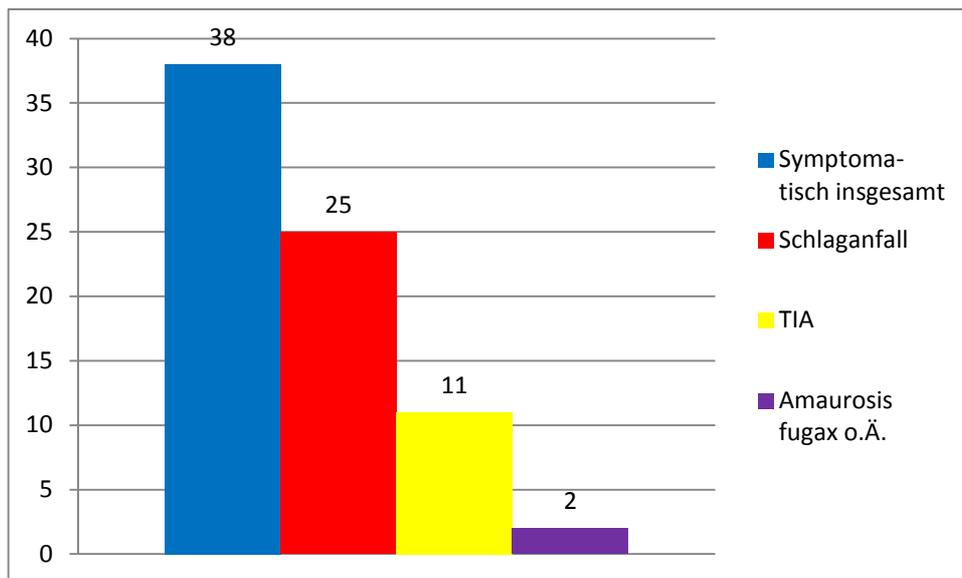
Der Altersdurchschnitt betrug 68,8 Jahre. Der jüngste Patient war 46 Jahre alt, der Ältteste 85.



Diagr. 2 Altersverteilung (in Jahren)

5.1.2 Symptomatik

In der Studie wurden 18 asymptomatische und 38 symptomatische Patienten eingeschlossen. Unter den 38 symptomatischen befanden sich 11, die eine hemisphärische TIA erlitten, 25 mit komplettem Schlaganfall in den vorangegangenen 180 Tagen und 2 Patienten mit neurologischer oder okulärer Symptomatik wie z.B. Amaurosis fugax.



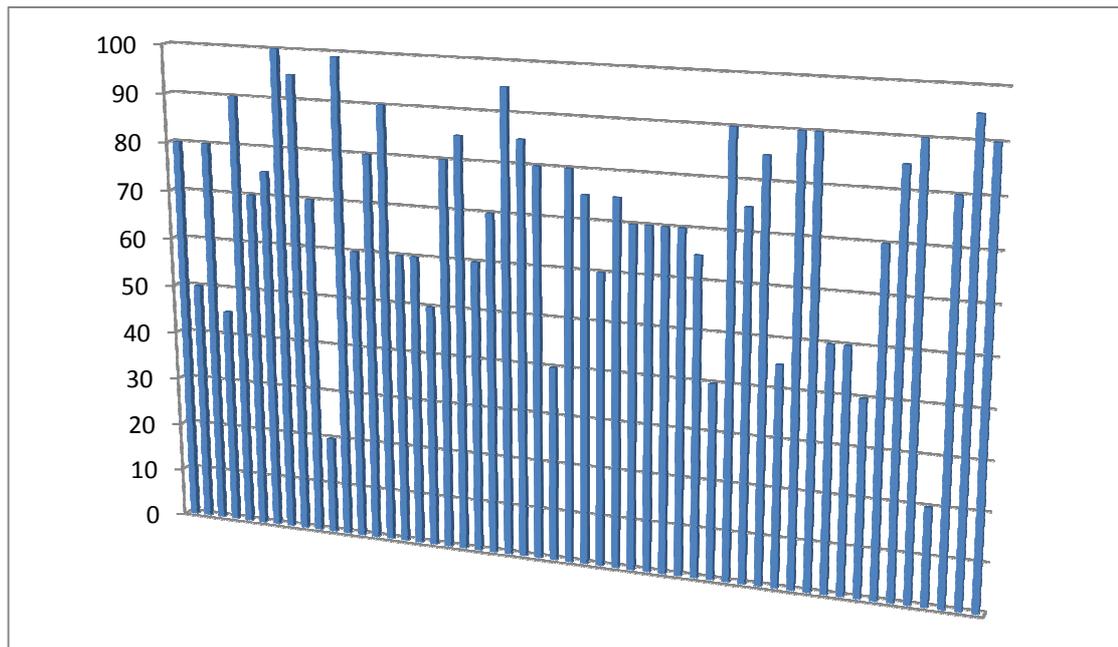
Diagr. 3 Symptomatik

5.1.3 Stenosegrad

Im Carotis Duplex

35 Patienten zeigten im Carotis Duplex eine hochgradige Stenose (nach NASCET) mit mindestens 70%, darunter 12 eine höchstgradige von mindestens 90%. 17 Patienten hatten einen Stenosegrad < 70%. Bei 4 Patienten wurde der Stenosegrad im Carotis Duplex nicht dokumentiert.

Bei 16 Patienten war auch kontralateral eine Stenose vorhanden.



Diagr. 4 Stenosegrad in % (nach NASCET) im Carotis Duplex (von 52 dokumentierten Patienten)

In der MR-Angiografie

In der MRA wurde der Stenosegrad ebenfalls gemessen. Dabei zeigten hier lediglich 6 Patienten einen Stenosegrad < 70%, und zwar je ein Patient mit 20%, 50% und 55%, 3 Patienten mit 60%.

4 Patienten wiesen einen Stenosegrad von 70% auf, 3 von 75%, 9 von 80%, 1 mit 85%, 14 mit 90% und 15 mit 95%.

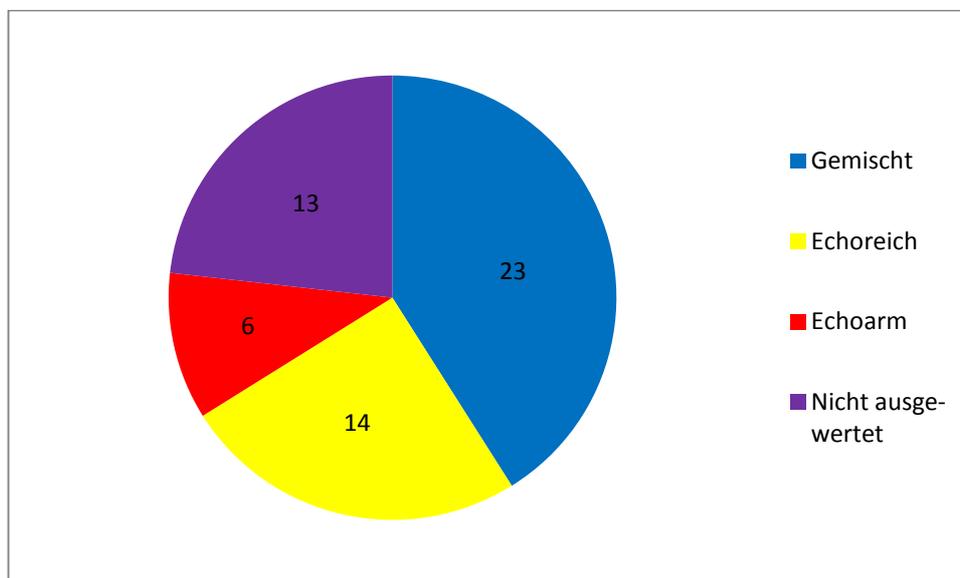
4 Patienten wurden dazu nicht ausgewertet.

5.1.4 Plaqueoberfläche

Bei allen ausgewerteten Patienten wurde eine unregelmäßige Plaqueoberfläche im Carotis Duplex festgestellt. Bei 14 Patienten wurde dieses Merkmal vom Neurologen nicht erfasst.

5.1.5 Plaque-Echogenität

23 Patienten wiesen eine gemischte Plaque-Echogenität in der Carotis Duplex auf, 14 eine echoreiche und 6 eine echoarme. 13 Patienten wurden nicht dazu ausgewertet.



Diagr. 5 Plaque-Echogenität im Carotis Duplex

5.2 Technische Durchführung

5.2.1 proximale Protektion

Bei 27 Patienten wurde die proximale Protektion durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten war ursprünglich eine Protektion geplant gewesen, konnte dann aber aufgrund fehlender Toleranz des Patienten gegenüber der Ballonokklusion nicht durchgeführt werden.

Bei 29 Patienten wurde der Stent ohne eine Protektion eingesetzt.

5.2.2 Das Stenting

Bei 14 Patienten wurde eine Predilatation vorgenommen.

Im Abschluss Angiogramm zeigten 22 Patienten einen besseren intrakraniellen Fluss.

Bei 3 von 56 Patienten war das Stenting nicht durchführbar (einer davon bekam zunächst eine proximale Protektion).

Bei 2 von diesen 3 Patienten lag eine elongierte A. carotis communis vor, dabei wurde dann nur eine Dilatation vorgenommen.

Beim dritten Patienten lag eine calcifizierte Stenose vor, die das Stenting unmöglich machte.

5.3 Adverse und Major Adverse Events

Adverse Events

Es traten 4 Adverse Events auf:

1. Hämatom in der rechten Leiste, daraufhin Bluttransfusion und vollständige Wiederherstellung (mit Protektion)
2. Aphasie für eine Stunde nach dem Stent, komplett rückläufig (mit Protektion)
3. Armplegie rechts für eine Stunde, komplett rückläufig, Aphasie für 48 Stunden, komplett rückläufig (ohne Protektion)
4. Blutung der A. femoralis mit retroperitonealem Hämatom und Hb - Abfall, Blutung der A. subclavia links, daraufhin Bluttransfusion und Wiederherstellung; Pleuraergüsse, keine Wiederherstellung (mit Protektion)

Major Adverse Events

Es traten 2 Major Adverse Events auf:

1. Schlaganfall (am Abend nach der Intervention), Major Stroke (dauert mindestens 3 Tage, NIHSS Verschlechterung um mindestens vier/Reperfusionisblutung) → Wiederherstellung; Kausalzusammenhang zwischen MAE und Katheterisierung bestätigt

Relevante Begleiterkrankung: Z.n. Mediainfarkt links und Hypertonus
(ohne Protektion)

2. Sepsis mit Multiorganversagen, daraufhin Antibiotika- und Katecholamingabe, Tod des Patienten
Kausalzusammenhang zwischen MAE und Katheterisierung bestätigt
(mit Protektion)

5.4 Score und Verlauf

Baseline NIHSS: (Tag -7 bis -1)

9 Patienten mit NIHSS > 0, alle übrigen Patienten NIHSS 0
1 Patient NIHSS nicht erhoben

Visit 3 NIHSS (Tag 1 bis 3)

7 Patienten mit NIHSS > 0, alle übrigen Patienten NIHSS 0, dabei Verschlechterung bei Patient 34 von vorher 0 auf 2
Verschlechterung bei 2 Patienten (26, 34)
Verbesserung bei 4 Patienten (9, 10, 31, 51)
Keine Veränderung bei 3 Patienten (13, 14, 41)
1 Patient NIHSS nicht erhoben

Follow-up NIHSS (Tag 20 bis 40)

4 Patienten lost to follow-up, jedoch keine Auffälligkeiten im NIHSS-Score zuvor

5 Patienten mit NIHSS > 0, alle übrigen Patienten NIHSS 0

Verschlechterung bei keinem Patienten

Verbesserung bei 7 Patienten (10, 13, 14, 26, 31, 34, 41)

Keine Veränderung bei einem Patienten (51)

Tab. 2 Verlauf NIHSS

Patienten-Nr.	Baseline NIHSS	Visit 3 NIHSS	Follow-up NIHSS
9 m.P.	2	0	0
10 m.P.	6	1	0
13 o.P.	2	2	1
14 o.P.	1	1	0
26 o.P.	3	4	0
31 o.P.	4	3	2
34 o.P.	0	2	1
36 o.P. (kein Stent eingesetzt)	4	fehlt	1
41 m.P.	2	2	1
51 m.P.	2	0	0

m.P. = mit proximaler Protektion

o.P. = ohne proximale Protektion

5.5 MRT-Auswertung

MRT Baseline

Bei 30 von 56 (53,6%) Patienten bestanden vor dem Stenting bereits DWI-Läsionen. Bei einem Patienten davon nur kontralateral (Nr. 33), bei 24 nur ipsilateral und bei 5 sowohl kontra- als auch ipsilateral.

5.5.1 DWI-Läsionen (vor Stenting)

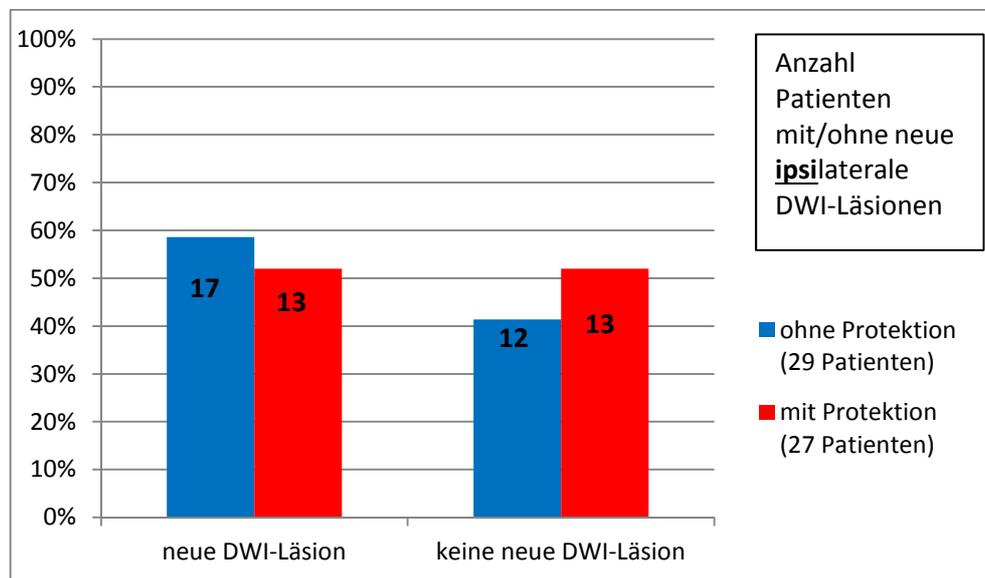
Tab. 3 DWI-Läsionen (vor Stenting)

Patienten-Nr.	Ipsilateral <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm	Kontralateral <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm
6	-	1	1	-	-	-	-	-
9	-	1	1	2	-	-	-	-
10	-	2	-	-	-	-	-	-
11	-	4	-	-	-	-	-	-
12	-	1	-	-	-	1	-	-
13	-	-	2	-	-	-	-	-
14	-	-	1	1	-	-	-	-
16	-	2	-	-	-	-	-	-
17	-	1	-	-	-	1	1	-
18	-	-	10	-	-	-	-	-
19	-	1	-	-	-	1	-	-

Patienten-Nr.	Ipsilateral <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm	Kontralateral <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm
21	-	-	-	6	-	-	-	7
25	-	-	-	1	-	-	-	-
26	8	4	-	-	-	-	-	-
27	-	1	-	-	-	-	-	-
30	-	-	1	-	-	-	-	-
31	7	2	-	1	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	1	-
35	-	-	1	-	-	-	-	-
36	-	-	2	1	-	-	-	-
40	10	-	2	-	-	-	-	-
43	-	3	-	1	-	-	-	-
45	-	10	-	-	-	-	-	-
46	6	1	-	-	-	-	-	-
47	1	-	-	-	-	-	-	-
49	-	1	-	-	-	-	-	-
50	-	5	-	3	-	-	-	-
51	8	2	1	1	-	-	-	-
52	-	3	-	-	-	4	-	-
54	-	-	4	-	-	-	-	-

MRT Visit 3

31 Patienten (55,4%) hatten neu aufgetretene DWI-Läsionen (ipsi- und kontralateral) nach der Intervention, darunter befanden sich 14 Patienten mit Protektion (45,2%) und 17 ohne Protektion (54,8%). 21 Patienten hatten nur ipsilaterale Läsionen (67,8%), einer nur kontralateral (3,2%) und 9 sowohl ipsi- als auch kontralateral (29%).



Diagr. 6 Neue ipsilaterale DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)

Exakter Test nach Fisher

Tab. 4 Neue **ipsilaterale** DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)

neue DWI-Läsionen ipsilat.	mit Protektion	ohne Protektion	Summe
ja	13	17	30
nein	13	12	25
Summe	26	29	55

Test nach Fisher (Fisher Exact Test):

- Nullhypothese: kein Unterschied im Auftreten neuer Läsionen, d.h. mit Protektion nicht weniger neue Läsionen als ohne.
- (Alternativ-)Hypothese in dieser Studie: mit Protektion weniger Läsionen als ohne

Linksseitiger Test: **p = 0,36**

Tab. 5 Neue **kontralaterale** DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)

neue DWI-Läsionen kontralat.	mit Protektion	ohne Protektion	Summe
ja	6	4	10
nein	20	25	45
Summe	26	29	55

Test nach Fisher (Fisher Exact Test):

- Nullhypothese: kein Unterschied im Auftreten neuer Läsionen, d.h. mit Protektion nicht weniger neue Läsionen als ohne.
- (Alternativ-)Hypothese in dieser Studie: mit Protektion weniger Läsionen als ohne

Linksseitiger Test: **p = 0,89**

5.5.2 Reststenosen

Patient 13 verblieb mit einer Reststenose von 30% (nach NASCET),

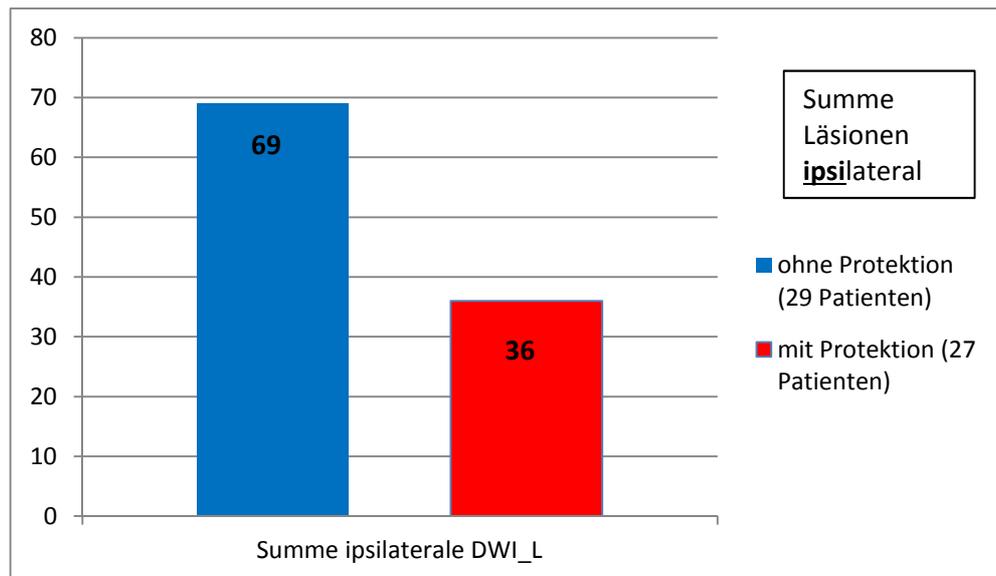
Patient 30 mit einer Reststenose von 90%.

