

Aus der Klinik für Neurologie  
des Neurozentrums des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Effektivität und Sicherheit einer kombinierten blutverdünnenden Medikation bei  
Stentangioplastien der Arteria carotis

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Christian-Philip Buttron  
aus Delmenhorst

Hamburg, 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 04.01.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. J. Röther

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. B. Eckert

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. A. Münchau

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	7
1.1	Definition des Schlaganfalls.....	7
1.2	Epidemiologie des Schlaganfalls .....	7
1.3	Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls.....	9
1.4	Risikofaktoren des Hirninfarkts .....	10
1.5	Pathophysiologie der Atherosklerose.....	13
1.6	Medikamentöse Sekundärprävention des Hirninfarkts.....	15
1.6.1	Thrombozytenfunktions-Hemmer .....	17
1.6.2	Antikoagulantien.....	21
1.7	Pharmakologie der antithrombotischen und antikoagulativen Substanzen .....	22
1.8	Atherosklerotische Stenosen der Arteria carotis .....	24
1.8.1	Karotis-Thrombendarteriektomie .....	25
1.8.2	Endovaskuläre Behandlung von Karotisstenosen .....	27
1.9	Thrombembolisches Risiko stentgestützter Karotisangioplastien.....	30
1.10	Periinterventionelle Blutverdünnung bei stentgestützten Karotisangioplastien.....	30
1.11	Zielsetzung und Hypothese.....	32
2.	Methodik .....	34
2.1	Patientenkollektiv .....	34
2.2	Auswertungen .....	35
2.3	Statistik .....	36
2.4	Technische Daten .....	36
2.5	Präinterventionelles Prozedere .....	36
2.6	Periinterventionelle Blutverdünnung.....	37
2.7	Definition der zerebralen Symptomatik .....	38
2.8	Definition der vaskulären Risikofaktoren .....	39
2.9	Endovaskuläre Behandlung der Arteria carotis am UKE.....	40

2.10	Langzeitverlauf und Patientennachbefragung .....	42
2.10.1	Fragebogen .....	43
2.10.2	Duplexsonographische Verlaufsuntersuchung im UKE .....	47
3.	Ergebnisse .....	48
3.1	Patientenkollektiv .....	48
3.2	Patientencharakteristik.....	50
3.2.1	Geschlecht, Alter und funktionelle Beeinträchtigung ...	50
3.2.2	Zerebrovaskuläre Risikofaktoren .....	50
3.2.3	Präinterventionelle Wohnsituation .....	51
3.2.4	Symptomatik der behandelten Karotisstenosen .....	51
3.2.5	Asymptomatische Begleitstenosen und Gefäßverschlüsse.....	52
3.3	Art der neuroradiologischen Intervention .....	53
3.4	Postinterventionelle Bildgebung.....	53
3.5	Blutverdünnende Medikation bei Entlassung .....	54
3.6	Patientencharakteristik differenziert nach periinterventionellen Blutverdünnungsgruppen .....	54
3.7	Periinterventionelle Komplikationen .....	57
3.7.1	Patienten mit SPAC-Schema .....	58
3.7.1.1	Zerebrale Ischämien .....	59
3.7.1.2	Blutungen.....	60
3.7.1.3	Reperfusionssyndrome .....	61
3.7.1.4	Lokale Wandhämatome .....	62
3.7.2	Patienten mit therapeutischer Heparinisierung.....	63
3.7.2.1	Zerebrale Ischämien .....	63
3.7.2.2	Blutungen.....	63
3.7.3	Patienten mit therapeutischer Heparinisierung und zusätzlicher Thrombozytenaggregations- Hemmung.....	64
3.7.3.1	Zerebrale Ischämien .....	64
3.7.3.2	Blutungen.....	64
3.7.3.3	Lokale Wandhämatome .....	65

3.7.4	Patienten mit therapeutischer Heparinisierung mit und ohne zusätzlicher Thrombozytenaggregations- Hemmung.....	66
3.8	Risikoprofil des Patientenkollektivs für ein Hyperperfusionssyndrom .....	67
3.9	Individuelles Risikoprofil für ein Hyperperfusionssyndrom von vier Patienten mit periprozeduraler intrakranieller Blutung .....	68
3.10	Zusammenfassung der periinterventionellen Komplikationen bei Karotisstentangioplastien unter verschiedenen Blutverdünnungen.....	69
3.11	Duplexsonographie postinterventionell und im Verlauf in der UKE-Ambulanz .....	70
3.12	Langzeitverlauf.....	72
3.12.1	Beantwortete Fragebögen .....	72
3.12.2	Patientencharakteristik .....	74
3.12.3	Patienten mit funktioneller Verschlechterung .....	76
3.12.4	Ambulante Duplexsonographie im UKE .....	76
4.	Diskussion.....	78
4.1	Periinterventionelle zerebrale Ischämien .....	79
4.2	Stentgestützte Angioplastie der Arteria carotis mit Protektionssystem .....	84
4.3	Periinterventionelle intra- und extrakranielle Blutungen .....	86
4.4	Duale antithrombotische Medikation .....	89
4.5	Langzeitverlauf.....	92
4.6	Bedeutung dieser Untersuchung und Folgerung.....	95
4.7	Limitierung dieser Untersuchung .....	96

5. Zusammenfassung.....	98
6. Literaturverzeichnis .....	100
7. Abkürzungsverzeichnis .....	119
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	122
8.1 Abbildungsverzeichnis .....	122
8.2 Tabellenverzeichnis .....	123
9. Danksagung.....	125
10. Lebenslauf .....	126
11. Erklärung.....	127

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition des Schlaganfalls

Unter dem Begriff Schlaganfall werden akut oder subakut aufgetretene zentral-neurologische Defizite subsumiert, denen ursächlich sowohl eine Blutung als auch eine zerebrale Ischämie zugrunde liegen können.

Bei einer akuten zerebralen Ischämie kommt es durch die Obstruktion eines hirnversorgenden Blutgefäßes und bei insuffizienter Kollateralversorgung zu einer kritischen Minderperfusion eines Hirnareals. Konsekutiv entwickelt sich eine mangelnde Sauerstoff- und Glukoseversorgung, wodurch es zunächst zu reversiblen Störungen des Funktionsstoffwechsels und im Verlauf zum Absterben von Gehirngewebe kommt.

## 1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist in europäischen Ländern eine häufige neurologische Erkrankung. In einer internationalen Untersuchung der Weltgesundheitsorganisation fanden sich Inzidenzraten von 101 bis 285 pro 100.000 für Männer und 47 bis 198 pro 100.000 für Frauen. Die Sterblichkeitsrate nach einem Monat lag für Männer zwischen 15% und 49% und für Frauen zwischen 18% und 57%<sup>1</sup>. Die Ergebnisse nachfolgender Studien bewegen sich innerhalb dieses Spektrums<sup>2,3</sup>.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes stellte der Schlaganfall 2002 nach Herz- und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Auf der Grundlage der Daten des bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfallregisters<sup>4</sup> betrug die für die deutsche Standardbevölkerung altersadjustierte Schlaganfallinzidenz im Zeitraum 1994 bis 1996 182 pro 100.000 Einwohner, aufgeteilt auf 200 pro 100.000 für Männer und 170 pro 100.000 für Frauen. Hochgerechnet bedeutet dies, daß sich unter 82,5 Millionen Einwohnern in Deutschland insgesamt rund 150.000 neue Schlaganfälle jährlich ereignen<sup>5</sup>. Hinzu kommen noch rund 15.000 Rezidivschlaganfälle. Die Schlaganfallinzidenz steigt mit zunehmendem Alter deutlich an; rund die Hälfte aller Fälle manifestiert sich in der Gruppe der über

75-Jährigen<sup>6</sup>. Aufgrund der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Überalterung unserer Gesellschaft<sup>7</sup> ist in den nächsten Jahrzehnten von einem weiteren Anstieg der Schlaganfallinzidenz auszugehen. Im Erlanger Schlaganfallregister dominierte der ischämische Hirninfarkt mit rund 80% und lag deutlich vor der intrazerebralen Blutung mit ca. 13%; Subarachnoidalblutungen und nicht klassifizierbare Schlaganfälle machten den Rest aus. Unterschieden nach ätiologischen Untergruppen<sup>8</sup> stellen neben Makro- und Mikroangiopathien, seltenen anderen Erkrankungen (Vaskulitis, Dissektion hirnversorgender Arterien, hämatologische Erkrankungen oder Koagulopathien) und undefinierbaren Infarkten, Kardioembolien ätiologisch die höchste Inzidenz in der Gruppe der Hirninfarkte dar. Insbesondere ereignen sie sich bei älteren Patienten und haben im Vergleich zu den anderen Infarktursachen die mit Abstand höchste Prävalenz an Vorhofflimmern<sup>9, 10</sup>. Makroangiopathische Infarkte finden sich vor allem bei Männern der mittleren Altersstufen in Verbindung mit vorausgehender transitorisch ischämischer Attacke (TIA). Ferner spielen sie eine bedeutende Rolle bei Rauchern<sup>11; 12</sup>. Ein Zusammenhang von Hirninfarkten mit einer Hypercholesterinämie ist nicht eindeutig belegt. Er scheint aber am ehesten bei Makroangiopathien, insbesondere wenn Stenosen der hirnversorgenden Arterien vorliegen, zu bestehen<sup>13, 14, 15, 16</sup>.

Die Sterblichkeitsrate des Schlaganfalls insgesamt beträgt in der Erlanger Studie rund 20% nach 28 Tagen, 28,5% innerhalb von drei Monaten und rund 40% nach zwölf Monaten. Ähnliche Raten wurden auch in anderen internationalen Studien beschrieben<sup>17, 18</sup>. Schwerwiegende neurologische Defizite mit konsekutiver Invalidität sind unter allen Infarktetiologien vor allem mit einem kardioembolischen Geschehen assoziiert. Es weist zudem die höchste Sterblichkeitsrate auf. Das beste funktionelle Outcome sowie die niedrigste Letalitätsrate haben Patienten nach mikroangiopathischen Hirninfarkten<sup>19, 20, 21</sup>. Diese Pathophysiologie scheint besonders mit arteriellem Hypertonus, der generell eine hohe Prävalenz beim Schlaganfall hat, und Diabetes mellitus assoziiert zu sein. Eine eindeutige Kausalität lässt sich aber aus der bisherigen Datenlage nicht folgern<sup>22, 23, 24</sup>.

Unterschiedliche Studienergebnisse bestehen auch hinsichtlich der Rezidivrate ischämischer zerebrovaskulärer Ereignisse. In mehreren Studien ist sie am

größten bei den makroangiopathischen Infarkten<sup>25, 26, 27</sup>, andere Untersuchungen stellten dagegen nach kardioembolischen Infarkten die häufigsten Rezidive fest<sup>28</sup>.

Die Behandlung von Schlaganfällen und die in der Folge häufige und vielfach permanente körperliche Beeinträchtigung der Betroffenen erfordern einen enormen volkswirtschaftlichen Aufwand. In einer internationalen multizentrischen Studie<sup>29</sup> wurden die Behandlungskosten für die ersten drei Monate mit durchschnittlich 14.000 US-Dollar pro Patient veranschlagt. Für das deutsche Schlaganfallmanagement wurden ähnliche Kosten berechnet<sup>30</sup>. In Deutschland wurden 2002 insgesamt 7,8 Milliarden Euro für zerebrovaskuläre Krankheiten ausgegeben, davon rund vier Milliarden Euro für den Schlaganfall (I 63 Hirninfarkt und I 64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet)<sup>31</sup>. Der Hauptteil der Kosten resultiert aus der Institutionalisierung der Patienten in Krankenhäusern, Rehabilitationszentren oder Pflegeheimen, deren Dauer wiederum von der Schwere des Schlaganfalls, sozialen Verhältnissen und der Übernahmekapazität der rehabilitativen und pflegenden Einrichtungen determiniert wird<sup>32</sup>. Durch die Etablierung von Stroke Units, in denen ein organisiertes, spezialisiertes ärztliches und pflegerisches Team sowie ein 24-Stunden-Monitoring der physiologischen Funktionen gewährleistet wird, verbessert sich das Outcome der Patienten signifikant und der Versorgungs- und Pflegebedarf wird reduziert<sup>33, 34</sup>. In diesem Kontext hat sich auch die systemische und optional die lokale Thrombolyse mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) bewährt bei ausgewählten Patienten mit einem akuten Schlaganfall<sup>35</sup>.

### 1.3 Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls

Die ätiologische Einordnung von Hirninfarkten erfolgt nach den TOAST-Kriterien<sup>36</sup>. Danach werden zerebrale Ischämien unterteilt in fünf Subtypen: Makroangiopathien, Mikroangiopathien, Kardioembolien, seltene Infarktursachen und Infarkte unklarer und konkurrierender Ätiologie. Kardiale Erkrankungen mit einem hohen Embolierisiko sind unter anderem Vorhofflimmern<sup>37</sup>, Erkrankungen der Mitralk- und Aortenklappe<sup>38</sup> sowie deren künstliche Prothesen<sup>39</sup> und stattgehabter Herzinfarkt<sup>40</sup>. Darüber hinaus

existieren weitere embolieträchtige Herzerkrankungen. Neben einer kardioembolischen Genese manifestiert sich eine Vielzahl der Hirninfarkte auf dem Boden einer fortgeschrittenen Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien. Dabei spielen embolische, autochton-thrombotische und hämodynamische Mechanismen eine wichtige Rolle. Atherothrombotische, vor allem irreguläre und ulzerierte Plaques am Aortenbogen<sup>41, 42</sup> und im Bereich der großen extra- und intrakraniellen Hirngefäße sind mit einem erhöhten Risiko für arterio-arterielle Hirnembolien assoziiert<sup>43, 44</sup>. Hierbei ist besonders die Bifurkation der A. carotis von Bedeutung. Hochgradige atherosklerotische Stenosen sind darüber hinaus ursächlich für hämodynamische Infarkte im poststenotischen Stromgebiet und können eine lokale Thrombose im Bereich der arteriosklerotischen Plaques auslösen<sup>45, 46</sup>.

Mikroangiopathische Hirninfarkte entstehen durch Verschlüsse und Stenosen der penetrierenden Marklagerarterien. Pathogenetisch überwiegen die erworbenen zerebralen Mikroangiopathien durch Lipohyalinose und Arteriosklerose<sup>47, 48</sup>. In wenigen Fällen liegt eine embolische Genese zugrunde<sup>49</sup>. Hiervon abzugrenzen sind genetische Formen der zerebralen Mikroangiopathien<sup>50</sup>.

Seltene Ursachen von ischämischen Insulten umfassen nicht-arteriosklerotische Vaskulopathien von hirnversorgenden Arterien wie extrakranielle Dissektionen<sup>51</sup> und hämatologische Erkrankungen<sup>52</sup>.

#### 1.4 Risikofaktoren des Hirninfarkts

Allgemein werden modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterschieden. Das Alter und das Geschlecht sind wesentliche nicht modifizierbare Risikofaktoren. Das Infarktisiko verdoppelt sich alle zehn Jahre ab dem 55. Lebensjahr. Dabei weist das männliche Geschlecht grundsätzlich eine höhere Inzidenz- und Prävalenzrate auf als das weibliche<sup>53, 54</sup>.

Untersuchungen an der farbigen Bevölkerung in den USA zeigten, daß diese mit einem höheren Insultrisiko assoziiert ist als die nicht-farbige Bevölkerung und somit eine genetische Prädisposition vermutet werden kann<sup>55</sup>. Ein familiär gehäuftes Auftreten von Schlaganfällen stellt einen weiteren Risikofaktor dar.

Neben Umwelteinflüssen wird von einer genetischen Veranlagung ausgegangen<sup>56</sup>. Zwillingsstudien bekräftigen diese Annahme<sup>57, 58</sup>.

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor für den Hirninfarkt. Zahlreiche Studien zeigten ein direkt und kontinuierlich wachsendes Infarktrisiko für systolische und diastolische Blutdruckwerte größer als 115/75 mmHg. Ein um 10 mmHg niedrigerer systolischer sowie um 5 mmHg niedrigerer diastolischer Blutdruck sind mit einer relativen Risikoreduktion von rund 40% assoziiert. Diese Ergebnisse wurden durch antihypertensive Studien bestätigt, in denen mit unterschiedlichen Medikamenten eine relative Risikoreduktion von durchschnittlich 30% im Vergleich zu Placebo festgestellt wurde<sup>59</sup>.

Es besteht keine Evidenz dafür, daß erhöhte Cholesterol-Werte, im Gegensatz zu den Koronarsyndromen, ein eigenständiger Risikofaktor für ischämische Insulte sind<sup>60</sup>. Allerdings besteht ein Zusammenhang mit atherosklerotischen Stenosen der hirnversorgenden Arterien<sup>61</sup>. In mehreren kardialen Studien konnte durch den Einsatz von Cholesterin-Synthese-Enzymhemmern (CSE-Hemmer) ein vermindertes Risiko für Schlaganfälle beobachtet werden mit einer durchschnittlichen relativen Risikoreduktion von rund 30%<sup>62, 63, 64</sup>. Diese Ergebnisse waren unabhängig vom initialen Cholesterol-Spiegel und vom Ausmaß der Cholesterolsenkung. Die Wirkungsweise der Statine ist nicht genau geklärt. Gegenwärtig werden cholesterinunabhängige zusätzliche Effekte diskutiert wie Plaquestabilisierung<sup>65</sup> und Neuroprotektion<sup>66</sup>.

Aktiver und passiver Nikotinkonsum sind mit einem bis zu vierfach erhöhten, dosis-abhängigen Schlaganfallrisiko assoziiert<sup>67, 68</sup>. Die pathophysiologischen Mechanismen sind unklar. Angeschuldigt werden eine verminderte Compliance der Arterien<sup>69</sup>, direkte Endothelschädigung, eine erhöhte Plättchenaggregabilität, HDL-Verminderung und Störungen der fibrinolytischen Aktivität<sup>70, 71</sup>. Durch Nikotinverzicht läßt sich das Schlaganfallrisiko wieder bis auf das Niveau von Nichtrauchern verringern<sup>72</sup>.

Diabetes mellitus ist ein eigenständiger Risikofaktor, der mit einem bis zu dreifach erhöhten ischämischen Infarktrisiko assoziiert ist<sup>73</sup>. Mit der Entwicklung

eines metabolischen Syndroms manifestieren sich bei Diabetikern zusätzliche atherosklerotische Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Übergewicht. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß eine erhöhte Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie, wesentliche Kennzeichen des metabolischen Syndroms, einen unabhängigen atherosklerotischen Effekt hat<sup>74, 75</sup>.

Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien stellte eine positive und konzentrationsabhängige Assoziation zwischen erhöhten Serum-Homocysteinspiegeln und steigendem Risiko für atherosklerotische Hirninfarkte dar<sup>76</sup>. Aufgrund der Studientypen ließen sich kausale Zusammenhänge nicht klären und der Einfluß anderer Induktoren für eine Hyperhomocysteinämie sowie bekannter vaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinkonsum nicht abschätzen. Randomisierte prospektive Studien, in denen Vitamin B und Folsäure sekundärpräventiv zur Behandlung einer Hyperhomocysteinämie nach einem Hirninfarkt eingesetzt wurden, verliefen trotz moderater Reduktion der Homocysteinspiegel negativ<sup>77</sup>. Sie unterstützen die Hypothese, daß eine Hyperhomocysteinämie eher Folge als Ursache eines Schlaganfalls ist. Eine aktuelle große Metaanalyse genetischer Studien<sup>78</sup> impliziert wiederum einen kausalen Zusammenhang. Zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung ist eine Hyperhomocysteinämie kein etablierter zerebrovaskulärer Risikofaktor. Pathophysiologisch werden eine direkte Gefäßwandschädigung und Veränderungen der Bluteigenschaften diskutiert, letztlich ist der Mechanismus aber nicht geklärt.

Vorhofflimmern ist ein unabhängiger Risikofaktor für zerebrale Ischämien mit einem sechsfach höheren Infarktrisiko im Vergleich zu Menschen mit einem Sinusrhythmus. Das jährliche Infarktrisiko liegt bei unbehandelten Patienten durchschnittlich bei 6%<sup>79</sup>. Die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt mit zunehmendem Alter an und ist ab dem 75. Lebensjahr der wichtigste Risikofaktor für zerebrale Ischämien. Vorhofflimmern ist mit großen Infarkten und einem schlechtem Outcome assoziiert. Der pathophysiologische Mechanismus ist durch die Induktion eines Thrombus im linken Vorhof und dort vorwiegend im „Herzohr“ bestimmt mit konsekutiver Embolie<sup>80</sup>. Allgemein wird davon ausgegangen, daß die unkoordinierte Kontraktion des Vorhofs zur

Verlangsamung des Blutflusses führt bis hin zur Stase. Ältere Menschen mit Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie weisen ein besonders hohes kardioembolisches Infarktrisiko auf. Dies läßt auf eine vermehrte Stase im linken „Herzohr“ schließen, hervorgerufen durch eine abnehmende atriale Kontraktilität und Vorhofvergrößerung. Zur Erklärung des intermittierenden Charakters von Embolien werden stasefördernde hämodynamische Faktoren und prothrombotische hämatologische Veränderungen diskutiert. Durch orale Antikoagulation läßt sich eine relative Risikoreduktion von 60% im Vergleich zu Placebo erzielen<sup>81</sup>.

Eine Metaanalyse von 35 Studien<sup>82</sup> zeigte, daß ein hoher Alkoholkonsum von mehr als 60g Alkohol pro Tag mit einem steigenden Risiko sowohl für ischämische, insbesondere kardioembolische als auch hämorrhagische Infarkte assoziiert ist. Niedriger Alkoholkonsum unter 12g täglich ist mit einem verringerten Schlaganfallrisiko assoziiert. Pathophysiologisch wird diese protektive Wirkung auf antithrombotische Effekte zurückgeführt. Hier werden eine verminderte Thrombozytenaggregabilität, profibrinolytische Veränderungen der Blutgerinnung<sup>83</sup> und ansteigende HDL-Konzentrationen<sup>84</sup> vermutet. Hoher Alkoholkonsum ist mit einer Hyperkoaguabilität, ansteigendem Blutdruck, Vorhofflimmern und Kardiomyopathien assoziiert<sup>85</sup>.

## 1.5 Pathophysiologie der Atherosklerose

Die Atherosklerose ist in der westlichen Welt eine weit verbreitete, progrediente Erkrankung, die zu vaskulären Ereignissen und Schädigungen zahlreicher Organe führt. Sie stellt eine wesentliche Ursache von zerebrovaskulären Erkrankungen dar. Die Pathogenese der Atherosklerose ist komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Gegenwärtig wird allgemein die „response-to-injury“-Hypothese favorisiert<sup>86</sup>. Danach ist die Atherosklerose eine chronisch entzündliche Gefäßerkrankung als Resultat einer Schädigung des Endothels durch eine Vielzahl von Noxen wie beispielsweise Stoffwechselstörungen, Infektionen oder andere chemische und physikalische Insulte. Die Folge ist eine Endotheldysfunktion mit prokoagulatorischen statt antikoagulatorischen Eigenschaften und einer erhöhten Permeabilität. Die verschiedenen Noxen

begünstigen sich in ihrer Wirkung gegenseitig. Die Atherosklerose manifestiert sich an den großen und mittleren Arterien und bevorzugt an Gefäßabschnitten, an denen eine hohe mechanische Beanspruchung durch Scherkräfte und turbulente Blutströmung besteht. Dies sind vor allem Gefäßkrümmungen und -abgänge wie beispielsweise an der Bifurkation der A. carotis. An diesen Lokalisationen besteht im Vergleich zu anderen Gefäßabschnitten eine modifizierte Morphologie des Endothels<sup>87</sup>.

Das Initialstadium der Atherosklerose ist charakterisiert durch Akkumulation von Lipoproteinen geringer Dichte (Low Density Lipoproteins/LDL) und anderen Apolipoprotein B-haltigen Lipoproteinen innerhalb der subendothelialen Matrix der Intima<sup>88</sup>. Entsprechend hohe Plasmaspiegel an Lipoproteinen scheinen die Lipidanreicherung zu fördern. Es wird allgemein angenommen, daß die extrazelluläre Lipidakkumulation indirekt durch vorangehende Phagozytose und spätere Nekrose von Makrophagen erfolgt. Voraussetzung für die Phagozytose ist die Modifikation der Lipide, wobei eine Oxydierung durch die Lipooxygenase wesentlich zu sein scheint. Oxydierte Lipoproteine induzieren sowohl durch direkten zytotoxischen Einfluß als auch indirekt durch Hemmung von endotheliale Stickstoffmonoxid (NO), einem chemischen Mediator mit anti-atherosklerotischen Eigenschaften, einen inflammatorischen Prozeß. Lipoproteine hoher Dichte (High Density Lipoproteins/HDL) sind protektiv hinsichtlich der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen. Sie bewirken einerseits die Entfernung und den Abtransport von LDL aus peripheren Geweben. Andererseits inhibieren sie aber auch die LDL-Oxydation durch die Serum-Paraoxonase<sup>89, 90</sup>. Stimuliert durch die entzündliche Gewebereaktion immigrieren Lympho- und Monozyten in die Intima. Die Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen und werden nach Aufnahme der Lipide als Schaumzellen bezeichnet. In diesem frühen Stadium der Atherosklerose finden sich innerhalb der Gefäßwand zunächst Fettstreifen („fatty streaks“), die bereits im jugendlichen Alter auftreten<sup>91, 92</sup> und im Gegensatz zu den fortgeschrittenen Stadien rückbildungsfähig sind. Induziert durch Zytokine und Wachstumsfaktoren, produziert von den Makrophagen und T-Lymphozyten, proliferieren die glatten Muskelzellen und wandern aus der Media in die Intima. Im Verlauf bilden sie die extrazelluläre Matrix aus kollagenen und elastischen

Fasern sowie Proteoglykanen in der Plaque, was durch eine Umwandlung vom kontraktile in den sekretorischen Status ermöglicht wird. Durch den kontinuierlichen entzündlichen Prozeß akkumulieren die entzündlichen Zellen, und es kommt zu einer Zunahme des fibrösen Gewebes mit Ausbildung einer fibrösen Kappe. Der atheromatöse Kern innerhalb eines Plaques im fortgeschrittenen Stadium ist reich an extrazellulären Lipiden und nekrotischem Gewebe. Die zunehmende Größe des Atheroms führt zu einer exzentrischen Gefäßstenose. Studien weisen darauf hin, daß weniger der Grad einer plaque-assoziierten Stenose als vielmehr die Vulnerabilität des Plaques bedeutend ist für eine Ruptur mit konsekutiver Thrombusbildung. Untersuchungen zeigen, daß eine hohe Vulnerabilität eines Plaques gekennzeichnet ist durch einen exzentrischen, lipidreichen Kern mit einer dünnen fibrösen Kappe und einer erhöhten Aktivität und Dichte von Makrophagen bzw. Schaumzellen in der Intima<sup>93</sup>. Die Makrophagen schwächen die fibröse Kappe durch Verringerung der extrazellulären Matrix mittels synthetisierter Matrix-Metalloproteasen<sup>94</sup>. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Rupturrisiko durch eine zunehmende Ermüdung der fibrösen Kappe durch biomechanische und hämodynamische Kräfte wie Blutdruckschwankungen, Gefäßbewegungen und turbulente Blutströmung<sup>95, 96</sup>. Die Plaqueruptur erfolgt vorwiegend im makrophagenreichen Randbereich<sup>97</sup>. Kollagenreiche fibröse Plaques sind mit einer größeren Stabilität assoziiert.

Der lipidreiche atheromatöse Kern eines Plaques weist eine hohe Thrombogenität auf<sup>98</sup> und initiiert eine rasche Thrombusbildung durch Kontakt mit Blut. Studien lassen vermuten, daß dafür eine hohe Konzentration von Gewebefaktor, einem Initiator der extrinsischen Gerinnungskaskade, verantwortlich ist<sup>99</sup>. Vor allem Makrophagen scheinen für die Bildung des Gewebefaktors eine wichtige Rolle zu spielen.

## 1.6 Medikamentöse Sekundärprävention des Hirninfarkts

Die medikamentöse Sekundärprävention in der Neurologie hat zum Ziel, einen erneuten Schlaganfall bzw. eine TIA zu vermeiden, nachdem ein solches Ereignis sich zuvor manifestiert hat. Die Auswahl der adäquaten Behandlung erfolgt unter Berücksichtigung des ursächlichen Pathomechanismus, deren

Verträglichkeit sowie den Behandlungskosten. Neben mikroangiopathischen und kardialen Ursachen stellen Makroangiopathien eine häufige Pathogenese dar<sup>100</sup>. Bei symptomatischen Stenosen der Arteria carotis gilt es, hämodynamischen und/oder arterio-arteriell embolischen Infarkten vorzubeugen. Zur Sekundärprävention stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Den Schwerpunkt bildet die Gruppe der Thrombozytenfunktions-Hemmer mit den nachfolgend aufgelisteten Präparaten: Acetylsalicylsäure (ASS), die Thienopyridin-Derivate Ticlopidin und Clopidogrel, Dipyridamol (allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure) und Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa-Antagonisten). Demgegenüber steht die Gruppe der Antikoagulantien mit Heparinen (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder Heparinoide) zur frühen Sekundärprävention und oralen Antikoagulantien zur Langzeitbehandlung.

