

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Herr Prof. Dr. med. W. Reith

**Vergleich der Komplikationsraten nach Carotis-Stenting aus den
Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020: Ist ein Fortschritt in der Therapie
der Carotisstenose über einen Zeitraum von zehn Jahren zu verzeichnen?
Welche Risikofaktoren können für einen periinterventionellen Schlaganfall
identifiziert werden?**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Matteo Michael Endres
geb. am: 19.10.1999 in Lebach 66822

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung	1
1.1 <i>Deutsch</i>	1
1.2 <i>English</i>	3
2. Einleitung	5
2.1 <i>Hinführung zum Thema</i>	5
2.2 <i>Schlaganfall</i>	8
2.2.1 <i>Definitionen</i>	8
2.2.2 <i>Ätiologie</i>	8
2.2.3 <i>Klinik und diagnostische Mittel</i>	8
2.2.4 <i>Apparative Diagnostik</i>	10
2.2.5 <i>Risikofaktoren</i>	11
2.3 <i>Carotisstenose</i>	12
2.3.1 <i>Epidemiologie</i>	12
2.3.2 <i>Einteilung der Carotisstenose</i>	12
2.3.3 <i>Ursache und Risikofaktoren der Carotisstenose</i>	13
2.3.4 <i>Diagnostik der Carotisstenose</i>	14
2.3.5 <i>Medikamentöse und chirurgische Therapie der Carotisstenose</i>	16
2.3.5.1 <i>Konservative (Begleit-)Therapie</i>	17
2.3.5.2 <i>Operative Therapie – Carotis-Endarteriektomie</i>	18
2.3.6 <i>Endovaskuläre Therapie der Carotisstenose – Carotis-Stentangioplastie</i>	19
2.3.6.1 <i>Intervention</i>	19
2.3.6.2 <i>Komplikationen</i>	21
2.3.6.2 <i>Stents - Art, Material, Design und Eigenschaften</i>	21
2.3.6.3 <i>Embolie-Filter</i>	23
2.3.7 <i>Eigene Fragestellung und Zielsetzung</i>	25
3. Material und Methodik	26
3.1 <i>Studiendesign</i>	26
3.2 <i>Patientenkollektiv</i>	26
3.3 <i>Datenerhebung</i>	28
3.4 <i>Erhobene Parameter</i>	29
3.5 <i>Statistische Analyse</i>	31
4. Ergebnisse	33

4.1 Einteilung der Gruppen.....	33
4.2 Demografische Daten.....	33
4.3 Stenose-assoziierte Charakteristika.....	35
4.4 Intervention.....	36
4.5 Implantierte Stents.....	38
4.6 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“.....	40
4.6.1 Primäre Endpunkte für die Gesamtpopulation.....	40
4.6.2 Primäre Endpunkte für asymptomatische Patienten „früher“ versus „heute“.....	42
4.6.3 Primäre Endpunkte für symptomatische Patienten „früher“ versus „heute“.....	43
4.6.4 Vergleich der NIHSS-Werte bei neurologischer Symptomatik nach Jahren.....	45
4.6.5 Vergleich der NIHSS-Werte bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nach Jahren.....	46
4.7 Rest-Stenose und Re-Eingriffe.....	47
4.7.1 Vergleich der Rest-Stenose „früher“ versus „heute“.....	47
4.7.2 Vergleich notwendiger Re-Eingriffe bis 6 Monate nach CAS.....	48
4.8. Logistische Regression zur Bestimmung von Einflussgrößen auf die primären Endpunkte.....	49
4.8.1. Symptomatischer Status.....	49
4.8.2 Alter der Patienten.....	49
4.8.3 Stent-Design.....	50
4.8.4 Vorliegen einer kontralateralen Carotisstenose.....	51
4.8.5 Echogenität der Plaques.....	51
4.8.6 CRP-Wert präinterventionell.....	52
4.9 Sekundäre Endpunkte „früher“ versus „heute“.....	53
4.10 Patientenfallberichte.....	54
4.10.1 Fallbericht 1.....	54
4.10.2 Fallbericht 2.....	55
4.11 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	57
5. Diskussion.....	58
5.1 Diskussion der Methoden.....	58
5.1.1 Studiendesign.....	58
5.1.2 Patientenkollektiv.....	59
5.1.3 Erhobene Parameter.....	60
5.2 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich.....	61
5.2.1 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das gesamte Patientenkollektiv.....	61
5.2.2 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das asymptomatische Patientenkollektiv.....	63

5.2.3 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das symptomatische Patientenkollektiv	66
5.2.4 Regressionsanalyse von potenziellen Einflussfaktoren auf die primären Endpunkte	69
5.2.4.1 Symptomatischer Status als Einflussfaktor	69
5.2.4.2 Steigendes Alter als Risikofaktor	69
5.2.4.3 Stent-Design als Einflussfaktor	71
5.2.4.4 Kontralaterale Carotisstenose als Einflussfaktor	75
5.2.4.5 Echogenität der Plaque als Einflussfaktor	75
5.2.5 Sekundäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das gesamte Patientenkollektiv	78
5.2.6 Vorteile und Limitierungen	79
6. Fazit.....	84
7. Literaturverzeichnis	86
8. Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis	95
8.1 <i>Abbildungsverzeichnis</i>	95
8.2 <i>Tabellenverzeichnis</i>	96
9. Publikationen/Dank.....	97
10. Lebenslauf	98

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACST-2	Second asymptomatic carotid surgery trial
ACT-1	Carotid Angioplasty and Stenting Versus Endarterectomy in Asymptomatic Subjects Who Are at Standard Risk for Carotid Endarterectomy with Significant Extracranial Carotid Stenotic Disease
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Arteria vertebralis
BMT	Best medical treatment
CAS	Carotid artery stenting
CCS	Closed-cell Stent
cCT	Cranielle Computertomografie
CEA	Carotid endarterectomy
CEMRA	Contrast-enhanced Magnetresonance angiography
CI	Confidence intervall
cMRT	Cranielle Magnetresonanztomographie
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial
CRP	C-reaktives Protein
CSTC	Carotid Stenting Trialists' Collaboration
CT	Computertomographie
CTA	Computertomografie-Angiografie
DM	Diabetes mellitus
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
DUS	Duplex-Ultraschall
DWI	Diffusion weighted imaging
EEA	Eversionsendarterektomie
EFD	Embolie Filter Device
EPD	Embolie Protektion Device
ESC	European Society of Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery

EVA-3S	Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis
ICSS	International Carotid Stenting Study
IE	Internationale Einheiten
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (UKS)
IQR	Interquartile range
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KG	Kraftgrad
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density Lipoprotein
MCA	Arteria cerebri media
MMS	Micro mesh Stent
mRS	Modified Rankin Scale
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
OCS	Open-cell Stent
OE	Obere Extremitäten
OR	Odds ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
pAVK	Peripher Arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Perfusions-Computertomografie
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator, Alteplase
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
UE	Untere Extremitäten
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Hintergrund: Die CREST-Studie, die bereits vor 12 Jahren veröffentlicht wurde, setzte neben wenigen anderen großen randomisiert kontrollierten Studien einen Meilenstein in der Betrachtung des periinterventionellen Schlaganfallrisikos nach Carotis-Stentangioplastie (CAS). Sie bildete die Grundlage für viele Empfehlungen in Leitlinien, so auch für die aktuelle, deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Carotisstenose und für die der European Society of Vascular Surgery. In einem Zukunftsausblick schätzen die Autoren eine Komplikationsrate von 1-2% bei asymptomatischen und 3-4% bei symptomatischen Patienten. Diese Arbeit untersucht mehr als zehn Jahre nach CREST die 30-Tage-Komplikationsrate nach CAS am Patientenkollektiv des UKS.

Methoden: In dieser Single-Center-Studie werden retrospektiv 30-Tage-Komplikationsraten nach CAS exemplarisch am Patientenkollektiv des UKS Homburg aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 untersucht und verglichen. In einer Subgruppenanalyse werden jeweils asymptomatische und symptomatische Patienten (TIA oder Amaurosis fugax) in Bezug auf das Komplikationsrisiko miteinander verglichen. Primäre Endpunkte waren Schlaganfall, stumme Ischämie, TIA, Amaurosis fugax und Hyperperfusionssyndrom innerhalb der ersten 30 Tage nach CAS.

Ergebnisse: Bei den 110 Patienten aus 2009 und 2010 und den 112 Patienten aus 2017 bis 2020 konnte eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Komplikationsrate über die Zeit festgestellt werden. Dabei konnte für die gesamte Population neben der Reduktion der Rate an stummen Ischämien (10,0% vs. 0,9%; $p = 0,003$) ebenfalls eine signifikante Reduktion der periinterventionellen Schlaganfälle von neun (8,2%) auf einen (0,9%) festgestellt werden ($p = 0,01$), Myokardinfarkte und Tode aufgrund der Intervention traten nicht auf. Der Trend der Reduktion der Komplikationsraten konnte vor allem am asymptomatischen Patientenkollektiv (57,25% vs. 95,2%, $p < 0,001$) beobachtet werden, wenngleich in der Gruppe der symptomatischen Patienten in 2017 bis 2020 kein einziger primärer Endpunkt aufgetreten ist (80,6% vs. 100%, $p = 0,024$). Mögliche Einflussfaktoren auf unerwünschte neurologische Ereignisse wurden mittels binär logistischer Regression getestet, wobei für unser Patientenkollektiv lediglich das Stent-Design einen signifikanten Einfluss zeigte. Opened-cell Stents wiesen im Vergleich zu close-cell Stents ein vierfach höheres Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse auf (OR 0,244; $p = 0,002$), während die Echogenität in der Ultraschall-Untersuchung keinen signifikanten Einfluss zeigte (echoarm vs. echoreich OR 2,381; $p = 0,052$).

Fazit: Für das Patientenkollektiv des UKS aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 konnte eine signifikante Reduktion der 30-Tage-Komplikationsraten nach CAS festgestellt werden, wobei die Rate an periinterventionellen Schlaganfällen im Patientenkollektiv des UKS selbst die Schätzung des Schlaganfallrisikos der CREST-Autoren unterschreitet. Eine gesonderte Betrachtung symptomatischer Patienten nach TIA und Amaurosis fugax im Vergleich zu solchen nach Schlaganfall wäre sinnvoll.

1.2 English

Comparison of complication rates of carotid stenting in 2009-2010 and 2017-2020: is there any improvement in therapy of carotid stenosis over a time period of nearly ten years? Which risk factors for periinterventional stroke could be identified?

Background: Almost twelve years ago, the CREST trial as one of the biggest randomized controlled trials set a milestone by investigating the periinterventional stroke risk for patients undergoing carotid artery stenting (CAS) in comparison to the perioperative stroke risk of patients receiving treatment by carotid endarterectomy (CEA). That is why the CREST trial and its following publications about risk factors for periprocedural stroke and death are quite often cited, even in the latest German guidelines for diagnostics and treatment of the carotid stenosis in 2020 and the guidelines from the European Society for Vascular Surgery (ESVS) in 2017. The conclusion of the CREST study contained a future prospect, comprised of the authors' estimation of a periinterventional complication rate for asymptomatic patients of 1-2% and for symptomatic patients of 3-4% after CAS by 2020. Approximately ten years later, our intention was to investigate the periinterventional complication rate for patients treated at UKS in Homburg.

Methods: In this retrospective single-center study, we investigated the complication rate for patients undergoing carotid artery stenting at UKS in 2009-2010 and 2017-2020 and assessed differences between these two groups. Furthermore, we compared asymptomatic and symptomatic patients concerning periinterventional stroke risk. The primary endpoints were defined as any neurological deficit caused by an ipsilateral circulatory disorder (covering transient ischemic attack, amaurosis fugax, minor/major stroke, hyperfusion syndrome), myocardial infarction or death within 30 days after the procedure.

Results: For 222 patients undergoing CAS because of a carotid stenosis, we could show a significant reduction for the primary endpoints over time comparing the patients of 2009-2010 and these of 2017-2020. Besides the reduction of silent ischemia (10.0% vs. 0.9%; $P = 0.003$), there was a significant reduction in stroke rates (8.2% vs. 0.9%; $P = 0.01$) among the whole collective. The periinterventional stroke risk for asymptomatic patients was 8.9% in 2009-2010 and 1.2% in 2017-2020 ($P < 0.001$) with a significant difference in the risk of silent ischemia (12.7% vs. 1.2%; $P = 0.004$). The corresponding rates among symptomatic patients were 6.5% vs. 0% ($P = 0.492$) and 3.2% vs. 0% ($P = 0.999$). In 2017-2020, there were no complications registered after CAS among symptomatic patients. We could not detect any myocardial infarctions or deaths within the 30-days-period for the whole study population.

Using binary logistic regression, our findings suggest that there is a four times increased risk for neurological complications when used an opened-cell Stent compared to a close-cell Stent (OR 0.244; P = 0.002) whereas the echogenicity of the plaque in ultrasound investigation was no significant determining factor for stroke (echolucent vs. echogenic OR 2.381; P = 0.052).

Conclusion: We could prove a significant reduction in periinterventional stroke risks after CAS among our asymptomatic and symptomatic patients from 2009-10 to 2017-2020 treated at UKS in Homburg. Furthermore, the investigated overall stroke risk undercut the suggested stroke risk of 1-2% for asymptomatic patients by the CREST authors. Due to the minimal risk for our symptomatic patients, we consider the sperate investigation of stroke risks for symptomatic patients after TIA or Amaurosis fugax.

2. Einleitung

2.1 Hinführung zum Thema

Im Jahr 2020 starben in Deutschland laut statistischem Bundesamt 53.308 Menschen an einer zerebrovaskulären Ursache oder deren Folgen, was insgesamt 5,4 Prozent aller Todesfälle in Deutschland ausmacht [95]. In einem Bericht des Robert-Koch-Instituts aus 2015 wird angegeben, dass der ischämische Schlaganfall weltweit die zweithäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Behinderungen von Erwachsenen darstellt [110]. Nach dem deutschen Schlaganfallregister aus Erlangen wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich insgesamt 200.000 erstmalige und 70.000 erneute Infarkte auftreten, wobei 45-50 Prozent auf einer Stroke Unit behandelt werden müssen [36]. Bei Patienten, die einer solch intensiven Behandlung bedurften, betrug die Sterblichkeit in den Jahren 2005-2010 9,2 Prozent [72]. Auch wenn die altersentsprechende Prävalenz von Schlaganfällen in den letzten zwei Dekaden gesunken ist, steigt dennoch die absolute Anzahl neu aufgetretener Schlaganfälle in hochentwickelten Industriestaaten wie den USA oder Europa an, was vermutlich auf die stetig älter werdende Bevölkerung zurückzuführen ist [27]. Trotzdem ist eine signifikante Reduktion der Mortalität eines Schlaganfalls seit 1998 zu beobachten, die wahrscheinlich auf verbesserte Präventionsmaßnahmen wie medikamentöse Therapie und eine effektive Akut-Behandlung zurückzuführen ist [110].

Neben den enormen gesundheitlichen Folgen und Einschränkungen der Lebensqualität durch Behinderung bei Schlaganfallpatienten müssen auch die sozioökonomischen Folgen betrachtet werden. In der EU beliefen sich die Kosten zur Versorgung von Schlaganfall-Patienten im Jahr 2017 auf eine Summe von insgesamt 32 Milliarden Euro pro Jahr, wovon 27 Milliarden Euro (1,65% der Gesundheitsausgaben aller Länder) durch die akute Krankenhausversorgung und fünf Milliarden Euro durch die langfristige Versorgung und Pflege entstanden. Insgesamt lagen die Gesamtkosten für die Versorgung von Schlaganfall-Patienten schätzungsweise bei 60 Millionen Euro, nachdem die Opportunitätskosten durch verlorene Arbeitskraft bedingt durch die Versorgung Angehöriger und Produktivitätskosten durch frühzeitiges Ausscheiden aus der Arbeitswelt miteinberechnet wurden [58]. Schmid (2015) berichtete in einer Metaanalyse, dass sich die Behandlungskosten eines akuten Schlaganfalls und die darauffolgende Therapie im ersten Jahr auf 17.399–21.954 Euro belaufen, im Vergleich dazu 13.838–14.792 Euro pro Patient mit akutem Myokardinfarkt für denselben Zeitraum. Sie schloss aus ihren Zahlen, dass die Versorgung eines Schlaganfalls in Deutschland den Großteil der Kosten der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen ausmacht, was ebenso in den USA zu beobachten ist [89]. Diese Zahlen illustrieren ebenfalls die Relevanz einer frühzeitigen Prävention eines Schlaganfalls, um neben den verheerenden gesundheitlichen Folgen auch Kosten im Gesundheitssystem einzusparen.

Wird die Ätiologie von Schlaganfällen betrachtet, wird davon ausgegangen, dass 25 Prozent aller ischämischen Schlaganfälle auf eine makroangiopathische Ursache zurückzuführen sind. Darunter fallen Stenosen der Arteria carotis interna (ACI), Arteria cerebri media (MCA) und der Arteria vertebralis (AV) [70]. Die Autoren der S3-Leitlinie schätzen, dass insgesamt 15 Prozent aller Schlaganfälle alleinig eine Stenose der ACI als Ursache aufweisen, was, wenn von 200.000 ischämischen Ereignissen pro Jahr in Deutschland ausgegangen wird, 30.000 jährlichen carotis-assoziierten Schlaganfällen entspricht [25].

Der Umstand der stetig steigenden absoluten Zahl ischämischer Schlaganfälle in Anbetracht des demografischen Wandels und die voraussichtlich dadurch steigenden sozioökonomischen Kosten verdeutlichen die Relevanz einer immer besser werdenden medizinischen Therapie von Patienten mit Schlaganfall, veranschaulicht aber auch die Dringlichkeit der Identifizierung möglicher Risikopatienten, um mit effektiven Präventionsmaßnahmen den Endpunkt Schlaganfall zu verhindern.

In der Therapie einer Carotisstenose stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung. Einerseits existiert die Möglichkeit zur Behandlung mittels Operation, der Carotis-Endarteriektomie (CEA), andererseits die Implantation eines Stents im Bereich der Stenose. Während die erste erfolgreiche Carotis-Endarteriektomie bereits im Jahr 1953 durchgeführt wurde und sich als Standardtherapie der Carotisstenose etablieren konnte [25], fand die erste Carotis-Angiografie mit anschließender Ballon-Angioplastie (Aufdehnung der Stenose mit einem Ballon) im Jahr 1980 statt, wobei der erste Carotis-Stent erst beinahe zehn Jahre später implantiert wurde. Trotz der späteren Entwicklung und einer Komplikationsrate unerwünschter neurologischer Ereignisse von bis zu zehn Prozent wurde das Carotis-Stenting (CAS) als Alternative für Hoch-Risiko-Patienten zu einer Operation angesehen [103].

Im Vergleich einzelner Studien miteinander sanken die berichteten Ereignisraten nach CAS stetig über die Zeit, während weitere Stents entwickelt wurden, um für jede Stenose einen passenden Stent implantieren zu können [16]. So wurde von 2000 bis 2005 in der französischen EVA-3S-Studie von einer periinterventionellen Schlaganfall-/Todesrate nach CAS von 9,5 Prozent bei symptomatischen Patienten berichtet [98], während die amerikanische randomisiert kontrollierte CREST-Studie von 2000 bis 2008 für die gleiche Patientengruppe eine Schlaganfall-/Todesrate von 6,0 Prozent angab [13]. Eine Metaanalyse von Lokuge et al. (2018) untersuchte die Veränderung der periinterventionellen Schlaganfall-/Todesrate nach CEA und CAS über die Zeit. Dabei wurden die untersuchten Studienergebnisse in eine Gruppe vor und eine nach 2005 eingeteilt. Die Autoren zogen den Schluss, dass bei der Endarteriektomie eine signifikante Reduktion der periinterventionellen Komplikationen nach CEA zu sehen war (5,11% vs. 2,68%; $p = 0,002$ symptomatisch; 3,17% vs. 1,50%, $p < 0,001$ asymptomatisch), wobei lediglich eine nicht signifikante Veränderung für die Komplikationsrate nach CAS beschrieben wurde (4,08% vs. 5,03%, $p = 0,203$ symptomatisch; 2,89% vs. 2,57%, $p = 0,628$ asymptomatisch) [56]. Dieselbe Beobachtung einer sinkenden periinterventionellen Komplikationsrate

nach CEA, nicht aber nach CAS, wurde von der deutschen Arbeitsgruppe um Kallmayer (2015) berichtet, die eine Analyse des Registers des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) durchführten. Dabei konnte von 2003 bis 2014 ein Rückgang der Komplikationen nach CEA von 4,2 auf 2,4 Prozent ($p < 0,001$) bei symptomatischen und von 2,0 auf 1,1 Prozent bei asymptomatischen Patienten registriert werden, wobei in den Jahren 2012 bis 2014 die Anzahl der Komplikationen nach CAS gleich blieb (3,9% vs. 3,5%, $p = 0,577$ symptomatisch; 1,7% vs. 1,8%, $p = 0,909$ asymptomatisch) [44].

Die aktuelle S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Carotisstenose aus dem Jahr 2020 merkte an, dass innerhalb der letzten fünf Jahre keine Studien mehr zum Vergleich von CAS versus CEA erschienen sind [25]. Insgesamt wurden in den letzten Jahren nur wenige Studien zum Thema Komplikationsrate nach CAS publiziert, wobei diese lediglich retrospektiv sekundäre Daten aus den großen RCTs wie CREST, SPACE, ICSS, EVA-3S, SPACE-2 oder ACT-1 oder dem deutschen Register aus 2012-2014 auswerten. Primäre Daten, die weniger als 5 Jahre zurückliegen, existieren für symptomatische Patienten nicht. Bezüglich asymptomatischer Patienten erschienen im Jahr 2021 die Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2), die Patienten aus den Jahren 2008-2020 betrachtete sowie die SPACE-2-Studie, dessen Recruitment von 2009 bis 2019 andauerte [33,81]. Bei der Analyse der Patientendaten wurden die Ergebnisse eines ganzen Jahrzehnts zusammengeschlossen, ungeachtet des wissenschaftlichen Fortschritts nicht nur in der Entwicklung der Stents, der Identifikation von Risikofaktoren für Patienten, die CAS erhalten, sondern auch die immer striktere medikamentöse Behandlung von Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko über die Jahre hinweg. Deshalb kann die Erhebung neuer primärer Daten für die Erstellung einer periinterventionellen Komplikationsrate nach CAS den heutigen Stand der medizinischen Therapie der Carotisstenose mittels Carotis-Stenting abbilden, wobei auch ein Vergleich der Komplikationsraten über die Zeit möglich ist.

2.2 Schlaganfall

2.2.1 Definitionen

In den 90er Jahren definierte die World Health Organisation (WHO) einen Schlaganfall wie folgt: Ein Schlaganfall ist der Verlust neurologischer Funktionen über mehr als 24 Stunden durch eine vaskuläre Ursache, die zum Tod führen kann. Eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) wurde demnach als Verlust neurologischer Funktionen über weniger als 24 Stunden bezeichnet. Mit der Entwicklung der Magnetresonanztomografie (MRT) wurde zunehmend sichtbar, dass auch Patienten nach einer TIA in der Bildgebung eine Ischämie aufweisen können, wobei dieser Umstand zuvor nur dem akuten Schlaganfall zugeschrieben wurde. Deshalb stellte die American Heart Association (AHA) eine neuere Definition für einen Schlaganfall auf: „an episode of neurologic dysfunction caused by focal cerebral or retinal infarction, where infarction is defined as brain or retinal cell death, attributable to ischaemia, based on neuropathologic, neuroimaging, and/or clinical evidence of permanent injury“ [1]. Im Gegensatz dazu wurde die TIA als kurze Episode neurofunktionaler Dysfunktion, die durch fokale, temporäre Ischämie verursacht wird, jedoch keine Infarkte in der Bildgebung aufweist, bezeichnet. Zusätzlich wurde der Begriff der stummen Ischämie eingeführt, die eine in der Bildgebung nachgewiesene neurologische oder retinale Infarktdemarkierung ohne zur ischämischen Läsion passender neurologischer Symptomatik darstellt [70].

2.2.2 Ätiologie

Die European Society for Vascular Surgery (ESVS) beschreibt vier unterschiedliche Mechanismen, die zum Auftreten eines Schlaganfalls im Stromgebiet der ACI führen können. Insgesamt 25 Prozent werden durch eine Thrombembolie aus der ACI oder der MCA verursacht, sogenannte makroembolische Ereignisse, 25 Prozent durch mikroangiopathische Ursachen durch Schädigung der kleineren hirnversorgenden Gefäße, weitere 20 Prozent durch kardiale Emboli, wie sie zum Beispiel bei Vorhofflimmern auftreten können. Fünf Prozent der Schlaganfälle entstehen durch seltene Ursachen, wobei die übrigen 25 Prozent unbekanntes Ursachen verschuldet sind [70].

2.2.3 Klinik und diagnostische Mittel

Die Symptomatik eines Schlaganfalls ist davon abhängig, welches Gefäß von der Embolie oder dem Thrombus betroffen ist. Da diese Dissertation die Therapie der Carotisstenose untersucht, wird hier nur auf Stenosen der ACI, A. ophthalmica oder MCA eingegangen.

Ein Verschluss der ACI kann zu einer kontralateralen Halbseitensymptomatik führen, wobei der distale Verschluss durch Kollateralisierung besser kompensiert werden kann als der proximale Verschluss im

Bereich des Carotis-T. Eine proximale Durchblutungsstörung der ACI wird als maligne bezeichnet und führt zu schwersten neurologischen Ausfällen, wie weiter unten ausgeführt wird.

Da die A. ophthalmica von der ACI abzweigt, kann in manchen Fällen ein Embolus die Durchblutung der Retina stören und verstopft die Zentralarterie. Im Falle einer kurzzeitigen Durchblutungsstörung kann eine Amaurosis-fugax-Attacke auftreten. Dabei berichten die Patienten über einen sich von oben nach unten ausdehnenden Visusverlust auf einem Auge, der reversibel ist. Dauert die Durchblutungsstörung länger an und wird der Embolus nicht aufgelöst, kann eine Ischämie der Retina mit andauerndem Visusverlust die Folge sein.

Im Verlauf der ACI geht diese in die MCA über, wodurch auch hier bei einer ACI-Stenose mit Thrombembolien eine Durchblutungsstörung mit daraus resultierendem Infarkt entstehen kann. Bei dem sogenannten „Mediasyndrom“ können je nach betroffenem Areal des Kortex (entsprechend des Homunculus) entweder arm- und gesichtsbetonte oder beinbetonte Hemiparesen, Hemihypästhesien oder -parästhesien sowie eine Dysarthrie entstehen. Als neuropsychologische Störungen sind Aphasien, Apraxien, Störungen der Lese- und Rechenfähigkeit möglich [85].

Diese neurologischen Symptome eines ischämischen Schlaganfalls werden in der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) aufgelistet (siehe Tabelle 1), wobei diese ein gutes diagnostisches Mittel für die Schwere eines Schlaganfalls darstellt und die 15 häufigsten Symptome eines Schlaganfalls abbildet (links und rechts werden getrennt bewertet). Dabei werden Punkte von null bis zwei, drei oder vier je nach Kategorie und Schwere der Symptome vergeben und aufsummiert, wobei ein Minimum von null und ein Maximum von 42 Punkten möglich ist. Der NIHSS-Score ist geeignet, um das klinische Outcome eines Patienten abzuschätzen, wobei auch eine Veränderung der Schwere eines Schlaganfalls quantitativ über die Zeit dargestellt werden kann [52].

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale mit Punkteverteilung [12]

Item	Abstufung
1A: Vigilanz	0 = wach, 1 = benommen, 2 = somnolent, 3 = Koma
1B: Orientierung	Frage nach Monat und Alter, 0 = beide Fragen richtig, 1 = eine Frage richtig, 2 = keine Frage richtig
1C: Befolgen von Aufforderungen	Aufforderung, Augen und nicht-paretische Hand schnell zu öffnen und zu schließen, 0 = beide Aufforderungen richtig, 1 = eine Aufforderung richtig, 2 = keine Aufforderung richtig
2: Oculomotorik	0 = normal, 1 = partielle Blickparese, 2 = forcierte Blickdeviation/komplette Parese
3: Gesichtsfeld	0 = keine Einschränkung, 1 = partielle Hemianopsie, 2 = komplette Anopsie, 3 = bilaterale Hemianopsie
4: Fazialisparese	0 = normal, 1 = gering, 2 = partiell, 3 = vollständig
5: Motorik Arme (getrennt li./re.)	0 = kein Absinken, 1 = Absinken nach < 10 Sekunden, 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich, 3 = kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, 4 = keine Bewegung

Item	Abstufung
6: Motorik Beine (getrennt li./re.)	0 = kein Absinken, 1 = Absinken nach > 5 Sekunden, 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich, 3 = kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, 4 = keine Bewegung
7: Extremitätenataxie	0 = fehlend, 1 = in einer Extremität, 2 = in zwei Extremitäten
8: Sensibilität	0 = normal, 1 = leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, 2 = schwerer Sensibilitätsverlust
9: Sprache	0 = normal, 1 = leichte bis mittelschwere Aphasie, 2 = schwere Aphasie, 3 = stumm, globale Aphasie (auch bei Koma)
10: Dysarthrie	0 = normal, 1 = leicht bis mittelschwer, 2 = schwer, anarthrisch, unverständlich
11: Neglect	0 = nicht vorhanden, 1 = visuelle, taktive, auditive Unaufmerksamkeit/Auslöschung, 2 = schwere halbseitige Unaufmerksamkeit

Anhand der errechneten Punkte lassen sich ein minor und ein major Stroke voneinander abgrenzen. Da es bisher keine einheitliche Definition für die beiden Begriffe gab, untersuchten Fischer et al. (2010) in einer Metaanalyse, welche Definition einem minor Stroke in Bezug auf die Krankenhausentlassung am ehesten entspricht. Das Ergebnis der Autoren war, dass die Definition eines minor Strokes am besten einen Schlaganfall mit einem NIHSS-Score von entweder ≤ 3 oder einem NIHSS-Score von 0-1 in den Items mit der Bedingung, dass 1A – 1C null Punkte erhalten, widerspiegelt. Die von den CREST-Autoren verwendete Definition eines major Strokes bei einem NIHSS-Score von ≥ 9 wurde ebenfalls untersucht. Die Autoren kritisierten, dass Patienten mit einem NIHSS-Score von ≥ 9 ein schlechteres periinterventionelles klinisches Outcome hatten als die Patienten, bei denen eine der anderen beiden Definitionen zutraf, wobei der Cutoff-Punkt mit neun Punkten als sehr hoch angesehen wurde [28].

2.2.4 Apparative Diagnostik

Als apparative diagnostische Mittel eines Schlaganfalls stehen grundsätzlich die Computertomografie (CT) und die MRT zur Verfügung.

In der Bildgebung werden drei Phasen unterschieden: die erste Phase dauert eine Woche und entspricht der Bildung eines zytotoxischen Ödems durch Störung der Zellfunktionen, wobei nach sechs Stunden ein vasogenes Ödem durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität entsteht, welches bei großen Infarkten auch raumfordernd sein kann. In der zweiten Phase, der „Abräumphase“ (2.-5. Woche), wird das Ödem durch nekrotisches Gewebe abgebaut, es können petechiale Einblutungen entstehen. Die dritte Phase („Narbenphase“, nach 5. Woche) zeichnet sich durch Entwicklung eines zystenähnlichen Gewebedefekts aus.

Die MRT ist der CT in der frühen Diagnostik überlegen, da in der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) oder in einer T2-Aufnahme infarziertes Gewebe durch eine Signalanhebung bereits nach zwei bis drei

Stunden sichtbar wird und schon das zytotoxische Ödem hyperintens dargestellt wird. Dahingegen ist ein durch den Infarkt entstehendes zytotoxisches Ödem in der Frühphase im CT-Bild erst nach sechs bis zehn Stunden zu erkennen [82]. Deshalb wird heutzutage in der Schlaganfalldiagnostik eine kontrastmittelgestützte CT-Angiografie (CTA) mit 3D-Gefäß-Rekonstruktion angefertigt, um ein potentiell verschlossenes Gefäß identifizieren zu können. Außerdem kann mithilfe des Kontrastmittels eine Perfusions-CT (PCT) erstellt werden, in der zerebrales Blutvolumen, Blutfluss und Zeit bis zum Kontrastmittelpeak sichtbar werden.

Neben den beiden genannten Methoden kann auch eine Doppler- oder Duplex-Ultraschalluntersuchung (DUS) einen Gefäßverschluss darstellen. Wird eine Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit, Kollateralen oder ein gänzlich fehlendes Signal nachgewiesen, so ist mit einer Sensitivität von über 90 Prozent ein Gefäßverschluss vorhanden [85]. Diese Methode wird in der Klinik nur selten angewandt.

2.2.5 Risikofaktoren

In einer Publikation von Boehme, Esenwa und Elkind (2017) über Risikofaktoren für einen Schlaganfall wird zwischen zwei Kategorien unterschieden, solche, die modifizierbar sind, und solche, auf die kein Einfluss genommen werden kann. Zu den Nicht-modifizierbaren gehören das Alter, Geschlecht und die Ethnologie. Im Gegensatz dazu stehen die modifizierbaren Risikofaktoren, wie etwa Hypertonie, Nikotinabusus, Übergewichtigkeit, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum und kardiale Ursachen.

Die Hypertonie wird als die wichtigste modifizierbare Ursache eines Infarkts beschrieben, wobei ein direkter, linearer Zusammenhang zwischen Blutdruck und dem Schlaganfallrisiko besteht. In der Studie INTERSTROKE wurde in einer Population mit einem Blutdruck von $>160/90$ mmHg und der Diagnose einer arteriellen Hypertonie eine Schlaganfallrate von 54 Prozent beobachtet [10].

Pini et al. (2017) betrachteten in einer Metaanalyse das TIA- und Schlaganfallrisiko beim Vorliegen einer asymptomatischen Carotisstenose von $\geq 70\%$ ^{NASCET} bei insgesamt 2185 Patienten. Sie stellten ein jährliches Risiko für eine TIA von 3,4 Prozent und für einen Schlaganfall von 1,6 Prozent fest [78]. Bei symptomatischen Carotisstenosen $\geq 50\%$ ^{NASCET} beträgt das (Rezidiv-) Schlaganfallrisiko etwa 5,3-6 Prozent und liegt damit deutlich höher als das asymptomatischer Patienten [48,73,74]. Da etwa 10-15 Prozent aller Schlaganfälle mit einer Carotisstenose assoziiert sind und Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose ein jährliches Schlaganfallrisiko von 1,6 Prozent, symptomatische Patienten ein weitaus höheres Risiko mit 5,3-6 Prozent aufweisen, kann das Vorhandensein einer Carotisstenose ebenfalls als modifizierbarer Risikofaktor angesehen werden.

2.3 Carotisstenose

2.3.1 Epidemiologie

In einem niederländischen systematischen Review mit mehr als 20.000 Probanden wurde eine Prävalenz einer moderaten Carotisstenose $\geq 50\%$ ^{NASCET} von 4,2 Prozent (95% CI; 3,1%-5,7%) festgestellt. Eine weitere Beobachtung dieser Studie war, dass die Prävalenz einer moderaten Carotisstenose bei Männern unter 70 Jahren mit 4,8 Prozent (95% CI; 3,1%-7,3%) mehr als doppelt so hoch war wie die entsprechende Prävalenz bei Frauen unter 70 Jahren mit 2,2 Prozent (95% CI; 0,9%-4,9%). Mit steigendem Alter stieg auch die Rate an diagnostizierten Carotisstenosen deutlich an. So wurde in der Altersgruppe über 70 Jahren eine Prävalenz von 12,5 Prozent (95% CI; 7,4%-20,3%) bei Männern und 6,9 Prozent (95% CI; 4,0%-11,5%) bei Frauen registriert. So konnten de Weerd et al. in einer Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prävalenz einer Carotisstenose und den Variablen Alter ($p < 0,001$) sowie Geschlecht ($p = 0,003$) berechnen [21]. Die Autoren der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Carotisstenose merkten jedoch an, dass eine asymptomatische Carotisstenose keine klinischen Beschwerden verursacht und somit nur bei Screening-Untersuchungen auffällt. Groß angelegte Studien würden fehlen, um eine annähernd exakte Prävalenz angeben zu können, somit muss sich die Angabe der Prävalenz der Carotisstenose auf kleinere Arbeiten stützen [25].

2.3.2 Einteilung der Carotisstenose

Die extrakranielle Carotisstenose kann anhand der Symptomatik eingeteilt werden. Hierbei wird zwischen einer symptomatischen und einer asymptomatischen Carotisstenose unterschieden (siehe Tabelle 2).