Patienten- Nr.	Ipsilater al <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm	Kontralateral <2 mm	>2 - <6 mm	>6 - <15 mm	>15 mm
38 o.P.	10	14	-	1	9	4	-	-
40 m.P.	-	-	2	-	-	-	-	-
43 o.P.	-	-	-	1	-	-	-	-
44 o.P.	2	1	-	-	-	-	-	-
48 m.P.	-	4	-	-	-	4	-	-
49 o.P.	-	7	-	-	1	-	-	-
51 m.P.	2	-	-	-	-	-	-	-
52 m.P.	-	2	-	-	-	-	-	-
53 o.P.	-	2	-	-	-	-	-	-
55 o.P.	-	5	1	-	-	-	-	-
56 o.P.	2	-	-	-	-	-	-	-

m. / o.P. = mit / ohne Protektion

Neue ipsilaterale DWI-Läsionen insgesamt

Insgesamt gab es bei allen Patienten mit Protektion 36 neue ipsilaterale DWI-Läsionen, bei denen ohne Protektion insgesamt jedoch 69.

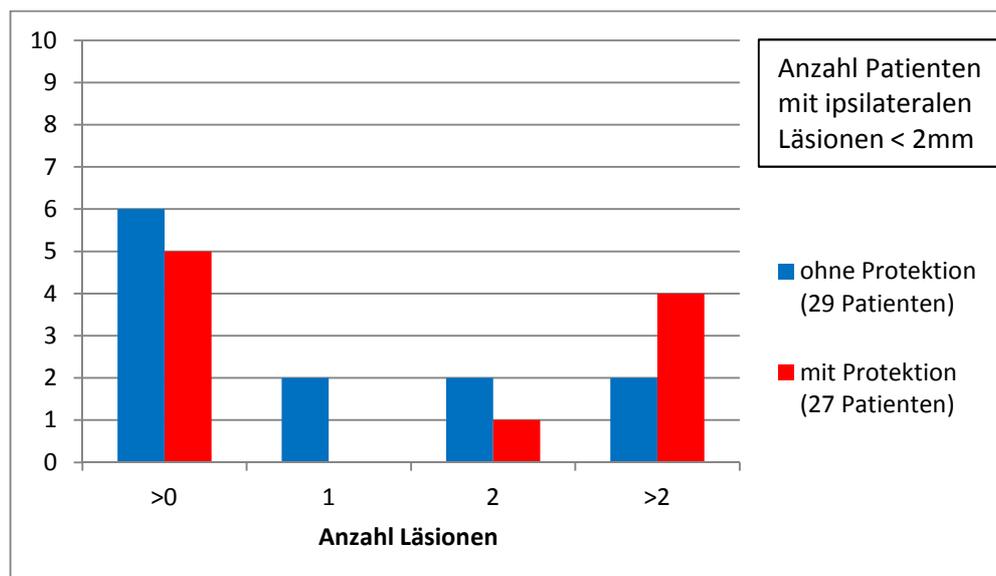


Diagr. 7 Summe der neuen ipsilateralen DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)

Neue ipsilaterale DWI-Läsionen < 2mm

Gestaffelt nach der Größe der Läsionen gab es mit Protektion 5 Patienten, die eine Läsion < 2mm hatten, darunter hatte ein Patient zwei Läsionen und vier Patienten mehr als zwei Läsionen dieser Größe.

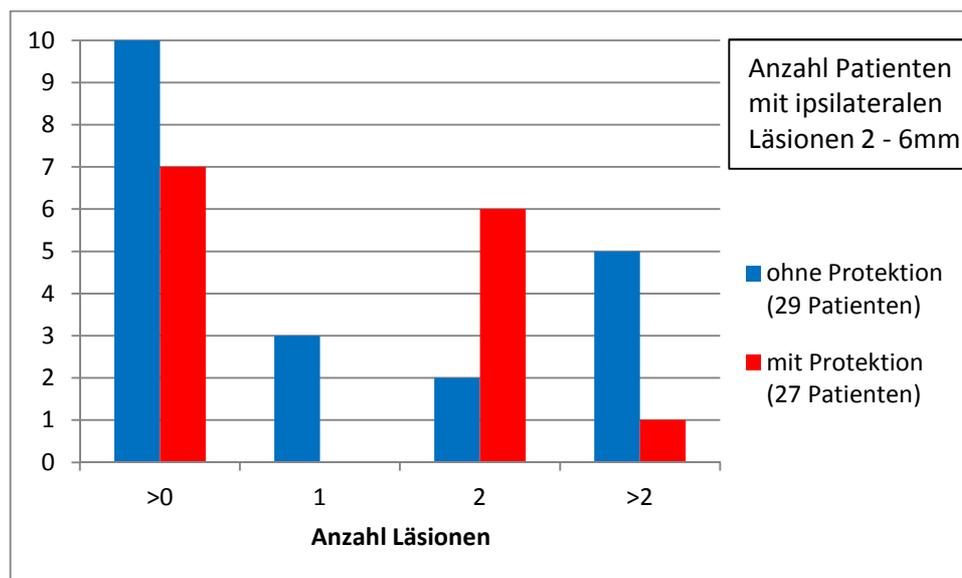
Ohne Protektion waren es insgesamt 6 Patienten, die eine Läsion < 2mm hatten, darunter hatten zwei Patienten eine Läsion, zwei Patienten zwei Läsionen und zwei Patienten mehr als zwei Läsionen dieser Größe.



Diagr. 8 Neue ipsilaterale Läsionen < 2mm (mit/ohne Protektion)

Neue ipsilaterale DWI-Läsionen 2 – 6mm

Insgesamt hatten 10 Patienten ohne Protektion eine Läsion zwischen 2 – 6mm, mit Protektion 7 Patienten. Darunter hatten 3 Patienten ohne Protektion eine dieser Läsionen, zwei dieser Läsionen hatten zwei Patienten ohne Protektion und 6 mit Protektion. Mehr als zwei Läsionen dieser Größe hatten 5 Patienten ohne Protektion und ein Patient mit Protektion.

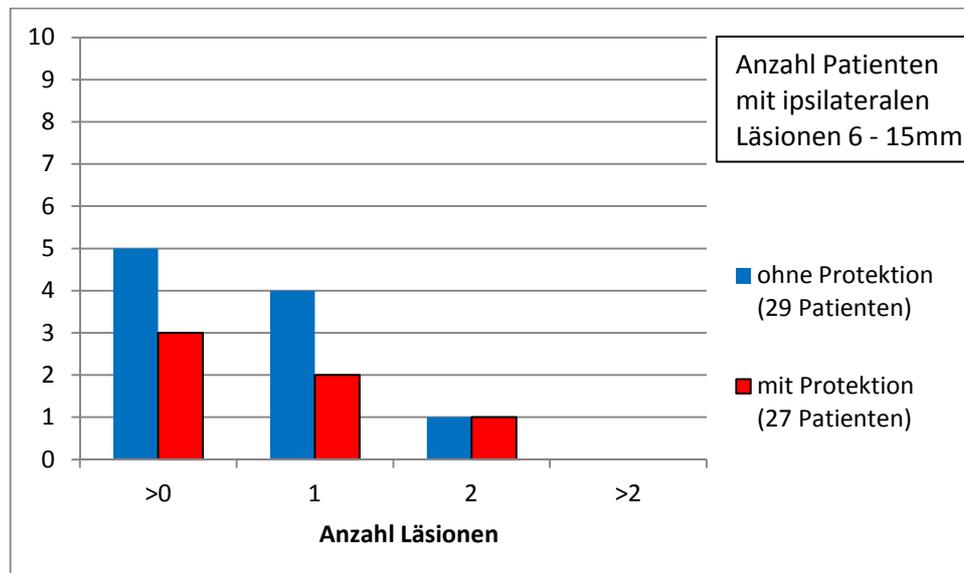


Diagr. 9 Neue ipsilaterale Läsionen 2 – 6mm (mit/ohne Protektion)

Neue ipsilaterale DWI-Läsionen 6 – 15mm

Insgesamt hatten 5 Patienten ohne Protektion eine Läsion zwischen 6 – 15mm, mit Protektion 3 Patienten. Darunter hatten 4 Patienten ohne Protektion eine dieser Läsionen, mit Protektion waren es zwei Patienten.

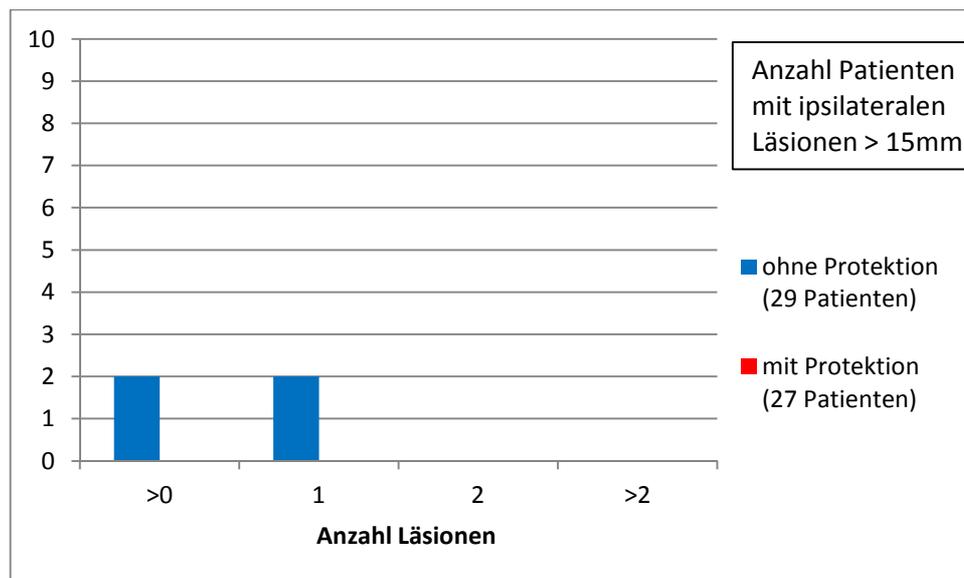
Zwei dieser Läsionen hatte ein Patient ohne Protektion und einer mit Protektion.



Diagr. 10 Neue ipsilaterale Läsionen 6 - 15mm (mit/ohne Protektion)

Neue ipsilaterale DWI-Läsionen > 15mm

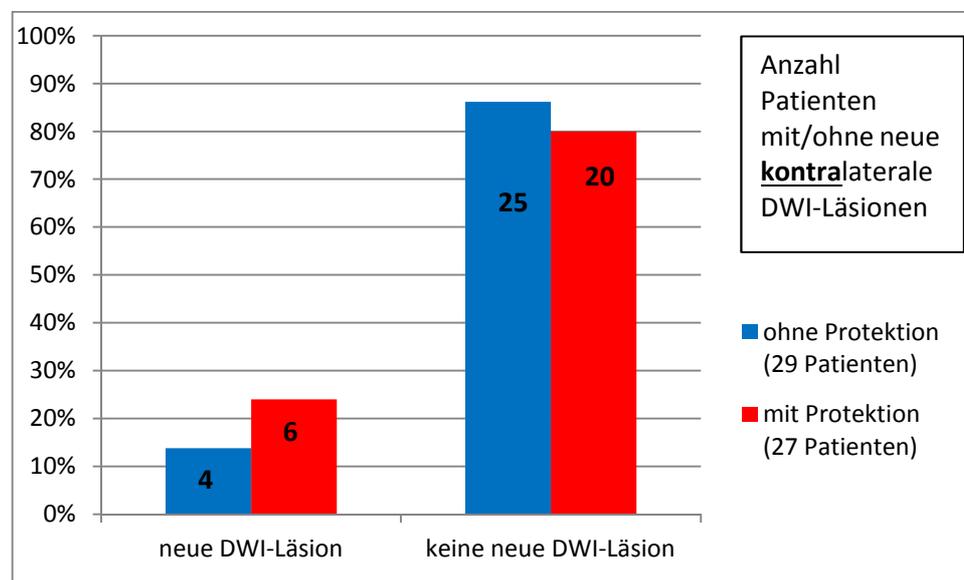
Eine Läsion dieser Größe hatten nur zwei Patienten ohne Protektion.



Diagr. 11 Neue ipsilaterale Läsionen > 15mm (mit/ohne Protektion)

Neue kontralaterale DWI-Läsionen insgesamt

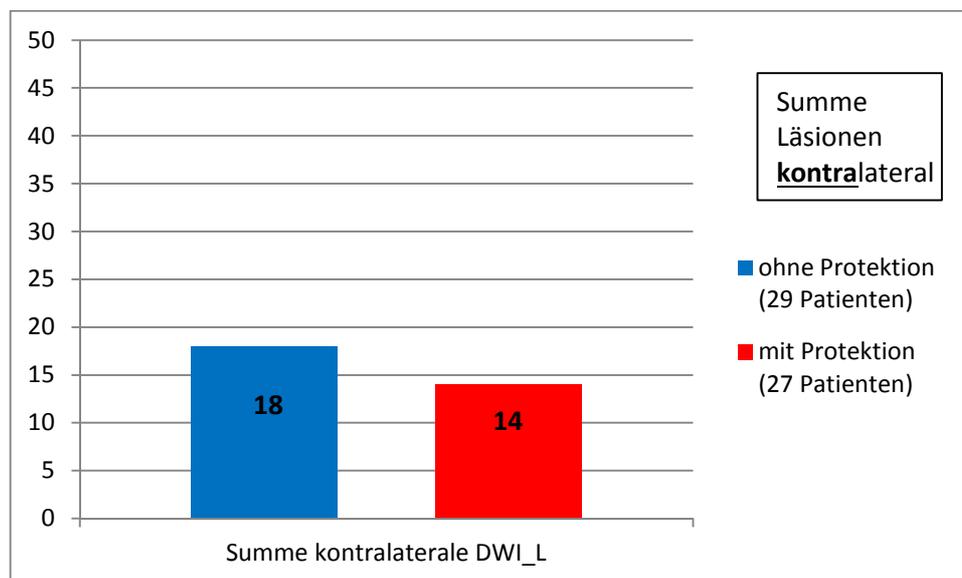
Insgesamt 4 Patienten ohne Protektion und 6 mit Protektion hatten neue kontralaterale Läsionen. 25 Patienten ohne Protektion und 20 mit Protektion hatten wiederum keine neuen Läsionen.



Diagr. 12 Patienten mit neuen kontralateralen Läsionen (mit/ohne Protektion)

Summe neuer kontralateraler DWI-Läsionen

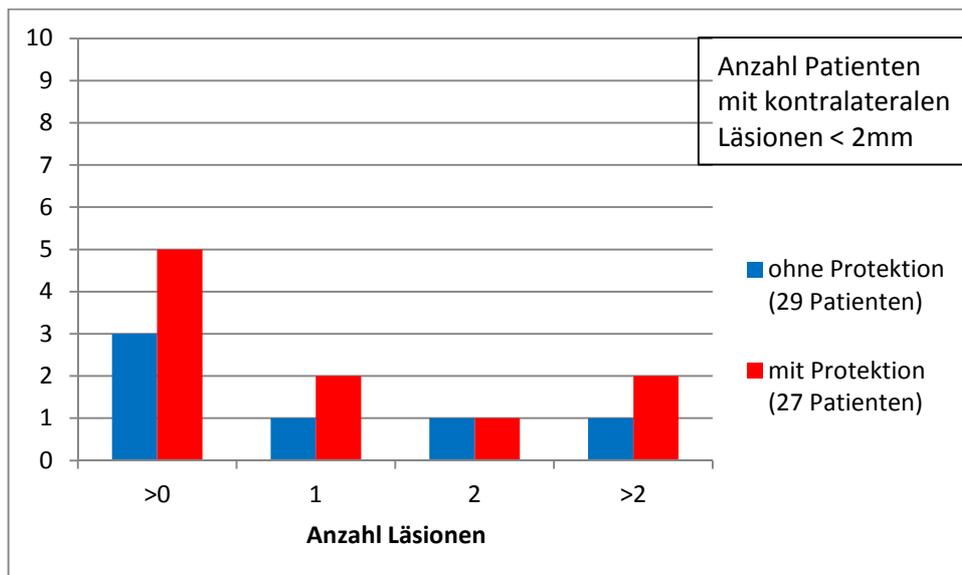
Bei den Patienten ohne Protektion wurden 18 kontralaterale Läsionen festgestellt, bei denen mit Protektion 14.