### 1.6.1 Thrombozytenfunktions-Hemmer

Metaanalysen haben die langfristige Effektivität und Verträglichkeit von thrombozytenfunktionshemmenden Substanzen zur Sekundärprävention von erneuten vaskulären Ereignissen bei Hochrisikopatienten gezeigt (Patienten mit akutem oder früherem Myocardinfarkt, mit akutem oder früherem Schlaganfall bzw. TIA und Patienten mit sonstigem vaskulärem Risiko: koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, Klappenerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus und Stenosen der Arteria carotis)<sup>101</sup>. Bezogen auf die vaskulären Endpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und vaskulärer Tod konnte durch eine antithrombotische Behandlung allgemein eine relative Risikoreduktion von annähernd 25% im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Dabei reduzierte sich das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Herzinfarkt signifikant um 34%, für den vaskulären Tod um 15% und für einen nicht-tödlichen Schlaganfall um 25%. Diesbezüglich bestand statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Kategorien der Hochrisikopatienten.

Unter Therapie mit Thrombozytenfunktions-Hemmern besteht das Risiko zur Manifestation systemischer und zentralnervöser Blutungskomplikationen unterschiedlicher Intensität. In der Metaanalyse der Antithrombotic Trialists` Collaboration aus dem Jahr 2002 konnte dargestellt werden, daß bei vaskulären Hochrisikopatienten der Nutzen einer antithrombotischen Medikation letztlich die Blutungsrisiken weit überwiegt<sup>102</sup>, sofern krankheitsbedingt kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Die Effektivität von Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall bzw. nach einer TIA ist umfangreich belegt worden<sup>103, 104, 105, 106</sup>. In zwei großen randomisierten Studien wurde der Frage nach der Wirksamkeit einer frühen ASS-Medikation bei akutem ischämischem Insult nachgegangen. Sowohl in der International Stroke Trial<sup>107</sup> als auch in der Chinese Acute Stroke Trial<sup>108</sup> wurde ASS (täglich 300 mg bzw. 160 mg) innerhalb von 48 Stunden nach Infarktbeginn peroral appliziert. Beide Studien mit annähernd 40.000 Patienten zeigten, daß Patienten mit einem akuten

ischämischen Schlaganfall von einer frühzeitigen Behandlung mit ASS hinsichtlich Reinfarkten und Mortalität profitierten.

Eine Metaanalyse von Algra und van Gijn<sup>109</sup> von zehn randomisierten Langzeit-ASS-Studien ergab eine relative Risikoreduktion von 13% bei einer täglichen ASS-Dosis über 30 mg bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA. Unter Einbeziehung von weiteren vaskulären Hochrisikopatienten (akuter oder stattgehabter Myokardinfarkt, KHK, Patienten mit hohem Embolierisiko inklusive nicht-rheumatischem Vorhofflimmern und Herzklappenerkrankungen, pAVK, Hämodialyse-Patienten, Diabetes mellitus und Patienten mit Erkrankungen der Arteria carotis) bewirkt ASS eine Risikoreduktion von 23% bezogen auf die gemeinsamen Endpunkte ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt und vaskulärer Tod<sup>110</sup>. Die Frage nach der optimalen ASS-Dosis in der Langzeitbehandlung ist umstritten. Mehrere Studien<sup>111, 112, 113, 114, 115, 116</sup> und verschiedene Metaanalysen<sup>117, 118</sup> fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen niedrigen und hohen ASS-Dosierungen hinsichtlich der Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse. Es zeigte sich, daß eine Langzeittherapie mit niedrigen ASS-Dosen zwischen 50 mg/d und 325 mg/d ähnlich effektiv war wie höhere ASS-Dosen.

Hinsichtlich der Sicherheit ergab eine große Metaanalyse randomisierter und kontrollierter Studien, die annähernd 66.000 Patienten einschloß, keine Evidenz für eine Reduktion des gastrointestinalen Blutungsrisikos durch Dosisreduktion von ASS<sup>119</sup>. Andere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder epigastrische Beschwerden können hingegen bei niedrigeren ASS-Dosen seltener auftreten<sup>120</sup>.

Als alternative Thrombozytenfunktions-Hemmer existieren die Thienopyridin-Derivate Ticlopidin und dessen Nachfolger Clopidogrel. Ticlopidin reduziert statistisch signifikant das relative Risiko für einen kombinierten Endpunkt von Schlaganfall, Myocardinfarkt oder vaskulären Tod<sup>121</sup>.

Aus der Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)<sup>122</sup> resultierte eine signifikant höhere Effektivität für Ticlopidin im Vergleich mit ASS hinsichtlich der Endpunkte Schlaganfall und Tod. Verglichen wurden tägliche Dosen von 1300 mg/d Aspirin® versus 500 mg/d Ticlopidin.

In der African American Antiplatelet Stroke Prevention Study<sup>123</sup>, die Ticlopidin 500 mg/d mit ASS 650 mg/d bei farbigen Patienten verglich, bestand keine Überlegenheit von Ticlopidin. Gemeinsam war allen Studien die Zunahme von Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen unter Ticlopidin-Medikation. So manifestierten sich einerseits vermehrt Hautausschläge und Diarrhöen, und andererseits häuften sich Neutropenien und thrombotische-thrombozytopenische Purpura<sup>124</sup>.

In einer kardiologischen Studie<sup>125</sup> zeigte eine Kombinationstherapie mit ASS und Ticlopidin, verglichen mit einer ASS-Monotherapie, einerseits eine höhere antithrombotische Effektivität, andererseits aber eine deutliche Zunahme von Blutungen.

Clopidogrel reduziert bei vaskulären Risikopatienten statistisch signifikant (relative Risikoreduktion um 8,7%) einen kombinierten Endpunkt von zerebraler Ischämie, Myocardinfarkt und vaskulären Tod im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. Dieses Ergebnis resultiert aus der CAPRIE-Studie<sup>126</sup>, die Clopidogrel 75 mg/d mit Aspirin® 325 mg/d an 19.185 Patienten verglich. In Subgruppenanalysen zeigte sich, daß insbesondere Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte profitierten<sup>127</sup>. Das Nebenwirkungsprofil ist günstiger als das von Ticlopidin<sup>128</sup> und ähnelt insgesamt dem einer niedrigen ASS-Dosis von 325 mg/d. Die Thienopyridin-Derivate sind mit weniger Blutungskomplikationen und gastrointestinalen Beschwerden assoziiert als ASS<sup>129, 130</sup>.

Eine duale antithrombotische Langzeittherapie aus Clopidogrel und ASS war bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung effizienter als ASS alleine in der Prävention von vaskulären Ereignissen

(vaskulärer Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt / absolute Risikoreduktion von 11,4% unter ASS auf 9,3% unter der Kombination; relative Risikoreduktion von 14% für Schlaganfall zugunsten der Kombination)<sup>131</sup>. Allerdings führt die Kombinationstherapie über eine stärkere Inhibition der Plättchenaktivität<sup>132</sup> zu signifikant häufigeren Blutungskomplikationen (von 2,7% auf 3,7%). Lebensbedrohlichen Blutungen oder hämorrhagische Insulte sind aber nicht wesentlich häufiger aufgetreten<sup>133</sup>.

Die MATCH-Studie (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke)<sup>134</sup> prüfte die Effektivität und Sicherheit einer doppelten Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH). Sie verglich bei Patienten mit akutem ischämischem zerebrovaskulärem Ereignis eine Kombination aus Clopidogrel und ASS (jeweils 75 mg/d) mit Clopidogrel 75 mg/d alleine über eine Behandlungsdauer von 18 Monaten. Das Ergebnis war eine Reduktion von Schlaganfall, Herzinfarkt, vaskulärem Tod oder Rehospitalisierung aufgrund akuter Ischämien zugunsten der Kombination (relative Risikoreduktion 6,4%), die aber nicht signifikant war. Analog zur CURE-Studie<sup>135</sup> zeigte sich erneut eine höhere Komplikationsrate an Blutungen in der ASS/Clopidogrel-Gruppe, insbesondere von lebensbedrohlichen Blutungen (2,6% versus 1,3%).

Dipyridamol ist ein weiterer klinisch relevanter Thrombozytenfunktions-Hemmer, der alleine oder in Kombination mit ASS, verglichen mit einem Placebo, signifikant das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall senkt (Risikoreduktion um 16% bzw. 30%)<sup>136</sup>. Es besteht keine klare Evidenz dafür, daß eine duale Medikation aus Dipyridamol und ASS effizienter vor vaskulären Ereignissen schützt als ASS alleine. Aus einzelnen Untersuchungen und Metaanalysen resultierte, daß die Kombinations-Medikation bei Hochrisikopatienten mit weniger nicht-tödlichen Schlaganfällen assoziiert ist<sup>137</sup>. Statistisch signifikant war der Unterschied allerdings nur in der bisher größten Studie, der European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2)<sup>138</sup>. Diese zeigte unter Verwendung von retardiertem Dipyridamol eine Risikoreduktion für Schlaganfall von 37% im Vergleich mit einem Placebo und von 23% im Vergleich mit ASS allein zugunsten der Dipyridamol/ASS-Kombination (täglich ASS 50 mg/d und retardiertes Dipyridamol 400 mg/d).

Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten stellen eine weitere Klasse an antiaggregatorischen Substanzen dar. Bei kardiologischen Patienten mit akuten Koronarsyndromen mit und ohne Koronarangioplastie erwies sich die kurzzeitige intravenöse Applikation von GP IIb/IIIa-Antagonisten als effektiv hinsichtlich der Reduktion von Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen, sowohl kurz- als auch langfristig<sup>139, 140, 141</sup>.

Im Gegensatz dazu verbesserten orale GP IIb/IIIa-Antagonisten das Outcome nach akuten Koronarsyndromen, verglichen mit ASS, nicht und fielen vielmehr durch gehäufte Blutungskomplikationen und eine ansteigende Mortalität auf<sup>142, 143</sup>. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Patienten mit ischämischen zerebrovaskulären Erkrankungen gemacht<sup>144</sup>. Bei akuten Schlaganfallsyndromen scheint die intravenöse Behandlung mit GP IIb/IIIa-Antagonisten ausreichend sicher zu sein und das funktionelle Outcome verbessern zu können<sup>145, 146</sup>. Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien, die einen Effekt der GP IIb/IIIa-Antagonisten bei akuten Schlaganfällen belegen, stehen allerdings noch aus.

### 1.6.2 Antikoagulantien

Bei den Antikoagulantien unterscheiden wir zwischen unfraktionierten und niedermolekularen Heparinen sowie Kumarinderivaten.

Für eine akute Antikoagulation mit Heparin zur frühen Sekundärprävention von Schlaganfällen besteht nach aktueller Datenlage keine Evidenz<sup>147</sup>. Mit Ausnahme einzelner Studien<sup>148</sup> detektierten Metaanalysen keinen statistisch signifikanten Effekt von Heparinen in der Kurz- und Langzeitbehandlung bezogen auf eine Reduktion von Tod und Abhängigkeit bei Alltagsaufgaben<sup>149</sup>. Es besteht diesbezüglich kein Unterschied bei den verschiedenen Heparinklassen: unfraktioniertes Heparin mit intravenöser<sup>150</sup> oder subkutaner<sup>151</sup> Applikation, niedermolekulares Heparin<sup>152</sup> und Heparinoide<sup>153</sup>. Dieses Ergebnis schließt auch Patienten mit kardioembolischem Risiko durch Vorhofflimmern mit ein<sup>154</sup>. Das erhöhte Risiko für extra- und intrakranielle Blutungen neutralisiert die Risikoreduktion für Infarktrezidive<sup>155</sup>. Der weit verbreitete, mittlerweile rückläufige Einsatz einer unmittelbaren Heparinisierung nach

kardioembolischen Infarkten basierte neben pathophysiologischen Überlegungen auf limitierten Daten aus Fallserien und kleineren klinischen Studien<sup>156, 157</sup>.

Die Sekundärprävention durch orale Antikoagulantien bei Patienten mit kardioembolischem Infarkt hat sich als sehr effektiv erwiesen. In der European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)<sup>158</sup> reduzierte eine orale Antikoagulation bei Patienten mit ischämischem zerebrovaskulärem Ereignis und nicht-rheumatischem Vorhofflimmern statistisch signifikant das Risiko für weitere vaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Placebo und ASS 300 mg/d über einen Zeitraum von zwei Jahren. Auch bei anderen kardialen Emboliequellen wie Myokardinfarkt<sup>159</sup> oder Atherome des Aortenbogens<sup>160</sup> konnte ein geringeres Risiko für Schlaganfälle beobachtet werden. Bei Schlaganfällen nicht kardioembolischer Genese sind die oralen Antikoagulantien den antithrombotischen Substanzen in der Effektivität nicht überlegen<sup>161</sup> und sind bei Therapiebeginn und mit zunehmender Intensität der Antikoagulation mit einem vermehrten extra- und intrakraniellen Blutungsrisiko assoziiert<sup>162, 163</sup>. Das gilt besonders bei Patienten älter als 65 Jahre und manifester subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie.

## 1.7 Pharmakologie der antithrombotischen und antikoagulativen Substanzen

Heparine sind Glycosaminoglycane. Unfraktioniertes Heparin besteht aus einem heterogenen Mix von Polysaccharidketten mit einem Molekulargewicht zwischen 3000 bis 30000. Niedermolekulare Heparine entsprechen Fragmenten von unfraktioniertem Heparin mit einem Molekulargewicht um 5000. Beide Heparine üben ihre antikoagulative Aktivität aus durch Aktivierung von Antithrombin, induziert durch Bindung von Pentasaccharid-Sequenzen an Antithrombin mit konsekutiver Strukturveränderung. Dadurch bewirken sie eine Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin) und Xa. Aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Länge der Pentasaccharid-Sequenzen hemmt niedermolekulares Heparin im Gegensatz zu unfraktioniertem Heparin, welches Faktor Xa und Thrombin ähnlich stark inaktiviert, den Gerinnungsfaktor Xa

effizienter. Die antikoagulative Antwort niedermolekularer Heparine ist auf dem Boden einer besseren Bioverfügbarkeit, dosis-unabhängiger Clearance und geringerer Affinität zu Heparin-bindenden Plasmaproteinen besser steuerbar als die von unfraktioniertem Heparin<sup>164</sup>. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie manifestiert sich unter niedermolekularem Heparin seltener als unter unfraktioniertem Heparin<sup>165</sup>.

Kumarinderivate wie Phenprocoumon und Warfarin wirken antikoagulativ durch Antagonisierung von Vitamin K und dessen Epoxids. Vitamin K fungiert als Kofaktor der Carboxylase zur Carboxylierung von Glutamat zu Gamma-Carboxyglutamat am N-terminalen Ende der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren VII, IX, X und Prothrombin. Dieser Prozeß führt zur Strukturveränderung dieser Gerinnungsfaktoren und deren Aktivierung. Die Carboxylase benötigt zur Carboxylierung die reduzierte Form von Vitamin K (Vitamin KH<sub>2</sub>) und oxidiert es zu Vitamin K-Epoxid, welches wiederum durch die Vitamin K-Epoxid-Reduktase zu Vitamin K umgewandelt wird. Anschließend erfolgt wieder eine Reduktion zu Vitamin KH<sub>2</sub> durch die Vitamin K-Reduktase. Die Kumarinderivate üben ihre antikoagulative Wirkung aus durch Inhibierung der Vitamin K-Epoxid-Reduktase und möglicherweise auch der Vitamin K-Reduktase. Zusätzlich schwächen sie die Funktion von Protein C und S<sup>166</sup>.

Die Thienopyridinderivate Ticlopidin und Clopidogrel induzieren eine irreversible und selektive Hemmung der Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Daraus resultiert eine Blockade der ADP-induzierten Bindung von Fibrinogen an dessen Rezeptor (GP IIb/IIIa-Rezeptor), wodurch es zur signifikanten Inhibition der Thrombozytenaggregation kommt<sup>167, 168</sup>. Der plättchenhemmende Effekt erreicht bei täglicher Dosis von Clopidogrel 75 mg/d bzw. Ticlopidin 500 mg/d nach ca. drei bis fünf Tagen einen maximalen Wert von ca. 60% der ADP-induzierten Aggregation<sup>169</sup>. Die Plättcheninhibition persistiert für sieben bis zehn Tage nach Beendigung der Einnahme entsprechend der Lebensdauer von Thrombozyten. Clopidogrel besitzt ein

günstigeres Verträglichkeitsprofil als Ticlopidin und scheint zudem effektiver zu sein<sup>170</sup>.

Acetylsalicylsäure inhibiert irreversibel die Synthese von Thromboxan A2 durch selektive Hemmung der Cyclooxygenase<sup>171</sup>. Aus einer Dosis von 100 mg/d resultiert eine nahezu vollständige Reduktion der Thromboxan A2 Biosynthese mit konsekutiver Hemmung der Thrombozytenaggregation und verlängerter Blutungszeit<sup>172</sup>.

Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sind monoklonale Antikörper, die den plättcheneigenen Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor durch Bindung blockieren. Das hat zur Folge, daß im Rahmen der Plättchenaktivierung die zur Induktion einer hohen Bindungsaffinität für Fibrinogen und den von-Willebrand-Faktor erforderliche Strukturveränderung des Rezeptors nicht erfolgen kann und somit die Bindung der beiden Gerinnungsfaktoren verhindert wird. Dadurch wird die weitere Kaskade der Thrombozytenaggregation gehemmt<sup>173</sup>.

Dipyridamol hemmt intrazellulär reversibel die Phosphodiesterasen der Thrombozyten, welche das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) und das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP) abbauen sowie die Aufnahme von Adenosin in die Plättchen hemmen. cAMP und cGMP fungieren als second messenger mit anti-aggregatorischer Potenz. Adenosin bewirkt bei gehemmter Aufnahme eine Vasodilatation<sup>174</sup>.

## 1.8 Atherosklerotische Stenosen der Arteria carotis

Rund zwanzig Prozent der Hirninfarkte werden durch makroangiopathische Stenosen verursacht<sup>175, 176</sup>.

Für atherosklerotische Stenosen der extrakraniellen Arteria carotis größer 50% wird ab dem 65. Lebensjahr bei Männern eine Prävalenz von sieben bis zehn Prozent und bei Frauen von fünf bis sieben Prozent beschrieben<sup>177, 178</sup>. In der Berliner Altenstudie<sup>179</sup> (70. bis 100. Lebensjahr) lag die Prävalenz sogar bei 15 Prozent. Das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall liegt bei asymptomatischen Stenosen größer 60 Prozent bei ein bis zwei Prozent im

Jahr<sup>180</sup>. In der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>181</sup> war eine symptomatische ACI-Stenose von 70% bis 99%, unter antithrombotischer Medikation, mit einem ipsilateralen Schlaganfallrisiko von 26% innerhalb von zwei Jahren assoziiert. Moderate symptomatische Stenosen von 50% bis 69% hatten ein Risiko von 22% innerhalb von fünf Jahren<sup>182</sup>. Ähnliche Resultate gingen aus der European Carotid Surgery Trial (ECST)<sup>183</sup> hervor, wo das ipsilaterale Schlaganfallrisiko mit steigendem Stenosegrad anstieg und zwischen 10% und 31% lag.

Als häufigster Pathomechanismus bei Karotisstenosen wird eine arterio-arterielle Embolie vermutet<sup>184</sup>.

Neben der Primär- und Sekundärprävention von vaskulären Risikofaktoren sowie antithrombotischer Medikation sind bei höhergradigen symptomatischen oder asymptomatischen Karotisstenosen chirurgische oder endovaskuläre Interventionen in Betracht zu ziehen.

### 1.8.1 Karotis-Thrombendarteriektomie

Die Karotis-Thrombendarteriektomie (Karotis-TEA) wurde erstmals 1954 durchgeführt und ist die Standardmethode zur sekundärpräventiven Behandlung hochgradiger Karotisstenosen. Die Evidenz basiert auf zwei großen, prospektiv randomisierten Multizenterstudien, deren Endergebnisse 1998 veröffentlicht wurden: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)<sup>185</sup> und European Carotid Surgery Trial (ECST)<sup>186</sup>. Zusammen rekrutierten beide Studien rund 6000 Patienten mit symptomatischen Stenosen unterschiedlichen Grades der extrakraniellen Arteria carotis interna und bestimmten die Effektivität und Sicherheit der operativen Desobliteration im Vergleich zu einer antithrombotisch behandelten Kontrollgruppe.

An NASCET haben rund 3000 Patienten teilgenommen, die eine transitorisch ischämische Attacke oder einen nicht-behindernden Hirninfarkt in den vorausgegangenen sechs Monaten erlitten.

Patienten mit einer hochgradigen Karotisstenose nach den NASCET-Kriterien (70% bis 99%) profitierten signifikant von einer Karotis-TEA. Über einen Zeitraum von zwei Jahren betrug die absolute Risikoreduktion 17% für einen

ipsilateralen Schlaganfall im Vergleich zu TAH und 10,6% für einen schweren oder tödlich verlaufenden ipsilateralen Schlaganfall<sup>187</sup>. Der Benefit wuchs dabei mit ansteigendem Stenosegrad von 70% bis 99%. Nur während der ersten drei Monate nach Randomisierung traten, bei einer perioperativen Komplikationsrate von 5,8% für Schlaganfall und Tod, in der Medikamenten-Gruppe weniger zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Der Nutzen war über einen Zeitraum von acht Jahren dauerhaft

Aus der Karotis-TEA bei Patienten mit mäßiggradigen symptomatischen Stenosen (50% bis 69%) resultierte ein geringerer Nutzen als bei hochgradigen Stenosen. Die absolute Risikoreduktion lag bei 6,5% für einen ipsilateralen Schlaganfall im Vergleich zur konservativen Behandlung, die statistische Signifikanz war marginal.

Patienten mit hoch- und mittelgradigen Stenosen profitierten relativ am stärksten während der ersten zwei bis drei Jahre nach einer Karotis-TEA, verglichen mit einer konservativen Therapie. Danach betrug das jährliche Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall 2% und war dem in der medikamentösen Kontrollgruppe ähnlich (3%). Idealerweise sollte eine Karotis-TEA innerhalb der ersten zwei Wochen nach Manifestation der jüngsten neurologischen Symptomatik erfolgen.

Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen unter 50% hatten durch eine operative Desobliteration keinen Vorteil gegenüber antithrombotisch behandelten Patienten.

Das weibliche Geschlecht, kontralateraler Karotisverschuß, Diabetes mellitus, diastolischer Blutdruck größer 90 mmHg, linksseitige Karotisstenosen und ASS weniger als 650 mg täglich waren mit einem doppelten perioperativen Komplikationsrisiko assoziiert.

In ECST stellte sich ein signifikanter Nutzen der Karotis-TEA heraus bei Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen Stenose oberhalb von 80% nach ECST-Kriterien. Auf drei Jahre bestimmt betrug die absolute Risikoreduktion 11,6% für jeglichen Schlaganfall und Tod und 18,6% für ipsilaterale Schlaganfälle exklusive perioperativer Insulte. Das Schlaganfallrisiko wuchs mit steigendem Stenosegrad an und war während der ersten drei Jahre am höchsten. In diesem Zeitraum war analog zu NASCET der

Nutzen einer Karotis-TEA am größten. Die perioperative Komplikationsrate für Schlaganfall und Tod lag bei durchschnittlich 7,0%.

NASCET und ECST hatten ähnliche Studiendesigns, unterschieden sich aber wesentlich in der Methode zur Messung des Stenosegrades der Arteria carotis interna und in der Definition der vaskulären Ereignisse. Eine erneute Analyse der ECST-Daten nach Kriterien der NASCET bestätigte, daß auch in ECST ein mäßiger, nicht signifikanter Vorteil für moderate (50% - 69%) und ein hochsignifikanter Vorteil für hochgradige (70% - 99%) symptomatische Karotisstenosen zu Gunsten der Karotis-TEA besteht<sup>188</sup>. Der Nutzen war dauerhaft und das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall nach Karotis-TEA lag bei circa 1% pro Jahr<sup>189</sup>.

Höchstgradige Karotisstenosen („near occlusion“) oder sogenannte Pseudookklusionen hatten ein geringes Schlaganfallrisiko, und eine operative Desobliteration war nicht nützlich.

### 1.8.2 Endovaskuläre Behandlung von Karotisstenosen

Vor rund 20 Jahren wurde erstmals eine Stenose der Arteria carotis endovaskulär mittels perkutaner transluminaler Angioplastie behandelt. Seitdem hat sich die Karotisangioplastie, vorzugsweise in Kombination mit Stentimplantation als sogenannte stentgestützte Angioplastie der Arteria carotis (SPAC) durchgeführt, als verbreitetes Verfahren entwickelt. Bisher durchgeführte nicht-randomisierte und randomisierte Studien haben wegen zu kleiner Patientenkollektive oder methodischer Fehler die Sicherheit und Effektivität der SPAC im Vergleich zur etablierten Karotisthrombendarteriektomie bis heute nicht belegt<sup>190</sup>.

In CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)<sup>191</sup> zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede für den kombinierten Endpunkt Schlaganfallrate und Letalität innerhalb der ersten 30 Tage. Mit rund 10% war die Komplikationsrate aber höher als in NASCET und ECST. Die Langzeitergebnisse über drei Jahre waren ohne signifikante Differenz hinsichtlich zerebrovaskulärer Komplikationen. Jedoch konnte nach

einem Jahr eine höhere Restenoserate bei den endovaskulär behandelten Patienten detektiert werden. Limitiert ist die Studie durch die geringe Patientenzahl, die Vermischung von Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen Stenosen und eine mittlerweile überholte endovaskuläre Technik inklusive geringer Stentangioplastien. Der zunehmende Einsatz von distalen Protektionssystemen wie Ballonokklusion oder Filter zum Schutz vor Katheter- und Stent-induzierten thrombembolischen, zerebralen Ereignissen soll mit geringeren periprozeduralen Komplikationsraten einhergehen als Stentangioplastien ohne Protektionssysteme<sup>192</sup>. Die Effizienz der Protektionssysteme ist allerdings sehr umstritten, da sie zu einer längeren Katheterverweildauer führen und randomisierte Studien fehlen.

In der industriefinanzierten randomisierten und prospektiven US-amerikanischen Multizenterstudie, der SAPPHIRE-Studie (the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy trial)<sup>193</sup>, wurde die Stentangioplastie mit Einsatz eines distalen Protektionssystems (Filter) an Patienten mit symptomatischen (50%) und asymptomatischen (80%) Karotisstenosen sowie einer erheblichen Komorbidität (u.a. schwere kardiopulmonale Erkrankungen, kontralateraler Karotisverschluß, Restenose nach vorangegangener Karotis-TEA) durchgeführt und deren Resultate verglichen mit der Karotis-TEA. Studienhypothese war die Nicht-Unterlegenheit der emboliegeschützten Stentangioplastie. Hinsichtlich des primären kombinierten Studienendpunktes (Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen oder Tod aus neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall zwischen 31 Tagen und einem Jahr) ergab sich ein eindeutiger Vorteil zugunsten der emboliegeschützten Stentangioplastie gegenüber der TEA (12,2% gegenüber 20,1% [p= 0,05]). Ein wesentlicher Grund für diesen Unterschied war die geringere Anzahl an Myokardinfarkten in der Stentgruppe, aber auch Schlaganfälle und Todesfälle traten tendenziell seltener in dieser Gruppe auf. Aus der SAPPHIRE-Studie resultierte aber keine statistisch signifikante Überlegenheit der Stentangioplastie in der Prävention von Schlaganfällen.

Trotz der technischen Fortschritte und guten Behandlungsergebnisse bleibt die perkutane transluminale Angioplastie mit Stentimplantation behandlungsbedürftiger Karotisstenosen mit oder ohne zerebrale

Protektionssysteme weiterhin ein experimentelles Verfahren. Die Resultate aktuell laufender systematischer, randomisierter Multizenterstudien zur Äquivalenz von endovaskulärer und operativer Therapie von Karotisstenosen sind abzuwarten<sup>194</sup>.

In Deutschland und Österreich erfolgt in diesem Kontext seit März 2001 die SPACE-Studie (Stentgestützte Perkutane Angioplastie der Arteria Carotis versus Endarteriektomie)<sup>195</sup>.