Als symptomatisch wird eine Stenose gewertet, wenn sie innerhalb der letzten sechs Monate zu einer Carotis-assoziierten Symptomatik geführt hat. Die S3-Leitlinie definiert Carotis-assoziierte Symptome als „monokuläre Sehstörungen durch retinale Ischämien (Amaurosis fugax), einseitige Paresen, einseitige Gefühlsstörungen, Sprachstörungen (Aphasie) und Sprechstörungen (Dysarthrie)“ [25]. Somit werden ipsilaterale Hirninfarkte mit Symptomatik, aber auch stumme ischämische Läsionen in geeigneter Bildgebung (CT oder MRT, siehe 2.2.4) ohne entsprechende Neurologie, ipsilaterale transitorische Attacken oder retinale Ischämien als symptomatische Carotisstenosen gewertet. Es wird außerdem explizit erwähnt, dass Schwindel, Doppelbilder, Gedächtnisstörungen und Kopfschmerzen nicht zu den typischen Symptomen einer Carotisstenose gezählt werden [25].

Dementsprechend wird eine asymptomatische Carotisstenose als asymptomatisch gewertet, wenn in den letzten sechs Monaten keine Stenose-assoziierten Symptome aufgetreten sind.

2. Einleitung

Tabelle 2: Einteilung der Carotisstenose nach der Symptomatik: asymptomatisch versus symptomatisch

asymptomatisch	symptomatisch
keine Stenose-assoziierten Symptome innerhalb der letzten 6 Monate	Innerhalb der letzten 6 Monate: retinale Ischämie (Amaurosis fugax) Transitorisch ischämische Attacke (TIA) Ipsilaterale stumme Ischämie ipsilateraler Infarkt mit Halbseitensymptomatik, Sensibilitätsstörungen, Aphasie oder Dysarthrie

Diese Einteilung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen spielt im Hinblick auf das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse eine wichtige Rolle. In Studien, die das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit einer Carotisstenose untersuchten, zeigten Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose ein jährliches Schlaganfall-Risiko von 5,3-6 Prozent [48,73], während das Risiko bei asymptomatischen Patienten lediglich 1,3 Prozent für einen ipsilateralen Schlaganfall betrug. Zusätzlich wiesen Patienten mit Stenose-assoziierten Symptomen im Vergleich zu asymptomatischen Patienten ein erhöhtes periinterventionelles Schlaganfall- und Todesrisiko in der Therapie auf, sei es durch Carotis-Stenting oder Carotis-Endarteriektomie, wie die CREST-Studie und die Arbeitsgemeinschaft um Bangalore bereits in den Jahren 2010 und 2011 herausfanden [8,13].

2.3.3 Ursache und Risikofaktoren der Carotisstenose

Atherosklerotische Veränderungen in den extrakraniellen Blutgefäßen sind die Ursache einer Carotisstenose. Aufgrund einer erhöhten mechanischen Belastung durch den Blutstrom treten diese stenosierenden atherosklerösen Veränderungen vor allem im Bereich der Carotisbifurkation auf [85]. Für die Entstehung von atherosklerotischen Plaques ist die Funktionsstörung der Epithelzellen, die mit Intimaveränderungen, Einlagerung von Lipiden, Blutbestandteilen, Bindegewebe sowie Calcium verbunden ist, und vor allem auf einen gestörten Lipidstoffwechsel zurückzuführen ist, verantwortlich [84]. Dabei können diese Plaques unterschiedlich geformt sein, entweder eine glatte Begrenzung, eine breite zerklüftete Oberfläche oder eine mit Thromben besetzte Oberfläche aufweisen. Dabei spielen „Einblutungen, Blutungsresorption, Thrombose, lokale Entzündung, zusätzliche Lipidablagerungen und Verkalkungen sowie fibröse Umwandlungen“ [84] in der Gestaltung der Plaques eine essenzielle Rolle.

Durch die erhöhte mechanische Belastung in dem Bereich einer Plaque kann diese rupturieren und eine Embolie in den nachgeschalteten hirnversorgenden Arterien verursachen und zu neurologischen Symptomen führen [85].

Da die Carotisstenose eine atherosklerotische Erkrankung ist, sind die Risikofaktoren der Carotisstenose denen einer Atherosklerose gleich. Dementsprechend fanden de Weerd et al. (2014) in einer Metaanalyse von vier Studien mit insgesamt 23.706 Probanden eine erhöhte Prävalenz einer Carotisstenose bei Menschen mit folgenden Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie oder eine vaskuläre Vorgeschichte. Außerdem waren steigendes Alter, männliches Geschlecht, und aktueller Nikotinkonsum mit einer erhöhten Prävalenz einer asymptomatischen Carotisstenose assoziiert. Neben der Identifizierung von Risikofaktoren war ein weiteres Ziel der Autoren, eine Formel für die Wahrscheinlichkeit einer asymptomatischen Carotisstenose zu erstellen, die die oben genannten Risikofaktoren integriert und bei der je nach Kategorie Punkte vergeben werden. So konnten de Weerd et al. auch zeigen, dass ein erhöhter systolischer Blutdruck das Risiko steigert, während ein höherer diastolischer Blutdruck präventiv wirken kann [22]. Diese Konstellation von Risikofaktoren für eine asymptomatische Carotisstenose wurde bereits früher von anderen Publikationen nachgewiesen [11,63]. Gröschel et al. sowie andere Arbeitsgruppen zeigten, dass es sich bei der Atherosklerose der ACI um eine entzündliche Erkrankung handelt. Sie konnten in ihren Patientenpopulationen beobachten, dass ein CRP-Wert über der Norm ($> 5\text{mg/dl}$) mit einem erhöhten Embolie-Risiko einhergeht und somit als Risikofaktor für periinterventionelle neurologische Komplikationen angesehen werden kann [31,77].

2.3.4 Diagnostik der Carotisstenose

Die deutsche S3-Leitlinie definiert die zur Diagnostik einer Carotisstenose geeigneten Verfahren. Dabei beziehen sie sich auf die im Jahr 2017 erschienenen ESC Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung peripher arterieller Erkrankungen [1].

An erster Stelle wird die Patientenanamnese genannt, wobei vor allem auf die Familienanamnese mit Erkrankungen der Eltern, eine eventuell vorliegende kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren geachtet und stenose-assoziierte Symptome erfragt werden sollen. Die typischen Risikofaktoren für eine Carotisstenose wurden in 2.3.3 bereits genannt.

Die Auskultation sollte heutzutage nicht mehr angewendet werden, um eine Einschätzung des Schweregrades zu treffen. Auch bei fehlendem Strömungsgeräusch kann eine höhergradige Stenose vorliegen, während bei starkem Strömungsgeräusch nicht unbedingt eine Stenose vorliegen muss, wie die ESVS im Jahr 2009 berichtete, die Sensitivität lag nur bei 50 Prozent [55].

Der nächste Schritt in der Diagnostik einer Carotisstenose liegt in der Doppler- und Duplex-Sonografie (DUS). Dadurch ist eine nicht-invasive, schnell durchgeführte und kostengünstige Untersuchung möglich. Zudem kann durch die Messung der systolischen Spitzengeschwindigkeit im

Stenosemaximum eine Klassifizierung des Stenosegrades erfolgen, woraus sich auch eine mögliche Behandlungsbedürftigkeit ableitet [25].

Allgemein ist es möglich, bei der DUS ein B-Bild und ein farbkodiertes Duplex-Bild der Stenose zu erzeugen, wodurch Ausdehnung und Morphologie der Plaque beurteilt werden können. Der Untersucher kann im B-Bild die Dicke und Länge der Plaque jeweils in zwei unterschiedlichen Schnittebenen ausmessen. Das B-Bild wird vor allem zum Ausmessen des Stenosegrades bei geringgradigen nicht-stenosierenden Plaques (bis 10% nach NASCET) verwendet, ist bei höheren Graden für die Quantifizierung der Einengung jedoch nicht mehr sinnvoll [6]. Trotzdem kann im B-Bild ein Eindruck der Zusammensetzung der Plaque gewonnen werden. Wie Kyriacou et al. (2005) in einem systematischen Review über Ultraschalldiagnostik schrieben, können im B-Mode homogene und heterogene Plaques unterschieden werden. Die homogenen Plaques können sich entweder echoreich oder echoarm darstellen, wobei echoreiche Areale eine dichte fibröse Kappe repräsentieren und echoarme einen großen Lipidkern oder Einblutungen. Deshalb können homogen echoreiche Plaques als stabile, echoarme und heterogen echoreich-echoarme Plaques als instabile Stenosen bezeichnet werden. Somit ist schon durch ein B-Bild eine Abschätzung des Risikos zur Ruptur möglich [53].

Mit steigendem Stenosegrad wird eine andere Methode verwendet, um eine Graduierung der Stenose zu ermöglichen. Je höher der Stenosegrad ist, desto stärker steigt die systolische Maximalgeschwindigkeit an und kann ein Maximum von bis zu 500 cm/s erreichen, bei einer höchstgradigen Stenose (90%) auch wieder sinken und variieren. Ab einer hochgradigen Stenose können Kollateralkreisläufe nachweisbar sein. Anhand der Strömungsgeschwindigkeit kann der Stenosegrad nach NASCET, der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, bestimmt werden, um den Stenosegrad zu quantifizieren (siehe Tabelle 3) und somit einen Vergleich unterschiedlicher bildgebender Verfahren zu ermöglichen [6].

Tabelle 3: Sonografie-Hauptkriterien zur Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET in % [6]

Stenosegrad nach NASCET in %	10	20-40	50	60	70	80	90	Verschluss
B-Bild	+	+						
Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
systolische Maximalgeschwindigkeit in cm/s			200	250	300	350-400	400-500	
Systolische Maximalgeschwindigkeit poststenotisch in cm/s					>50	<50	<30	
post-stenotische Kollateralen					(+)	++	+++	+++

Eine 50-60-prozentige Stenose stellt eine mittel- bis hochgradige, 70 Prozent eine hochgradige, 80 Prozent eine sehr hochgradige und 90 Prozent eine höchstgradige Stenose dar [6].

Die oben genannte Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET in % ist neben der DUS-Untersuchung auch in anderen bildgebenden Verfahren möglich, wie im Folgenden erörtert wird.

Zu den nicht-invasiven Methoden zählt die kraniale Computertomografie (cCT), die in Kombination mit Kontrastmittel in der CT-Angiografie eine genauere Beurteilung der Gefäße ermöglicht. Die Darstellung kalkreicher Plaques in der CTA ist jedoch limitiert, da deren Stenosegrad aufgrund der kalzifizierten Anteile überschätzt wird [25].

Neben der CTA besteht die Möglichkeit einer MRT-Angiografie mit Kontrastmittel (CEMRA). Diese wurde von U-King-Im et al. (2004) als eine sichere Alternative zur Digitalen Subtraktionsangiografie bezeichnet, die bei 167 Patienten eine Sensitivität von 93,0 und eine Spezifität von 80,6 Prozent aufwies [99].

Nichtsdestotrotz wird die invasive Digitale Subtraktionsangiografie (DSA) von U-King-Im et al. als Goldstandard zur Diagnostik einer Carotisstenose bezeichnet. So wird diese von vielen Arbeiten als Referenz gewählt, um die Sensitivität und Spezifität anderer Methoden zu berechnen [5,38]. Einen Nachteil dieser Methode stellen neurologische Komplikationen dar, die durch die diagnostische DSA verursacht werden können. Hankey, Warlow und Molyneux fanden in einer Gruppe mit 382 diagnostischen DSAs eine Schlaganfallrate von 1,3 Prozent [34]. Dabei ist zu beachten, dass diese Arbeit schon über 30 Jahre alt ist und die Komplikationsrate heutzutage schätzungsweise unter einem Prozent liegen sollte [25].

Der Stenosegrad wird in der Digitalen Subtraktions-Angiografie, im MRT oder CT durch Messung des Gefäßdurchmessers poststenotisch (C) und in der engsten Stelle der Stenose (md) mit Hilfe der Formel

$$\text{NASCET (in \%)} = \left(1 - \frac{md}{C}\right) \times 100\%$$

berechnet [25].

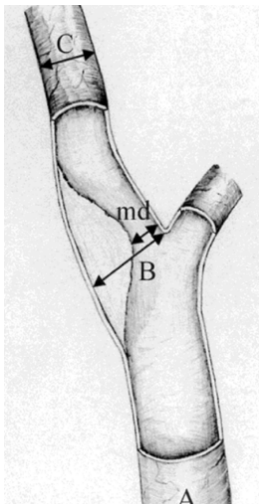


Abbildung 1: Berechnung des Stenosegrades nach NASCET in % in der MR-, CT- und DS-Angiografie [25]

2.3.5 Medikamentöse und chirurgische Therapie der Carotisstenose

In der Therapie der Carotisstenose stehen grundsätzlich drei Verfahren zur Verfügung: die konservative Therapie mittels Medikation, die Operation (Carotis-Endarteriektomie, CEA) oder die Stent-Implantation (CAS). Die Therapieindikation zur Revaskularisierung wird bei asymptomatischen Patienten ab einem Stenosegrad von mindestens 60 %^{NASCET} und bei symptomatischen Patienten ab 50 %^{NASCET} erfüllt und soll durch ein interdisziplinäres Team gestellt werden [25].

2.3.5.1 Konservative (Begleit-)Therapie

Die Leitlinie der European Society for Vascular Surgery (ESVS) aus dem Jahr 2017 beschreibt eine Modifizierung der Risikofaktoren, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie als konservative Therapie durchgeführt werden soll. Dafür sind laut S3-Leitlinie alle Patienten geeignet, eine Monotherapie bestehend aus einer optimalen medikamentösen Behandlung (best medical treatment, BMT) wird jedoch nur für asymptomatische Patienten mit kardialer Komorbidität und eingeschränkter Lebenserwartung empfohlen, da nicht von einem langfristigen Nutzen einer revaskularisierenden Maßnahme ausgegangen werden kann [25]. Neben der medikamentösen Therapie werden Lebensstiländerungen aufgezählt, die einen positiven Einfluss auf eine Carotisstenose ausüben können. Dazu zählt die Beendigung eines Nikotinabusus, wofür bereits 1989 eine starke Assoziation mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls mit einem relativen Risiko RR von 1,9 nachgewiesen werden konnte [91]. Außerdem werden moderate körperliche Aktivität sowie eine gesunde Ernährung als protektive Faktoren angesehen, was womöglich auf die positiven Einflüsse auf Blutdruck und Körpergewicht zurückzuführen ist [54,70]. Für eine beste medikamentöse Therapie wird eine Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem (75-325mg) ASS (reduziert das Risiko kardialer Komplikationen) und Atorvastatin 40-80mg oder Rosuvastatin 20-40mg zur Senkung des LDL-Spiegels auf 70mg/dl oder um 50 Prozent, empfohlen, um das kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, Mortalitäts- und Revaskularisierungsrisiko bei Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen zu senken. Diese Empfehlung wird sowohl für asymptomatische als auch symptomatische Patienten ausgesprochen [70]. Da die arterielle Hypertonie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Carotisstenose assoziiert ist und eine Reduktion des systolischen Blutdrucks das Sistieren des Stenosegrades oder sogar eine Regression bewirken kann, soll eine Blutdruckeinstellung auf < 140/90mmHg erfolgen [96]. Obwohl ein Diabetes mellitus (DM) die Wahrscheinlichkeit einer Carotisstenose erhöht und das Risiko für einen Schlaganfall verdoppelt [7], konnte in einer Metaanalyse von Zhang et al. (2013) keine Reduktion des Schlaganfallrisikos bei intensiver Blutzuckerkontrolle im Vergleich zur Standardtherapie eines DM nachgewiesen werden. Dieser Effekt wurde lediglich bei Patienten mit einem BMI > 30 beobachtet. Die Autoren schrieben jedoch nicht, wie genau intensive Blutzuckerkontrolle definiert war [109]. Nichtsdestotrotz sollte bei Diabetikern ein normaler Blutzuckerspiegel angestrebt werden, um Komplikationen wie eine zerebrale Mikroangiopathie zu verhindern [85].

2.3.5.2 Operative Therapie – Carotis-Endarteriektomie

Die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 empfiehlt für asymptomatische Patienten mit einer 60-99-prozentigen Carotisstenose die Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) als Standardtherapie und stützt sich dabei auf die Aussage der ESVS aus dem Jahr 2017, sofern kein erhöhtes operatives Risiko bei dem Patienten vorliegt und eine Komplikationsrate von unter drei Prozent nachgewiesen werden kann. Auch nach Stenose-assoziierten Symptomen ab einem Stenosegrad von 50 Prozent soll eine CEA durchgeführt werden. Die CEA soll bei folgenden Faktoren eher durchgeführt werden als CAS: Alter > 70, langstreckige, stark verkalkte Stenosen, ein Aortenbogen vom Typ III oder Kalkläsionen im Aortenbogen [25,70].

Bei der CEA wird die A. carotis communis, externa und interna freigelegt und dann rekonstruiert. Dafür existieren vier Verfahren: die Eversionsendarteriektomie (EEA), die Thrombendarteriektomie mit Patch (TEA), die Interponatimplantation oder das Bypassverfahren.

Die EEA wird wegen ihrer kurzen Rekonstruktionszeit von 10-18 Minuten heutzutage in 98 Prozent der Fälle am häufigsten durchgeführt. Dabei wird die zerebrale Blutversorgung abgeklemmt, die ACI aus dem Carotisbulbus abgesetzt. Danach wird die Adventitia über die Plaque gestreift und die ACI ausgespült und patchartig an den Carotisbulbus reinsertiert. Die traditionelle TEA beginnt mit einer lateralen Arteriotomie der ACC bis zur ACI über die Strecke der Plaque, die Gefäßinnenfläche wird dann geglättet und gespült und der verbleibende Gefäßdefekt wird durch einen autologen Venenpatch aus der ipsilateralen V. saphena magna verschlossen. Bei distal gelegenen ACI-Stenosen wird ein Venen- oder Kunststoffinterponat eingesetzt und mit der ACC und der ACI anastomosiert. Das Bypassverfahren wird nur bei hochgradigen Stenosen oder Okklusion der ACC durchgeführt. Hierbei wird häufig die ACC als autologer Bypass mit der A. subclavia anastomosiert [59].

2.3.6 Endovaskuläre Therapie der Carotisstenose – Carotis-Stentangioplastie

Die Indikation zur endovaskulären Therapie mittels Carotis-Stentangioplastie (CAS) entspricht der zur Endarteriektomie und besteht bei asymptomatischen Patienten ab einer Stenose von 60%^{NASCET} und bei symptomatischen bereits ab 50%^{NASCET}. In der S3-Leitlinie von 2020 wird empfohlen, dass CAS auch bei normalem OP-Risiko als Alternative zu CEA erwogen werden kann, solange die Komplikationsrate für asymptomatische Patienten unter drei Prozent und die symptomatischer Patienten unter vier Prozent liegt. Beim Vorliegen einer Restenose nach CEA, einer radiogenen Stenose, einer hochzervikalen oder einer Tandemstenose soll eine CAS bevorzugt werden. Bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko sollte Patienten von CEA abgeraten und CAS zugeführt werden [25].

2.3.6.1 Intervention

Um das Vorgehen der Intervention zu beschreiben, wurde folgendes Zitat gewählt: „Unter Stentangioplastie versteht man die zusätzliche, ebenfalls katheterbasierte Einbringung einer Gefäßprothese (Stent), um einen Wiederverschluss durch die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand («vascular elastic recoil» oder auch Recoil) zu vermeiden oder eine Wandverletzung mit Dissektion zu behandeln.“ [66].

Die Carotis-Stentangioplastie ist eine angiographische Methode, um Gefäße darzustellen und gleichzeitig Stenosen zu rekanalisieren. Die Darstellung erfolgt unter Röntgenstrahlung mit Hilfe eines Jod-haltigen Kontrastmittels, welches intraarteriell injiziert wird. Die höhere Absorption des Kontrastmittels lässt durch digitale Subtraktion mit Hilfe von Computerprogrammen das Erzeugen eines Bildes zu.

Zu Beginn erfolgt unter Lokalanästhesie die Punktion der A. femoralis communis in Seldinger-Technik. Nach der Punktion mit einer Nadel und Vorschieben eines Führungsdrahtes verbleibt letztlich nur ein Schleusensystem mit Hämostaseventil (5-6 French) in Richtung des Aortenbogens in der Arterie, das zum Vorschieben von Kathetersystemen oder Injektion von Medikamenten verwendet werden kann und einen unkontrollierten Blutverlust verhindert [83]. Unter Anfertigung von Voraufnahmen der Gefäße durch Kontrastmittelinjektion wird ein Katheter mit einem Durchmesser von 0,035 Inch (siehe Abbildung 2, roter Pfeil) in die Aorta eingeführt. Zur besseren Steuerung und atraumatischen Sondierung von Gefäßen dienen Führungsdrähte mit unterschiedlicher Konfiguration an der Drahtspitze (gerade, gebogen oder J-förmig) [83]. Führungsdraht und Katheter werden in das zu untersuchende Gefäß navigiert, um für dieses eine Übersichtsaufnahme mit Kontrastmittel anzufertigen und somit einen Eindruck der Lage, des Stenosegrades, der Restperfusion der Stenose und des Verlaufs des Gefäßes zu gewinnen (siehe Abbildung 2). Zusätzlich werden auch die anderen hirnversorgenden Arterien mit der gleichen Vorgehensweise auf Stenosen untersucht. Zur Implantation des Stents wird die Stenose der zu therapierenden Arterie mit einem Mikrodraht (0,014 Inch) sondiert, auf welchen ein Katheter mit Stent am distalen Ende bis zur Stenose geschoben wird, bis eine optimale Plaqueabdeckung

erreicht werden kann. Vor und nach Stent-Implantation besteht die Möglichkeit zur zusätzlichen Ballon-Angioplastie, wobei die Stenose durch einen mit Luft befüllbaren Ballon am Ende einer Katheterspitze aufgedehnt wird. Der maximale Durchmesser des Ballons sollte sich dabei immer nach dem Gefäßdurchmesser richten. Für die Prä-Dilatation wird ein Ballon mit 2-3mm und für die Post-Dilatation ein Ballon mit ≤ 5 mm Durchmesser empfohlen. Nach Stent-Implantation und Dilatation wird eine Kontrollserie durchgeführt, um die Perfusion mit Stent darzustellen. Zeigt sich keine Rest-Stenose, so werden Führungsdraht und Katheter zurückgezogen und aus der Schleuse entfernt, die Punctionsstelle wird mit einem speziellen Verschlussystem, das einen Kollagenschwamm im Gefäßwanddefekt verankert und mit einem Druckverband versorgt, verschlossen [3].



Abbildung 2: DSA mit Anfertigung einer Übersichtsaufnahme der ACI in zwei Ebenen, um Lage und Stenosegrad der Carotisstenose sowie poststenotische Perfusion darzustellen (links frontal, rechts sagittal); Katheter mit rotem Pfeil markiert [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2021]

72 Stunden vor der Intervention sollten Patienten täglich eine duale Plättchenaggregationshemmung bestehend aus ASS 100mg und Clopidogrel 75mg einnehmen. Diese Kombination sollte bis zu einem Monat post-interventionell eingenommen werden, wobei eine Monotherapie mit ASS 100mg lebenslanglich empfohlen wird [70]. Beim Einlegen der Schleuse wird ein einmaliger Bolus von 5.000 IE Heparin appliziert, wobei auch die Katheter kontinuierlich mit einer heparinisierten Kochsalzlösung gespült werden sollten, um eine Thrombosierung der Materialien vorzubeugen [66]. Zur Behandlung einer periprozeduralen Hypotonie oder Bradykardie beim Einsetzen des Stents oder während der Prä- oder Post-Dilatation kann prophylaktisch 0,5-1mg Atropin injiziert werden.

2.3.6.2 Komplikationen

Neurologische Ereignisse stellen die wichtigsten und häufigsten Komplikationen der Stent-Angioplastie dar. Wie die CREST-Studie und andere RCTs festgestellt haben, ist für asymptotische und symptomatische Patienten ein nicht zu vernachlässigendes Schlaganfallrisiko vorhanden. Neben ipsilateralen Schlaganfällen kann es auch zu stummen Ischämien kommen, die erst durch eine Bildgebung des Kopfes detektiert werden können. Außerdem können vorübergehende neurologische Defizite wie eine TIA oder ein Amaurosis fugax-Anfall auftreten [13]. Beim intraprozeduralen Auftreten neurologischer Defizite kann eine Thrombolyse mit rt-PA oder eine Bolusgabe eines GP IIb-IIIa-Hemmers erwogen werden [25]. In den großen Studien wurde ebenfalls ein minimales Risiko für einen Myokardinfarkt festgestellt. Myokardinfarkt und Schlaganfall können auch zum Tod führen.

Weitere Komplikationen nach CAS sind nachfolgend aufgelistet [25]:

- Thrombembolien
- Spasmen
- Dissektion oder Perforation der ACI, evtl. Blutung
- Hyperperfusionssyndrom, also durch plötzlich gesteigerte Reperfusion des Gehirns entstehende Schäden, möglicherweise mit Hirnblutung als Folge
- Bradykardie, Hypotonie
- Leistenhämatom, Pseudoaneurysma (durch Punktion der A. femoralis communis)

Hinsichtlich der Komplikationen spielt der Zeitpunkt, zu dem diese auftreten, eine wichtige Rolle. Wie die CREST-Arbeitsgruppe nach einem Follow-Up-Zeitraum von vier Jahren in einer Kaplan-Meier-Kurve zeigte, waren die meisten Komplikationen kurz nach der Intervention zu beobachten. Für die Follow-up Periode wurde ein Zeitraum von 30 Tagen als kritische Phase festgelegt, in der die meisten Komplikationen festzustellen waren. So zeigten sich in der CREST-Studie für das asymptotische Patientenkollektiv eine Komplikationsrate von 2,5 Prozent innerhalb von 30 Tagen, wobei diese Zahl nach vier Jahren auf lediglich 4,5 Prozent und in der symptomatischen Gruppe von 5,5 auf 7,6 Prozent anstieg [13]. Diese Periode innerhalb der 30 Tage nach CAS wird als periinterventioneller Zeitraum bezeichnet.

2.3.6.2 Stents - Art, Material, Design und Eigenschaften

Bei den ersten verwendeten Stents ab dem Jahr 1989 handelte es sich um Ballon-expandierende Stents, die nach den Entwicklern benannten Palmaz-Schatz-Stents. Da diese bei Druck von umliegendem Gewebe zu stark komprimiert werden konnten, wurden sie schnell durch selbstexpandierende Stents ersetzt. Diese wiederum zeichnen sich durch Verkürzung nach der Implantation, Flexibilität und Anpassungsfähigkeit je nach Gefäßkonfiguration und andauernden radialen Druck aus, um das Gefäß

offen zu halten, während sie trotzdem genügend Flexibilität aufweisen, um sich an Druck von außen anzupassen.

Weiter können Stents anhand des zugrundeliegenden Materials eingeteilt werden. Das sogenannte Nitinol stellt eine Legierung aus Nickel, Titan, Kobalt und anderen Metallen dar. Eine wichtige Eigenschaft ist die sogenannte „Superelastizität“, die Eigenschaft, bei Entlastung nach extremer Verformung wieder ihre Ausgangsform anzunehmen, wodurch der Stent sich bei Druck von umliegendem Gewebe kurzfristig anpassen kann und sich somit an äußere Einflüsse adaptiert. Einen Nachteil der Nitinol-Legierung stellt die schwache Abbildung unter Röntgen-Durchleuchtung dar, weshalb die Enden des Stents mit Gold oder Tantal beschichtet sind, um eine bessere Identifizierung im Röntgenbild zu ermöglichen. Entsprechende Stents mit ihren jeweiligen Herstellern wurden in Tabelle 4 aufgelistet.

Ein bekannter Vertreter aus einer Chrom-Kobalt-Nickel-Molybdän-Legierung ist der Carotid Wallstent® (Boston Scientific). Hergestellt werden diese Stents, indem Monofilamente der Legierung in eine tubuläre Gitternetz-Struktur geflochten werden, was, im Gegensatz zu den Nitinol-Stents, die aus einem Nitinol-Block mit einem Laser herausgeschnitten werden, dünnere Gitternetzstreben (engl. struts) möglich macht. Dadurch wird eine hohe Flexibilität erreicht, in Tierversuchen waren dünne struts sogar mit einer niedrigeren Restenoserate assoziiert.

Stents bestehen aus einem Gitternetz, das sich aus Spiralen (engl. coils) und einzelnen oder miteinander verbundenen Ringen zusammensetzt. Durch die Variation der Anzahl der Verbindungen (engl. bridges) zwischen den einzelnen Ringstrukturen des Gitternetzes und der Anordnung dieser zueinander, entstehen unterschiedliche Stent-Designs. So wird zwischen closed-cell (Abb. 3 links) und open-cell (Abb. 3 mittig und rechts) Stents differenziert, die sich in ihrer Fläche zwischen den Streben („free cell area“) unterscheiden. Closed-cell Stents zeigen eine Verbindung zwischen möglichst vielen Ringstrukturen, wobei diese bei open-cell Stents oft ausgespart werden und die Ringstrukturen nie oder nur selten miteinander verbunden sind. Zum Beispiel weist der Carotid Wallstent® als closed-cell Stent eine free cell area von $1,08\text{mm}^2$ auf, wohingegen bei dem Acculink® Carotid Stent als open-celled Stent eine free cell area von $11,48\text{mm}^2$ gemessen werden kann [76]. Während open-cell Stents eine höhere Flexibilität für komplizierte Verläufe der ACI bieten, zeigen closed-cell Stents eine stabilere Abstützung der Plaque an die Gefäßwand (engl. scaffolding).

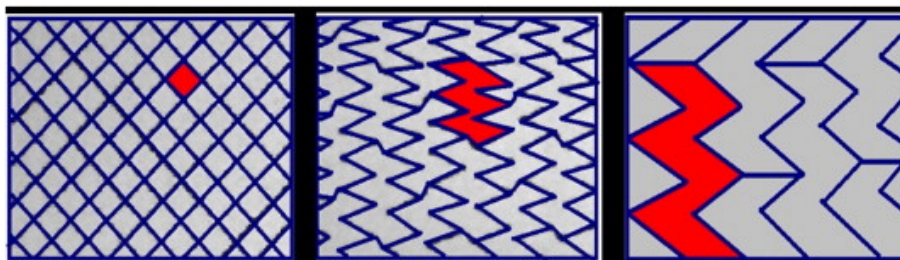


Abbildung 3: Stentdesign, Gitternetz-Zusammensetzung und „free cell area“ [32]

Hybridstents, zu denen der Crisallo ideale® (Invatec) Stent gehört, verbinden beide Stent-Designs in einem. So besteht dieser aus einem closed-cell Design in der Mitte, um ein hohes scaffolding im Bereich der Plaque zu ermöglichen, das zu den Enden hin mit einem open-cell Design verbunden ist, um eine bestmögliche Flexibilität zu garantieren.

Da die Stents abhängig von Stentart, -material und -design abweichende Eigenschaften besitzen, werden je nach Stenose unterschiedliche Stents verwendet. Lange, gewundene Stenosen benötigen einen flexiblen Stent, kalzifizierte Plaques werden am besten von stabilen Stents mit gutem „radial support“ gestützt und atherosklerotische Läsionen in engen Gefäßen werden durch flexible Stents mit dünner Gitternetzstruktur optimal versorgt [16,35]. Aufgrund der Heterogenität der Eigenschaften ist die Wahl des Stents untersucherabhängig und wird individuell anhand der vorliegenden Stenose gewählt.

Tabelle 4: Stentarten, Materialien, Designs und Stents

Stentart	Stentmaterial	Stent-Design	Stent
Ballonexpandierend			Palmaz-Schatz-Stent
Selbstexpandierend	Nitinol	Open-cell	Precise® (Cordis) Sinus-Carotid (Optimed) Vivexx® (Bard) Zilver® (Cook) Acculink™ (Abott) ev3-Protégé™ (MedTronic) CGuard™ Carotid Stent (InspireMD)
		Hybrid	Crisallo ideale® (Invatec)
		Closed-Cell	NexStent™ (Boston Scientific) Xact® (Abott)
	Chrom-Kobalt-Nickel-Molybdän	Closed-Cell	Carotid Wallstent® (Boston Scientific)

2.3.6.3 Embolie-Filter

Embolie-Filter (engl. embolic protection devices, EPD, embolic filter devices, EFD) dienen dazu, die Last an periprozedural entstandenen Embolien zu reduzieren. Dazu wurden zwei unterschiedliche Embolie-Filter-Systeme entwickelt: ein proximales und ein distales Protektionssystem. Da in dieser Dissertation ausschließlich Arbeiten herangezogen werden, die distale Protektionssysteme verwendeten, wird sich an dieser Stelle auf die Beschreibung der distalen EPDs beschränkt.

Ein distales EFD setzt sich aus einem Führungsdraht und einem kollabierten Beutel zusammen, der sich am distalen Ende eines 0,014 Inch Drahts befindet. Der Draht wird durch die Stenose manövriert und etwa 2,5 bis 3cm distal der Stenose positioniert. Der Beutel (= Filter) wird durch einen Ballon aufgeblasen und besitzt kleine Poren mit einer Größe von 100 bis 110µm, hält somit größere embolische Partikel ab, die sich aus der Plaque lösen können, lässt aber noch einen antegraden Blutfluss zu

2. Einleitung

(siehe Abbildung 4). Nachdem der Stent platziert wurde, wird das EFD wieder mit Hilfe eines Katheters geborgen. Ein Vorteil dieses Systems stellt die aufrechterhaltene antegrade Perfusion dar, wobei noch Potential in der Verbesserung der EFDs liegt. Demnach stellen die Dicke des Drahtes, der notwendig ist, um das EFD zu platzieren, und das Verursachen von embolischen Partikeln bei dem „deployment“ Nachteile dar [9].

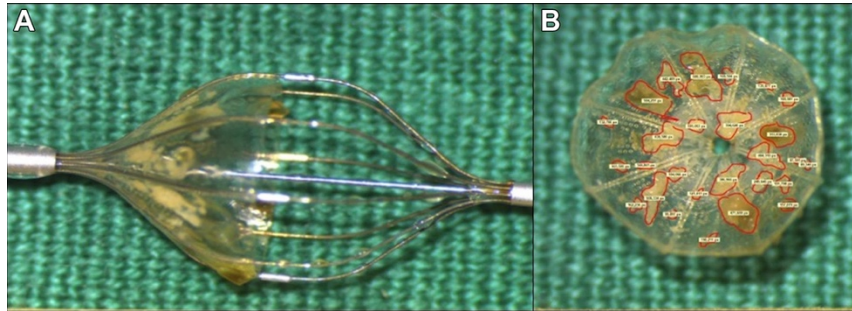


Abbildung 4: Embolic Filter Device mit 0,014 Inch Draht und embolischen Partikeln (in B rot umrandet) [75]

2.3.7 Eigene Fragestellung und Zielsetzung

Wie bereits in 2.1 erörtert, stellt der Schlaganfall mit einer steigenden Zahl in Industriestaaten nicht nur eine schwere gesundheitliche Erkrankung mit möglicher Todesfolge dar, sondern belastet auch die Wirtschaft durch die immer älter werdende Bevölkerung und somit weiter steigenden Kosten für die Sozialgesellschaft. Wird angenommen, dass insgesamt 10-15 Prozent aller ischämischen Schlaganfälle auf eine Stenose der Arteria carotis zurückzuführen sind, entspricht das etwa 30.000 Carotis-assoziierten Schlaganfällen auf 80 Millionen Einwohner in Deutschland pro Jahr. Es ist denkbar, diese Zahl durch eine konsequente Primärprävention mittels konservativer Therapie und einer Revaskularisierungstherapie, sei es OP oder Intervention, deutlich zu senken. Doch da beide Verfahren mit nicht unerheblichen Komplikationen, wie einem Schlaganfall, verbunden sein können, ist eine genaue Betrachtung der Risiken, die mit einer invasiven Therapie einhergehen, essenziell, um auch diese durch Identifizierung von Risikofaktoren für einen schweren postinterventionellen Verlauf möglichst klein zu halten. In den letzten Jahren konnten einige neue Risikofaktoren für die Carotis-Stent-Angioplastie festgestellt werden, trotzdem stützen sich Publikationen zum Thema Carotis-Stenting und dessen Komplikationsrisiko immer noch auf Primärdaten aus den letzten zwei Dekaden. Da die letzte randomisiert kontrollierte Studie, SPACE-2, die Patientenaufnahme bereits im Jahr 2014 aufgrund niedriger Rekrutierungszahlen stoppte und die ACST-2-Studie Prozeduren aus insgesamt elf Jahren zu einem Kollektiv zusammenschließt, scheint die Generierung aktueller Zahlen mehr als sinnvoll.

So schrieben die CREST-Autoren in einer Publikation „By 2020, it may be reasonable to require stroke and death rates <3% to 4% for symptomatic patients and 1% to 2% for asymptomatic patients“ [92] und betonen, dass asymptomatischen Patienten mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte, da ihr Risiko generell niedrig sei [92]. Trotzdem war es Publikationen der letzten Jahre, die einen Unterschied in der Komplikationsrate über die Zeit untersuchten, lediglich möglich, eine Reduktion für die Carotis-Endarteriektomie, nicht aber für das Carotis-Stenting zu beobachten. Während diese Arbeiten Daten aus den Jahren 2012 bis 2014 sowie vor und nach 2005 bis 2016 auswerteten, stellt sich aufgrund der einerseits kurzen Zeitspanne und der beinahe 20 Jahre zurückliegenden Primärdaten die Frage, ob die Aussage, dass kein Fortschritt in den Komplikationsraten nach CAS über die Zeit nachzuweisen ist, auch heute noch zutrifft oder widerrufen werden kann.