Diagr. 13 Summe neuer kontralateraler Läsionen (mit/ohne Protektion)

Neue kontralaterale DWI-Läsionen < 2mm

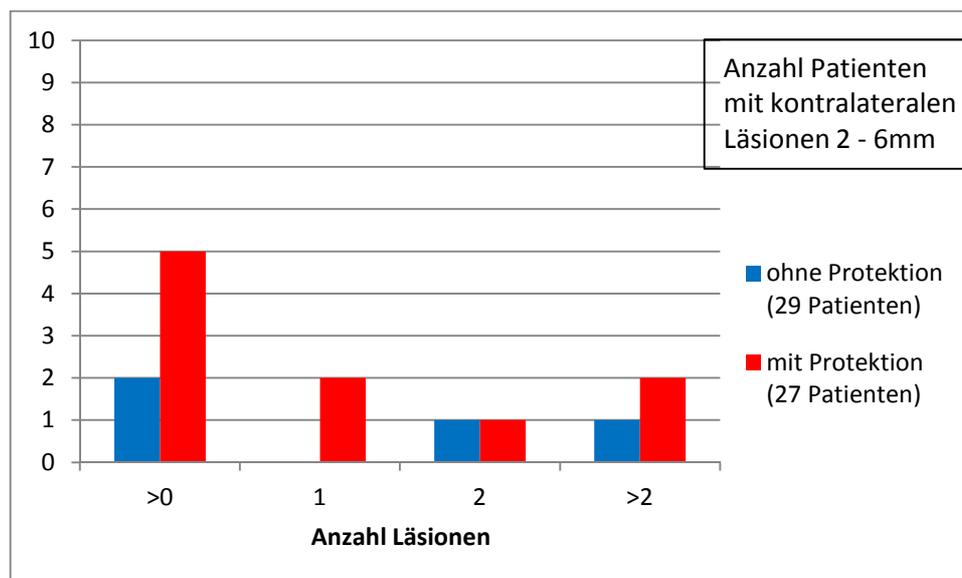
Insgesamt hatten 3 Patienten ohne Protektion und 5 mit Protektion Läsionen dieser Größe. Darunter war ein Patient ohne Protektion und zwei mit Protektion, die eine Läsion < 2mm hatten. Jeweils ein Patient mit und ohne Protektion hatten zwei Läsionen und ein Patient ohne Protektion und zwei mit Protektion hatten mehr als zwei Läsionen dieser Größe.



Diagr. 14 Patienten mit kontralateralen Läsionen < 2mm

Neue kontralaterale DWI-Läsionen 2 - 6mm

Insgesamt hatten zwei Patienten ohne Protektion und 5 mit Protektion Läsionen dieser Größe. Darunter waren zwei Patienten mit Protektion, die eine Läsion 2 - 6mm hatten. Jeweils ein Patient mit und ohne Protektion hatten zwei Läsionen und ein Patient ohne Protektion und zwei mit Protektion hatten mehr als zwei Läsionen dieser Größe.



Diagr. 15 Patienten mit kontralateralen Läsionen 2 - 6mm

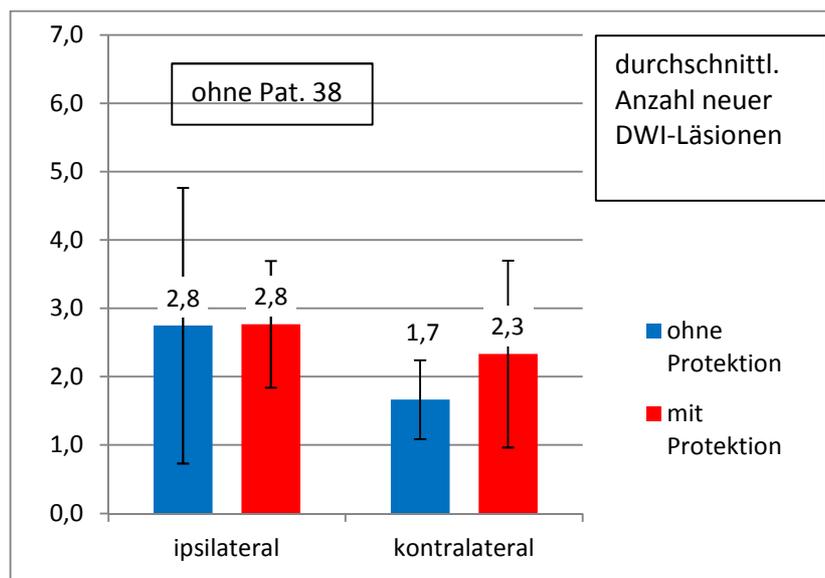
5.5.3.1 Gesamtzahl neu aufgetretener ipsilateraler und kontralateraler DWI-Läsionen

Tab. 7 Gesamtzahl neu aufgetretener ipsilateraler und kontralateraler DWI-Läsionen

Patienten-Nr. – mit Protektion	Gesamtzahl ipsilaterale Läsionen	Gesamtzahl kontralaterale Läsionen	Läsionen insgesamt	Patienten-Nr. – ohne Protektion	Gesamtzahl ipsilaterale Läsionen	Gesamtzahl kontralaterale Läsionen	Läsionen insgesamt
1	0	2	2	6	3	0	3
9	3	0	3	8	3	0	3
10	2	0	2	13	1	2	3
11	2	0	2	17	6	0	6
12	2	1	3	19	1	0	1
15	2	4	6	26	4	2	6
25	4	2	6	28	1	0	1
29	3	0	3	33	1	0	1
30	4	0	4	34	1	0	1
35	4	1	5	36 kein Stent	2	0	2
40	2	0	2	38	25	13	38
48	4	4	8	43	1	0	1
51	2	0	2	44	3	0	3
52	2	0	2	49	7	1	8
				53	2	0	2
				55	6	0	6
				56	2	0	2

Im Durchschnitt hatten die Patienten mit Protektion 2,8 neue **ipsilaterale** Läsionen, die Standardabweichung betrug 0,9. Die Patienten ohne Protektion bekamen durchschnittlich ebenfalls 2,8 neue ipsilaterale Läsionen hinzu (ohne Patient 38 mit 25 Läsionen), die Standardabweichung betrug hier 2,0.

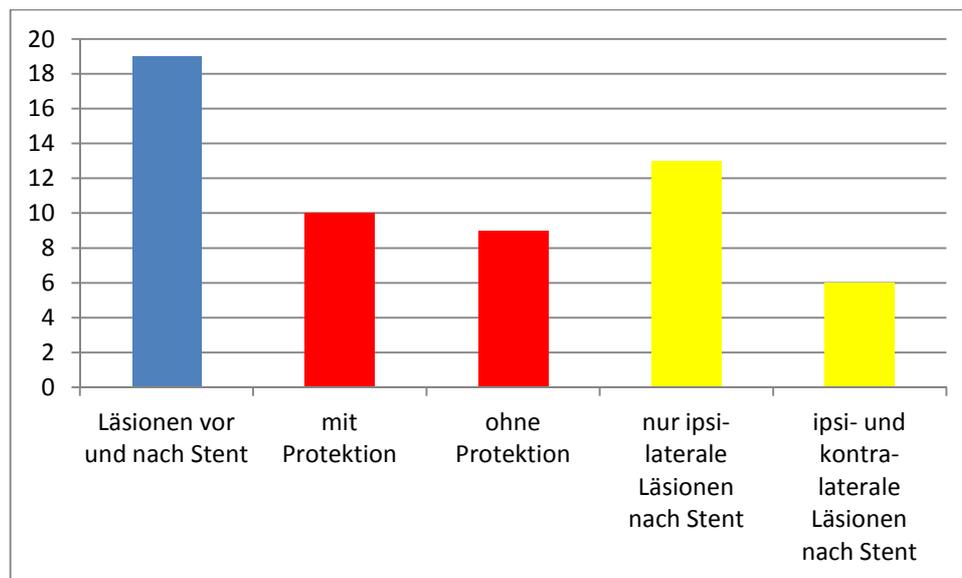
Im Durchschnitt hatten die Patienten mit Protektion 2,3 neue **kontralaterale** Läsionen, die Standardabweichung betrug 1,4. Die Patienten ohne Protektion bekamen durchschnittlich 1,7 neue kontralaterale Läsionen hinzu (ohne Patient 38 mit 13 Läsionen), die Standardabweichung betrug hier 0,6.



Diagr. 16 Durchschnittliche Anzahl neuer DWI-Läsionen

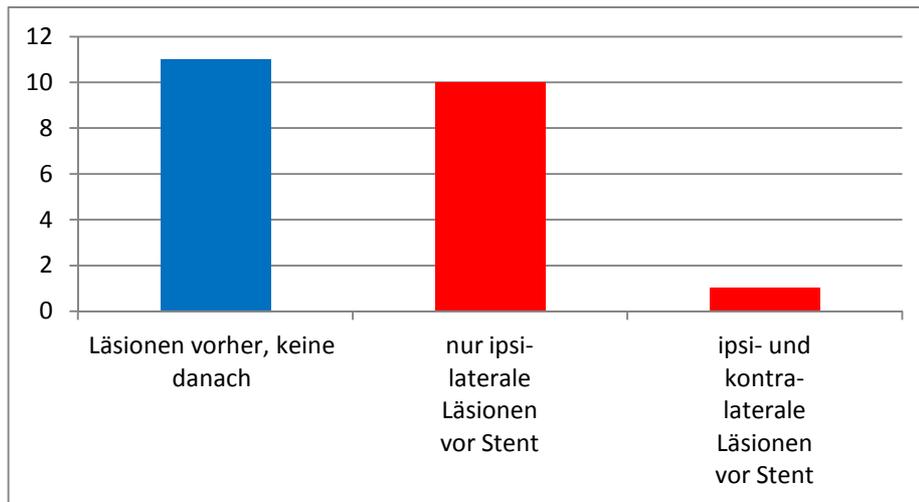
19 Patienten hatten nach der Intervention Läsionen, die vorher auch schon welche hatten. Darunter waren 10 mit und 9 ohne proximale Protektion.

13 Patienten hatten nur ipsilaterale und 6 ipsi- und kontralaterale Läsionen nach dem Stenting.



Diagr. 17 Patienten mit Läsionen vor und nach dem Stenting

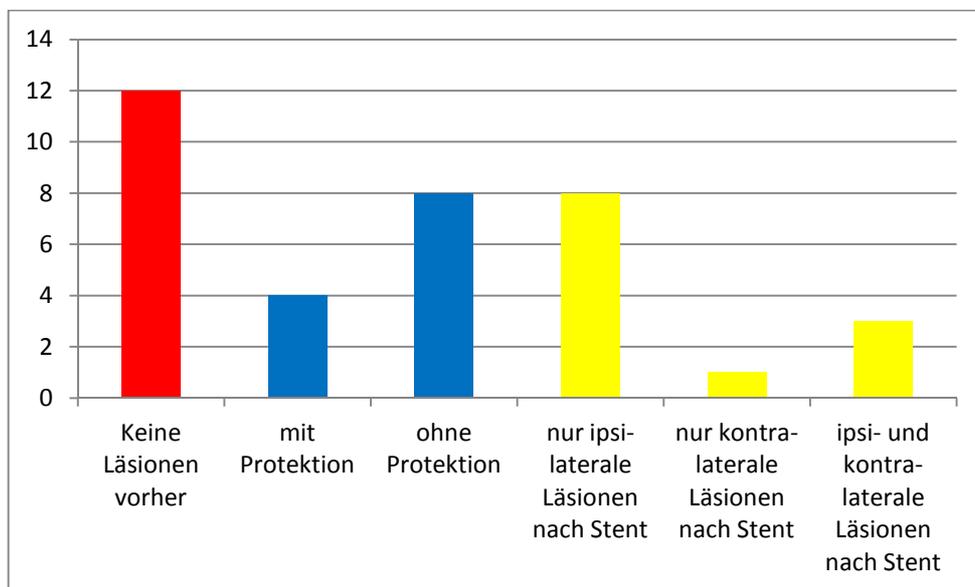
11 Patienten hatten vor dem Stenting zwar Läsionen, bekamen durch den Eingriff aber keine neuen hinzu. 10 Patienten davon hatten nur ipsilaterale Läsionen, einer ipsi- und kontralateral.



Diagr. 18 Patienten mit vorherigen Läsionen und ohne Läsionen danach

12 Patienten hatten vor dem Eingriff keine Läsionen, jedoch danach. Davon wurden 4 Patienten mit und 8 ohne Protektion behandelt.

8 Patienten hatten nur ipsilaterale, einer nur kontralaterale und 3 ipsi- und kontralaterale Läsionen.



Diagr. 19 Patienten ohne vorherige Läsionen, jedoch danach

Vergleich ipsilateraler DWI-Läsionen im Baseline und Visit 3 MRT mit und ohne Protektion

Mit Protektion

	in Baseline	in Visit 3	in beiden
Läsion	15	13	10
Keine Läsion	12	13	8

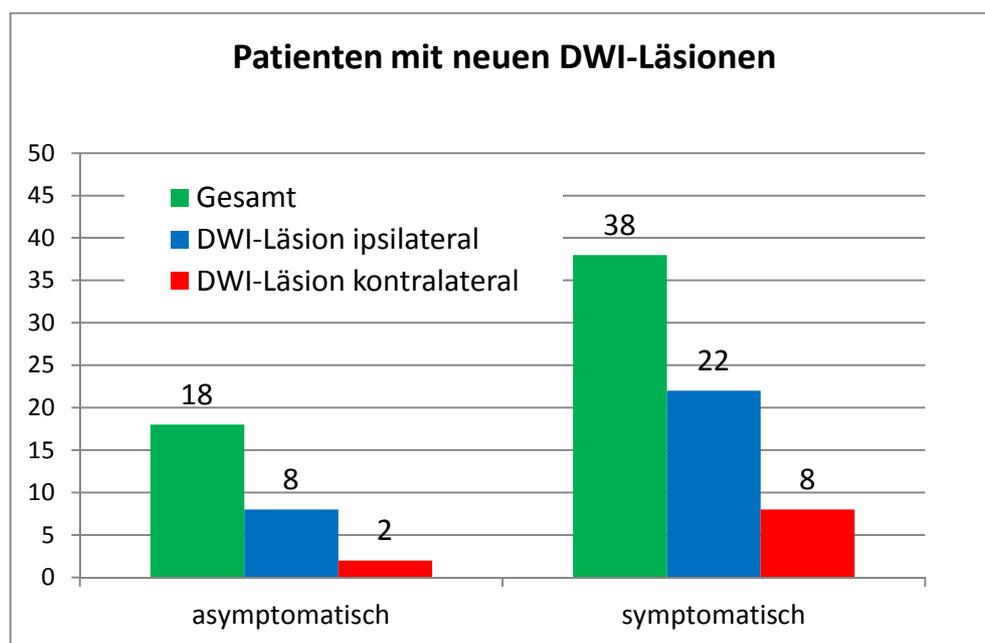
Ohne Protektion

	in Baseline	in Visit 3	in beiden
Läsion	14	17	8
Keine Läsion	15	12	6

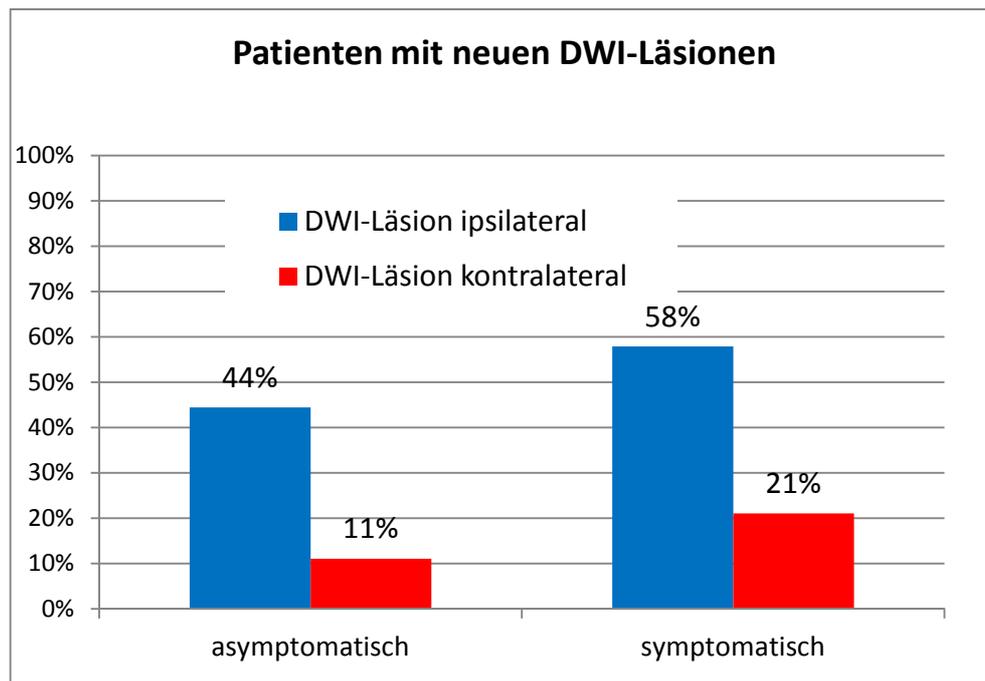
Auswertung DWI-Läsionen bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten

18 der insgesamt 56 Patienten waren asymptomatisch. Davon bekamen 8 Patienten (44%) ipsilaterale und zwei Patienten (11%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.

38 der insgesamt 56 Patienten waren symptomatisch. Davon bekamen 22 Patienten (58%) ipsilaterale und 8 Patienten (21%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.