Für beide Studienarme sind jeweils 950 Patienten geplant. Bis Februar 2006 wurden insgesamt mehr als 1200 Patienten rekrutiert. Teilnehmende Patienten müssen eine symptomatische hochgradige Stenose der ACI oder der Karotidgabel haben ( $\geq 70\%$  in der Duplexsonographie entsprechend einem Stenosegrad von mindestens 70% nach den Kriterien der ECST bzw. mindestens 50% nach den Kriterien der NASCET). Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit von ipsilateralem Schlaganfall oder Tod jeder Ursache, gerechnet vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum 30.Tag  $\pm$  drei Tage nach der Behandlung. Darüber hinaus sind zahlreiche sekundäre Endpunkte wie die Häufigkeit von ipsilateralen Schlaganfällen sowie von Schlaganfällen jeder Lokalisation, die Anzahl an Restenosen mit einem Stenosegrad von mindestens 70% und das prozedurale technische Behandlungsergebnis definiert worden. Der Einsatz von Protektionssystemen wird weder vorgeschrieben noch empfohlen. Eine gemeinsame Analyse mit den Daten aus weiteren randomisierten Vergleichsstudien wie der französischen EVA-3S-Studie<sup>196</sup> und der englischen ICSS-Studie<sup>197</sup> (International Carotid Stenting Study) ist vorgesehen. Bis Mai 2005 wurden in der ICSS-Studie 572 Patienten randomisiert, insgesamt ist eine Randomisierung von 1500 Patienten geplant. Darüber hinaus läuft seit 2001 die nordamerikanische CREST-Studie<sup>198</sup> (Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial). Sie ist ebenfalls eine randomisierte kontrollierte Multizenterstudie zum Vergleich von Karotis-TEA und Karotisstentangioplastie.

## 1.9 Thrombembolisches Risiko stentgestützter Karotisangioplastien

Während einer Angioplastie, sowohl koronar als auch an der A. carotis, besteht ein Risiko für Läsionen der Gefäßwand durch Manipulation mit dem Katheter. Beim Passieren einer Stenose mit einem Führungsdraht, durch Ballondilatation und insbesondere durch die Implantation eines Stents können thrombogene Wandveränderungen, Ruptur von atherosklerotischen Plaques, Dissektionen sowie Thrombosen bzw. Stentthrombosen mit konsekutivem Gefäßverschuß induziert werden<sup>199</sup>. Sekundäre Embolisation von Plaquefragmenten oder Thromben können zu zerebrovaskulären Komplikationen führen<sup>200</sup>. Studien zeigten, daß atherosklerotischer Debris und andere Emboliepartikel während Karotisangioplastien mit und ohne Stentimplantation losgelöst werden<sup>201, 202</sup>. Periprozedural läßt sich mittels transkranieller Dopplersonographie und diffusionsgewichteter MRT eine hohe Rate an zerebralen Mikroembolien detektieren<sup>203, 204, 205, 206</sup>.

Mittels transkranieller Dopplersonographie detektierte Mikroemboliesignale entsprechen einem Konglomerat aus soliden und gasförmigen Mikroembolien. In einer kleinen Studie konnten Rosenkranz et al.<sup>207</sup> erstmalig während einer Karotisstentangioplastie solide und gasförmige Mikroembolien differenzieren. Als Ergebnis stellte sich mit 14% ein geringer Anteil an soliden Mikroembolien heraus. Ferner schienen kernspintomographisch (DWI) nachgewiesene, ipsilaterale, Angioplastie-assoziierte, asymptotische zerebrale Ischämien unabhängig von der Menge der detektierten soliden zerebralen Mikroembolien zu sein.

## 1.10 Periinterventionelle Blutverdünnung bei stentgestützten Karotisangioplastien

Durch Hemmung der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozytenaggregation mit unterschiedlichen biochemischen Angriffspunkten stehen zur angestrebten Thrombose- und Embolieprävention verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Die medikamentöse Begleitbehandlung ist neben optimaler technischer Voraussetzungen und Erfahrung des Interventionalisten ein wichtiger Kofaktor

zur Vermeidung periinterventioneller Komplikationen und postinterventioneller Stentthrombosen.

ASS und unfraktioniertes Heparin alleine oder in der Kombination verringerten bei Koronarinterventionen die Rate an thrombembolischen Komplikationen. Allerdings ist dieser Schutz nicht vollständig und bei Verletzung tieferer Gefäßwandschichten, wie sie insbesondere bei Dilatationen und Stentimplantation auftreten können, insuffizient. Trotz dieser Blutverdünnung ließ sich angioskopisch thrombotisches Material nach PTCA detektieren als Indiz für ein erhöhtes vaskuläres Risiko<sup>208</sup>.

Eine prolongierte Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin führte zu keinem zusätzlichen Nutzen. Vielmehr erhöhte sich die Rate an Blutungskomplikationen, die eine längere Hospitalisierung und höhere Behandlungskosten zur Folge hatten<sup>209, 210</sup>. Die Effektivität und Sicherheit einer therapeutischen Heparinisierung wird zudem beeinträchtigt durch die variable Bindung an Plasmaproteine mit fluktuierender Antikoagulation.

In mehreren randomisierten kardiologischen Studien<sup>211, 212, 213, 214, 215, 216</sup> wurde eine starke Evidenz für den Nutzen einer dualen antithrombotischen Medikation aus ASS und einem Thienopyridin-Derivat bei Stentangioplastien demonstriert. Im Gegensatz zu einer blutverdünnenden Behandlung mit ASS alleine oder kombiniert ASS mit Heparin und überlappender oraler Antikoagulation mit Kumarinen war sie insgesamt effektiver und sicherer hinsichtlich vaskulärer und hämorrhagischer Komplikationen.

Wegen des erhöhten Risikos für akute periprozedurale Stentthrombosen innerhalb der ersten 24 Stunden resultiert aus diesen Studien die Empfehlung für einen frühzeitigen Beginn der Plättchenhemmung bereits einige Tage vor der Stentangioplastie. Unter ADP-Antagonismus zeigte sich im Gegensatz zur überlappenden Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin und Kumarinen keine vermehrte Plättchenaktivierung, die mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Stentokklusionen assoziiert ist<sup>217</sup>. Für Heparin wurde zudem ein aktivierender Effekt auf Thrombozyten beschrieben<sup>218</sup>.

Eine Metaanalyse von Casella et al. zeigte bei Patienten mit erfolgreicher PTCA sowohl eine bessere Effektivität und Verträglichkeit als auch ein höheres Sicherheitsprofil von Clopidogrel verglichen mit Ticlopidin<sup>219</sup>.

Im Gegensatz zu den Koronarinterventionen existierte zu Beginn dieser Dissertation kein Konsens hinsichtlich der adäquaten periinterventionellen Blutverdünnung bei Stentangioplastien der A. carotis.

Weit verbreitet war eine Vorbehandlung mit ASS, gefolgt von systemischer Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin während der Prozedur und für 24 bis 48 Stunden danach. Diese Strategie basierte auf einer entsprechenden Vorgehensweise in einer randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie<sup>220</sup> zum Vergleich von endovaskulärer versus operativer Karotidesobliteration. Andere Behandlungszenter verabreichten initial nur ASS<sup>221</sup>, andere bereits eine duale antithrombotische Medikation mit ASS und einem Thienopyridin-Derivat für vier Wochen. Ferner wurden Patienten auch unter doppelter Plättchenhemmung und zusätzlicher systemischer Heparinisierung bis 24 Stunden postprozedural behandelt<sup>222</sup>.

Systematische Analysen, insbesondere aus randomisierten prospektiven Studien, hinsichtlich der periinterventionellen Sicherheit und Effektivität einer dualen antithrombotischen Medikation mit ASS und Clopidogrel bei Karotis-Stentangioplastien waren und sind limitiert.

In einer kleineren Monozenterstudie ohne Kontrollarm<sup>223</sup> erwies sich eine doppelte Plättchenhemmung bei Stentangioplastien der A. carotis periinterventionell und innerhalb von 30 Tagen als effektiver im Vergleich zu ASS alleine.

### 1.11 Zielsetzung und Hypothese

Die SPAC-Medikation ist ein blutverdünnendes Medikationsschema, bei der die Hemmung der Blutgerinnung periprozedural durch Kombination zweier sich ergänzender Thrombozytenaggregations-Hemmer, ASS und Clopidogrel bzw. Ticlopidin, mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin in einer mittleren Dosierung von  $\geq 2 \times 40$  mg/d s.c. mit Beginn mindestens zwei Tage vor der Intervention erfolgt. Es wird in Kooperation der Neuroradiologischen Abteilung und der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) bei Durchführung einer stentgestützten Angioplastie von behandlungsbedürftigen

Stenosen hirnersorgender Arterien, insbesondere der Arteria carotis interna (SPAC), eingesetzt.

Diese Strategie leitet sich wesentlich aus den beschriebenen Ergebnissen von randomisierten, kontrollierten kardiologischen Multizenterstudien über Stentangioplastien an den Koronarien ab. Enoxaparin wird zudem ein restenoseprotektiver Effekt zugeschrieben<sup>224</sup>.

Ziel dieser retrospektiven Promotionsarbeit ist es,

1. die periinterventionelle Effektivität und Sicherheit einer dualen antithrombotischen Kombinationstherapie aus ASS, Clopidogrel bzw. Ticlopidin und einem niedermolekularen Heparin in nicht therapeutischer Dosierung bei stentgestützten Angioplastien der Arteria carotis zu untersuchen und
2. das klinische Outcome der behandelten Patienten im Langzeitverlauf zu bewerten.

Vor dem Hintergrund der oben dargelegten pathophysiologischen Überlegungen bezüglich Angioplastie- und Stentinduzierter thrombogener Wandveränderungen mit einem erhöhten Risiko sekundärer thrombembolischer Komplikationen wird die folgende Hypothese formuliert:

1. Die SPAC-Medikation ist effektiv und sicher bezüglich periinterventioneller zerebrovaskulärer Komplikationen.
2. Die Rate an zerebrovaskulären und hämorrhagischen Komplikationen ist gering und im Vergleich zu Angioplastien unter Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin niedriger.

## 2. Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Es wurden 236 Akten von Patienten, die zwischen Juli 1997 und Dezember 2001 endovaskulär an einer hochgradigen, hirnversorgenden extrakraniellen Stenose behandelt wurden, retrospektiv evaluiert. Die ausgewerteten Patientenakten wurden vom Zentralarchiv des UKE angefordert. Die Evaluierung basierte auf klinischen, bilddiagnostischen und laborchemischen Befunden, die in den Patientenakten dokumentiert waren. Ferner flossen anamnestische Daten sowie schriftlich dokumentierte ärztliche und pflegerische Beurteilungen bzw. Verlaufsberichte in die Auswertung ein. Explizit wurden nur Patienten mit Angioplastie mit und ohne Stentimplantation einer hochgradigen ( $\geq 70\%$  nach NASCET-Kriterien) symptomatischen oder asymptomatischen Stenose der Arteria carotis communis oder Arteria carotis interna für die Auswertung berücksichtigt. Andere Gefäßstenosen (Aa. vertebrales, basilaris, subclavia; Truncus brachiocephalicus und intrakranielle Stenosen) waren nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Von allen Patienten mit endoluminaler Behandlung einer Karotisstenose wurden nur die evaluiert, von denen möglichst vollständige und aussagekräftige Daten verfügbar waren. Zudem mußten sich die Patienten periinterventionell einer homogenen, blutverdünnenden Begleitmedikation zuordnen lassen. Insbesondere einer dualen antithrombotischen Medikation in Kombination mit einem niedermolekularen Heparin in mittlerer Dosierung (SPAC-Schema) oder einer Antikoagulation mittels i.v.-Heparinisierung.

Von allen Patienten, die nach Erfüllung der oben genannten Kriterien das zu evaluierende Patientenkollektiv darstellten, wurden Daten periinterventionell bzw. während der Hospitalphase und im Langzeitverlauf erhoben.

## 2.2 Auswertungen

Periinterventionell bzw. in der Hospitalphase wurde die folgenden Faktoren ausgewertet:

1. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren
  - Arterieller Hypertonus
  - Hyperlipoproteinämie
  - Nikotinkonsum
  - KHK
  - Diabetes mellitus
  - pAVK
  - Vorheriger Hirninsult
  - Arrhythmia absoluta
2. Symptomatik der behandlungsbedürftigen Karotisstenose
3. Ausmaß des neurologischen Defizits und der funktionellen Beeinträchtigung prä- und postinterventionell
4. Asymptomatische Begleitstenosen bzw. -verschlüsse
5. Ambulante gerinnungshemmende Medikation
6. Wohnsituation
7. Postinterventionelle Bildgebung
8. Zerebrovaskuläre Komplikationen
  - Zerebrale Ischämien
    - ipsilateral
    - kontralateral
    - bihemisphäriell
    - vertebrobasilär
  - Blutungen
    - intrakraniell
    - extrakraniell
  - Hyperperfusionssyndrome ohne Blutungen
  - Lokale Wandhämatome der behandelten Arteria carotis
9. Rest- bzw. Restenosen

Die Ergebnisse wurden prozentual aufgeführt und entsprechend den erstellten periinterventionellen Blutverdünnungsgruppen gegenübergestellt.

### 2.3 Statistik

Alle Analysen wurden durchgeführt mit SPSS® für Windows (Version 11,0) und Microsoft® Excel 2000.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurde auf statistische Tests verzichtet und eine deskriptive Beschreibung angewandt.

### 2.4 Technische Daten

Die kernspintomographischen Untersuchungen erfolgten mit zwei Geräten unterschiedlicher Firmen:

1. Philips, 0,5 Tesla
2. Magnetom Vision, 1,5 Tesla (Siemens)

Die neurosonographische Diagnostik erfolgte mit dem Siemens Sonologie® Elegra Ultraschallsystem, Software-Version 5,0 (hochauflösendes, volldigitalisiertes Ultraschallsystem mit integriertem Doppler und Farb-Doppler)

### 2.5 Präinterventionelles Prozedere

Präinterventionell erhielt jeder Patient zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine fachneurologische Untersuchung. An allen Patienten wurde duplex- und dopplersonographisch ein aktueller Status der hirnversorgenden extra- und intrakraniellen Arterien sowie deren behandlungsrelevanten Stenosen erhoben. Bei allen Patienten wurde diagnostisch eine selektive Angiographie der Arteria carotis durchgeführt, bei der Mehrzahl der Patienten unmittelbar vor Durchführung der SPAC. Zur Beurteilung des Stenosegrades, der Stenoselänge und zum Ausschluß einer Tandemstenose wurde in einigen Fällen zunächst eine Magnetresonanz-Angiografie (MRA) eingesetzt. Weiterhin wurde jeder Patient einer zerebralen Bilddiagnostik zugeführt, idealerweise erfolgte ein MRT-Neurocranium mit Diffusionswichtung, alternativ eine kraniale Computertomographie (CCT). Der Stenosegrad der Arteria carotis wurde nach sonografischen und angiologischen Kriterien der NASCET-Studie<sup>225</sup> von den jeweiligen Untersuchern festgelegt. Ein so ermittelter Stenosegrad  $\geq 70\%$  wurde

als hochgradig bewertet. Höchstgradige Stenosen i. S. von Pseudookklusionen wurden nicht gesondert klassifiziert.

Prä- und postinterventionell wurde die Ausprägung eines neurologischen Defizits retrospektiv anhand der National Institutes of Health stroke scale (NIHSS)<sup>226</sup> bewertet. Die Summe 0 entspricht dabei einem regelrechten Neurostatus. Eine Studie von Williams et al.<sup>227</sup> zeigte eine exzellente Reliabilität einer retrospektiven Bestimmung des NIHSS anhand des neurologischen Untersuchungsbefundes, selbst bei dessen inkompletter Dokumentation. Mit der modifizierten Ranking-Skala (mRS)<sup>228</sup> wurde das Ausmaß funktioneller Beeinträchtigungen der Patienten auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 6 (Tod) klassifiziert.

Als periinterventionelle Komplikationen wurden alle neuartigen Symptome bewertet, deren Manifestationen unmittelbar in zeitlichem Zusammenhang mit der neuroradiologischen Intervention standen. Der Zeitrahmen war der stationäre Aufenthalt in der neurologischen Abteilung.

## 2.6 Periinterventionelle Blutverdünnung

Die periinterventionelle medikamentöse Blutverdünnung der behandelten Patienten wurde vom Verfasser in vier Gruppen unterteilt.

### 1. Typisches SPAC-Schema:

Medikation von ASS 100-300 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d oder Ticlopidin 500 mg/d und Enoxaparin  $\geq 2 \times 40$  mg/d s.c. mit Beginn spätestens zwei Tage vor der Intervention.

### 2. Atypisches SPAC-Schema:

Beginn des typischen Spac-Schemas später als zwei Tage vor der Intervention oder geringere Enoxaparin-Dosis  $\leq 2 \times 40$  mg/d s.c, aber immer zweifache Thrombozytenaggregations-Hemmung mit ASS 100-300 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d oder Ticlopidin 500 mg/d.

### 3. Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin:

PTT-wirksame intravenöse Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (Liquemin®) bis mindestens wenige Stunden vor Durchführung der endovaskulären Therapie oder auch durchgehend bis Stunden/Tage postinterventionell. Zeitgleich keine Medikation mit einem Thrombozytenaggregations-Hemmer oder anderen gerinnungshemmenden Medikamenten.

### 4. Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin und zeitgleicher Medikation mit Thrombozytenaggregations-Hemmern:

Patienten, die therapeutisch heparinisiert und präinterventionell zusätzlich antithrombotisch mit ASS 100-300 mg/d allein oder in Kombination mit Clopidogrel 75 mg/d bzw. Ticlopidin 500 mg/d behandelt wurden.

Bei allen Patienten wurde nach der Intervention eine duale antithrombotische Medikation mit ASS 100-300 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d oder Ticlopidin 500 mg/d für vier Wochen angestrebt, anschließend Fortführung mit einem der beiden Thrombozytenaggregations-Hemmern als Dauermedikation.

#### 2.7 Definition der zerebralen Symptomatik

Bei der klinischen Symptomatik der Karotisstenosen wurde zwischen einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), einer Amaurosis fugax und einem Hirninfarkt differenziert. Postinterventionell wurden Hyperperfusionssyndrome und lokale Wandhämatome der behandelten Arteria carotis berücksichtigt.

Als TIA wurden transiente neurologische Defizite mit kompletter Remission innerhalb von 24 Stunden bewertet.

Eine Amaurosis fugax wurde als Ausdruck einer passageren retinalen Ischämie bewertet.

Ein Hirninfarkt wurde als zentralnervöses neurologisches Defizit unterschiedlicher Ausprägung definiert, das länger als 24 Stunden andauerte.

Ein Hyperperfusionssyndrom wurde als solches gewertet, wenn es in den Patientenunterlagen als ärztliche Diagnose dokumentiert war.

Die Diagnose eines lokalen Wandhämatoms basierte auf einem duplexsonographischen Befund.

Als Grundlage der Bewertung dienten entsprechende Aktendokumentationen von klinisch-neurologischen Beurteilungen durch die betreuenden Ärzte.

## 2.8 Definition der vaskulären Risikofaktoren

Definiert wurden die vaskulären Risikofaktoren wie folgt:

Arterielle Hypertonie:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- regelmäßige antihypertensive Medikation.

Diabetes mellitus:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- regelmäßige antidiabetische Medikation und/oder diätetische Maßnahmen
- mehrfach pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte bei morgendlicher Nüchtern-Blutentnahme oder erhöhter HbA1c-Wert (Referenzwerte des UKE-Labors: BZ 60 -110 mg/dl, HbA1c 4,5-6,0%).

Nikotinkonsum:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierter aktueller oder früherer chronischer Nikotinkonsum unterschiedlicher Intensität.

Hyperlipoproteinämie:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- mehrfach pathologisch erhöhte Cholesterin- und/oder Triglycerinspiegel im Serum bei morgendlicher Nüchtern-Blutentnahme (Referenzwerte des UKE-Labors: Triglyceride 70 –180 mg/dl, Cholesterin 150 – 240 mg/dl).
- regelmäßige Medikation mit einem Statin oder einem anderen Lipidsenker

KHK mit und ohne stattgehabtem Myokardinfarkt:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- aufgrund von pathologischen Kurvenveränderungen im aktuellen EKG

pAVK

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose.

Vorheriger Insult:

- in der Patientenakte bzw. Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- bei infarkttypischen zerebralen Substanzdefekten in einem bildgebenden Verfahren (CCT und/oder MRT-Neurokranium).

Arrhythmia absoluta:

- in der Patientenakte bzw. im Entlassungsbrief ärztlich dokumentierte Diagnose
- bei Nachweis einer Arrhythmia absoluta im aktuellen EKG bzw. während des Monitorings auf einer Überwachungsstation.

## 2.9 Endovaskuläre Behandlung der Arteria carotis am UKE

Während der endovaskulären Behandlung wird zusätzlich zum SPAC-Schema mit unfraktioniertem Heparin (Liquemin®) intravenös bis zu einer aktivierten Gerinnungszeit von ~ 300s (ITC Hemochrom Jr. ACT-LR) antikoaguliert. Der

Eingriff erfolgt durch Punktion einer A. femoralis und Anlage eines Schleusensystems in Seldinger-Technik. Anschließend Einführen eines Führungskatheters, der unter Durchleuchtung und Zuhilfenahme eines Koaxialkatheters in der proximalen Hälfte der A. carotis communis platziert wird. Nach erneuter Darstellung der Stenose wurde in der überwiegenden Zahl der Eingriffe primär ein selbstexpandierender Carotid-Wallstent unter Durchleuchtung und Road-Map-Kontrolle mit der Spitze über die Stenose vorgeschoben, so daß der Stent die Stenose auf beiden Seiten deutlich überlappte. Unter erneuter angiographischer Lagekontrolle wird der Stent sukzessive unter fortlaufender Durchleuchtung freigesetzt und das Einführungssystem hiernach vorsichtig zurückgezogen. Bei Verbleiben einer Reststenose wird mit einem Ballondilatationskatheter nachdilatiert. Anschließend Entfernen sämtlicher Kathetersysteme und Anlegen eines Schutzverbandes auf die im Gefäßsystem verbliebene Schleuse.

Nach der Intervention wurden die Patienten mit Schleuse auf die neurologische Intensivstation verlegt, syndrombezogen nachuntersucht und anästhesiologisch für mindestens 24 Stunden überwacht. Die Schleuse wurde nach Normalisierung der Gerinnung gezogen. Am ersten postinterventionellen Tag wurden die Patienten voll mobilisiert. Innerhalb der ersten ein bis zwei Tage wurden ein MRT-Neurokranium mit Diffusionswichtung sowie eine duplexsonographische Untersuchung der behandelten A. carotis angestrebt.

## 2.10 Langzeitverlauf und Patientennachbefragung

Die Evaluierung des Langzeitverlaufs erfolgte anhand eines Selbstausfüllfragebogens. Dieser wurde in Zusammenarbeit mit der neurologischen Abteilung des UKE (ehemaliger Direktor Prof. em. Dr. K. Kunze) und des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE's (ehemaliger Direktor Prof. em. Dr. J. Berger; beteiligte Mitarbeiter: Herr Dr. Förster, Frau Dr. Christiansen, Frau Dohse-Großer) erstellt. Der Fragebogen enthält Teile des SF 36-Fragebogens (Short Form Health Survey)<sup>229</sup>, einem etablierten Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand.

Alle Patienten wurden, soweit eine aktuelle Adresse bzw. eine Telefonnummer vorlagen, zunächst schriftlich und bei ausbleibender Antwort telefonisch kontaktiert.

Anhand des Fragebogens wurden Informationen zum aktuellen Gesundheitszustand, zur Wohnsituation, Berufstätigkeit, zu im Verlauf aufgetretenen erneuten vaskulären Ereignissen sowie der aktuellen medikamentösen Sekundärprävention ermittelt und evaluiert. Funktionelle Beeinträchtigungen wurden nach der modifizierten Rankingskala beurteilt und deren Werte mit denen bei stationärer Entlassung verglichen.

## 2.10.1 Fragebogen

Datum \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

### I Wohnsituation

1. Wie ist Ihre derzeitige Wohnsituation?

Ich wohne allein im eigenen Haushalt

Ich wohne mit Partner/Angehörigen/Mitbewohnern  
in einem Haushalt

Ich wohne in einer Wohn-/Pflegeeinrichtung

Ich bin derzeit aus folgendem Grund in einem  
Krankenhaus: \_\_\_\_\_

Wie war Ihre Wohnsituation vor Ihrer Erkrankung?

Ich wohnte allein im eigenen Haushalt

Ich wohnte mit Partner/Angehörigen/Mitbewohnern in einem Haushalt

Ich wohnte in einer Wohn-/Pflegeeinrichtung

### II Berufstätigkeit

Es folgen nun Aussagen zu Ihrer beruflichen Tätigkeit, von denen Sie die zutreffenden Aussagen ankreuzen.

Ich übe dieselbe berufliche Tätigkeit wie vor meiner Erkrankung aus.

Ich bin in einem anderen Bereich des Betriebs tätig.

Ich führe eine Umschulung durch oder plane dies.

Ich bin beruflich noch nicht wieder tätig, war jedoch vor meiner  
Erkrankung berufstätig.

Ich war weder vor meiner Erkrankung noch jetzt berufstätig.

Ich war bereits **vor meiner Erkrankung** Rentner/Rentnerin.