Daher ist das Ziel dieser Dissertation, herauszuarbeiten, ob ein Fortschritt in der Methode der Carotis-Stent-Angioplastie über die Zeit zu beobachten ist. Dazu werden die Jahre 2009 und 2010 mit den Jahren 2017 bis 2020 hinsichtlich ihrer Zusammensetzung des Patientenkollektivs, Risikofaktoren der Patienten und der Intervention untereinander und mit ähnlichen Arbeiten verglichen, um festzustellen, ob sich die periinterventionelle Komplikationsrate nach CAS über einen Zeitraum von annähernd zehn Jahren verändert hat. Ist ein Unterschied zwischen den Komplikationsraten über die Zeit feststellbar, so soll anhand der erhobenen Daten und der aktuellen Datenlage untersucht werden, worauf dieser möglicherweise zurückgeführt werden kann und ob die Daten zu den Interventionen Hinweise auf mögliche neue Risikofaktoren liefern.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, die Patientendaten aus dem Archiv des Uniklinikums des Saarlandes (SAP) auswertet. Dabei wurden Patienten mit einer Stenose der Arteria carotis communis, Arteria carotis-Gabel oder Arteria carotis interna von mindestens 60 Prozent, die in der Neuroradiologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg (UKS) im Zeitraum von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 behandelt wurden, betrachtet. Das Ziel ist, einen Vergleich der beiden Patientengruppen zu erstellen. Dadurch können Veränderungen in der Behandlung einer Carotisstenose mit Stent aufgedeckt und Fortschritte der Medizin in den letzten 10 Jahren dargestellt werden, was ebenso eine Evaluation der eigenen Leistung der Klinik und speziell dieser Behandlungsmethode ermöglicht. Außerdem kann ein Vergleich der verwendeten Materialien oder Techniken sinnvoll sein, um möglicherweise eine Erklärung für die Veränderung im Outcome bei CAS über die Jahre aufzuzeigen oder sogar zu erklären.

3.2 Patientenkollektiv

In die Datenanalyse wurden alle Patienten miteingeschlossen, die an einer hämodynamisch relevanten Stenose der Arteria carotis communis, Arteria carotis-Gabel oder Arteria carotis interna litten, und in den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 in der neuroradiologischen Klinik des UKS behandelt wurden. Dies beinhaltet Patienten aus den Kliniken der Neurologie, Neurochirurgie und der Kardiologie des UKS.

Als hämodynamisch relevant, also mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehend, wird eine Stenose der extrakraniellen Arteria carotis von mindestens 50-60 Prozent bezeichnet [100], somit wurden Patienten ab einem Stenosegrad von über 50 Prozent mit in das Kollektiv aufgenommen. Das Patientenkollektiv wird zur Betrachtung der zwei unterschiedlichen Fragestellungen in zwei Gruppen aufgeteilt:

- 1) entweder traten vor Behandlung gar keine spezifischen Symptome einer Carotisstenose auf oder
- 2) die Patienten litten an einer vorübergehenden Durchblutungsstörung im Bereich der Arteria cerebri anterior oder media ohne stattgehabte Ischämie, was einer TIA (transitorisch ischämischen Attacke) oder einer Amaurosis fugax entspricht.

Die genaue Definition einer asymptomatischen und einer symptomatischen Carotisstenose wurde bereits in 2.3.2 ausführlich erläutert (siehe Tabelle 2).

Einschlusskriterien für die Patienten waren neben der entsprechenden klinischen Symptomatik der fehlende Nachweis einer frischen Infarktdemarkation in einer geeigneten Schnittbild-Diagnostik, unabhängig davon, ob eine entsprechende Symptomatik vorlag oder nicht. Außerdem wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die eine Vollständigkeit der zu betrachtenden Variablen in der digitalen Patientenakte aufwiesen. In der Folge wurden Patienten ausgeschlossen, die innerhalb der letzten 180 Tage einen klinisch stummen Infarkt oder einen ischämischen Schlaganfall mit entsprechender Klinik erlitten, der durch geeignete Schnittbilddiagnostik nachgewiesen wurde oder die Beschwerden länger als 24 Stunden anhielten, wodurch klinisch eine vorübergehende Durchblutungsstörung ausgeschlossen werden konnte und die Symptomatik auf einen ischämischen Schlaganfall zurückzuführen waren. Nicht berücksichtigt wurden ebenfalls Patienten mit Stenosen durch äußere Kompressionen und Dissektionen (meist durch Einreißen der Intima und durch Ausbildung eines intramuralen Hämatoms mit Stenosierung des intraluminalen Raums mit akuten Pathologien, anderes Verhalten in der postinterventionellen Zeit). Außerdem wurden Patienten aus dem Kollektiv entfernt, die innerhalb von zehn Jahren nach einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich eine Carotisstenose entwickelten. Wie die Arbeitsgruppe von Xu und Cao in einer Literaturrecherche über Carotisstenosen nach Bestrahlung beschrieb, ist die Ursache dieser Einengungen eher eine Endotheldysfunktion durch die Bestrahlung, die durch Einschränkung der Funktion des Endothels zu einer Proliferation und zu einer Zerstörung der Lamina elastica interna führt, wodurch eher von einer Vernarbung als einer atherosklerotischen Genese auszugehen ist [107]. Als Cut-Off für eine vorangegangene Bestrahlung wurde ein Zeitraum von zehn Jahren gewählt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für unser Patientenkollektiv

	klinisch	vaskulär
Einschlusskriterien	asymptotische Stenose der ACI/ACC innerhalb der letzten 180 Tage symptomatische Stenose der ACI/ACC mit TIA oder Amaurosis fugax innerhalb der letzten 180 Tage älter als 50 Jahre negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter	Stenose der ACI/ACC von mindestens 50% ^{NASCET} im DUS
Ausschlusskriterien	klinisch stummer Infarkt ischämischer Schlaganfall mit Nachweis im MRT oder CT klinische Symptomatik eines Schlaganfalls > 24 Stunden	Stenose durch Kompression Stenose durch Dissektion Stenose nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich < 10 Jahre Restenose nach CAS/CEA < 10 Jahre

Zu Beginn der Datenerhebung wurden lediglich die Jahre 2009 bis 2010 und 2019 bis 2020 ausgewählt. Da erst später ersichtlich wurde, dass heutzutage im Vergleich zum vorangegangenen Jahrzehnt nur noch etwa die Hälfte der Patienten mit Carotisstenose mittels CAS behandelt werden, wurde die Auswertung der Daten um die Jahre 2018 und 2017 erweitert, um möglichst gleiche Gruppengrößen und dadurch vergleichbare absolute Zahlen zu erhalten.

Insgesamt trafen die Einschlusskriterien bei 111 Patienten in der ersten Gruppe und bei 112 Patienten in der zweiten Gruppe zu. Da bei einem Patienten der ersten Gruppe wichtige Informationen über den postprozeduralen Verlauf fehlten, wurde dieser Fall aus der Gesamtpopulation entfernt, wodurch die Größe der ersten Gruppe auf 110 reduziert wurde. Die beiden Subpopulationen sind also ungefähr gleich groß.

3.3 Datenerhebung

Für die definitive Auswahl der zu untersuchenden Patienten wurde zu Beginn eine Liste aller in der Neuroradiologie des UKS mittels digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) behandelten Patienten erstellt. Dabei ergab sich eine gesamte Anzahl von 1.732 Patienten über den Zeitraum von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020.

Jedes Untersuchungs- und Interventionsprotokoll wurde gelesen und in einem ersten Schritt anhand der Indikation (diagnostisch versus interventionell) selektiert. Die interventionellen Angiografien ließen sich weiter in geplante Eingriffe oder Notfallmaßnahmen bei einem akuten Schlaganfall einteilen.

Da es sich bei der Behandlung asymptomatischer Carotisstenosen um selektive Eingriffe handelte, wurden alle notfallmäßig durchgeführten Thrombektomien bei einem ipsilateralen Infarkt verworfen. Ungeachtet dessen wurden auch notfallmäßig Stent-Angioplastien bei kontralateralem Schlaganfall durchgeführt, wenn die kontralaterale ACI verschlossen war. Somit wurden diese Stenosen als asymptomatisch gewertet, wenn in den letzten 180 Tagen keine ipsilateralen Carotis-assoziierten Symptome vom Patienten angegeben wurden. Diese Patienten wurden in das Gesamtkollektiv aufgenommen. Der Hauptanteil der Interventionen am UKS besteht aus der Therapie von Aneurysmen durch Coiling, auch diese Patienten wurden aus dem Kollektiv entfernt. Übrig blieben noch die Patienten, die selektiv bei einer vorbestehenden Carotisstenose interventionell therapiert wurden und die Patienten, die bei kontralateralem Infarkt mit einem Stent in der ipsilateralen ACI behandelt wurden.

Die Einteilung der Patienten in die Subgruppen asymptomatisch oder symptomatisch wurde anhand der dokumentierten Arztbriefe durchgeführt. In einigen wenigen Fällen wurden die Carotisstenosen durch den behandelnden Neurologen nicht eindeutig zugeordnet, weshalb eine Klassifizierung der Stenose anhand der im Arztbrief wiedergegebenen Symptomatik entsprechend der Definition der aktuellen S3-Leitlinie (in 2.3.2 ausgeführt, Tabelle 2) stattfand.

Ursprünglich wurde für das Patientenkollektiv dieser Arbeit nur ein Zeitraum von 2009 bis 2010 und 2019 bis 2020 ausgewählt. Zu beobachten war jedoch, dass sich die Anzahl durchgeführter Interventionen zur Therapie einer Carotisstenose im letzten Jahrzehnt annähernd halbierte und die Patientenzahl sich mit einem Verhältnis von 2:1 ungleich verhielt, weshalb die Population um die Jahre 2018 und 2017 erweitert wurde, um möglichst gleich große Vergleichsgruppen zu erhalten.

Letztendlich ergaben sich im Zeitraum von 2009 bis 2010 eine Population von 110 Patienten und von 2017 bis 2020 von 112 Patienten, die die Einschlusskriterien für die statistische Auswertung erfüllten.

Die Patienten wurden mit Nummern kodiert und anonymisiert in einer passwortgeschützten von den restlichen Patientendaten getrennten Excel-Tabelle aufbewahrt.

3.4 Erhobene Parameter

Die erhobenen Variablen lehnen an die der randomisiert kontrollierten Studien an, die für diese Arbeit die Inspiration darstellten. Somit wurden alle Tabellen nach Vorbild des CREST und SPACE Trials gestaltet.

Als essenzielle Parameter des Patientenkollektivs wurden demografische Daten, wie Alter und Geschlecht erhoben. Wichtig für die Einteilung der Patienten war der klinische Status, und falls Symptome vorhanden waren, welche und für welchen Zeitraum. Zur Analyse von periinterventionellen Komplikationen wurden vaskuläre Risikofaktoren (in 2.3.3 aufgelistet), Stenosegrad, ob eine kontralaterale Stenose vorliegt, Echogenität der Plaque im Ultraschall und die präinterventionelle Bildgebung und Medikation in einer Excel-Tabelle aufgetragen. Wichtige Parameter der durchgeführten DSA waren Stentart und -Design, Stentdurchmesser und -länge, ob ein Embolie-Filter verwendet wurde, ob und wie oft eine Vor- oder Nachdilatation notwendig war, wie lange die Durchleuchtungszeit betrug und ob Medikamente während der Intervention benötigt wurden, um den Patienten hämodynamisch zu stabilisieren.

Um die Rate unerwünschter neurologischer Ereignisse und sonstiger Komplikationen zu ermitteln, wurden zusätzlich periinterventionelle Symptome und entsprechende postinterventionelle Bildgebung betrachtet. Trat ein Schlaganfall mit bleibender Symptomatik oder eine transitorisch ischämische Attacke auf, wurde die Schwere der Symptomatik mithilfe des NIHSS-Scores quantifiziert, der anhand der Patientenakte erhoben oder berechnet wurde. Beim Vorliegen einer Reststenose wurde diese in einer postinterventionellen DUS-Untersuchung festgehalten, bei fehlender Datenlage wurde eine Rest-Stenose mittels archivierter Bilder der DSA ausgemessen und berechnet. Um den Erfolg der Intervention zu beurteilen, war auch die Registrierung von notwendigen Re-Eingriffen zur erneuten Beseitigung der Carotisstenose oder einer Thrombektomie/Lysetherapie bei einem akuten Schlaganfall essenziell.

3. Material und Methodik

Tabelle 6: Erhobene Parameter und Variablen

Demografische Daten	präinterventionelle Diagnostik	Intervention	periinterventioneller Verlauf
Alter	Symptomatik	Stent	periinterventionelle Symptomatik
Geschlecht	Seite der Stenose	Stent-Design	NIHSS-Score bei Schlaganfall
vaskuläre Risikofaktoren	Stenosegrad nach NASCET in %	Stentlänge und -durchmesser	Reststenose
vorangegangenes neurovaskuläres Ereignis	kontralat. Stenose mit Stenosegrad nach NASCET in %	Embolie-Filter	postinterventionelle Bildgebung
	Echogenität in DUS	Vor- und Nachdilatation	Re-Eingriff
	CRP	Durchleuchtungszeit	
	Medikamente präinterventionell	Medikamente periinterventionell	
	Bildgebung		

Als wichtiges Mittel zur Quantifizierung der klinischen Symptomatik eines Schlaganfalls wird von der aktuellen S3-Leitlinie der NIHSS-Score empfohlen [25]. Aus dem Grund wurde dieser auch in der Dissertation verwendet, um über die Schwere der aufgetretenen Schlaganfälle eine Aussage treffen zu können und Schlaganfälle in minor und major Strokes einzuteilen, wie es auch in anderen Studien üblich ist [13]. Die National Institutes of Health Stroke Scale wurde bereits ausführlich im Zusammenhang mit Schlaganfällen in 2.2.3 erläutert (siehe Tabelle 1).

Zusätzlich kann ein NIHSS-Score problemlos anhand der im Arztbrief berechneten periinterventionell aufgetretenen Symptomatik retrospektiv berechnet werden, was bei der modified Rankin Scale (mRS), die den zurückbleibenden Grad der Behinderung angibt, aufgrund einer minimalen Pflegedokumentation im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes nicht möglich ist. Ein weiterer Vorteil des NIHSS-Scores ist, dass er eine Dynamik in der neurologischen Symptomatik gut wiedergeben kann, weshalb der NIHSS-Score für diese Arbeit als geeignetes Mittel zur Quantifizierung der Schwere des Schlaganfalls erachtet wurde.

Als primäre Endpunkte wurden alle unerwünschten neurologischen Ereignisse, Myokardinfarkt und Tod definiert. Zu den unerwünschten neurologischen Ereignissen zählen eine stumme Ischämie, ein ischämischer Schlaganfall mit neurologischer Symptomatik, eine transitorisch ischämische Attacke, ein Amaurosis fugax-Anfall und ein Hyperperfusionssyndrom.

Neben diesen wurden Komplikationen, die aufgrund der Intervention und Punktion der A. femoralis communis auftraten, also ein Leistenhämatom oder eine Pseudoaneurysma, als sekundäre Endpunkte definiert.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 28.0.1.0) in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) erstellt.

Die Nullhypothese H_0 der Arbeit ist, dass es keinen signifikanten Unterschied im 30-Tage-Outcome nach CAS zwischen den beiden Gruppen nach Jahren gibt. Somit ergibt sich die Alternativhypothese H_1 , dass ein statistisch signifikanter Unterschied in der periinterventionellen Komplikationsrate besteht, sich die Behandlung der Carotisstenose in den letzten Jahren weiterentwickelt hat und eine Reduktion der periinterventionellen Schlaganfallrate erzielt werden konnte.

Als Nebenfragestellung ergibt sich daraus, was genau sich über die Jahre verändert hat und wie es eine mögliche Veränderung des Outcomes beeinflussen könnte.

Zusätzlich kann eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten erfolgen, da laut CREST die Schlaganfallrate bei symptomatischen Patienten mehr als doppelt so hoch ist (2,5% vs. 6,0%) wie bei asymptomatischen [13].

Um einen statistischen Vergleich der beiden Gruppen zu ermöglichen, wurde der p-Wert berechnet. Je nach Variablen und Studiendesign wird ein anderer Test benötigt, um den p-Wert zu berechnen. Bei unserem Studiendesign werden zwei unabhängige Gruppen zu einem unterschiedlichen Zeitraum betrachtet, es handelt sich somit um unverbundene Stichproben. Daraus folgt, dass für qualitative Merkmale der Pearson- χ^2 -Test oder der exakte Test nach Fischer verwendet wurden. Dabei wurde immer der exakte Wert (zweiseitig) für die Auswertung berechnet und in den Tabellen wiedergegeben. Bei quantitativen Merkmalen erfolgte zuerst die Erstellung eines Normalverteilungsdiagramms durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Handelte es sich um eine Normalverteilung, wurde der p-Wert mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben berechnet. Alle Angaben bei normalverteilten Merkmalen in Tabellen spiegeln den Mittelwert \pm Standardabweichung wider. Handelt es sich um eine nicht-normalverteilte Variable, so wurde zur Berechnung des p-Wertes der Mann-Whitney-U-Test zur Hilfe genommen. Diese Werte werden in allen Tabellen durch den Median und Interquartilsabstand präsentiert.

Bei allen Tests ist die Nullhypothese, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden zu vergleichenden Gruppen vorliegt. Ist der p-Wert also kleiner als das ausgewählte Signifikanzniveau von 0,05, so ist die Nullhypothese abzulehnen und anzunehmen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt [43].

Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Stichprobengrößenberechnung durchgeführt, um einen Richtwert für die kleinstmögliche Patientenpopulation zu erhalten. Gewählt wurde ein Konfidenzintervall von 0,95, woraus sich ein alpha-Fehler von 0,05 ergibt. Wie in Abbildung 5 zu sehen, ist für einen alpha-Fehler von 0,05 eine Population von mindestens 210 Patienten notwendig.

Mit einer Gesamtpopulation von 222 Patienten wurde somit die Mindestanzahl erreicht, wodurch eine statistisch signifikante Aussage mit einem alpha-Fehler von 0,05 möglich ist.

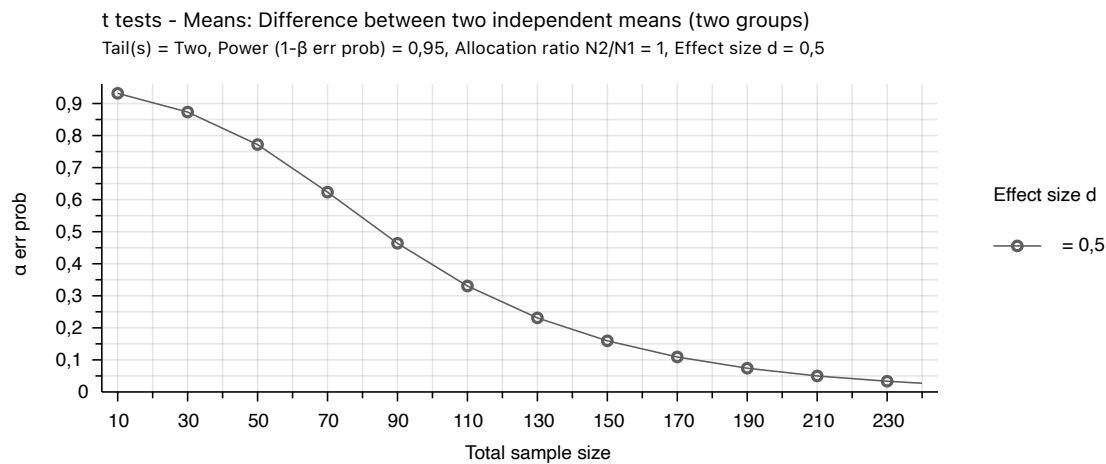


Abbildung 5: Berechnung der Mindeststichprobengröße mit einer Effect size = 0,5 und einer zweiseitigen alpha-Wahrscheinlichkeit von 0,05 [Eigene Darstellung, 2021]

4. Ergebnisse

4.1 Einteilung der Gruppen

Die Patienten wurden anhand des Zeitpunktes der Intervention in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe besteht aus Patienten aus den Jahren 2009 und 2010, die zweite Gruppe umfasst alle Patienten, die in den Jahren 2017, 2018, 2019 und 2020 die Einschlusskriterien erfüllten.

Zusätzlich erfolgte zu der Einteilung nach Jahren noch die Einteilung der Patienten in Subgruppen nach ihrer Symptomatik bei Erstvorstellung, um eine Gegenüberstellung von asymptomatischen Patienten und solchen mit einer milden Carotis-assoziierten, neurologischen Symptomatik mit TIA oder Amaurosis fugax-Anfall zu ermöglichen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 7: Einteilung der Gruppen mit Größe der Populationen nach Symptomatik und Jahren

Symptomatik	Anzahl der Gruppe nach Jahren (%)	
	2009-2010	2017-2020
asymptomatisch	79 (71,8%)	83 (74,1%)
symptomatisch	31 (28,2%)	29 (25,9%)
gesamt	110 (100%)	112 (100%)

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der jeweiligen Gruppen. In Gruppe 1 wurden insgesamt 110 Patienten aufgrund einer Carotisstenose mit CAS behandelt, wovon insgesamt 79 Patienten asymptomatisch und 31 symptomatisch waren. Gruppe 2 bestand mit 83 asymptomatischen und 29 symptomatischen Patienten aus einer annähernd gleich großen Population ($p = 0,763$), wodurch ein optimaler absoluter und relativer Vergleich beider Gruppen erreicht werden kann.

4.2 Demografische Daten

Das Durchschnittsalter betrug in den Jahren 2009 bis 2010 $69,9 \pm 8,7$, in den späteren Jahren $70,6 \pm 9,1$ ($p = 0,561$). Der Hauptteil des Patientenkollektivs bestand aus Männern mit einer Anzahl von 83 (75,5%) und 90 (80,4%) mit einem p-Wert von 0,42. Neben der Geschlechterverteilung zeigte auch die Verteilung der Symptomatik über die Jahre keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, da auch hier der p-Wert größer 0,05 beträgt (siehe Tabelle 8).

4. Ergebnisse

Tabelle 8: Demografische Daten des Patientenkollektivs nach Gruppe mit p-Wert

Demografische Daten	2009-2010 n = 110	2017-2020 n = 112	p-Wert
Alter	69,86 ± 8,73	70,56 ± 9,12	0,561
Männliches Geschlecht	83 (75,5%)	90 (80,4%)	0,42
Symptomstatus			
asymptomatisch	79 (71,8%)	83 (74,1%)	0,763
Transitorisch ischämische Attacke	14 (12,7%)	17 (15,2%)	0,699
Amaurosis fugax	17 (15,5%)	12 (10,7%)	0,325

Bei der in Tabelle 9 aufgetragenen Verteilung der vaskulären Risikofaktoren für das Auftreten von periinterventionellen Komplikationen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen.

Tabelle 9: Vaskuläre Risikofaktoren nach Gruppe mit p-Wert

Risikofaktoren	2009-2010 n = 110	2017-2020 n = 112	p-Wert
Alter > 70 Jahre	57 (51,8%)	62 (55,4%)	0,687
vaskuläre Vorerkrankung (Mikro-, Makroangiopathie, pAVK, KHK)	58 (52,7%)	65 (58,0%)	0,426
arterielle Hypertonie	82 (74,5%)	88 (78,6%)	0,528
Hypercholesterinämie	78 (70,9%)	89 (79,5%)	0,163
Diabetes mellitus Typ II	28 (25,5%)	26 (23,2%)	0,755
Nikotinabusus letzte 20 Jahre	34 (30,9%)	34 (30,4%)	0,929
CRP prä-interventionell in mg/dl	2,60 (IQR 5,55)	2,60 (IQR 5,13)	0,693

Bei dem präinterventionellen CRP-Wert ist zu beachten, dass dieser ab einem Wert > 5mg/dl als erhöht angesehen wird. Der Median betrug in beiden Gruppen 2,60mg/dl, war jedoch bei bestimmten Patienten mit Maximalwerten von 84,10mg/dl in Gruppe 1 und 86,50mg/dl in Gruppe 2 stark erhöht. Diese Patienten litten laut Krankenakte meistens an einer Pneumonie, wodurch der erhöhte CRP-Wert präinterventionell erklärt werden kann. In unserer Gesamtpopulation wiesen insgesamt 151 Personen einen CRP > 5mg/dl auf, darunter zeigten 23 Patienten eine Durchblutungsstörung mit Ischämie als Folge.

In der Verteilung ischämischer Ereignisse in der Patientenanamnese ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten einer TIA (0,9% vs. 0%, $p = 0,495$), Amaurosis fugax (0% vs. 0,9%, $p = 0,999$) oder einem ipsilateralen Schlaganfall (7,3% vs. 8,0%, $p = 0,999$). Lediglich die Anzahl kontralateraler Ischämien unterscheidet sich signifikant (28,2% vs. 11,6%, $p = 0,002$), wobei eine generelle Reduktion der Anzahl an Schlaganfällen über den betrachteten Zeitraum festgestellt werden kann.

4.3 Stenose-assoziierte Charakteristika

In beiden Gruppen betraf die Stenose vor allem die rechte ACI. Bei der Verteilung des Stenosegrades nach NASCET in % ist eine signifikante Reduktion von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 auffällig. In Gruppe 1 betrug der Median 80%^{NASCET} mit einem Maximum von 95%^{NASCET}, wobei der Median in den Jahren 2017 bis 2020 mit 75%^{NASCET} signifikant kleiner war ($p < 0,01$) und auch das Maximum auf 90%^{NASCET} abgenommen hat.

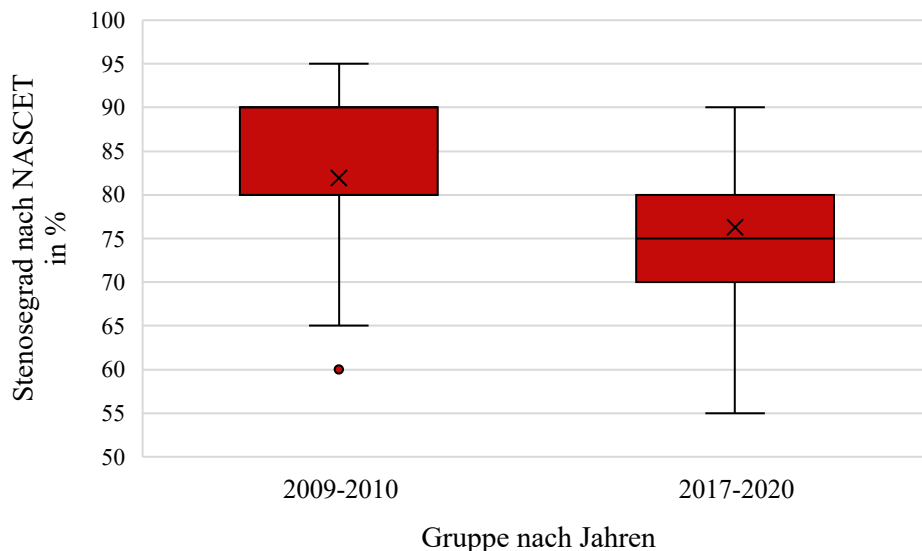


Abbildung 6: Boxplot - Stenosegrad nach NASCET in % nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

In Abbildung 6 ist deutlich zu erkennen, dass nicht nur Mittelwert, sondern auch Minimum und Maximum über die Jahre gesunken sind und einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen.

56 Patienten aus Gruppe 1 und 45 Patienten aus Gruppe 2 wiesen eine Stenose oder sogar eine Okklusion der kontralateralen ACI auf, die Verteilung dieser ist jedoch fast identisch (73,30% vs. 73,56%, $p = 0,897$). In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 24 Patienten aus 2009 bis 2010 und 14 Patienten aus 2017 bis 2020 bereits in der Vergangenheit mittels CAS oder CEA auf der kontralateralen Seite therapiert.

Die Plaque-Morphologie wurde in der präinterventionellen DUS dokumentiert. Dabei wird zwischen homogen echoreichen oder echoarmen und inhomogenen Plaques unterschieden. Diese Differenzierung ist für das Rupturrisiko der Plaque entscheidend, jedoch ist in der Verteilung zwischen den Gruppen einzig für inhomogene Plaques ein signifikanter Anstieg über die Jahre mit 11,8 Prozent auf 27,7 Prozent mit einem p-Wert von 0,004 zu verzeichnen.

4.4 Intervention

Im Hinblick auf die Verteilung der implantierten Stents wurde ersichtlich, dass sich die Untersucher von open-cell Stents abgewandt haben und heutzutage signifikant öfter closed-cell Stents im klinischen Alltag verwendet wurden. Die Hybrid-Stents, die eine Kombination aus closed-cell Stents in der Mitte und open-cell Stents zum Ende des Gitternetzes darstellen, wurden von den Interventionalisten am UKS von 2017 bis 2020 nicht mehr implantiert.

In den letzten Jahren wurden zudem vor allem Stents gesetzt, die einen im Vergleich kleineren Durchmesser aufweisen, dafür aber eine größere Länge, um eine höhere Abdeckung der Plaque zu erzielen. Embolic-Protection-Devices wurden damals und heute selten von den Interventionalisten am UKS verwendet (siehe Tabelle 10).

Des Weiteren wird in Tabelle 10 ersichtlich, dass die Anzahl der Vordilatationen von 2009 bis 2010 auf 2017 bis 2020 deutlich angestiegen ist, unabhängig von der Zahl der notwendigen Ballon-Angioplastien. Außerdem ist auffällig, dass in den Jahren 2017 bis 2020 annähernd die gesamte Population (98,2%), wie empfohlen, 72 Stunden vor der Intervention eine duale Plättchenaggregationshemmung aus ASS 100mg und Clopidogrel 75mg eingenommen hatte. In Bezug auf die periinterventionell verabreichten Medikamente ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Annähernd alle Patienten in beiden Gruppen erhielten während der Intervention Atropin und Heparin, da gezeigt werden konnte, dass eine prophylaktische Gabe von Atropin das Risiko für das Auftreten einer Bradykardie während der Intervention senken kann [17]. Außerdem ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der interventionellen Bestrahlungszeit. Während der Median in den Jahren 2009 bis 2010 noch 13:31 Minuten mit einem Minimum von 5:08 Minuten und einem Maximum von 50:24 Minuten betrug, konnte diese in den späteren Jahren auf einen Median von 10:41 Minuten mit einem Minimum von 2:34 Minuten und einem Maximum von 37:21 Minuten reduziert werden ($p < 0,001$). Abbildung 7 zeigt einen Boxplot mit der Durchleuchtungszeit in Minuten nach Gruppe, in dem die signifikante Reduktion der Durchleuchtungszeit von 2009 bis 2010 auf 2017 bis 2020 verdeutlicht wird. Nicht nur der Median konnte gesenkt werden, sondern ebenfalls Minimum und Maximum.

4. Ergebnisse

Tabelle 10: Charakteristika der Intervention bezüglich Stents, Ballon-Angioplastie, Medikation und Durchleuchtungszeit

Charakteristika	2009-2010 n = 110	2017-2020 n = 112	p-Wert
Stent-Charakteristika			
Open-cell Stent ¹	79 (79,0%)	15 (13,5%)	< 0,001
Closed-cell Stent ¹	18 (18,0%)	96 (86,5%)	< 0,001
Hybrid ¹	3 (3,0%)	0 (0%)	0,103
Durchmesser (mm) ²	8 (4-15)	8 (4-10)	0,049
Länge (mm) ²	40 (21-50)	40 (30-50)	0,082
Embolie Protection Device (EPD)	3 (2,7%)	0 (0%)	0,12
Ballon-Angioplastie			
einmal vor Stent-Implantation	7 (6,4%)	30 (26,8%)	< 0,001
öfter als einmal vor Stent-Implantation	0 (0%)	7 (6,3%)	0,014
einmal nach Stent-Implantation	89 (80,9%)	94 (83,9%)	0,599
öfter als einmal nach Stent-Implantation	4 (3,6%)	6 (5,4%)	0,748
Medikamentöse Behandlung			
Plättchenaggregationshemmung 72h vor Intervention			
ASS 100mg + Clopidogrel 75mg	101 (91,8%)	110 (98,2%)	0,033
Heparin 60mg/0,6ml s.c.	3 (2,7%)	0 (0%)	0,12
Clopidogrel 300mg vor Intervention	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0,999
Nicht eingenommen wie aufgeklärt	3 (2,7%)	0 (0%)	0,12
Während Intervention			
Heparin + Atropin	101 (91,8%)	109 (97,3%)	0,082
Vasopressoren	0 (0%)	1 (0,9%)	0,999
Antihypertensiva	6 (5,5%)	1 (0,9%)	0,064
Plättchenaggregationshemmung während Intervention	3 (2,7%)	1 (0,9%)	0,367
Bestrahlungszeit während Intervention (min)	13:31 (5:08-50:24)	10:41 (2:34-37:21)	< 0,001

¹ Aufgrund fehlender Informationen in der Dokumentation der Intervention konnte in den Jahren 2009 bis 2010 lediglich eine Gesamtanzahl von n = 101 Patienten für die Verteilung des Stentdesigns und des Bautyps erfolgen.

² Bei zwei weiteren Patienten aus den Jahren 2009 bis 2010 wurde in der ärztlichen Dokumentation nicht wiedergegeben, welche Länge oder Durchmesser der verwendete Stent aufwies.

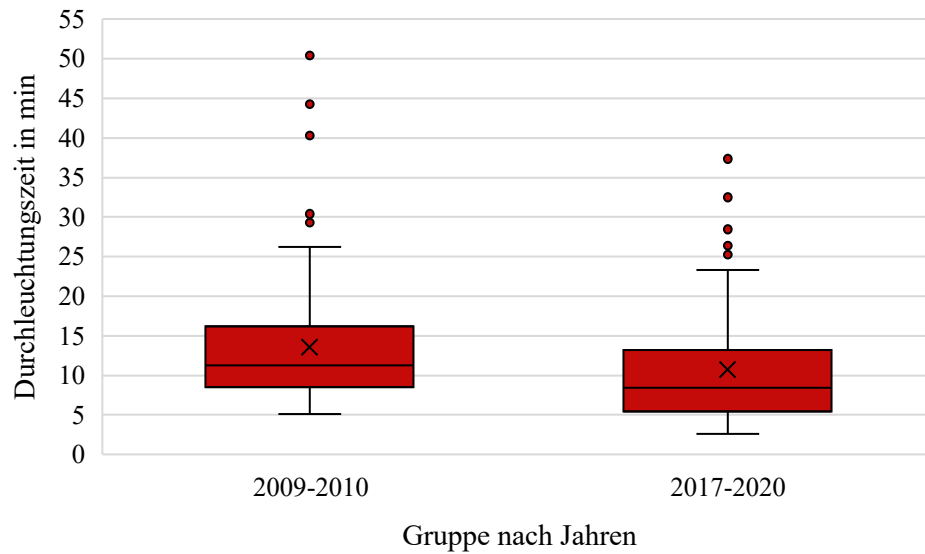


Abbildung 7: Boxplot - Durchleuchtungszeit in Minuten nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

4.5 Implantierte Stents

In der Datenerhebung wurde neben dem Stent-Design auch der Stent-Bautyp berücksichtigt. Somit ist es möglich, einen Trend der favorisierten Stents über die Jahre zu veranschaulichen.

Wie Abbildung 8 zeigt, wurde der Carotid Wallstent® (Boston Scientific) (17,8% vs. 68,5%, $p < 0,001$) und der CGuard™ Carotid Stent (InspireMD) (0% vs. 18,0%, $p < 0,001$) in den Jahren 2017 bis 2020 am häufigsten verwendet. Bei diesen Stent-Typen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Jahresgruppen. Neben dem Vivexx® Stent (Bard) (22,8% vs. 12,6%, $p = 0,069$) und dem Casper™ Stent (Microvention) (0% vs. 0,9%, $p = 0,999$) wurde in Gruppe 2 kein anderer Bautyp verwendet, während in den Jahren 2009 und 2010 keine Präferenz weder für ein bestimmtes Stent-Design noch einen spezifischen Bautyp festgestellt werden konnte. In dieser Darstellung in Abbildung 8 ist ein deutlicher Shift von open-cell Stents, wozu unter anderem der Vivexx® Stent (Bard), der Sinus-Carotid Stent (Optimed) oder der Zilver® Stent (Cook) zählen, zu den closed-cell Stents wie dem Carotid Wallstent® von Boston Scientific, zu sehen.