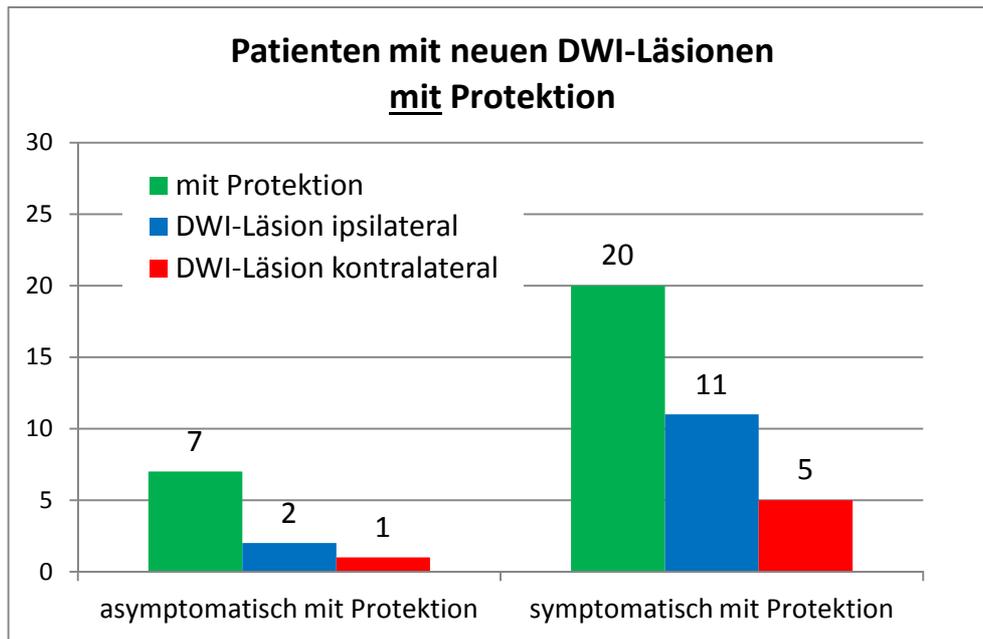
Diagr. 20 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen



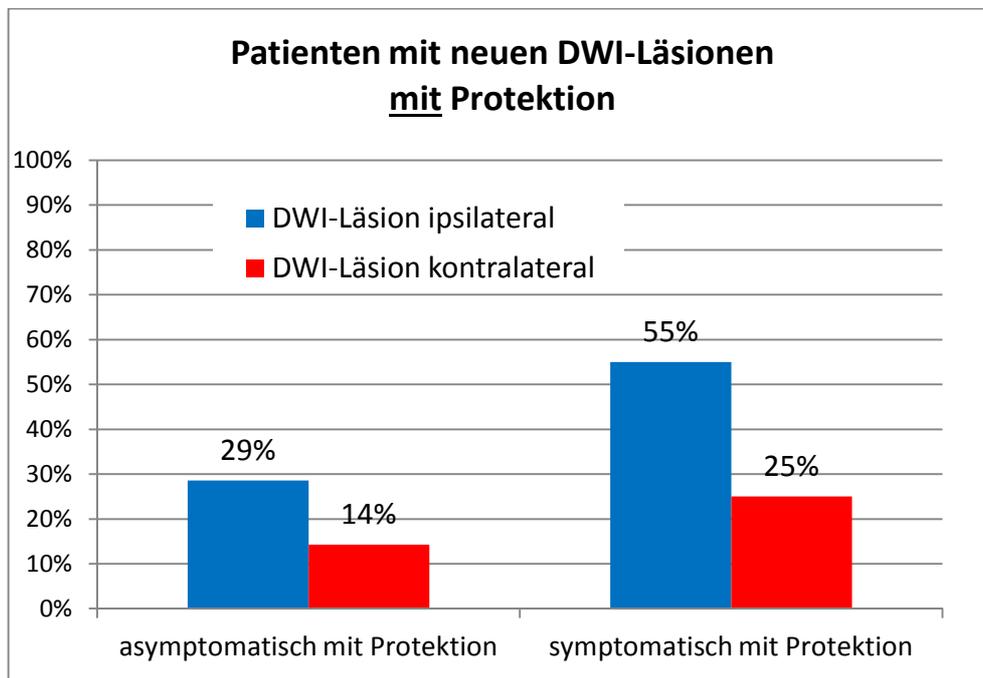
Diagr. 21 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen in Prozent

Aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Protektion bekamen 7 asymptomatische Patienten ein Stenting mit proximaler Protektion. Davon bekamen zwei Patienten (29%) ipsilaterale und ein Patient (14%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.

20 symptomatische Patienten erhielten das Stenting mit Protektion. Davon bekamen 11 Patienten (55%) ipsilaterale und 5 Patienten (25%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.



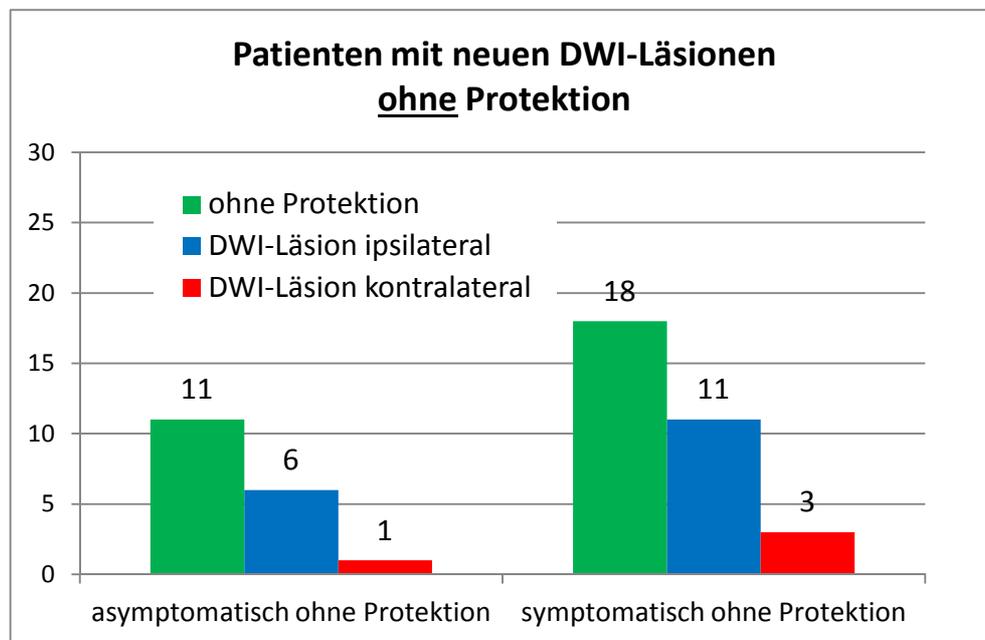
Diagr. 22 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen mit Protektion



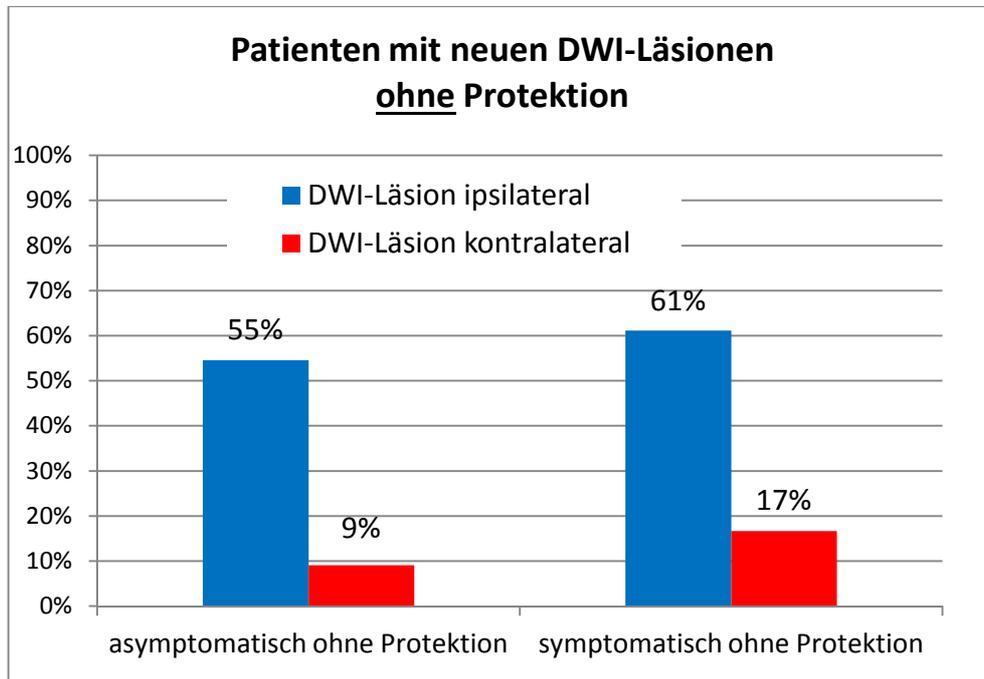
Diagr. 23 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen mit Protektion, in Prozent

11 asymptomatische Patienten bekamen das Stenting mit proximaler Protektion. Davon bekamen 6 Patienten (55%) ipsilaterale und ein Patient (14%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.

18 symptomatische Patienten erhielten das Stenting mit Protektion. Davon bekamen 11 Patienten (61%) ipsilaterale und 3 Patienten (17%) kontralaterale neue DWI-Läsionen.



Diagr. 24 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen ohne Protektion



Diagr. 25 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen ohne Protektion, in Prozent

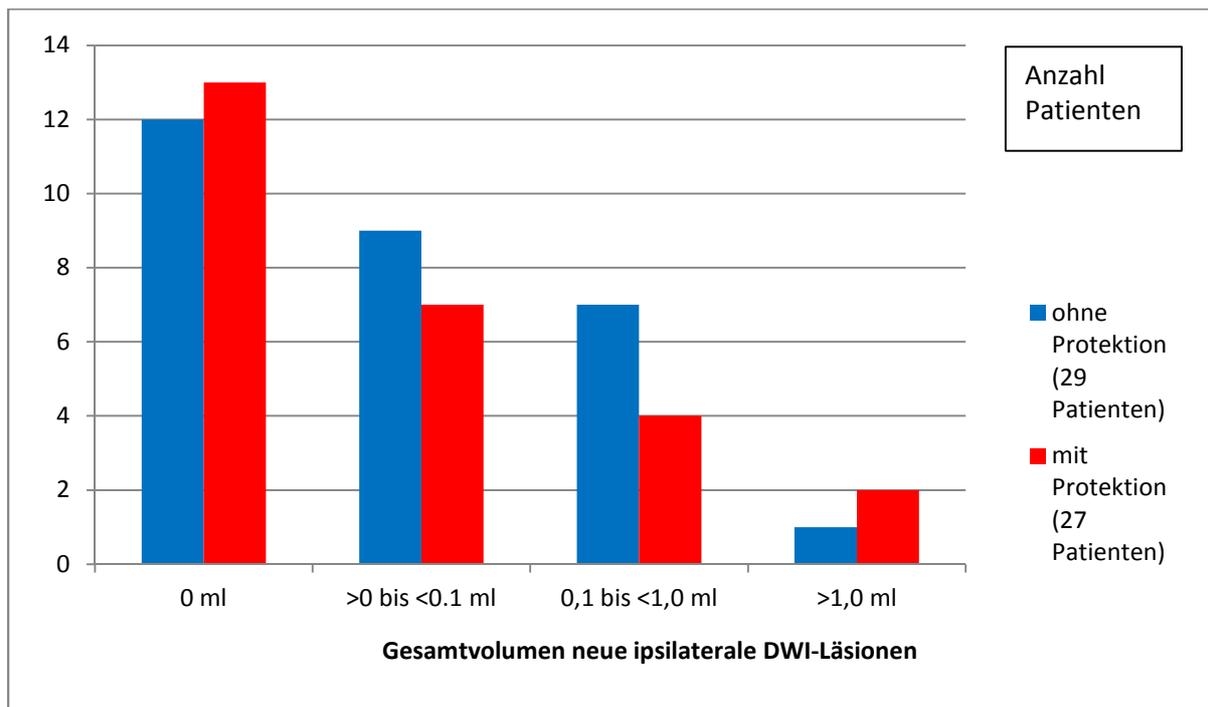
Tab. 8 Gesamtvolumen (in ml) neu aufgetretener ipsilateraler DWI-Läsionen

Patienten-Nr.	Protektion	Volumen d. DWI-Läsionen (in ml)
1	+	0
2	+	0
3	+	0
4 kein Stent	-	0
5	+	0
6	-	0,6
7	-	0
8	-	0,6
9	+	0,8
10	+	0,03
11	+	0,05
12	+	0,08
13	-	0,06
14	-	0
15	+	0,12
16	+	0
17	-	0,28
18	-	0
19	-	0,09
20	+	0
21	-	0
22	-	0
23	-	0
24	+	0
25	+	1,5
26	-	0,8
27	+	0
28	-	0,4
29	+	0,6
30	+	5

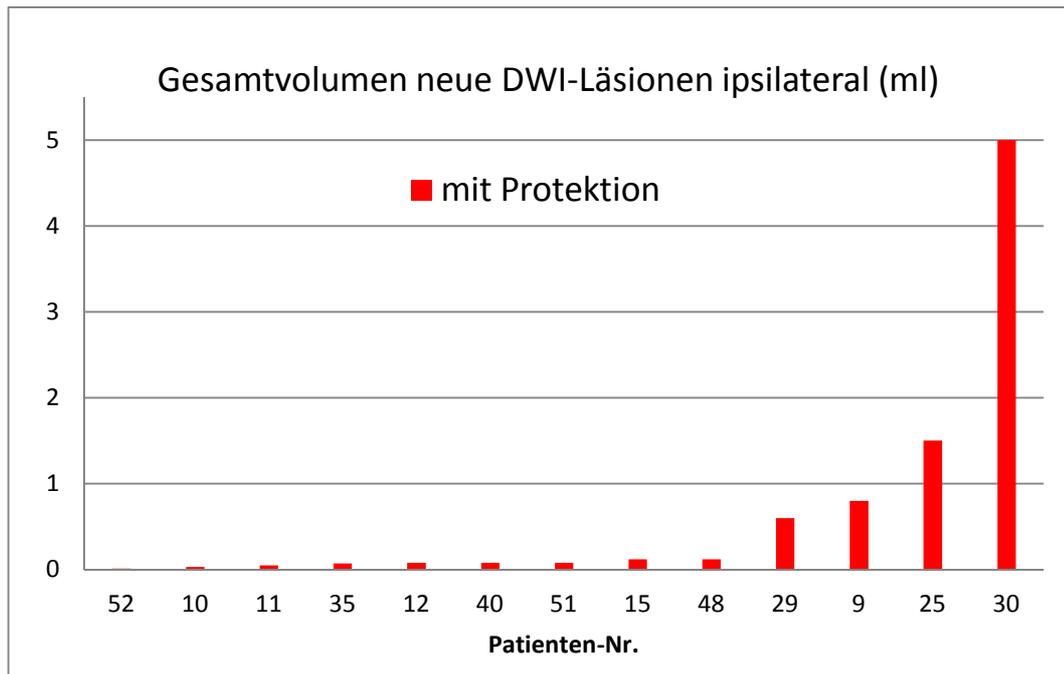
Patienten-Nr.	Protektion	Volumen d. DWI-Läsionen (in ml)
31	-	0
32	+	0
33	-	0,01
34	-	0,02
35	+	0,07
36 kein Stent	-	0,04
37	-	0
38	-	2,1
39	-	0
40	+	0,08
41	+	0
42	+	0
43	-	0,81
44	-	0,06
45	-	0
46	-	0
47	+	0
48	+	0,12
49	-	0,07
50 kein Stent	-	0
51	+	0,08
52	+	0,01
53	-	0,04
54	+	0
55	-	0,03
56	-	0,01

Verteilung des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler DWI-Läsionen

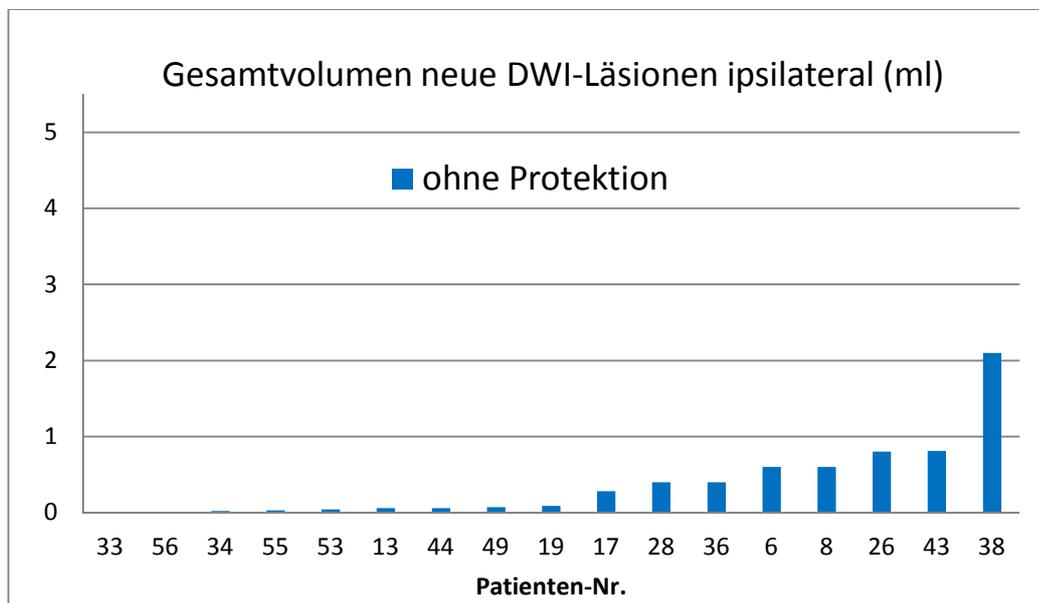
Keine neuen ipsilateralen Läsionen hatten 12 Patienten ohne und 13 Patienten mit Protektion. Ein Volumen > 0 und $< 0,1$ ml konnte bei 9 Patienten ohne und 7 Patienten mit Protektion festgestellt werden. Im Bereich $0,1$ bis < 1 ml befanden sich 7 Patienten ohne und 4 mit Protektion. Über 1 ml Gesamtvolumen der Läsionen erreichten ein Patient ohne und zwei Patienten mit Protektion.