**Nach meiner Erkrankung** wurde ein Rentenverfahren eingeleitet.

Grund:                    meine Erkrankung       
                              Altersbedingt             
                              Sonstige Erkrankung     
                              Andere Gründe          

**Aktuell** ist ein Rentenverfahren eingeleitet worden bzw. dieses ist beabsichtigt.

Grund:                    meine Erkrankung       
                              Altersbedingt             
                              Sonstige Erkrankung     
                              Andere Gründe

### III Verlauf im Anschluß an die Stent-Einpflanzung

1. Ist seit Ihrer Stent-Einpflanzung eine weitere der unten aufgeführten Erkrankung aufgetreten?

Nein

Ja (Bitte **alles** Zutreffende ankreuzen)

- ein neuer Schlaganfall
- ein Herzinfarkt
- ein Druckgeschwür
- eine Beinvenenthrombose
- Arterielle Verschlusskrankheit
- Sonstige \_\_\_\_\_

2. Nehmen Sie **derzeit** eines oder mehrere der unten aufgeführten Medikamente aufgrund der Stent-Einpflanzung ein?

Nein

Ja (Bitte **alle** Zutreffenden ankreuzen)

- ASS 100 (Aspirin/Acetylsalicylsäure, Godamed)
- ASS 300 (Aspirin/Acetylsalicylsäure, Godamed)
- Tiklyd (Ticlopidin)
- Plavix, Iscover (Clopidogrel)
- Marcumar® (Phenprocoumon)
- Blutdruck-Medikamente:  
\_\_\_\_\_
- Cholesterinsenkende Medikamente  
(z. B. Sortis etc.)  
\_\_\_\_\_

### 3. Selbsteinschätzung

Wie schätzen Sie selbst Ihre derzeitige, durch den Schlaganfall aufgetretene Einschränkung/Behinderung ein? Bitte kreuzen Sie hier **nur ein Kästchen** an:

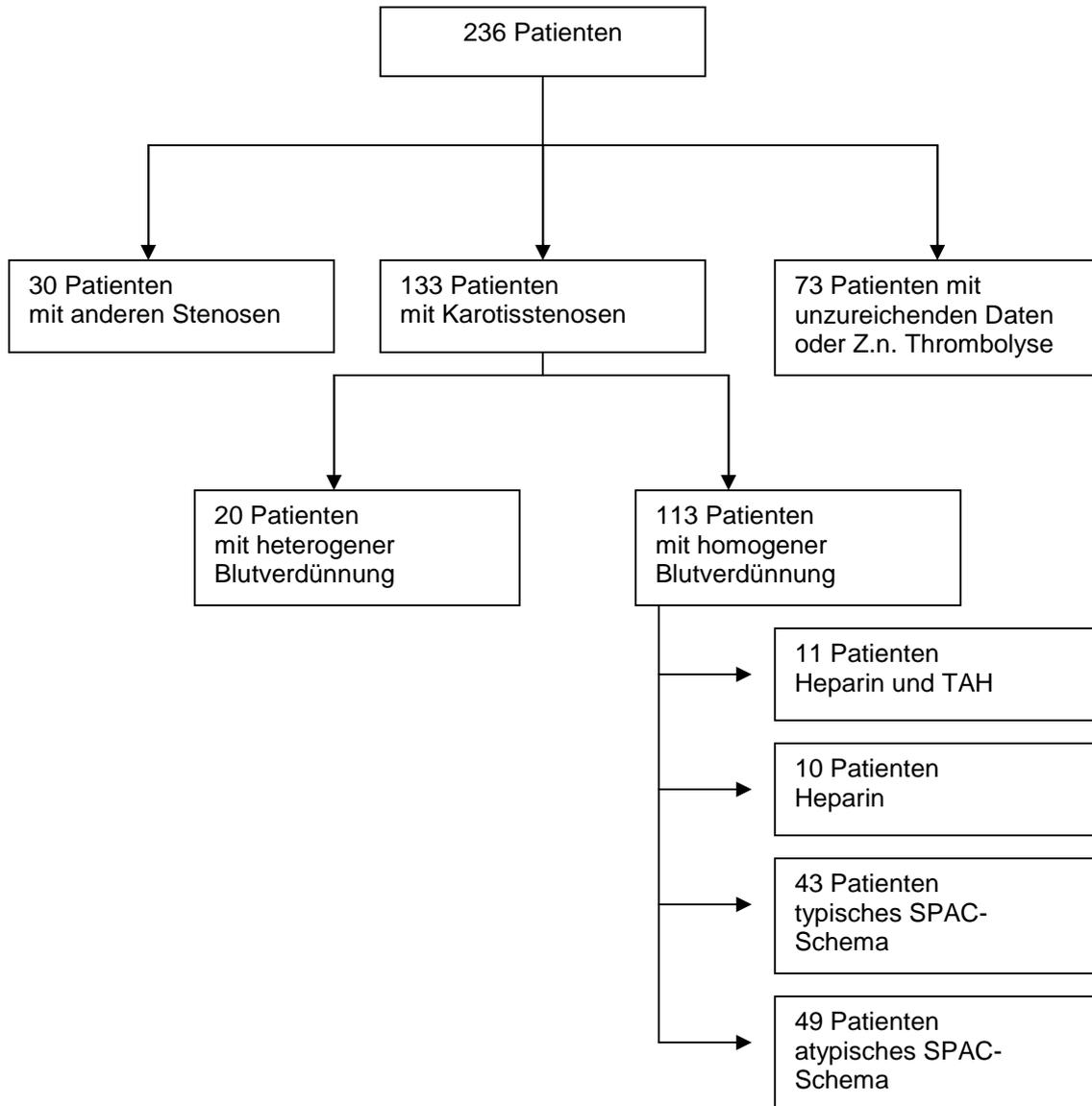
- Ich habe zur Zeit keinerlei Einschränkungen
- Ich habe geringe Einschränkungen, kann jedoch alle täglichen Verrichtungen selbständig ausführen
- Ich kann nicht alle früheren Tätigkeiten verrichten, bin jedoch in meiner Lebensführung unabhängig und benötige dafür keine Hilfe
- Ich benötige geringe Unterstützung, kann jedoch ohne Hilfe gehen
- Gehen ist mir ohne Hilfe nicht möglich, bei der Verrichtung körperlicher Tätigkeiten (Körperpflege, Toilettenbenutzung usw.) benötige ich Hilfe
- Ich benötige ständige Betreuung und liege die meiste Zeit im Bett

### 2.10.2 Duplexsonographische Verlaufsuntersuchung im UKE

In der neurologischen Ambulanz des UKE´s wurden Patienten mit endovaskulär behandelten Karotisstenosen duplexsonografisch nachuntersucht. Ziel war eine Verlaufskontrolle der durchgeführten Intervention und Abklärung von hämodynamisch relevanten Restenosen und Stentdislokationen. Die Befunde der nachuntersuchten Patienten wurden den verfügbaren Akten in der neurologischen Ambulanz entnommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv



**Abbildung 1:** Größe des Patientenkollektivs und Differenzierung nach Patienten mit behandelten Karotisstenosen und homogener Blutverdünnung periinterventionell

Zwischen Juli 1997 und Dezember 2001 wurde im Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg an insgesamt 236 Patienten mit hochgradigen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen von hirnversorgenden Arterien eine endovaskuläre Therapie zur Schlaganfallprävention durchgeführt. Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte elektiv bei ambulant diagnostizierter, hochgradiger Gefäßstenose, im Rahmen einer präoperativen Diagnostik und wegen einer akuten zerebrovaskulären Symptomatik. 73 behandelte Patienten (30,9%) konnten sowohl wegen unzureichender Dokumentation anamnestischer, klinischer oder bildgebender Befunde als auch bei unmittelbar präinterventionell durchgeführter, akuter systemischer oder lokaler Thrombolyse bei der Evaluierung nicht berücksichtigt werden. Von den verbliebenen 163 Patienten wurde in 133 Fällen (81,6%) eine Angioplastie im Karotisstromgebiet durchgeführt. Diese verteilten sich auf 129 proximale Stenosen der Arteria carotis interna (ACI-Stenosen) und drei Stenosen der Arteria carotis communis (ACC-Stenosen). Bei einem Patienten wurde ein akuter ACI-Verschuß bei insuffizienter Kollateralisation über den Circulus Willisii behandelt. Bei 30 Patienten (18,4%) erfolgte eine endovaskuläre Behandlung außerhalb der Arteria carotis. Zwölf Patienten wurden wegen einer hochgradigen Stenose der Arteria vertebralis angioplastiert, vier Patienten aufgrund einer hochgradigen Basilarisstenose. In zwei Fällen lag eine hochgradige Verengung der A. cerebri media vor. In jeweils fünf Fällen wurden hochgradige Stenosen der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus behandelt. Bei zwei Patienten erfolgte eine Desobliteration von Stenosen der Arteria carotis externa. Von den 133 Patienten mit Intervention an der Arteria carotis lag in 20 Fällen eine heterogene Gerinnungshemmung vor. Eine Zuordnung in die vom Verfasser erstellten vier Gruppen mit einer homogenen, periinterventionellen Blutverdünnung war nicht möglich.

Somit umfaßt das evaluierbare Patientenkollektiv insgesamt 113 Patienten mit endovaskulärer Behandlung der Arteria carotis.

## 3.2 Patientencharakteristik

Nachfolgend werden die charakteristischen Patientendaten aufgeführt.

### 3.2.1 Geschlecht, Alter und funktionelle Beeinträchtigung

Von den 113 behandelten Patienten waren 83 Männer (73,5%) und 30 Frauen (26,5%). Das Altersmittel der Patienten betrug  $66,4 \pm 9,37$  Jahre, die Altersspanne lag zwischen 38 und 89 Jahren.

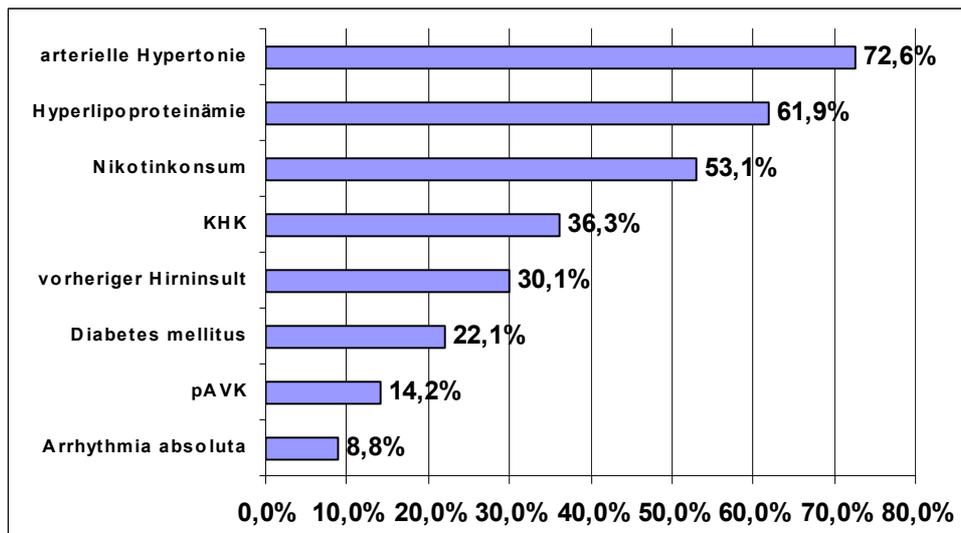
Die präinterventionelle neurologische Symptomatik gemessen am NIHSS lag zwischen 0 und 9, durchschnittlich bei  $1,26 \pm 1,8$ . Mit rund 95% wies die große Mehrheit der Patienten präinterventionell eine milde bis moderate funktionelle Beeinträchtigung (mRS 0 bis 3) auf, mRS im Mittel bei  $0,85 \pm 1,1$ .

<b>SPAC-Kollektiv n = 113</b>	
Geschlecht	m = 83
Alter in Jahren	$66,4 \pm 9,37$
Altersspanne in Jahren	38 bis 89
NIHSS präinterventionell	$1,3 \pm 1,8$ (0 bis 9)
mRS präinterventionell	$0,85 \pm 1,1$

**Tabelle 1:** Geschlecht, Alter und präinterventionelle neurologische und funktionelle Beeinträchtigung

### 3.2.2 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Eine arterielle Hypertonie lag bei 82 Patienten (72,6%) vor. 70 Patienten (61,9%) hatten eine Hyperlipoproteinämie. An einem Diabetes mellitus waren 25 Patienten (22,1%) erkrankt. Nikotinkonsum wurde in der Vergangenheit bzw. aktuell von 60 Patienten (53,1%) betrieben. Eine KHK mit und ohne Herzinfarkt in der Vorgeschichte bestand bei 41 Patienten (36,3%). Bei 16 Patienten (14,2%) war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) diagnostiziert worden. In 34 Fällen (30,1%) ist ein zerebraler Insult als Vorerkrankung bekannt gewesen. Eine Arrhythmia absoluta war bei zehn Patienten (8,8%) dokumentiert worden.



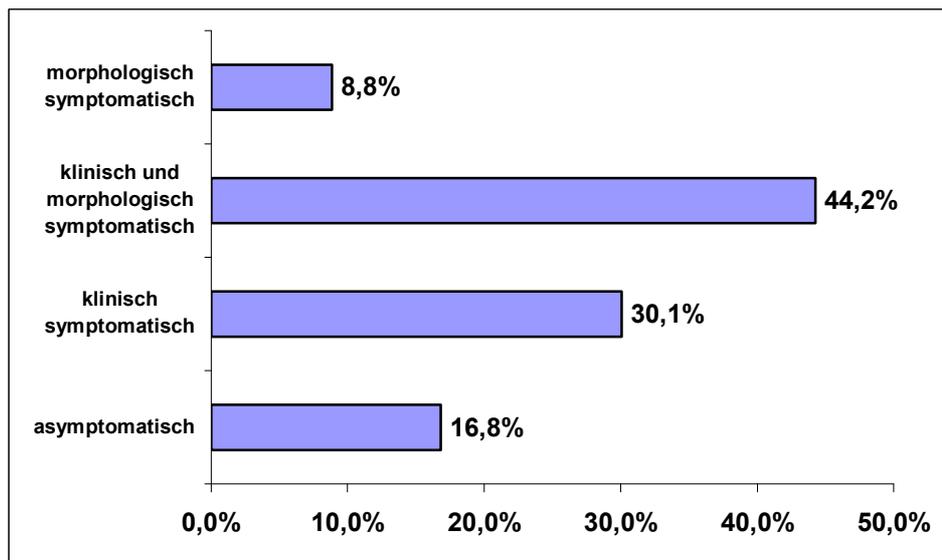
**Abbildung 2:** Prävalenz zerebrovaskulärer Risikofaktoren

### 3.2.3 Präinterventionelle Wohnsituation

Von den 113 behandelten Patienten lebten 20 (17,7%) allein in einem eigenen Haushalt. In 89 Fällen (78,8%) wohnten sie mit einem Partner oder anderen Angehörigen in einem Haushalt zusammen. Zwei Patienten (1,8%) waren in einer Wohn- oder Pflegeeinrichtung untergebracht. Bei weiteren zwei Patienten (1,8%) war die Wohnsituation aufgrund der Aktendokumentation nicht beurteilbar.

### 3.2.4 Symptomatik der behandelten Karotisstenosen

In 19 Fällen (16,8%) war die ACI-Stenose klinisch und morphologisch asymptomatisch. Bei zehn Patienten (8,8%) konnte im MRT-Neurocranium ein ipsilaterales Infarktareal nachgewiesen werden ohne Manifestation einer korrelierenden Symptomatik (stummer Hirninfarkt). In 34 Fällen (30,1%) war die ACI-Stenose nur klinisch symptomatisch ohne morphologisches Korrelat in der Diffusionswichtung. Bei 50 Patienten (44,2%) war die Karotisstenose klinisch und morphologisch symptomatisch gewesen; in 11 Fällen (9,7%) durch eine TIA und in 39 Fällen (34,5%) durch einen zerebralen Infarkt.



**Abbildung 3:** Symptomatik/Asymptomatik der behandelten Karotisstenosen

### 3.2.5 Asymptomatische Begleitstenosen und Gefäßverschlüsse

Neben den endovaskulär behandelten Stenosen der Arteria carotis wurden duplexsonografisch und angiografisch zusätzliche, klinisch und morphologisch asymptomatische Stenosen bzw. Verschlüsse der Arteria carotis als Nebenbefund detektiert.

Bei elf Patienten (9,7%) konnte eine kontralaterale ACI-Stenose  $\geq 70\%$  dargestellt werden. Ein kontralateraler ACI-Verschluß war in 18 Fällen (15,9%) nachweisbar. 30 Patienten (26,5%) hatten eine kontralaterale ACI-Stenose  $\leq 70\%$ . In zwei Fällen (1,8%) konnten intrakranielle Stenosen detektiert werden. Hinzu kamen jeweils einmal asymptomatische Stenosen der Arteria vertebralis (0,9%) und subclavia (0,9%) sowie ein Verschluß einer Arteria vertebralis (0,9%).

Bei 18 Patienten (15,9%) waren die oben beschriebenen asymptomatischen Karotisstenosen bzw. -verschlüsse gepaart mit Stenosen oder Verschlüssen einer Arteria vertebralis.

### 3.3 Art der neuroradiologischen Intervention

110 ACI-Stenosen (97,3%) wurden durch eine stentgestützte perkutane Angioplastie der Arteria carotis (SPAC) versorgt. In drei Fällen (2,7%) wurde eine perkutane Angioplastie der Arteria carotis (PTA) ohne Stentimplantation durchgeführt. Es handelte sich dabei um zwei 67-jährige Männer mit einer hochgradigen ACI-Stenose (Behandlung 1999) und eine 63-jährige Frau mit einer 90%-igen ACC-Stenose (Behandlung 2000). Der Grund für den Verzicht auf eine Stentimplantation war aus den Patientenakten nicht ersichtlich.

### 3.4 Postinterventionelle Bildgebung

<b>Bilddiagnostik</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
MRT-DWI oder Duplexsonographie extrakraniell	110	97,3%
MRT-DWI insgesamt	85	75,2%
Duplexsonographie extrakraniell insgesamt	94	83,2%
nur MRT-DWI	15	13,3%
nur Duplexsonographie extrakraniell	23	20,4%
MRT-DWI + Duplexsonographie extrakraniell	62	54,9%
MRT-DWI + Duplexsonographie extrakraniell + CCT	5	4,4%
MRT-DWI + Duplexsonographie extrakraniell + CCT + DSA	1	0,9%
MRT-DWI + Duplexsonographie extrakraniell + DSA	1	0,9%
MRT-DWI + MRA + CCT	1	0,9%
Duplexsonographie extrakraniell + DSA	1	0,9%
Duplexsonographie extrakraniell + CCT	1	0,9%
keine bzw. keine Angaben verfügbar	3	2,7%

**Tabelle 2:** Postinterventionelle Bildgebung

Postinterventionell wurde bei insgesamt 85 Patienten (75,2%) ein MRT-Neurocranium mit Diffusionswichtung durchgeführt. Eine extrakranielle Duplexsonographie der behandelten Karotisstenose erfolgte in insgesamt 94 Fällen (83,2%). Davon erhielten 69 Patienten (61,1%) eine kombinierte Bildgebung aus diffusionsgewichtetem MRT und extrakranieller Duplexsonographie. An jeweils 15 (13,3%) bzw. 23 Patienten (20,4%) wurde nur ein MRT mit Diffusionswichtung bzw. eine Duplexsonographie durchgeführt. Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, wurde postinterventionell bei einigen Patienten weitere zur Verfügung stehende Bilddiagnostik kombiniert. Ein CCT

wurde bei sieben Patienten (6,2%), eine DSA der supraaortalen Arterien bei drei Patienten (2,7%) durchgeführt. Bei einem Patienten (0,9%) waren Daten zur postinterventionellen Bildgebung nicht verfügbar. Keine zerebrovaskuläre Bilddiagnostik erfolgte bei zwei Patienten (1,8%). In beiden Fällen verlief die Stentangioplastie komplikationslos, Zeitpunkt der Intervention war 1997 bzw. 1998.

### 3.5 Blutverdünnende Medikation bei Entlassung

101 Patienten (89,4%) erhielten nach dem Eingriff ASS 100 mg/d bzw. 300 mg/d als Dauermedikation, bei 83 Patienten (73,5%) wurde zusätzlich Clopidogrel 75 mg/d verabreicht. Bei 16 Patienten (14,2%) wurde statt Clopidogrel Ticlopidin 500 mg/d eingenommen. In acht Fällen (7,1%) wurde ausschließlich Clopidogrel 75 mg/d zur Sekundärprävention eingenommen. Zwei Patienten (1,8%) nahmen Marcumar® als Dauertherapie ein. Gründe hierfür waren eine vorbestehende orale Antikoagulation bei ausgeprägter Atherosklerose mit KHK und pAVK sowie eine Arrhythmia absoluta. Ein Patient (0,9%) nahm wegen zerebraler Blutungskomplikationen keine gerinnungshemmende Medikation ein.

In einem Fall (0,9%) konnte wegen der unzureichenden Aktdokumentation keine Beurteilung hinsichtlich der Sekundärprävention bei stationärer Entlassung erfolgen.

### 3.6 Patientencharakteristik differenziert nach periinterventionellen Blutverdünnungsgruppen

Tabelle 3 zeigt die wesentlichen Patientenmerkmale, deren zerebrovaskuläres Risikoprofil, blutverdünnende Vormedikation sowie das Ausmaß der präinterventionellen neurologischen Symptomatik und der postinterventionellen Bilddiagnostik.

Beim SPAC-Schema wurden die Patientenzahlen der typischen und atypischen Medikation wegen grundsätzlicher Vergleichbarkeit zusammengezählt, so daß ein größeres Kollektiv analysiert werden konnte. Bei den antikoagulierten

Patienten wurde die weitere Differenzierung in zwei Gruppen (mit und ohne zusätzliche TAH) beibehalten, weil durch die zusätzliche antithrombotische Medikation Auswirkungen auf die periinterventionelle Komplikationsrate zu vermuten waren.

	SPAC n = 92		Heparin n = 10		Heparin mit TAH n = 11		Heparin gesamt n = 21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alter in Jahren	66,7 ± 9,3		63,9 ± 12,1		66,4 ± 7,5		65,3 ± 9,8	
Geschlecht männlich	65	70,7%	9	90,0%	9	81,8%	18	85,7%
<b>Risikofaktoren</b>								
Hypertonie	66	71,7%	6	60,0%	10	90,9%	16	76,2%
Hyperlipoproteinämie	60	65,2%	6	60,0%	4	36,4%	10	47,6%
Nikotin	51	55,4%	4	40,0%	5	45,5%	9	42,9%
KHK	28	30,4%	5	50,0%	8	72,7%	13	61,9%
pAVK	12	13,0%	1	10,0%	3	27,3%	4	19,0%
früherer Infarkt	27	29,3%	3	30,0%	4	36,4%	7	33,3%
Arrhythmia absoluta	7	7,6%	0	0,0%	3	27,3%	3	14,3%
Diabetes mellitus	20	21,7%	3	30,0%	2	18,2%	5	23,8%
<b>Karotisstenosen</b>								
symptomatisch	78	84,8%	7	70,0%	9	81,8%	16	76,2%
asymptomatisch	14	15,2%	3	30,0%	2	18,2%	5	23,8%
<b>mRS/NIHSS</b>								
mRS (0 bis 3)	88	95,7%	10	100,0%	9	81,8%	19	90,5%
NIHSS	1,3		1,1		1		1,05	
<b>Bilddiagnostik postinterventionell</b>								
MRT mit DWI	71	77,2%	6	60,0%	8	72,7%	14	66,7%
Duplexsonographie	75	81,5%	8	80,0%	11	100,0%	19	90,5%
<b>Vormedikation</b>								
ASS	22	23,9%	0	0,0%	2	18,2%	2	9,5%
Ticlopidin/Clopidogrel	5	5,4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Marcumar®	3	3,3%	2	20,0%	2	18,2%	4	19,0%
keine	18	19,6%	2	20,0%	1	9,1%	3	14,3%
ohne Angabe	45	48,9%	6	60,0%	6	54,5%	12	57,1%

**Tabelle 3:** Patientencharakteristik, mRS, NIHSS, Bilddiagnostik und Vormedikation differenziert nach periinterventioneller Blutverdünnung

Zusammengefaßt war die Mehrzahl der zerebrovaskulären Risikofaktoren weitgehend gleichmäßig verteilt. In der Gruppe der antikoagulierten Patienten ergab sich aber eine relativ häufigere Prävalenz an KHK und Arrhythmia absoluta. Diese Patienten waren zudem häufiger mit oralen Antikoagulantien vorbehandelt gewesen. Patienten, die periinterventionell mit dem SPAC-Schema behandelt wurden, nahmen hingegen zahlreicher TAH ein.

Das Ausmaß der präinterventionellen funktionellen Beeinträchtigung gemessen am NIHSS und mRS lag in allen Gruppen fast vollständig im Spektrum von asymptomatisch bis moderat. Alle Kollektive wurden postinterventionell zu einem hohen Prozentsatz mittels MRT und Duplexsonographie evaluiert.

### 3.7 Periinterventionelle Komplikationen

Nachfolgend werden die aufgetretenen periinterventionellen Komplikationen (zerebrale Ischämien, extra- und intrakranielle Blutungen, lokale Wandhämatome und Reperfusionssyndrome) aufgeführt und differenziert nach der Art der Blutverdünnung.

### 3.7.1 Patienten mit SPAC - Schema

<b>SPAC-Schema (typisch und atypisch)</b>			
<b>Periinterventionelle Komplikationen</b>			
<b>n = 92, m = 65, w = 27; 66,7 ± 9,3J</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>persistierende Symptomatik bei Entlassung</b>
<b>Infarkte</b>	<b>19</b>	<b>20,7%</b>	<b>6,5%</b>
<b><i>klinisch symptomatisch</i></b>	<b>6</b>	<b>6,5%</b>	<b>6,5%</b>
ipsilateral	2	2,2%	brachiofaziale Hemiparese <b>Patient 1</b> NIHSS 0 → 5, mRS 0 → 3 <b>Patient 2</b> NIHSS 2 → 10, mRS 1 → 4
bihemisphäriell	2	2,2%	<b>Patient 1</b> Krampfanfälle, Hemianopsie, Hemiparese, Neglect (V.a. Vaskulitis) <b>Patient 2</b> Handparese + motorische Dysphasie, NIHSS 1 → 3, mRS 1 → 2
vertebrobasilär	2	2,2%	<b>Patient 1</b> keine spezifische Symptomatik bei schlechtem Allgemeinzustand dokumentiert <b>Patient 2</b> subklinische Hemianopsie, bekannte Hemiparese NIHSS 3 → 4, mRS 1
<b><i>klinisch asymptomatisch</i></b>	<b>13</b>	<b>14,1%</b>	
ipsilateral	7	7,6%	
kontralateral	2	2,2%	
bihemisphäriell	2	2,2%	
vertebrobasilär	2	2,2%	
<b>TIA/Amaurosis fugax</b>			
<b>ipsilateral</b>	<b>3</b>	<b>3,3%</b>	
Amaurosis fugax	1	1,1%	
TIA	2	2,2%	
<b>Blutungen</b>	<b>12</b>	<b>13,0%</b>	<b>2,2%</b>
<b><i>intra</i>zerebral</b>	<b>2</b>	<b>2,2%</b>	<b>1,1%</b>
symptomatisch	1	1,1%	hämorrhagische Transformation mit Ventrikeleinbruch NIHSS 4 → 9, mRS 2 → 5
asymptomatisch	1	1,1%	
<b><i>extra</i>zerebral</b>	<b>10</b>	<b>10,9%</b>	<b>1,1%</b>
Leistenhämatom	4	4,3%	
Aneurysma spurium	1	1,1%	keine Dokumentation
Retinablutung	1	1,1%	Visusminderung
Gastrointestinale Blutung	2	2,2%	keine Dokumentation
Ohrhämatom	1	1,1%	
Hämatom des Oberschenkelstreckers	1	1,1%	
<b>Reperfusionssyndrom</b>	<b>1</b>	<b>1,1%</b>	
<b>Lokale Wandhämatome</b>	<b>14</b>	<b>15,2%</b>	
symptomatisch	2	2,2%	
asymptomatisch	12	13,0%	

**Tabelle 4:** Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit einem SPAC-Schema

### 3.7.1.1 Zerebrale Ischämien

Von den 92 Patienten, die nach dem typischen oder atypischen SPAC-Schema behandelt wurden, manifestierten sich in der diffusionsgewichteten MRT peri- bzw. postprozedural insgesamt 19 (20,7%) frische Infarkte. Sechs (6,5%) davon waren klinisch symptomatisch.

Bei zwei Patienten (2,2%) kam es zu einer TIA. In einem Fall wurde sie bei einem 69-jährigen Mann durch einen passageren, intraprozeduralen ACI-Verschluß für wenige Minuten verursacht. Klinisch manifestierten sich eine Dysarthrie, ipsilaterale Visusminderung und kontralaterale Kribbelparästhesien an der Hand. Diffusionsstörungen ließen sich im MRT nicht darstellen. Eine 77-jährige Patientin bot eine Amaurosis fugax.

Ipsilaterale Infarkte manifestierten sich kernspintomographisch bei neun Patienten (9,8%). In zwei Fällen (2,2%) waren sie klinisch symptomatisch mit einem persistierenden neurologischen Defizit bei stationärer Entlassung. Zum einen entwickelte ein 75-jähriger zuvor asymptomatischer Mann eine brachiofaziale Hemiparese (initial Armplegie), einhergehend mit einem Hemineglect. Zum anderen erlitt ein 74-jähriger Mann mit einer vorherigen TIA bei progredienter ACI-Stenose postprozedural eine leichtgradige brachiofaziale Hemiparese.

Bihemisphärielle Infarzierungen traten viermal (4,4%) auf. In zwei Fällen (2,2%) waren sie symptomatisch. Dabei bot eine 82-jährige Patientin unmittelbar postinterventionell eine Akzentuierung einer vorbestehenden Handparese mit Schreibstörung, ferner manifestierte sich während der endovaskulären Behandlung eine Aphasie mit kompletter Remission. Im zweiten Fall fiel eine 64-jährige Patientin unmittelbar nach der Intervention durch Zephalgien auf. Tage später kam es zu einem Psychosyndrom mit rezidivierenden Krampfanfällen. Im durchgeführten MRT fanden sich bihemisphäral Infarzierungen, u.a. ein Grenzzoneninfarkt. Es wurde bei zusätzlich erhöhten immunologischen Markern der V.a. auf eine zerebrale Vaskulitis gestellt; NIHSS und mRS waren nicht eindeutig feststellbar.

Vertebrobasiläre Infarkte waren viermal (4,4%) nach SPAC der ACI nachweisbar. Zwei Patienten (2,2%) wurden symptomatisch. Ein 74-jähriger Mann erlitt bei schwieriger Sondierung des Truncus brachiocephalicus einen Kleinhirninfrakt. Bei schlechtem Allgemeinzustand waren NIHSS und mRS nicht eindeutig dokumentierbar gewesen. Ein 71-jähriger Patient bekam periprozedural bei elektiver SPAC einer asymptomatischen ACI-Stenose unilaterale Infarkte im Kleinhirn und Posteriorstromgebiet. Ein Mediainfrakt bei kontralateralem ACI-Verschluss war vorbestehend. Neuartig manifestierte sich eine subklinische Hemianopsie.

Kontralaterale Infarkte ließen sich in zwei Fällen (2,2%) detektieren und waren asymptomatisch.

#### 3.7.1.2 Blutungen

Insgesamt manifestierten sich bei 12 Patienten (13,0%) Blutungskomplikationen.

Intrazerebrale Blutungen traten in zwei Fällen (2,2%) auf. Eine davon war symptomatisch und führte zu einem schwerwiegenden persistierenden neurologischen Defizit. Es handelte sich um einen 53-jährigen Patienten, bei dem es drei Tage nach der SPAC einer subtotalen ACI-Stenose unter hochnormalen Blutdruckwerten zunächst zu einer hämorrhagischen Transformation und dann zu einer apoplektiformen Einblutung in das Infarktareal kam mit anschließendem Ventrikeleinbruch und Ausbildung eines Hydrozephalus. Klinisch manifestierte sich eine Fazialisparese und Hemiplegie.

Eine asymptomatische Hirnblutung erfolgte bei einer 78-jährigen Patientin mit Stentangioplastie einer asymptomatischen, subtotalen ACI-Stenose bei zusätzlichem kontralateralem ACI-Verschluss. Postprozedural zeigten sich ipsilateral bei milder arterieller Hypertonie eine ca. 2 cm große temporale Hämorrhagie sowie petechiale Einblutungen; Thrombozytenzahl und die Routine-Gerinnung waren im Normbereich.