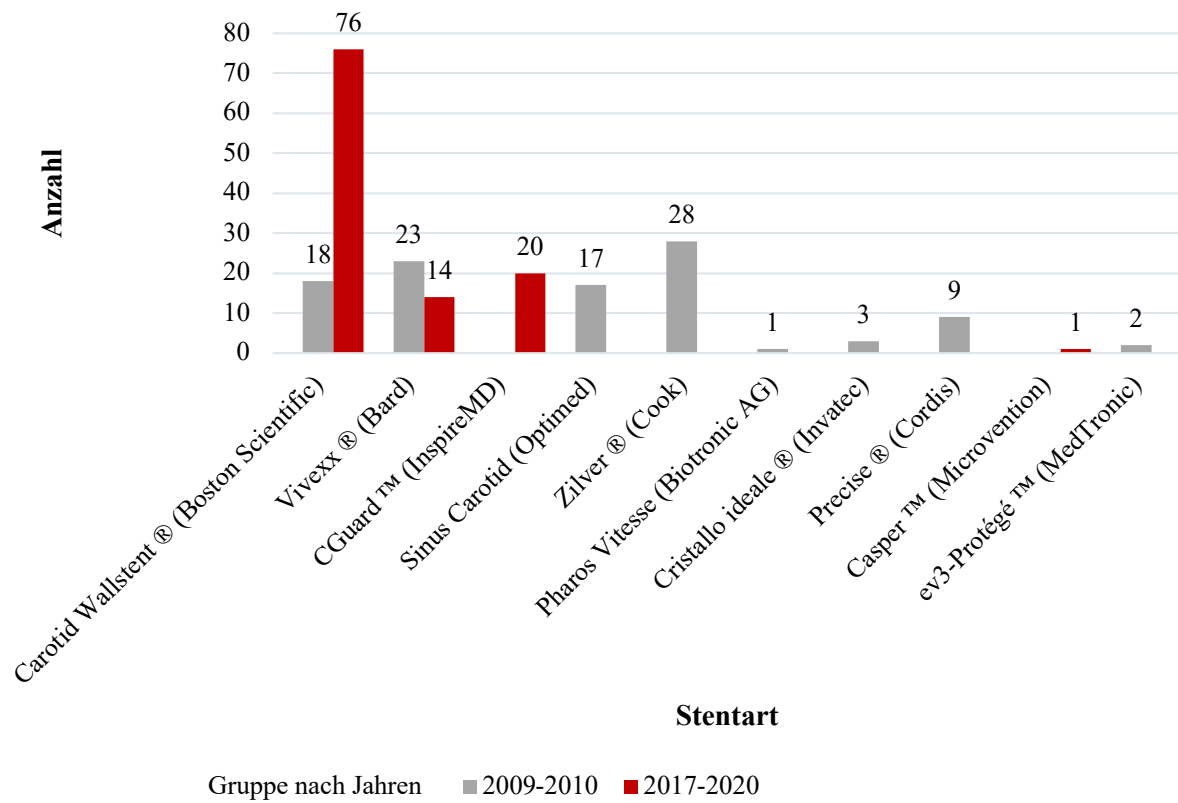


Abbildung 8: Balkendiagramm - Anzahl verwendeter Stent-Bautypen nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

4.6 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“

4.6.1 Primäre Endpunkte für die Gesamtpopulation

Die definierten primären Endpunkte entsprechen allen unerwünschten neurologischen Komplikationen sowie einem Myokardinfarkt oder Tod, wie in 3.4 bereits wiedergegeben. Das Outcome beinhaltet einerseits die Darstellung neurologischer Komplikationen, andererseits auch angiologische Komplikationen. Bei der Betrachtung unerwünschter neurologischer Ereignisse, also stummer Infarkte, ischämischen Schlaganfällen, TIA, Amaurosis fugax und Hyperperfusionssyndromen, werden primär die Zahlen für die Gesamtpopulation wiedergegeben, bevor eine separate Darstellung der primären Endpunkte für asymptomatische und symptomatische Patienten erfolgt. Diese Unterscheidung wurde als sinnvoll erachtet, da beide Subpopulationen laut S3-Leitlinie ein ungleiches Risiko für neurologische Komplikationen aufweisen [25].

Abbildung 9 verdeutlicht die Unterschiede des Outcomes zwischen den beiden Gruppen ohne Berücksichtigung des Symptomstatus des Patienten. Die folgenden Abbildungen beinhalten die beiden primären Endpunkte Myokardinfarkt und Tod, wobei keiner der beiden nach einer Intervention am UKS weder in den Jahren 2009 bis 2010 noch in 2017 bis 2020 eintrat und deshalb auch nicht in den Abbildungen dargestellt werden.

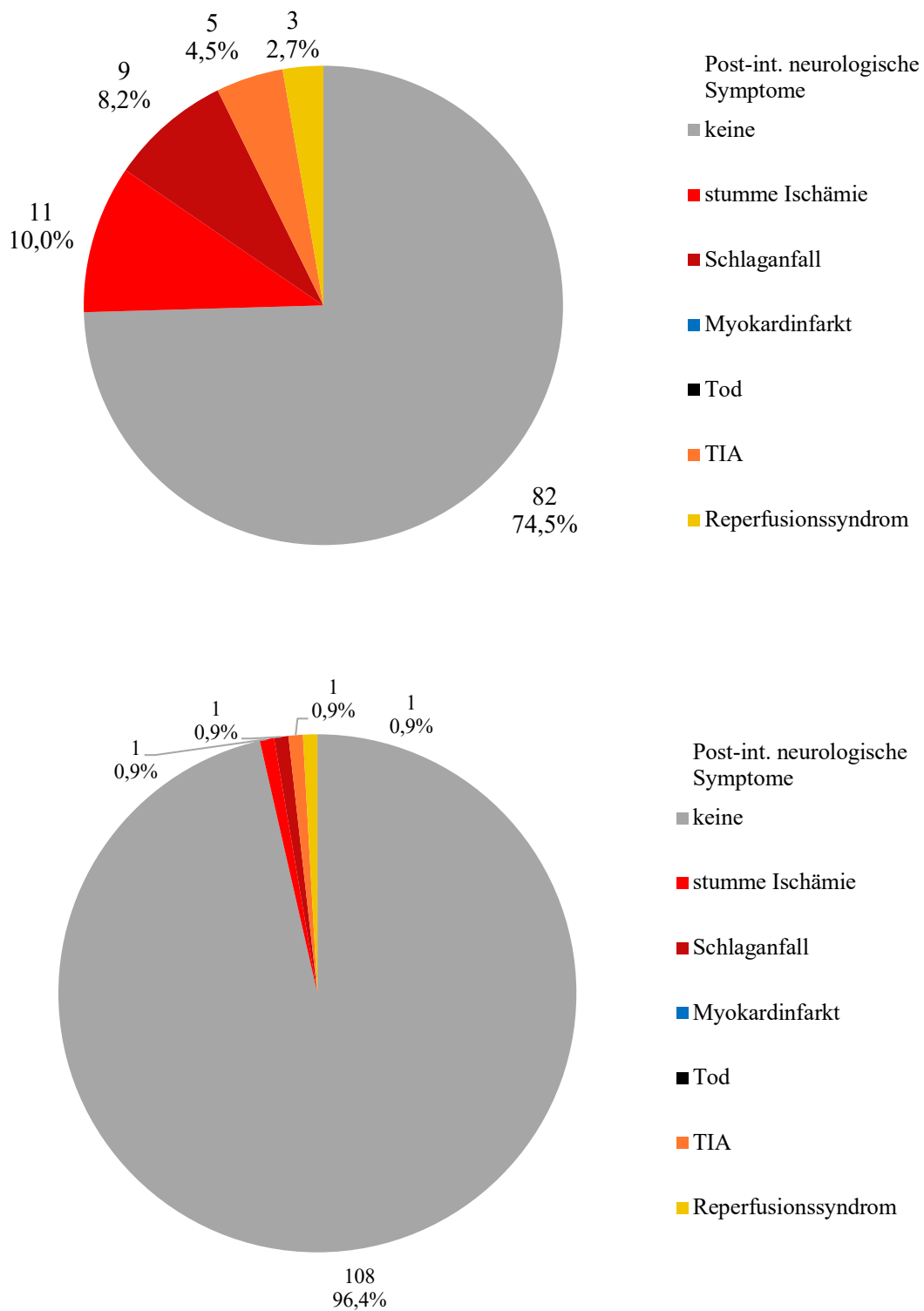


Abbildung 9: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für das gesamte Patientenkollektiv „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]

4.6.2 Primäre Endpunkte für asymptomatische Patienten „früher“ versus „heute“

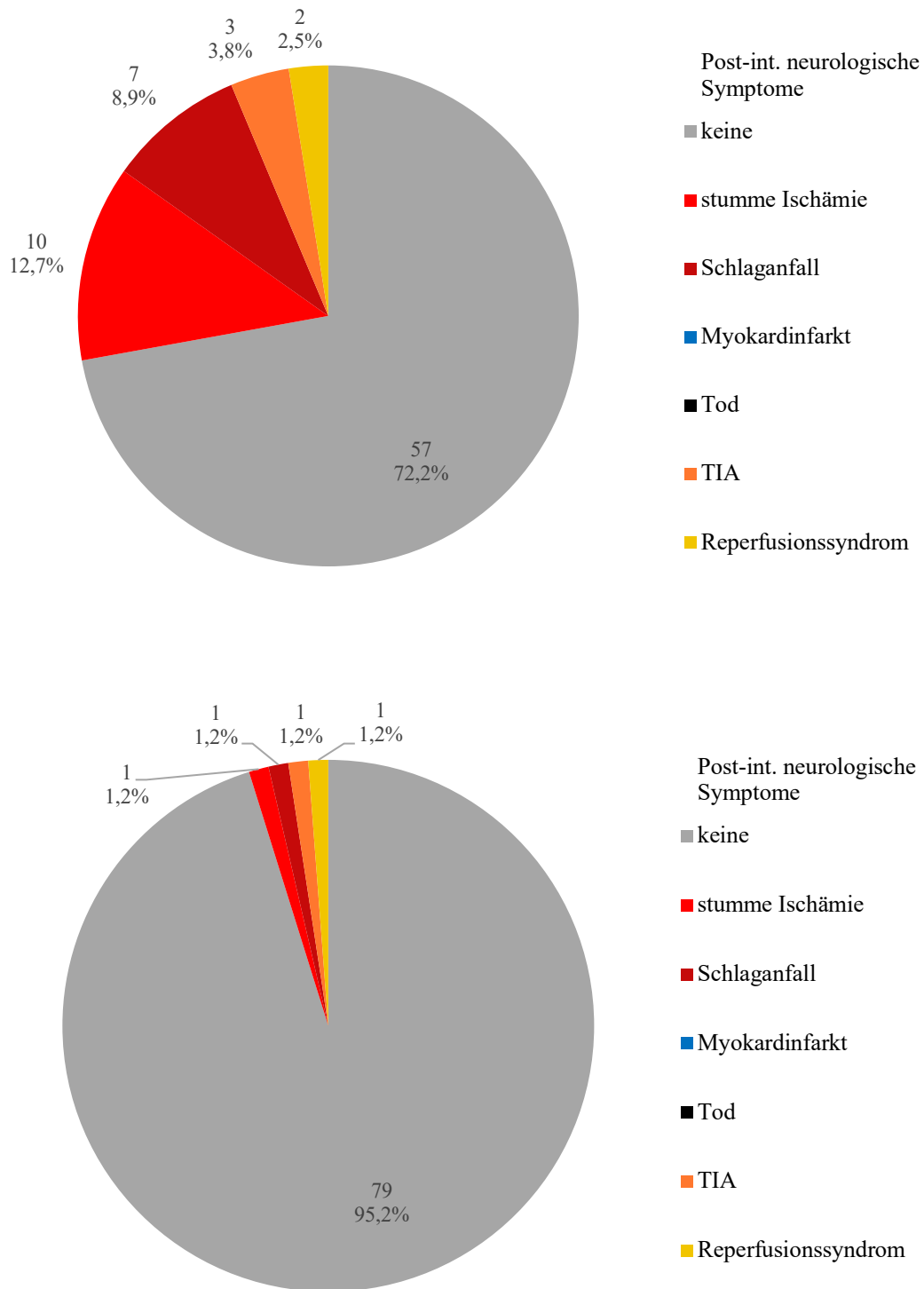


Abbildung 10: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für die asymptomatische Subpopulation „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]

Abbildung 10 stellt die Anzahl der primären Endpunkte für asymptomatische Patienten aus 2009 bis 2010 (oben) und 2017 bis 2020 (unten) dar. Mit einer Gesamtanzahl von 79 Patienten in Gruppe 1 und 83 Patienten in Gruppe 2 sind die Kreisdiagramme bezüglich der Größe der Population sehr ähnlich. Beim Vergleich der Fallzahlen der Patienten ohne unerwünschte neurologische Ereignisse kann ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,001$ berechnet werden (72,2% vs. 95,2%). Daraus ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Anzahl aller primären Endpunkte zwischen den beiden Gruppen, der ebenso das Signifikanzniveau mit $p < 0,001$ unterschreitet.

Ein p-Wert unter 0,05 liegt auch beim Auftreten einer stummen Ischämie (12,7% vs. 1,2%, $p = 0,004$) vor. Außerdem war ein signifikanter Rückgang in der Anzahl der periinterventionell aufgetretenen Schlaganfälle zu beobachten (8,9% vs. 1,2%, $p = 0,031$). Die Anzahl einer periinterventionellen TIAs oder Reperfusionssyndromen konnte gesenkt werden, unterschritt jedoch nicht das vorgegebene Signifikanzniveau von 0,05. So betragen die Werte für das Auftreten einer TIA 3,8 Prozent vs. 1,2 Prozent ($p = 0,358$) und für ein Reperfusionssyndrom 2,5 Prozent vs. 1,2 Prozent ($p = 0,613$).

4.6.3 Primäre Endpunkte für symptomatische Patienten „früher“ versus „heute“

In Abbildung 11 werden die primären Endpunkte für symptomatische Patienten dargestellt. Wie das Kreisdiagramm erkennen lässt, traten in den Jahren 2017 bis 2020 in der Subpopulation der symptomatischen Carotisstenosen keine periinterventionellen, neurologisch unerwünschten Ereignisse, Myokardinfarkte oder Tode auf. Im Vergleich zu Abbildung 10 ist ebenfalls ersichtlich, dass die Anzahl an neurologischen Komplikationen in der symptomatischen Gruppe in den Jahren 2009 bis 2010 mit 19,4 Prozent niedriger war als die entsprechende in der asymptomatischen Gruppe mit 27,8 Prozent, was womöglich auf die geringere Fallzahl in der symptomatischen Subpopulation zurückzuführen ist.

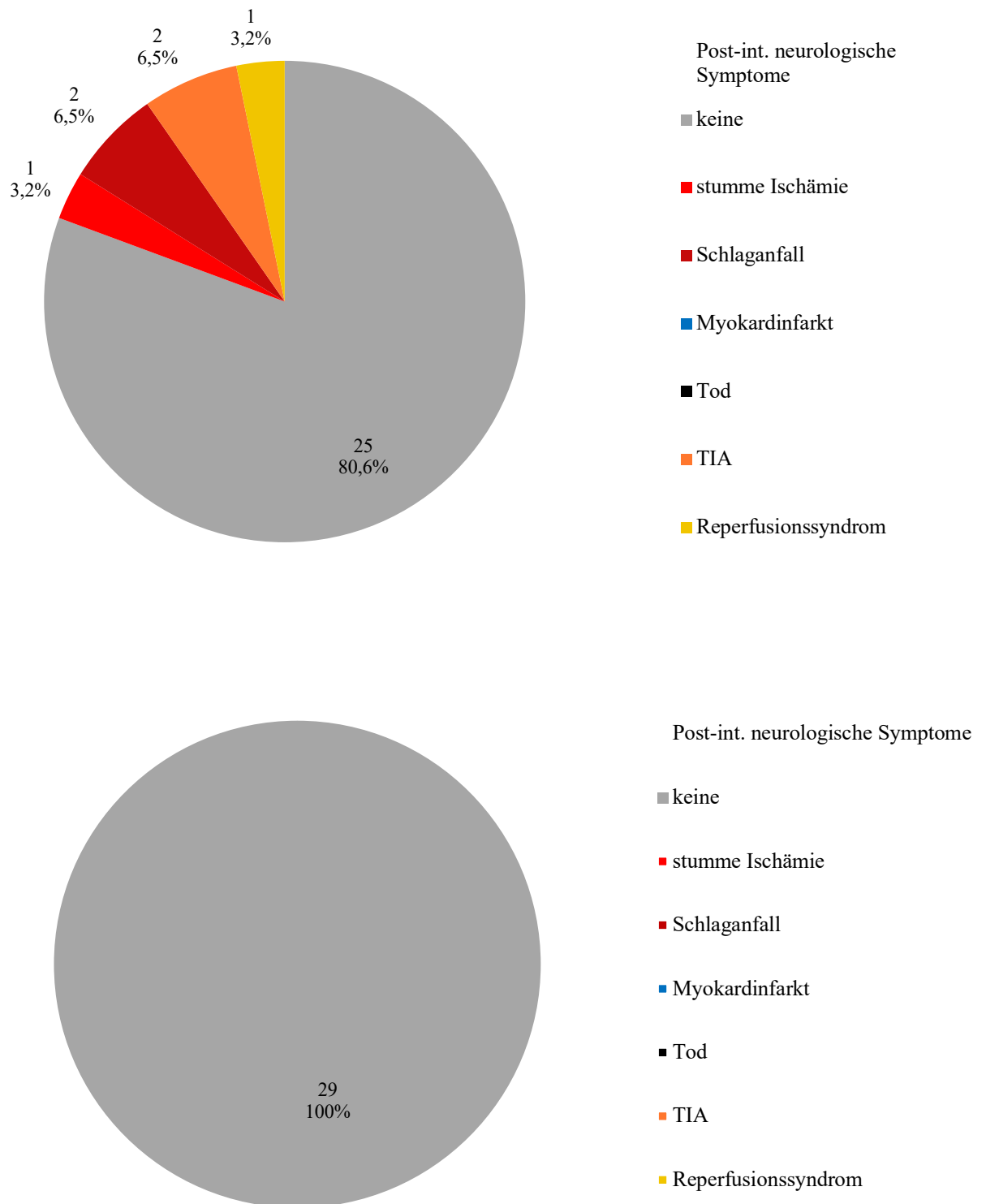


Abbildung 11: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für die symptomatische Subpopulation „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]

4.6.4 Vergleich der NIHSS-Werte bei neurologischer Symptomatik nach Jahren

Bei allen Patienten, die neurologische Symptome während oder nach der Intervention aufwiesen, wurde zur Quantifizierung der Schwere der Symptomatik der NIHSS-Wert berechnet, um einen Vergleich der Schwere der aufgetretenen Schlaganfälle zwischen beiden Gruppen zu ermöglichen.

Das Patientenkollektiv von 2009 bis 2010 umfasst dabei 28 Patienten, die Jahre von 2017 bis 2020 lediglich vier Patienten, bei denen eine Bestimmung des NIHSS-Scores aufgrund einer neurologischen Symptomatik sinnvoll erschien. Wie Abbildung 12 darstellt, unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Gruppen hinsichtlich des Medians, Minimums, Maximums und Ausreißern. Während der Median des NIHSS-Wertes in 2009 bis 2010 bei 0,5 mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 6 mit dem Interquartilsabstand von 2,00 liegt, beträgt der Median der zweiten Gruppe aus 2017 bis 2020 2 mit einem Minimum von ebenfalls 0, jedoch ist das Maximum mit 3 deutlich kleiner als in der Vergleichsgruppe. Der Interquartilsabstand liegt bei 2,25. Die Unterschiede zwischen Median können durch die Integration von Patienten mit einer periinterventionellen TIA erklärt werden, die im NIHSS-Score 0 Punkte erhielten. Diese TIA-Patienten machen mit einer Anzahl von 14 die Hälfte aller Patienten mit neurologischer Symptomatik aus.

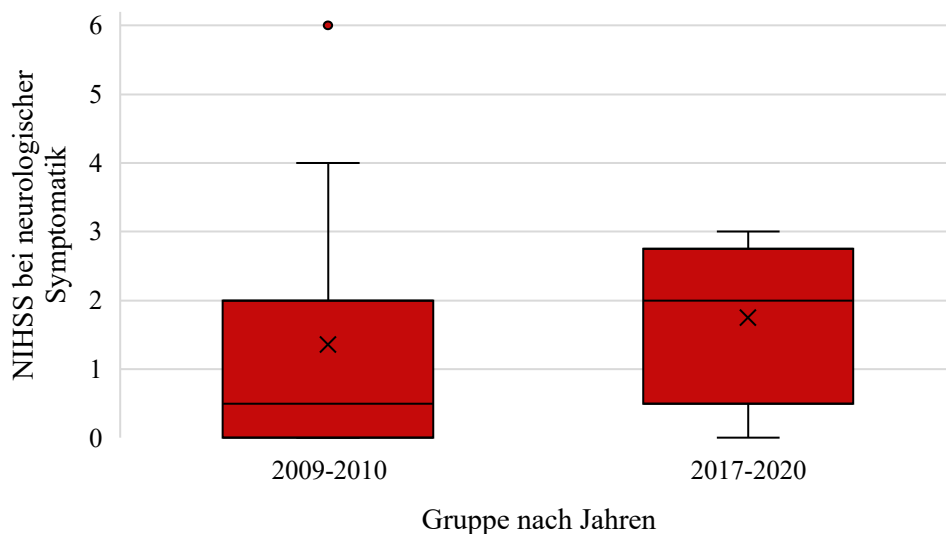


Abbildung 12: Boxplot - NIHSS bei neurologischer Symptomatik nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

Da die Werte der NIHS-Scale über die Jahre nicht normalverteilt sind ($p < 0,001$ im Kolmogorov-Smirnov-Test), wurde der Mann-Whitney-U-Test (Mediantest bei unabhängigen Stichproben) angewendet. Bei $p = 0,503$ kann die Hypothese, dass ein statistisch signifikanter Unterschied im NIHSS-Wert zwischen den beiden Patientenkollektiven besteht, verworfen werden. Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der beiden Gruppen. Der nicht-signifikante Unterschied könnte durch die Integration von Patienten mit einer periinterventionellen TIA in dieser Darstellung entstanden sein, die im NIHSS-Score 0 Punkte erhielten. Diese TIA-Patienten machen mit

einer Anzahl von 14 die Hälfte aller Patienten mit neurologischer Symptomatik aus. Außerdem sind in Abbildung 12 auch Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik mit einem NIHSS-Score > 0 mit Hyperperfusionssyndrom abgebildet, die sich nach Zuwarten auf einen unauffälligen NIHSS-Score von null Punkten zurückbildete. Trotzdem liefert der Boxplot den Hinweis darauf, dass der maximale Grad an Behinderung nach Schlaganfall, der aus einer Carotis-Stent-Angioplastie resultiert, über die Jahre von 2009 bis 2010 auf 2017 bis 2020 reduziert sein könnte.

4.6.5 Vergleich der NIHSS-Werte bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall nach Jahren

Werden lediglich die NIHSS-Punkte der Patienten betrachtet, die einen ischämischen Schlaganfall mit nicht-reversibler neurologischer Symptomatik erlitten, ergibt sich bei einer Anzahl von zehn Personen eine Verteilung von neun Patienten in der Gruppe von 2009 bis 2010 und einem Patienten in der zweiten Gruppe von 2017 bis 2020.

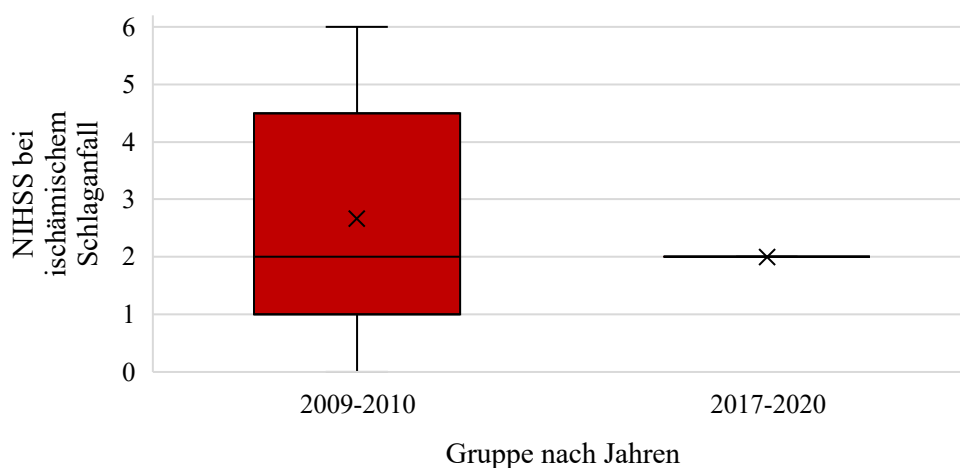


Abbildung 13: Boxplot - NIHSS-Score bei ischämischem Schlaganfall nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

Abbildung 13 spiegelt diese zehn Patienten hinsichtlich ihres NIHSS-Scores wider. Für beide Gruppen liegt der Median bei 2, wobei auffällig ist, dass das Maximum in Gruppe 1 bei 6 Punkten und das Minimum bei 0 Punkten im NIHSS-Score liegt. Ein Vergleich der Streuungsmaße beider Gruppen ist bei dieser gesonderten Betrachtung nicht möglich, da in 2017 bis 2020 nur ein Schlaganfall mit bleibender neurologischer Symptomatik diagnostiziert wurde. Deshalb kann für diese Gruppe in Abbildung 13 kein Minimum, Maximum und Interquartilsabstand angegeben werden. In den Jahren 2009 bis 2010 trat zweimal der Fall ein, dass die Patienten während der Intervention eine mittel- bis hochgradige Armparese bemerkten, woraufhin bereits periinterventionell eine Lysetherapie eingeleitet werden konnte. Damals wurde diese mit 10ml Abciximab (ReoPro®, Janssen), einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor, durchgeführt. Da die Patienten nach Intervention und Lysetherapie symptomfrei

waren, trotzdem kleine ischämische Areale beobachtet werden konnten, wurde hier ein NIHSS-Score von 0 bei ischämischem Infarkt aufgetragen, jedoch unter Berücksichtigung der periinterventionellen Lyse.

4.7 Rest-Stenose und Re-Eingriffe

Um den Erfolg der Interventionen zu beurteilen, sind Variablen wichtig, wie zum Beispiel ob eine Rest-Stenose nach Stent-Angioplastie vorliegt oder nicht, wenn ja, wie hoch der Stenosegrad war, und ob ein erneuter Eingriff notwendig war.

4.7.1 Vergleich der Rest-Stenose „früher“ versus „heute“

Die Rest-Stenose nach NASCET in % ist in Abbildung 14 dargestellt. In den Jahren 2009 bis 2010 war eine Rest-Stenose bei 39 Patienten und in 2017 bis 2020 bei 44 Patienten im DUS darstellbar. In Gruppe 1 betrug der Median 50 Prozent mit einem Minimum von 10 Prozent und einem Maximum von 60 Prozent mit Interquartilsabstand von 20. In Gruppe 2 wurde ein Median von 25 Prozent ebenfalls mit einem Minimum von 10 Prozent und einem Maximum von 60 Prozent und einem Interquartilsabstand von 10 beobachtet. Da keine Normalverteilung bei der Rest-Stenose nach NASCET in % vorlag, wurde zur Berechnung auf einen Unterschied zwischen beiden Gruppen auch hier der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei einem p-Wert von $< 0,001$ kann ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der aufgetretenen Rest-Stenose berechnet werden. Wie der Boxplot in Abbildung 14 in Kombination mit dem p-Wert innerhalb des Signifikanzniveaus zeigt, ist die Tendenz einer deutlichen Reduktion der Rest-Stenose nach CAS über die betrachteten Jahre zu beobachten.

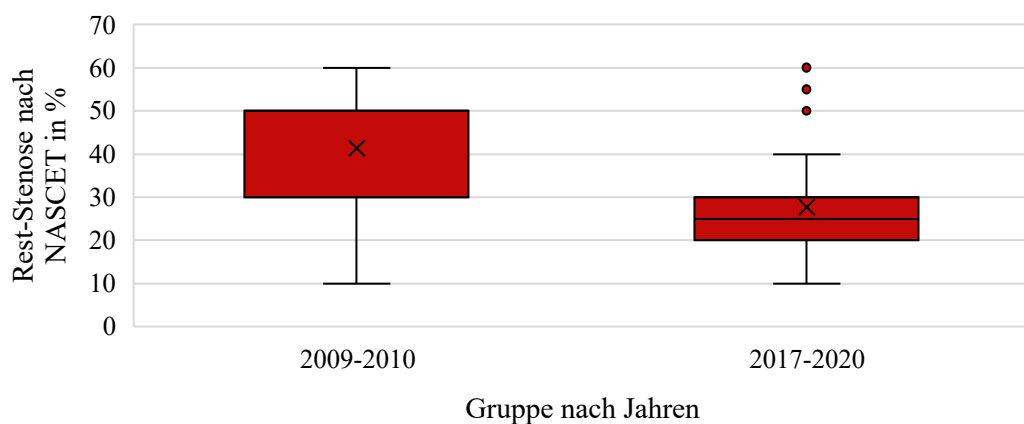


Abbildung 14: Boxplot - Rest-Stenose nach NASCET in % nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

4.7.2 Vergleich notwendiger Re-Eingriffe bis 6 Monate nach CAS

Ob ein erneuter Eingriff notwendig ist oder nicht, entscheidet neben einem komplikationsfreien Ablauf maßgeblich, ob eine Intervention mit Stent-Implantation erfolgreich war oder nicht. Deswegen wurde für beide Gruppen die Rate der notwendigen Re-Eingriffe in dem Zeitraum von bis zu sechs Monaten nach CAS miteinander verglichen. Zur Berechnung des p-Wertes wird hier der Pearson- χ^2 -Test für unabhängige Stichproben verwendet, da es sich um qualitative Merkmale handelt.

In Abbildung 15 sind die notwendigen Interventionen nach primärer Stent-Angioplastie in einem Zeitraum von bis zu sechs Monaten in einem Balkendiagramm aufgetragen. Eine peri- oder postprozedurale Thrombolysetherapie beim Auftreten von neurologischen Symptomen wurde lediglich in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführt. Bei den genannten Fällen handelte es sich ausschließlich um periprozedurale Lysetherapien, kein Patient unseres Kollektivs wurde wegen einem neurologischen Defizit aufgrund der Intervention zu einem späteren Zeitpunkt lysiert. Diese Maßnahme wurde in den Jahren 2017 bis 2020 nicht durchgeführt, da bei keinem der in diesen vier Jahren behandelten Patienten während des Eingriffes Symptome auftraten (3,6% vs. 0,0%, $p = 0,059$). Eine notfallmäßige Thrombektomie bei Schlaganfallsymptomatik war in Gruppe 2 lediglich einmal notwendig, wobei eine solche in den Jahren 2009 bis 2010 nicht durchgeführt wurde (0,0% vs. 0,9%, $p = 0,999$). Eine erneute Stent-Angioplastie aufgrund einer trotz Stent-Implantation zu großen Re-Stenose mit persistierender hämodynamischer Relevanz war in der ersten Gruppe einmal erforderlich, in der zweiten Gruppe wurde bei keinem Patienten eine erneute Intervention erwogen (0,9% vs. 0,0%, $p = 0,495$). Die Ballondilatation in einer sekundären Prozedur als Maßnahme zur Beseitigung einer Re-Stenose wurde in beiden Gruppen gleich oft durchgeführt (1,8% vs. 1,8%, $p = 0,999$). Somit ist kein signifikanter Unterschied in der Anzahl notwendiger Re-Eingriffe aufgrund insuffizienter Therapie einer Carotisstenose mittels Stent zwischen den einzelnen Gruppen auszumachen.

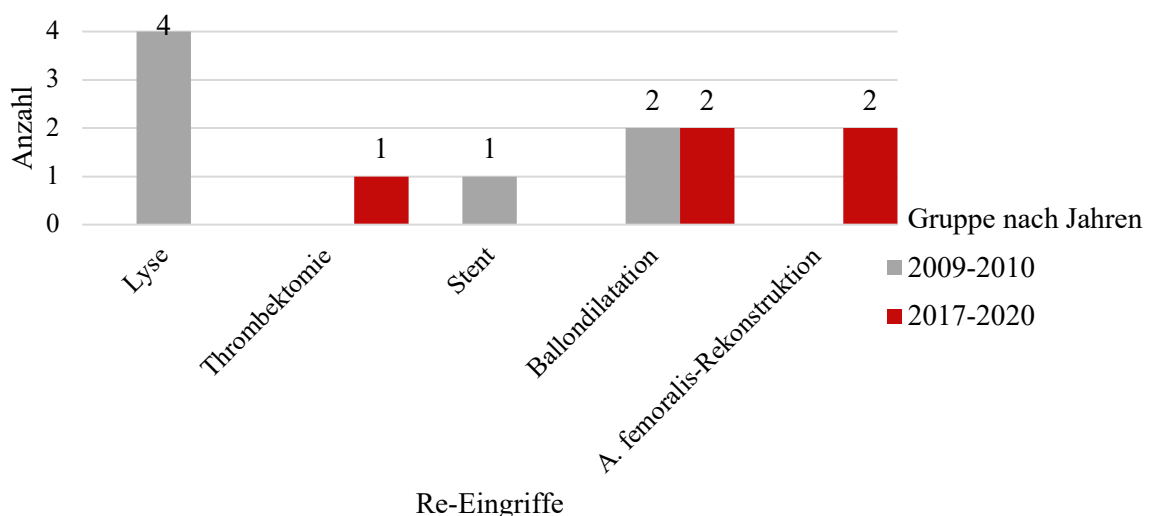


Abbildung 15: Balkendiagramm – Anzahl der notwendigen Re-Eingriffe nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]

4.8. Logistische Regression zur Bestimmung von Einflussgrößen auf die primären Endpunkte

Um mögliche Einflussgrößen auf die primären Endpunkte, also jedes unerwünschte neurologische Ereignis, festzustellen, wurde eine Regressionsanalyse für die folgenden Variablen durchgeführt:

- Symptomatischer Status
- Alter der Patienten
- Stent-Design
- Vorliegen einer kontralateralen Carotisstenose
- Echogenität der Plaque in der DUS-Untersuchung
- CRP-Wert präinterventionell

Da es sich bei dem Erreichen eines primären Endpunktes um ein dichotomes Merkmal handelt, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Bei der Berechnung der Regression wurde das gesamte Patientenkollektiv miteinbezogen, um eine möglichst große Population zu erhalten und eine hohe Aussagekraft zu erzielen.

4.8.1. Symptomatischer Status

Die binär logistische Regression mit der abhängigen Variable einer aufgetretenen neurologischen Komplikation und dem Symptomstatus als unabhängige Variable ergibt eine Regressionsgleichung ohne die genannte Kovariate, da $p = 0,239$ und somit bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht statistisch signifikant ist. Somit kann die Hypothese aufgestellt werden, dass der Symptomstatus für das Patientenkollektiv des UKS aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 kein zuverlässiger Prädiktor für das Auftreten unerwünschter neurologischer Ereignisse ist. Symptomatische Patienten weisen für unser betrachtetes Patientenkollektiv somit ein vergleichbares Risiko für eine periinterventionelle neurologische Komplikation auf wie asymptomatische Patienten.

4.8.2 Alter der Patienten

Auch bei der Durchführung einer binär logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „Auftreten eines unerwünschten neurologischen Ereignisses“ und der unabhängigen Variablen „Alter“ wird der Regressionskoeffizient nicht in die Gleichung aufgenommen, da das Ergebnis nicht signifikant ist ($p = 0,138$). Wird die unabhängige Variable „Alter > 70 “ betrachtet, so ergibt sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variablen und dem Auftreten neurologischer Komplikationen ($p = 0,38$ im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten). Die Hypothese, dass steigendes

Alter oder Alter über 70 Jahre mit einem erhöhten Risiko für periinterventionelle neurologische Komplikationen einhergeht, kann für unser Patientenkollektiv verworfen werden.

4.8.3 Stent-Design

Wird bei der Regression als unabhängige Variable das „Stent-Design“ gewählt, werden die Regressionskoeffizienten als mögliche Einflussfaktoren in die Regressionsgleichung miteinbezogen ($p = 0,04$ im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten). Als Referenzkategorie wurde das open-cell Stent-Design gewählt. Dieses ist nicht im Modell enthalten und wurde mit den beiden Designarten closed-cell Stent und Hybrid verglichen. Für die closed-cell Stents wurde ein Regressionskoeffizient von $-1,409$ berechnet. Somit kann gezeigt werden, dass das periinterventionelle Risiko für ein neurologisches Ereignis in unserem Patientenkollektiv bei einem closed-cell Stent geringer war als bei einem open-cell Stent (OR $0,244$; $p = 0,002$). Im Vergleich zu den closed-cell Stents besteht für Patienten mit open-cell Stent also ein vierfach erhöhtes Risiko, ein periinterventionelles, unerwünschtes neurologisches Ereignis zu erleiden. Bezüglich des Hybrid-Designs wurde ein Regressionskoeffizient von $0,615$ berechnet, wodurch ein positiver Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und diesem Stent-Design und die Überlegenheit der closed-cell Stents im Vergleich zu den Hybrid-Stents ausgedrückt wird, was jedoch das Signifikanzniveau überschreitet ($p = 0,623$).