Diagr. 26 Verteilung des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler Läsionen



Diagr. 27 Patienten mit Protektion, Gesamtvolumen neue ipsilaterale DWI-Läsionen



Diagr. 28 Patienten ohne Protektion, Gesamtvolumen neue ipsilaterale DWI-Läsionen

Durchschnittliches Gesamtvolumen (in ml) neu aufgetretener ipsilateraler DWI-Läsionen

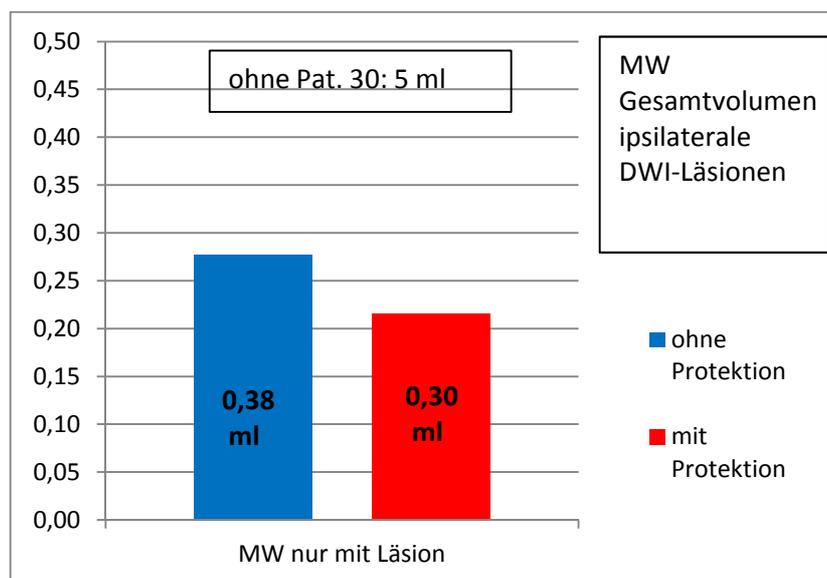
Insgesamt: 0,5 ml (Maximum: 5 ml, Minimum: 0,01 ml)

Mit Protektion: 0,66 ml (Maximum/Ausreißer: 5ml, Minimum: 0,01 ml)

Ohne Protektion: 0,38 ml (Maximum: 2,1 ml, Minimum: 0,01 ml)

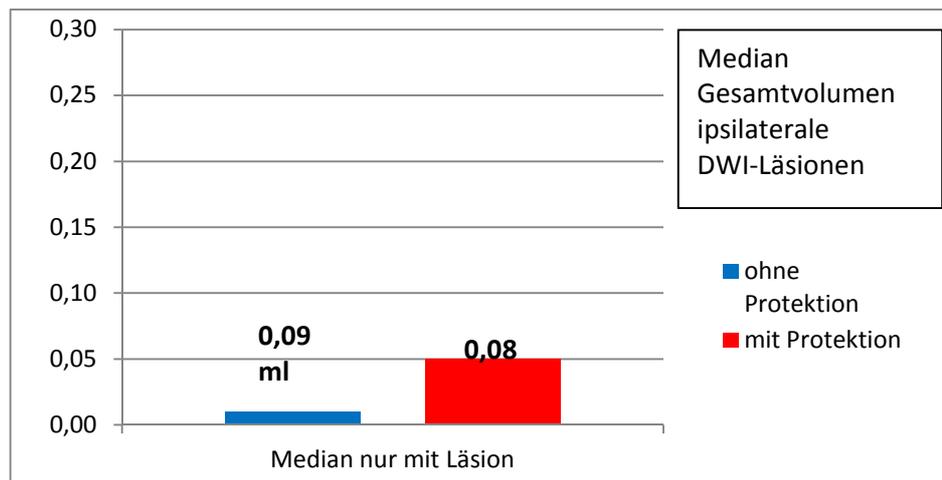
Bei Patienten ohne Protektion lag der Mittelwert des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler Läsionen bei 0,38 ml.

Bei Patienten mit Protektion lag er bei 0,30 ml, wenn man den einen Ausreißer nach oben mit 5 ml nicht mit berechnet; mit dem Ausreißer läge der Mittelwert bei 0,66 ml.



Diagr. 29 Mittelwert des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler Läsionen

Der Median bei Patienten ohne Protektion lag bei 0,09 ml, bei denen mit Protektion bei 0,08 ml.



Diagr. 30 Median Gesamtvolumen ipsilateraler DWI-Läsionen

5.5.4 Plaque-Echogenität im Visit 3 – MRT

Tab. 9 Anzahl Patienten mit Angabe der Plaque-Echogenität

	Patienten mit Plaque-Einstufung	Patienten mit neuen DWI-Läsionen	davon mit Protektion	davon ohne Protektion
echoarm	6	3	2	1
echoreich	14	9	4	5
gemischt	23	11	2	9

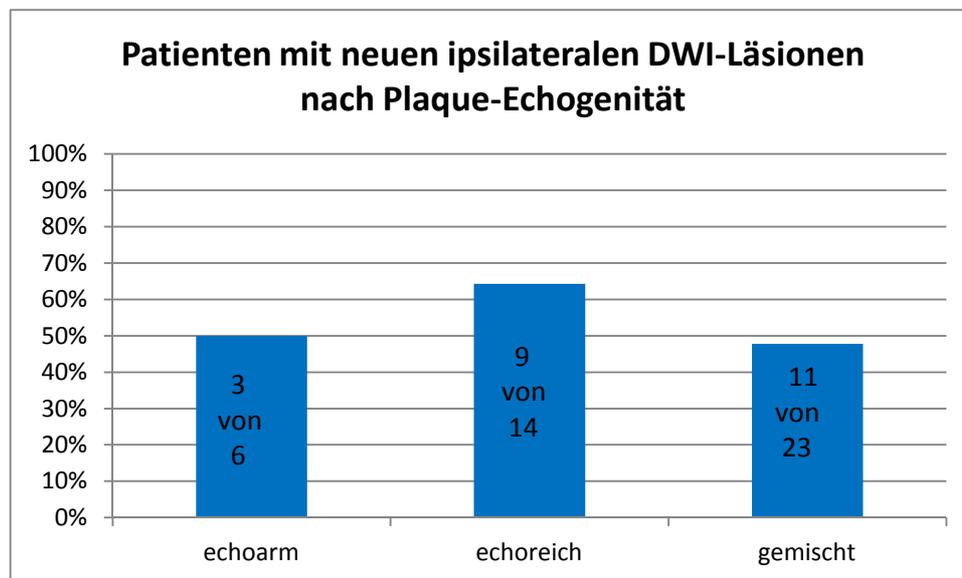
Tab. 10 Patienten mit echoarmer Plaque-Echogenität im Visit 3 - MRT

Patienten-Nr.	Neue Ipsilaterale Läsionen	Neue Kontralaterale Läsionen	Gesamtvolumen ipsilateraler Läsionen	Protektion
18	-	-	-	-
20	-	-	-	+
26	4	2	0,8	-
40	2	-	0,08	+
45	-	-	-	-
53	2	-	0,04	-

Von den 6 Patienten, die eine echoarme Plaque-Echogenität im Carotis Duplex zeigten, wiesen 3 neue ipsi - oder kontralaterale Läsionen auf.

Echoarme Plaque-Echogenität wird – wie in der Einleitung erwähnt - als besonders hohes Embolierisiko eingestuft.

Bei 9 von 14 Patienten mit echoreicher Plaque-Echogenität traten neue Läsionen nach dem Stenting auf, bei 11 von 23 mit gemischter Plaque-Echogenität.



Diagr. 31 Patienten mit neuen ipsilateralen Läsionen aufgeteilt nach der Plaque-Echogenität

5.5.5 Modifizierte AHA-Klassifikation der Atherosklerose-Plaques im MRT

Nach der modifizierten AHA-Klassifikation für atherosklerotische Plaques kann man 6 Typen unterscheiden (genaue Klassifikation im Anhang).

Bei 4 Patienten konnte keine Angabe gemacht werden.

Typ I-II (fast normale Wanddicke, keine Kalzifikation): **0 Patienten**

Typ III (diffuse Intimaverdickung oder kleine Plaques ohne Kalzifikation): **3 Patienten (5,8%)**

Typ IV-V (Plaques mit fettigem oder nekrotischem Kern, umgeben von fibrösem Gewebe mit eventueller Kalzifikation): **7 Patienten (13,5%)**

Typ VI (komplexer Plaque mit möglicher Oberflächenbeschädigung, Hämorrhagie oder Thrombus): **27 Patienten (51,9%)**

Typ VII (kalzifizierter Plaque): **2 Patienten (3,8%)**

Typ VIII (fibrotischer Plaque ohne Lipidkern und möglicher geringer Kalzifikation): **13 Patienten (25%)**

Patienten-Nr.	Typ nach mod. AHA-Klassifikation	Ipsilaterale DWI-Läsionen (nach Stenting)	Kontralaterale DWI-Läsionen (nach Stenting)	Protektion
1 SYMPT.	IV-V	0	2	+
2 ASYMPT.	VI	-	-	+
3 ASYMPT.	VIII	-	-	+
4 ASYMPT. kein Stent	VI	-	-	-
5 ASYMPT.	VI	-	-	+
6 SYMPT.	VII	3	0	-
7 ASYMPT.	IV-V	-	-	-
8 SYMPT.	VI	3	0	-
9 SYMPT.	IV-V	3	0	+
10 SYMPT.	VI	2	0	+
11 ASYMPT.	VIII	2	0	+
12 ASYMPT.	-	2	1	+
13 SYMPT.	IV-V	1	2	-
14 SYMPT.	VIII	-	-	-
15 SYMPT.	VIII	2	4	+
16 SYMPT.	III	-	-	+
17 ASYMPT.	VI	6	0	-
18 SYMPT.	VIII	-	-	-
19 ASYMPT.	VI	1	0	-
20 ASYMPT.	VIII	-	-	+
21 SYMPT.	VIII	-	-	-
22 ASYMPT.	III	-	-	-
23 SYMPT.	IV-V	-	-	-

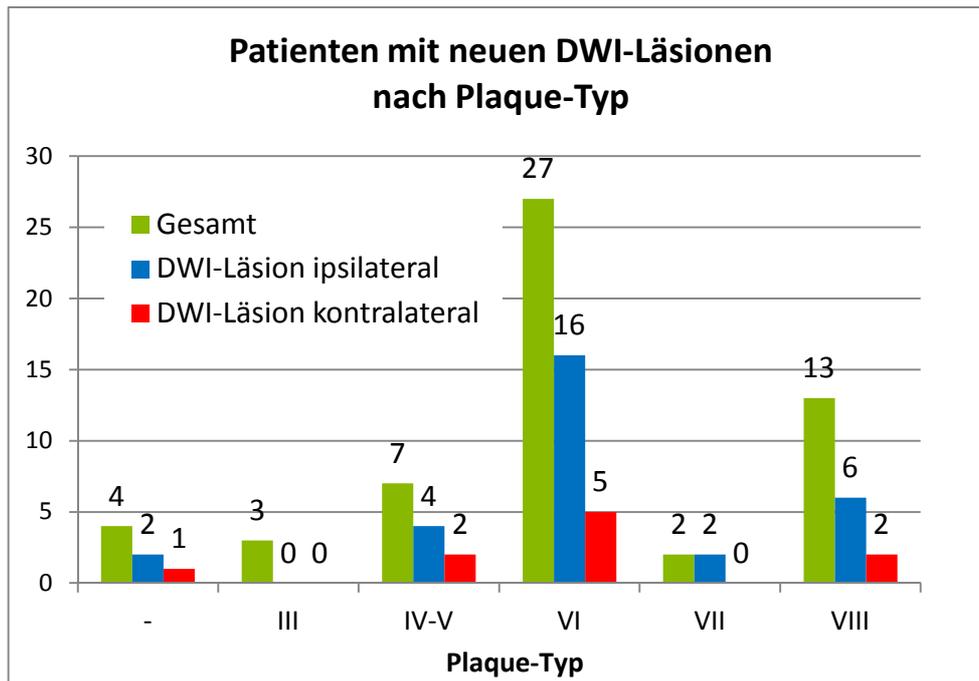
24 SYMPT.	III	-	-	+
25 SYMPT.	VI	4	2	+
26 SYMPT. Schlaganfall postinterventionell	VI	4	2	-
27 SYMPT.	VI	-	-	+
28 ASYMPT.	-	1	0	-
29 SYMPT.	VI	3	0	+
30 SYMPT.	IV-V	4	0	+
31 SYMPT.	-	-	-	-
32 ASYMPT. Tod	VI	-	-	+
33 SYMPT.	IV-V	1	0	-
34 SYMPT.	VI	1	0	-
35 SYMPT.	VI	4	1	+
36 SYMPT. kein Stent	VI	2	0	-
37 ASYMPT.	VI	-	-	-
38 ASYMPT.	VI	24	13	-
39 ASYMPT.	VI	-	-	-
40 SYMPT.	VI	2	0	+
41 SYMPT.	VI	-	-	+
42 SYMPT.	VIII	-	-	+
43 SYMPT.	VI	1	0	-
44 SYMPT.	VIII	3	0	-
45 SYMPT.	VI	-	-	-
46 SYMPT.	VIII	-	-	-
47 SYMPT.	-	-	-	+
48 SYMPT.	VI	4	4	+
49 SYMPT.	VIII	7	1	-

50 SYMPT. kein Stent	VI	-	-	-
51 SYMPT.	VII	2	0	+
52 SYMPT.	VIII	2	0	+
53 SYMPT.	VIII	2	0	-
54 SYMPT.	VI	-	-	+
55 ASYMPT.	VI	6	0	-
56 ASYMPT.	VI	2	0	-

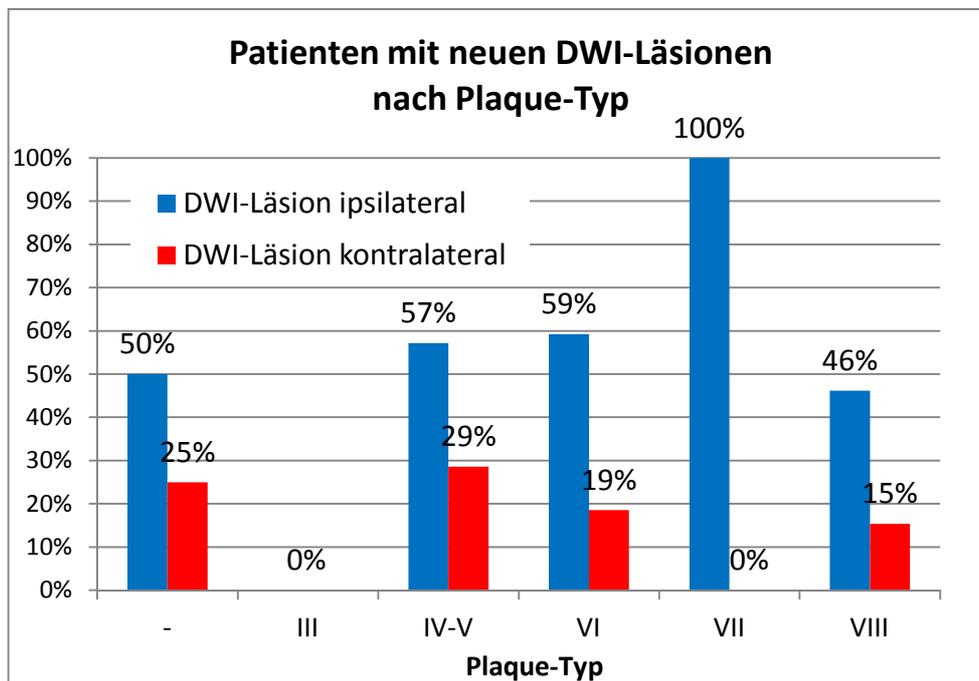
SYMPT.: Symptomatischer Patient ASYMPT.: Asymptomatischer Patient

Auswertung DWI-Läsionen nach Plaque-Typ

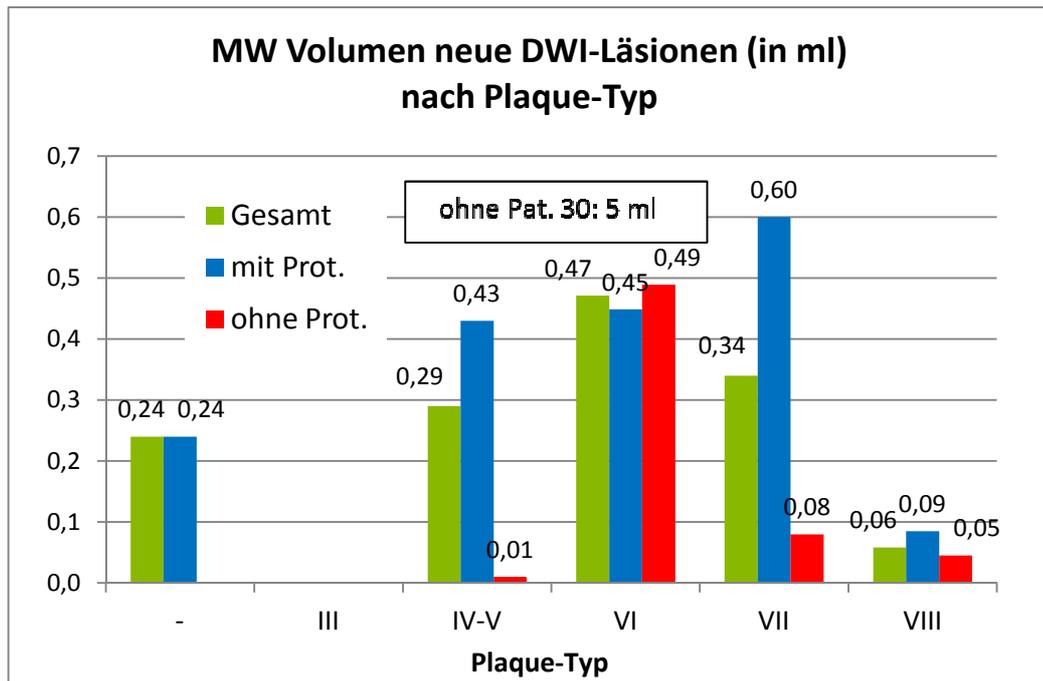
4 Patienten konnten keinem Plaque-Typ zugeordnet werden. 3 Patienten wurden Plaque-Typ III zugeordnet, diese hatten jedoch keine neuen Läsionen. Von den 7 Patienten mit Typ IV-V bekamen 4 Patienten (57%) neue ipsilaterale und 2 (29%) neue kontralaterale Läsionen. Von den 27 Patienten mit Typ VI bekamen 16 (59%) neue ipsilaterale und 5 (19%) neue kontralaterale Läsionen. Zwei von zwei Patienten mit Typ VII bekamen neue ipsilaterale Läsionen. Von den 13 Patienten mit Typ VIII bekamen 6 (46%) neue ipsilaterale und 2 (15%) neue kontralaterale Läsionen.



Diagr. 33 Anzahl der Patienten mit neuen ipsi- / kontralateralen Läsionen nach Plaque-Typ



Diagr. 34 Patienten mit neuen ipsi- / kontralateralen Läsionen nach Plaque-Typ in Prozent



Diagr. 35 Mittelwert des Volumens neuer DWI-Läsionen nach Plaque-Typ (in ml) mit und ohne Protektion, **ohne** den Ausreißer von 5ml

6 Diskussion

Aufgrund des frühen Abbrechens der Studie, betrug die Patientenzahl ein Viertel der ursprünglich geplanten Anzahl. Gründe dafür waren wie erwähnt das Einstellen der Produktion der Protektionssysteme des Herstellers GORE. Berechnet wurde ein Einschluss von 220 Patienten für die Studie, letztendlich blieb es bei nur 56. Dies hat das Endergebnis vermutlich beeinflusst, denn mit solch einer kleinen Patientenzahl konnten keine signifikanten Ergebnisse dargestellt werden. Es konnte weder mit einer statistischen Signifikanz nachgewiesen werden, dass das Stenting mit Protektion weniger DWI-Läsionen auf dem Post-Behandlungsscan hervorruft, noch eine Korrelation zwischen einer bestimmten Plaquemorphologie und zerebralen Ereignissen hergestellt werden.