Extrazerebrale Blutungskomplikationen stellten sich in zehn Fällen (10,9%) dar. Überwiegend (4,3%) kam es zu asymptomatischen Leistenhämatomen im Bereich der Punktionsstelle für den femoralen Zugang des Katheters.

Ein 69-jähriger Patient erlitt bei erhöhter Enoxaparin-Dosis von 120 mg/d ein symptomatisches und Hb-relevantes Hämatom in der Oberschenkelmuskulatur.

Gastrointestinale Blutungen zeigten sich bei zwei Patienten (2,2%). Bei einem 67-jährigen Mann war sie Hb-relevant und im Rahmen der Abklärung wurde sowohl eine Sigmadivertikulitis als auch ein bisher nicht bekannter Kolon-Tumor diagnostiziert.

Im anderen Fall betraf die Hb-wirksame Blutung einen 74-jährigen Mann, bei dem sich als Blutungsquelle ein Ulcus ventriculi feststellen ließ. Dieser Patient blutete bereits drei Jahre zuvor aus einem perforierten Ulcus ventriculi.

Bei einer 75-jährigen Patientin war die Stentangioplastie mit einer symptomatischen Glaskörper- und Retinablutung assoziiert. Die Folge war eine persistierende, leichtgradige Visusminderung; eine Sehhilfe benötigte die Patienten nicht.

Eine 59-jährige Frau entwickelte ein nicht Hb-wirksames, asymptomatisches großflächiges Ohrhämatom.

Ein asymptomatisches Aneurysma spurium manifestierte sich bei einem 65-jährigen Patienten.

### 3.7.1.3 Reperfusionssyndrome

Ein 76-jähriger Patient entwickelte Stunden nach Stentangioplastie unter hypertensiver Entgleisung ein agitiert-aggressives Psychosyndrom mit Remission am nächsten Tag. Das MRT zeigte keine morphologischen Auffälligkeiten.

#### 3.7.1.4 Lokale Wandhämatome

Lokale Wandhämatome der Arteria carotis waren duplexsonographisch in 14 Fällen (15,2%) nachweisbar. Zwei (2,2%) davon waren passager symptomatisch. Bei einer 53-jährigen Patientin führte eine lokale ACI-Dissektion zu einer hochgradigen, umschriebenen asymptomatischen Stenose mit Remission innerhalb von Wochen. Ein 68-jähriger Mann entwickelte kurzzeitig ein Horner-Syndrom auf dem Boden einer ACI-Dissektion.

### 3.7.2 Patienten mit therapeutischer Heparinisierung

<b>Therapeutische Heparinisierung ohne TAH</b>			
<b>Periinterventionelle Komplikationen</b>			
<b>n = 10, m = 9, w = 1; 63,9 ± 12,1J</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>persistierende Klinik bei Entlassung</b>
<b>Infarkte</b>	<b>2</b>	<b>20,0%</b>	<b>0,0%</b>
klinisch asymptomatisch ipsilateral	1	10,0%	
klinisch symptomatisch bihemisphäral	1	10,0%	
<b>Leistenhämatom</b>	<b>1</b>	<b>10,0%</b>	<b>0,0%</b>

**Tabelle 5:** Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung

#### 3.7.2.1 Zerebrale Ischämien

Insgesamt manifestierten sich zwei (20%) Infarkte, von denen einer ipsilateral lokalisiert und klinisch asymptomatisch war. Der zweite Infarkt ereignete sich periprozedural bei einem 69-jährigen Mann. Klinisch auffällig wurde er durch einen epileptischen Anfall, der in zeitlichem Zusammenhang mit der Ballondilatation stand. Ein fokalneurologisches Defizit lag nicht vor. Im MRT ließen sich bihemisphärielle Infarzierungen nachweisen.

#### 3.7.2.2 Blutungen

Schwerwiegende Blutungskomplikationen manifestierten sich nicht. Es zeigte sich ein klinisch irrelevantes Leistenhämatom an der Punktionsstelle.

### 3.7.3 Patienten mit therapeutischer Heparinisierung und zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

<b>Therapeutische Heparinisierung mit TAH</b>			
<b>Periinterventionelle Komplikationen</b>			
<b>n = 11, m = 9, w = 2; 66,4 ± 7,5J</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>persistierende Symptomatik bei Entlassung</b>
<b>Infarkte</b>	<b>3</b>	<b>27,3%</b>	<b>9,1%</b>
symptomatisch ipsilateral	1	9,1%	Armparese NIHSS 0 → 1, mRS 0 → 1
asymptomatisch ipsilateral	2	18,2%	
<b>Blutungen</b>	<b>4</b>	<b>36,4%</b>	
intrakraniell asymptomatisch	2	18,2%	
Leistenhämatom	1	9,1%	
Psoashämatom	1	9,1%	
<b>Lokales Wandhämatom</b>	<b>2</b>	<b>18,2%</b>	
asymptomatisch	1	9,1%	
symptomatisch	1	9,1%	

**Tabelle 6:** Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung und zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

#### 3.7.3.1 Zerebrale Ischämien

Insgesamt ereigneten sich drei (27,3%) ipsilaterale Infarkte, von denen einer (9,1%) symptomatisch war und zu einem persistierenden neurologischen Defizit führte. Dabei handelte es sich um einen 56-jährigen Mann, der postinterventionell eine leichtgradige Armparese mit konsekutiver Bradydiadochokinese entwickelte. In der Diffusionswichtung wurde ein frischer kortikaler Infarkt nachgewiesen.

#### 3.7.3.2 Blutungen

Blutungskomplikationen traten insgesamt in vier (36,4%) Fällen auf, davon waren zwei (18,2%) intrakraniell lokalisiert und klinisch asymptomatisch. Eine entsprach einer kleinen lokalen Subarachnoidalblutung (SAB) und wurde nach Behandlung einer subtotalen ACI-Stenose bei einem 76-jährigen Hypertoniker detektiert. Im weiteren Verlauf der Frühphase manifestierte sich eine passagere Armparese, deren Genese von den behandelnden Ärzten nicht

im Zusammenhang mit der SAB gesehen wurde. Diffusionsstörungen wurde ebenfalls nicht nachgewiesen.

Im anderen Fall handelte es sich um eine geringgradige hämorrhagische Transformation eines Infarktes bei einem 56-jährigen Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie. Vorausgegangen war eine endovaskuläre Behandlung eines ACI-Verschlusses zu Verbesserung der zerebralen Perfusion bei schlechter Kollateralisierung über den Circulus Willisii.

Extrazerebral trat ein asymptomatisches Leistenhämatom an der Punktionsstelle auf.

Ferner wurde bei einem Patienten ein größeres, Hb-irrelevantes Hämatom des M. psoas diagnostiziert. Klinisch war es vorübergehend symptomatisch durch lokale Schmerzen und Sensibilitätsstörungen. Es manifestierte sich bei der Umstellung von unfraktioniertem Heparin auf eine orale Antikoagulation.

### 3.7.3.3 Lokale Wandhämatome

Es traten zwei (18,2%) lokale Wandhämatome auf. Eines (9,1%) davon war klinisch durch ein passageres Hornersyndrom symptomatisch.

3.7.4 Patienten mit therapeutischer Heparinisierung mit und ohne zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

<b>Therapeutische Heparinisierung mit und ohne TAH</b>			
<b>Periinterventionelle Komplikationen</b>			
<b>n = 21, m = 18, w = 3; 65,3 ± 9,8J</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>persistierende Symptomatik bei Entlassung</b>
<b>Infarkte</b>	<b>5</b>	<b>23,8%</b>	<b>4,8%</b>
klinisch symptomatisch	2	9,5%	
ipsilateral	1	4,8%	Armparese NIHSS 0→1, mRS 0→1
bihemisphäriell	1	4,8%	
klinisch asymptomatisch ipsilateral	3	14,3%	
<b>Blutungen</b>	<b>5</b>	<b>23,8%</b>	
asymptomatisch intrakraniell	2	9,5%	
Leistenhämatom	2	9,5%	
Psoashämatom	1	4,8%	
<b>Lokales Wandhämatom</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>	
asymptomatisch	1	4,8%	
symptomatisch	1	4,8%	

**Tabelle 7:** Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung mit und ohne zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

Tabelle 7 faßt die periinterventionellen Komplikationen bei Stentangioplastien unter therapeutischer Heparinisierung mit und ohne zusätzliche Plättchenhemmung zusammen.

Klinisch symptomatische Infarkte manifestierten sich bei zwei Patienten (9,5%), wovon einer (4,8%) im ipsilateralen Stromgebiet lokalisiert und eine bis zur Entlassung persistierende Armparese zur Folge hatte.

Intra- und extrakranielle Blutungen ereigneten sich insgesamt in rund 24% der Fälle, alle waren jedoch klinisch asymptomatisch.

### 3.8 Risikoprofil des Patientenkollektivs für ein Hyperperfusionssyndrom

113 Patienten	SPAC n = 92		Heparin n = 10		Heparin mit TAH n = 11		Heparin mit/ohne TAH n = 21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ACI-Stenose > 90%	27	29,3%	3	30,0%	5	45,5%	8	38,1%
Hypertonie	66	71,7%	6	60,0%	10	90,9%	16	76,2%
frischer Hirninfarkt ipsilateral	33	35,9%	3	30,0%	3	27,3%	6	28,6%
kontralaterale ACI-Stenose > 70% oder ACI-Verschuß	27	29,3%	2	20,0%	1	9,1%	3	14,3%

**Tabelle 8:** Risikoprofil des Patientenkollektivs für ein Hyperperfusionssyndrom nach endovaskulärer Behandlung

Die Tabelle basiert auf in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für ein Hyperperfusionssyndrom nach Karotisendarteriektomien.

Subtotale ACI-Stenosen größer 90% und eine arterielle Hypertonie stellten sich am häufigsten bei den periinterventionell antikoagulierten und zusätzlich antithrombotisch behandelten Patienten dar. Die Prävalenz frischer ipsilateraler Hirninfarkte war in allen Gruppen ausgeglichen, der Anteil kontralateraler hochgradiger Karotisstenosen überwog bei den antithrombotisch behandelten Patienten.

3.9 Individuelles Risikoprofil für ein Hyperperfusionssyndrom von vier Patienten mit periprozeduraler intrakranieller Blutung

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>
Alter/Geschlecht	53/m	78/w	76/m	56/m
ACI-Stenose ipsilateral	> 90%	> 90%	> 90%	Verschuß
frischer Infarkt ipsilateral	ja	nein	ja	ja
kontralaterale ACI-Stenose/-Verschuß	nein	Verschuß	< 70%	> 70%
Hypertonie	ja	ja	ja	ja
Blutverdünnung	SPAC-Schema	SPAC-Schema	Heparin und TAH	Heparin und TAH

**Tabelle 9:** Individuelles Risikoprofil für ein Hyperperfusionssyndrom von vier Patienten mit periprozeduraler intrakranieller Blutung

Übereinstimmend bei allen Patienten waren eine endovaskulär behandelte, subtotale ACI-Stenose > 90% und die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie. Eine zusätzliche kontralaterale ACI-Stenose unterschiedlichen Schweregrades bzw. ein ACI-Verschuß sowie ein frischer ipsilateraler Hirninfarkt ließen sich mehrheitlich nachweisen. Angaben hinsichtlich des Auftretens einer hypertensiven Entgleisung waren nicht verfügbar.

### 3.10 Zusammenfassung der periinterventionellen Komplikationen bei Karotisstentangioplastien unter verschiedenen Blutverdünnungen

Periinterventionelle Komplikationen bei Karotisstentangioplastien unter verschiedenen Blutverdünnungen								
	SPAC n=92		Heparin n=10		Heparin mit TAH n=11		Heparin mit/ ohne TAH n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Infarkte</b>	<b>19</b>	<b>20,7%</b>	<b>2</b>	<b>20,0%</b>	<b>3</b>	<b>27,3%</b>	<b>5</b>	<b>23,8%</b>
symptomatisch	6	6,5%	1	10,0%	1	9,1%	2	9,5%
<b>TIA</b>	<b>3</b>	<b>3,3%</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Intrazerebrale Blutung</b>	<b>2</b>	<b>2,2%</b>	-	-	<b>2</b>	<b>18,2%</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>
symptomatisch	1	1,1%	-	-	0	0,0%	0	0,0%
<b>Extrazerebrale Blutung</b>	<b>10</b>	<b>10,9%</b>	<b>1</b>	<b>10,0%</b>	<b>2</b>	<b>18,2%</b>	<b>3</b>	<b>14,3%</b>
symptomatisch	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Lokale Wandhämatome</b>	<b>14</b>	<b>15,2%</b>	-	-	<b>2</b>	<b>18,2%</b>	<b>2</b>	<b>9,5%</b>
symptomatisch	2	2,2%	-	-	1	9,1%	1	4,8%
<b>Reperfusionssyndrom</b>	<b>1</b>	<b>1,1%</b>	-	-	-	-	-	-

**Tabelle 10:** Zusammenfassung der periinterventionellen Komplikationen bei Karotisstentangioplastien unter verschiedenen Blutverdünnungen

Tabelle 10 fasst die wichtigsten periinterventionellen Komplikationen der Karotisstentangioplastien unter den verschiedenen Blutverdünnungsstrategien zusammen. Symptomatische Hirninfarkte manifestierten sich seltener unter einer Blutverdünnung nach dem SPAC-Schema. Allerdings traten in dem SPAC-Kollektiv mehr Blutungskomplikationen auf.

### 3.11 Duplexsonographie postinterventionell und im Verlauf in der UKE-Ambulanz

<b>Patienten</b>	<b>38J/m</b>	<b>81/w</b>	<b>61/m</b>	<b>66/m</b>	<b>76/w</b>	<b>75/m</b>
ACI-Stenose > 70%, proximal	Siphon	> 90%	> 90%	ja	ja	ja
periinterventionelle Blutverdünnung	Heparin i.v.	SPAC	SPAC	SPAC	SPAC	SPAC
<b>Duplexsonographie stationär</b>						
ASS 300 + Clopidogrel 75 postprozedural und bei Entlassung	ja, Loading-dose Clopidogrel und Heparin i.v.	ja	ja	ja	ja	ja
Rest-Stenose/Verschuß	Verschuß	70%	50%	> 50%	60%	50%
<b>Duplexsonographie ambulanz/UKE</b>						
Latenz in Monaten	10	2	12	12	-	6
Blutverdünnung	Clopidogrel	ASS	ASS	ASS	-	ASS
Reststenose	Verschuß	60%	< 50%	50%	-	< 50%

**Tabelle 11:** Reststenosen bzw. Gefäßverschuß nach Stentangioplastie hochgradiger Karotisstenosen in der extrakraniellen Duplexsonographie; postprozedural und im Verlauf

Bezogen auf die Anzahl von duplexsonographischen, postinterventionellen Verlaufsuntersuchungen (94 von 113 Patienten = 83,2%), liegt die Rate an postprozeduralen Reststenosen (fünf Patienten) und Stentverschuß (ein Patient) bei 5,3% bzw. 1,1%.

Der Stentverschuß bei einem 38-jährigen Patienten wurde sechs Tage nach endovaskulärer Behandlung einer hochgradigen Stenose im Siphonknie duplexsonographisch detektiert und durch eine DSA bestätigt. Präinterventionell wurde der Patient mit unfraktioniertem Heparin antikoaguliert. Unmittelbar postprozedural erhielt er eine Loading-dose Clopidogrel (3 x 75 mg) und ASS 300 mg/d. Anschließend erfolgte zunächst wieder eine therapeutische Heparinisierung bis zum Einsetzen des Clopidogrel-Effektes, danach Weiterbehandlung mit ASS 300 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d.

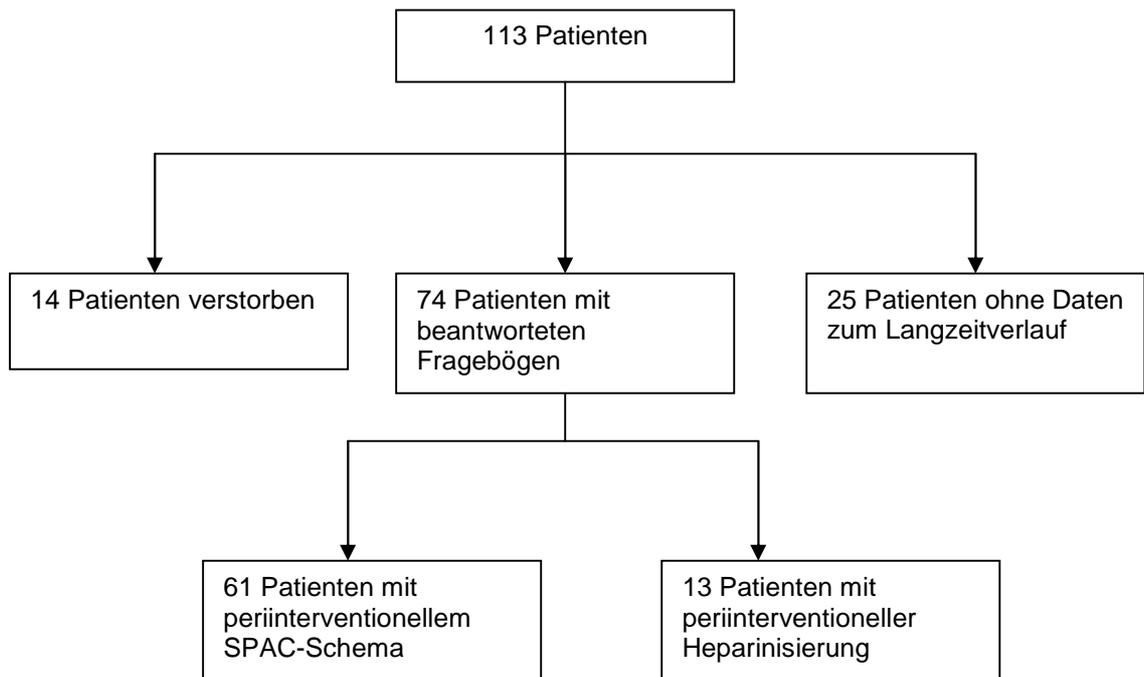
Eine intermittierende Visusstörung wurde bei zeitlichem Zusammenhang als wahrscheinliches klinisches Korrelat bewertet. Bei ausgeprägtem Fumatorium mit täglich 40 Zigaretten über 23 Jahre und aktuellem Nikotinkonsum von täglich zehn Zigaretten wurde ätiologisch von einer atherosklerotischen Stenose ausgegangen. Bei der sonographischen Verlaufskontrolle nach zehn Monaten bestätigte sich der Stentverschluß weiterhin, der Patient war klinisch asymptomatisch. Im Zeitraum zwischen der Verlaufskontrolle und dem Telefoninterview (10 bis 35 Monate nach SPAC) erlitt der Patient einen nicht näher beschriebenen Hirninfarkt.

Bei den anderen Patienten ließen sich unter doppelter TAH duplexsonographisch klinisch asymptomatische und hämodynamisch irrelevante Reststenosen zwischen < 50% und 70% nach Stentangioplastien proximaler ACI-Stenosen nachweisen. Sonographische Verlaufskontrollen durch die UKE-Ambulanz erfolgten bei den einzelnen Patienten zwischen zwei und 12 Monaten. Eine Progredienz bzw. hämodynamische Relevanz der initialen Reststenosen fand sich nicht. Die Mehrheit der Patienten nahm zur dauerhaften Sekundärprävention einen TAH ein, vorwiegend ASS. Von einer Patientin lagen keine Daten zum Langzeitverlauf vor.

### 3.12 Langzeitverlauf

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Langzeitverlauf, basierend auf einem Fragebogen, dargestellt.

#### 3.12.1 Beantwortete Fragebögen



**Abbildung 4:** Anzahl der beantworteten Fragebögen mit Differenzierung nach periinterventioneller Blutverdünnung

Insgesamt waren von 74 der 113 Patienten (65,5%) schriftlich mittels eines Fragebogens oder nach telefonischer Kontaktierung Angaben zum Langzeitverlauf erhältlich.

14 Patienten (12,4%) waren zum Zeitpunkt der Evaluierung verstorben.

In den verbliebenen 25 Fällen (22,1%) ließen sich wegen ausbleibender Antworten bzw. sonstiger Kontaktschwierigkeiten keine Daten zum Langzeitverlauf einholen.

Von den 74 Patienten hatten 61 (82,4%) periinterventionell ein typisches oder atypisches SPAC-Schema erhalten und 13 (17,6%) waren therapeutisch heparinisiert worden mit oder ohne zusätzlicher Applikation von Thrombozytenaggregations-Hemmern.

Die zeitliche Latenz zwischen der endovaskulären Behandlung und der Patientenbefragung lag im Mittel bei  $35 \pm 13,2$  Monaten, Zeitspanne von 14 bis 65 Monaten.

Die Fragebögen waren zum Teil unvollständig ausgefüllt und wurden bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten von Angehörigen bearbeitet.

### 3.12.2 Patientencharakteristik

Die nachfolgende Tabelle stellt die wesentlichen Patientenmerkmale dar.

	SPAC n = 61		Heparin n = 13		alle Patienten n = 74	
	n	%	n	%	n	%
Alter in Jahren	66,7 ± 9,3		65,3 ± 9,8		65,9 ± 9,6	
Geschlecht männlich	45	73,8%	11	84,6%	56	75,7%
<b>vaskuläre Risikofaktoren</b>						
Hypertonie	42	68,9%	9	69,2%	51	68,9%
HLP	43	70,5%	8	61,5%	51	68,9%
Nikotin (aktuell oder früher)	33	54,1%	5	38,5%	38	51,4%
KHK	19	31,1%	9	69,2%	28	37,8%
pAVK	9	14,8%	2	15,4%	11	14,9%
früherer Infarkt	18	29,5%	4	30,8%	22	29,7%
Arrhythmia absoluta	5	8,2%	2	15,4%	7	9,5%
Diabetes mellitus	16	26,2%	3	23,1%	19	25,7%
Karotisstenosen						
symptomatisch	45	73,8%	8	61,5%	53	71,6%
asymptomatisch	16	26,2%	5	38,5%	21	28,4%
<b>neues vaskuläres Ereignis</b>						
Hirnfarkt	1	1,6%	2	15,4%	3	4,1%
TIA	1	1,6%	0	0,0%	1	1,4%
Myocardinfarkt	0	0,0%	5	38,5%	5	6,8%
pAVK	3	4,9%	1	7,7%	4	5,4%
Beinvenenthrombose	1	1,6%	1	7,7%	2	2,7%
Lungenembolie	1	1,6%	0	0,0%	1	1,4%
<b>Wohn-/Pflegeeinrichtung</b>						
allein in eigenem Haushalt	11	18,0%	0	0,0%	11	14,9%
mit Partner/Angehörigen in einem Haushalt	46	75,4%	13	100,0%	59	79,7%
Wohn-/Pflegeeinrichtung	1	1,6%	0	0,0%	1	1,4%
<b>mRS (Selbsteinschätzung)</b>						
mRS 0 bis 3	53	86,9%	12	92,3%	65	87,8%
mRS 4	5	8,2%	1	7,7%	6	8,1%
<b>Berufstätigkeit</b>						
berufstätig	9	14,8%	1	7,7%	10	14,5%
nicht berufstätig/berentet	51	83,6%	12	92,3%	63	85,1%
<b>Sekundärprävention</b>						
ASS	38	62,3%	7	53,8%	45	60,8%
Clopidogrel/Ticlopidin	13	21,3%	2	15,4%	15	20,3%
ASS + Ticlopidin/Clopidogrel	4	6,6%	1	7,7%	5	6,8%
Marcumar®	4	6,6%	2	15,4%	6	8,1%
keine	3	4,9%	1	7,7%	4	5,4%
ohne Angaben	3	4,9%	0	0,0%	3	4,1%
<b>Duplexsonographie UKE</b>	24	39,3%	6	46,2%	30	40,5%

**Tabelle 12:** Risikoprofil und Langzeitverlauf kontaktierbarer Patienten (74 von 113 = 65,5% [14 Pat. verstorben]); insgesamt und differenziert nach periinterventioneller Blutverdünnung; Mittelwert  $35,0 \pm 13,2$  Monate

Beim zerebrovaskulären Risikoprofil war die Prävalenz der KHK und Arrhythmia absoluta in der Heparin-Gruppe höher als in der SPAC-Gruppe. Umgekehrt waren ein Fumatorium und der Anteil symptomatischer Karotisstenosen in der SPAC-Gruppe relativ häufiger.

Neue vaskuläre Ereignisse manifestierten sich im Verlauf bei insgesamt 16 Patienten (21,6%). Mehrheitlich traten Myokardinfarkte und eine pAVK auf, gefolgt von Hirninfarkten. Auffällig ist diesbezüglich die Diskrepanz zwischen beiden Patientengruppen zu Ungunsten des Heparinkollektivs (9,5% gegenüber (69,2%), allerdings bei sehr kleinen Fallzahlen.

Nahezu alle Befragten (94,6%) wohnten außerhalb einer Pflege- oder Wohneinrichtung entweder alleine oder mit einem Lebenspartner bzw. Angehörigen zusammen. Rund 85% der Patienten standen nicht mehr im Berufsleben und waren zum Großteil berentet.

Nach Selbsteinschätzung bestand eine milde bis moderate funktionelle Beeinträchtigung (mRS 0 bis 3) unterschiedlicher Ätiologie bei rund 88%. Bei der ambulanten Sekundärprävention überwog mit rund 81% die tägliche Einnahme eines Thrombozytenaggregations-Hemmers, überwiegend von ASS allein (60,8%). Die Einnahme einer dualen Medikation aus ASS und einem Thienopyridien-Derivat wurde von fünf Patienten (6,8%) angegeben.

Marcumar® wurde häufiger in der Heparin-Gruppe eingenommen.

Rund 35% der Befragten ließen die behandelte Karotisstenose in der UKE-Ambulanz neurosonographisch nachuntersuchen.

### 3.12.3 Patienten mit funktioneller Verschlechterung

Patient	mRS post.	mRS Fragebogen	Latenz in Monaten	vaskuläres Ereignis
58J, m	0	2	56	Myokardinfarkt
60J, m	2	4	64	Beinvenenthrombose
68J, m	0	1	64	Myokardinfarkt/pAVK
77J, m	0	3	52	nein
68J, w	0	1	29	nein
56J, m	1	3	24	Myokardinfarkt
67J, m	0	1	22	Myokard- und Hirninfarkt
69J, m	0	1	21	Hirninfarkt
61J, m	0	1	54	nein
49J, w	0	2	50	nein
59J, m	0	1	49	Hirninfarkt
75J, w	1	2	48	Beinvenenthrombose
67J, m	1	4	46	Lungenembolie
54J, m	1	2	44	nein
74J, m	2	3	44	nein
67J, m	1	3	43	nein

**Tabelle 13:** Patienten mit Zunahme der funktionellen Beeinträchtigung im Langzeitverlauf

In Tabelle 13 sind die Patienten zusammengefaßt, die sich zwischen dem stationären Aufenthalt und der Nachbefragung funktionell anhand der mRS verschlechtert haben.

Insgesamt haben 16 von 74 Patienten (21,6%) im Langzeitverlauf höhere mRS-Werte angegeben als bei stationärer Entlassung. Davon traten bei neun Patienten (12,2%) zwischenzeitlich neue vaskuläre Ereignisse auf, vorwiegend Myokardinfarkte (5,4%) und Hirninfarkte (4,1%).

### 3.12.4 Ambulante Duplexsonographie im UKE

In der neurologischen UKE-Ambulanz ließen sich von den 113 Patienten 44 (38,9%) duplexsonographisch extrakraniell nachuntersuchen. Die zeitliche Latenz zwischen der Stentangioplastie und der Nachuntersuchung betrug im Mittel  $12,3 \pm 10,7$  Monate.

Bei 40 Patienten (90,9%) hat sich keine Restenose entwickelt, der Stent war in situ gelegen. Bei vier Patienten (9,1%) ließen sich hämodynamisch irrelevante

Restenosen detektieren, zwei waren mittelgradig mit 50% und 60%. Alle Patienten erhielten periinterventionell ein SPAC-Schema zur Blutverdünnung und postprozedural sowie bei stationärer Entlassung ASS 300 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen drei Patienten einen TAH ein, ein Patient wurde zwischenzeitlich bei ausgeprägter Atherosklerose (pAVK, KHK) antikoaguliert.