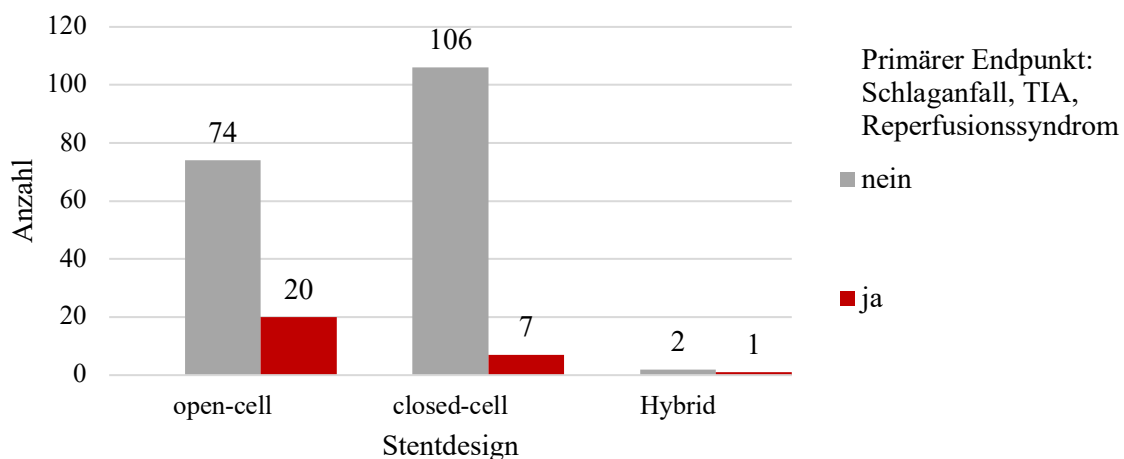


Abbildung 16: Balkendiagramm - Anzahl primärer Endpunkte in Abhängigkeit vom Stent-Design für das gesamte Patientenkollektiv [Eigene Darstellung, 2022]

Abbildung 16 verdeutlicht das Eintreten eines primären Endpunktes für den periinterventionellen Zeitraum in Abhängigkeit der Verwendung von unterschiedlichen Stent-Designs für das gesamte Patientenkollektiv. Wie auch in der Regressionsanalyse gezeigt, wird hier sichtbar, dass anteilmäßig deutlich mehr Schlaganfälle bei der Implantation von open-cell Stents ($20/94$; $21,2\%$) oder eines Hybrid-Stents ($1/3$; $33,3\%$) als bei der Verwendung von closed-cell Stents ($7/113$; $6,2\%$) aufgetreten sind.

4.8.4 Vorliegen einer kontralateralen Carotisstenose

In der Regressionsanalyse mit der unabhängigen Variable „Vorliegen einer kontralateralen Carotisstenose“ wird diese als Kovariate nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen ($p = 0,830$ im Omnibus-Test für Modellkoeffizienten). Damit besteht in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer kontralateralen Carotisstenose und dem Auftreten einer neurologischen Komplikation.

4.8.5 Echogenität der Plaques

Bei der Durchführung der Regressionsanalyse zum Einfluss der Echogenität der Plaque in der DUS-Untersuchung auf das Schlaganfallrisiko wurden die beiden Kovariaten echoarme Plaque und inhomogene Plaque in die Regressionsgleichung aufgenommen ($p = 0,048$ im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten). Wird das Risiko für einen primären Endpunkt für eine echoarme Plaque mit dem Risiko einer echoreichen verglichen, so haben Patienten mit einer echoarmen Plaque in der DUS ein annähernd zweifach erhöhtes Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse (OR 2,381; $p = 0,052$). Für heterogene Plaques verglichen mit echoreichen wird ein Risikoverhältnis für ein unerwünschtes neurologisches Ereignis von ungefähr 3:1 angegeben (OR 2,864; $p = 0,035$). Da die Odds Ratio für den Vergleich des Risikos bei echoarmen und echoreichen Plaques knapp über dem Signifikanzniveau lag, kann lediglich die Tendenz zu einem erhöhten Risiko für unsere primären Endpunkte bei echoarmen Plaques beobachtet werden. Dahingegen wird ein signifikanter Unterschied im Outcome von echoreichen und heterogenen Plaques errechnet, wobei bei den heterogenen Plaques, die zum Teil aus echoarmen Anteilen bestehen, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse berechnet wurde.

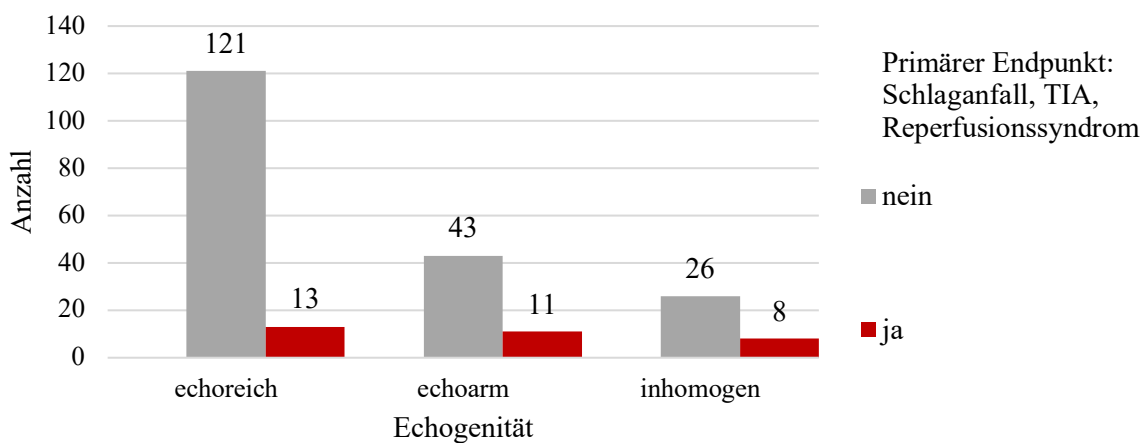


Abbildung 16: Balkendiagramm - Anzahl primärer Endpunkte in Abhängigkeit der Echogenität der Plaque im DUS für das gesamte Patientenkollektiv [Eigene Darstellung, 2022]

4.8.6 CRP-Wert präinterventionell

Wie in 2.3.3 bereits dargelegt, stellt ein erhöhter CRP-Wert präinterventionell in einigen Publikationen einen Risikofaktor für zerebrale Emboli dar und erhöht dadurch das Risiko für periinterventionelle, unerwünschte neurologische Ereignisse. Deshalb wurde auch eine binär logistische Regressionsanalyse mit dem präinterventionellen CRP-Wert als unabhängige Variable durchgeführt. In unserem Patientenkollektiv wurde bei 151 Patienten (68,0%) ein erhöhter präinterventioneller CRP-Wert gemessen ($>5\text{mg/dl}$). Der Median für die gesamte Population lag bei $2,60\text{mg/dl}$ (IQR $5,60$) mit einem Minimum von $< 0,30\text{mg/dl}$ (unter Nachweisbarkeitsgrenze des UKS) und mit einem Maximum von $86,50\text{mg/l}$. Der CRP-Wert wird in der Regression nicht als möglicher Risikofaktor angesehen und somit nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen ($p = 0,924$ im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten). Die Hypothese, dass ein erhöhter präinterventioneller CRP-Wert ein zuverlässiger Prädiktor für eine zerebrale Embolie mit folgenden neurologischen Komplikationen darstellt, kann für unser Patientenkollektiv verworfen werden.

Abbildung 18 verdeutlicht, dass sich die Verteilung der präinterventionellen CRP-Werte in Abhängigkeit des Auftretens eines primären Endpunktes nicht unterscheiden. Auch gibt der Boxplot keinen Aufschluss darüber, dass die Gruppe der Patienten mit unerwünschten neurologischen Ereignissen einen erhöhten CRP-Wert vor der Intervention aufweist.

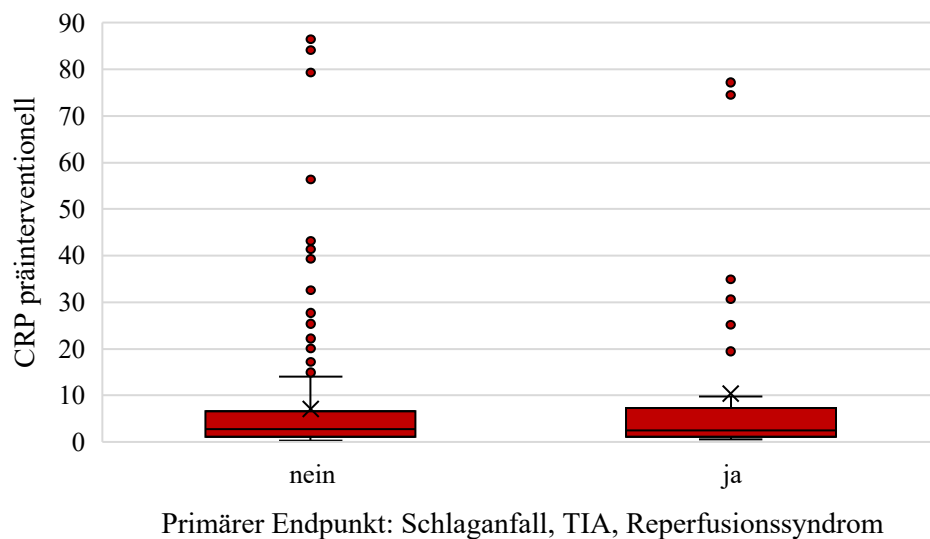


Abbildung 17: Boxplot - CRP-Wert präinterventionell in Abhängigkeit des Auftretens eines primären Endpunktes für das gesamte Patientenkollektiv [Eigene Darstellung, 2022]

4.9 Sekundäre Endpunkte „früher“ versus „heute“

In 3.4 wurden sekundäre Endpunkte definiert als alle Ereignisse, die durch die Prozedur der Stent-Angiografie entstehen. Dazu zählen angiologische Komplikationen wie die Entstehung eines Leistenhämatoms oder Aneurysmas durch Punktion der A. femoralis communis oder eine behandlungsbedürftige Hypotonie oder Bradykardie mit daraus resultierender Kreislaufinstabilität.

Abbildung 19 zeigt die Anzahl angiologischer Komplikationen, die eine therapeutische Intervention erforderten. Bei 94 Patienten in Gruppe 1 und bei 107 Patienten in Gruppe 2 traten keinerlei sekundäre Endpunkte auf, wobei sich die beiden Gruppen im Ergebnis signifikant unterscheiden (85,5% vs. 95,5%, $p = 0,012$). Die Hypothese, dass auch eine Reduktion der Gesamtheit der sekundären Endpunkte über die Jahre stattgefunden hat, kann somit bestätigt werden. Bezüglich einzelner sekundärer Endpunkte ist eine Reduktion in der Anzahl aufgetretener Leistenhämatome/Aneurysmen von elf in den Jahren 2009 bis 2010 auf vier in 2017 bis 2020 festzustellen (10,0% vs. 3,6%, $p = 0,065$). Eine therapiebedürftige Hypotonie oder Bradykardie während der Intervention war in den Jahren 2009 bis 2010 fünfmal und in 2017 bis 2020 einmal aufgetreten (4,5% vs. 0,9%, $p = 0,117$). Während die Reduktion der gesamten sekundären Endpunkte signifikant ist, überschreitet der Vergleich der einzelnen Endpunkte jedoch das vorgegebene Signifikanzniveau von 0,05 und wird als nicht signifikant angesehen.

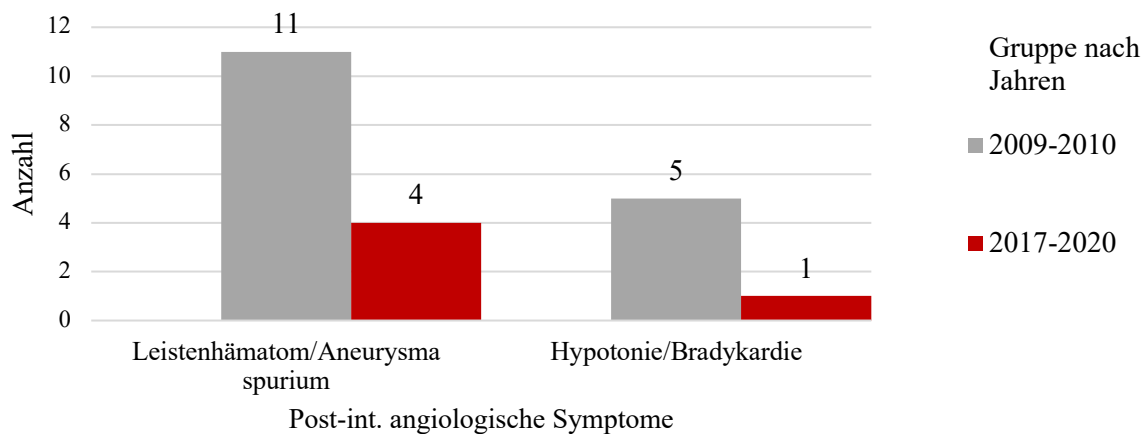


Abbildung 18: Balkendiagramm - Sekundäre Endpunkte (Leistenhämatom/Aneurysma, Hypotonie/Bradykardie) „früher“ versus „heute“ [Eigene Darstellung, 2022]

4.10 Patientenfallberichte

4.10.1 Fallbericht 1

Der 74-jährige Patient wurde im August 2010 zur elektiven Stent-Angioplastie bei höchstgradiger rechtsseitiger ACI-Abgangsstenose von 95%^{NASCET} aufgenommen. Zuvor war der Patient aufgrund von Synkopen unbekannter Ursache in Zweibrücken in stationärer Behandlung, bei der die Carotisstenose in einer DUS-Untersuchung diagnostiziert wurde. An vaskulären Risikofaktoren waren eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie in der Anamnese zu erheben, außerdem habe der Patient im Jahr 1985 bereits einen rechtsseitigen Mediainfarkt erlitten. Bei Aufnahme zeigte sich ein Patient in reduziertem Allgemeinzustand bei Herzinsuffizienz NYHA Stadium II, die neurologische Untersuchung gab einen Normalbefund ohne Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen, wobei eine diskrete faziale Mundastschwäche links auffiel.

Die 95-prozentige Carotisstenose konnte in der DSA bestätigt werden und wurde mit Hilfe eines 9x40mm großen Stents nicht dokumentierter Bauart versorgt, danach zeigte sich eine regelrechte Kontrastierung der MCA und der ACA (siehe Abbildung 20). Unmittelbar nach Stent-Implantation wies der Patient eine Hemiparese links mit KG OE 2/5, UE 3/5 sowie eine Dysarthrie auf (NIHSS = 6). In einer anschließenden cCT konnten keine Infarktfrühzeichen oder Hinweise auf eine Blutung entdeckt werden. Trotzdem wurde eine medikamentöse Thrombolyse mit 76,5mg rt-PA durchgeführt, worunter eine deutliche Besserung eintrat und der Patient wurde auf die Stroke Unit aufgenommen. In einer zwei bis drei Stunden postinterventionell angefertigten cMRT fielen mehrere neue Diffusionsstörungen im Mediastromgebiet rechts kortikal und an den alten Infarkt angrenzend auf (Abbildung 21, A). Am Abend der Intervention trat eine erneute klinische Verschlechterung mit hochgradiger Hemiparese links und einem Hemineglect nach links auf, wobei in einer erneuten cCT eine diffuse Hypodensität im Gebiet der rechten MCA auffiel und der Stent in der DUS-Untersuchung auch frei perfundiert war. Demzufolge konnte die Symptomatik am ehesten auf ein Reperfusionstrauma (= Hyperperfusionssyndrom) zurückgeführt werden. Eine MRT-Kontrolle sechs Tage postinterventionell zeigte eine weitere ischämische Läsion im Bereich des Nucleus caudatus (Abbildung 21, B).

Im weiteren stationären Verlauf zeigte der Patient eine sukzessive Rückbildung der Parese mit einer leichten Absinktendenz im Armhalteversuch links (KG OE 4/5), keine Motorikstörung in den unteren Extremitäten. Unter einem CRP-Anstieg auf 100mg/dl sechs Tage nach Intervention entwickelte der Patient ein „Psychosyndrom“ mit Verwirrtheit, Desorientierung und psychomotorischer Unruhe. Mit einer empirischen Therapie mit Ceftriaxon bei unklarem Infektfokus bildete sich die Symptomatik sowie der CRP-Wert zurück und der Patient konnte zwei Tage später in die Anschlussrehabilitation entlassen werden.

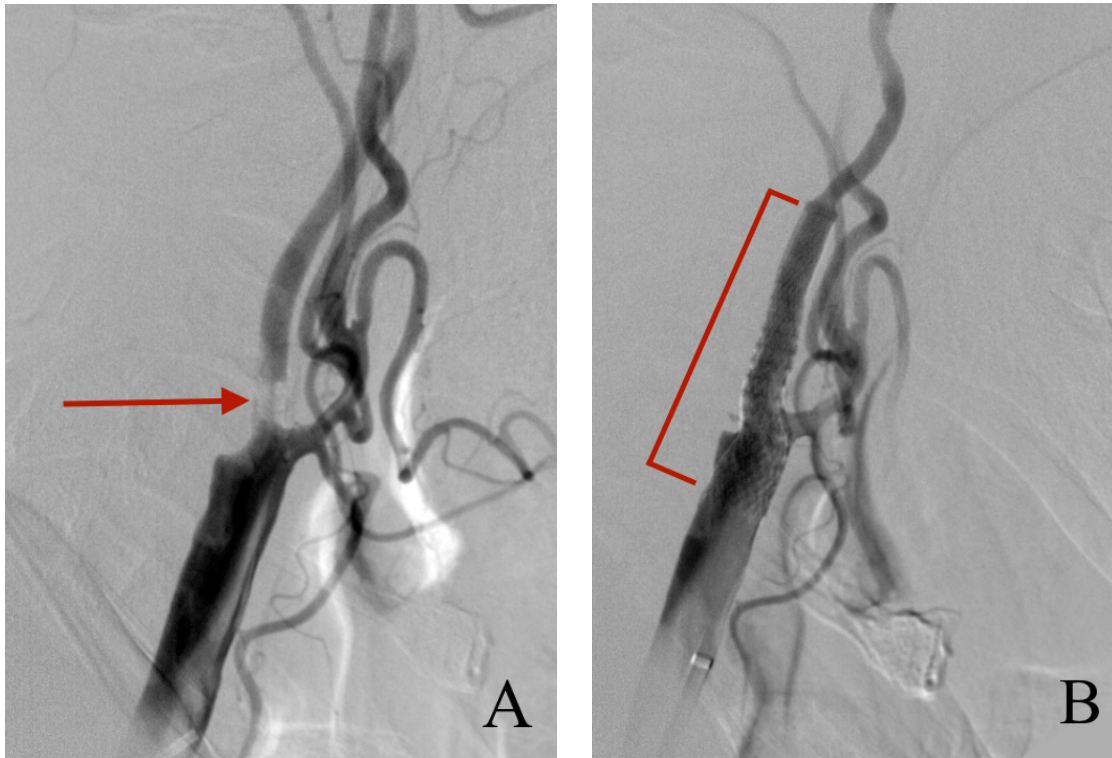


Abbildung 19: Fallbericht 1 - **A:** Stenose vor Stent-Implantation mit verminderter poststenotischer Perfusion (Stenose mit rotem Pfeil markiert); **B:** Stenose nach Stent-Implantation mit wiederhergestellter Perfusion (Stent mit Klammer markiert) [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022]

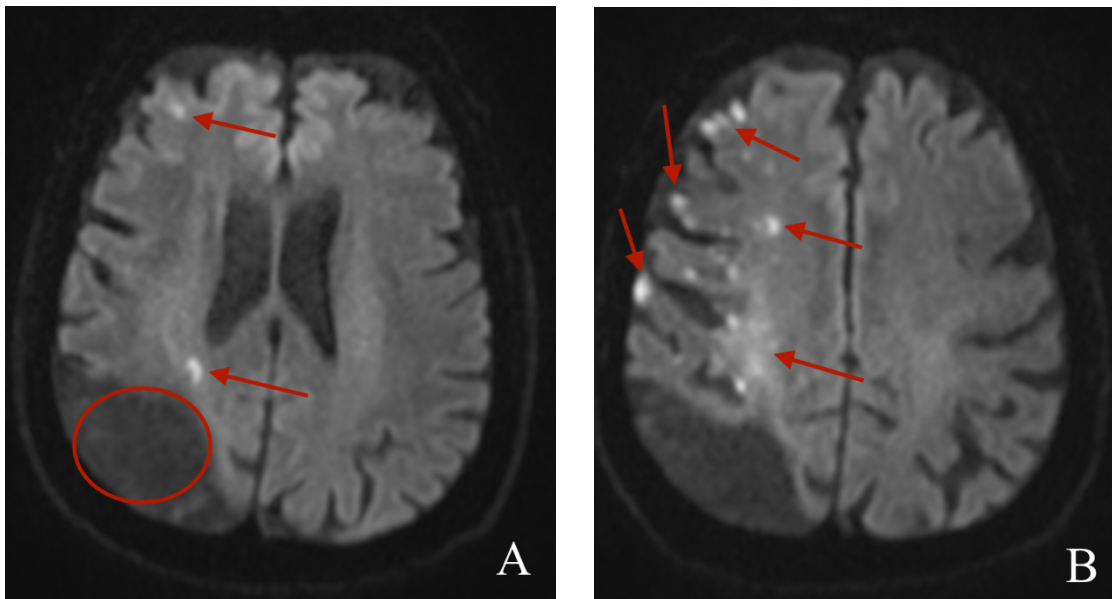


Abbildung 20: Fallbericht 1 – **A:** cMRT (DWI-Sequenz) drei Stunden postinterventionell mit zwei neuen Läsionen periventrikulär und kortikal frontal rechts (rote Pfeile) und alter ischämischer Defekt (roter Kreis); **B:** cMRT (DWI-Sequenz) sechs Tage postinterventionell mit multiplen neuen ischämischen Läsionen rechts kortikal und im Nucleus caudatus [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022]

4.10.2 Fallbericht 2

Die 83-jährige Patientin wurde im Februar 2019 aufgrund einer rechtsseitigen asymptomatischen Carotisstenose elektiv zur geplanten Stent-Angioplastie aufgenommen. Dabei wurde zuvor mittels

Duplex-Sonografie ein Stenosegrad von 90%^{NASCET} festgestellt. Die Patientin wies bei Aufnahme als Risikofaktoren eine Hypercholesterinämie und einen nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus Typ II auf, die Anamnese war bezüglich vorausgegangener zerebrovaskulärer Ereignisse leer. In einer ersten neurologischen Untersuchung am Aufnahmetag zeigte die Patientin einen unauffälligen neurologischen und psychopathologischen Befund. Wie in der Aufklärungsuntersuchung empfohlen, nahm sie drei Tage vor Intervention täglich ASS 100mg und Clopidogrel 75mg ein.

In der DSA zeigte sich eine sanduhrförmige rechtsseitige Stenose am Übergang der ACC und ACI von 85%^{NASCET}, im weiteren kraniellen Verlauf keine Besonderheiten. Die Stenose wurde mit Hilfe eines Carotid Wallstents® (Boston Scientific) 7x30mm gedeckt. In der Kontrollserie blieb eine Resttaillierung des Stents von 35%^{NASCET} übrig (siehe Abbildung 21), die in der postinterventionellen DUS bestätigt wurde, jedoch keine Perfusionsverzögerung verursachte. Die anschließend postinterventionelle neurologische Untersuchung zeigte eine unauffällige Durchblutung, Motorik und Sensibilität. Drei Tage nach Intervention trat eine fluktuierende Armparese links (aufgrund der fluktuierenden Symptomatik NIHSS = 2) auf, woraufhin eine notfallmäßige cCT durchgeführt wurde. Diese offenbarte einen randständigen Thrombus in einem superioren M3-Ast der rechten MCA, der am ehesten auf die Stent-Angioplastie zurückzuführen war. In der daraufhin veranlassten cMRT wurden mehrere stecknadelkopfgroße, rechts kortikal gelegene Hyperintensitäten in der DWI sowie eine hyperintense Läsion in der Corona radiata entdeckt, die als Ausdruck einer frischen Ischämie zu interpretieren sind. Trotzdem wurde keine medikamentöse oder mechanische Thrombolyse durchgeführt, die Gründe wurden jedoch nicht dargelegt. Die Patientin wurde acht Tage nach Auftreten der Schlaganfall-symptomatik ohne Aufenthalt auf der Stroke Unit in gebessertem Allgemeinzustand mit geringgradiger residueller Feinmotorikstörung (NIHSS = 0) der linken Hand in die Frührehabilitation entlassen.

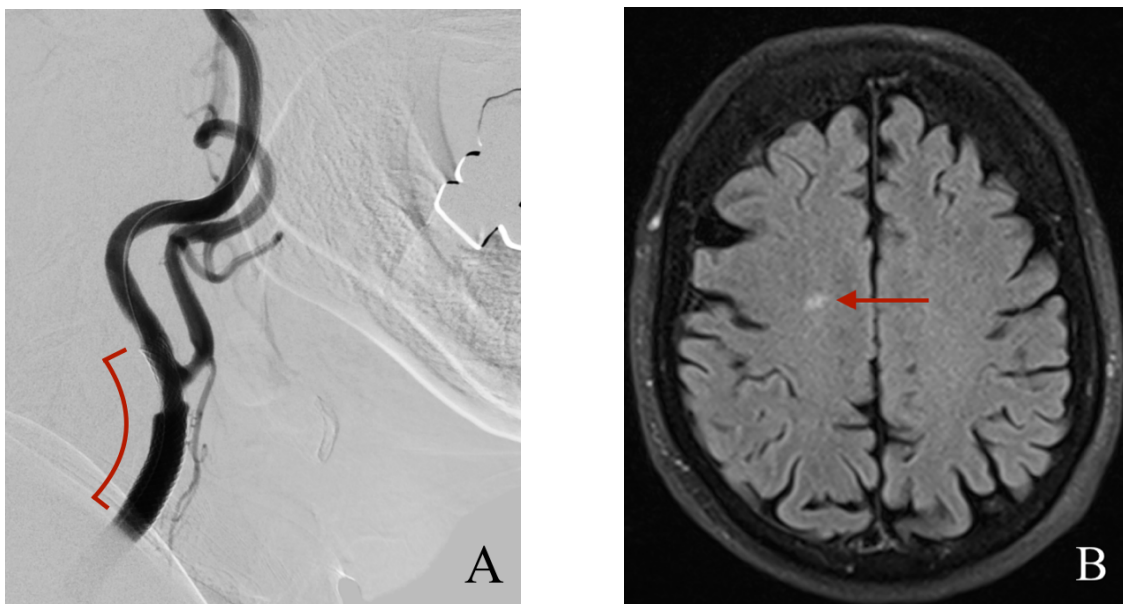


Abbildung 21: Fallbericht 2 - A: Carotisstenose mit Stent (mit Klammer markiert) mit Reststenose von 35%^{NASCET}; B: cMRT drei Tage postinterventionell mit frischer ischämischer Läsion in der Corona radiata (roter Pfeil)
[Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022]

4.11 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Bei der Auswertung der Daten aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 mit einem Patientenkollektiv von insgesamt 222 Patienten, die in diesem Zeitraum am UKS in der Neuroradiologischen Klinik mittels Carotis-Stenting behandelt wurden, konnte eine statistisch signifikante Reduktion periinterventioneller neurologischer Komplikationen über den betrachteten Zeitraum gezeigt werden.

Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs konnten keine relevanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, Risikofaktoren oder Symptomstatus der Patienten zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden, wodurch ein unmittelbarer Vergleich erst als möglich erachtet wurde. In der Subgruppenanalyse, in der zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden wurde, die „früher“ und „heute“ therapiert wurden, konnte lediglich eine signifikante Reduktion der Inzidenz primärer Endpunkte in der Gruppe der asymptomatischen Patienten ($n = 162$) nachgewiesen werden. In der Gruppe der symptomatischen Patienten, die mit $n = 60$ relativ klein war, traten in der Zeit von 2009 bis 2010 nur sechs Komplikationen auf, während in der Gruppe beinahe zehn Jahre danach keine relevanten neurologischen Komplikationen wie einer stummen Ischämie, einem ischämischen Schlaganfall, einer TIA, Amaurosis fugax oder einem Reperfusionssyndrom beobachtet wurden. Bei der Betrachtung des NIHSS-Scores beim Eintreten eines unerwünschten neurologischen Ereignisses, besonders im Hinblick auf ischämische Schlaganfälle, wurde ersichtlich, dass die Werte von „früher“ in ihrem Maximum höher ausfielen als „heute“. Somit ist im Falle eines unerwünschten neurologischen Ereignisses der Grad der neurologischen Beeinträchtigung nicht mehr so hoch wie damals.

Um verschiedene Parameter auf ihren Einfluss auf die primären Endpunkte zu untersuchen, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde von unseren vorgeschlagenen Risikofaktoren nur der des Stent-Designs als signifikant errechnet. Dabei war das Risiko in unserem Patientenkollektiv bei open-cell Stents 4,09-fach höher als bei closed-cell Stents. Der Einfluss der Echogenität auf die primären Endpunkte lag für echoarme Plaques nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus und wird deshalb noch einmal an dieser Stelle erwähnt.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, die alle Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 eine Behandlung einer Carotisstenose mittels CAS erhielten, einschließt. Die bereits vorhandenen Daten wurden gesammelt, nach der Intervention ausgewertet und die beiden Gruppen wurden miteinander verglichen.

Ein Vorteil der retrospektiven Datenanalyse liegt darin, dass eine Veranschaulichung der Ergebnisse der Interventionen möglich ist, ohne eine bereits etablierte Therapie zu verändern, wie es bei prospektiven Studien der Fall ist, und somit möglicherweise das klinische Outcome zu verändern. Jedoch ist ein wesentlicher Nachteil dieses Studiendesigns, dass nicht immer alle gewünschten Daten dokumentiert wurden, so wie es beispielsweise in unserer Studie bei neun Patienten der Fall war. Hier wurde in den Patientenakten nicht wiedergegeben, welcher Stent bei der Intervention implantiert wurde. So kommt es zu Datenlücken, die einen negativen Einfluss auf die Analyse haben können. Patienten müssen wegen fehlender Informationen aus dem Patientenkollektiv entfernt werden, entfallen dadurch bei der Auswertung, obwohl sie zur betrachteten Patientengruppe gehören. Außerdem kann in seltenen Fällen eine spärliche Dokumentation möglicherweise fehlinterpretiert werden, was wiederum zum Ausschluss dieser Fälle führen sollte.

Ausschlaggebend für diese Dissertation mit dem Thema des Vergleichs zweier Jahresgruppen (2009-2010 vs. 2017-2020) war die CREST-Studie mit ihrem Zukunftsausblick, dass die Eventraten nach CAS bis 2020 für Schlaganfall und Tod $< 3-4$ Prozent für symptomatische und $1-2$ Prozent für asymptomatische Patienten gesenkt werden könnten [92]. Bei dieser und auch bei der SPACE- und SPACE-2-Studie handelt es sich um prospektive, randomisiert kontrollierte Studien, die den höchsten Evidenzgrad aufweisen und am besten auf die Allgemeinheit übertragbar sind [101]. Jedoch gibt es auch andere Studiendesigns, die in den neuen Leitlinien von 2020 zu den neuen Referenzwerten für Komplikationsraten beigetragen haben. Kallmayer et al. (2015) führte eine retrospektive Datenauswertung aller CAS-Prozeduren von 2012 bis 2014 in Deutschland durch, die im Register des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen aufgelistet wurden. Dabei handelt es sich um das bis dahin weltweit größte Register mit 18.047 Patienten, die mittels Carotis-Stenting behandelt wurden [44]. Auch Lokuge et al. (2018) erstellte eine retrospektive Auswertung bereits vorhandener Daten aus 51 Studien mit insgesamt 72.961 Patienten, um einen Vergleich des Outcomes über die Zeit zu ziehen [56]. Eingeschlossen in diese Metaanalyse wurden alle Kohorten-Studien, die seit Entwicklung der Carotis-Stents veröffentlicht wurden und mehr als 1.000 Patienten enthielten.

Dabei wurde zwischen Patienten unterschieden, die vor 2005 behandelt wurden und solchen, die danach therapiert wurden.

Es existieren also retrospektive Studien, die das Endergebnis von CAS betrachten, aber trotzdem eine hohe Aussagekraft besitzen. Da die Anzahl der ausgewerteten Fälle ungewöhnlich hoch ist, können diese Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Allgemeinheit übertragen werden.

Dennoch ist von Relevanz, dass selbst die kürzlich erschienenen ACST-2- und SPACE-2-Studien, die erneut asymptomatische Patienten mit Carotis-Stenose analysierten, Patientendaten von über zehn Jahren auswerteten, ohne dabei nach Behandlungsjahr zu differenzieren. Somit repräsentieren diese Studien eine heterogene Studienpopulation.

5.1.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus allen Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 am UKS einer Behandlung einer Carotisstenose mittels Stenting zugeführt wurden. Zusätzlich durften die Patienten entweder keine Stenose-assoziierten Symptome aufweisen und zählen somit zum asymptomatischen Patientenkollektiv, oder erlitten eine „milde“ und vorübergehende Symptomatik. Darunter fielen eine transitorisch ischämische Attacke oder ein Amaurosis fugax-Anfall. Patienten, die in den letzten 6 Monaten vor CAS eine dauerhafte, bleibende neurologische Symptomatik aufgrund eines Schlaganfalls oder eine stumme Ischämie aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Der Einschluss von symptomatischen Patienten mit einer neurologischen Symptomatik von weniger als 24 Stunden wurde von uns als sinnvoll erachtet, da laut Eckstein et al. (2020) bisher keine Daten für das Behandlungsrisiko symptomatischer Carotisstenosen nach TIA existieren [25]. Die meisten Publikationen, die sich mit dem Schlaganfallrisiko symptomatischer Carotisstenosen befassten, untersuchten für diese Patienten ein Rezidivrisiko eines ischämischen Ereignisses ohne Behandlung der Carotisstenose, wobei oft nicht zwischen TIA und einem minor Stroke unterschieden wurde. Mehrere Studien gaben für einen Schlaganfall mit Nachweis ischämischer Läsionen nach TIA oder minor Stroke ein 3-Monats-Rezidivrisiko von etwa 10-20 Prozent an [42,102,106]. Jedoch konnten Yaghi et al. (2016) bei einer Kohortenstudie mit 1.258 Patienten zeigen, dass sich das Rezidivrisiko für einen erneuten Infarkt innerhalb der In-Hospital-Zeit unterscheidet, je nachdem ob in einer Bildgebung nach stattgehabter Symptomatik ischämische Läsionen nachgewiesen werden konnten (30%), oder nicht (2%) [108]. Aufgrund des vielfach erhöhten Risikos eines erneuten Schlaganfalls nach vorausgegangenem minor Stroke entschieden wir uns dafür, Patienten mit Nachweis einer Ischämie nach dem Indexereignis aus dem Patientenkollektiv zu entfernen. Dadurch kann das Risiko, dass ein aufgetretener Schlaganfall nach CAS nicht direkt auf die Intervention, sondern allein auf das erhöhte Rezidivrisiko nach erstmaliger Symptomatik zurückzuführen ist, minimiert werden. Wie bereits von de Rango et al. (2015) gezeigt, weisen Patienten nach ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu TIA-Patienten ein vierfaches Risiko für einen periinterventionellen Schlaganfall nach CAS auf [19].

Auch dieser Umstand trug zu der Patientenselektion bei, da nur wenige Studien das Schlaganfallrisiko nach CAS für Patienten nach TIA so differenziert betrachten wie de Rango et al.. Da deren erhobene Schlaganfallrate nach TIA lediglich 2,07 Prozent betrug, erschien ein Vergleich von periinterventionellen Schlaganfallraten nach CAS zwischen dieser Subgruppe und der asymptomatischen Gruppe als sinnvoll, um einen möglichen Unterschied im Behandlungsrisiko darzustellen.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse von asymptomatischen versus symptomatischen Patienten mit TIA oder Amaurosis fugax handelt, wäre auch eine Studie zum Vergleich des Outcomes bei symptomatischen Patienten mit vorangegangener TIA und Schlaganfall sinnvoll. Dadurch könnte der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne nachgewiesene ischämische Läsion deutlicher herausgearbeitet werden, um Patienten eine an ihre Symptomatik angepasste Risikoabschätzung zu ermöglichen. Insgesamt ist die Datenlage in diesem Bereich bisher unzureichend [49].

5.1.3 Erhobene Parameter

Zu den erhobenen Parametern zählen demografische Daten der Patienten wie Alter und Geschlecht, Vorliegen von Risikofaktoren, sowie Stenose-Charakteristika wie Stenosegrad und kontralaterale Stenose nach NASCET in %, Plaquemorphologie und präinterventionell durchgeführte Bildgebung. Des Weiteren wurden Charakteristika der Intervention sowie die verwendeten Stents erhoben. Zusätzlich wurde das Endergebnis der Prozedur betrachtet, ob die Patienten postinterventionell neurologische Symptome zeigten, mit entsprechendem NIHSS-Score, oder andere zuvor als primäre Endpunkte definierte Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder Tod. Außerdem wurde auf angiologische Komplikationen geachtet, die durch das Punktieren der Arteria femoralis entstanden.