6.1 Patientenkollektiv

6.1.1 Stenosegrad

Der Stenosegrad ist momentan das wichtigste Kriterium zur Entscheidung über die Therapie. In der S3-Leitlinie wird dies damit begründet, dass der Stenosegrad in den großen Studien über CEA versus konservative Therapie oft als einziges Einschlusskriterium herangezogen wurde.

Bei bislang asymptomatischen Carotisstenosen hat sich laut S3-Leitlinie gezeigt, dass je höher der Stenosegrad ist, desto höher ist das Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit.

Im Patientenkollektiv der Provenon-Studie hatten 35 von 56 Patienten mindestens einen Stenosegrad von 70% im Carotis Duplex (nach NASCET), darunter 12 mit einem höchstgradigen von mindestens 90%, was folglich richtigerweise gegen ein konservatives Vorgehen sprach. 17 Patienten hatten einen Stenosegrad unter 70%, davon waren jedoch 11 Patienten symptomatisch (6 Patienten hatten einen Schlaganfall in vorangegangenen 180 Tagen, 5 eine hemisphärische TIA) und 6 asymptomatisch. 2 der 17 Patienten mit Stenosegrad unter 70% wiesen auch eine kontralaterale Stenose auf, davon je einer symptomatisch und asymptomatisch. Dies bedeutet, dass 5 Patienten weder symptomatisch, noch eine kontralaterale Stenose noch einen Stenosegrad > 70% hatten.

Da das Carotis Duplex gut geeignet ist zum Screening, jedoch Fehlerquellen beinhaltet, wurde der Stenosegrad auch per MR-Angiografie ausgemessen. Hier wiesen lediglich 6 Patienten einen Stenosegrad < 70% auf, nur 2 davon waren asymptomatisch. Ein Großteil (29 Patienten) zeigte eine höchstgradige Stenose.

Die Einschlusskriterien für die Studie besagen, dass bei symptomatischen Patienten eine Stenose von mindestens 50% des Arterien durchmessers, bei asymptomatischen Patienten von 80% bestehen muss, und zwar durch Angiografie bestimmt.

In der S3-Leitlinie für Carotisstenose werden die verschiedenen Methoden der Diagnostik einer Carotisstenose gegeneinander abgewogen.

Vorteil des Carotis Duplex ist demnach, dass es weit verbreitet, harmlos für den Patienten und relativ günstig ist. Mögliche Fehlerquellen können durch den Patienten bedingt sein (korpulenter Hals, unbewegliche HWS, schlechte Compliance), durch den Untersucher (mangelnde Erfahrung, falsche Geräte-

einstellungen) oder die Methode (Unter-/Überschätzung des Stenoseausmaßes).

Die MRA als weitere nicht-invasive Methode ist weniger untersucherabhängig als das Duplex und im Gegensatz zur CT-Angiografie weniger anfällig für Artefakte durch Luft und Knochen. Nachteile sind jedoch Bewegungsartefakte und, dass das Ausmaß der Stenose überschätzt werden kann. Dies kann jedoch durch Kontrastmittelverstärkung verbessert werden. Weiterhin ist nicht überall eine MRA aufgrund mangelnder Verfügbarkeit durchführbar, sie ist relativ teuer und stößt bisweilen an die Grenze der Compliance mancher Patienten (z.B. Platzangst). Auch Patienten mit Herzschrittmachern waren ein Ausschlusskriterium für die Provenion-Studie.

6.1.2 Plaque-Echogenität

Am häufigsten hatten die Patienten eine gemischte Plaque-Echogenität im Carotis Duplex. 47,8% der Patienten mit gemischter, 64,3% mit echoreicher und 50% mit echoarmer Echogenität bekamen neue ipsilaterale DWI-Läsionen.

6 Patienten wiesen eine echoarme Plaque-Echogenität auf. Laut S3-Leitlinie weist sie ein 4,6-fach erhöhtes Risiko gegenüber einer echoreichen Echogenität auf, ein zerebrovaskuläres Ereignis zu entwickeln. Dies gilt für bisher asymptomatisch gebliebene Stenosen. Nur 1 der 6 Patienten mit echoarmer Plaque-Echogenität war asymptomatisch.

3 von 6 Patienten wiesen neue ipsi- und/oder kontralaterale Läsionen nach dem Stenting auf. Das Gesamtvolumen dieser Läsionen überstieg nur bei einem Patient mit 0,8ml den Gesamtdurchschnitt von 0,5ml. Bei diesem Pati-

enten (vorher schon symptomatisch mit einem Schlaganfall) trat postinterventionell ein weiterer Schlaganfall auf – der einzige in der gesamten Studie nach Stenting.

Um eine Korrelation zwischen der echoarmen Echogenität und dem Embolierisiko zu erkennen, war die Fallzahl – vor allem der echoarmen Patienten - in der Provenon-Studie zu niedrig

6.2 Adverse und Major Adverse Events im Studienverlauf

Ein Patient wies ein Leistenhämatom als Adverse Event auf. Dies entspricht 1,8% aller Patienten. Laut Leitlinie beträgt die Häufigkeit eines Leistenhämatoms normalerweise 3%.

In der gesamten Studie traten postinterventionell ein Schlaganfall und ein Todesfall als Major Adverse Event auf.

Die S3 – Leitlinie für Carotisstenose gibt an, dass das periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrisiko bei symptomatischen Patienten höher ist als bei asymptomatischen. Diese Einschätzung beruht auf der Metaanalyse vieler in den letzten Jahren stattgefundener Studien.

In der Provenon-Studie war einer der Patienten mit Major Adverse Event asymptomatisch, der andere symptomatisch.

In einem systematischen Review von Touzé von 2009 (206 CAS-Studien, 54.713 Patienten) wurde erkennbar, dass mit steigendem Alter (über 75 Jahre) und arterieller Hypertonie das Risiko für Schlaganfall oder Tod innerhalb 30 Tage ansteigt. Beide Patienten in der Provenon-Studie litten an einem behandelten Hypertonus. Mit 69 und 73 Jahren lagen sie auch über dem Altersdurchschnitt von 68,8 Jahren der Studie.

Auch scheint die primäre Symptomatik entscheidend zu sein. Demnach ist das Risiko nach einem stattgehabten Schlaganfall höher als bei einer vorherigen okulären Symptomatik. Der symptomatische Patient in der Provenon Studie hatte als primäre Symptomatik einen Schlaganfall (Touzé E, Trinquart L, Chattelier G, Mas JL (2009), Systematic Review of the perioperative risk of stroke or death after carotid angioplasty and stenting, Stroke).

6.3 Score und Verlauf

Zur genauen Erhebung neurologischer Symptome empfiehlt die S3-Leitlinie neben der European Stroke Scale auch die in Provenon verwendete NIH-Stroke Scale.

Vom Baseline NIHSS mit 9 Patienten mit einem Punktwert über 0 verbesserte sich der Follow-up NIHSS auf 5 Patienten. Außer bei Patient 34 (ohne Protektion) verbesserte sich bei allen Patienten der Follow-up NIHSS gegenüber dem Baseline-Ausgangswert. Demnach scheint das Stenting die zuvor bestehenden neurologischen Symptome zu verbessern.

Dabei wurden 4 Patienten mit proximaler Protektion gestentet und 5 ohne. Patient 36 konnte der Stent nicht eingesetzt werden.

4 der 5 Patienten, die einen NIHSS über 0 zurückbehielten, wurden ohne Protektion gestentet. Demgegenüber stehen 3 Patienten mit Protektion und 2 ohne, die im Verlauf ihren NIHSS auf 0 senken konnten.

Allerdings gab es auch 46 Patienten, die in ihrem NIHSS unauffällig geblieben sind - 23 davon ohne Protektion.

Aus diesen Zahlen kann man die Auswirkungen der Protektion auf den NIHSS nicht sicher abschätzen. Eine Fallzahlerhöhung wäre wünschenswert gewesen.

6.4 MRT-Auswertung

Invasive zerebrovaskuläre Eingriffe haben ein Risiko für neurologische Komplikationen. Viele Patienten mit neurologischen Defiziten zeigen DWI-Läsionen auf. Aber die wenigsten Patienten mit DWI-Läsionen haben überhaupt ein Defizit. Um möglichst frühzeitig keine stummen oder asymptomatischen Hirninfarkte zu übersehen hat sich das diffusionsgewichtete MRT (DWI) als sensitive Methode bewährt. DWI-Läsionen zeigen sich innerhalb von 24 Stunden, bleiben jedoch nur für 14 Tage sichtbar. Danach ist der Schaden in der T2-Sequenz sichtbar - wenn er groß genug war, denn die T2-Sequenz ist weniger sensitiv als die DWI.

Es zeigt akute Ischämien mit einer Sensitivität/Spezifität von 94%/97% und ist in der Feststellung von Schlaganfällen routinemäßig etabliert. Im DWI zeigt sich die Ischämie als hyperintenses - also helles - Gebiet gegenüber dem dunklen, gesunden Gewebe. Selbst kleine solcher hellen Gebiete sind also relativ einfach zu bestimmen (Bendszus M, Stoll G (2006), Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures, *Lancet Neurol* und Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L et al (2000), Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions, *Neuroradiology*).

Auch für die Plaquebildung ist das MRT geeignet. Schon 2006 zeigte eine Studie, dass die artherosklerotische Plaquezusammensetzung, die mit dem MRT ermittelt wurde, mit der histopathologisch bestimmten Zusammensetzung übereinstimmte (Clarke SE, Beletsky V, Hammond RR et al (2006), Validation of automatically classified magnetic resonance images for carotid plaque compositional analysis, *Stroke*).

MRT-Visit 3

In der MRT-Untersuchung nach dem Stenting wurden neu aufgetretene ipsi- und kontralaterale DWI-Läsionen nach Anzahl und Größe ausgewertet. DWI-Läsionen sind akute zerebrale Ischämien. Primäres Studienziel war es, die Rate dieser Läsionen beim Stenting mit und ohne proximale Protektion zu vergleichen.

Um eine Signifikanz zu bestätigen oder nicht bestätigen zu können, wurde ein p-Wert durch den Fisher Exact Test bestimmt.

Der linksseitige Test für die Anzahl an Patienten mit neuen ipsilateralen Läsionen ergab einen p-Wert von 0,36, d.h. die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Nullhypothese beträgt 36%. Entsprechend ist die Wahrscheinlichkeit für die Alternativhypothese 64%. Bei einem Signifikanzniveau von 95% kann man hier eher von einem Trend sprechen. Man kann nicht mit Sicherheit sagen, dass es mit Protektion weniger neue ipsilaterale Läsionen gibt als ohne Protektion.

Der linksseitige Test für die neuen kontralateralen Läsionen ergab einen p-Wert von 0,89, d.h. die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Nullhypothese beträgt 89%. Entsprechend ist die Wahrscheinlichkeit für die Alternativhypothese 11%. Es lässt sich also sagen, dass die Protektion keinen Einfluss auf die Zahl der kontralateralen neuen Läsionen hat.

Es wurden schon verschiedene Studien über das Carotisstenting mit einer zerebralen Protektion – jedoch distal, nicht wie bei Provenon proximal - durchgeführt, bei denen neue DWI-Läsionen gemessen wurden. Dabei rangieren die Zahlen über Patienten mit neuen Läsionen im Bereich zwischen 14,9% bis 73% aller Patienten der verschiedenen Studien. Diese Zahlen hat

ein Autor aus Serbien zusammengestellt und mit seiner eigenen Studie verglichen (Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P et al (2012), New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology, AJNR).

Damit steht Provenon mit 52,9% weit oben in der Anzahl der Patienten mit Protektion mit neuen DWI-Läsionen.

Beim Vergleich der Anzahl neuer ipsilateraler Läsionen zwischen Patienten mit und ohne Protektion – 36 vs. 69 - sieht man zwar auf den ersten Blick einen deutlichen Unterschied, eine Signifikanz konnte jedoch nicht festgestellt werden, da es in der Gruppe ohne Protektion einen Ausreißer gab, der für die restliche Gruppe nicht repräsentativ war und herausgenommen wurde. Auf 17 Patienten ohne Protektion kamen 69 neue Läsionen, das waren im Durchschnitt 4 pro Patient. Jedoch gab es einen Patienten (Nr. 38) mit allein 25 Läsionen, nimmt man diesen Ausreißer heraus, ergeben sich im Schnitt nur 2,8 Läsionen pro Patient. Mit Protektion waren es 13 Patienten mit 36 Läsionen, also wiederum 2,8 Läsionen pro Patient im Schnitt.

Verglichen mit anderen Studien, die im Bereich von 1,4 bis 2,8 durchschnittlichen neuen Läsionen pro Patient liegen, ist Provenon auch hier im oberen Bereich (Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P et al (2012), New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology, AJNR).

Die neuen ipsilateralen DWI-Läsionen wurden auch nach der Größe beurteilt und in mm angegeben. Dabei gab es die meisten Läsionen im Bereich zwischen >2mm und <6mm. In dieser Größenordnung hatten 17 Patienten insgesamt 57 neue Läsionen. Größere Läsionen über 15mm gab es kaum.

6.4.1 Durchschnittliches Gesamtvolumen (in ml) neu aufgetretener ipsilateraler DWI-Läsionen

Das durchschnittliche Volumen neuer ipsilateraler DWI-Läsionen war bei den Patienten mit Protektion ähnlich wie bei denen ohne Protektion, 0,30 vs. 0,38 – wenn man den Ausreißer von 5ml bei einem Patienten mit Protektion nicht mitrechnet. Es stellt sich also kein signifikanter Unterschied zwischen Protektion und keiner Protektion dar ($p=0,33$).

6.4.2 Morphologie und neu aufgetretene DWI-Läsionen

Sekundäres Studienziel war es den Einfluss der MRI-Morphologie der Plaques auf die Rate neuer DWI-Läsionen und auf die Rate von Schlaganfällen und Tod zu untersuchen.

Bei den verschiedenen Plaque-Typen sind nur die Typen VI (27 Patienten) und VIII (13 Patienten) mit einer nennenswerten Häufigkeit vorhanden. In beiden Gruppen haben etwa die Hälfte (59% und 46%) ipsilaterale und jeder 5. bis 6. (19% und 15%) kontralaterale Läsionen. Der Fisher-Exact-Test liefert einen p-Wert von 0,33 für die Frage, ob Typ VI mehr ipsilaterale DWI-Läsionen aufweist als Typ VIII. Dies ist allenfalls ein Trend, aber keine statistische Signifikanz.

Ein Anteil von 51,9% der Patienten mit Typ VI ist vergleichbar mit anderen Studien (Baroncini LAV, Filho AP, Ramos SG et al (2007), Histological composition and progression of carotid plaque, Thromb J).

Bezüglich der Protektion ist kein eindeutiger Trend erkennbar. Von den 16 Typ-VI-Patienten mit ipsilateraler Läsion waren 10 ohne Protektion und 6 mit Protektion, von den 6 Typ-VIII-Patienten mit ipsilateraler Läsion waren 3 mit und 3 ohne Protektion. Von den 5 Typ-VI-Patienten kontralateralen Läsionen waren 2 ohne und 3 mit Protektion, von den 2 Typ-VIII-Patienten war einer mit und einer ohne Protektion. Ein signifikanter Unterschied ist nicht erkennbar.

Der einzige postinterventionelle Schlaganfall und der Todesfall waren beides Patienten mit Plaque-Typ VI.

Bei den Läsionsvolumen ist auffällig, dass bei Typ VIII nur kleine Läsionen aufgetreten sind (Mittelwert 0,06 ml), während bei Typ VI einige größere Läsionen dabei sind (Mittelwert 0,47 ml). Jedoch sind auch hier die Fallzahlen zu gering um signifikante Unterschiede behaupten zu können.

In einer monozentrischen Studie an 66 hochgradig symptomatischen Patienten konnte gezeigt werden, dass Plaquehämorrhagien im MRT - welche als instabile Plaques gelten - ein 4,8-fach erhöhtes Risiko für eine Rezidivischämie nach CEA bergen (Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J et al (2007), Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis, Stroke). Plaquehämorrhagien entsprechen Typ VI nach der modifizierten AHA-Klassifikation. Diesem Typ waren in Provenon etwas mehr als die Hälfte der Patienten zuzuordnen. In der oben genannten Studie wurden die Patienten zwar nur mit CEA behandelt, jedoch zeigt sich auch in Provenon ein etwas erhöhter Anteil an Ischämien bei symptomatischen Patienten mit Typ VI. Bei Typ VI gab es 16 Patienten, die symptomatisch waren. Davon bekamen 11 (69%) Patienten Läsionen, 5

keine. Bei den 11 asymptomatischen Patienten bekamen jedoch nur 5 (45%) Patienten Läsionen und 6 keine.

Eine erstmalige Untersuchung zum Zusammenhang von Plaquemorphologie und zerebrovaskulären Ereignissen wurde 2006 von Takaya et al. erstellt. Eingeschlossen wurden asymptomatische Patienten mit 50-70%-igen Stenosen. Es wurde festgestellt, dass vulnerable Plaques – also Plaques mit verdünnter oder rupturierter fibröser Kappe, Plaquehämorrhagie, einem nekrotischen Kern/Lipidkern und vergrößerte Wanddicke – vermehrt zu Ereignissen führten als Plaques, die diese Eigenschaften im MRT nicht aufwiesen (Takaya N, Yuan C, Chu B et al (2006), Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI - initial results, Stroke). Dies konnte in Provenon statistisch nicht signifikant festgestellt werden, eher ein Trend, der den oben genannten Studienergebnissen zustimmen könnte.

6.5 Konservative Therapie: Muss es immer invasiv sein? – Best-medical-treatment

Neben den viel diskutierten invasiven Maßnahmen CEA oder CAS, kann in einigen Fällen die Carotisstenose auch konservativ behandelt werden.

Die S3-Leitlinie gibt Empfehlungen bei welchen Patienten dies zu erfolgen hat. Demnach profitieren Patienten mit asymptomatischer Stenose < 60%

und symptomatischer Stenose < 50% mehr von einer konservativen Therapie als von einer Operation. Auch bei einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und asymptomatischer Stenose profitieren sie weder von der CEA noch vom CAS.

An erster Stelle jeglicher Therapie steht für den Patienten jedoch auch die Verbesserung seines kardiovaskulären Risikoprofils. Diese Vorgehensweise nennt man „Best-medical-treatment“. Dazu gehören unter anderem Nikotinkarenz, die tägliche Gabe von 100mg ASS, Senkung der Lipidwerte (durch Gabe von Statinen, die nebenbei noch den Effekt der Plaquestabilisierung haben sollen), sowie Blutdruck- und Blutzuckereinstellung durch Medikamente, wobei einem gut eingestellten Blutdruck bei arterieller Hypertonie der größte Stellenwert zukommt. Dabei sollte der systolische Wert < 140mmHg (<130mmHg bei Diabetes) betragen. Außerdem sollte bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion angestrebt werden und die körperliche Betätigung gesteigert werden (Marek Jaus J (2012), Best-medical-treatment – eine Alternative zur Operation, InFo Neurologie und Psychiatrie).

Eine Studie von 2011 konnte schon Hinweise auf die Wirkung des Best-medical-treatment liefern. Die Sammpris-Studie – „Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis“ – schloss Patienten mit symptomatischer intrakranieller Stenose ein. Dabei konnte das Stenting gegenüber einer alleinigen medikamentösen Behandlung mit Lebensstilveränderung keinen Vorteil zeigen (Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al (2011), Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis, N Engl J Med).

6.6 CAS vs. CEA

CAS

Der größte Vorteil des minimal invasiven CAS ist die umgangene Operation und die damit immer verbundenen Risiken, wie z.B. eine Nervenschädigung oder Wundinfektion im Halsbereich.

Das Gefäß an sich wird auch geschont und die Perfusion wird im Vergleich zur CEA nicht so lange unterbunden. Außerdem kann man Gefäßabschnitte erreichen, wie es bei der OP nie möglich wäre, z.B. in der Nähe der Schädelbasis.

Aus kosmetischer Sicht gesehen hat man den Schnitt an einer weniger offensichtlichen Stelle wie am Hals, nämlich in der Leiste.

Es hat auch ökonomische Vorteile, denn der Patient benötigt keine Vollnarkose, er kann schneller entlassen werden, was auch ein personeller Kostenfaktor ist.

Nachteil dieser Methode ist aber, dass der Plaque im Gefäß vor Ort bleibt und nicht wie bei der Operation herausgeschält werden kann (Bieber K (2002), Die verengte Halsschlagader – Carotisstenose als Schlaganfallrisiko).

Durch die röntgenologischen Kontrollen gibt es zudem eine gewisse Strahlenbelastung und das hierfür nötige Kontrastmittel kann eine Nierenschädigung hervorrufen.

Aufgrund der unter den Kontraindikationen genannten Beispiele ist ein CAS nicht immer möglich, sei es nun durch die Anatomie oder Beschaffenheit oder Lage der Plaque bedingt.

Das Risiko einer Rezidivstenose ist gering und liegt ca. im Bereich von 6% innerhalb von 2 Jahren, was neueste Veröffentlichungen von 2012 über die CREST-Studie beweisen. CAS und CEA sind somit im Risiko vergleichbar

und keines der beiden Verfahren scheint bisher in diesem Punkt überlegen zu sein. Bleibt abzuwarten, was das Langzeit-Follow-up dieser Studie noch für Ergebnisse liefern wird (Jeffrey, S (2012), Restenosis similar with carotid stenting or surgery: CREST. Medscape).

Laut S3-Leitlinie der AWMF ist das CAS jedoch mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert als die CEA. Auch älteren Patienten über 75 Jahren wird eher zu einer Operation geraten, da man vermutet, dass es hier verstärkt zu Embolien durch Mobilisierung von Plaqueteilchen während des Katheterisierens kommen könnte.

Die S3-Leitlinie gibt für das CAS mehrere Indikationen vor. Jedoch kann man momentan mit den derzeit bekannten Studienergebnissen und fehlenden Langzeitdaten noch nicht genau abschätzen wie sich das CAS gegenüber der CEA bei symptomatischen Stenosen verhält.

Bei symptomatischen Patienten mit hohem OP-Risiko und in Zentren mit einer Schlaganfallrate/Letalität $< 6\%$ sollte das CAS als Alternative zur CEA in Betracht gezogen werden.

Die Leitlinie empfiehlt in folgenden Situationen das CAS der CEA vorzuziehen:

- Restenosen nach CEA
- radiogene Stenosen
- hochzervikale Stenosen
- Tandemstenosen mit höhergradiger intrakranieller Stenose
- Tandemstenosen mit höhergradiger intrathorakaler Stenose
- kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens

Bei der Entscheidung CAS oder CEA sollte der Patient über beide Methoden genau aufgeklärt sein und auch seine Präferenzen berücksichtigt werden.

Bei asymptomatischen Patienten gibt die Leitlinie vor, nur dann ein CAS durchzuführen, wenn das behandelnde Zentrum eine Komplikationsrate von unter 3% aufweist und die Bedingungen für eine CEA erschwert sind.

CEA

Das perioperative Risiko für Schlaganfall/Tod liegt bei der CEA für asymptomatische Patienten bei 2-3%, bei symptomatischen bei 3-5%.

Im Gegensatz zur CAS hat man hier auch noch das Risiko einer Nervenverletzung. Das Risiko liegt zwar unter ein Prozent, ist aber im Falle einer Verletzung z.B. des N. recurrens oder N. vagus sehr unangenehm und einschränkend. Heiserkeit ist die Folge.

Das Risiko eine Rezidivstenose zu bekommen liegt im Bereich von 5-10% innerhalb von 5 Jahren.

Die Indikation zur CEA ist in der S3-Leitlinie für asymptomatische Patienten wie folgt beschrieben:

Bei asymptomatischen Patienten mit 60-99%igen Stenosen sollte eine CEA in Betracht gezogen werden. Jedoch sollte das durchführende Zentrum eine Komplikationsrate unter 3% aufweisen. Vor allem Männer und Patienten mit mindestens 5 Jahren Lebenserwartung profitieren von der Behandlung ihrer asymptomatischen Carotisstenose.

Einen deutlichen Vorteil bietet die CEA bei Patienten mit einem Lebensalter > 70, langen Läsionen (> 15mm), präokklusiven Stenosen oder lipidreichen Plaques, die zervikal gut erreichbar liegen.

Für symptomatische Patienten gilt, dass bei normalem OP-Risiko die CEA die Methode der Wahl ist. Es sollte bei Stenosen unter 50% keine Operation durchgeführt werden, erst ab 50-69% sollte sie erwogen werden. Vor allem Männer mit kürzlich stattgehabten Symptomen profitieren.

Auch bei einer 70-99%igen Stenose nach TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall wird zur CEA geraten.

In der S3-Leitlinie für Carotisstenose wird klar Stellung bezogen zu den anhaltenden Kontroversen über CAS. Die schnelle Entwicklung und Einführung des CAS in den klinischen Alltag ohne lange Erfahrung ist der seit langem mit festen Standards etablierten CEA nicht überlegen.

Risikofaktor für Komplikationen bei CAS sehen sie beim Alter des Patienten und somit einer generalisierten Atherosklerose. Es wird über Veränderungen bei zukünftigen CAS-Behandlungen diskutiert. Es wird vorgeschlagen, dass es eine verpflichtende Qualitätssicherung in allen CAS-Zentren geben soll. Zudem solle man sich auf einige wenige Techniken/Materialien beschränken und eine strengere Indikationsstellung vornehmen. Es soll weiterhin Studien geben, die die CAS-Entwicklung begleiten und Standards wie in der Carotischirurgie sichern sollen.

CAS vs. CEA – neueste Ergebnisse und Ausblick

Eine neue Metaanalyse aus 2015 hat CAS vs. CEA hinsichtlich postprozeduraler DWI-Läsionen verglichen. Untersucht wurden dabei 20 Studien mit 989 CAS- und 1115 CEA-Prozeduren. Das Auftreten von neuen DWI-Läsionen war nach CAS signifikant höher als nach CEA (40,3% vs. 12,2%). Auch periprozeduraler Schlaganfall oder TIA waren in der CAS-Gruppe signifikant

höher. Der Unterschied zwischen CEA und CAS wurde etwas abgemildert, indem bei allen CEA-Prozeduren ein Shunt verwendet wurde oder wenn bei CAS immer „closed-cell“ Stents verwendet wurden. Nicht in allen Studien wurde konsequent eine Protektion bei CAS durchgeführt. Dies könnte die Inzidenz neuer Läsionen reduzieren. Eine Differenzierung zwischen proximaler und distaler Protektion war in der Metaanalyse nicht möglich. Auch muss erwähnt werden, dass diese Studien primär nicht zum Vergleich aller Vorkommnisse bei CAS und CEA angelegt wurden. Dabei wurden bei CEA nicht alle Komplikationen, z.B. Myokardinfarkt, mitgerechnet. Auch war das Patientenkollektiv nicht vergleichbar in all den Studien, es wurden symptomatische und asymptomatische Patienten verglichen, was problematisch ist.

Eine generelle Frage ist auch, welche Auswirkungen DWI-Läsionen überhaupt haben. Schlaganfall oder TIA nach der Intervention kamen deutlich seltener vor als es insgesamt DWI-Läsionen gab. Die Langzeitfolgen dieser Läsionen werden noch zu diskutieren sein und es wird noch viele weitere Studien brauchen um darauf eine Antwort zu finden (Gargiulo G, Sannino A, Stabile E et al (2015), New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: an updated meta-analysis, PLoS One).

Neueste Langzeitergebnisse der ICSS-Studie werfen wiederum etwas positiveres Licht auf das CAS. In 50 Zentren weltweit wurden symptomatische Patienten CAS oder CEA unterzogen. Primärer Endpunkt war tödlicher oder behindernder Schlaganfall. Beim CAS wurde vorrangig Filterprotektion benutzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Rate bei CAS und CEA ähnlich war (Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al (2015), Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic

carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial, Lancet).

Trotz allem sind diverse Vorteile des CAS nicht von der Hand zu weisen und für einen Teil des Patientenguts, z.B. bei Inoperabilität, entscheidend. Wichtig ist, dass die Behandlung von einem erfahrenen Interventionalisten durchgeführt wird.

Eine individuelle Therapieentscheidung, die das Alter, die Anatomie und den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt, ist empfehlenswert.

Größere Studien über zerebrale Protektionssysteme und weitere technische Entwicklung sollten in Zukunft die Wissenschaft beschäftigen.

6.7 Proximale vs. distale Protektion

Neue Untersuchungen ergaben, dass beide Arten der Protektion nahezu gleichwertig sind.

Es wurden 10 246 Patienten aus einem Datenregister untersucht, die elektive CAS-Prozeduren mit Protektion zwischen 2009 und 2013 erhielten.

Etwa jeweils die Hälfte wurde mit distaler und proximaler Protektion behandelt. Die Schlaganfall- und Todesrate war bei proximaler Protektion niedrig, bei distaler Protektion zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Giri J, Parikh SA, Kennedy K et al (2015), Proximal versus distal embolic protection for carotid artery stenting: a national cardiovascular data registry analysis, Cardiovascular Interventions).

Eine Studie von Gul et al untersuchte den periprozeduralen und 1-Jahres-Vergleich der proximalen mit der distalen Protektion. 90 Patienten wurden zwischen 2012 und 2013 eingeschlossen. Ein signifikanter Unterschied be-

zätzlich der Major adverse oder Averse events zwischen der distalen und der proximalen Protektion wurde dabei weder während des CAS noch nach einem Jahr gesehen. Lediglich die klinisch inapparenten zerebralen Embolisationen scheinen durch die proximale Protektion herabgesetzt werden zu können (Gul ZB, Akkaya E, Vuruskan E et al (2015), Comparison of periprocedural and long term outcomes of proximal versus distal cerebral protection method during carotid artery stenting, Vasa).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Lee et al. aus Korea, deren Studie von 2011 bis 2015 lief und 58 Patienten einschloss. Alle Patienten bekamen – wie auch in der Provenon-Studie- nach der CAS ein difussionsgewichtetes MRT um neue Ischämien zu detektieren.

Dabei zeigten sich bei der proximalen Protektion gute Ergebnisse, die zerebralen Embolisationen schienen auch hier weniger als bei der distalen Protektion vorzukommen (Lee JH, Sohn HE, Chung SY et al (2015), Clinical Analysis Comparing Efficacy between a Distal Filter Protection Device and Proximal Balloon Occlusion Device during Carotid Artery Stenting, JKNS).

Deutlich Stellung für die proximale Protektion beziehen Gargiulo et al in ihrer Metaanalyse von 2015, bei der die proximale Ballonokklusion mit den distalen Filtersystemen verglichen wurde. Sie glauben, dass nach der aktuellen Datenlage die proximale Protektion einen besseren zerebralen Embolieschutz bietet als der Filter. Weitere Studien sollen das bestätigen (Gargiulo G, Stabile E, Sannino A et al (2015), Embolic protection devices during carotid artery stenting: Is there a difference between proximal occlusion and distal filter? International Journal of Cardiology).

6.8 Protektionssysteme – ja oder nein?

Seit Einführung der Protektionssysteme gibt es kontroverse Diskussionen darüber. Leisten sie wirklich das, was sie versprechen? Die Provenon-Studie beantwortete diese Frage mit Nein. Ein Vorteil durch Protektion konnte nicht erwiesen werden.

Aber eine einzelne Studie kann diese Frage nicht alleine beantworten, vielmehr ist es ein „Puzzleteil“ im großen Ganzen.

Trotz fehlender evidenzbasierter Erkenntnisse machte man Protektionssysteme in der CREST- und EVA3S-Studie zur Pflicht. In der EVA3S-Studie verwendete man anfangs keine Protektion. Komplikationen wurden darauf zurückgeführt und die Verwendung wurde obligat.

Wie sieht die Studienlage dazu im Moment aus?

Es gab Studien, bei denen mittels transkraniellem Doppler mikroembolische Signale während des Stentings sichtbar gemacht werden konnten. Dabei konnte bewiesen werden, dass Protektionssysteme Läsionen nicht verhindern, aber reduzieren. Während der Zeit beim Stenting ohne Protektion (z.B. bei der Vor- und Nachdilatation) konnte ein deutlicher Anstieg der mikroembolischen Signale (MES) festgestellt werden (Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ et al (2001), Effects of the distal-ballon protection system on microembolization during carotid stenting, Circulation).

Auf der anderen Seite gab es auch Studien, die belegen, dass die Stentangioplastie mit Protektion mit einer signifikant höheren Rate an DWI-Läsionen einherging. Barbato et al führte eine randomisierte Studie an 36 Patienten durch und stellte neue DWI-Läsionen bei 72% der Patienten mit Protektion und bei 44% ohne Protektion fest ($p=0,09$) (Barbato JE, Dillavou

E, Horowitz MB et al (2008), A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection, J Vasc Surg und Kühn AL, Grunwald IQ (2011), Mach`s mit oder doch ohne? Das Dilemma mit der Protektion, Der Radiologe).

Eine Subgruppenanalyse der Space-Studie von Jansen et al – bereits weiter vorne beim Stentdesign erwähnt – kam auch zu dem Schluss, dass Protektion schlechtere Ergebnisse erbrachte als keine Protektion. Dabei wurde beim Stenting mit distalen Filter- oder Ballonprotektionssystemen gearbeitet. Die Verwendung war jedoch nur optional, da das Hauptziel der Studie nicht der Vergleich des Stenting mit und ohne Protektionssystem war. Infolgedessen fand auch keine Randomisierung statt, sondern wurde dem Interventionalisten überlassen ob er ein Protektionssystem verwendete.

Bei 7,3 % der Patienten ohne Protektion und 8,1 % mit Protektion wurden Events (Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen) verzeichnet.

Ein Grund für den Unterschied wird in der bei der Protektion häufig durchgeführten Prädilatation mit Verursachung von Mikroembolisationen gesehen, die zudem auch bei Entfernung des Protektionssystems entstehen können.

Jansen et al stellten zudem die Hypothese auf, dass auch das Stentdesign einen hohen Einfluss auf die Eventrate habe, mehr als ein zerebrales Protektionssystem. Wie in der Einleitung schon erwähnt, war das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse von der Space-Studie, dass die Closed-Cell-Stents besser abschnitten. Nun scheint es laut Jansen so zu sein, dass die Protektion für Patienten mit einem Closed-Cell-Stent keinen weiteren Nutzen bringen, für Patienten mit einem Open-Cell-Stent könnte es hingegen die Embolierate senken (Jansen O, Fiehler J, Hartmann M et al (2009), Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial, Stroke).

Im Moment ist es noch schwierig zu sagen, ob ein Protektionssystem und welches und bei wem es verwendet werden soll. Das System der Protektion sofort zu verwerfen, wäre falsch. Betrachtet man die bisherige Studienlage, finden sich sowohl Daten, die für und gegen eine Protektion sprechen. Ist es letztendlich eine Glaubenssache, ob man ein Protektionssystem verwendet? Dies ist eine Entscheidung, die weitreichende Konsequenzen für Patienten und ökonomische Belange hat.

Meiner Meinung nach braucht es mehr randomisierte Studien, mit einer strengen und homogenen – also möglichst vergleichbaren - Patientenauswahl. Bisher gab es zu wenige Studien mit symptomatischen Patienten.

Auch sollten mehr Studien mit proximaler Protektion – bisherige Studien beschäftigten sich meist mit distaler Protektion - durchgeführt werden mit einem möglichst großen Patientenkollektiv.

7 Anhang

Abb. 11 Modifizierte AHA-Klassifikation

TABLE 1. Conventional and Modified AHA Classification of Atherosclerotic Plaque

Conventional AHA Classification	Modified AHA Classification for MRI
Type I: initial lesion with foam cells	Type I–II: near-normal wall thickness, no calcification
Type II: fatty streak with multiple foam cell layers	
Type III: preatheroma with extracellular lipid pools	Type III: diffuse intimal thickening or small eccentric plaque with no calcification
Type IV: atheroma with a confluent extracellular lipid core	Type IV–V: plaque with a lipid or necrotic core surrounded by fibrous tissue with possible calcification
Type V: fibroatheroma	
Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus	Type VI: complex plaque with possible surface defect, hemorrhage, or thrombus
Type VII: calcified plaque	Type VII: calcified plaque
Type VIII: fibrotic plaque without lipid core	Type VIII: fibrotic plaque without lipid core and with possible small calcifications

Aus dem Clinical trial protocol S.23

Neurologisches Assessment – NIHSS

(National Institute of Health Stroke Scale)

Auf folgender Seite ist das Formular aus dem CRF abgebildet, das die Fragen des NIH-Stroke Scale beinhaltet. Es wurde in der Baseline-, Visit- und Follow-up-Phase zur raschen Erfassung neurologischer Defizite durch den Prüfarzt ausgefüllt.

Eine Erklärung zu den Punkten 1-11:

1a

Bewusstseinslage: 0-3 Punkte zu vergeben (0 = wach, 1 = benommen, 2 = stuporös, 3 = Koma)

1b

Orientierung: 0-2, Patient wurde nach dem Alter und dem Monat gefragt (0 = beide Fragen richtig, 1 = eine richtig, 2 = keine richtig)

1c

Befolgen von Aufforderungen: 0-2, Patient wurde aufgefordert hintereinander die Augen und Hände zu öffnen und zu schließen (0 = beides richtig, 1 = nur eine Aufgabe richtig, 3 = keine Aufgabe)

2

Blickbewegungen: 0-2 (0 = normal, 1 = partielle Blickparese, 2 = forcierte Blickdeviation oder komplette Parese)

3

Gesichtsfeld: 0-3 (0 = keine Einschränkung, 1 = partielle Hemianopsie, 2 =

komplette Hemianopsie, 3 = bilaterale Hemianopsie (Blindheit))

4

Facialisparese: 0-3, Patient sollte Zähne zeigen, Augenbrauen hochziehen und Augen schließen (0 = normale symmetrische Bewegungen, 1 = geringe Parese, 2 = partielle Parese, 3 = vollständige Parese)

5

Motorik Arm links und rechts: 0-4 (0 = kein Absinken des Armes über 10 sec, 1 = Absinken, 2 = nur Anheben gegen Schwerkraft, 3 = kein Anheben möglich, 4 = keine Bewegung)

6

Motorik Bein links und rechts: 0-4 (vgl. Punkt 5)

7

Extremitätenataxie: 0-2, Finger-Nase-Versuch, Knie-Hacke-Versuch (0 = fehlend, 1 = an einer Extremität, 2 = an beiden)

8

Sensibilität: 0-2 (0 = normal, 1 = leichter bis mittlerer Sensibilitätsverlust, 2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust)

9

Sprache: 0-3 (0 = keine Aphasie, 1 = leichte bis mittelschwere Aphasie, 2 = schwere Aphasie, 3 = stumm, globale Aphasie)

Aphasie = Sprachstörung durch Störung der Sprachproduktion und des Sprachverständnis im ZNS

10

Dysarthrie (Störung der Sprachmotorik): 0-2 (0 = normal, 1 = leicht bis mittelschwer, 2 = schwer)

11

Neglect: 0-2 (0 = keine Abnormalität, 1 = visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit, 2 = schwere halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität)

Neglect: Störung der Aufmerksamkeit, Patient nimmt eine Hälfte seines Körpers oder der Umgebung nicht wahr

(Bayrische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, Arbeitsgemeinschaft Deutscher (2012), Projekthandbuch Qualitätssicherung Schlaganfall Bayern)

		PROVENON Baseline (Tag -7 – Tag -1)	Patienten-Nr		
Neurologisches Assessment – NIHSS					
Erhebungsdatum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> Tag Monat Jahr </small>					
Neurologischer Befund					
1a Bewußtseinslage	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	
1b Orientierung	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
1c Befolgen von Aufforderungen	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
2 Blickbewegung	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
3 Gesichtsfeld	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	
4 Facialisparese	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	
5 Motorik Arm links	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Motorik Arm rechts	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6 Motorik Bein links	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Motorik Bein rechts	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7 Extremitätenataxie	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
8 Sensibilität	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
9 Sprache	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	
10 Dysarthrie	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
11 Neglect	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>		
12 Schluckstörung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein				
MRT					
Bitte MRT durchführen und zur Beurteilung das MRT-Bild zusammen mit der CRF-Seite 24 an den zuständigen Neuroradiologen weiterleiten.					

2011 0512_Provenon_CRF_100

Abb. 12 NIHSS Bogen aus dem CRF (Case report form) der Provenonstudie

Visit	Screening	Baseline (Visit 1)	Proce- dure (Visit 2)	Visit 3	Follow- Up Visit (Visit 4)*
	Day -30 to Day -1	Day -7 to Day -1	Day 0	Day 1 to Day 3	Day 20 to Day 40
Inclusion/Exclusion criteria	✓				
Informed consent	✓				
Demographics	✓				
Medical history	✓				
Physical examination	✓			✓	✓
Concomitant medica- tions		✓		✓	✓
Adverse events			✓	✓	✓
Laboratory Evaluations	✓	✓		✓	
Neurological Assess- ment - NIHSS		✓		✓	✓
MRI Brain Imaging with DWI		✓		✓	
Antiplatelet therapy		✓			
Catheter Angiography			✓		
Carotid Artery Stenting			✓		
Neuro monitoring – awareness level			✓		
Anticoagulation thera- py			✓		

Erstellt vom IZKS Mainz, Untersuchungszeitplan aus dem Clinical trial proto-
col S. 5 (Tab. 12)

8 Literaturverzeichnis

Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ et al (2001), Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation* 104: 1999-2002

Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J et al (2007), Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 38: 1633-1635

Arning C, Widder B, von Reutern GM et al (2010), Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med* 31: 251-257

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) (2012), S3-Leitlinie Carotisstenose, AWMF-Register Nr. 004/028

Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB et al (2008), A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg* 47: 760–765

Barnett HJM, Peerless SJ, Fox AJ et al (1991a), North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Methods, Patient Characteristics and Progress. *Stroke* 22: 711-720

Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB et al (1991b), Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 325: 445-453

Bayrische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, Arbeitsgemeinschaft Deutscher (2012), Projekthandbuch Qualitätssicherung Schlaganfall Bayern 22-29,

http://www.baq-bayern.de/downloads/files/2012_Projekthandbuch_BAQ.pdf

Baroncini LAV, Filho AP, Ramos SG et al (2007), Histological composition and progression of carotid plaque. *Thromb J* 5: 4-10

Bendszus M, Stoll G (2006), Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 5: 364-372

Bieber K (2002) Leiter Gefäßchirurgie Bergisch Gladbach, Die verengte Halsschlagader – Carotisstenose als Schlaganfallrisiko,

http://www.evk.de/fileadmin/user_upload/KHBG/Gefaesschirurgie/Dokumente/halsschlagader.pdf

Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al (2015), Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 385: 529-538

Brott TG, Hobson RW, Howard W et al (2012), Stenting versus Endarterectomy for Treatment for Carotid-Artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al (2011), Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365: 993-1003

Clarke SE, Beletsky V, Hammond RR et al (2006), Validation of automatically classified magnetic resonance images for carotid plaque compositional analysis. *Stroke* 37: 93-97

Eckstein HH, Heider P, Wolf O (2004), Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau. *Dtsch Arztebl* 41: 50, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/43721>

Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al (2008), Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 893–902

Gargiulo G, Stabile E, Sannino A et al (2015), Embolic protection devices during carotid artery stenting: Is there a difference between proximal occlusion and distal filter? *International Journal of Cardiology* 187: 592-3

Gargiulo G, Sannino A, Stabile E et al (2015), New Cerebral Lesions at Magnetic Resonance Imaging after Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*: 10, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446340/>

Giri J, Parikh SA, Kennedy K et al (2015), Proximal versus distal embolic protection for carotid artery stenting: a national cardiovascular data registry analysis. *Cardiovascular Interventions* 8: 609-615

GORE and Associates, Inc., Arizona/USA (2009), Instructions for use: 93-104, <http://www.goremedical.com/resources/dam/assets/AM0163-ML2.pdf>

Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C et al (2004), Proximale Protektions-systeme beim Karotisstent. *Der Radiologe* 44: 998-1003

Grunwald IQ, Papanagiotou P, Roth C et al (2008), Behandlug der arteriosklerotischen Erkrankung der A. carotis, Der Karotisstent. *Der Radiologe* 48: 666-672

Guay J, Ochroch EA (2012), Carotid endarterectomy plus medical therapy or medical therapy alone for carotid artery stenosis in symptomatic or asymptomatic patients: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 5: 835-44

Gul ZB, Akkaya E, Vuruskan E et al (2015), Comparison of periprocedural and long term outcomes of proximal versus distal cerebral protection method during carotid artery stenting. *Vasa* 44: 297-304

IZKS Interdisziplinäres Zentrum, Klinische Studien Mainz (2011): PROximal Protection VERSus NON-Protection in Carotid Artery Stenting: 8-10

Jansen O, Fiehler J, Hartmann M et al (2009), Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 40: 841-6

Jeffrey, S (2012), Restenosis similar with carotid stenting or surgery: CREST. *Medscape*, http://www.medscape.com/viewarticle/791137#vp_2

Kiechl S, Willeit J, Rungger G et al (1994), Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *Neuroepidemiology* 13: 314–317

Koennecke HC, Nolte C, Prävention ischämischer Schlaganfälle - Gefäße, Stenting versus Operation in der Behandlung von Carotisstenosen. Deutsche Schlaganfallgesellschaft, <http://www.dsg-info.de/studien/praevention-ischaeemischer-schlaganfaelle-gefaesse/crest.html>

Kühn AL, Grunwald IQ (2011), Mach`s mit oder doch ohne? Das Dilemma mit der Protektion. *Der Radiologe* 51: 829-830

Lammer J, Fraedrich G (2006), Kommentare zur SPACE-Studie. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 3, Krause und Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft: 29-31, <http://www.kup.at/kup/pdf/6014.pdf>

Largiadèr F, Saeger HD, Keel MJB (2012), Checkliste Chirurgie, 10. Auflage, Thieme Verlag: 551

Lee JH, Sohn HE, Chung SY et al (2015), Clinical Analysis Comparing Efficacy between a Distal Filter Protection Device and Proximal Balloon Occlusion Device during Carotid Artery Stenting. *JKNS* 58: 316-20

Lovblad KO, Pluschke W, Remonda L et al (2000), Diffusion-weighted MRI for monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology* 42: 134-138

Marek Jauss J (2012), Best-medical-treatment – eine Alternative zur Operation. *InFo Neurologie und Psychiatrie* 14: 52-61

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al (2006), Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 355: 1660-1671

Mathias K, Jäger H, Sahl H et al (1999), Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Der Radiologe* 39: 125-134,

Müller-Hülsbeck S (2002), Zerebrale Protektionssysteme für die Behandlung der Karotisstenose – eine Standortbestimmung. *Fortschr Röntgenstr* 174: 945-954

Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A (2009), Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *Journal of Vascular Surgery* 50: 206–213

Reith W, Struffert T, Dorenbeck U et al (2004), Technik und Vorgehensweise beim Karotisstenting. *Der Radiologe* 44: 985–990

Nikas D, Reith W, Schmidt A et al (2012), Prospective, Multicenter European Study of the GORE Flow Reversal System for Providing Neuroprotection During Carotid Artery Stenting. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 80: 1060–1068

Reith W (2011), Case Report Form der Provenonstudie am Universitätsklinikum Homburg, Abteilung Neuroradiologie

Reith W (2011), Clinical Trial Protocol: Proximal Protection Versus Non-Protection in Carotid Artery Stenting (Provenon Study). A randomized pro-

spective study. Clinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Saarland University Hospital

Reith W (2013), Extrakranielle Karotisstenose, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Der Radiologe 53: 545-560

Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H et al (2006), 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotis endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 368: 1239-1247

Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B et al (2008), Does Carotid Stent Cell Design Matter? Stroke 39: 905-909

Schmidt KI, Papanagiotou P, Zimmer A et al (2010), Karotisstenose, aktueller Stand der Therapie. Der Radiologe 50: 614-622

Siewert JR, Brauer, RB (2010), Basiswissen Chirurgie, 2. Auflage. Springer Verlag, 198f

Schofer J, Schlüter M, Tübler T et al (2003), Zerebrale Protektionssystem bei der Stentversorgung von Karotisstenosen. Dtsch Arztebl 39: 2504-2512, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/38600/Zerebrale-Protektionssysteme-bei-der-Stentversorgung-von-Karotisstenosen>

Statistisches Bundesamt, Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt, Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>

Steinmetz R, (2011), Carotis-Stenting - Kleiner Eingriff schützt vor Schlaganfall. Aktion Meditech (Medizintechnologie), <http://www.aktion-meditech.de/patienten/informationen-fuer-patienten/innovative-medizintechnologie-fuer-die-gefaesse/carotis-stenting-kleiner-eingriff-schuetzt-vor-schlaganfall>

Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P et al (2012), New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology. *AJNR* 33: 708-714

Takaya N, Yuan C, Chu B et al (2006), Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI - initial results. *Stroke* 37: 818-823

Touzé E, Trinquart L, Chattelier G, Mas JL (2009), Systematic Review of the perioperative risk of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 40: 683-693

Thurnher S (2000), Karotisstenose: Technik der PTA und Stentimplantation. *Der Radiologe* 40: 798-804

9 Abbildungsverzeichnis

9.1 Abbildungen

Abb. 1-3 Ablauf des Carotisstentings	16
Abb. 4 GORE-Flussumkehrsystem	45
Abb. 5 GORE-Ballonschleuse und Dilatator	46
Abb. 6 GORE-Ballondraht	48
Abb. 7 Der Ballondraht	49
Abb. 8 Externer GORE-Filter	50
Abb. 9 Querschnitt durch das Kathetersystem	50
Abb. 10 Der externe Filter	51
Abb. 11 Modifizierte AHA-Klassifikation	127
Abb. 12 NIHSS Bogen aus dem CRF	131

9.2 Tabellen

Tab. 1 MRT Sequenz-Parameter	43
Tab. 2 Verlauf NIHSS	63
Tab. 3 DWI-Läsionen in mm (vor Stenting)	64-65
Tab. 4 Neue ipsilaterale DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)	67
Tab. 5 Neue kontralaterale DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)	68
Tab. 6 Neue DWI-Läsionen in mm (nach Stenting)	69-70
Tab. 7 Gesamtzahl neu aufgetretener ipsilateraler und kontralateraler DWI-Läsionen	80
Tab. 8 Gesamtvolumen (in ml) neu aufgetretener ipsilateraler DWI-Läsionen	90-91
Tab. 9 Anzahl Patienten mit Angabe der Plaque-Echogenität	96
Tab. 10 Patienten mit echoarmer Plaque-Echogenität im Visit 3 – MRT	96
Tab. 11 Vergleich der MRI-Morphologie der artherosklerotischen Plaques mit neu aufgetretenen DWI-Läsionen und der Rate von Schlaganfall und Tod	99-102
Tab. 12 Untersuchungszeitplan	132

9.3 Diagramme

Diagr. 1 Geschlechterverteilung in der Studie	55
Diagr. 2 Altersverteilung (in Jahren)	56
Diagr. 3 Symptomatik	57
Diagr. 4 Stenosegrad in % (nach NASCET) im Carotis Duplex	58
Diagr. 5 Plaque-Echogenität im Carotis Duplex	59
Diagr. 6 Neue ipsilaterale DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)	66
Diagr. 7 Summe der neuen ipsilateralen DWI-Läsionen (mit/ohne Protektion)	71
Diagr. 8 Neue ipsilaterale Läsionen < 2mm (mit/ohne Protektion)	72
Diagr. 9 Neue ipsilaterale Läsionen 2 – 6mm (mit/ohne Protektion)	73
Diagr. 10 Neue ipsilaterale Läsionen 6 - 15mm (mit/ohne Protektion)	74
Diagr. 11 Neue ipsilaterale Läsionen > 15mm (mit/ohne Protektion)	75
Diagr. 12 Patienten mit neuen kontralateralen Läsionen (mit/ohne Protektion)	76
Diagr. 13 Summe neuer kontralateraler Läsionen (mit/ohne Protektion)	77
Diagr. 14 Patienten mit kontralateralen Läsionen < 2mm	78
Diagr. 15 Patienten mit kontralateralen Läsionen 2 - 6mm	79
Diagr. 16 Durchschnittliche Anzahl neuer DWI-Läsionen	81
Diagr. 17 Patienten mit Läsionen vor und nach dem Stenting	82

Diagr. 18 Patienten mit vorherigen Läsionen und ohne Läsionen danach	83
Diagr. 19 Patienten ohne vorherige Läsionen, jedoch danach	83
Diagr. 20 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen	85
Diagr. 21 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen in Prozent	86
Diagr. 22 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen mit Protektion	87
Diagr. 23 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen mit Protektion, in Prozent	87
Diagr. 24 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen ohne Protektion	88
Diagr. 25 Anzahl asymptomatischer/symptomatischer Patienten mit neuen ipsi- und kontralateralen Läsionen ohne Protektion, in Prozent	89
Diagr. 26 Verteilung des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler Läsionen	92
Diagr. 27 Patienten mit Protektion, Gesamtvolumen neue ipsilaterale DWI-Läsionen	93
Diagr. 28 Patienten ohne Protektion, Gesamtvolumen neue ipsilaterale DWI-Läsionen	93
Diagr. 29 Mittelwert des Gesamtvolumens neuer ipsilateraler Läsionen	94
Diagr. 30 Median Gesamtvolumen ipsilateraler DWI-Läsionen	95

Diagr. 31 Patienten mit neuen ipsilateralen Läsionen aufgeteilt nach der Plaque-Echogenität	97
Diagr. 32 Modifizierte AHA-Klassifikation der atherosklerotischen Plaques – Verteilung der einzelnen Typen im Patientenkollektiv, Unterteilung in symptomatisch und asymptomatisch	99
Diagr. 33 Anzahl der Patienten mit neuen ipsi- / kontralateralen Läsionen nach Plaque-Typ	103
Diagr. 34 Patienten mit neuen ipsi- / kontralateralen Läsionen nach Plaque-Typ in Prozent	103
Diagr. 35 Mittelwert des Volumens neuer DWI-Läsionen nach Plaque-Typ (in ml) mit und ohne Protektion, ohne den Ausreißer von 5ml	104

10 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. W. Reith, unter dessen Leitung diese Dissertation entstand und der mir dieses Thema überlassen hat.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Papanagiotou, der wesentlich zur Patientenakquise beigetragen hat.

Weiterhin danke ich Dr. Yilmaz aus der Abteilung Neuroradiologie in Homburg, der zur Vervollständigung der Akten beigetragen hat.

Ein großer Dank auch an Dr.rer.nat. Backens aus der Abteilung Neuroradiologie in Homburg, der mir bei der statistischen Auswertung und Darstellung zur Seite stand.

Ich danke noch dem IZKS in Mainz für die Studienbetreuung.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, Gabriele und Dimitrios Gaganis, die mich in meinem beruflichen Werdegang immer mit aller Kraft unterstützt haben.