<b>Patienten</b>	<b>56/m</b>	<b>70/m</b>	<b>59/m</b>	<b>66/w</b>
behandelte ACI-Stenose > 70%, proximal	ja	ja	ja	ja
periinterventionelle Blutverdünnung	SPAC	SPAC	SPAC	SPAC
Reststenose bei stationärer Behandlung	nein	nein	nein	nein
ASS 300 + Clopidogrel 75 postprozedural und bei Entlassung	ja	ja	ja	ja
<b>Duplexsonographie ambulant/UKE</b>				
Monate nach SPAC	16	7	21	6
Blutverdünnung	Marcumar®	ASS	ASS	Clopidogrel
Restenosen	50%	< 50%	60%	< 50%

**Tabelle 14:** Restenosen bei ambulanter Duplexsonographie im UKE

## 4. Diskussion

Die stentgestützte perkutane Angioplastie hochgradiger extrakranieller Karotisstenosen ist mittlerweile zwar ein verbreitetes, aber weiterhin wissenschaftlich nicht ausreichend evaluiertes Verfahren. In großen internationalen Studien<sup>230, 231, 232</sup> werden für die Karotis-TEA von hochgradigen asymptomatischen und symptomatischen Karotisstenosen eine kumulative Häufigkeit von periinterventionellen Schlaganfällen und Todesfällen von 2,3% bzw. von 5,8% bis 7,5% angegeben. Basierend auf monozentrischen Fallserien, internationalen retrospektiven Stentregistern<sup>233</sup> und prospektiv-randomisierten Multizenterstudien<sup>234, 235</sup> liegen die Werte für die endovaskuläre Behandlung ohne und mit zerebralen Protektionssystemen in ähnlicher Größenordnung. In Kenntnis dieser Komplikationsraten und unter Berücksichtigung der zunehmenden Erfahrung in der Stentangioplastie extrakranieller Karotisstenosen ist die endovaskuläre Behandlung als Alternative zur etablierten Thrombendarteriektomie in Betracht zu ziehen. Die bisher abgeschlossenen randomisierten Vergleichsstudien waren methodisch nicht einwandfrei, so daß die Ergebnisse von laufenden prospektiv-randomisierten Multizenterstudien<sup>236, 237, 238, 239</sup> zur Frage der Äquivalenz von Stentangioplastie gegenüber Karotis-TEA abzuwarten sind. Die Rekrutierung von Patienten für diese Studien gestaltet sich aber schwierig. Ein Grund scheint u. a. die Etablierung von nicht-randomisierten Stentregistern zu sein. Zudem ist zu vermuten, daß geeignete Patienten in Kenntnis des weniger invasiven Katheterverfahrens eine Randomisierung ablehnen. Kontrovers ist der Einsatz von Embolieprotektionssystemen in diesen Studie zu sehen. Obwohl bisher keine systematische Vergleichsstudie zwischen Stentangioplastien mit und ohne zerebrale Protektion existiert, wurde deren Verwendung z.T. empfohlen, beispielsweise in der englischen ICSS-Studie.

In der EVA-3S-Studie wurde 2003 aufgrund einer dreifach höheren Rate an Schlaganfällen innerhalb von 30 Tagen an insgesamt 80 randomisierten Patienten die Stentangioplastie ohne zerebrale Protektion gestoppt.

Neben der Weiterentwicklung von Katheter- und Stentsystemen und der Erfahrung des Interventionalisten ist die medikamentöse Begleitbehandlung von

immenser Bedeutung für ein gutes Behandlungsergebnis und damit für eine langfristige Prävention vor erneuten Schlaganfällen.

Aus dieser retrospektiven Untersuchung resultiert eine ausreichende Effektivität und Sicherheit einer präinterventionell begonnenen, dualen antithrombotischen Medikation hinsichtlich periinterventioneller zerebrovaskulärer Komplikationen bei Stentangioplastien der A. carotis.

Unter Berücksichtigung der in den meisten Studien vorgenommenen Unterscheidung zwischen großen Schlaganfällen (major stroke/Definition: Neues neurologisches Defizit, das länger als sieben Tage persistiert oder Anstieg des NIHSS um mehr als drei Punkte) und kleinen Schlaganfällen (minor stroke/Definition: Neues neurologisches Defizit länger als 24 Stunden mit Remission innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg des NIHSS um maximal drei Punkte) fand sich in dieser Untersuchung eine Inzidenz an major strokes periinterventionell von 4,3% und an minor strokes von 2,2% bzw. 5,5% unter Einbezug von TIA und Amaurosis fugax.

Eine optimale blutverdünnende Medikation während einer Stentangioplastie muß mehrere Anforderungen erfüllen. Sie sollte einerseits periinterventionell zur Verhinderung von Thrombembolien, Stentthrombosen und Rezidivstenosen entscheidend beitragen. Andererseits ist eine möglichst niedrige Rate an intra- und extrakraniellen Blutungskomplikationen zu fordern. Zur Beurteilung der Effektivität der medikamentösen Begleitbehandlung sind thrombembolische Infarkte im ipsilateralen Stromgebiet aussagekräftig. Periprozedurale Infarkte in anderen Gefäßterritorien sind Ausdruck einer zentralen Embolie durch Kathetermanipulation am Aortenbogen<sup>240</sup>. Nach diesem Kriterium reduziert sich in unserer Untersuchung die Inzidenz für major strokes auf 2,2% und für minor strokes bzw. TIA und Amaurosis fugax auf 3,3%.

#### 4.1 Periinterventionelle zerebrale Ischämien

In CAVATAS<sup>241</sup>, der ersten prospektiv-randomisierten Multizenter-Vergleichsstudie von endovaskulärer und operativer Behandlung fast ausschließlich symptomatischer Karotisstenosen, wurden zwischen 1992 und 1997 insgesamt 504 Patienten randomisiert. Aus dieser 2001 publizierten

Studie resultierte keine signifikante Differenz zwischen beiden Behandlungsverfahren hinsichtlich der kombinierten Rate an Tod oder jedem Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen. Allerdings lag die Ereignisrate im interventionellen als auch chirurgischen Behandlungsarm mit 10% bzw. 9,9% sehr hoch. Auch im Langzeitverlauf über drei Jahre zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von ipsilateralen Schlaganfällen. Im Angioplastie-Arm traten innerhalb der ersten 30 Tage drei tödlich verlaufende intrazerebrale Blutungen auf. Bis auf einen Fall waren alle Hirninfarkte ipsilateral zur behandelten Karotisstenose lokalisiert (8,4%), mehrheitlich (6,4%) manifestierten sich die Infarkte am Behandlungstag bzw. unmittelbar nach der Stentangioplastie.

In CAVATAS wurden zur Evaluierung postinterventionelle Hirninfarkte mit einer Symptombdauer kürzer als sieben Tage sowie transitorische ischämische Attacken nicht gewertet. Rund 8% der endoluminal behandelten Patienten erlitten innerhalb der ersten 30 Tage einen zerebralen Infarkt mit dauerhaften und z.T. behindernden neurologischen Defiziten länger als sieben Tage.

Trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit der Daten ist die periprozedurale Inzidenzrate an zerebralen Ischämien im SPAC-Kollektiv unserer Untersuchung niedriger als in der Multizenter-Studie. Es können mehrere Gründe zur Erklärung dieser Differenz angeführt werden. In der CAVATAS-Studie wurde die Mehrheit der Patienten erstens ohne Stentimplantation und zweitens unter Kombination von therapeutischer Heparinisierung und ASS angioplastiert. Ballonangioplastien sind mit einem höheren Risiko für distale Embolien und zerebral-ischämische Komplikationen assoziiert als Stentangioplastien<sup>242</sup>. Eine periprozedurale Blutverdünnung mit therapeutischer Heparinisierung und ASS ist bei Stentimplantationen, basierend auf Ergebnissen von prospektiv-randomisierten kardiologischen Multizenterstudien<sup>243, 244, 245</sup> ineffektiv. Es zeigte sich die Überlegenheit einer kombinierten antithrombotischen Medikation aus ASS und einem ADP-Antagonisten, Ticlopidin bzw. Clopidogrel, im Vergleich zu ASS allein und in Kombination mit Antikoagulantien zur Vermeidung kardialer Ischämien und Stentthrombosen. Darüber hinaus ist der Anteil an symptomatischen hochgradigen Karotisstenosen in der CAVATAS-Studie größer als in unserer Untersuchung (96% versus ~ 83%). Symptomatische

Karotisstenosen besitzen ein höheres periinterventionelles Schlaganfallrisiko als asymptomatische Stenosen.

Die industriefinanzierte, 2002 veröffentlichte, systematische US-amerikanische SAPHIRE-Studie<sup>246</sup> verglich an insgesamt 334 randomisierten Patienten mit einem hohen Risiko für eine TEA (u.a. schwere kardiopulmonale Erkrankung, kontralateraler Karotisverschuß, Alter > 80 Jahre, Restenose nach TEA, Strahlentherapie des Halses) die Karotisstentangioplastie mit distaler Embolieprotektion (Filtersystem) mit der Karotis-TEA. Studienhypothese war die Nicht-Unterlegenheit der emboliegeschützten Stentangioplastie. Der primäre kombinierte Studienendpunkt (Schlaganfall, Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen oder Tod aus neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall zwischen 31 Tagen und einem Jahr) wurde nach Stentimplantation mit 12,2% gegenüber 20,1% (p= 0,05) seltener erreicht. Ein wesentlicher Grund für diesen Unterschied war die geringere Anzahl an Myokardinfarkten in der Stentgruppe, aber auch Schlaganfälle und Todesfälle traten tendenziell seltener in dieser Gruppe auf. Hirninfarkte hatten periprozedural innerhalb von 30 Tagen eine Inzidenzrate von 3,6%, in 0,6% der Fälle trat ein ipsilateraler major stroke auf. Aus der SAPHIRE-Studie resultierte keine statistisch signifikante Überlegenheit der Stentangioplastie in der Prävention von Schlaganfällen. In dieser Studie wurden Hochrisikopatienten für eine TEA zur Randomisierung ausgewählt, von denen nicht anzunehmen war, daß sie das vorherrschende Risikoprofil von interventionspflichtigen Patienten im klinischen Routineablauf widerspiegeln. Insofern ist eine Übertragung der Ergebnisse auf Patienten ohne hohes Operationsrisiko nicht zulässig.

Des weiteren ist kritisch anzumerken, daß in dieser Vergleichsstudie der Anteil an symptomatischen Karotisstenosen mit rund 30% gering ausfiel und auch mittelgradige Stenosen (50%) mit einschloß.

In unserer Untersuchung hatten alle Patienten hochgradige ( $\geq 70\%$ ) und zu 83% symptomatische Stenosen der Arteria carotis interna, die grundsätzlich ein höheres Stent-induziertes Infarktrisiko besitzen als mittelgradige und asymptomatische Stenosen.

In einer Zusammenstellung von Komplikationsraten bei Stentangioplastien an über 12.000 Patienten in einem weltweiten retrospektiven Register, umfassend den Zeitraum von 1997 bis 2002, analysierten Wholey et al.<sup>247</sup> Inzidenzraten innerhalb der ersten 30 Behandlungstage für minor bzw. major stroke von 2,14% bzw. 1,2%; die kombinierte Rate an Schlaganfall und Prozedur-assoziiertem Tod betrug rund 4%. Der Anteil an symptomatischen Karotisstenosen lag in diesem Stentregister mit durchschnittlich rund 53% (26% bis 100%) zwar höher als in der SAPHIRE-Studie, aber insgesamt noch zu niedrig, um zuverlässige Ergebnisse für diese Hochrisikopatienten zu erhalten. Wie zu erwarten, war die kombinierte Rate an Schlaganfällen und interventionsbedingtem Tod bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen höher als im asymptomatischen Patientenkollektiv (4,94% versus 2,95%). Durch den Einsatz von distalen Embolieprotektionssystemen wurde überwiegend von einer zusätzlichen Reduktion der zerebrovaskulären Komplikationsrate berichtet. Die Resultate dieses weltweiten Karotisstentregisters sind allerdings eingeschränkt durch den nicht-systematischen Charakter der Untersuchung. Es wurden Daten aus z.T. nicht veröffentlichten und nicht weiter begutachteten, vorwiegend beobachtenden und retrospektiven Studien zusammengestellt. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht randomisiert, und der Anteil an Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose war wie bereits erwähnt hoch. Zudem wurden nach NASCET-Kriterien nicht nur hochgradige (Stenosegrad  $\geq 70\%$ ), sondern auch mittelgradige (Stenosegrad 50%-69%) Karotisstenosen behandelt. In unserer Untersuchung wurden ausschließlich hoch- und höchstgradige Stenosen  $\geq 70\%$  mit einem Stent versorgt.

Im Karotisstentregister wie auch in anderen, nicht-randomisierten Monozentrierstudien war das postinterventionelle Prozedere bezüglich klinischer und bilddiagnostischer Verlaufsuntersuchungen nicht standardisiert. Rund 77% der Patienten unseres SPAC-Kollektivs wurden unmittelbar nach der Stentangioplastie und im weiteren Verlauf syndrombezogen durch einen erfahrenen Neurologen untersucht und erhielt innerhalb von 48 Stunden, unabhängig von klinischen Auffälligkeiten, ein diffusionsgewichtetes MRT des Neurocraniums.

Es ist wahrscheinlich, daß Patienten im weltweiten Stentregister nicht einheitlich von einem erfahrenen Neurologen postinterventionell untersucht wurden. Ferner erfolgte in den teilnehmenden Kliniken wie beispielsweise von Yadav et al.<sup>248</sup> nur im Falle einer klinisch-neurologischen Verschlechterung nach der Stentangioplastie eine zerebrale Bildgebung, entweder CCT oder MRT. In einer monozentrischen Fallserie von Henry et al.<sup>249</sup> wurden alle 290 stentangioplastierten Patienten am ersten postinterventionellen Tag bildgebend mit einem CCT, aber nicht mit einem sensitiveren zerebralen MRT nachuntersucht. In diesem Kontext sind auch die prospektiv-randomisierten Multizenterstudien CAVATAS und SAPPHIRE zu erwähnen. In CAVATAS bekamen postinterventionell neurologisch auffällige Patienten lediglich ein CCT. In der SAPPHIRE-Studie wurde postprozedural eine zerebrale Bilddiagnostik erst durchgeführt, wenn ein neuartiges neurologisches Defizit länger als 48 Stunden andauerte.

Die Detektion asymptomatischer, Prozedur-assoziiertes, frischer zerebraler Ischämien mittels CCT ist sehr zweifelhaft. Insofern ist es in solchen Studien wahrscheinlich, daß die Rate an stummen Infarkten höher ist.

In unserer Studie wurden rund 14% asymptomatische zerebrale Ischämien postprozedural mittels diffusionsgewichtetem MRT nachgewiesen, davon mit 7,6% mehrheitlich im ipsilateralen Stromgebiet.

In einer Studie von Jaeger et al.<sup>250</sup> wurden nach Stentangioplastien hochgradiger symptomatischer und asymptomatischer Karotisstenosen ohne zerebrale Protektion und unter doppelter Antithrombose mit ASS und Clopidogrel in 29% der Fälle postinterventionell neue ipsilaterale Diffusionsstörungen beschrieben, die bis auf einen Fall klinisch asymptomatisch waren.

Klinisch asymptomatische, frische zerebrale Läsionen lassen sich bereits nach diagnostischen Angiographien im diffusionsgewichteten MRT detektieren<sup>251, 252</sup>.

Patienten mit vaskulären Risikofaktoren, dazu lassen sich alle Patienten mit atherosklerotischen Karotisstenosen zuordnen, hatten mit 44% eine höhere Rate an neuen Läsionen als Patienten ohne Risikofaktoren mit 13%.

Diese Untersuchungen weisen auf den wertvollen Einsatz von postinterventionellen diffusionsgewichteten MRT-Kontrollen nach Stentangioplastien zur Beurteilung der Effektivität verschiedener

periinterventioneller Behandlungsstrategien und deren blutverdünnender Begleittherapie hin. Die symptomatischen, aber auch asymptomatischen ipsilateralen Hirninfarzierungen zeigen auf, daß weitere Anstrengungen zur Optimierung von Stentangioplastien und insbesondere der periinterventionellen Blutverdünnung notwendig sind.

Bei der Durchführung und Beurteilung von zerebralen Kernspintomographien mit Diffusionswichtung ist zu betonen, daß die Technik der Diffusionsmessung (Feldstärke, Schichtdicke, Schichtabstand, isotrope und anisotrope Meßsequenz, Stärke der Diffusionsgradienten und Auswertungsmodus) nicht standardisiert ist und zu unterschiedlichen Untersuchungsbefunden führen kann.

#### 4.2 Stentgestützte Angioplastie der Arteria carotis mit Protektionssystem

Die endoluminale Behandlung der Arteria carotis wird in den letzten Jahren zunehmend unter Verwendung von zerebralen Protektionssystemen durchgeführt, unter der Vorstellung einer effektiveren Vermeidung einer distalen Embolisation von Plaquematerial während und nach einer Stentimplantation. Aus Daten kleinerer, prospektiver und nicht-randomisierter Monozenterstudien sowie deren Metaanalysen<sup>253, 254</sup> ging zwar überwiegend ein z.T. sogar signifikanter Vorteil zugunsten der emboliegeschützten Karotisprozedur hervor. Allerdings basieren diese Resultate auf methodisch ungeeigneten Untersuchungen und rechtfertigen derzeit nicht den obligaten Einsatz von Protektionssystemen im Rahmen der Karotisangioplastie. Wholey et al.<sup>255</sup> berichten zudem, daß in acht von 29 teilnehmenden Zentren des weltweiten Stentregisters unter zerebraler Protektion höhere Komplikationsraten aufgetreten sind als ohne Embolieschutz.

Ein Vergleich der Komplikationsraten von emboliegeschützten Stentangioplastien gegenüber früheren Stentangioplastien ohne Embolieschutz ist problematisch. Es ist anzunehmen, daß allein durch die permanente Weiterentwicklung von Katheter- und Stentsystemen und durch die Lernkurve der Interventionalisten die Rate an thrombembolischen Ereignissen gesenkt wurde. Zur Klärung der Sicherheit und Effektivität von zerebralen Schutzsystemen ist eine randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudie von

Karotisstentangioplastien mit und ohne Embolieschutz erforderlich, die bisher noch nicht existiert.

Stentangioplastien in unserem Kollektiv wurden aus pathophysiologischen Überlegungen und nicht überzeugender Nutzen-/Risikoabwägung ohne zerebrale Embolieprotektionssysteme durchgeführt. Häufig eingesetzte distale Schutzsysteme wie Ballonokklusion und Blutfilter bergen durch initiale Vordilatation und Passieren der Karotisstenose mit einem Führungsdraht bereits vor Inflation des Ballons bzw. Platzierung des Filters die Gefahr für eine zusätzliche thrombembolieträchtige Gefäßwandverletzung und Dislokation von embolischem Material<sup>256</sup>.

Durch Ballonokklusion mit Gefäßverschußzeiten von mehreren Minuten können neben Spasmen und Dissektionen kritische zerebrale Perfusionsbedingungen induziert werden, insbesondere bei Patienten ohne hinreichende Kollateralversorgung über den Circulus Willisii. Schwachpunkte beim Filtersystem sind u.a. eine unsichere Adaptation an die Gefäßwand, Flußstillstand bei Verstopfen des Filters und Spasmen. Nach Auswertung der Daten des weltweiten Stentregisters<sup>257</sup> dauerte die Stentangioplastie mit distalem Embolieschutz durchschnittlich zwölf Minuten länger als ohne Protektion. Es ist wahrscheinlich, daß die längere Katheterverweildauer in der Arteria carotis mit einem potentiell höheren thrombembolischen Risiko einhergeht.

Bei der proximalen Embolieprotektion werden durch ein Doppelballonsystem sowohl die ipsilaterale Arteria carotis communis wie auch die Arteria carotis externa vor der Behandlung der Karotisstenose passager verschlossen. Daraus resultiert ein Sistieren des anterograden Flusses in der Arteria carotis interna bis hin zu einer Flußumkehr zum Schutz vor Thrombembolien während der kritischen Phase der Stentimplantation. Während der Flußumkehr besteht auch bei der proximalen Ballonokklusion die Gefahr für eine kritische Minderperfusion des Gehirns, die je nach Kompensationsfähigkeit schwerwiegende Folgen haben kann. Zudem sind Kontrollangiographien während der Intervention erschwert oder unmöglich.

#### 4.3 Periinterventionelle intra- und extrakranielle Blutungen

Periprozedurale Blutungskomplikationen manifestierten sich insgesamt häufiger in der Heparin- als in der SPAC-Gruppe (23,8% versus 13,0%). Die erhöhte Blutungsrate innerhalb des Heparinkollektivs ist vor allem mit der zusätzlichen Applikation von einem und überwiegend sogar zwei zusätzlichen Thrombozytenaggregations-Hemmern assoziiert.

Intrazerebrale Blutungen manifestierten sich in der Heparin-Gruppe in 9,5% und in der SPAC-Gruppe in 2,2% der Fälle.

Intrazerebrale Hämorrhagien assoziiert mit Hyperperfusionssyndromen (HPS) sind nach Karotisendarteriektomien bekannt. Die Inzidenz liegt zwischen 0,25% und 1,8%<sup>258</sup>. Die Häufigkeit von Hyperperfusionssyndromen nach Karotisangioplastien ist bisher wenig analysiert worden. Allgemein wird mit einer gestörten Autoregulation des zerebralen Blutflusses bei vorgeschalteten hochgradigen Karotisstenosen von einem vergleichbaren Pathomechanismus ausgegangen.

Aus den Studien zur Karotis-TEA wurden verschiedene Risikofaktoren für Hyperperfusionssyndrome analysiert<sup>259</sup>: 1. wesentlich ist eine höchstgradige ACI-Stenose  $\geq 90\%$ , 2. prä- und postoperative arterielle Hypertonie, 3. frische, ipsilaterale zerebrale Ischämie und intraoperative zerebrale Ischämie und 4. eine höhergradige kontralaterale ACI-Stenose.

Alle vier Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in unserer Untersuchung wiesen eine Kombination aus subtotaler ACI-Stenose  $\geq 90\%$  und arterieller Hypertonie auf. Zwei Patienten hatten zusätzlich kontralateral eine hochgradige ACI-Stenose  $\geq 70\%$  bzw. einen ACI-Verschluß, und drei Patienten hatten präinterventionell einen frischen Infarkt. Daraus läßt sich vermuten, daß die intrazerebralen Hämorrhagien in unserem Kollektiv im Rahmen von Hyperperfusionssyndromen aufgetreten sind. Ein Patient mit Hyperperfusionssyndrom ohne Hämorrhagie hatte keine subtotale ACI-Stenose und keine kontralaterale ACI-Stenose.

Patienten, die unter einem SPAC-Schema angioplastiert wurden, hatten im Vergleich zu antikoagulierten Patienten eine geringere Rate an Hyperperfusionssyndromen. Dies wird unter Berücksichtigung der verschiedenen Risikoprofile für eine Hyperperfusion um so deutlicher. Es ist bei

den SPAC-Patienten gegenüber antikoagulierten Patienten relativ höher und im Vergleich zu den antikoagulierten und zusätzlich antithrombotisch behandelten Patienten ähnlich. Es ist wahrscheinlich, daß die aggressive Blutverdünnung bei der zuletzt genannten Gruppe für die relativ hohe Rate an Blutungen neben einer Hyperperfusion einen wesentlichen Grund darstellt. Mit 2,2% in der SPAC-Gruppe liegt die Inzidenz im mittleren Bereich von Inzidenzraten vergleichbarer Studien.

Eine retrospektive Studie von Morrish et al.<sup>260</sup> mit 90 Patienten analysierte eine Inzidenz an HPS von 3,8% unter doppelter Plättchenhemmung innerhalb von sechs Tagen. In dieser Untersuchung ist kritisch zu bemerken, daß der Anteil an symptomatischen Karotisstenosen mit 68% relativ gering war. Der durchschnittliche Stenosegrad lag zwar bei 85% nach NASCET-Kriterien, allerdings sind bei einem berichteten Stenosespektrum von 40% bis 99% offensichtlich auch mäßiggradige Stenosen behandelt worden.

In einer größeren retrospektiven Studie von Abou-Chebl et al.<sup>261</sup> mit 450 Patienten traten hingegen in nur 0,67% der Fälle Hyperperfusions-assoziierte intrazerebrale Hämorrhagien auf.

Im Vergleich zu den Daten von Abou-Chebl et al. können zur Erklärung unseres Ergebnisses die relativ höhere Prävalenz von HPS-assoziierten Risikofaktoren wie frische zerebrale Ischämie (35,9% versus 26,1%) und kontralaterale, hochgradige ACI-Stenose bzw. -verschuß (29,3% versus 18,9%) in Betracht gezogen werden. Inwieweit der Einsatz von zerebralen Protektionssystemen, die in der Studie von Abou-Chebl bei rund 49% der Patienten verwendet wurden, das Auftreten eines Hyperperfusionssyndroms beeinflusst hat, ist unklar.

Aus der Blutverdünnung nach dem SPAC-Schema resultierte in unserer Untersuchung auch kein erhöhtes Risiko für extrazerebrale Blutungen. Diese manifestierten sich analog zu den intrazerebralen am häufigsten bei den Patienten mit Antikoagulation und zusätzlicher Plättchenhemmung. Beide Patienten (2,2%) aus der SPAC-Gruppe, die gastrointestinale Blutungen entwickelten, hatten retrospektiv bereits vor Therapiebeginn ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko.

Ein 67-jähriger Patient blutete aus einem vorher nicht bekannten Kolon-Tumor und bei einer floriden Sigmadivertikulitis.

Ein 74-jähriger Patient blutete aus einem Ulcus ventriculi bei positiver Ulkusanamnese. Ebenso ist das bei einem übergewichtigen SPAC-Patienten aufgetretene Hämatom in der Oberschenkelmuskulatur zu relativieren. Es manifestierte sich im Rahmen eines atypischen SPAC-Schemas unter erhöhter Enoxaparin-Dosis von insgesamt 120 mg täglich und entsprach damit eher einer high-dose- als einer mid-dose-Heparinisierung.

Die bei einer 75-jährigen Patientin postinterventionell unter einem SPAC-Schema aufgetretene Retina- und Glaskörperblutung führte lediglich zu einer diskreten Visusreduktion; die Patientin benötigte aber keine Sehhilfe.

Bei den extrakraniellen Blutungskomplikationen sowohl im SPAC- als auch im Heparinkollektiv mit und ohne TAH überwogen die Leistenhämatome (4,3% gegenüber 9,1% bzw. 10%). Alle waren klinisch irrelevant.

Über extrakranielle Blutungskomplikationen wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet. Im endovaskulären Arm der CAVATAS-Studie, in der die Patienten präinterventionell ASS erhielten und systemisch heparinisiert wurden bis mindestens 24 Stunden nach der Karotisangioplastie, manifestierten sich bei drei von 251 Patienten (1,2%) klinisch relevante Leistenhämatome, die zu einer Verlängerung der Hospitalphase führten und in einem Fall eine operative Behandlung erforderten.

McKevitt et al.<sup>262</sup> führten in einer kleinen Studie Stentangioplastien der ACI mit unterschiedlichen periprozeduralen Blutverdünnungen durch. Es entwickelten sich unter einer doppelten Plättchenhemmung aus ASS und Clopidogrel bei zwei von 23 Patienten (9%) und unter einer Kombination aus ASS und systemischer Heparinisierung, für mindestens 24 Stunden postprozedural, bei vier von 24 Patienten (17%) Leistenhämatome. Eines hatte eine spätere Krankenhausentlassung zur Folge. Diese Daten unterstützen unser Ergebnis einer häufigeren Blutungskomplikation unter systemischer Heparinisierung, insbesondere wenn zusätzlich noch TAH appliziert werden.

#### 4.4 Duale antithrombotische Medikation

In den letzten Jahren werden Stentangioplastien, analog zu Koronarangioplastien, routinemäßig unter dualer antithrombotischer Medikation mit ASS und einem Thienopyridin-Derivat absolviert, beginnend mindestens drei Tage präprozedural.

Der in den Koronarstudien gezeigte Nutzen einer doppelten Plättchenhemmung läßt sich aber nicht automatisch auf endovaskuläre Behandlungen von Karotisstenosen bei zerebrovaskulären Risikopatienten übertragen.

Die intravenöse Applikation von Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei Stentangioplastien der Koronarien führte in mehreren Studien zu einer Reduktion von ischämischen Ereignissen. Bei Karotisinterventionen hingegen zeigten intravenöse Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten keinen statistisch signifikanten Nutzen hinsichtlich der Effektivität und waren mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen assoziiert.

Arab et al.<sup>263</sup> schlußfolgerten, daß diese Ergebnisse auf eine deutliche Differenz zwischen Koronarinterventionen und Karotisinterventionen hinweisen.

Die Evidenz für die Effektivität einer kombinierten antithrombotischen Medikation zur Sekundärprävention von Hirninfarkten bei zerebrovaskulären Risikopatienten ist begrenzt.

In der European Stroke Prevention Study 2<sup>264</sup> erwies sich bei Patienten mit vorherigem ischämischem Insult eine Kombination aus ASS und Dipyridamol als effektiver im Vergleich zu ASS allein.