Dabei entsprechen die gewählten Variablen weitgehend denen der CREST- und SPACE-Trials [13,93]. In der SPACE-Studie wurden als primäre Endpunkte lediglich das Eintreten eines ipsilateralen ischämischen Schlaganfalls, einer ipsilateralen intrakraniellen Blutung und Tod gewählt, wobei andere neurologische Ereignisse, wie ein behindernder ipsilateraler ischämischer Schlaganfall, jeder Schlaganfall oder das Fehlschlagen der Intervention, als sekundäre Endpunkte bezeichnet wurden. Wir entschieden uns jedoch dafür, jegliche unerwünschte neurologische Ereignisse als primäre Endpunkte zu bezeichnen. Zusätzlich wurden sekundäre Endpunkte (angiologische Komplikationen) gesammelt und dargestellt, welche in den zuvor genannten Studien außer Acht gelassen wurden [13,44,93]. Eckstein et al. (2017) dokumentierten in einer retrospektiven Studie mit Patienten von 2009 bis 2014 als eine von wenigen Studien auch lokale Komplikationen bedingt durch die Angioplastie, unterschieden aber nicht zwischen Hämatom, Blutung, AV-Fistelung oder Aneurysma. So entschieden wir uns, ebenso nur die Rate lokaler Komplikationen zu dokumentieren und nicht weiter zu differenzieren [24].

5.2 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich

5.2.1 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das gesamte Patientenkollektiv

Bei der Analyse der am UKS erhobenen Daten aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 auf die primären Endpunkte, also jedes unerwünschte neurologische Ereignis, Myokardinfarkt und Tod, fällt eine signifikante Reduktion der Komplikationsraten nach Carotis-Stenting von 28 (25,5%) primären Endpunkten in 2009 bis 2010 auf vier (3,6%) primäre Endpunkte in 2017 bis 2020 über die Zeit auf ($p < 0,001$). Werden die einzelnen Komplikationen nach CAS betrachtet, so war eine absolute und relative Reduktion in der Rate nicht-ischämischer Ereignisse (Hyperperfusionssyndrom, TIA) zu beobachten, wobei die Anzahl der in 2009 bis 2010 diagnostizierten Hyperperfusionssyndromen von drei (2,7%) auf eins (0,9%) gesunken ist, die Beobachtung lag jedoch mit $p = 0,367$ außerhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Hinsichtlich der Rate an im periinterventionellen Zeitraum aufgetretenen transitorisch ischämischen Attacken (TIA) war eine Reduktion von fünf (4,5%) auf eine (0,9%) TIA in den beiden Gruppen auszumachen ($p = 0,117$). Werden die Komplikationsraten von ischämischen Ereignissen unabhängig vom Symptomstatus verglichen, so konnte in der Rate an stummen ischämischen Ereignissen in der postinterventionellen Bildgebung mittels CT oder MRT ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (10,0% vs. 0,9%, $p = 0,003$). Auch für die Rate an periinterventionell aufgetretenen ischämischen Schlaganfällen mit bleibenden Symptomen wurde eine signifikante Reduktion von neun (8,2%) auf einen (0,9%) Infarkt berechnet ($p = 0,01$).

In der für diese Dissertation ausschlaggebenden CREST-Studie wurden in einem Zeitraum von 2000 bis 2008 Patienten therapiert, wobei die periinterventionellen Komplikationen nach CAS und CEA aufgetragen und über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren bestimmt und verglichen wurden. Dabei gaben die Autoren für den Zeitraum von 30 Tagen nach CAS eine Komplikationsrate ihres primären Endpunktes (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) für ihr gesamtes Patientenkollektiv von 5,2 Prozent an [13]. Diese setzten sich aus 48 (3,8%) ipsilateralen Schlaganfällen, 14 (1,1%) Myokardinfarkten und neun (0,7%) Toden zusammen. Verglichen mit den Komplikationsraten am UKS aus 2009 bis 2010 ist ein großer Unterschied zwischen den primären Endpunkten auffällig (5,2% vs. 25,5%). Zu beachten gilt es jedoch, dass die Rate von 25,5 Prozent alle unerwünschten neurologischen Ereignisse einschließt, wobei in den primären Endpunkten der CREST-Studie lediglich der Schlaganfall repräsentiert war. Werden entsprechende primäre Endpunkte miteinander verglichen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod), so ergibt sich lediglich ein Unterschied von 8,2 Prozent am UKS (9/110) zu 5,2 Prozent, da im Patientenkollektiv des UKS weder in 2009 bis 2010 noch in 2017 bis 2020 ein Patient aufgrund von CAS einen Myokardinfarkt erlitt oder sogar aufgrund der Intervention verstarb.

Bezüglich des Schweregrades der periinterventionell aufgetretenen neurologischen Komplikationen ergab sich für die Patienten aus 2009 bis 2010, die einen ischämischen Infarkt mit bleibenden neurologischen Defiziten entwickelten, ein medianer NIHSS-Score von 2 (IQR 4), wobei insgesamt

sieben (77,7%) minor Strokes mit einem NIHSS-Score ≤ 3 und zwei (22,2%) major Strokes diagnostiziert wurden.

In einer sekundären Analyse der CREST-Daten von Hill et al. (2012) gaben die Autoren bei genauerer Betrachtung der periinterventionellen Schlaganfälle nach CAS ein Verhältnis von major Strokes zu minor Strokes von 20 zu 80 an [37]. Am UKS trat zur Zeit von 2009 bis 2010 demnach ein ähnliches Verhältnis von minor und major Strokes auf. Jedoch lag der mediane NIHSS-Score der major Strokes mit acht deutlich über dem Maximum unserer Population mit einem NIHSS-Score von sechs Punkten. Hinzu kommt die abweichende Definition eines minor Strokes. Während dieser in der Dissertation als $\text{NIHSS} \leq 3$ definiert wurde, listeten die CREST-Autoren Patienten mit einem NIHSS-Score < 9 als minor Strokes auf [13]. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass in der Population aus Homburg ein ähnliches Verhältnis zwischen minor und major Strokes zu vernehmen war wie in der CREST-Studie, diese Schlaganfälle jedoch in ihrem medianen und maximalen NIHSS-Score für minor und major Strokes nicht so beeinträchtigend für die Patienten waren.

Die Komplikationsrate von TIAs nach CAS für das gesamte Patientenkollektiv lässt sich nur schwer mit anderen Studien vergleichen, da bei der Angabe der Anzahl von transitorisch ischämischen Ereignissen häufig nur homogene Populationen aus entweder symptomatischen oder asymptomatischen Patienten ausgewertet werden. Ein Reperfusionssyndrom nach CAS kam laut CREST-Autoren nicht vor. Jedoch gibt die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie einer Carotisstenose das Hyperperfusionssyndrom mit einer Komplikationsrate von ein bis drei Prozent als eine seltene Komplikation an [25]. Diese Aussage kann durch unsere Ergebnisse mit 2,7 Prozent in 2009 bis 2010 und 0,89 Prozent in 2017 bis 2020 und durch die Beobachtungen von Medel et al. (2009) bestätigt werden [65].

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Jahre 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 aus Homburg fällt eine signifikante Reduktion der periinterventionellen Komplikationsrate nach CAS auf. Unterdessen betrug diese in den Jahren von 2017 bis 2020 noch 3,6 Prozent für alle unerwünschten neurologischen Ereignisse, wovon lediglich 0,89 Prozent (1/112) der Patienten einen ischämischen Schlaganfall mit persistierender Symptomatik von länger als 24 Stunden und einer auffälligen Bildgebung erlitt. Der errechnete NIHSS-Score betrug bei diesem einen Patienten zwei Punkte und ist somit in die Kategorie der minor Strokes einzuordnen.

Da sich das Risiko, periinterventionell einen Schlaganfall zu erleiden, für asymptomatische und symptomatische Patienten laut zahlreichen Publikationen unterscheidet [13,24,93], wurde von uns eine differenzierte Betrachtung jedes Patientenkollektivs im Folgenden als sinnvoll erachtet, um einen möglicherweise bestehenden Unterschied zu verdeutlichen oder der aktuellen Literatur für das Kollektiv am UKS zu widersprechen.

5.2.2 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das asymptomatische Patientenkollektiv

Auch bei der isolierten Betrachtung des asymptomatischen Patientenkollektivs war eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte festzustellen. Dabei sank die Komplikationsrate von 22 (27,8%) auf vier (4,8%) unerwünschte neurologische Ereignisse signifikant ($p < 0,001$). In den Jahren von 2009 bis 2010 wurde bei zehn (12,7%) Patienten in der postinterventionellen Bildgebung eine stumme Ischämie festgestellt, sieben (8,9%) Patienten erlitten einen ischämischen Schlaganfall mit einem medianen NIHSS-Score von zwei (IQR 5). Eine reversible neurologische Symptomatik in Form einer TIA wurde bei drei (3,8%) Patienten beobachtet und ein Reperfusionssyndrom zweimal (2,5%) diagnostiziert.

Bangalore et al. (2011) verglichen in ihrer Metaanalyse Komplikationsraten von CAS und CEA aus Studien, die ihre Daten zur selben Zeit generierten. Sie gaben eine periinterventionelle Komplikationsrate nach CAS von 2,5 Prozent (CREST) [13] bis 5,9 Prozent (SAPPHIRE-Studie) für asymptomatische Patienten an [8]. Auch Touzé et al. (2009) berichteten in ihrer Metaanalyse von einem kombinierten Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko von 3,3 Prozent innerhalb der ersten 30 Tagen nach CAS für asymptomatische Patienten [98]. Verglichen mit unserem errechneten Schlaganfallrisiko von 2009 bis 2010 fällt auf, dass dieses mit 8,9 Prozent dem annähernd dreifachen Risiko entspricht, das in der CREST-Studie oder in der Metaanalyse von Touzé berechnet wurde.

Eine groß angelegte prospektiv randomisierte Studie über CEA und CAS bei asymptomatischen Patienten war die ACT-1-Studie aus dem Jahr 2016, die, äquivalent zur CREST-Studie, Komplikationsraten nach Therapie einer Carotisstenose für die Jahre 2009 bis 2013 untersuchte. Für ein Patientenkollektiv von 1089 Patienten in der CAS-Gruppe wurde ein kombiniertes Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko von 2,9 Prozent berechnet. Verglichen mit der Anzahl an Schlaganfällen/Toden der CREST-Studie (2,5%), ist kein Rückgang der Schlaganfallraten über einen Zeitraum von 2008 bis 2013 zu beobachten [87].

Um einen Fortschritt in der Therapie der Carotisstenose über die Zeit zu untersuchen, analysierten Lokuge et al. (2018) in ihrer Metaanalyse insgesamt 13 Studien mit 72.961 CAS-Prozeduren. Die Studien wurden dabei in zwei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe aus CAS-Prozeduren bis 2005, die andere Gruppe aus Prozeduren von 2005 an bis 2016 bestand, um diese beiden auf einem Unterschied untereinander zu untersuchen. Dabei unterteilten die Autoren ihre Ergebnisse in solche für symptomatische oder asymptomatische Patienten. In der Population der asymptomatischen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Prozeduren vor 2005 und denen nach 2005 festgestellt werden (2,89% vs. 2,57%, $p = 0,682$), die kombinierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate betrug 2,59 Prozent. Daraus folgerten die Autoren, dass, im Gegensatz zur Carotis-Endarteriektomie, beim Carotis-Stenting kein Fortschritt über den betrachteten Zeitraum sichtbar sei [56].

Wird die periinterventionelle Komplikationsrate nach CAS über die Zeit beobachtet, so ist eine relevante Studie die deutsche Registerstudie von Eckstein et al. (2017). In dieser Arbeit mit Daten aus dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurde für die Jahre 2012 bis 2014 für alle in

Deutschland durchgeführten Carotis-Eingriffe eine Komplikationsrate nach CEA und CAS bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten bestimmt. Bei insgesamt 13.086 betrachteten Interventionen betrug der kombinierte Endpunkt Schlaganfall/Tod 1,7 Prozent, wobei die alleinige Schlaganfallrate bei 1,3 Prozent lag. Die Mortalität belief sich auf 0,4 Prozent und ein Myokardinfarkt trat in 0,1 Prozent der Fälle nach CAS auf [24]. Somit ist ein Fortschritt in der Reduktion der Komplikationsraten nach CAS sichtbar, werden unsere Daten aus 2009 bis 2010 mit einem Schlaganfall-/Mortalitäts-Risiko von 8,9 Prozent denen der Registerstudie von Eckstein et al. (2017) mit einem Schlaganfall-/Mortalitäts-Risiko von 1,7 Prozent gegenübergestellt. Anzumerken ist bei der Registerstudie, dass sie nur die Schlaganfälle und Tode wiedergab, jedoch keine Angaben zu anderen Komplikationen wie einer TIA, Amaurosis fugax oder Reperfusionssyndrom machte.

Eine andere Publikation von Kallmayer et al. (2015), die dasselbe Patientenkollektiv aus 2012 bis 2014 aus der Datenbank des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit analysierte, beschäftigte sich mit über die Zeit sichtbaren Trends in der Komplikationsrate nach CAS und CEA. Während die In-Hospital-Komplikationsrate für Schlaganfälle und Tode nach Carotis-Endarteriektomie über den Zeitraum von 2003 bis 2014 kontinuierlich sank, war dieser Trend für CAS bei asymptomatischen Patienten über die Jahre 2012 bis 2014 nicht zu beobachten (1,7% vs. 1,8%, $p = 0,909$) [44]. Wird nun die Rate an Schlaganfällen aus unserem Patientenkollektiv aus 2017 bis 2020 mit der berechneten Komplikationsrate von 1,7 Prozent der Autoren Eckstein et al. (2017) ins Verhältnis gesetzt, so ist die Tendenz zur Reduktion der periinterventionellen Schlaganfallrate von 1,7 Prozent in 2012 bis 2014 deutschlandweit auf 1,2 Prozent in den Jahren 2017 bis 2020 am UKS sichtbar. Unsere Ergebnisse belegen eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate nach CAS über die Zeit von 2009 bis 2010 zu den Jahren 2017 bis 2020, wobei im Vergleich der Literatur mit unseren Ergebnissen auch der Trend zur Reduktion verdeutlicht werden kann. Auch in der Betrachtung aller unerwünschten neurologischen Ereignisse über den untersuchten Zeitraum ist ein signifikanter Unterschied beim Auftreten von stummen Ischämien (12,7% vs. 1,2%, $p = 0,004$) zu beobachten. Bei der Anzahl diagnostizierter TIAs und Reperfusionssyndrome ist lediglich ein Trend zur Reduktion zu erkennen, wobei die Ergebnisse sich nicht signifikant unterscheiden ($p = 0,358$ für TIA, $p = 0,613$ für Reperfusionssyndrom).

Ein direkter Vergleich der periinterventionellen Ereignisrate der jüngst publizierten Ergebnisse aus der ACST-2-Studie von September 2021 mit den Ergebnissen von Eckstein et al. (2017) und denen aus Homburg kann nur schwerlich erfolgen, da diese Studie asymptotische Patienten aus beinahe einem Jahrzehnt aufnahm, von Januar 2008 bis Dezember 2020. In insgesamt 1653 beobachteten Interventionen wurden 59 (3,6%) Schlaganfälle beobachtet, wovon 47 (2,7%) als nicht-behindernd klassifiziert wurden. Wird die Rate an Schlaganfällen/Toden von Halliday et al. (2021) mit der des UKS verglichen, so ist ein deutlicher Unterschied von 3,8 Prozent zu 1,2 Prozent erkennbar.

So erschien im Oktober 2022 die SPACE-2-Studie als Fortführung der SPACE-Studie, eine Multicentre-RCT-Studie, die Patienten von Juli 2009 bis Dezember 2019 betrachtete. Dabei wurde mit einem dreiarmigen Design das periinterventionelle Ergebnis sowie ein 5-jähriges Follow-Up bei

Patienten nach CAS mit BMT, CEA mit BMT und BMT allein verglichen. Das Ziel von Reiff et al. (2022) war, herauszufinden, ob ein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen interventioneller und operativer Therapie der asymptomatischen Carotisstenose in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie und der alleinigen medikamentösen Therapie besteht. Zusätzlich wurden jeweils die Behandlungsmethoden CAS und CEA plus BMT miteinander verglichen. Im Patientenkollektiv von insgesamt 197 Patienten, die einen Carotis-Stent erhielten, fanden im periinterventionellen Zeitraum fünf ipsilaterale Schlaganfälle (2,53%) statt, wovon ein Schlaganfall mit einem mRS > 2 als hindernd erachtet wurde [81]. Da auch die SPACE-2-Studie ein heterogenes Patientenkollektiv aus einem ganzen Jahrzehnt betrachtet, muss hier ebenfalls angemerkt werden, dass die beobachtete Schlaganfallrate von 2,53 Prozent nicht die heutige periinterventionelle Komplikationsrate nach CAS widerspiegelt. Trotzdem bemerken die Autoren, dass diese Ereignisrate wahrscheinlich nicht der realen entspreche, da es sich um die Ergebnisse einer Studie mit Selektions-Bias handle, wobei vor allem Patienten ausgewählt wurden, deren Stenose nach betrachteten Eigenschaften nicht zu Komplikationen neige, und da auch hohe Ansprüche an die behandelnden Ärzte und auch Patienten bezüglich Compliance gestellt werden [81]. Im Kontrast zu der Aussage von Reiff et al. (2022) konnte im Patientenkollektiv des UKS sowie in der Analyse von Eckstein et al. (2017) aus den Jahren 2012-2014 bereits eine kleinere Rate an periinterventionellen Schlaganfällen/Toden gezeigt werden.

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Carotisstenose aus 2020 wird von den Autoren eine maximal akzeptierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate von zwei Prozent für den Krankenhausaufenthalt angegeben. Dabei begründen die Autoren die Absenkung der traditionellen Drei-Prozent-Rate für asymptomatische Patienten auf zwei Prozent durch eine verbesserte medikamentöse Therapie sowie die in der Registerstudie von Eckstein et al. (2017) berechneten Schlaganfall-/Todes-Rate von 1,7 Prozent, was die Ergebnisse der CREST-, ACT-1-Studie und auch der ACST-2- und SPACE-2-Studie unterschreitet. Auch wird von Autoren aufgeführt, dass „die Qualitätskriterien (niedriges periprozedurales Risiko für Schlaganfall oder Tod) in der verpflichtenden deutschen Qualitätssicherung und auch in den meisten anderen Registern eingehalten oder unterschritten“ [25] werden, so auch am Patientenkollektiv des UKS. Werden die Ergebnisse dieser Dissertation mit einer signifikanten Abnahme der periinterventionellen Komplikationsrate nach CAS und die Aussagen der Autoren der aktuellen S3-Leitlinie betrachtet, so ist, entgegen den Beobachtungen von Lokuge et al. (2018) und Kallmayer et al. (2015), der Trend zur Reduktion der periinterventionellen Komplikationsraten nach CAS bei asymptomatischen Patienten über die Zeit erkennbar. Dass die SPACE-2- und ACST-2-Studien nicht die reale Komplikationsrate heutiger CAS-Prozeduren abbildet, wird ebenfalls durch die Aussage der Autoren der S3-Leitlinie ersichtlich. Der Fortschritt in der Durchführung von Carotis-Stenting wird offensichtlich nicht deutlich, da beide Studien die im Jahr 2020 herabgesetzte Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 2 Prozent überschreiten.

Jedoch merken die Autoren der SPACE-2-Studie an, dass bei sinkenden Zahlen an CAS-Prozeduren mit 2802 Interventionen bei asymptomatischen Patienten für das Jahr 2020 in Deutschland die Anzahl rekrutierter Patienten niedrig sei und die Ergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren seien [81].

5.2.3 Primäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das symptomatische Patientenkollektiv

Wird nun das symptomatische Patientenkollektiv am UKS über die Zeit von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 betrachtet, so fällt auch hier ein signifikanter Unterschied aller unerwünschten neurologischen Ereignisse zusammen auf (19,4% vs. 0,0%, $p = 0,024$). Bei Betrachtung der einzelnen Endpunkte wie stumme Ischämie, ischämischer Schlaganfall, TIA oder Reperfusionssyndrom war keine signifikante Reduktion festzustellen, da in Gruppe 2 keine unerwünschten neurologischen Ereignisse in einem Kollektiv von 29 Patienten auftraten.

Werden die Ergebnisse von großen prospektiv randomisierten Studien inspiziert, die sich mit der Komplikationsrate nach CAS für symptomatische Patienten beschäftigten (CREST, SPACE, ICSS, EVA-3S), so stellten diese für ihr symptomatisches Patientenkollektiv eine periinterventionelle Schlaganfall-/Mortalitätsrate nach CAS von 6,0 Prozent (CREST) über 7,2 Prozent (ICSS) und 7,6 Prozent (SPACE) bis maximal 9,4 Prozent in der EVA-3S-Studie fest [8]. In einer Metaanalyse dieser vier großen Studien wurde eine kombinierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 6,9 Prozent (161/2326) errechnet [67]. Verglichen mit unserem Ergebnis von 19,4 Prozent in 2009 bis 2010, war die Rate aller unerwünschten neurologischen Ereignisse am UKS weitaus höher als die kombinierte Rate der anderen Studien. Wird nur die Rate an ischämischen Ereignissen während und nach der Prozedur (6,5%) am UKS mit der Schlaganfall-/Mortalitätsrate dieser Studien verglichen, so ist auffällig, dass diese annähernd identisch sind. Die Rate an TIAs im periinterventionellen Zeitraum nach CAS wird jedoch nicht von den Autoren angegeben, so wie in vielen Arbeiten, die nur zwischen minor und major Stroke unterscheiden. Unsere TIA-Rate nach CAS aus 2009 bis 2010 war mit 6,5 Prozent jedoch doppelt so hoch wie in einer deutschen Publikation mit Patienten aus 1999 bis 2004 [46].

Die Arbeitsgruppe um Eckstein erstellte in ihrer Analyse der Daten der deutschen Qualitätssicherung aus 2012-2014 für ihr symptomatisches Kollektiv eine Schlaganfall-/Letalitätsrate vom 3,7 Prozent (173/4726). Dabei ist ersichtlich, dass deren Ergebnis mit 3,7 Prozent vier bis sechs Jahre nach der letzten Randomisationsphase der vier Studien schon deutlich geringer ist als das der großen prospektiv randomisierten Studien mit einem kombinierten Schlaganfall- oder Todesrisiko von 6,9 Prozent [24].

Auch für die Betrachtung der Komplikationsraten nach CAS für symptomatische Patienten über die Zeit spielen die Publikationen von Lokuge et al. (2018) und die deutsche Publikation von Kallmayer et al. (2015) aus den Qualitätssicherungs-Jahresberichten eine große Rolle. Während Lokuge et al. (2018) auch für das symptomatische Kollektiv eine periprozedurale Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 4,95 Prozent vor 2005 und 4,69 Prozent nach 2005 ($p = 0,742$) errechnete und somit keinen signifikanten

Rückgang über das betrachtete Zeitfenster feststellen konnte, gaben Kallmayer et al. (2015) in ihrer Analyse eine Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 3,9 Prozent an, die nicht-signifikant auf 3,5 Prozent reduziert wurde ($p = 0,577$). Beide Autoren zogen den Schluss, dass bei der Betrachtung der Komplikationsraten nach CAS (im Gegensatz zu CEA) keine Verbesserung über den von ihnen beobachteten Zeitraum festzustellen war [44,56].

Mit einer Komplikationsrate von null Prozent (0/29) im symptomatischen Patientenkollektiv des UKS steht unser Ergebnis in starkem Kontrast zu anderen Publikationen, die sich mit dem periinterventionellen Risiko nach CAS bei symptomatischen Patienten beschäftigten. Einerseits ist eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied die Größe des Patientenkollektivs. Da unsere symptomatische Gruppe mit 29 Patienten in 2017 bis 2020 im Vergleich zur CREST-Studie mit 668 oder der SPACE-Studie mit 607 symptomatischen Patienten sehr klein ist, kann unser Ergebnis nur schwer auf die Allgemeinheit bezogen werden, wobei dies für die Ergebnisse der Registerstudie von Eckstein et al. (2017) eher nicht gilt. Diese berücksichtigten schließlich alle in Deutschland durchgeführten CAS-Prozeduren dieser drei Jahre in ihrer Analyse.

Eine zweite mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen unserer Komplikationsrate und der anderer Publikationen stellt die Zusammensetzung des symptomatischen Patientenkollektivs dar. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die aufgrund ihrer Carotisstenose vorübergehende Symptome zeigten, die kein Korrelat in der Bildgebung hatten, es waren keine Ischämie-Areale sichtbar. Somit beinhaltet unser Patientenkollektiv lediglich Patienten nach TIA oder Amaurosis fugax, wohingegen andere Publikationen alle als symptomatisch definierten Patienten mit in ihr Kollektiv einschlossen (auch Patienten mit stummer Ischämie oder ischämischem Infarkt innerhalb von 180 Tagen vor CAS) [90]. In ihrer Metaanalyse der vier großen randomisierten Studien CREST, SPACE, ICSS und EVA-3S teilten Müller et al. (2018) das symptomatische Patientenkollektiv nach für die Studie qualifizierendem Indexevent ein. Dabei machten die Patienten nach TIA oder Amaurosis fugax mit 54,2 Prozent im Vergleich zu Patienten, die aufgrund ihrer Stenose einen Schlaganfall erlitten, mit 45,8 Prozent mehr als die Hälfte aller symptomatischen Patienten aus [67]. Außerdem ist relevant zu erwähnen, dass de Rango et al. (2015) in einer eigenen Metaanalyse bei der Betrachtung der periinterventionellen Risiken nach CAS und CEA für die Subgruppen TIA und Schlaganfall ein unterschiedliches Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko für CAS bestimmen konnten. Während das Risiko für Patienten nach TIA bei Carotis-Stenting innerhalb von 15 Tagen nach Indexevent bei 2,07 Prozent für einen Schlaganfall und bei 3,42 Prozent für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall/Tod lag, erlitten in der Infarkt-Subgruppe 7,96 Prozent der Patienten innerhalb von 15 Tagen nach CAS einen Schlaganfall [19]. Das lässt den Schluss zu, dass das Risiko für Patienten nach einem ischämischen Event annähernd viermal so hoch ist wie für Patienten mit vorübergehender neurologischer Symptomatik ohne entsprechendes Korrelat in der Bildgebung. Somit war das Risiko eines Schlaganfalls für unsere symptomatische Gruppe von Beginn an niedriger als das in anderen Studien

für symptomatische Patienten angegebene Risiko von etwa sechs Prozent, was sich im Fehlen von neurologischen Komplikationen in unserer Gruppe aus 2017 bis 2020 widerspiegelt.

Eine wichtige Anmerkung ist sicherlich, dass das von de Rango et al. bestimmte Risiko für symptomatische Carotisstenosen mit TIA oder Amaurosis fugax mit 1,93 Prozent sieben Tage nach Indexevent und 2,03 Prozent 15 Tage nach Indexevent annähernd so groß ist, wie das von Eckstein et al. (2017) angegebene Risiko von 1,7 Prozent für asymptomatische Patienten. Es liegt sogar noch innerhalb der von der aktuellen S3-Leitlinie vorgeschlagenen Zwei-Prozent-Grenze, was die Frage aufwirft, ob das Risiko für symptomatische Patienten ohne ischämisches Ereignis dem von asymptomatischen Patienten gleicht. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Punkt der Publikation von de Rango et al. (2015) war die Relevanz der Zeit, die zwischen Indexevent und der Revaskularisierung lag. Das Ergebnis der Autoren war, dass eine Intervention innerhalb der ersten Woche (1,93%) im Vergleich zu einem Zeitraum von bis zu 48 Stunden (2,07%) oder bis zu zwei Wochen nach Indexereignis (2,07%) für die Patienten nach TIA am sichersten sei. Zu dieser wichtigen Erkenntnis und dem Einfluss des Zeitpunktes der Revaskularisierung nach Indexevent kann keine Aussage aufgrund unserer Daten getroffen werden. Dabei war unsere Studie durch die retrospektive Datenanalyse der Arztbriefe limitiert, da viele Patienten nicht sofort beim Auftreten der Symptomatik ins Krankenhaus kamen, sondern erst einige Tage später, wobei oft keine genauen Angaben über Tag oder Dauer des Ereignisses gemacht wurden und somit nicht im Entlassungsbrief vermerkt werden konnten.

Zusammenfassend für das symptomatische Patientenkollektiv kann behauptet werden, dass bei der Betrachtung der Schlaganfall-/Mortalitätsrate nach CAS für symptomatische Patienten über die Zeit die Tendenz zur Reduktion auffällt. Angefangen bei den Daten der großen randomisierten Studien mit 7,3 Prozent in 2006 bis 2010, über die Daten von Lokuge et al. (2018) mit einer Komplikationsrate von 4,95 Prozent vor 2005 und 4,69 Prozent nach 2005, dem Ergebnis der Qualitätssicherungs-Daten von Kallmayer et al. (2015) mit einer nicht signifikanten Reduktion von 3,9 auf 3,5 Prozent und nun unserem Ergebnis der signifikanten Reduktion von periinterventionellen Komplikationen nach CAS von 2009 bis 2010 auf 2017 bis 2020 mit null Prozent, ist eine stetige Reduktion der Komplikationsraten über die Zeit ersichtlich. Jedoch muss noch einmal auf die besondere Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs hingewiesen werden. Für uns stellt sich nun die Frage, ob die Schlaganfallrate nach TIA durch Fortschritt in der Technik und durch Identifizierung von Risikofaktoren für Komplikationen über die Zeit, eine Anpassung der Risiken bei CAS für symptomatische Patienten nach TIA/Amaurosis fugax an die Risiken für asymptomatische Patienten erfolgte. Diese Beobachtung könnte durch mögliche prospektiv randomisierte Studien geprüft werden, um auch für diese besondere Patientengruppe ein angeglichenes Risiko berechnen zu können.

5.2.4 Regressionsanalyse von potenziellen Einflussfaktoren auf die primären Endpunkte

5.2.4.1 Symptomatischer Status als Einflussfaktor

In den großen randomisierten Studien, die asymptomatische und symptomatische Patienten betrachteten, war das Vorliegen einer Stenose-assoziierten Symptomatik mit einem erhöhten periinterventionellen Risiko für Schlaganfall oder Tod verbunden. Wie in 5.1.2 und 5.1.3 bereits ausführlich besprochen, wurde das Risiko für symptomatische Patienten annähernd doppelt so hoch geschätzt wie das Risiko für asymptomatische Patienten [8,13]. Deshalb wurde für unser Patientenkollektiv der Faktor einer vorhandenen Stenose-assoziierten Klinik auf den Einfluss, einen Schlaganfall während oder nach CAS zu erleiden, getestet. In der Regressionsanalyse mit der Variable „Symptomstatus“ war der Einfluss vorhandener Symptome im Omnibustest der Modellkoeffizienten mit $p = 0,254$ nicht signifikant und kann für unser Patientenkollektiv von 222 Patienten nicht als Risikofaktor für einen periprozeduralen Schlaganfall angesehen werden.

Dieser Widerspruch zu den meisten Publikationen [13,24,44,56] könnte möglicherweise auch mit der in Kapitel 5.1.3 bereits ausführlich erläuterten ungleichen Zusammensetzung des Patientenkollektivs zusammenhängen. Die in unserer symptomatischen Gruppe eingeschlossenen Patienten wiesen als qualifizierendes Ereignis lediglich eine TIA oder Amaurosis fugax auf und keinen ischämischen Infarkt, wie es in anderen Studien üblich war. Dass die Symptomatik in unserem betrachteten Kollektiv nicht als Risikofaktor gesehen werden kann, bestärkt die Annahme, dass das Risiko eines periinterventionellen Infarktes für Patienten nach TIA annähernd so groß ist wie für asymptomatische Patienten. Da unsere symptomatische Population mit 29 Patienten eine kleine Fallzahl repräsentiert, wäre eine randomisiert prospektive Studie mit größeren Fallzahlen zum Vergleich von Schlaganfall-/Mortalitätsraten dieser beiden differenten Gruppen sinnvoll, um eine bessere Repräsentation einer heterogenen Bevölkerung zu erzielen. Dadurch könnte, je nach Symptomatik, bei Patienten das periinterventionelle Risiko korrekt abgeschätzt und so die optimale Therapieentscheidung getroffen werden.

5.2.4.2 Steigendes Alter als Risikofaktor

Auch „steigendes Alter“ wird in der Regressionsanalyse für unser Patientenkollektiv als Kovariate nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen ($p = 0,138$). Wird nur die Variable „Alter > 70 “ getestet, so verhält es sich dafür ebenso ($p = 0,380$). Das lässt den Schluss zu, dass neben der Symptomatik, auch steigendes Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko bei CAS zeigt.

Um den Einfluss von steigendem Alter auf das periinterventionelle Risiko bei CAS zu untersuchen, analysierten Howard et al. (2016) in einer Metastudie die Daten der Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC), der CREST-, SPACE- und ICSS-Studie. Dabei fanden die Autoren heraus, dass das Risiko, innerhalb von 30 Tagen nach CAS einen Schlaganfall zu erleiden oder daran zu versterben, bei einem Alter von unter 60 bis unter 70 Jahren drei bis fünf Prozent beträgt. Währenddessen liegt das

Risiko für einen Schlaganfall/Tod bei einem Alter ab 70 Jahren bei elf Prozent und ist damit ungefähr doppelt so hoch [39]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Schmid et al. (2017) bei der retrospektiven Analyse der deutschen Qualitätssicherungs-Daten aus 2012 bis 2014. Sie beobachteten in ihrem Patientenkollektiv ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Alter und dem Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko (pro 10-Jahres-Anstieg RR 1,54, 95% CI 1,35-1,75), wobei vor allem bei asymptomatischen Männern und bei symptomatischen Frauen ein Sprung im Risiko von 70 bis 74 auf 75 bis 90 Jahre offensichtlich wurde (1,7% vs. 2,5%; 3,1% vs. 6,5%). Schmid et al. beschrieben abschließend, dass das erhöhte Risiko wahrscheinlich auf eine ungünstige Konfiguration des Aortenbogens mit erhöhter atherosklerotischer Belastung zurückzuführen sei, die vor allem bei Patienten über 80 Jahren zu finden war (< 80 Jahre, 29%; > 80 Jahre, 52%, $p < 0,001$) [88].

Die analysierten Daten von Howard et al. und Schmid et al., die zu der Aussage führten, dass ein erhöhtes Alter mit einem gesteigerten Schlaganfall- und Todesrisiko nach CAS einhergehe, stammen aus einer Zeit bis zum Jahr 2014. Da seitdem nur wenig neue Daten erhoben wurden, die bisher nicht auf diesen Zusammenhang geprüft wurden, ist ein möglicher Erklärungsansatz für die Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Howard et al. und Schmid et al. und denen aus dieser Arbeit die fortschreitende Entwicklung über die Zeit. So konnte zum Beispiel in einer Metaanalyse von Dumont et al. (2014) diese ungünstige Aortenbogenkonfiguration als Risikofaktor für ischämische Ereignisse identifiziert werden [23]. Denselben Schluss, dass eine komplexe Anatomie des Aortenbogens und der ACI die Komplexität des Eingriffes erhöhen und dadurch das Risiko einer periinterventionellen Ischämie steige, zogen Müller et al. (2018) in ihrer sekundären Analyse von Daten aus der ICSS-Studie. Dabei zeigten speziell eine Aortenbogenkonfiguration vom Typ II und Typ III, bei denen mindestens eine supraaortale Arterie zwischen der inneren und äußeren Krümmung entspringt (II) oder sogar mindestens eine supraaortale Arterie vor der inneren Krümmung entspringt (III) (im Vgl. zu Typ I, OR 2,8; 95% CI, 1,1-7,1; $p = 0,027$) und ein Winkel im Verlauf der ACI von mehr als 60 Grad ($\geq 60^\circ$ vs. $< 60^\circ$; OR 4.1; 95% CI, 1,7-10,1, $p = 0,002$) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von ischämischen DWI-Läsionen [67]. Wichtig für die Identifizierung weiterer Risikofaktoren einer periinterventionellen Ischämie nach CAS war auch die Arbeit von Piazza et al. (2018). Sie entdeckten bei der retrospektiven Analyse von 1812 CAS-Prozeduren aus 2008 bis 2016 weitere Faktoren, die einen Einfluss auf den Abgang von Plaquematerial hatten. In ihrer Regression fiel ein signifikanter Zusammenhang zwischen echoarmen Plaques im DUS und einer Plaquelänge von mehr als 15 mm mit dem Auftreten von Plaquematerial im Embolic Filter Device auf. Im Gegensatz zu Dumont et al. und Müller et al. konnten sie keine Korrelation zwischen der Aortenbogenanatomie und Plaquematerial im EPD feststellen [75].

Nichtsdestotrotz konnten Fantozzi et al. (2016) in einer retrospektiven Arbeit ihrer eigenen CAS-Prozeduren bei Patienten über 80 Jahren („Octogenarians“) eine Komplikationsrate von 2,3 Prozent (3/129) feststellen, was ungefähr der Komplikationsrate asymptomatischer Patienten entspricht (vgl. Kapitel 5.1.2). Alle Patienten aus ihrem Kollektiv wurden durch erfahrene Interventionalisten behandelt.

Patienten mit einer komplexen Aortenbogenanatomie wurden mithilfe anderer Methoden, wie einem radialen oder zervikalen Zugang, behandelt. So konnten die Autoren eine niedrige periinterventionelle Komplikationsrate nach CAS auch bei Patienten über 80 Jahren sicherstellen [26]. Jedoch muss erwähnt werden, dass die Interventionalisten für die Patientengruppe über 80-Jähriger ausschließlich Filtergeschützte CAS-Prozeduren durchführten, um das Risiko einer Embolie mit Hilfe des EPD zu minimieren. Das stellt einen wichtigen Unterschied zwischen deren methodischer Vorgehensweise bei der Intervention und der in Homburg durchgeführten CAS-Prozeduren dar. So konnte auch die italienische Arbeitsgruppe Squizzato et al. (2023) in einer Single-Centre Studie mit insgesamt 481 Patienten mit asymptomatischer ACI-Stenose aus den Jahren 2010 bis 2020 bei der Analyse von Embolie-Filtern nach CAS erneut Risikofaktoren herausarbeiten. Das Ziel der Autoren war der Vergleich eines neuen Stent-Designs mit open- und closed-cell Stents. Dabei zeigten eine echoarme Plaque, Plaquelänge > 15mm und präinterventionelle ipsilaterale zerebrale Läsion einen signifikanten Zusammenhang mit der Last an embolischem Material in Emboliefiltern für alle untersuchten Stent-Designs. Eine wichtige Erkenntnis aus der Studie war, dass eine präinterventionelle DUS-Untersuchung sowie eine cCT einen wichtigen Bestandteil in der Selektion von für CAS geeigneten Patienten darstelle, um ebensolche anatomischen Risikofaktoren zu identifizieren. Deshalb schlugen Squizzato et al. vor, diese beiden Untersuchungen als Routine in der präinterventionellen Diagnostik einzuführen [94].

Diese Maßnahme könnte durch konsequente Umsetzung vor CAS auch bei älteren Patienten über 80 Jahren das Erkennen von Risikofaktoren ermöglichen, wobei diese dann möglicherweise einer anderen Therapie zugewiesen werden könnten.

Insgesamt lässt sich aus alledem schließen, dass das Lebensalter wenig bis keinen Einfluss mehr auf das klinische Outcome ausübt, wozu möglicherweise die Identifizierung von Risikofaktoren für unerwünschte neurologische Komplikationen nach CAS über die Zeit beigetragen hat. Unsere Daten sowie die von Fantozzi et al. und Squizzato et al. zeigen, dass durch das Wissen über Risikofaktoren der bestmögliche Therapieansatz für jeden Patienten gewählt werden kann, wodurch auch das Carotis-Stenting zu einer sicheren Methode für jede Altersgruppe geworden ist.

5.2.4.3 Stent-Design als Einflussfaktor

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten potenziellen Einflussfaktoren, zeigte die Variable „Stent-Design“ für unser Patientenkollektiv einen signifikanten Zusammenhang mit dem klinischen Outcome der Patienten ($p = 0,04$). In der Regressionsanalyse zeigte das open-cell-Stent-Design ein vierfach höheres Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls im Vergleich zu den closed-cell Stents.

Bereits im Jahr 2012 untersuchte eine frühere Publikation aus Homburg den Einfluss des Stent-Designs auf das klinische Outcome sowie auf DWI-Läsionen. Das Ergebnis von 194 CAS-Prozeduren aus 2000 bis 2006 war, dass eine inverse Korrelation zwischen Anzahl ($p = 0,027$) und Fläche ($p = 0,024$) der DWI-Läsionen nach CAS und der free cell area besteht. Je größer die free cell area des Stents war, desto

weniger DWI-Läsionen waren im postinterventionellen cMRT zu sehen. Trotzdem fanden Grunwald et al. (2012) keinen Zusammenhang zwischen dem Stent-Design und dem klinischen Outcome der Patienten [32]. So zeigten auch Kouvelos et al. (2015) in einer Metaanalyse von 8028 CAS-Prozeduren, dass für ihr Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität (OR 0,69, 95% CI 0,39-1,24, $p = 0,21$), TIA-Rate (OR 0,95, 95% CI 0,69-1,30, $p = 0,74$) oder Schlaganfallrate (OR 1,17, 95% CI 0,83-1,66, $p = 0,37$) zwischen closed-cell und open-cell Stents zu eruieren war [51].

Im Gegensatz dazu fand die Schweizer Arbeitsgruppe um Wodarg (2018) in der sekundären Analyse von drei randomisiert kontrollierten Studien heraus, dass in einem Kollektiv von 1557 symptomatischen Patienten die Rate an Schlaganfällen/Toden bei der Verwendung von open-cell Stents signifikant höher war als bei der Verwendung von closed-cell Stents (10,3% vs. 6,0%, RR 1,76, $p = 0,002$). Dabei treffen die Autoren keine Aussage darüber, welche Stents in den analysierten Studien verwendet wurden [105]. In der SPACE-Studie wurde den Interventionalisten die Entscheidung belassen, ob sie einen open- oder closed-cell Stent verwenden wollten. So entstand die sekundäre Analyse der SPACE-Daten durch Jansen et al. (2009) vom Einfluss des Stent-Designs auf das klinische Outcome. In den meisten Fällen wurde der Carotid Wallstent® implantiert (436/563), wobei lediglich in 127 CAS-Prozeduren der Acculink®- oder Precise®-Stent eingesetzt wurde. Bei dem closed-cell Stent lag die Rate an periinterventionellen Schlaganfällen/Toden bei 5,5 Prozent, während die kombinierte Rate der zwei open-cell Stents 11,0 Prozent betrug. Die Autoren konnten somit einen signifikanten Unterschied zwischen open- und closed-cell Stents feststellen. Eine weitere Beobachtung der Daten war, dass bei der Embolie-geschützten CAS-Prozedur ein Vorteil bei den open-cell Stents, nicht aber bei den closed-cell Stents zu inspizieren war [41].

Ähnlich dazu stellten de Vries et al. (2019) in einer Metaanalyse der bis dahin aktuellen Daten zum Vergleich von open- versus closed-cell Stents ein 25 Prozent höheres Risiko für eine postprozedurale DWI-Läsion fest. Bei der Testung des Einflusses des Stent-Designs auf die klinischen Endpunkte Schlaganfall/Tod (major adverse events, MAE) war der Unterschied zwischen offenem und geschlossenem Stent-Design jedoch nicht signifikant (RR 1,00, 95% CI 0,76-1,31, $p = 0,99$). Beim Vergleich von einzelnen Stents und deren 30-Tage-Rate an MAE schnitten die open-cell Stents schlechter ab als die mit geschlossenem Design. Dieser Unterschied wurde vor allem bei der Gegenüberstellung des Acculink® Stents (Abbott Vascular, Chicago, Ill) mit dem Carotid Wallstent® (Boston Scientific, Marlborough, Mass) deutlich (RR 1,51, 95% CI 1,05-2,26, $p = 0,03$), wobei der Carotid Wallstent® auch dem Precise® Stent (Cordis Medical, Miami, Fl) mit einem relativen Risiko von 1,22 und dem ev3-Protégé RX™ (Medtronic, Minneapolis, Minn) von RR = 1,45 überlegen war. Die Autoren zogen als Fazit aus ihren Ergebnissen, dass der oft betrachtete Vergleich von open- versus closed-cell Stents zu kurz gedacht sei und dass diese registrierten Unterschiede womöglich auf andere Eigenschaften der Stents zurückzuführen seien, wie zum Beispiel das Material, aus dem der Stent bestehe [20].

Eine mögliche Erklärung für die Überlegenheit von closed-cell Stents liefert die Publikation von Kotsugi et al. (2017). Sie untersuchten eine Plaque-Protrusion (PP) während der Intervention mittels DUS und Angiografie-Bildern auf mögliche Ursachen, wobei festgestellt wurde, dass eine Plaque-Protrusion mit größerer Maschengröße, also den open-cell Stents assoziiert war. Eine PP stellte dabei einen starken Indikator für ein unerwünschtes neurologisches Ereignis dar (Schlaganfall in 6/9 Fällen, DWI-Läsion in 8/9 Fällen) [50].

Durch ein ungleiches periinterventionelles Risiko nach CAS bei der Verwendung anderer Stent-Designs lässt sich womöglich der Unterschied zwischen den Ergebnissen am UKS aus 2017 bis 2020 und denen der CREST-Studie erklären, die lediglich den Acculink® Stent zuließ. Doch die Frage, wieso das Ergebnis der SPACE-Studie und das des UKS in 2017 bis 2020 auseinandergeht, kann mit dem Stent-Design nicht beantwortet werden, da es den Interventionalisten der SPACE-Studie freigestellt war, ob sie open- und closed-cell Stents implantierten [93]. Die Fragestellung bezüglich der Überlegenheit von open- oder closed-cell Stents wird in den neueren Studien ACST-2 und SPACE-2 nicht beantwortet, die Autoren berücksichtigten weder eine differenzierte Betrachtung, noch wurde angegeben, ob das Stent-Design vorgeschrieben war oder ob die Wahl des Stents den Interventionalisten überlassen wurde [33,81]. In der neusten Practical Guideline über die Behandlung von Carotis- und Vertebralis-Atherosklerose aus dem Jahr 2023 wurde eine neue Empfehlung abgegeben, dass die Entscheidung, ob open-, closed-cell oder Hybrid-Stent implantiert wird, eine Patienten-individuelle Entscheidung sein sollte. Laut Autoren der Guideline seien open-cell Stents durch hohe Flexibilität vor allem bei schwierigen anatomischen Verhältnissen geeignet, jedoch zeigten closed-cell Stents und Hybrid-Stents eine bessere Plaque-Abdeckung. Auch sollte neuerdings ein Dual-layer mesh covered Stent (Hybrid) für Interventionen in Erwägung gezogen werden, da er die Eigenschaften der open- und closed-cell Stents mit guter Plaque-Abdeckung aber auch moderater Flexibilität verbindet [71].

So wie die Literatur über die Zeit einen Wandel vollzog, ist der Trend hin zu closed-cell Stents auch in der Anzahl verwendeter Stents am UKS zu sehen, wobei auch durch einen Wechsel der Stents die Rate unerwünschter neurologischer Ereignisse signifikant über einen Zeitraum von annähernd zehn Jahren reduziert werden konnte. Der Unterschied der Rate an primären Endpunkten zwischen „früher“ und „heute“, ebenso der zwischen den Ergebnissen der CREST-Studie und denen am UKS aus 2017 bis 2020, könnte dadurch erklärt werden, dass in der CREST-Studie nur der Acculink® Stent verwendet werden durfte. Mit 68,5 Prozent war der Carotid Wallstent® (Boston Scientific) in 2017 bis 2020 der mit Abstand am häufigsten implantierte Stent. Auf dem zweiten Platz lag der CGuard™ Carotid Stent (InspireMD) mit 18,0 Prozent, der eine neue Art von Stents repräsentiert, die sogenannten double-layer-Stents. Wie eine Publikation von Karpenko et al. (2021) zeigte, ist auch dieser dem offenen Stent-Design deutlich überlegen [45]. Es ist also möglich, dass die open-cell Stents in Zukunft nicht mehr verwendet werden, sondern durch dieses neue Stent-Design der double-layer-Stents ersetzt werden.

So untersuchte, wie in 5.2.4.2 bereits erwähnt, die Arbeitsgruppe um Squizzato et al. (2023) in einer retrospektiven Auswertung von insgesamt 481 CAS-Prozeduren den Einfluss des Stents-Designs auf die EFD-Last und verglich dabei open- (OCS), closed-cell (CCS) und Hybrid-Stents (Micro mesh stents, MMS). Dabei folgten die Interventionalisten einer groben Vorgabe: a) bei stark gewundener ACI wurden open-cell Stents b) bei starker Kalzifikation der Plaque wurden closed-cell Stents c) bei milder bis moderater Kalzifikation der Plaque und nicht-geradem Verlauf der ACI wurden Hybrid-Stents implantiert. Außerdem wurde bei jeder Intervention ein EFD verwendet. In 35 Prozent wurde ein OCS, in 14 Prozent ein CCS und in 50 Prozent der Fälle ein MMS eingesetzt. In der Analyse der EFD bewährten sich die MMS als die Stents mit der kleinsten Embolie-Last (OCS, $9,1 \pm 14,5$; CCS $7,9 \pm 14,0$; MMS $5,0 \pm 9,1$; $p < 0,001$) und mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für das komplette Fehlen von Embolie-Partikeln (OCS 29,8%, CCS 13,2%, MMS 40,9%, $p < 0,001$). Dies galt vor allem bei der Behandlung von echoarmen Plaques (OCS, $13,4 \pm 9,9$; CCS, $10,9 \pm 8,7$; MMS, $6,5 \pm 13,2$; $p < 0,001$), einer Plaque-Länge $> 15\text{mm}$ (OCS, $10,2 \pm 15,3$; CCS, $8,6 \pm 12,4$; MMS, $8,2 \pm 13,6$; $p < 0,001$) und präinterventioneller ipsilateraler ischämischer Läsion (OCS, $12,9 \pm 16,8$; CCS, $8,7 \pm 19,5$; MMS, $5,4 \pm 9,7$; $p < 0,001$). Bei dem direkten Vergleich OCS und CCS zeigten die EFD der OCS eine höhere Freiheitsrate von Embolie-Partikeln (OCS, 29,8%; CCS, 13,2%; $p = 0,008$), jedoch konnte dieser Vorteil nach Berücksichtigung der Plaqueeigenschaften nicht beibehalten werden. Bezüglich des klinischen Outcomes wurde von Autoren im Hinblick auf minor Strokes (OCS, 1,7%; CCS, 1,4%; MMS, 1,6%; $p = 0,987$) oder auf major Strokes (OCS, 0,6%; CCS, 0%; MMS, 0%; $p = 0,999$) kein signifikanter Unterschied festgestellt, auch wenn bereits von Piazza et al. (2018) gezeigt wurde, dass eine erhöhte EFD-Last mit dem klinischen Outcome korrelieren kann [75].

Um den Vorteil eines kleineren Maschennetzwerkes stärker herauszuarbeiten, sind große, randomisiert kontrollierte Studien gefordert. Doch auch der von Jansen et al. (2009) angesprochene Kosten-Nutzen-Aspekt sollte berücksichtigt werden. Es ist die Tendenz zur erneuten Verwendung von EPDs sichtbar, was sich ebenfalls in der Empfehlung der neuen Guideline der European Society for Vascular Surgery (ESVS) aus dem Jahr 2023 widerspiegelt. Dabei wurde die Empfehlung zum Einsatz eines EPDs durch den behandelnden Arzt lediglich durch Konsensus des Komitees gestützt und nicht durch eine eindeutige Studienlage aus RCTs [71]. Bezüglich des Einsatzes der EPDs konnte in der sekundären Analyse der SPACE-Daten gezeigt werden, dass diese bei closed-cell Stents keinen Vorteil und ein höheres periinterventionelles Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse zeigten [20,41,105].

Trotzdem scheint sich die neuste Generation von Stents, die Micro mesh Stents, die eine Kombination aus open- und closed-cell Stents darstellen, gegen die bereits existierenden Stent-Designs durchzusetzen. In der europäischen Guideline aus dem Jahr 2023 wird empfohlen, dass der Einsatz dieser Art von Stents bei jeder elektiven Intervention erwogen werden sollte [71]. Durch die retrospektive Studie von Squizzato et al. (2023) wurden erneut Faktoren identifiziert, die den Einsatz von Hybrid-Stents begünstigen, wodurch in Zukunft die Zahl an Embolie-Partikeln reduziert werden kann. Somit könnte die Komplikationsrate nach Carotis-Stenting erneut gesenkt werden.

In Berücksichtigung ihrer Ergebnisse muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der open-cell Stent auch in Zukunft mit seiner hervorragenden Anpassungsfähigkeit bei anatomisch schwierigen Verhältnissen weiterhin verwendet wird.

5.2.4.4 Kontralaterale Carotisstenose als Einflussfaktor

In unserer Regressionsanalyse konnte, entgegen der Erwartung, dass bei einer beidseitigen Stenose bei der intraarteriellen Manipulation eine Minderdurchblutung des Gehirns auftreten könnte, kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer kontralateralen Carotisstenose und dem Auftreten periinterventioneller, unerwünschter neurologischer Ereignisse festgestellt werden (Omnibus-Test der Modellkoeffizienten $p = 0,830$).

Entsprechend unserer Beobachtung stellten bereits Kastrup und Gröschel (2007) in einer Metaanalyse von sieben RCTs fest, dass CAS der Endarteriektomie beim Vorliegen einer kontralateralen Okklusion bei symptomatischer Carotisstenose nicht unterlegen sei und kein höheres periinterventionelles Schlaganfallrisiko aufweise [47]. Dieses Ergebnis wird durch weitere Publikationen bestätigt [79,97], in neueren Studien wie der SPACE-2 oder ACST-2 und der Guideline der ESVS wurde der Einfluss einer kontralateralen Stenose auf das Outcome nicht mehr untersucht oder erwähnt [33,71,81].

Unsere Ergebnisse der Regressionsanalyse stimmen somit mit dem aktuellen Stand der Forschung überein, dass eine kontralaterale Stenose der ACI keinen Einfluss auf das periinterventionelle Risiko nach CAS ausübt.

5.2.4.5 Echogenität der Plaque als Einflussfaktor

In der Regressionsanalyse unserer erhobenen Daten konnte ein nicht signifikant höheres periinterventionelles Risiko für einen Schlaganfall bei echoarmen Plaques im Vergleich zu echoreichen Plaques festgestellt werden (OR 0,419, $p = 0,052$). Im Gegensatz dazu konnte für die heterogenen Plaques, verglichen mit den echoreichen Plaques, ein signifikanter Unterschied im periinterventionellen Schlaganfallrisiko mit OR 0,349 errechnet werden ($p = 0,035$). Die Gruppe der Patienten mit einer im DUS heterogen dargestellten Plaque wiesen annähernd ein dreifach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall nach CAS auf, werden sie der Gruppe homogen echoreicher Plaques gegenübergestellt.

Bereits im Jahr 1999 war bekannt, dass die Darstellung von Plaques im DUS einen wichtigen Faktor bei der Vorhersage postinterventioneller neurologischer Symptome darstellte. So trug Grønholdt (1999) in einer Literatarbeit bis dahin aktuelle Erkenntnisse zusammen. Diese zeigten, dass eine echoarme Plaque im DUS eine starke Korrelation mit einem hohen Lipid- und Hämorrhagie-Anteil im Kern in der histologischen Zusammensetzung aufweist, wohingegen echoreiche Plaques insbesondere aus kalzifizierten Anteilen bestehen. Heterogene Plaques setzen sich meistens aus hohen Anteilen an Lipiden, Einblutungen und Kalzifizierungen zusammen und werden deshalb oft als komplizierte Plaques beschrieben [30]. Mikroembolische Signale (MES), die im DUS gemessen werden können, treten bei

echoarmen Plaques signifikant häufiger auf als bei echoreichen Plaques ($p < 0,01$), wie Mayor et al. (2003) herausfanden [64]. Diese MES verursachen häufig stumme Ischämien, können aber auch für klinische Symptome verantwortlich sein. So beobachteten Markus und McKinnon (2005) bei Patienten mit MES eine höhere Rate an Schlaganfällen und TIAs in einer Follow-up-Periode von 90 Tagen als bei Patienten ohne MES ($p < 0,0001$) [61].

Dabei wurde bis 2018 nur eine Korrelation zwischen echoarmen Plaques und einem erhöhten Mikroembolie-Risiko bei Patienten ohne Intervention hergestellt, eine Korrelation der Plaquedarstellung im DUS auf unerwünschte neurologische Ereignisse nach CAS konnte jedoch erst durch Piazza et al. (2018) hergestellt werden. In einer prospektiven Single-Center Studie mit 278 asymptomatischen Patienten wurde eine Embolie-geschützte CAS-Intervention durchgeführt. Die Autoren untersuchten danach, ob der Embolie-Filter mit Plaquematerial bedeckt war, das sich während der Prozedur gelöst hatte, und falls Plaquematerial gefunden wurde, wie viel Prozent der Fläche des Filters (embolic filter device load, EFD load) dieses einnahm. Bei 207 Patienten fand sich Plaquematerial auf dem Filter, wobei bei Patienten mit neurologischen Komplikationen (TIA, Schlaganfall) eine signifikant höhere Fläche des Filters bedeckt war als bei Patienten ohne unerwünschte neurologische Ereignisse ($p < 0,001$). Die Autoren identifizierten einen optimalen Cutoff-Wert der EFD load von mehr als 12,5 Prozent, die mit dem Auftreten neurologischer Komplikationen assoziiert war. Neben einem Alter > 75 Jahren und einer bereits existierenden ipsilateralen ischämischen Läsion waren hypoechogene (echoarme) Plaques ein Prädiktor für eine EFD load von über 12,5 Prozent. Diese Faktoren hingen somit indirekt mit der periinterventionellen klinischen Symptomatik der Patienten zusammen [75].

Im Kontrast zu unseren Studienergebnissen haben Piazza et al. (2018) die EFD load mit Hilfe von Embolic Protection Devices gemessen. Ihre Interventionen wurden durchgängig mit Embolie-Filtern durchgeführt, die Patienten vor potenziellen periprozeduralen Embolien schützen sollen. Diese wurden in unserem Patientenkollektiv von 222 Patienten insgesamt nur dreimal verwendet. Außerdem stellten die Autoren keinen direkten Zusammenhang zwischen der Plaquemorphologie und der klinischen Symptomatik nach der Intervention her, sondern setzten ihren eigenständig gewählten Cutoff-Punkt von EFD load $> 12,5$ Prozent mit der Zusammensetzung der Plaques in Verbindung. In dieser Dissertation ist es, konträr zu Piazza et al. (2018), gelungen, einen signifikanten Unterschied im Zusammenhang heterogener und echoarmer Plaques mit der Schlaganfallrate herauszuarbeiten. Die Tendenz, dass echoarme Plaques öfter periinterventionelle Schlaganfälle verursachen als echoreiche, war in unserem Kollektiv sichtbar, jedoch mit $p = 0,052$ unmittelbar über dem Signifikanzniveau.

Das von Piazza et al. (2018) betrachtete Patientenkollektiv bestand ganzheitlich aus asymptomatischen Patienten, wohingegen unser Patientenkollektiv aus einer heterogenen Gruppe mit einem Großteil an asymptomatischen Patienten besteht. Die Autoren begründen ihre Auswahl damit, dass in den meisten Publikationen ein größeres Risiko für MES bei symptomatischen Patienten angegeben werde. Um eine mögliche periinterventionelle Schlaganfallrate von weniger als 2 Prozent für asymptomatische Patienten

gewährleisten zu können, wollten sie Risikofaktoren, die bereits für symptomatische Patienten identifiziert wurden, nun für asymptomatische Patienten überprüfen.

In der in 5.2.4.2 bereits erwähnten Studie von Squizzato et al. (2023) gelang es derselben Arbeitsgruppe, die EFP load mit der Plaquedarstellung im DUS in Verbindung zu bringen. Bei dem Vergleich zwischen open-, closed-cell und Micro mesh Stents zeigte in der multiplen linearen Regression eine echoarme Plaque im Vergleich zu einer echoreichen, kalzifizierten Plaque, eine signifikant niedrigere EFD load ($p = 0,005$), wobei Patienten mit echoarmer Plaque vor allem von einem Micro mesh Stent profitierten (EFD load OCS, 13,4; CCS, 10,9; MMS, 6,5; $p < 0,001$). Da der Fokus der Arbeitsgruppe auf dem Vergleich der unterschiedlichen Stent-Designs lag, wurde kein Zusammenhang zwischen Plaquemorphologie und postinterventioneller Symptomatik hergestellt oder nicht erwähnt, und kann somit durch diese Studie nicht beurteilt werden. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, dass das klinische Outcome aller Stents sich nicht signifikant voneinander unterschied [94].

Eine potenzielle Fehlerquelle dieser Dissertation stellt die Sammlung der Daten dar. In einigen DUS-Dokumenten wurde vom untersuchenden Neurologen keine Aussage über die Plaque-Morphologie getroffen. Aus diesem Grund wurden beim Fehlen dieser essenziellen Information die DSA-Befunde der Neuroradiologen nach einer Aussage über die Zusammensetzung der Plaques durchsucht. Wurde in dem Befund ebenfalls nicht erwähnt, um welche Plaque es sich handelte, wurden Angiografie-Bilder auf die Plaque-Zusammensetzung untersucht. War die Plaque in der DSA deutlich zu erkennen, wurde von einer kalzifizierten Plaque ausgegangen, die der Gruppe der echoreichen Plaques zugeordnet wurde. War die Plaque nicht sichtbar, wurde sie zu den echoarmen Plaques gezählt. Diese Vorgehensweise beruht auf der Beobachtung von Grønholdt (1999), dass echoreiche Plaques überwiegend aus kalzifiziertem Gewebe bestehen [30]. Da DUS-Bilder am UKS nicht im SAP-System gespeichert werden, war eine direkte Beurteilung der Plaques unmöglich und dieses alternative Vorgehen stellte die einzige Möglichkeit dar, die Datenlücken zu schließen.

Unsere Ergebnisse zum Einfluss der Plaque-Morphologie auf das periinterventionelle Risiko nach CAS zeigen die nicht signifikante Tendenz eines erhöhten Schlaganfallrisikos beim Vorliegen einer echoarmen Plaque und ein signifikant erhöhtes Risiko bei einer heterogenen Plaque, stellt man diese der Gruppe echoarmer Plaques entgegen. Dieses erhöhte Risiko kann durch ein gesteigertes Rupturrisiko erklärt werden, das durch die vorrangige Zusammensetzung aus Lipid- und Hämorrhagie-Anteilen begründet ist. Im Gegensatz zu der Publikation von Piazza et al. (2018) und Squizzato et al. (2023) konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Plaque-Zusammensetzung im Duplex-Ultraschall und neurologischen Komplikationen entdeckt werden [75]. Die Verschiebung der Zusammensetzung des Patientenkollektivs nach Plaque-Morphologie über die Jahre mit einer signifikanten Reduktion der therapierten echoarmen Plaques und einer nicht signifikant erhöhten Anzahl heterogener Plaques könnte zur Reduktion des Risikos für das Auftreten unerwünschter neurologischer Symptome beigetragen haben. Da echoarme und heterogene Plaques mit einer erhöhten Komplikationsrate nach CAS assoziiert

sind, kann letztendlich eine bessere Risikoabschätzung für diese Patienten erfolgen und die beste Therapieentscheidung (CAS versus CEA) getroffen werden. Nichtsdestotrotz ist es aufgrund eines erhöhten OP-Risikos nicht möglich, jeden Patienten mit einer Risiko-assoziierten Plaque zu operieren, weshalb auch mit dem Wissen eines erhöhten Embolie-Risikos weiterhin Patienten mit echoarmen oder heterogenen Plaques mittels CAS behandelt werden. Für genau dieses Patientenkollektiv könnte in Zukunft die Therapie mit Micro mesh Stents geeignet sein, wie Squizzato et al. zeigten [94].

5.2.5 Sekundäre Endpunkte „früher“ versus „heute“ im Vergleich für das gesamte Patientenkollektiv

Die sekundären Endpunkte repräsentieren angiologische Komplikationen. Ein signifikanter Unterschied im Auftreten aller sekundären Endpunkte (Leistenhämatom/Aneurysma spurium, behandlungsbedürftige Kreislauf-Instabilität) konnte bei der Gegenüberstellung der Jahre 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 festgestellt werden ($p = 0,012$). Dabei ergab die individuelle Betrachtung der einzelnen Komplikationen keine signifikante Reduktion über die Zeit ($p = 0,065$ für Leistenhämatom/Aneurysma spurium; $p = 0,117$ für KL-Instabilität).

In absoluten Zahlen ergab sich von 2009 bis 2010 auf 2017 bis 2020 in der Anzahl postinterventionell aufgetretener Leistenhämatome/Aneurysmen eine kombinierte Rate von 10,0 Prozent auf 3,5 Prozent, und einer Erfolgsrate von 95,5 Prozent. Diese Anzahl konnte von einer kleinen Studie aus 2008 mit insgesamt 60 Patienten bestätigt werden, die beim Verwenden eines Angioseal™-Verschlussystems von einer Erfolgsrate von 96,6 Prozent berichteten [57]. Ebenso war es am UKS zur Zeit von 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 üblich, diese Verschlussysteme zu verwenden, anstatt postinterventionell lediglich eine manuelle Kompression durchzuführen, um eine Hämostase in der Arteria femoralis zu erreichen. In einer retrospektiven Analyse ihrer mit einem Angioseal™-System behandelten Patienten beobachteten Allen et al. (2011) in einer Multi-Center-Studie 2324 Patienten, wobei in 1162 Fällen ein Angioseal-Verschlussystem und in den verbleibenden 1162 Fällen eine manuelle Kompression gewählt wurde. Dabei lag die Komplikationsrate an „major bleedings“ bei 2,4 Prozent und für Pseudoaneurysmen bei 0,3 Prozent in der Angioseal™-Gruppe [4]. Nichtsdestotrotz gibt die Konsensmeinung der aktuellen S3-Leitlinie eine Häufigkeit für Leistenhämatome von drei Prozent an [25].

Die Rate an postinterventionellen Blutungen konnte von 10,0 Prozent auf 3,5 Prozent reduziert werden, wobei in der isolierten Betrachtung der Leistenhämatome/Aneurysmata kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Dessen ungeachtet nähert sich die Rate an Blutungskomplikationen der aktuellen Expertenempfehlung der S3-Leitlinie mit drei Prozent an, jedoch ist noch Spielraum zur Verbesserung. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die Rate erfolgreicher Verschlüsse der Leistenarterie auch vom Erfolg des verwendeten Angioseals™ abhängt.

Mylonas et al. (2013) untersuchten in einer Metaanalyse mit insgesamt 4204 CAS-Prozeduren aus den Jahren 2000 bis 2011 die Anzahl der periinterventionellen und therapiebedürftigen hämodynamischen Instabilitäten. Sie fanden dabei eine Rate an periinterventioneller Hypotonie von 12,1 Prozent, 12,2 Prozent der Patienten wurden bradykard und insgesamt 19,2 Prozent aller Patienten erlitten eine hämodynamische Instabilität während des Eingriffes. Im Vergleich übersteigen die Daten der Arbeitsgruppe um Mylonas die des UKS aus den Jahren 2009 bis 2010 deutlich [68]. Selbst in der neusten Leitlinie des ESVS wird noch diese Rate an möglichen Komplikationen angegeben, die aus Studien stammt, die bereits ein bis zwei Dekaden zurückliegen [71]. Unsere Daten zeigen, dass durch konsequente Blutdrucküberwachung durch einen Anästhesisten, Therapie mit Atropin und Volumengabe eine geringe Rate an periinterventionellen Blutdruckabfällen erzielt werden kann.

Eine retrospektive Auswertung von 115 Patienten mit CAS der Studiengruppe um Chung et al. (2010) zeigte, dass präinterventionell injiziertes Glycopyrolat Atropin bei der Verhinderung einer Hypotonie und Bradykardie überlegen war. Die zwei Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Baseline-Blutdruck und -Herzfrequenz. Dennoch erlitten nach Glycopyrolat-Gabe weniger Patienten eine postinterventionelle Bradykardie und Hypotonie (30% vs. 72%, $p = 0,002$; 2,5% vs. 36%, $p < 0,001$), ohne dabei eine signifikante Änderung der neurologischen Ereignisse zu bedingen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Verwendung von Glycopyrolat zu einer Reduktion der hämodynamischen Instabilität während CAS führe [18]. Demzufolge könnte die Verwendung von Glycopyrolat ebenfalls zu einer Reduktion der hämodynamischen Instabilität während CAS führen. Anzumerken ist hier, dass die Studie von Chung et al. mit einer niedrigen Patientenanzahl nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Allgemeinheit zulässt.

5.2.6 Vorteile und Limitierungen

Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit ist die isolierte Betrachtung von Komplikationsraten nach CAS der letzten Jahre von 2017 bis einschließlich 2020. Zwar schlossen andere Arbeiten über dieses Thema Patienten mit CAS über beinahe ein Jahrzehnt in ihre Analyse mit ein, um primär einen Vergleich zwischen Carotis-Stenting und Carotis-Endarteriektomie zu ermöglichen, jedoch erschwert dieses Vorgehen die Angabe einer aktuellen Ereignisrate nach CAS. Dadurch werden Behandlungsentscheidungen für Patienten nach Angaben von Studien mit teilweise veralteten Daten getroffen. Beispielsweise fand die Patientenrekrutierung der ACST-2-Studie zwischen den Jahren 2008 und 2020 statt, was sich zeitlich mit der Rekrutierung der CREST-Studie überschneidet. Deren Ergebnis mit einer periprozeduralen Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 2,5 Prozent und das der ACST-2-Studie mit einer Schlaganfall-/Mortalitätsrate von 3,8 Prozent wurde heutzutage bereits untertroffen, wie unsere und die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigen [94]. Auch die im Oktober 2022 erschienene SPACE-2-Studie zeigt eine periinterventionelle Ereignisrate nach CAS auf, die von Prozeduren aus den Jahren 2009 bis 2014 stammt und somit nicht die heutige periinterventionelle Komplikationsrate nach

CAS widerspiegelt. Selbst das im Oktober 2023 publizierte Paper der Studiengruppe um Squizzato analysierte in ihrer retrospektiven Datenanalyse Patienten aus den Jahren 2010 bis 2022, wobei diese im Vergleich mit ihrer errechneten Schlaganfallrate von 1,87 Prozent nahe an der von uns angegebenen Schlaganfallrate von 1,2 Prozent liegen. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen gab für das Jahr 2019 eine kombinierte periinterventionelle Schlaganfallrate für asymptomatische Patienten von 1,88 Prozent und für 2020 von 2,02 Prozent an [40]. Diese Zahlen repräsentieren alle in Deutschland durchgeführten Carotis-Stenting-Prozeduren dieser Jahre. Sie sind deutlich niedriger als die angegebenen Zahlen der kürzlich veröffentlichten RCTs. Die endgültige Rate an periinterventionellen Schlaganfällen nach CAS wird durch die lange Rekrutierungsdauer verzerrt und stimmt augenscheinlich nicht mit der des klinischen Alltags überein. All diese Veröffentlichungen betrachteten asymptomatische Patienten.

In Bezug auf symptomatische Patienten sieht es dahingehend anders aus: die Autoren Eckstein et al. (2020) merkten in der aktuellen S3-Leitlinie an, „dass innerhalb der letzten fünf Jahre keine Studien zum Vergleich von CEA und CAS bei Patienten mit symptomatischen Stenosen mehr erschienen sind“ [25]. Die isolierte Betrachtung von Patienten nach CAS nach vorangegangener Symptomatik ohne sichtbare Ischämie bleibt eine Seltenheit, da dieses Patientengut zumeist mit Patienten mit ischämischen Infarkt zusammgelegt wird. Somit stellt diese Dissertation bis jetzt eine Ausnahme in der Literaturlandschaft dar, indem wir Komplikationsraten mit primären Daten bis 2020 erstellt haben.

Unsere Ergebnisse weisen jedoch auch Nachteile und Limitierungen auf. Erstens ist zu bedenken, dass die hier aufgezeigten Komplikationsraten nach CAS nur die Komplikationsraten aus der neuroradiologischen Klinik am Universitätsklinikum des Saarlandes widerspiegeln. Mit einer Anzahl von 110 Patienten in Gruppe 1 und 112 Patienten in Gruppe 2 steht die Größe des Patientenkollektivs in keinem Verhältnis zu den oben genannten Publikationen. So war die Zahl der CAS-Prozeduren bei Lokuge et al. (2018) annähernd 700-mal so groß [56]. Auch Eckstein et al. (2017) betrachteten ein Kollektiv von 13.086 Patienten, was allen CAS-Prozeduren entspricht, die von 2012 bis 2014 in Deutschland durchgeführt wurden [24]. Somit sind deren Beobachtungen und Eventraten besser auf die Allgemeinheit zu übertragen als die Ergebnisse dieser Dissertation. Jedoch betrachtete die SPACE-2-Studie lediglich 113 Patienten nach CAS, wobei die Anzahl der in dieser Dissertation ausgewerteten Patienten doppelt so groß ist [81]. Trotzdem kann anhand unserer Daten von Schlaganfall- und Komplikationsraten eine interne Qualitätssicherung und Überprüfung erfolgen, ob die Erfolgsrate nach CAS in Homburg mit denen der anderen Publikationen übereinstimmt.