Die MATCH-Studie<sup>265</sup> fand im Verlauf von 18 Monaten keinen zusätzlichen Effekt von ASS und Clopidogrel verglichen mit Clopidogrel allein. Im Gegenteil, die zusätzliche Applikation von ASS war mit höheren Blutungskomplikationen assoziiert. Anzumerken ist, daß in der MATCH-Studie kardiovaskuläre Hochrisikopatienten selektiert wurden. In der Subgruppenanalyse stellte sich bei jenen Patienten ein deutlicher sekundärpräventiver Trend zugunsten der Kombination aus ASS und Clopidogrel dar, bei denen sehr früh nach dem ischämischen Ereignis mit der Kombinationsbehandlung angefangen wurde. Insofern darf spekuliert werden, ob die Anwendung einer Kombination aus beiden Substanzen in der Akutphase und über einen begrenzten Zeitraum von

einigen Monaten doch von Nutzen sein könnte. Damit könnte das Blutungsrisiko bei Erhalt des Schutzpotentials verringert werden.

In der aktuellen CARESS-Studie<sup>266</sup> ließ sich durch zerebrale Emboliedetektion mittels Dopplersonographie bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen unter ASS und Clopidogrel innerhalb einer Woche eine geringere Rate an asymptomatischen, ipsilateralen Mikroembolien detektieren als unter ASS allein. Zudem manifestierten sich im ASS/Clopidogrel-Arm weniger zerebrovaskuläre Ereignisse, sowohl insgesamt als auch im ipsilateralen Stromgebiet. Diese Studie demonstrierte auch eine stärkere Inhibition der Plättchenaktivierung und -aggregation durch zusätzliche Gabe von Clopidogrel.

Bis heute sind, im Gegensatz zu den Koronarangioplastien, systematische Studien zur Effektivität und Sicherheit einer dualen antithrombotischen Medikation bei Stentangioplastien der A. carotis limitiert.

In einer kleineren, prospektiven Monozentrierstudie<sup>267</sup> ohne Kontrollarm erwies sich eine Kombination aus ASS und einem ADP-Antagonisten, Clopidogrel oder Ticlopidin, effektiv und sicher innerhalb von 30 Tagen nach Intervention. Die Rate an Tod, Schlaganfall, TIA und Myokardinfarkt lag insgesamt bei 5,6%; zerebrale Ischämien lagen insgesamt bei 1,9%.

Aus einer aktuellen randomisierten, kontrollierten Monozentrierstudie von McKeivitt et al.<sup>268</sup> mit insgesamt 47 Patienten resultierte eine signifikante Überlegenheit einer periprozeduralen ASS/Clopidogrel-Kombination im Vergleich zu ASS und therapeutischer Heparinisierung für 24 Stunden. In der Clopidogrel-Gruppe manifestierten sich keine neurologischen Komplikationen, die innerhalb der Heparin-Gruppe in 25% der Fälle auftraten und alle ipsilateral zur behandelten Karotisstenose lokalisiert waren. Der Anteil an major strokes betrug 12%. Außer Leistenhämatomen manifestierten sich keine weiteren Blutungskomplikationen. Auch hier zeigte sich mit 17% gegenüber 9% ein Vorteil zugunsten der Clopidogrel-Gruppe.

Diese Studien stützen den kombinierten Einsatz von ASS und einem ADP-Antagonisten bei endovaskulären Karotisprozeduren. Sie sind zur Beurteilung von Nutzen und Risiko zu klein und methodisch ungeeignet.

Als Erklärung für die Effektivität einer erweiterten antithrombotischen Medikation kann auf die Suppression von aktivierten Blutplättchen verwiesen werden. Blutplättchenaktivierung spielt eine fundamentale Rolle bei der Thrombusbildung und wird durch Läsionen der Gefäßwand wie z. B. bei Stentimplantationen oder durch die Thrombogenität des Stentmaterials induziert<sup>269</sup>. Aktivierte Thrombozyten rufen durch Degranulation und unter Einwirkung von ADP eine erhöhte Fibrinogen-Rezeptoraktivität hervor, die für die irreversible Thrombozytenaggregation erforderlich ist. Studien zeigten, daß sie mit einem erhöhten Risiko für akute Stentthrombosen und ischämische Ereignisse assoziiert sind<sup>270</sup>.

Eine kombinierte blutverdünnende Medikation aus unfraktioniertem Heparin, Kumarinderivaten und ASS führte, im Gegensatz zur dualen antithrombotischen Therapie mit ASS und einem ADP-Antagonisten, zu einer vermehrten Plättchenaktivierung<sup>271</sup>.

Heparin, vor allem unfraktioniertes und weniger niedermolekulares Heparin, wird zudem ein plättchenaktivierender und möglicher prothrombotischer Effekt zugeschrieben<sup>272</sup>. Für die unzureichende Heparin-Wirkung scheinen darüber hinaus weitere Gründe zu existieren<sup>273</sup>.

Eine Bindung von Gerinnungsfaktor Xa, einem wesentlichen Enzym für die Thrombinsynthese und die Gerinnungskaskade, an aktivierten Thrombozyten schützt die Thrombinsynthese vor Inaktivierung durch den Heparin-Antithrombin-Komplex<sup>274</sup>. Ferner binden aktivierte Plättchen Prothrombin und Thrombin, woraus erstens eine effizientere Thrombinsynthese und zweitens ein Schutz vor Inaktivierung durch Heparin resultiert. Durch Bindung an Fibrin und die subendotheliale Matrix entzieht sich Thrombin zusätzlich dem Heparin. Darüber hinaus antagonisiert Plättchenfaktor 4, freigesetzt u.a. während der Plättchenaggregation, Heparin und dessen blutverdünnender Wirkung. Diese Ergebnisse können die unterschiedlichen thrombembolischen Komplikationsraten und den höheren Nutzen einer doppelten antithrombotischen Behandlung auf pathophysiologischer Ebene erklären.

Die Stent-Endothelialisierung durch neointimale Hyperplasie dauert bis zu 96 Tage nach Intervention an<sup>275</sup>. Eine übermäßige neointimale Proliferation scheint die wesentliche Ursache für eine Restenose zu sein<sup>276</sup>. Der erste Schritt dieses

komplexen Vorganges ist die Plättchenadhäsion und –aggregation<sup>277</sup>, so daß durch eine effiziente, duale antithrombotische Medikation das Risiko für Restenosen im Vergleich zu Antikoagulantien reduziert werden kann.

Thienopyridin-Derivate führen aus pharmakologischen Gründen erst nach zwei bis drei Tagen zu einer signifikanten Plättchenhemmung mit einem Maximum innerhalb von vier bis sieben Tagen<sup>278</sup>. Von daher sollten sie zur Prävention von thrombembolischen Ereignissen rechtzeitig vor einer Stentangioplastie appliziert werden, wie es im SPAC-Schema vorgesehen ist. Clopidogrel hat sich wegen der geringeren Nebenwirkungen und einer höheren Effektivität als vorteilhafter gegenüber Ticlopidin erwiesen. Aktuell erfolgt eine doppelte Plättchenhemmung für vier Wochen postinterventionell. Bei einer Dauer der vollständigen Stent-Endothelialisierung bis zu 96 Tage könnte eine längere duale antithrombotische Medikation wegen der Thrombogenität des Stents vorteilhaft sein. In der WRIST PLUS-Studie<sup>279</sup> resultierte aus einer prolongierten Medikation mit ASS und Clopidogrel über sechs Monate nach intrakoronarer Bestrahlung bei in-stent Restenosen eine geringere Inzidenz an späteren Thrombosen als bei Behandlung mit doppelter Plättchenhemmung über vier Wochen.

In der MATCH-Studie<sup>280</sup> war eine dauerhafte Kombination aus ASS und Clopidogrel über 18 Monate bei zerebrovaskulären Risikopatienten aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

#### 4.5 Langzeitverlauf

Die Inzidenz von Restenosen und zerebralen, insbesondere ipsilateralen Ischämien sind wichtige Determinanten zur Beurteilung der langfristigen Effektivität einer endovaskulären Behandlung inklusive der blutverdünnenden Medikation.

Bei der Mehrheit unserer Patienten waren Langzeitdaten von poststationären, duplexsonographischen Nachuntersuchungen an der behandelten ACI nicht verfügbar. Von den kontrollierten Patienten (38,9%) lag die zeitliche Latenz zwischen Stentangioplastie und extrakranieller Duplexsonographie im Mittel bei  $12,3 \pm 10,7$  Monaten. In vier Fällen ließ sich eine Restenose detektieren; zwei

davon waren  $\geq 50\%$  und hämodynamisch irrelevant. Alle vier Patienten erhielten periinterventionell eine antithrombotische Medikation nach dem SPAC-Schema. Bezogen auf die SPAC-Population lag die Inzidenz an Restenosen insgesamt bei 4,3% und für Restenosen  $\geq 50\%$  bei 2,2%.

Die Vergleichbarkeit dieses Ergebnisses mit denen aus anderen Studien ist einerseits wegen der geringen Fallzahl und andererseits wegen nicht standardisierter Ultraschallkriterien für den Grad einer Restenose eingeschränkt. In einigen Zentren wie auch im UKE wurden Restenosen, überwiegend definiert als ein Stenosegrad  $\geq 50\%$ , duplexsonographisch äquivalent anhand der systolischen Beschleunigung und der Lumeneinengung im B-Bild bestimmt. In anderen Zentren wurden vorwiegend der Grad der Lumeneinengung herangezogen oder die Stenosekriterien nicht mitgeteilt. In der Literatur existieren wenig dokumentierte systematische Langzeitverläufe von Stentangioplastien extrakranieller Karotisstenosen und somit auch nicht für die Inzidenzrate von Restenosen.

In einer systematischen Analyse von Gröschel et al.<sup>281</sup> von zwischen 1990 und 2004 publizierten Studien zur Karotisstentangioplastie lag die kumulative Rate an Restenosen  $\geq 50\%$  bei 6% nach einem und bei 7,5% nach zwei Jahren.

Im weltweiten Stentregister mit rund 11.000 behandelten Patienten berichten Whooley et al.<sup>282</sup> 2003 von einer Rate an Restenosen  $\geq 50\%$  von 2,7%, 2,6%, 2,4% und 5,6% für den postinterventionellen Verlauf von zwölf bis 48 Monaten. Im ELOCAS-Register<sup>283</sup> mit 2172 behandelten Patienten zwischen 1993 und 2004 betrug die Rate an Restenosen  $\geq 50\%$ , kalkuliert nach der Kaplan-Meier-Methode, bei 1%, 2% und 3,4% nach einem, drei oder fünf Jahren.

In der retrospektiven Studie von Bergeron et al.<sup>284</sup> mit 193 Patienten lag die Inzidenzrate bei 2,3%, 3,7% und 5,9% nach einem, zwei und viereinhalb Jahren.

Mit 2,2% im Zeitraum von durchschnittlich zwölf Monaten liegt die Inzidenzrate unserer Untersuchung in einer ähnlichen Größenordnung. In unserem Patientenkollektiv war der Anteil an symptomatischen Karotisstenosen (rund 83%) größer als in den berichteten Studien; rund 39% bei Bergeron et al., rund 42% im ELOCAS-Register, rund 53% bei Whooley et al. und 49% bei Gröschel et al.

In einer Subgruppenanalyse der systematischen CAVATAS-Studie betrug die Rate an hochgradigen Restenosen (70% - 99%) bzw. Gefäßokklusionen nach Stentangioplastien nach einem Jahr 22% (n= 41). Diese Patienten erhielten postprozedural zur Sekundärprävention lediglich einen TAH. Dieses Ergebnis weist auf den Nutzen einer dualen Plättchenhemmung unmittelbar nach Stentangioplastien hin.

Unser Langzeitverlauf hinsichtlich vaskulärer Ereignisse, neurologischer Defizite und deren Ausmaß an funktioneller Beeinträchtigung in Alltagsaufgaben dauerte bis zu 65 Monate an und lag im Mittel bei  $35 \pm 13,1$  Monate. Langzeitverläufe länger als fünf Jahre sind neben randomisierten Studien von entscheidender Bedeutung zur Beurteilung des Nutzens und Risikos von Stentangioplastien. Aktuell ist die Studienlage diesbezüglich noch begrenzt, so daß unsere Untersuchung zwar retrospektive und auf einer kleinen Fallzahl basierende, aber dennoch interessante Langzeitergebnisse liefert. Die Daten wurden aus einem beantworteten Fragebogen gewonnen und nicht aus einer neurologischen Nachuntersuchung wie in prospektiven Studien. Ferner konnte der Anteil von ipsilateralen Infarkten nicht differenziert werden, wodurch ein Bezug zur behandelten A. carotis nicht hergestellt werden konnte. Von 77,9% der Patienten waren Angaben zum Langzeitverlauf verfügbar, davon waren 12,4% bis zum Zeitpunkt der Evaluierung verstorben. Bei den verbliebenen 74 Patienten (65,5%) lag die Inzidenz an Reinfarkten bei 4,1% und mit zusätzlicher TIA bei 5,4%. Nicht-neurologische vaskuläre Ereignisse traten bei 16,2% auf. Nahezu alle Patienten lebten zum Zeitpunkt der Befragung allein oder mit einem Partner/Angehörigen in einem Haushalt (94,6%). Die große Mehrheit (87,8%) war funktionell nicht bis mittelgradig beeinträchtigt (mRS 0-3). Insgesamt hatten sich, gemessen anhand der mRS, 21,6% der eingeschlossenen Patienten funktionell verschlechtert.

In der weltweiten retrospektiven Übersicht von Whooley et al.<sup>285</sup> erlitten im Durchschnitt 1,7% der Patienten nach drei und 4,5% nach vier Jahren ein neues, ipsilaterales zerebrovaskuläres Ereignis (TIA, Schlaganfall und Schlaganfall-bedingter Tod).

Bergeron et al.<sup>286</sup> analysierten bei einer Nachbeobachtung von bis zu 111,6 Monaten mit einem Mittel von 30 Monaten ein jährliches Risiko für einen Hirninfarkt von 0,4% und für einen ipsilateralen Infarkt von 0,2%.

Im 2172 Patienten umfassenden ELOCAS-Register, 2005 publiziert, resultierte aus einer Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen postinterventionell ein jährliches Risiko für ipsilaterale major strokes und alle Todesfälle von 5,6% nach einem und 5,8% nach fünf Jahren. In der randomisierten CAVATAS-Studie wurde im endovaskulären Arm von sechs ipsilateralen Hirninfarkten berichtet zwischen 30 Tagen nach Intervention und dem Ende des Langzeitverlaufs, dessen durchschnittliche Dauer 1,95 Jahre betrug.

Die Vergleichbarkeit unseres Ergebnisses mit denen der berichteten Langzeitstudien ist aus methodischen Gründen und wegen der unterschiedlichen Fallzahlen eingeschränkt. Insgesamt resultiert sowohl aus unserer als auch aus den berichteten Untersuchungen aber ein akzeptables, langfristiges Risiko für Hirninfarkte und TIA nach Stentangioplastien einer Arteria carotis.

Unsere Evaluierung liefert zudem Informationen über das Ausmaß von funktioneller Beeinträchtigung der Patienten und orientierend über deren Sozialsituation. Entsprechende Daten sind in den genannten Langzeitstudien nicht erhoben worden.

#### 4.6 Bedeutung dieser Untersuchung und Folgerung

Diese Untersuchung fügt retrospektive Daten zur limitierten Studienlage über den Nutzen einer dualen antithrombotischen Medikation bei Stentangioplastien extrakranieller Karotisstenosen zu. Sie unterstützt den mittlerweile zwar weit verbreiteten, aber wissenschaftlich nicht ausreichend evaluierten Einsatz einer kombinierten Medikation aus ASS und einem ADP-Antagonisten periinterventionell und in der Frühphase bis vier Wochen nach der Behandlung. Gerade unter Berücksichtigung der limitierten Studienlage, insbesondere dem Fehlen von systematischen Studien, sind trotz der retrospektiven Analyse und der kleinen Fallzahlen unsere Ergebnisse interessant und können die

Grundlage für zukünftige prospektive und systematische Studien bei zerebrovaskulären Risikopatienten bilden.

In Kenntnis der immensen Bedeutung der Blutplättchenaktivierung für Stentthrombosen und thrombembolische Komplikationen und einer prolongierten Stent-Endothelialisierung bis zu 96 Tage sollten zukünftige Studien systematisch die optimale Dauer und den zu erwartenden Vorteil einer dualen, antithrombotischen Begleitbehandlung während und nach Stentangioplastien analysieren.

Zur Klärung der Frage, ob die endovaskuläre Therapie dauerhaft vorteilhaft ist, sind Langzeitverläufe über fünf Jahre und länger hinsichtlich der Inzidenz von Restenosen und ipsilateralen Infarkten von entscheidender Bedeutung.

#### 4.7 Limitierung dieser Untersuchung

Bei der vorliegenden Arbeit sind Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung und der kleinen Fallzahlen begrenzt. Als bekanntes grundsätzliches Problem einer retrospektiven Studie bestätigt sich auch in dieser Untersuchung eine mangelnde Vollständigkeit und Verfügbarkeit von Patientendaten. Die Dokumentation von klinischen und pflegerischen Verlaufsbeurteilungen während der Hospitalphase hinsichtlich der neurologischen Defizite und der funktionellen Beeinträchtigung in alltagsrelevanten Aufgaben waren teilweise fehlend oder nicht lesbar. Entsprechende standardisierte Skalen wie die NIHSS- oder modifizierte Ranking-Skala wurden nicht kontinuierlich und vollständig ausgefüllt. Angaben bezüglich Vorerkrankungen, insbesondere hinsichtlich vaskulärer Risikofaktoren, und regelmäßiger ambulanter, insbesondere blutverdünnender Medikation waren nicht immer verfügbar. Die Erstellung von zu evaluierenden Patientenkollektiven anhand einer einheitlichen perinterventionellen Blutverdünnung stellte sich aufgrund einer nicht einwandfrei standardisierten periinterventionellen Blutverdünnung als schwierig dar. Einige Untersucher haben frühzeitig vor der endovaskulären Behandlung mit einer doppelten Plättchenhemmung begonnen, andere wiederum erst am Tag der Intervention oder unmittelbar postinterventionell. Patienten mit systemischer Heparinisierung erhielten in einigen Fällen

zusätzlich einen TAH. Die Dosierungen von ASS und Enoxaparin waren zudem nicht einheitlich. Insofern sah sich der Autor dazu veranlaßt, die periinterventionelle Blutverdünnung in insgesamt vier verschiedene Gruppen aufzuteilen. Das Patientenkollektiv mit einem SPAC-Schema (typisch und atypisch) ist relativ klein, und die Patientenzahl mit einer periinterventionellen systemischen Heparinisierung war als Vergleichsgruppe sehr klein. Konsekutiv wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen lediglich eine beschreibende Statistik angewandt.

Die Beurteilung des Langzeitverlaufs erfolgte durch Selbsteinschätzung der Patienten oder deren Angehörigen anhand eines Fragebogens und nicht durch eine fachneurologische Nachuntersuchung.

Die neurosonographische Verlaufsuntersuchung der behandelten A. carotis hinsichtlich der Inzidenz an Rezidivstenosen war nur von einer geringen Patientenzahl verfügbar.

## 5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurde die Effektivität und Sicherheit einer kombinierten blutverdünnenden Medikation aus ASS, einem ADP-Antagonisten und einem niedermolekularen Heparin in nicht therapeutischer Dosierung bei endovaskulärer Behandlung hochgradiger symptomatischer und asymptomatischer Stenosen der Arteria carotis untersucht.

Bis heute sind, im Gegensatz zu den Koronarangioplastien, systematische Studien zur Effektivität und Sicherheit einer dualen antithrombotischen Medikation bei Stentangioplastien der A. carotis limitiert.

Hochgradige Karotisstenosen sind ein wesentlicher Risikofaktor für hämodynamische und/oder arterio-arteriell embolische Hirninfarkte im nachgeschalteten zerebralen Versorgungsgebiet. Die medikamentöse blutverdünnende Begleitbehandlung bei Stentangioplastien der A. carotis ist der entscheidende Kofaktor zur Vermeidung periinterventioneller zerebrovaskulärer Komplikationen.

In das Patientenkollektiv wurden Patienten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit interventionspflichtiger, hochgradiger, mehrheitlich symptomatischer Stenose der Arteria carotis communis oder interna eingeschlossen, die zwischen Juli 1997 und Dezember 2001 behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte aufgrund von Patientenakten, Befundberichten einer neurosonographischen Verlaufsuntersuchung in der neurologischen Poliklinik und einem Patientenfragebogen.

Als Ergebnis stellte sich heraus, daß eine duale antithrombotische Medikation mit ASS, einem ADP-Antagonisten und einem niedermolekularem Heparin, bei frühzeitigem Beginn vor einer Karotisangioplastie mit Stentimplantation effektiv und ausreichend sicher ist hinsichtlich zerebrovaskulärer Komplikationen, sowohl periinterventionell als auch im Langzeitverlauf nach durchschnittlich 35 Monaten.

Die Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Untersuchung und der kleinen Fallzahlen eingeschränkt.

Damit fügt diese Arbeit zwar retrospektive und auf kleinen Fallzahlen basierende, aber dennoch interessante Daten zur limitierten Studienlage über den Nutzen einer dualen antithrombotischen Medikation bei endovaskulärer Behandlung hochgradiger Karotisstenosen zu. Unter Berücksichtigung der immensen Bedeutung einer Blutplättchenaktivierung für Stentthrombosen und thrombembolische Komplikationen und einer prolongierten Stent-Endothelialisierung bis zu 96 Tage sollten zukünftige Studien systematisch die optimale Dauer und den zu erwartenden Vorteil einer dualen antithrombotischen Begleitbehandlung während und nach Stentangioplastien analysieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M for the WHO MONICA Project (1995) Stroke Incidence, Case Fatality, and Mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 26:361-367
- <sup>2</sup> Wolfe CDA, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A for the European Registries of Stroke (EROS) Collaboration (2000) Variations in Stroke Incidence and Survival in 3 Areas of Europe. *Stroke* 31:2074-2079
- <sup>3</sup> Wolfe CDA, Tilling K, Beech R, Rudd AG for the European BIOMED Study of Stroke Care Group (1999) Variations in Case Fatality and Dependency From Stroke in Western and Central Europe. *Stroke* 30:350-356
- <sup>4</sup> Kolominsky-Rabas P, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neuendörfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, Stockert T Ritter von (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany – The Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29:2501-2506
- <sup>5</sup> Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU, Neuendörfer B. (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z. Allg. Med.* 78:494-500
- <sup>6</sup> Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU, Neuendörfer B. (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z. Allg. Med.* 78:494-500
- <sup>7</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002, Themenheft 10 – Gesundheit im Alter
- <sup>8</sup> Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. (1993) Classification of subtype of acute stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41
- <sup>9</sup> Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neuendörfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of ischemic stroke subtype according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term-survival in ischaemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740
- <sup>10</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559-2566
- <sup>11</sup> Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr, Kottke BA, O'Fallon WM, Whisnant JP (1991) Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48:687-691
- <sup>12</sup> Mast H, Thompson JLP, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, Mohr JP, Sacco RL (1998) Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 29:908-912
- <sup>13</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559-2566
- <sup>14</sup> Hachinski V, Graffagno C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, Spence JD, Doig G, Wolfe BM (1996) Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol* 53:303-308
- <sup>15</sup> Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA (1997) Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 337:516-522

- <sup>16</sup> Bowman TS, Sesso HD, MA J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, Gaziano JM (2003) Cholesterol and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke* 34:2930-2934
- <sup>17</sup> Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M for the WHO MONICA Project (1995) Stroke Incidence, Case Fatality, and Mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 26:361-367
- <sup>18</sup> Wolfe CD, Giroud M, Kolominsky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, Rudd A (2000) Variations in Stroke Incidence and Survival in 3 Areas of Europe. *European Registries of Stroke (EROS)* *Stroke* 31:2074-2079
- <sup>19</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559-2566
- <sup>20</sup> Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neuendörfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of ischemic stroke subtype according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term-survival in ischaemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740
- <sup>21</sup> Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (2000) Ischemic Stroke Subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31:1062-1068
- <sup>22</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559-2566
- <sup>23</sup> Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1999) Ischemic Stroke Subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 30:2513-2516
- <sup>24</sup> Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB (1991) Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 22:175-181
- <sup>25</sup> Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC; on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559-2566
- <sup>26</sup> Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1999) Ischemic Stroke Subtypes. a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*;30:2513-2516
- <sup>27</sup> Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR (1989) Determinants of early recurrence of cerebral infarction: Stroke Data Bank. *Stroke* 20:983-989
- <sup>28</sup> Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neuendörfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of ischemic stroke subtype according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term-survival in ischaemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740
- <sup>29</sup> Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I (2000) Management patterns and costs of acute ischemic stroke: an international study. *Stroke* 31:582-590
- <sup>30</sup> Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Klittich W, Payne K, Neuendoerfer B, Caro J (2001) Cost of Stroke: data from a population-based stroke registry. *Cerebrovascular Diseases* S4:91
- <sup>31</sup> Statistisches Bundesamt (2002 ) Krankheitskosten nach Alter und Geschlecht in Millionen Euro (Deutschland, Alter, Geschlecht, ICD 10)

- <sup>32</sup> Exel J van, Koopmanschap MA, Van Wijngaarden JDH, Scholte op Reimer WJM (2003) Costs of stroke and stroke services: Determinants of patient costs and a comparison of costs of regular care and care organised in stroke services. *Cost Eff Ressour Alloc* 1:2
- <sup>33</sup> Stroke Unit Trialists` Collaboration (2002) Organised inpatient (stroke unit) care of stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD000197
- <sup>34</sup> Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Houth J, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hübbe P, Olsen TS (2000) Who Benefits From Treatment and Rehabilitation in a Stroke Unit? A Community-Based Study. *Stroke* 31: 434-439
- <sup>35</sup> Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grub RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003) Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056-1083
- <sup>36</sup> Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35-41
- <sup>37</sup> Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-988
- <sup>38</sup> Salem DN, Daudelin DH, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J (2001) Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease. *Chest* 119:207S-219S
- <sup>39</sup> Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E (1994) Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89:635-641
- <sup>40</sup> Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA (1997) Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 336:251-257
- <sup>41</sup> Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Bousser MG, Hauw JJ (1992) The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326:221-225
- <sup>42</sup> Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG (1994) Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474-1479
- <sup>43</sup> Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ (1994) Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44:615-618
- <sup>44</sup> Sitzer M, Müller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer H.-W, Jäncke L, Steinmetz H (1995) Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 26:1231-1233
- <sup>45</sup> Gandolfo C, Del Sette M, Finocchi C, Calautti C, Loeb C (1998) Internal borderzone infarction in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 8:255-258
- <sup>46</sup> Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U (1991) Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke* 22:1117-1123
- <sup>47</sup> Fisher CM (1969) The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* 12:1-15
- <sup>48</sup> Fisher CM (1982) Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 32:871-876
- <sup>49</sup> Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP (1990) Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction?. *Stroke* 21:375-381

- <sup>50</sup> Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E (1996) Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383:707-710
- <sup>51</sup> Schievink WI (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 344:898-906
- <sup>52</sup> Hart RG, Kanter MC (1990) Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke* 21:1111-1121
- <sup>53</sup> Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1996) Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 27:373-380
- <sup>54</sup> Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU, Neuendörfer B. (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z. Allg. Med.* 78:494-500
- <sup>55</sup> Rosamond WD, Folsam AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, Copper LS, Shahar E (1999) Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 30:736-743
- <sup>56</sup> Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, Province M, Heiss G (1997) Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. *Stroke* 28:1908-1912
- <sup>57</sup> Bak S, Gaist D, Sindrup SH, Skytthe A, Christensen K (2002) Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke* 33:769-774
- <sup>58</sup> Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD (1992) A study of twins and stroke. *Stroke* 23:221-223
- <sup>59</sup> Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A (2004) Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 35:1024-1033
- <sup>60</sup> Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR (2003) Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 34:623-31
- <sup>61</sup> Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA (1997) Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 337:516-22
- <sup>62</sup> Blauw GJ, Lagaay MD, Augustinus H, Smelt M, Westendorp RGJ (1997) Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA-reductase inhibitors. *Stroke* 28:946-950
- <sup>63</sup> The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic disease (LIPID) Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: *N Engl J Med* 339:1349-57
- <sup>64</sup> Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G (2000) Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 10:85-92
- <sup>65</sup> Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ (2002) Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 106:2884-2887
- <sup>66</sup> Vaughan CJ, Delanty N (1999) Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 30:1969-1973

- <sup>67</sup> Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298:789-794
- <sup>68</sup> Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R (1999) Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 8:156-160
- <sup>69</sup> Mahmud A, Feely J (2003) Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 41:183-187
- <sup>70</sup> Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ (1999) Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 99:1411-1415
- <sup>71</sup> Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacoski G (1995) Cigarette smoking acutely increases thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 92:2432-2436
- <sup>72</sup> Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M (1995) Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 274:155-60
- <sup>73</sup> Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K (1994) Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 25:951-957
- <sup>74</sup> Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R (1996) Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 93:1809-1817
- <sup>75</sup> Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T, Suzuki M, Ikebucji M, Sawada T, Harano Y (1996) Role of resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke* 27:37-43
- <sup>76</sup> Hankey GJ, Eikelboom JW (1999) Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 354:407-13
- <sup>77</sup> Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew C, Howard VJ, Sides E, Wang CH, Stampfer M (2004) Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 291:565-75
- <sup>78</sup> Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD (2005) Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 365:224-32
- <sup>79</sup> Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DC, Talbert RL, Marler JR for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (2003) Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 138:831-838
- <sup>80</sup> Hart RG, Halperin JL (2001) Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 32:803-808
- <sup>81</sup> Hart RG, Halperin JL (2001) Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 32:803-808
- <sup>82</sup> Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Satya B, He J (2003) Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 289:579-88
- <sup>83</sup> Kiechl S, Willett J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E for the Bruneck Study Group (1998) Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 29:900-907

- <sup>84</sup> Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens C (1993) Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:1829-1834
- <sup>85</sup> Hillbom M, Numminen H, Juvela S (1999) Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 30:2307-2312
- <sup>86</sup> Ross R (1999) Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-26
- <sup>87</sup> Gimbrone MA Jr (1999) Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 155:1-5
- <sup>88</sup> Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ (1995) Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488-2496
- <sup>89</sup> Aldons JL (2000) Atherosclerosis *Nature* 407:233-241
- <sup>90</sup> Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ (1995) Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488-2496
- <sup>91</sup> Wissler RW, Strong JP and the PDAY Research Group (1998) Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *American Journal of Pathology* 153:1023-1033
- <sup>92</sup> Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione AP, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W (1997) Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 100:2680-2690
- <sup>93</sup> Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657-671
- <sup>94</sup> Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Renstrom J, Fuster V (1995) Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 92:1565-1569
- <sup>95</sup> Gimbrone MA Jr (1999) Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 155:1-5
- <sup>96</sup> Loree HM, Kamm RD, Atkinson CM, Lee RT (1991) Turbulent pressure fluctuations on surface of model vascular stenoses. *AJP-Heart and Physiology* 261:H644-650
- <sup>97</sup> Lee RT, Libby P (1997) The unstable atheroma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17:1859-1867
- <sup>98</sup> Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L (1994) Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 23:1562-9
- <sup>99</sup> Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ (1997) Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 95:594-599
- <sup>100</sup> Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Coull B, Easton JD, Gomez CR, Helgason CM, Kase CS, Pullinino PM, Turpie AGG (1997) Etiology of Stroke. *Stroke* 28:1501-1506
- <sup>101</sup> Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86

- <sup>102</sup> Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86
- <sup>103</sup> CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1641-1649
- <sup>104</sup> International Stroke Trial Collaborative Group (1997) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1569-1581
- <sup>105</sup> Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A (1996) European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143:1-13
- <sup>106</sup> The SALT Collaborative Group (1991) Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 338:1345-1349
- <sup>107</sup> International Stroke Trial Collaborative Group (1997) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581
- <sup>108</sup> CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349:1641-1649
- <sup>109</sup> Algra A, van Gijn J (1996) Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:197-199
- <sup>110</sup> Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86
- <sup>111</sup> Dutch TIA Trial Study Group (1991) A comparison of two doses of aspirin ( 30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 325:1261-6
- <sup>112</sup> Dyken ML (1992) Low-dose aspirin and stroke. "It ain't necessarily so". *Stroke* 23:1395-9
- <sup>113</sup> Barnett HJM, Kaste M, Meldrum H, Eliasziw M (1996) Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 27:588-92
- <sup>114</sup> Ranke C, Creutzig A, Luska G, Wagner HH, Galanski M, Bode-Boger S, Frolich J, Avenarius HJ, Hecker H, Alexander K (1994) Controlled trial of high-versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *Clin Invest Med* 72:673-680
- <sup>115</sup> Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C (1991) The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1044-1054
- <sup>116</sup> Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 353:2179-2184
- <sup>117</sup> Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86

- <sup>118</sup> Algra A, van Gijn J. (1996) Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:197-199
- <sup>119</sup> Derry S, Loke YK (2000) Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 321:1183-1187
- <sup>120</sup> Dutch TIA Trial Study Group (1991) A comparison of two doses of aspirin (30 mg v 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 325:1261-6.
- <sup>121</sup> Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG (1989) The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1:1215-1220
- <sup>122</sup> Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B (1989) A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 321:501-507
- <sup>123</sup> Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S for The African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators (2003) Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 289:2947-2957
- <sup>124</sup> Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D (1998) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 128:541-544
- <sup>125</sup> Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE for The Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 339:1665-71
- <sup>126</sup> CAPRIE Steering Committee (1996) A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339
- <sup>127</sup> Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W for the the CAPRIE Investigators (2004) Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 35:528-532
- <sup>128</sup> Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW (2000) Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001246
- <sup>129</sup> Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. (1999) Comparative safety and tolerability of clopidogrel versus aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Safety* 21:325-35.
- <sup>130</sup> Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW (2000) Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001246
- <sup>131</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502
- <sup>132</sup> Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, Lowry DR, Morgan AW, Sane DC, Tanguay JF, Steinhilber SR, O'Connor CM (2003) Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 146:713-720

- <sup>133</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502
- <sup>134</sup> Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:331-337
- <sup>135</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502
- <sup>136</sup> Antithrombotic Trialists Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86
- <sup>137</sup> De Schryver EL, Algra A, van Gijn J (2003) Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001820
- <sup>138</sup> Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A (1996) European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13.
- <sup>139</sup> Bhatt DL, Topol EJ (2000) Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 284:1549-58
- <sup>140</sup> Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ (1998) Clinical outcome of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischaemic heart disease. *Circulation* 98:2829-2835.
- <sup>141</sup> Topol EJ, Ferguson JJ, Harlan F, Weisman MD, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM (1997) Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complication. *JAMA* 278:479-484
- <sup>142</sup> Second SYMPHONY Investigators (2001) Randomized trial of aspirin, sibrifiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation* 103:1727-1733
- <sup>143</sup> Darius H (2001) Oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists for unstable angina-ist there still a chance for the oral substances? *Thromb Res* 103 Suppl 1:S117-124
- <sup>144</sup> Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT on Behalf of the Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion (BRAVO) Trial Investigators (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 108:399-406
- <sup>145</sup> The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators (2000) Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 31:2526-2527
- <sup>146</sup> Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators (2005) Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 36:880-890

- <sup>147</sup> Gubitz G, Sandercock P, Counsell C (2004) Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000024
- <sup>148</sup> Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, huja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A (1995) Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1588-1593.
- <sup>149</sup> Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000024.
- <sup>150</sup> Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, Trebilcock R, Bayer N (1986) Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med*. 105:825-828
- <sup>151</sup> International Stroke Trial Collaborative Group (1997) The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-1581
- <sup>152</sup> Hommel M, FISS bis Investigators Group (1998) Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* 8 (suppl 4):19A Abstract
- <sup>153</sup> The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators (1998) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke: a randomised controlled trial. *JAMA* 279:1265-1272
- <sup>154</sup> Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM (2000) Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet* 355:1205-1210
- <sup>155</sup> Gubitz G, Sandercock P, Counsell C (2004) Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000024
- <sup>156</sup> Cerebral Embolism Study Group (1983) Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 14:668-676
- <sup>157</sup> Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Blanc R (1999) Heparin in acute stroke with atrial fibrillation: clinical relevance of very early treatment. *Arch Neurol* 56:1098-1102
- <sup>158</sup> EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 342:1255-1262
- <sup>159</sup> Smith P, Arnesen H, Holme I (1990) The Effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *Engl J Med* 323:147-152
- <sup>160</sup> Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ (1998) Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 31:134-138
- <sup>161</sup> Mohr JP, Thompsen JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P (2001) A comparison of warfarin and Aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N Engl J Med* 345:1444-1451
- <sup>162</sup> The Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (SPIRIT) Study Group (1997) A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 42:857-865
- <sup>163</sup> Torn M, Algra A, Rosendaal FR (2001) Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 57:1993-1999
- <sup>164</sup> Jeffrey I. Weitz (1997) Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 337:688-698

- <sup>165</sup> Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330-1335
- <sup>166</sup> Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT (1998) Oral antikoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 114 (5 Suppl):445S-469S
- <sup>167</sup> Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM (1994) Binding of (3H)-2-methylthio ADP to rat platelets — effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 269:772-777
- <sup>168</sup> Gachet C, Stierle A, Cazenave JP, Ohlmann P, Lanza F, Bouloux C, Maffrand JP (1990) The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADP-induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol* 40:229-238
- <sup>169</sup> Quinn MJ, Fitzgerald DJ (1999) Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation* 100:1667-1672
- <sup>170</sup> Sharis P, Cannon C, Loscalzo J (1998) The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Annals of Internal Medicine* 129:394-405
- <sup>171</sup> Roth GJ, Calverley DC (1994) Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood* 83:885-898
- <sup>172</sup> Patrono C (1994) Aspirin as an antiplatelet drug. *N Eng J Med* 330:1287-1293
- <sup>173</sup> Barry S, Collier (1995) Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 92:2373-2380
- <sup>174</sup> Moussouttas M, Papamitsakis N (2005) Combination antiplatelet agents in ischemic cerebrovascular disease. *Mt Sinai J Med* 72:16-22
- <sup>175</sup> Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU, Neuendörfer B. (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z. Allg. Med.* 78: 494-500.
- <sup>176</sup> Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC; on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators (2001) Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32:2559.
- <sup>177</sup> O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study; the CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 23:1752-1760
- <sup>178</sup> Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB (1994) Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 44:1046-1050
- <sup>179</sup> Hillen T, Nieczaj R, Münzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E (2000) Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally health elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med* 247:679-688
- <sup>180</sup> Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ (2001) Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation* 103:163-182

- <sup>181</sup> North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445-453
- <sup>182</sup> Barnett JM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339:1415-1425
- <sup>183</sup> European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379-1387
- <sup>184</sup> Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Coull B, Easton JD, Gomez CR, Helgason CM, Kase CS, Pullicino PM, Turpie AGG (1997) Etiology of stroke. *Stroke* 28:1501-1506
- <sup>185</sup> Barnett JM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE; for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339:1415-25
- <sup>186</sup> European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379-87
- <sup>187</sup> North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445-53
- <sup>188</sup> Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP for the European Carotid Surgery Trialists' Collaboration (2003) Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 34:514-523
- <sup>189</sup> Cunningham EJ, Bond R, Mehta Z, Mayberg MR, Warlow CP, Rothwell PM for the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (2002) Long-Term durability of carotid endarterectomy for symptomatic stenosis and risk for late postoperative stroke. *Stroke* 33:2658-2663
- <sup>190</sup> Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM (2005) Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 36:905-911
- <sup>191</sup> CAVATAS Investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 357:1729-1737
- <sup>192</sup> Reimers B, Schluter M, Castriota F, Tubler T, Corvaja N, Cernetti C, Manetti R, Picciolo A, Liistro F, Di Mario C, Cremonesi A, Schofer J, Colombo A (2004) Routine use of cerebral protection during carotid artery stenting: results of a multicenter registry of 753 patients. *Am J Med* 116:217-222
- <sup>193</sup> Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whilow P, Strickman NE, Jaff RM, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators (2004) Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 351:1493-1501

- <sup>194</sup> Brown MM, Hacke W (2004) Carotid artery stenting: the need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 18:57-61
- <sup>195</sup> Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W for the Steering Committee of the SPACE-Study (2004) The stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery versus endarterectomy trial. *Cerebrovasc Dis* 18:66-68
- <sup>196</sup> EVA-3S Investigators (2004) Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 35:18-20
- <sup>197</sup> Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ on behalf of the ICSS investigators (2004) International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 18:69-74
- <sup>198</sup> Hobson RW 2nd (2002) Update on the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial (CREST) protocol. *J Am Coll Surg* 194(1 Suppl):S9-S14
- <sup>199</sup> Berg JM ten, Plokker HWT, Verheugt FWA (2001) Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective percutaneous coronary intervention. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2:129-140
- <sup>200</sup> Topol EJ, Yadav JS (2000) Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101:570-580
- <sup>201</sup> Martin JB, Pache JC, Treggiari-Venezi M, Murphy KJ, Gailloud P, Puget E, Pizzolato G, Sugiu K, Guimaraens L, Théron J, Rüfenacht DA (2001) Role of the distal balloon protection technique in the prevention of cerebral embolic events during carotid stent placement. *Stroke* 32:479-491
- <sup>202</sup> Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Berdejo GL, Soundararajan K, Ohki M, Yuan JG, Faries PL, Wain RA, Sanchez LA, Suggs WD, Veith FJ (1998) Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J Vasc Surg* 27:463-471
- <sup>203</sup> Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM (1997) Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 28:2460-2464
- <sup>204</sup> Jordan WD Jr., Voellinger DC, Dobljar DD, Plyushcheva NP, Fisher WS, McDowell HA (1999) Microemboli detected by transcranial doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 7:33-38
- <sup>205</sup> Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594-1597
- <sup>206</sup> Orlandi G, Fanucchi S, Fioretti C, Acerbi G, Puglioli M, Padolecchia R, Sartucci F, Murri L (2001) Characteristics of cerebral microembolism during carotid stenting and angioplasty alone. *Arch Neurol* 58:1410-1413
- <sup>207</sup> Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, Kucinski T, Rother J, Zeumer H, Weiler C, Sliwka U (2006) The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *AJNR* 27:157-161
- <sup>208</sup> White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar AE, Karsan A, Shaw D, Jain SP, Bass TA, Heuser RR, Teirstein PS, Bonan R, Walter PD, Smalling RW (1996) Coronary thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical tool. *Circulation* 93:253-258
- <sup>209</sup> Rabah M, Mason D, Muller DW, Hundley R, Kugelmass AD, Weiner B, Cannon L, O'Neil WW, Safian RD (1999) Heparin after percutaneous intervention (HAPI): a prospective multicenter randomized trial of three heparin regimens after successful coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 34:461-467

- <sup>210</sup> Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, van Belle E, McFadden EP (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 98:1597-1603
- <sup>211</sup> Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, van Belle E, McFadden EP (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 98:1597-1603
- <sup>212</sup> Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wessling T, Sagnard L for the MATTIS investigators (1998) Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 98:2126-2132
- <sup>213</sup> Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H (2000) A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary-artery stents. *Circulation* 101:590-593
- <sup>214</sup> Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH for the CLASSICS Investigators (2000) Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 102:624-629
- <sup>215</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Eng J Med* 345: 494-502
- <sup>216</sup> Leon MB, Baim DS, Poma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolmei A, Diver DJ, Lavarda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RF (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339:1665-1671
- <sup>217</sup> Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Schomig A (1996) Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. *Circulation* 94:279-285
- <sup>218</sup> Knight CJ, Pansar M, Wilson DJ, Patrinely A, Chronos N, Wright C, Clarke D, Patel D, Fox K, Goodall AH (1998) Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Heparin as a possible aetiological factor in stent thrombosis. *Eur Heart J* 19:1239-1248
- <sup>219</sup> Casella G, Ottani F, Camillo P, Sangiorgio P, Rubboli A, Galvani M, Fontanelli A, Bracchetti D (2003) Safety and efficacy of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation: an updated meta-analysis. *Ital Heart J* 4:677-684
- <sup>220</sup> CAVATAS Investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet* 357:1729-1737
- <sup>221</sup> Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB (1996) Stenting in the carotid artery initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 3:42-62
- <sup>222</sup> Henry M, Amor M, Klonaris C, Henry I, Masson I, Chati Z, Leborgne E, Hugel M (2000) Angioplasty and stenting of the extracranial carotid arteries. *Tex Heart Inst J* 27:150-158

- <sup>223</sup> Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, Roffi M, Topol EJ, Yadav JS (2001) Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol* 13:767-771
- <sup>224</sup> Kiesz RS, Buszman P, Martin JL, Deutsch E, Rozek MM, Gaszewska E, Rewicki M, Seweryniak P, Kosmider M, Tendra M (2001) Local delivery of enoxaparin to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial: Polish-American Local Lovenox NIR Assessment Study (The POLONIA Study). *Circulation* 103:26-31
- <sup>225</sup> Barnett JM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE; for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339:1415-25
- <sup>226</sup> Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864-870
- <sup>227</sup> Williams LS, Yilmaz EY, Lopes-Yunez AM (2000) Retrospective Assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 31:858-862
- <sup>228</sup> Haan R de, Limburg M, Bossuyt P, Meulen J van der, Aaronson N (1995) The clinical meaning of ranking 'handicap' grades after stroke. *Stroke* 26:2027-2030
- <sup>229</sup> Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instrumentes zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z. f. Gesundheitswiss.* 1:21-36
- <sup>230</sup> Barnett JM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Math M, Meldrum HE; for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339:1415-25
- <sup>231</sup> European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351:1379-87
- <sup>232</sup> Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273:1421-1428
- <sup>233</sup> Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266
- <sup>234</sup> CAVATAS Investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet* 357:1729-1737
- <sup>235</sup> Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whilow P, Strickman NE, Jaff RM, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators (2004) Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 351:1493-1501
- <sup>236</sup> Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W, for the Steering Committee of the SPACE-Study (2004) The stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery vs. endarterectomy trial. *Cerebrovasc Dis*;18:66-68

- <sup>237</sup> Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ on behalf of the ICSS investigators (2004) International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 18:69-74
- <sup>238</sup> EVA-3S Investigators (2004) Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* 35:18-20
- <sup>239</sup> Hobson RW 2nd (2002) Update on the carotid revascularization endarterectomy versus stent trial (CREST) protocol. *J Am Coll Surg* 194 (1 Suppl):S9-14
- <sup>240</sup> Jäger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann A (2002) Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am J Neuroradiol* 23:200-207
- <sup>241</sup> CAVATAS Investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): A randomised trial. *Lancet* 357:1729-1737
- <sup>242</sup> Orlandi G, Fanucchi S, Fioretti C, Acerbi G, Puglioli R, Padolecchia R, Sartucci F, Murri L (2001) Characteristics of cerebral microembolism during carotid stenting and angioplasty alone. *Arch Neurol* 58:1410-1413
- <sup>243</sup> Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wessling T, Sagnard L for the MATTIS investigators (1998) Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 98:2126-2132
- <sup>244</sup> Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, van Belle E, McFadden EP (1998) Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 98:1597-1603
- <sup>245</sup> Leon MB, Baim DS, Poma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolmei A, Diver DJ, Lavarda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RF. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339:1665-1671
- <sup>246</sup> Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whilow P, Strickman NE, Jaff RM, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators (2004) Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 351:1493-501
- <sup>247</sup> Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266.
- <sup>248</sup> Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J., King P, Jordan WD, Fisher W (1997) Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 95:376-381
- <sup>249</sup> Henry M, Amor M, Klonaris C, Henry I, Masson I, Chati Z, Leborgne E, Hugel M (2000) Angioplasty and stenting of the extracranial carotid arteries. *Tex Heart Inst J* 27:150-158
- <sup>250</sup> Jäger HJ, Mathias KD, Hauth E, Drescher R, Gissler HM, Hennigs S, Christmann A (2002) Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *Am J Neuroradiol* 23:200-207

- <sup>251</sup> Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L (1999) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet* 354:1594-1597
- <sup>252</sup> Chuah KC, Stuckey SL, Berman IG (2004) Silent embolism in diagnostic cerebral angiography: detection with diffusion-weighted imaging. *Australasian Radiology* 48:133-138
- <sup>253</sup> Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schultz JB (2003) Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 34:813-819
- <sup>254</sup> Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266
- <sup>255</sup> Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266
- <sup>256</sup> Schönholz CJ, Uflacker R, Mendaro E, Parodi JC, Guimaraes M, Hannegan C, Selby B (2005) Techniques for carotid artery stenting under cerebral protection. *J Cardiovasc Surg* 46:201-217
- <sup>257</sup> Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266.
- <sup>258</sup> Russell DA, Gough MJ (2004) Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28:115-123
- <sup>259</sup> Russell DA, Gough MJ (2004) Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28:115-123
- <sup>260</sup> Morrish W, Grahovac S, Douen A, Cheung G, Hu W, Farb R, Kalapos P, Wee R, Hudon M, Agbi C, Richard M (2000) Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1911-1916
- <sup>261</sup> Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, Bajzer C, Bhatt D, Krieger DW (2004) Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 48:1596-1601
- <sup>262</sup> McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS (2005) The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Endovasc Surg* 29:522-527
- <sup>263</sup> Arab D, Yahia AM, Qureshi AI (2003) Use of intravenous abciximab as adjunctive therapy for carotid angioplasty and stent placement. *Cardiovasc Intervent* 5:61-66
- <sup>264</sup> Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A (1996) European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143:1-13
- <sup>265</sup> Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Ciinielo C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH Investigators (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:331-7
- <sup>266</sup> Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB (2005) Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 111:2233-2240

- <sup>267</sup> Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, Roffi M, Topol EJ, Yadav JS. (2001) Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol* 13:767-771
- <sup>268</sup> McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. (2005) The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Endovasc Surg* 29:522-7
- <sup>269</sup> Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rüdiger S, Schömig A (1996) Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. *Heart* 76:166-172
- <sup>270</sup> Tschoepe D, Schultheiß HP, Kolarov P, Schwippert B, Dannehl K, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Strauer B, Gries FA (1993) Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 88:37-42
- <sup>271</sup> Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Schomig A (1996) Platelets activation and coronary stent implantation: effect of antithrombotic therapy. *Circulation* 94:279-285
- <sup>272</sup> Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, Patrinely A, Chronos N, Wright C, Clarke D, Patel D, Fox K, Goodall H (1998) Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Heparin as a possible aetiological factor in stent thrombosis. *Eur Heart J* 19:1239-1248
- <sup>273</sup> Berg JM ten, Plokker HWT, Verheugt FWA (2001) Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective percutaneous coronary intervention. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2:129-140
- <sup>274</sup> Teitel JM, Rosenberg RD (1983) Protection of factor Xa from neutralization by the heparin-antithrombin-complex. *J. Clin Invest* 71:1383-1391
- <sup>275</sup> Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM (2000) Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 35:157-163
- <sup>276</sup> Gröschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A (2005) Sytematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 36:367-373
- <sup>277</sup> Virmani R, Farb A (1999) Pathology of in-stent restenosis. *Current Opinion in Lipidology* 1999;10:499-506
- <sup>278</sup> Sharis P, Cannon C, Loscalzo J (1998) The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 129:394-405
- <sup>279</sup> Waksman R, Ajani AE, White L, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J (2001) Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary  $\gamma$ -Radiation in patients with in-stent Restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 103:2332-2335
- <sup>280</sup> Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Ciinielo C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH Investigators (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:331-7
- <sup>281</sup> Gröschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A (2005) Sytematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 36:367-373
- <sup>282</sup> Whooley MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266
- <sup>283</sup> Bosiers M, Peeters P, Deloose K, Verbist J, Sievert H, Sugita J, Castriota F, Cremonesi A (2005) Does carotid artery stenting work on the long run: 5-year results in high-volume centers (ELOCAS Registry). *J Cardiovasc Surg* 46:241-247

<sup>284</sup> Bergeron P, Roux M, Khanoyan P, Douillez V, Bras J, Gay J (2005) Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. *J Vasc Surg* 41:213-21

<sup>285</sup> Whooley MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. (2003) Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:259-266

<sup>286</sup> Bergeron P, Roux M, Khanoyan P, Douillez V, Bras J, Gay J. (2005) Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. *J Vasc Surg* 41:213-21

## 7. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
B-Bild	Brightness-Bild (im Ultraschall)
bzw.	beziehungsweise
BZ	Blutzucker
ca.	cirka
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events trial
CARESS	The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis trial
CAVATAS	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CCT	Craniale Computertomographie
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events trial
d	dies (lat. Tag)
dl	Deziliter
DSA	digitale Substraktionsangiographie
DWI	Diffusion weighted imaging
EAFIT	European Atrial Fibrillation Trial
ECST	European Carotid Surgery Trial
EKG	Elektrokardiogramm
ELOCAS	European Longterm Carotid Artery Stenting
ESPS-2	European Stroke Prevention Study 2

EVA-3S	Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis trial.
g	Gramm
GpIIb/IIIa-Antagonisten	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
GpIIb/IIIa-Rezeptor	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoproteins
HLP	Hyperlipoproteinämie
HPS	Hyperperfusionssyndrom
ICSS	International Carotid Stenting Study
i.S.	im Sinne
i.v.	intravenös
J	Jahre
Karotis-TEA	Karotis-Thrombendarteriektomie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins
m	männlich
M.	Musculus
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Ranking-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
post.	postinterventionell
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Koronar-Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit

rt-PA	rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator
s	Sekunde
SAB	Subarachnoidalblutung
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
s.c.	subkutan
SF 36	Short Form Health Survey
SPACE	Stentgestützte Perkutane Angioplastie der Carotis versus Endarteriektomie
TAH	Thrombozytenaggregations-Hemmer
TASS	Ticlopidine Aspirin Stroke Study
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
u.a.	unter anderem
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
US	United States
USA	United States of America
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
w	weiblich
WRIST PLUS	Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel
z. Bsp.	Zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## **8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Größe des Patientenkollektivs und Differenzierung nach Patienten mit behandelten Karotisstenosen und homogener Blutverdünnung periinterventionell

Abbildung 2: Prävalenz zerebrovaskulärer Risikofaktoren

Abbildung 3: Symptomatik/Asymptomatik der behandelten Karotisstenosen

Abbildung 4: Anzahl der beantworteten Fragebögen mit Differenzierung nach periinterventioneller Blutverdünnung

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht, Alter und präinterventionelle neurologische und funktionelle Beeinträchtigung

Tabelle 2: Postinterventionelle Bildgebung

Tabelle 3: Patientencharakteristik, mRS, NIHSS, Bilddiagnostik und Vormedikation differenziert nach periinterventioneller Blutverdünnung

Tabelle 4: Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit einem SPAC-Schema

Tabelle 5: Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung

Tabelle 6: Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung und zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

Tabelle 7: Periinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit therapeutischer Heparinisierung mit und ohne zusätzlicher Thrombozytenaggregations-Hemmung

Tabelle 8: Risikoprofil des Patientenkollektivs für ein Hyperperfusionssyndrom nach endovaskulärer Behandlung

Tabelle 9: Individuelles Risikoprofil für ein Hyperperfusionssyndrom von vier Patienten mit periprozeduraler intrakranieller Blutung

Tabelle 10: Zusammenfassung der periinterventionellen Komplikationen bei Karotisstentangioplastien unter verschiedenen Blutverdünnungen

Tabelle 11: Reststenosen bzw. Gefäßverschluß nach Stentangioplastie hochgradiger Karotisstenosen in der extrakraniellen Duplexsonographie; postprozedural und im Verlauf

Tabelle 12: Risikoprofil und Langzeitverlauf kontaktierbarer Patienten ( 74 von 113 = 65,5% [14 Pat. verstorben]); insgesamt und differenziert nach periinterventioneller Blutverdünnung; Mittelwert  $35,0 \pm 13,2$  Monate

Tabelle 13: Patienten mit Zunahme der funktionellen Beeinträchtigung im Langzeitverlauf

Tabelle 14: Restenosen bei ambulanter Duplexsonographie im UKE

## 9. Danksagung

Ich bedanke mich beim ehemaligen Direktor der Klinik für Neurologie, Herrn Prof. Dr. med. C. Weiller für die Überlassung des Promotionsthemas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Röther für seine stets konstruktive, motivierende und geduldige Betreuung dieser Arbeit. Seine freundliche Umgangsart waren mir eine große Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch bei Frau Bendfeldt, die mir die Beschaffung der Patientenakten aus dem Archiv sehr erleichtert hat.

Frau Dohse-Großer aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich für Ihre Unterstützung bei der Auswahl des Selbstausfüllfragebogens.

Ich bedanke mich bei allen Patienten und deren Angehörigen, die bereitwillig den Selbstausfüllfragebogen zum Langzeitverlauf beantwortet haben.

Herzlichsten Dank möchte ich meiner Freundin Nicole Falke-Moßner aussprechen. Sie hat mich während der Fertigstellung der Dissertation begleitet, mich stets motiviert und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Zum Schluß bedanke ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium und letztlich diese Dissertation erst ermöglicht haben.

## 10. Lebenslauf

### Persönliches

Name	Christian-Philip Buttron
Geburtsdatum	22.06.1972 in Delmenhorst, Niedersachsen
Konfession	evangelisch-lutherisch
Familienstand	ledig

### Schulbildung in Niedersachsen

1978-1982	Grundschule Heide
1982-1984	Orientierungsstufe Bookholzberg
1984-1991	Gymnasium Ganderkesee, Abitur im Mai 1991

### Studium der Humanmedizin

1992-Mai 2000	Medizinstudium an der Universität Hamburg
	Physikum 1995
	1. Staatsexamen 1996
	2. Staatsexamen 1999
	3. Staatsexamen im Mai 2000

### Berufstätigkeit in der Neurologisch-Psychiatrischen (bis 30.06.2003) bzw. Neurologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses, Hamburg:

01.07.2000 bis 12.2001	Arzt im Praktikum
seit 01.04.2002	Assistenzarzt

## **11. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

(Christian-Philip Buttron)