Außerdem ist wichtig, dass es sich bei den dargestellten Zahlen nur um die In-Hospital-Rate an unerwünschten neurologischen Ereignissen handelt. Die 30-Tage-Komplikationsrate war nur schwer bis unmöglich in der retrospektiven Datenanalyse zu erfassen. Im Falle eines erstmaligen oder erneuten Auftretens von Symptomen nach CAS hätten Patienten nur in der Datensammlung erfasst werden können, wären diese wieder nach Homburg in die neurologische Klinik eingewiesen worden. Da das

Einzugsgebiet der Uniklinik des Saarlandes jedoch annähernd das gesamte Saarland sowie das Saarpfalz-Gebiet einschließt, ist es unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach CAS innerhalb des periinterventionellen Zeitraumes einen Schlaganfall erlitten, vom behandelnden Notarzt-Team wieder nach Homburg gebracht wurden. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass bei der Behandlung eines ischämischen Ereignisses die Zeit seit Auftreten der ersten Symptome von so großer Bedeutung ist und die Patienten innerhalb von 4,5 Stunden eine Thrombolysetherapie bekommen sollten. Ist diese nicht erfolgsversprechend, da ein Thrombus eine große hirnversorgende Arterie verlegt, wird erst dann eine mechanische Thrombektomie notwendig sein [86]. Die Durchführung einer Lysetherapie ist im Allgemeinen in Krankenhäusern mit neurologischer Notaufnahme möglich, die Therapie mittels mechanischer Thrombektomie jedoch nur im „Klinikum am Winterberg“ in Saarbrücken, im „Knappschaftsklinikum Sulzbach“ und in der neuroradiologischen Klinik am Universitätsklinikum Homburg. Somit kann nicht gewährleistet werden, dass alle eingeschlossenen Patienten für eine Therapie beim Auftreten eines neurologischen Ereignisses wieder in Homburg aufgenommen wurden und würden so der Datenanalyse entgehen.

Trotz dieses Umstandes muss bedacht werden, dass laut den Daten der CREST-Studie und der EVA-3S-Studie aus Frankreich die Mehrzahl unerwünschter neurologischer Ereignisse am Tag der Intervention stattgefunden haben [98]. Dabei waren 29 Schlaganfälle an Tag null, zehn am ersten Tag und neun am zweiten Tag post-interventionell aufgetreten [37]. Auch in der Metaanalyse der vier größten Studien zu den periinterventionellen Schlaganfallrisiken bei symptomatischen Patienten wurde beobachtet, dass sich am Tag der Intervention die meisten Schlaganfälle ereigneten (4,7% an Tag 0, 3,5% an Tag 1-30) [67]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch in unserer Datenanalyse die Mehrzahl der post-interventionell aufgetretenen Schlaganfälle berücksichtigt wurde.

Da im Krankenhausalltag lediglich die In-Hospital-Rate an Schlaganfällen/Toden erfasst werden kann, in den meisten Publikationen aber eine Schlaganfall-/Mortalitätsrate im periinterventionellen Zeitraum von 30 Tagen angegeben wird, haben sich die Autoren der S3-Leitlinie darauf geeinigt, die maximal akzeptierten periprozeduralen Komplikationsraten von der traditionellen Drei-Prozent-Rate auf eine Zwei-Prozent-Rate für asymptomatische und auf eine Vier-Prozent-Rate für symptomatische Patienten zu senken [25].

Ein weiterer Nachteil bei der Datensammlung war das Außerachtlassen der Erfahrung der Interventionalisten. Eine Dissertation aus dem Jahr 2015 untersuchte das Thema „Einfluss der Erfahrung der Interventionalisten am UKS auf das klinische Outcome und postinterventionelle DWI-Läsionen“. Dabei wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine nur vom erfahrensten Neuroradiologen des Instituts und die andere durch eine heterogene Gruppe, dargestellt durch alle anderen Neuroradiologen, behandelt wurden. Zu diesen wurde jeweils ein Erfahrungsscore berechnet, der sich aus den bereits durchgeführten Carotis-Stenting-Prozeduren zusammensetzte. Die Autorin

schloss, dass kein Zusammenhang zwischen dem reinen Erfahrungsscore, der am UKS durchschnittlich bei 50 lag, und dem klinischen Outcome bzw. der Anzahl und Größe postinterventioneller DWI-Läsionen auszumachen war. Signifikant war jedoch der Unterschied im klinischen Outcome zwischen der Gruppe, die durch den erfahrensten Neuroradiologen behandelt wurde, und der Gruppe, die von allen anderen Interventionalisten therapiert wurde [29]. Die Autorin begründete dabei ihre Ergebnisse mit einer Beobachtung von Ahmadi et al. (2001). Die Arbeitsgruppe um Ahmadi beobachtete eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes nach 80 CAS-Prozeduren ($p = 0,03$), wobei bereits ab 50 Prozeduren eine Reduktion an Komplikationen sichtbar wurde. So nahmen sie an, dass bereits ab 50 CAS-Prozeduren ein Plateau in der Lernkurve erreicht werde [2]. Auch andere Publikationen haben sich mit dem Thema Einfluss von Erfahrung des Interventionalisten auf die klinischen Endpunkte Schlaganfall/Tod beschäftigt. So zeigten auch Nallamothe et al. (2011), dass die Rate an neurologischen Komplikationen mit steigender Erfahrung des Interventionalisten sinkt. Bei einer jährlichen Rate von weniger als sechs Stenting-Prozeduren betrug die 30-Tage-Schlaganfallrate noch 2,5 Prozent, während diese mit steigender Anzahl durchgeführter Interventionen abnahm. So betrug die Komplikationsrate bei einer jährlichen Erfahrung von mehr als 24 Interventionen lediglich 1,4 Prozent und unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Der Unterschied blieb auch statistisch signifikant, wurde die gesamte Erfahrung der Interventionalisten betrachtet (1-11 Interventionen 2,3% vs. > 12 Interventionen 1,4%, $p < 0,001$). Auch die Rate an Misserfolgen bei der Verwendung von Embolic Protection Devices sank mit steigender Erfahrung ($p < 0,001$) [69].

Insgesamt wäre die Erstellung von Erfahrungsscores für beide Gruppen, wie in der Dissertation aus 2015, nicht nur interessant, sondern ebenfalls relevant, da die Erfahrung des Interventionalisten eine so große Rolle bei den Komplikationsraten nach CAS spielt.

Ein weiterer Nachteil dieser Publikation stellt das Außerachtlassen der medikamentösen Therapie dar. In der Datensammlung wurden die Vorerkrankungen dokumentiert, die einen Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall darstellen, jedoch nicht, ob eine entsprechende medikamentöse Therapie etabliert und ob diese erfolgreich war.

Wie bereits in 2.2.5 ausgeführt, stellen Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus durch best medical treatment (BMT) modulierbare Risikofaktoren dar. Durch BMT mit einer konsequenten Cholesterin-, Blutdruck- und Blutzuckereinstellung kann das Risiko für einen Schlaganfall gesenkt werden. Jedoch mangelt es an Studien, die den Effekt auch für das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit asymptomatischer Carotis-Stenose nachweisen können. Trotzdem empfiehlt die ESVS-Guideline aus dem Jahr 2023 die konsequente Durchführung eines BMT bei Patienten mit Carotis-Stenose, um das allgemeine Schlaganfallrisiko dieser Patientengruppe zu senken [71].

Die SPACE-2-Studie war eine dreiarmlige Studie und verglich CAS + BMT, CEA + BMT und BMT allein, um einen Unterscheid zwischen der kombinierten interventionellen Therapie mit BMT oder BMT als Single-Therapie herauszuarbeiten. Im Unterschied zu dieser Dissertation war das Hauptziel der

Autoren, einen langfristigen Effekt der jeweiligen Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren zu untersuchen. Jedoch gelang es ihnen nicht, einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Armen herauszuarbeiten (CAS + BMT 4,4%; CEA + BMT 2,5%; BMT allein 3,1%; $p = 0,62$) [81]. Studien zur Betrachtung des periinterventionellen Schlaganfallrisikos nach CAS mit oder ohne BMT existieren nicht, da die gezielt inkonsequente Therapie einer Dyslipidämie, Hypertonie oder Diabetes mellitus bei Vorliegen dieser Risikofaktoren zu Studienzwecken obsolet ist. Aufgrund dieser Tatsache und der in den letzten Jahren strikten Empfehlungen der European Society of Cardiology zur medikamentösen Blutdruckeinstellung ab einer Hypertonie Grad I mit hohem kardiovaskulärem Risiko, der strikten Statintherapie bei Vorliegen einer Carotis-Stenose und der Reduktion des $HbA_{1c} < 7,0$ Prozent ohne Vorliegen von Komorbiditäten, kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der Patienten eine BMT erhielt [60,62,104]. Deshalb ist trotz fehlender Beurteilbarkeit der medikamentösen Therapie unseres Patientenkollektivs von einer medikamentösen Modifikation der Risikofaktoren auszugehen. Nichtsdestotrotz konnten Reiff et al. (2021) in einer sekundären Analyse der SPACE-2-Daten zeigen, dass insgesamt 82 Prozent aller Patienten durch Statin-Therapie einen Cholesterin-Wert von < 200 mg/dl und auch 82 Prozent einen HbA_{1c} -Wert $< 7,0$ Prozent erreichten, wobei lediglich 28 Prozent aller Patienten mit Hypertonie unter Therapie einen systolischen Blutdruck < 130 mmHg aufwiesen. Im Vergleich war nach einem Jahr eine signifikant bessere Risikofaktormodulation in der BMT-Gruppe sichtbar (CAS 54%, CEA 68%, BMT 77%; $p = 0,027$) [80]. Die Modifikation der Risikofaktoren bis zur optimalen Einstellung stellt also weiterhin behandelnde Ärzte und auch Patienten vor eine Herausforderung und sollte vor und nach der Carotis-Intervention regelmäßig kontrolliert werden, um eine Reduktion des Schlaganfallrisikos zu erreichen und ein bestmögliches Outcome zu ermöglichen.

Jedoch ist die Aussagekraft über die Beeinflussung des 30-Tage-Schlaganfallrisikos durch BMT fraglich, da es an Studien mangelt, die den Einfluss der medikamentösen Einstellung auf das periinterventionelle Schlaganfallrisiko nach CAS untersuchen.

6. Fazit

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es in Bezug auf die periinterventionelle Komplikationsrate über den Zeitraum von annähernd zehn Jahren Fortschritte in der Carotis-Stent-Angioplastie gab. So konnte für die Population des UKS aus den Jahren 2009 bis 2010 und 2017 bis 2020 in der asymptomatischen und symptomatischen Gruppe eine signifikante Reduktion der Rate an unerwünschten Ereignissen nachgewiesen werden. Zusätzlich dazu wurde einerseits eine echoarme Darstellung in der Duplex-Ultraschalluntersuchung als potenzieller Risikofaktor und eine heterogene Plaque als signifikanter Risikofaktor für einen periinterventionellen Schlaganfall identifiziert, andererseits konnte auch der Einfluss des Stent-Designs auf die Schlaganfallrate mittels Regressionsanalyse nachgewiesen werden.

Unser Ergebnis zur Reduktion der Komplikationsrate nach CAS widerspricht der momentanen Konsensmeinung der S3-Leitlinie, die ihre Meinungen und Empfehlungen aufgrund von bestehender Literatur verfasst. Diese beschränkt sich jedoch in den letzten Jahren auf die retrospektive Datenanalyse bereits erhobener Daten bis spätestens 2016. Die neueren RCTs wie die SPACE-2- und ACST-2-Studie der letzten Jahre weisen mit einer großen Zeitspanne der Rekrutierung ihrer Patienten ein heterogenes Patientenkollektiv auf und überschreiten die laut S3-Leitlinie heutzutage akzeptierte periinterventionelle Schlaganfallrate von 2 Prozent sowie die Ergebnisse des IQTIGs [25,40]. Sie scheitern somit daran, eine aktuelle periinterventionelle Schlaganfallrate für asymptomatische Patienten anzugeben, und Patienten sowie behandelnden Ärzten in der Entscheidungsfindung zu helfen. Somit wäre die Durchführung einer neuen randomisiert kontrollierten Studie zur Komplikationsrate nach CAS mehr als angebracht, um eine für die heutigen Standards angemessene Aussage zur Komplikationsrate zu treffen. Ob die niedrige Zahl an unerwünschten neurologischen Ereignissen der Uniklinik des Saarlandes auf die Allgemeinheit bezogen werden kann, ist aufgrund der geringen Fallzahl fraglich. Genau diese Intention, eine repräsentative Komplikationsrate nach CAS zu erstellen, verfolgt die momentan laufende CREST-2-Studie, die von 2014 bis Dezember 2022 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose rekrutierte, um CAS und CEA mit einer medikamentösen Therapie zu vergleichen [14]. Die Publikation ihrer Ergebnisse wird jedoch noch etwas Zeit beanspruchen und voraussichtlich erst im Jahr 2026 erscheinen und laut Autor Brott et al. (2023) die Auswahl der geeigneten Patienten für CAS vs. CEA vs. BMT genauer präzisieren, um eine Hilfestellung für behandelnde Ärzte zu geben [15].

Eine mögliche Konsequenz, die aus der Identifizierung der Risikofaktoren gezogen werden sollte, ist, dass Patienten mit einer bestimmten homogen echoarmen oder heterogenen Plaquedarstellung, mit einer bestmöglichen medikamentösen Therapie behandelt und allenfalls einer operativen Maßnahme zugeführt werden, um periinterventionelle Komplikationen zu vermeiden. Die Identifizierung der Überlegenheit von closed-cell gegenüber open-cell Stents kann den Interventionalisten möglicherweise die Entscheidung über den Stent erleichtern, wobei der closed-cell Carotid Wallstent® (Boston Scientific) bereits am häufigsten in den Jahren 2017 bis 2020 verwendet wurde. Nichtsdestotrotz sollte

die individuelle Beschaffenheit der Plaque und der Verlauf der A. carotis berücksichtigt werden und nicht nur aus Prinzip ein closed-cell Stent gewählt werden. Jedoch zeigen neuste Studien, dass ebendiese Risikopatienten mit einer echoarmen Plaque gegebenenfalls durch die Verwendung der neuen Micro mesh Stents profitieren könnten [94]. Es ist die Aufgabe neuer RCTs, zu untersuchen, welche Vor- und Nachteile diese neue Generation an Stents mit sich bringt.

Außerdem konnte für unser symptomatisches Patientenkollektiv, das aus Patienten mit TIA oder Amaurosis fugax bestand, wie auch in einer anderen Publikation, eine niedrige Rate an Komplikationen gezeigt werden, die sich an die der asymptomatischen Gruppe annähert. Möglicherweise zeigen diese Patienten ein ähnliches Risiko wie Patienten ohne Carotis-assoziierte Symptome. Doch um darüber eindeutig eine Aussage treffen zu können, wären weitere größer angelegte Studien notwendig.

7. Literaturverzeichnis

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debusa S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylora A, Roffi M, Rotherb J, Sprynger M, Tendera M, Desormais I (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 71:111
2. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, Schillinger M, Alt E, Gschwandtner ME, Haumer M, Maca T, Ehringer H, Minar E (2001) Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. *J Endovasc Ther* 8:539–546
3. Ahn SH, Prince EA, Dubel GJ (2013) Carotid artery stenting: review of technique and update of recent literature. *Semin Interv Radiol* 30:288–296
4. Allen DS, Marso SP, Lindsey JB, Kennedy KF, Safley DM (2011) Comparison of Bleeding Complications Using Arterial Closure Device Versus Manual Compression by Propensity Matching in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 107:1619–1623
5. Anzidei M, Napoli A, Geiger D, Cavallo Marincola B, Zini C, Zaccagna F, Di Paolo P, Catalano C, Passariello R (2010) Preliminary experience with MRA in evaluating the degree of carotid stenosis and plaque morphology using high-resolution sequences after gadofosveset trisodium (Vasovist) administration: comparison with CTA and DSA. *Radiol Med (Torino)* 115:634–647
6. Arning C, Widder B, Von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M (2010) Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna–Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall Med-Eur J Ultrasound* 31:251–257
7. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MS (2012) Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 43:1212–1217
8. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, Bhatt DL (2011) Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol* 68:172–184
9. Bangalore S, Bhatt DL (2014) Embolic protection devices. *Circulation* 129:e470–e476
10. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS (2017) Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 120:472–495
11. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, De Bruyn AM, Van Vliet HH, van den Ouweland FA, De Jong PT, Hofman A, Grobbee DE (1992) Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 19:717–720
12. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864–870

13. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF (2010) Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 363:11–23
14. Brott, TG (2021) Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089217>
15. Brott TG, Meschia JF, Lal BK, Chamorro Á, Howard VJ, Howard G (2023) When Will We Have What We Need to Advise Patients How to Manage Their Carotid Stenosis?: Lessons From SPACE-2. *Stroke* 54:1452–1456
16. Castriota F, Liso A, Biamino G, Cremonesi A (2008) Technical evolution of carotid stents. *Interv Cardiol Rev* 74–78
17. Cayne NS, Faries PL, Trocciola SM, Saltzberg SS, Dayal RD, Clair D, Rockman CB, Jacobowitz GR, Maldonado T, Adelman MA (2005) Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 41:956–961
18. Chung C, Cayne NS, Adelman MA, Riles TS, Lamparello P, Han D, Marin ML, Faries PL (2010) Improved Hemodynamic Outcomes With Glycopyrrolate Over Atropine in Carotid Angioplasty and Stenting. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 22:164–170
19. de Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, Howard VJ, Jovin T, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V (2015) Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke* 46:3423–3436
20. de Vries EE, Meershoek AJ, Vonken EJ, den Ruijter HM, van den Berg JC, de Borst GJ, Bijuklic K, Schofer J, Bonati L, Bosiers M (2019) A meta-analysis of the effect of stent design on clinical and radiologic outcomes of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 69:1952–1961
21. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML (2009) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 40:1105–1113
22. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O’Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, de Borst GJ, Buskens E (2014) Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 45:2366–2371
23. Dumont TM, Mokin M, Wach MM, Drummond PS, Siddiqui AH, Levy EI, Hopkins LN (2014) Understanding risk factors for perioperative ischemic events with carotid stenting: is patient age over 80 years or is unfavorable arch anatomy to blame? *J Neurointerventional Surg* 6:219–224
24. Eckstein H-H, Tsantilas P, Kühnl A, Haller B, Breitkreuz T, Zimmermann A, Kallmayer M (2017) Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis: A Secondary Analysis of Statutory Quality Assurance Data From 2009 to 2014. *Dtsch Ärztebl Int* 114:729
25. Eckstein H-H, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp, I., Langhoff R, Lawall H, Ringleb P,

- Sander D, Storck M (2020) S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“. Gefäßchirurgie
26. Fantozzi C, Taurino M, Rizzo L, Stella N, Persiani F (2016) Carotid endarterectomy or stenting in octogenarians in a monocentric experience. *Ann Vasc Surg* 33:132–137
27. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T (2014) Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 383:245–255
28. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, Marco De Marchis G, Kappeler L, Mono M-L, Brekenfeld C, Schroth G (2010) What is a minor stroke? *Stroke* 41:661–666
29. Frenzl LC (2015) Einfluss von Stentdesign, Verwendung von Protektionssystemen und der Erfahrung der Interventionalisten auf das klinische Ergebnis sowie das Auftreten von zerebralen DWI-Läsionen bei der Stentangioplastie der Arteria carotis. Universität des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Radiologischen Kliniken der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes Homburg/Saar
30. Grønholdt M-LM (1999) Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2–13
31. Gröschel K, Ernemann U, Larsen J, Knauth M, Schmidt F, Artschwager J, Kastrup A (2007) Preprocedural C-reactive protein levels predict stroke and death in patients undergoing carotid stenting. *Am J Neuroradiol* 28:1743–1746
32. Grunwald IQ, Reith W, Karp K, Papanagiotou P, Sievert H, Walter S, Kühn AL, Fassbender K, Krick C (2012) Comparison of stent free cell area and cerebral lesions after unprotected carotid artery stent placement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43:10–14
33. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester, J., Craddock-Bamford A, Peto R, Pan H, ACST-2 Collaborative Group (2021) Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet* 398:1065–1073
34. Hankey GJ, Warlow CP, Molyneux AJ (1990) Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:542–548
35. He D, Liu W, Zhang T (2014) The development of carotid stent material. *Interv Neurol* 3:67–77
36. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol* 37:333–340
37. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, Mohr JP, Rhodes JD, Popma JJ, Lal BK (2012) Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 126:3054–3061
38. Honish C, Sadanand V, Fladeland D, Chow V, Pirouzmand F (2005) The reliability of

- ultrasound measurements of carotid stenosis compared to MRA and DSA. *Can J Neurol Sci* 32:465–471
39. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein H-H, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH (2016) Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *The Lancet* 387:1305–1311
40. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2021) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Karotis-Revaskularisation Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/10n2karot/QSKH_10n2-KAROT_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf
41. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H (2009) Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 40:841–846
42. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S (2000) Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama* 284:2901–2906
43. Kabacoff RI (2015) Basic statistics. Manning Publications Co.
44. Kallmayer MA, Tsantilas P, Knappich C, Haller B, Storck M, Stadlbauer T, Kuhn A, Zimmermann A, Eckstein HH (2015) Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry-2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg Torino* 56:827–836
45. Karpenko A, Bugurov S, Ignatenko P, Starodubtsev V, Popova I, Malinowski K, Musialek P (2021) Randomized controlled trial of conventional versus MicroNet-covered stent in carotid artery revascularization. *Cardiovasc Interv* 14:2377–2387
46. Kastrup A, Gröschel K, Schulz JB, Nägele T, Ernemann U (2005) Clinical predictors of transient ischemic attack, stroke, or death within 30 days of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 36:787–791
47. Kastrup A, Gröschel K (2007) Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 107:119–128
48. Klijn CJM, Van Buren PA, Kappelle LJ, Tulleken CAF, Eikelboom BC, Algra A, Van Gijn J (2000) Outcome in Patients with Symptomatic Occlusion of the Internal Carotid Artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:579–586
49. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitzkreuz T, Kallmayer M, Zimmermann A, Eckstein H-H (2018) Patient characteristics and in-hospital outcomes of emergency carotid endarterectomy and carotid stenting after stroke in evolution. *J Vasc Surg* 68:436–444
50. Kotsugi M, Takayama K, Myouchin K, Wada T, Nakagawa I, Nakagawa H, Taoka T, Kurokawa S, Nakase H, Kichikawa K (2017) Carotid artery stenting: investigation of plaque protrusion incidence and prognosis. *Cardiovasc Interv* 10:824–831

51. Kouvelos GN, Patelis N, Antoniou GA, Lazaris A, Matsagkas MI (2015) Meta-analysis of the effect of stent design on 30-day outcome after carotid artery stenting. *J Endovasc Ther* 22:789–797
52. Kwah LK, Diong J (2014) National institutes of health stroke scale (NIHSS). *J Physiother kwah*
53. Kyriacou E, Pattichis MS, Christodoulou CI, Pattichis CS, Kakkos S, Griffin M, Nicolaides A (2005) Ultrasound imaging in the analysis of carotid plaque morphology for the assessment of stroke. *Stud Health Technol Inform* 113:241–275
54. Lee CD, Folsom AR, Blair SN (2003) Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 34:2475–2481
55. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, e Fernandes JF, Biasi G, Norgren L, Collaborators EG (2009) ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:1–19
56. Lokuge K, De Waard DD, Halliday A, Gray A, Bulbulia R, Mihaylova B (2018) Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *J Br Surg* 105:26–36
57. Looby S, Keeling AN, McErlean A, Given MF, Geoghegan T, Lee MJ (2008) Efficacy and safety of the angioseal vascular closure device post antegrade puncture. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:558–562
58. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J (2020) Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 5:17–25
59. Luther B (2014) *A. carotis interna*. Springer, Berlin Heidelberg
60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas, K. C., Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 111–188
61. Markus HS, MacKinnon A (2005) Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 36:971–975
62. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan, R. A., Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 1–98
63. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH (2001) Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis* 12:44–51
64. Mayor I, Comelli M, Vassileva E, Burkhard P, Sztajzel R (2003) Microembolic signals and carotid plaque morphology: a study of 71 patients with moderate or high grade carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 108:114–117
65. Medel R, Crowley RW, Dumont AS (2009) Hyperperfusion syndrome following endovascular cerebral revascularization: A review. *Neurosurg Focus* 26:E4
66. Moche M (2018) *Grundlagen der Stentangioplastie*. Springer, Germany Berlin Heidelberg
67. Müller MD, Von Felten S, Algra A, Becquemin J-P, Brown M, Bulbulia R, Calvet D, Eckstein

- H-H, Fraedrich G, Halliday A (2018) Immediate and delayed procedural stroke or death in stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 49:2715–2722
68. Mylonas SN, Moulakakis KG, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Liapis CD (2013) Carotid artery stenting-induced hemodynamic instability. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec* 20:48–60
69. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD (2011) Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *Jama* 306:1338–1343
70. Naylor AR, Ricco J-B, De Borst GJ, Debus S, De Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S (2018) Editor’s choice—management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55:3–81
71. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, Borst GJ de, Carlo MD, Halliday A, Kakkos SK, Markus HS, McCabe DJH, Sillesen H, Berg JC van den, Ceniga MV de, Venermo MA, Vermassen FEG, Committee EG, Antoniou GA, Goncalves FB, Bjorck M, Chakfe N, Coscas R, Dias NV, Dick F, Hinchliffe RJ, Kolh P, Koncar IB, Lindholt JS, Mees BME, Resch TA, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Wanhainen A, Reviewers D, Bellmunt-Montoya S, Bulbulia R, Darling RC, Eckstein H-H, Giannoukas A, Koelemay MJW, Lindström D, Schermerhorn M, Stone DH (2023) Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 65:7–111
72. Nimptsch U, Mansky T (2014) Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005–2010. *Int J Stroke* 9:260–265
73. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G, Palmerini F, Acciarresi M, Sebastianelli M, Agnelli G (2005) Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 20:108–113
74. Persoon S, Klijn CJ, Algra A, Kappelle LJ (2009) Bilateral carotid artery occlusion with transient or moderately disabling ischaemic stroke: clinical features and long-term outcome. *J Neurol* 256:1728–1735
75. Piazza M, Squizzato F, Chincarini C, Fedrigo M, Castellani C, Angelini A, Grego F, Antonello M (2018) Quantitative analysis and predictors of embolic filter debris load during carotid artery stenting in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 68:109–117
76. Pierce DS, Rosero EB, Modrall JG, Adams-Huet B, Valentine RJ, Clagett GP, Timaran CH (2009) Open-cell versus closed-cell stent design differences in blood flow velocities after carotid stenting. *J Vasc Surg* 49:602–606
77. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, Pasquinelli G, Tonon C, Beltrandi E, Mauro R, Stella A (2013) Inflammatory mediators and cerebral embolism in carotid stenting: new markers of risk. *J Endovasc Ther* 20:684–694
78. Pini R, Faggioli G, Vacirca A, Cacioppa LM, Gallitto E, Gargiulo M, Stella A (2017) The fate

of asymptomatic severe carotid stenosis in the era of best medical therapy. *Brain Inj* 31:1711–1717

79. Pothof AB, Soden PA, Fokkema M, Zettervall SL, Deery SE, Bodewes TC, de Borst GJ, Schermerhorn ML, England VSG of N (2017) The impact of contralateral carotid artery stenosis on outcomes after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 66:1727–1734

80. Reiff T, Eckstein H-H, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, Hacke W, Ringleb PA, Böckler D, Böhm M, Brückmann H, Debus ES, Fiehler J, Lang W, Mathias K, Ringelstein EB, Schmidli J, Stingele R, Zahn R, for the SPACE-2 study group (2021) Successful implementation of best medical treatment for patients with asymptomatic carotid artery stenosis within a randomized controlled trial (SPACE-2). *Neurol Res Pract* 3:62

81. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G., Mudra H, Böckler D, Böhm M, Debus S, Fiehler J, Mathias K, Ringelstein EB, Schmidli J, Stingele R, Zahn R, Zeller T, Liesen WD, Barlinn K, Binder A, Glahn J, Hacke W (2022) Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 21:877–888

82. Reiser M, Bartenstein P, Kuhn F-P, Debus J (2011) *Duale Reihe Radiologie - 9. ZNS*. Thieme, Stuttgart

83. Reuter HP (2011) *Gefäßsystem und interventionelle Radiologie*. Thieme, Stuttgart

84. Riede U-N, Bianchi L, Herausgeber (2004) *Allgemeine und spezielle Pathologie: 168 Tabellen*. 5., komplett überarb. Aufl edition. Thieme, Stuttgart

85. Ringleb P, Veltkamp R., Schwab S, Bendszus M, Hacke W (2016) *Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte*. Springer, Berlin Heidelberg

86. Ringleb P, Kohrman M, Jansen O, et al. (2022) S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie* 5:17–39

87. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W (2016) Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 374:1011–1020

88. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, Kallmayer M, König T, Breitkreuz T, Zimmermann A, Kuehnl A, Eckstein H-H (2017) Risk of inhospital stroke or death is associated with age but not sex in patients treated with carotid endarterectomy for asymptomatic or symptomatic stenosis in routine practice: secondary data analysis of the nationwide German statutory quality assurance database from 2009 to 2014. *J Am Heart Assoc* 6:e004764

89. Schmid T (2015) Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. *Health Econ Rev* 5:1–11

90. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, Howard V, Moore W, Meschia JF, Hobson RW, Brott TG (2010) Design of the carotid revascularization endarterectomy vs. stenting trial (CREST). *Int J Stroke* 5:40–46

91. Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke.

Br Med J 298:789–794

92. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS (2011) Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 42:675–680
93. SPACE Collaborative Group (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 368:1239–1247
94. Squizzato F, Piazza M, Forcella E, Colacchio EC, Fedrigo M, Angelini A, Grego F, Antonello M (2023) Impact of Carotid Stent Design on Embolic Filter Debris Load During Carotid Artery Stenting. *Stroke* 2534–2541
95. Statistisches Bundesamt (2022) URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb>
96. Sutton-Tyrrell K, Wolfson Jr SK, Kuller LH (1994) Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 25:44–50
97. Texakalidis P, Giannopoulos S, Kokkinidis DG, Karasavvidis T, Rangel-Castilla L, Reavey-Cantwell J (2018) Carotid artery endarterectomy versus carotid artery stenting for patients with contralateral carotid occlusion: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 120:563–571
98. Touzé E, Trinquart L, Chatellier G, Mas J-L (2009) Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 40:e683–e693
99. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, Higgins NJ, Cross JJ, Tom BD, Hollingworth W, Eales H, Warburton EA, Kirkpatrick PJ (2004) Contrast-enhanced MR angiography for carotid disease: diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 62:1282–1290
100. von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM, Sette MD, Evans DH, Goertler M-W, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A (2012) Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke* 43:916–921
101. Wang JJ, Attia J (2010) Study designs in epidemiology and levels of evidence. *Am J Ophthalmol* 149:367–370
102. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L (2013) Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 369:11–19
103. Wholey MH, Wholey MH, Jarmolowski CR, Eles G, Levy D, Buecthel J (1997) Endovascular stents for carotid artery occlusive disease. *J Endovasc Ther* 4:326–338
104. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Michel Azizi, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 3021–3104
105. Wodarg F, Turner EL, Dobson J, Ringleb PA, Mali WP, Fraedrich G, Chatellier G, Bequemin J-P, Brown MM, Algra A (2018) Influence of stent design and use of protection devices on outcome of

- carotid artery stenting: a pooled analysis of individual patient data. *J Neurointerventional Surg* 10:1149–1154
106. Wu L, Wang A, Wang X, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, Wang Y, Cao Y, Wang Y (2015) Factors for short-term outcomes in patients with a minor stroke: results from China National Stroke Registry. *BMC Neurol* 15:1–8
107. Xu J, Cao Y (2013) Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol* 2:183–192
108. Yaghi S, Rostanski SK, Boehme AK, Martin-Schild S, Samai A, Silver B, Blum CA, Jayaraman MV, Siket MS, Khan M (2016) Imaging parameters and recurrent cerebrovascular events in patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA Neurol* 73:572–578
109. Zhang C, Zhou Y-H, Xu C-L, Chi F-L, Ju H-N (2013) Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One* 8:e54465
110. Ziese AC, Lampert T, Prütz F, Seeling S, Starker A, Kroll LE, Rommel A, Ryl L (2015) *Gesundheit in Deutschland - Wie steht es um unsere Gesundheit?* Robert Koch-Institut, Berlin

8. Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung des Stenosegrades nach NASCET in % in der MR-, CT- und DS-Angiografie [25]	16
Abbildung 2: DSA mit Anfertigung einer Übersichtsaufnahme der ACI in zwei Ebenen, um Lage und Stenosegrad der Carotisstenose sowie poststenotische Perfusion darzustellen (links frontal, rechts sagittal); Katheter mit rotem Pfeil markiert [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2021]	20
Abbildung 3: Stentdesign, Gitternetz-Zusammensetzung und „free cell area“ [32].....	22
Abbildung 4: Embolic Filter Device mit 0,014 Inch Draht und embolischen Partikeln (in B rot umrandet) [75]	24
Abbildung 5: Berechnung der Mindeststichprobengröße mit einer Effect size = 0,5 und einer zweiseitigen alpha-Wahrscheinlichkeit von 0,05 [Eigene Darstellung, 2021]	32
Abbildung 6: Boxplot - Stenosegrad nach NASCET in % nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022] ..	35
Abbildung 7: Boxplot - Durchleuchtungszeit in Minuten nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]....	38
Abbildung 8: Balkendiagramm - Anzahl verwendeter Stent-Bautypen nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]	39
Abbildung 9: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für das gesamte Patientenkollektiv „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]	41
Abbildung 10: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für die asymptomatische Subpopulation „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]	42
Abbildung 11: Kreisdiagramm - Primäre Endpunkte für die symptomatische Subpopulation „früher“ (oben) versus „heute“ (unten) [Eigene Darstellung, 2022]	44
Abbildung 12: Boxplot - NIHSS bei neurologischer Symptomatik nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]	45
Abbildung 13: Boxplot - NIHSS-Score bei ischämischem Schlaganfall nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022].....	46
Abbildung 14: Boxplot - Rest-Stenose nach NASCET in % nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022]	47
Abbildung 15: Balkendiagramm – Anzahl der notwendigen Re-Eingriffe nach Gruppe [Eigene Darstellung, 2022].....	48
Abbildung 16: Balkendiagramm - Anzahl primärer Endpunkte in Abhängigkeit der Echogenität der Plaque im DUS für das gesamte Patientenkollektiv [Eigene Darstellung, 2022]	51
Abbildung 17: Boxplot - CRP-Wert präinterventionell in Abhängigkeit des Auftretens eines primären Endpunktes für das gesamte Patientenkollektiv [Eigene Darstellung, 2022]	52

Abbildung 18: Balkendiagramm - Sekundäre Endpunkte (Leistenhämatom/Aneurysma, Hypotonie/Bradykardie) „früher“ versus „heute“ [Eigene Darstellung, 2022] 53

Abbildung 19: Fallbericht 1 - **A:** Stenose vor Stent-Implantation mit verminderter poststenotischer Perfusion (Stenose mit rotem Pfeil markiert); **B:** Stenose nach Stent-Implantation mit wiederhergestellter Perfusion (Stent mit Klammer markiert) [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022] 55

Abbildung 20: Fallbericht 1 – **A:** cMRT (DWI-Sequenz) drei Stunden postinterventionell mit zwei neuen Läsionen periventrikulär und kortikal frontal rechts (rote Pfeile) und alter ischämischer Defekt (roter Kreis); **B:** cMRT (DWI-Sequenz) sechs Tage postinterventionell mit multiplen neuen ischämischen Läsionen rechts kortikal und im Nucleus caudatus [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022] 55

Abbildung 21: Fallbericht 2 - **A:** Carotisstenose mit Stent (mit Klammer markiert) mit Reststenose von 35%^{NASCET}; **B:** cMRT drei Tage postinterventionell mit frischer ischämischer Läsion in der Corona radiata (roter Pfeil) [Eigene Aufnahme aus PACS UKS, 2022] 56

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale mit Punkteverteilung [12]..... 9

Tabelle 2: Einteilung der Carotisstenose nach der Symptomatik: asymptomatisch versus symptomatisch 13

Tabelle 3: Sonografie-Hauptkriterien zur Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET in % [6] ... 15

Tabelle 4: Stentarten, Materialien, Designs und Stents 23

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für unser Patientenkollektiv 27

Tabelle 6: Erhobene Parameter und Variablen 30

Tabelle 7: Einteilung der Gruppen mit Größe der Populationen nach Symptomatik und Jahren..... 33

Tabelle 8: Demografische Daten des Patientenkollektivs nach Gruppe mit p-Wert 34

Tabelle 9: Vaskuläre Risikofaktoren nach Gruppe mit p-Wert 34

Tabelle 10: Charakteristika der Intervention bezüglich Stents, Ballon-Angioplastie, Medikation und Durchleuchtungszeit..... 37

9. Publikationen/Dank

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith, für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, die freundliche Unterstützung, konstruktive Beratung und Hilfsbereitschaft als Betreuer meiner Dissertation, die Zusammenarbeit hat mir sehr große Freude bereitet.

Auch ein Dankeschön an die Mitarbeiter der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und auch an Herrn Dr. rer. nat. Martin Backens für ihre Hilfsbereitschaft bei Fragen.

Ich möchte mich bei Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für die freundliche Einführung in das statistische Auswertungsprogramm SPSS und die Grundlagen der medizinischen Biometrie bedanken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, Michael und Michaela Endres, meinem Bruder Philipp Endres und meiner Freundin, die mich bei meinem Studium und bei der Anfertigung dieser Dissertation immer ermutigt und unterstützt haben, sowie für das Korrekturlesen.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 27.08.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq