

Aus der Abteilung für Neuroradiologie der Radiologischen Klinik
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Zeumer

**Der Effekt der primären Stent - Applikation auf die Freisetzung von Partikeln bei
der endovaskulären Behandlung von hochgradigen
A. carotis interna (ACI) - Stenosen.
Eine experimentelle Studie an Leichenpräparaten.**

D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Matthias F r a h m
aus Schleswig

Hamburg im Jahre 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 13. Juli 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. med. H. Zeumer

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. M. Lockemann

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Priv. Doz. Dr. med. Ch. Detter

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	3
1.1	Entwicklung, klinische Bedeutung und vergleichende Gewichtung der endovaskulären Behandlung von A. carotis interna - Stenosen	3
1.2	Klinischer Hintergrund der experimentellen Fragestellung	6
2	Material und Methoden	8
2.1	Vorbereitung der Präparate.....	8
2.2	Durchführung des Versuchs und Gewinnung des Materials	9
2.2.1	Untersuchungsmethode A	10
2.2.2	Untersuchungsmethode B	10
2.3	Filtration des gewonnenen Materials	11
2.4	Mikroskopische Auswertung und Analyse des gewonnenen Materials	12
2.5	Statistische Analyse	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Beschreibung der Versuchsabläufe	14
3.2	Auswertung der gelösten Partikel	14
3.2.1	Auswertung nach Filtergröße	14
3.2.2	Auswertung nach Gefäßdurchmesser	15
3.2.3	Histologische Analyse	15
4	Diskussion	16
4.1	Statistik	16
4.2	Technik der Datenerfassung	16
4.3	Konzeption des Experiments	16
4.4	Technische Artefakte	17
4.5	Vergleich der freigesetzten Debris mit anderen Studien	17
4.6	Bedeutung des experimentellen Ergebnisses für die klinische Anwendung ..	19

5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	22
6	Tabellen	23
7	Abbildungen	26
8	Literaturverzeichnis	34
9	Lebenslauf	39
10	Danksagung	40
11	Eidesstattliche Versicherung	41

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Entwicklung, klinische Bedeutung und vergleichende Gewichtung der endovaskulären Therapie von A. carotis interna - Stenosen

Etwa 20% aller Schlaganfälle und Transitorisch Ischämischen Attacken (TIA) sind Folge von atherosklerotischen Läsionen der A. carotis interna (ACI) [5,19,32]. In den frühen 90er-Jahren wurde eine nordamerikanische Studie (NASCET) veröffentlicht, die die Effektivität der Karotischirurgie zur Behandlung von symptomatischen ACI-Stenosen mittels Thrombendarterektomie (TEA) bezüglich der Reduktion des Schlaganfallrisikos im Vergleich zur rein medikamentösen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern untersuchte [28]. In der NASCET-Studie ergab sich dabei innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren ein Schlaganfallrisiko von 26% für Patienten die konservativ behandelt wurden und von 9% für operativ behandelte Patienten. Dieses entspricht einer Risikoreduktion von 17% [28]. In beiden Gruppen lag eine ACI-Stenose von 70% oder mehr vor. Bei asymptomatischen Karotisstenosen ist die Effektivität der Behandlung umstritten. Zwar berichteten einige Studien von präventiven Effekten der Karotis-TEA [6,10], jedoch zeigte eine Studie von Nadareishvili et al. [27], dass das Risiko für Patienten mit asymptomatischen ACI-Stenosen hauptsächlich darin bestand, an Herzinfarkten oder anderen, nicht Schlaganfall bedingten, Erkrankungen zu versterben. Dieses Risiko nahm mit dem Grad der Stenose zu und war durch deren Therapie nicht beeinflusst [27].

Von Seiten der American Heart Association wurde an die chirurgische Therapie der ACI-Stenose die Forderung gestellt, dass bei asymptomatischen Patienten die operative Morbidität und Letalität 3%, bei symptomatischen Patienten 5%, nach abgelaufenem Hirninfarkt 7% und bei Rezidivstenosen 10% nicht überschritten werden sollte [26].

Den aus der NASCET-Studie ableitbaren Indikationskriterien zufolge, ist ein operatives Vorgehen nur bei symptomatischen Patienten mit ipsilateralem Schlaganfall, ipsilateraler TIA, oder ipsilateraler Amaurosis fugax indiziert [28]. Außerdem muss, entsprechend der Studienergebnisse, die ACI-Stenose hochgradig sein. NASCET definierte hochgradige Stenosen als eine Einengung des Gefäßlumens von 70% oder mehr [28].

Seit den frühen 90er-Jahren stellt die Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) eine in Untersuchung befindliche Alternative zur Karotis-TEA dar. Hinsichtlich Indikationskriterien und Komplikationsraten der endovaskulären Therapie gelten dieselben Anforderungen wie für die TEA.

Bereits 1980 wurden tierexperimentelle Versuche zur endovaskulären Behandlung von ACI-Stenosen veröffentlicht [24]. In vivo wurde die PTA einer Karotisstenose erstmals 1979 bei einer 32-jährigen Frau mit fibromuskulärer Dysplasie durchgeführt [26]. Die erste endovaskuläre Behandlung einer arteriosklerotischen Stenose erfolgte 1980 bei einem 64-jährigen Mann [26]. In nicht randomisierten Arbeiten, die bis 1997 veröffentlicht wurden, wurde die technische Erfolgsrate bei der Beseitigung hochgradiger Karotisstenosen mittels PTA ohne Stent auf 75% bis 100% beziffert [2,8,15,19,40]. Es fanden sich dabei Gesamtkomplikationsraten von bis zu 44.4% [2]. Mathias et al. setzten erstmals 1989 einen Stent zur weiteren Verbesserung des Dilatationsergebnisses ein [25,26]. Andere Autoren berichteten ebenfalls von einer Verbesserung der Primärergebnisse bei der Beseitigung von Karotisstenosen sowie von einer Verminderung der Komplikationsraten durch Verwendung eines Stents [4,15,32,35,38].

Die NASCET-Studie bewies 1991 den präventiven Nutzen der operativen Behandlung von hochgradigen Karotisstenosen bei einer periprozeduralen Komplikationsrate von 5.8% („minor stroke“: 3.7%, „major stroke“: 1.5%, Tod: 0.6%) [28]. Diese Tendenz ergab sich, bei aller gebotenen Zurückhaltung unter Berücksichtigung des Befragungscharakters der Datenerhebung, aus den Ergebnissen von 24 Zentren mit Einbeziehung von insgesamt 4757 Patienten durch Wholey et al., auch für die endovaskuläre Therapie. Hier zeigte sich eine Komplikationsrate von 5.07% [39]. Bei dem Vergleich von nicht randomisierten, endovaskulären Ergebnissen mit den Ergebnissen der NASCET-Studie ist jedoch grundsätzlich zu berücksichtigen, dass sich in der endovaskulär behandelten Gruppe häufig auch Patienten befanden, die auf Grund eines erhöhten Operationsrisikos als inoperabel galten und deshalb endovaskulär versorgt wurden [19,26,38,39]. Im Gegensatz dazu fanden sich in der NASCET-Studie nur selektierte Patienten mit niedrigem operativen Risiko [5,19,26,28]. Aus der Sammelstatistik von Wholey et al. ging hervor, dass die Komplikationsrate bezüglich des Auftretens von TIA's 2.82%, von „minor strokes“ 2.72%, von „major strokes“ 1.49% sowie die Häufigkeit von Todesfällen 0.86% betrug [39]. Darin eingeschlossen waren

sowohl die periinterventionellen als auch die innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen beobachteten neurologischen Zwischenfälle.

Eine erste veröffentlichte Multicenter-Studie aus dem Jahre 2001 (CAVATAS) berichtete von einer Gleichwertigkeit beider Verfahren hinsichtlich schwerer Komplikationen, insbesondere Schlaganfall und Tod. Bei dieser Studie ist jedoch zu berücksichtigen, dass es in beiden Armen der Studie (operativ vs. endovaskulär) relativ hohe periprozedurale Komplikationsraten von ca. 10% gab. Außerdem wurden in dieser Studie nur etwa ¼ der endovaskulär behandelten Patienten mit einem Stent versorgt [5]. Eine neue randomisierte Vergleichsstudie (SPACE-Studie) zum Vergleich von chirurgischer und endovaskulärer Therapie, an der die Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) teilnimmt, wird z. Zt. im deutschsprachigen Raum unternommen [18]. Andere Studien zum randomisierten Vergleich von endovaskulärer und chirurgischer Therapie (CREST, EVA-3S) werden z. Zt. ebenfalls durchgeführt [17].

Insgesamt stellt die endovaskuläre Behandlung von Karotisstenosen einen im Vergleich zum operativen Vorgehen weniger invasiven, für den Patienten weniger belastenden Eingriff dar, wenngleich dieses Verfahren noch immer als experimentell gelten muss. Die Sicherheit des endovaskulären Verfahrens im Vergleich zur operativen Therapie kann erst nach Beendigung der o. g. Studien abschließend beurteilt werden.

Bei den meisten Patienten liegt der Karotisstenose eine Arteriosklerose zugrunde [26]. Bei diesen und den selteneren, nicht arteriosklerotischen Erkrankungen wie Takayasu-Arteriitis und fibromuskulärer Dysplasie sowie bei vielen postoperativen Rezidivstenosen, kann eine endovaskuläre Therapie durchgeführt werden [26]. Bei frischen thrombotischen Auflagerungen auf der Stenose oder bei im Blutstrom flottierenden Thromben muss auf Grund des erhöhten Embolierisikos vor einem endovaskulärem Vorgehen so lange eine medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt werden, bis der Thrombus aufgelöst oder organisiert ist [16,17].

Als größtes Risiko bei der Intervention an Karotisstenosen gelten Schlaganfälle mit bleibenden neurologischen Defiziten. Diese können durch embolische Materialien

(Thromben, Debris) verursacht werden, die sich während der Intervention bilden oder während des Eingriffes von den atherosklerotischen Plaques gelöst werden, und mit dem Blutstrom in den hirnversorgenden Blutkreislauf gelangen können. Abhängig von deren Größe sind Arterien, Arteriolen oder kapilläre Endstrombahnen betroffen.

1.2 Klinischer Hintergrund der experimentellen Fragestellung

Es ist bekannt, dass mittels transcranieller Dopplerultraschalluntersuchung asymptomatische Embolien im Rahmen einer Karotis-PTA nachweisbar sein können. Jordan Jr. et al. berichteten, dass sich bei 8 Patienten nach PTA mehr als 100 Emboli dopplersonographisch nachweisen ließen, ohne dass sich klinisch nachweisbare neurologische Defizite zeigten [14]. Die Anzahl der durch transcraniellen Dopplerultraschall entdeckten Emboli, reicht von durchschnittlich 6 [21] bis zu durchschnittlich über 200 [3] pro Intervention. Die klinische Bedeutung dieser interventionell freigesetzten Partikel ist unklar.

Grundlage für die experimentelle Fragestellung war die klinische Beobachtung einer Reduktion von thrombembolischen Komplikationen im Rahmen von Modifikationen des Therapieverfahrens: Die PTA erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Neuro-radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf initial nach dem Prinzip der „sekundären Stent-Applikation“. Dabei wurde über einen zuvor eingeführten Führungsdraht unter Röntgendurchleuchtung ein Ballonkatheter bis zur Stenose vorgeschoben. Nach therapeutischer Aufdehnung wurde zum Offenhalten des Gefäßes eine Stenteinlage vorgenommen, wenn das Dilatationsergebnis unzureichend erschien. 1997 wurde ein modifiziertes Verfahren eingeführt, das nach dem Prinzip der „primären Stent-Applikation“ verfuhr. Dazu wurde über den liegenden Führungsdraht, in der Regel ohne vorhergehende Ballondilatation, ein selbstexpandierender Stent in der Stenose platziert. Erst im Anschluss erfolgte dann die Aufdehnung der Reststenose mittels Ballonkatheter, der seinen Druck durch den Stent auf die Gefäßwand ausübte. Interventionelle Protektionssysteme wie Filter oder Verschlussballons wurden nicht eingesetzt [16]. Die adjuvante Antikoagulationsbehandlung wurde parallel dahingehend verändert, dass vor und nach dem Eingriff niedermolekulare Heparine zur Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung sowie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel

zur Thrombozytenfunktionshemmung verabreicht wurden [16,17]. Während des Eingriffs wurde die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) durch die Applikation von unfraktioniertem Heparin auf 300 sec. ($\pm 10\%$) verlängert.

Seit Anwendung dieser Modifikationen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Rate an thrombembolischen Schlaganfällen (Territorialinfarkte). Diese lag zuvor bei 4% (4/101) und konnte seitdem auf 1.2% (2/166) reduziert werden [Tabelle 1]. Es ist nicht bekannt, ob die technische Modifikation der „primären Stent-Applikation“, die modifizierte Antikoagulationsbehandlung oder die Summe aus beiden Faktoren zur Verbesserung der Ergebnisse geführt hat.

Unter der Vermutung, dass Debris neben dem Ablösen von plaqueadhärenten Thromben, eine wesentliche Ursache von thrombembolischen Komplikationen bei der PTA einer ACI-Stenose darstellte, stellte sich unter Berücksichtigung der verbesserten klinischen Resultate die Frage, ob die methodischen Änderungen des Behandlungsverfahrens möglicherweise zu einer Verminderung der Debrisablösung geführt haben. Pathophysiologische Vorstellung der verbesserten Ergebnisse war zum einen, dass die primäre Stent-Applikation zu einer Fixation der dilatationsbedingt dissezierten Intima an der Gefäßwand führte, und so die Bildung von subintimalen Thromben verhindert wurde [4,5,17,40]. Zum anderen wurde vermutet, durch die Fixation der Intima auf dem Plaque, eine Reduktion an ausgeschwemmtem Debris zu erreichen. Dieser entsteht bei der Sprengung der atherosklerotischen Plaques während der Dilatation. Die Vorstellung war, dass der Plaque während der Dilatation von fixierter Intima weitgehend bedeckt bleibt und die Menge an freigesetztem Debris somit vermindert werden könnte. Diese pathophysiologische Vermutung war Grundlage dieser Studie und sollte mit dem hier vorgestellten Experiment verifiziert werden.

2 Material und Methoden

Es wurden ACI-Bifurkationen von Leichen mit hochgradigen arteriosklerotischen Stenosen in einem Flussmodell nach der „primären“ oder „sekundären“ Vorgehensweise endovaskulär dilatiert und mit einem Stent versehen. Dieses erfolgte unter kontinuierlicher Spülung mit isotoner Kochsalzlösung. Die Spülflüssigkeit wurde gesammelt, filtriert und analysiert. Dabei wurden Menge und Größe des periinterventionell gelösten Debris analysiert, um mögliche Unterschiede der Methoden bei der Debrisfreisetzung aufzuzeigen.

2.1 Vorbereitung der Präparate

Während eines Zeitraums von 24 Monaten wurde bei allen Leichen, bei denen im Rahmen einer Sektion eine besonders ausgeprägte generalisierte Arteriosklerose nachgewiesen wurde, die Karotibifurkation atraumatisch entfernt und zur weiteren Untersuchung in die Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie des UKE gebracht. Die Sektionen fanden in der Regel innerhalb von 1.1 - 4.6 Tagen nach dem Tode der Patienten statt. Die Untersuchung der Präparate erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der Sektion. Die Leichen und die Präparate wurden bis zum Zeitpunkt der Sektion und der weiteren Untersuchung jeweils bei 4° - 6°C gekühlt. Epidemiologische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Todesursache blieben bei der Auswahl der Präparate unberücksichtigt.

In der Abteilung für Neuroradiologie wurden die Präparate anatomisch präpariert. Dabei wurde besonders darauf geachtet die atherosklerotischen Läsionen im Bereich der Karotibifurkation nicht zu beschädigen und die Gefäßwände nicht zu verletzen. Die A. carotis externa (ACE) wurde von außen mit Kabelbinder ligiert, so dass sie komplett verschlossen war. Das offene Ende der ACI und das der A. carotis communis (ACC) wurde mit Kabelbindern auf eigens für diesen Versuch angefertigte Metallkonnektoren befestigt. Da die einzelnen Präparate zum Teil sehr unterschiedliche Gefäßkaliber aufwiesen, standen Konnektoren mit verschiedenen Auslassdurchmessern zur Verfügung, um ein möglichst hohes Maß an Passgenauigkeit zu erreichen. Die Variabilität reichte von 2 - 15 mm Durchmesser. Am Schlauchende hatten alle

Konnektoren einen Durchmesser von $\frac{3}{8}$ Zoll (0.95 cm). Diese wurden sowohl proximal als auch distal des Präparates an ein Silikonschlauch-System ($\frac{3}{8}$ '' , Raumedic® ECC-SIK, Rehau, Isernhagen, Deutschland) angeschlossen und ebenfalls mittels Kabelbinder fixiert [Abbildung 1]. Der proximale Konnektor lief an der dem Schlauch zugewandten Seite konisch zu, um dem Flüssigkeitsstrom möglichst wenig Widerstand entgegen zu setzen. Der distale Konnektor war zum Auslass hin zylindrisch geformt. Das Präparat wurde in zwei Schraubzwingen eingespannt und auf dem Angiographie-Untersuchungstisch befestigt [Abbildung 1 und 2]. Am Ende des zuführenden Schlauches befand sich ein Anschluss für die Flüssigkeitszufuhr, das abführende Schlauchende blieb offen. Die daraus austretende Flüssigkeit wurde gesammelt.

2.2 Durchführung des Versuchs und Gewinnung des Materials

In einem Abstand von ca. 70 cm wurde ein kleines Loch in den Silikonschlauch gebohrt. In dieses wurde eine 8 F-Schleuse platziert und hierdurch ein Introducer 8 F bis an das Präparat vorgeschoben. Das Schlauchsystem und das darin integrierte Gefäßpräparat wurde in physiologischer Flußrichtung mit isotoner Kochsalzlösung perfundiert. Der pulsierende Fluss wurde mit einer Umwälzpumpe (Stoeckert, München, Deutschland) erzeugt [Abbildung 1]. Die Flussgeschwindigkeit betrug in allen Versuchen 0,5 l/min.

Zu Beginn wurde jedes Präparat zunächst 6 min. lang mit Kochsalzlösung gespült, um Verunreinigungen im Schlauchsystem und im Inneren des Gefäßlumens zu beseitigen. Die Spüllösung wurde anschließend verworfen. Zeitgleich wurde zur Bestimmung des Stenosegrades eine diagnostische Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (POLYSTAR®, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurden durch Einspritzen von Kontrastmittel (ULTRAVIST 150 ®, Schering, Deutschland) Aufnahmen des Gefäßes in mindestens zwei Ebenen gemacht [Abbildung 3]. Zur Berechnung des Stenosegrades wurden dabei die NASCET-Kriterien berücksichtigt, die den Grad der Stenose aus dem Verhältnis von maximaler Stenose zu Poststenoselumen definieren [28]. Präparate mit einem Stenosegrad von unter 66% fanden keine weitere Berücksichtigung.

Im Experiment kamen zwei u. g. verschiedene Behandlungsmethoden zur Anwendung. Die Randomisierung erfolgte durch das Werfen einer Münze. In beiden experimentellen Gruppen wurde identisches Material verwendet (Ballon: „Penta“ ® 6-4. 0, Medi tech, Boston Scientific, Natick, Mass., USA; Stent: Carotid Wallstent ® 5 F, Boston Scientific, Natick, Mass., USA).

2.2.1 Untersuchungsmethode A (Sekundär Stent)

Hierbei wurde die Stenose mit konventionellen Ballonkathetern, die in Abhängigkeit vom Gefäßkaliber einen Durchmesser von 5 mm oder 6 mm aufwiesen, dilatiert. Dazu wurde ein Dilatationsdruck von 8-10 Atmosphären angewendet. Im Anschluss erfolgte die Versorgung mit einem selbstexpandierenden Stent.

2.2.2 Untersuchungsmethode B (Primär Stent)

Hier erfolgte zunächst das Einlegen des Stents in das Gefäß mit anschließender Ballondilatation der Stenose durch den entfalteten Stent. Die Auswahl von Durchmesser und Länge des Stents sowie des Durchmessers des gewählten Ballons erfolgte nach den gleichen anatomischen Kriterien wie in Untersuchungsmethode A.

Es ergab sich somit bei jeder Intervention ein dreischnittiges Vorgehen:

- Beiden Untersuchungsmethoden ging als erster Schritt jeweils das Einführen eines Führungsdrahtes (Guide) voraus, der durch den stenotischen Bereich hindurchgeschoben und poststenotisch im distalen Gefäßabschnitt platziert wurde. Dabei kamen 0.014 Zoll Wechselguides mit einer Länge von 4 m zur Anwendung.
- Die Versuchsschritte zwei und drei schlossen sich dann, in Abhängigkeit von der Randomisierung, in der unter „Untersuchungsmethode A“ und „Untersuchungsmethode B“ erläuterten Reihenfolge an.

Die einzelnen Arbeitsschritte erfolgten unter Road map - Kontrolle.

Während des gesamten Eingriffs wurde das Präparat mit Kochsalzlösung perfundiert. Während jedes der drei Versuchsschritte wurde jeweils ein Liter Spülflüssigkeit in einem separaten, von jeglicher Verunreinigung freiem Gefäß gesammelt. Am Ende eines jeden Versuchs wurde die erfolgreiche Beseitigung der Stenose mittels DSA dokumentiert [Abbildung 4a und 4b].

2.3 Filtration des gewonnen Materials

Die gesammelte Spülflüssigkeit wurde zweifach gefiltert. Zuerst durch ein $(100\ \mu\text{m})^2$, im Anschluss dann durch ein $(11\ \mu\text{m})^2$ großes Maschen-Netzfiltersystem (Millipore®, Eschborn, Deutschland). Die eigens für dieses Experiment konstruierte Filtrationsanlage bestand aus mehreren Einzelteilen, die vor jeder Filtration erneut zusammengesetzt werden mussten [Abbildung 5]. Im einzelnen waren dies ein Einfülltrichter, ein Verbindungskolben, ein Konnektionsstück sowie ein Auffangkolben, alles aus Glas. Zwischen Einfülltrichter und Verbindungskolben wurde der $(100\ \mu\text{m})^2$ -Filter, auf einer flüssigkeitsdurchlässigen Trägerplatte liegend, eingespannt. Zwischen Verbindungskolben und Auffangkolben, die durch das Konnektionsstück miteinander verbunden waren, befand sich, ebenfalls auf einer flüssigkeitsdurchlässigen Trägerplatte, der $(11\ \mu\text{m})^2$ -Filter [Abbildung 6]. Damit keine Flüssigkeit aus den Verbindungsstellen austreten konnte, wurden diese Teile durch Klemmzangen aus Metall wasserdicht befestigt [Abbildung 6].

Jeweils ein Liter gesammelte Spülflüssigkeit befand sich, nach Arbeitsschritten getrennt, in einem eigenen separaten Gefäß. Diese wurden einzeln nacheinander oben in den Einfülltrichter gefüllt. Von hier aus floss die Flüssigkeit zuerst durch den $(100\ \mu\text{m})^2$ -Filter und anschließend durch den $(11\ \mu\text{m})^2$ -Filter. Die am Ende eines Filtrationsvorgangs im Auffangkolben befindliche Flüssigkeit wurde verworfen. Die Anlage wurde vor erneuter Filtration zunächst mit einem Liter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Erst im Anschluss daran erfolgte mit frischen Filtern der nächste Filtrationsvorgang, die Filtration der Spülflüssigkeit des nächsten Arbeitsschrittes.

2.4 Mikroskopische Auswertung und Analyse des gewonnenen Materials

Es konnten alle Partikel mit einer Größe über $(11 \mu\text{m})^2$ erfasst werden. Dabei ließen sich alle Partikel mit Größen zwischen $(11 \mu\text{m})^2$ und $(100 \mu\text{m})^2$ sowie Partikel mit einer Größe über $(100 \mu\text{m})^2$ separat erfassen. Die Auszählung der in den Filtern gefangenen Partikel geschah unter dem Lichtmikroskop (Zeiss, Jena, Deutschland). Ein einzelner Filter wurde jeweils komplett ausgezählt. Die zu bestimmende Größe der Partikel orientierte sich dabei an den bekannten Seitenlängen der jeweiligen Netzfiltermaschen. Es konnte damit die Ausdehnung in Länge und Breite und somit der Flächeninhalt des untersuchten Partikels bestimmt werden. Eine dreidimensionale Darstellung der Partikel war nicht möglich [Abbildung 7]. Die Auswertung des $(100 \mu\text{m})^2$ -Filters geschah unter 10facher, die des $(11 \mu\text{m})^2$ -Filters unter 40facher Vergrößerung. Die Auszählung erfolgte systematisch Filterpore für Filterpore von links nach rechts und von oben nach unten. Jede Filterpore musste durch den Partikel mindestens zu 50% belegt gewesen sein, um als Einheit gezählt zu werden [Abbildung 8].

Die Größe und Summe aller gesammelten Partikel aus den beiden Untersuchungsmethoden A und B wurden tabellarisch erfasst und

1. entsprechend ihrer Verteilung in den Filtern miteinander verglichen.
2. wurden drei weitere Gruppen von Partikelgrößen definiert und analysiert, basierend auf den Durchmessern der Hirngefäße [33]:
 - Kapillaren (Durchmesser $<20 \mu\text{m}$)
 - Arteriolen (Durchmesser $20\text{-}200 \mu\text{m}$)
 - Arterien (Durchmesser $>200 \mu\text{m}$).

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung von Gruppenunterschieden erfolgte aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Partikel mittels Mann-Whitney-U-Tests. Ergebnisse mit einem p-Wert <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Alle ermittelten p-Werte wurden als deskriptives Maß im Sinne einer explorativen Datenanalyse interpretiert. Zur Datenpräsentation dienen hier in erster Linie die erhobenen Mittelwerte. Minimale und maximale Werte informieren im Einzelnen über die Streubreite. Alle Berechnungen erfolgten unter Verwendung von SPSS, Version 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

3 Ergebnisse

3.1 Präparate Gewinnung

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 24 Monaten 80 Leichenkarotiden von 62 Leichen mit besonders schwerer generalisierter Arteriosklerose untersucht. Die Sektionen fanden zwischen dem 1.1 und 4.6 Tag (Mittelwert: 2.6, Standardabweichung: 1.3 Tage) nach dem Tode der Patienten statt. In 20 Fällen wurden die Karotisbifurkationen beidseitig präpariert, so dass 82 Präparate zur Verfügung standen. Davon konnten zwei Präparate wegen Beschädigung bei der pathologischen Sektion nicht verwendet werden, so dass insgesamt 80 der 82 Präparate radiologisch untersucht werden konnten. Davon wiesen 13 Präparate hochgradige ACI-Stenosen von 66% oder mehr auf. Nach Randomisierung wurden von diesen insgesamt 5 mit Methode A (Sekundär Stent) und 8 mit Methode B (Primär Stent) behandelt.

3.2 Auswertung der gelösten Partikel

Es ließen sich nach jedem einzelnen Arbeitsschritt Partikel unterschiedlicher Größe in den Filtern nachweisen [Tabelle 2 und 3]. Nach Auswertung aller Filter zeigte sich sowohl für den $(100 \mu\text{m})^2$ - als auch für den $(11 \mu\text{m})^2$ -Filter eine Verteilungsspitze hinsichtlich einer bestimmten Partikelgröße. Im $(100 \mu\text{m})^2$ -Filter waren vornehmlich Partikel mit einer Größe von $10000 \mu\text{m}^2$ zu finden. Dies entspricht einer Seitenlänge von $100 \mu\text{m}$. Im $(11 \mu\text{m})^2$ -Filter sammelten sich überwiegend Partikel mit einer Größe von $121 \mu\text{m}^2$, einer Seitenlänge von $11 \mu\text{m}$ entsprechend. Partikel im Größenbereich zwischen $>1936 \mu\text{m}^2$ und $<10000 \mu\text{m}^2$ ließen sich nicht nachweisen [Abbildung 9].

3.2.1 Auswertung nach Filtergröße

Nach Komplettierung aller drei Arbeitsschritte betrug die durchschnittliche Anzahl gelöster Partikel $\geq(100 \mu\text{m})^2$ 89.6 für Methode A (Sekundär Stent) sowie 75.8 für Methode B (Primär Stent) ($p=0.284$) [Abbildung 10].

Die Partikel dieser Gruppe wiesen im Durchschnitt eine Größe von $17417 \mu\text{m}^2$ auf,

entsprechend einer durchschnittlichen Seitenlänge von 132 μm . Der größte gefundene Partikel wies eine Fläche von 160000 μm^2 auf. Dies entspricht einer Seitenlänge von 400 μm [Abbildung 9].

Im Durchschnitt wurden in Methode A 320.6 Partikel gezählt, die den $(100 \mu\text{m})^2$ -Filter passiert hatten und vom $(11 \mu\text{m})^2$ -Filter gefangen wurden. In Methode B waren dies 256.5 ($p=0.127$) [Abbildung 10]. Die durchschnittliche Größe der Partikel zwischen $(11 \mu\text{m})^2$ und $(100 \mu\text{m})^2$ betrug 227 μm^2 , entsprechend einer durchschnittlichen Seitenlänge von ca. 15 μm .

22.3% aller gelösten Partikel wurden vom $(100 \mu\text{m})^2$ -Filter gefangen.

3.2.2 Auswertung nach Gefäßdurchmesser

Durchschnittlich wurden in Methode A 8 Partikel von Arteriengröße gefunden. In Methode B waren dies 10.6 ($p=0.139$). Von Arteriolengröße ließen sich in Methode A durchschnittlich 130.8 Partikel, in Methode B 122.9 ($p=0.754$) nachweisen. Kapillargröße wiesen in Methode A im Durchschnitt 271.8 und in Methode B 198.9 Partikel ($p=0.051$) auf [Abbildung 10].

3.2.3 Histologische Analyse

Die histologische Analyse der gelösten Partikel unter dem Lichtmikroskop erbrachte den Nachweis von amorphem, nicht kalzifiziertem und fettreichem Material, entsprechend Blutgefäßatheromen. Zellen oder Zellbestandteile sowie Intimastreifen wurden nicht gesehen.

4 Diskussion

4.1 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Da die verglichenen Datengruppen klein sind, sollten alle ermittelten p-Werte im Sinne einer explorativen Datenanalyse gewertet werden.

4.2 Technik der Datenerfassung

Wie in anderen Experimenten [9,20,22,29,30,32] wurde auch in diesem Versuch nur die Fläche und nicht das Volumen der gelösten Partikel analysiert. Somit ergibt sich aus den erhobenen Daten in erster Linie eine quantitative Analyse periinterventionell gewonnener Partikel. Eine Aussage über das thrombembolische Potential der freigesetzten Partikel, das sich auf Grund deren Form am lebenden Organismus ergeben könnte, lässt sich anhand der Analysebedingungen nur unzureichend treffen. Trotzdem sollten diese technischen Ungenauigkeiten die relativen Ergebnisse nicht beeinflussen, da die gleichen Bedingungen für beide Methoden galten und in erster Linie die beiden unterschiedlichen Interventionsmethoden miteinander verglichen werden sollten.

4.3 Konzeption des Experiments

In der Literatur wird berichtet, dass durch transcranielle Dopplersonographie während einer Karotis-PTA Signale mit hoher Intensität in den cerebralen Blutgefäßen aufgefangen werden konnten, die durch embolisches Material entstanden sind [3,14,21]. Eine genaue Klassifizierung der Partikel ist mit dieser Technik jedoch nicht möglich. Unseres Erachtens ist somit die Verwendung von Leichenpräparaten gerechtfertigt. Außerdem ist eine dopplersonographische in vivo Vergleichsstudie mit der bekanntermaßen klinisch unterlegenen Methode (sekundäre Stent-Applikation) ethisch nicht vertretbar.

Die Auswahl der in diesem Versuch verwendeten gröberen Netzfilter ((100 μm)²) richtete sich in erster Linie nach den in neuroradiologischer Praxis gebräuchlichen Protektionssystem-Filtergrößen zwischen 80 μm und 150 μm (z. B. Angioguard®, Cordis, Johnson & Johnson: 100 μm ; Epi-Filter®, Boston Scientific 80 μm ; NeuroShield®, MedNova Neuro Shield Device®, Horsham, W Sussex, UK: 150 μm ; (Hersteller Information)). Die kleinste für diesen Versuch erhältliche Netzfiltergröße betrug (11 μm)². Bisher wurden nach unserer Kenntnis noch keine Partikel mit so feinen Filtern untersucht, so dass eine so große Menge an sehr kleinem Debris in dieser Studie zum ersten Mal nachgewiesen werden konnte.

4.4 Technische Artefakte

Betrachtet man die Partikel nach Anzahl und Größe, so erkennt man eine Zweigipfligkeit in der Verteilung. Es wurden in beiden Filtern jeweils erheblich mehr kleine als große Partikel gefunden. Eigentlich hätte man eine Gauß'sche Normalverteilung erwarten dürfen. Insbesondere Partikel im Größenbereich zwischen >1936 μm^2 und <10000 μm^2 fanden sich jedoch überhaupt nicht. In vivo sollte bei einer Normalverteilung mit einem Vorkommen solcher Partikelgrößen jedoch zu rechnen sein. Stattdessen zeigte sich eine unverhältnismäßig große Anzahl an Partikeln mit einer Größe von 121 μm^2 . Diese Nicht-Normalverteilung sollte als technisches Artefakt gewertet werden. Es lässt sich annehmen, dass größere Partikel beim Aufschlagen auf das (100 μm)²-Gitter in mehrere kleinere Fragmente zerbrochen sind. Dieses Phänomen ist insofern von Bedeutung, als dass solche Fragmentierungen auch in vivo bei Filter-Protektionssystemen zu erwarten sind.

4.5 Vergleich der freigesetzten Debris mit anderen Studien

Zum Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Partikeln dienten in diesem Experiment die durchschnittlichen Seitenlängen der Partikel. Ohki et al. unternahmen ein ex vivo Experiment mit 120 μm -Filtern, in dem Partikel im Größenbereich von 120-2100 μm gefunden wurden. Die durchschnittliche Partikelgröße betrug 338 \pm 344 μm (Mittelwert \pm Standardabweichung) [29].

In einem anderen Experiment mit 130 µm-Filtern, in dem Okhi et al. die Leistungsfähigkeit von Protektionssystemen untersuchten, wurde eine durchschnittliche Partikelgröße von 226.5 ± 130.7 µm gefunden [30]. Die größten Partikel wiesen eine Größe von 1100 µm auf. Die beschriebenen Partikel bestanden im wesentlichen aus atherosklerotischem oder kalzifiziertem Material sowie aus organisierten Thromben [29,30].

In einer anderen ex vivo Studie von Rapp et al. fanden sich Partikel mit einer Größe von mehr als 1 mm [31].

Der Debris in den Versuchen von Okhi und Rapp war somit größer als der, der in dem hier beschriebenen Experiment nachgewiesen wurde. Die durchschnittliche Seitenlänge der Partikel, die kleiner waren als $(100 \text{ µm})^2$ betrug in unserer Studie 15 µm (entsprechend einer durchschnittlichen Gesamtfläche von $15 \text{ µm} \times 15 \text{ µm} = 225 \text{ µm}^2$). Die durchschnittliche Seitenlänge der Partikel, die größer oder gleich $(100 \text{ µm})^2$ waren, belief sich auf 132 µm (durchschnittliche Gesamtfläche: $132 \text{ µm} \times 132 \text{ µm} = 17417 \text{ µm}^2$). Der größte gefundene Partikel hatte eine Seitenlänge von 400 µm (Gesamtfläche: $400 \text{ µm} \times 400 \text{ µm} = 160000 \text{ µm}^2$). Insgesamt filterte der 100 µm-Filter nur 22.3% aller Partikel ab.

Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu den Studien von Okhi und Rapp [29,30,31] erklären sich aus den großen experimentellen Unterschieden: In deren Studien wurde das Plaquematerial zunächst in toto operativ aus den Gefäßen entfernt und anschließend mit künstlichem Gewebe (Polytetrafluorethylen) vollständig umhüllt, so dass ein remoduliertes Neolumen entstand. In unserem Versuch verblieb das Plaquematerial vor der Behandlung ohne Manipulation im entnommenen Gefäß, um eine möglichst kliniknahe Prozedur zu simulieren.

In Okhi's Versuch wurde das präparierte Präparat vollständig in ein Bad eingetaucht und die Flüssigkeit erst später analysiert. Größere Partikel könnten sich während der intraoperativen Manipulation oder der Vorbereitung der künstlichen Hülle abgelöst haben. Außerdem könnten Verschmutzungen außerhalb des Gefäßlumens das Ergebnis beeinflusst haben.

Manninen et al. [20] analysierten in einem post mortem Experiment hauptsächlich Intimastreifen (Fragmente), die bis zu 5 mm groß waren, sowie Zellbestandteile, weniger ausgewaschene Partikel und brachten ihre Ergebnisse mit dem Auffinden von Intimalefzen mittels intravaskulärem Ultraschall in Verbindung. In dem hier vorgestellten Experiment wurden in keiner der beiden Methoden Intimastreifen und Zellbestandteile gefunden. Wir führen dies auf die vorsichtige Behandlung der Präparate zurück. Möglicherweise sind diese Lefzen und zellulären Debrisbestandteile, die bei Manninen et al. zu finden waren, durch die Anwendung des retrograden intravaskulären Ultraschalls vor der eigentlichen Behandlung noch verstärkt worden.

Neben den unterschiedlichen experimentellen Techniken könnte auch das unterschiedliche Alter der Leichenpräparate eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Obwohl alle Präparate nach Entnahme aus der Leiche ohne größere Zeitverzögerung präpariert und untersucht wurden, waren sie doch schon für eine gewisse Zeitspanne der postmortalen Autolyse ausgesetzt. Es ist anzunehmen, dass dies die Vulnerabilität der Arterienintima und die Instabilität der Plaques erhöht hat. Dieses wurde unseres Wissens in keiner Studie untersucht.

Sehr ähnliche Daten bezüglich der Partikelgröße finden sich hingegen bei einer in vivo Untersuchung durch Martin et al. [22]. Dort wurde Debris untersucht, der während einer Behandlung mit einem Ballonschutzsystem gewonnen wurde. Die Partikel wiesen eine maximale Größe zwischen 389 µm und 594 µm auf. Dieses Ergebnis korreliert eher mit den in diesem Experiment gefundenen Partikelgrößen von maximal 400 µm Seitenlänge.

4.6 Bedeutung des experimentellen Ergebnisses für die klinische Anwendung

Vom klinischen Standpunkt her stellt die Rolle des atherosklerotischen Debris als Risikofaktor für hirnembolische Ereignisse eine wichtige Frage dar, die seit den Anfängen der Karotis-PTA diskutiert wird [13,22,23,36,37]. Es ist erwiesen, dass Debris zu neurologischen Symptomen wie Amaurosis fugax führen kann [11]. Die Höhe des Risikos durch Debris einen thrombembolischen Schlaganfall zu erleiden, ist umstritten. Es gibt Hinweise dafür, dass das Gehirn eine gewisse Menge an kleinen,

embolisch wirksamen Partikeln ohne klinische Schäden tolerieren kann [1,7,9,30,31,34]. Die Bedeutung der Partikelgröße bei der Entstehung von Schlaganfällen ist im Einzelnen nicht bekannt. Tatsache ist, dass sowohl in diesem als auch in den Versuchen anderer Autoren Partikel von erheblicher Größe (auch Größe entsprechend Arterien-Gefäßdurchmesser) zu finden waren, die durchaus zu Embolisationen in cerebralen Gefäßen geeignet gewesen wären. Rapp et al. beschreiben nach Injektion von 200-500 µm Partikeln das Auftreten von neurologischen Symptomen bei Ratten, die aber eher disseminiert auftraten und keinen segmentalen Hirninfarkt verursachten. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang mit der unregelmäßigen Form und Zusammensetzung der freigesetzten Partikel, die im Gegensatz zu Thromben die Mikrozirkulation weniger zu beeinträchtigen schienen [31].

Klinisch wird das Auftreten von cerebralen Ereignissen insgesamt selten beobachtet. Das lässt vermuten, dass die meisten Debris - Embolisationen klinisch stumm verlaufen.

Die routinemäßige Anwendung von Protektionssystemen, wie sie von einigen Autoren gefordert wird [9,13,22,30,35], sollte vor diesem klinischen Hintergrund kritisch betrachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass bei jeder Passage von Protektionssystemen durch den stenotischen Bereich des Gefäßes bereits Partikel von den atherosklerotischen Plaques freigesetzt und mit dem Blutstrom in die Hirngefäße verschleppt werden können [9,30]. Außerdem gibt es unseres Wissens keine Untersuchung zu dem Risiko der Verletzung der poststenotischen Intima durch das anliegende Protektionssystem. Die Effekte von Protektionssystemen auf die Hämodynamik sind unseres Wissens ebenfalls nicht untersucht. Somit ist weder sicher inwieweit die Filter-Protektionssysteme die Debris-Ausschwemmung in das Gehirn reduzieren, noch inwieweit eine solche Reduktion ggf. zu einer Verminderung der periprozeduralen Komplikationen führt. Einer solchen möglichen Reduktion der thrombembolischen Komplikationen sind die durch die Protektionssysteme selbst verursachten Komplikationen (hämodynamische Effekte, Gefäßwandverletzungen) entgegenzusetzen. Vor dem Hintergrund der vielen Unbekannten ist der Effekt der Protektionssysteme auf das Behandlungsergebnis z. Zt. unklar.

Nach Einführung der neuen Behandlungsmethode sank die Rate der thrombembolischen Schlaganfälle mit bleibenden neurologischen Defiziten von 4% auf 1.2% [Tabelle 1].

Eine Vordehnung mit einem 3 mm Ballon war in der klinischen Anwendung nur in 4 von 141 Fällen unvermeidlich [17]. Die am häufigsten beobachtete Komplikation mit schweren neurologischen Defiziten war nicht etwa ein thrombembolischer Schlaganfall, sondern eine Reperfusionshämorrhagie in 1.8% der Fälle [Tabelle 1]. Diese Blutungsrate ist vergleichbar mit den berichteten 0.3%-1.2% Blutungsfällen nach Karotis-TEA [12], insbesondere weil dort die orale Antikoagulationsbehandlung zwingend weniger aggressiv ausfällt als in der hier vorgestellten Behandlungsmethode.

Die Technik der primären Applikation eines selbstexpandierenden Stents mit anschließender Ballondilatation der Stenose durch das Stentkorsett setzt als Grundlage die Überlegung voraus, dass durch den Stent mögliche dissektionsbedingte Intimalefzen an der Gefäßwand fixiert werden und so das Risiko einer subintimalen Thrombenbildung während der Intervention reduziert wird [17,18]. An Intimalefzen anhängende Thromben wurden seit Anwendung dieses Verfahrens in der hier berichtenden Abteilung nicht mehr beobachtet. Außerdem wird der atherosklerotische Plaque durch die vom Drahtgeflecht fixierte Intima überdeckt und somit fixiert. Es wurde vermutet, dass durch diese Bedeckung der atherosklerotischen Läsion die Menge an freigesetztem Debris reduziert werden kann.

Entgegen unserer Erwartung ließ sich eine solche Verminderung gelöster Plaquepartikel durch primäre Stentimplantation in diesem Experiment jedoch nicht nachweisen.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Seit Einführung der primären Stentapplikation im Juli 1997 haben sich in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf die klinischen Resultate verbessert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die Auswahl der Methode (Primär- oder Sekundär-Stent) keinen Einfluss auf die Menge des freigesetzten Debris hat. Somit findet die Verbesserung der klinischen Ergebnisse bezüglich periprozeduraler thrombembolischer Läsionen kein Korrelat in einer verfahrensbedingten Reduktion freigesetzter Plaquepartikel. Der Fortschritt der klinischen Ergebnisse muss daher Gründe in den anderen Therapiemodifikationen, wie z. B. des veränderten Antikoagulationsregimes, haben.

Betrachtet man die Verringerung des thrombembolischen Schlaganfallrisikos auf 1.2%, die mit der in dieser Abteilung angewandten Methode der stentgeschützten perkutanen Angioplastie ohne Protektion erreicht wurde, so scheint der Einfluss periinterventionell gelöster Partikel hinsichtlich des thrombembolischen Schlaganfallrisikos überbewertet zu sein. Berücksichtigt man ferner die große Anzahl an Partikeln, die herkömmliche Filterprotektionssysteme passieren lassen (>70% der Partikel hätten ein Standardfiltersystem mit 100 µm passiert), so muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis dieser Filtersysteme kritisch hinterfragt werden. Dieses gilt umso mehr, da Risiken wie hämodynamische Effekte oder poststenotische Intimaverletzungen durch das Protektionssystem nicht untersucht sind und demzufolge bei der Entscheidungsfindung nicht berücksichtigt werden können. Außerdem ist unklar wie groß der Anteil an freigesetzten Partikeln durch das Einführen des Protektionssystems selbst wäre. Eine Empfehlung für Protektionssysteme als zwingend notwendige Voraussetzung für einen endovaskulären Eingriff läßt sich unseres Erachtens nicht ableiten.

6 Tabellen

	1992-1997		1997-2001	
	N	%	N	%
erfolgreich behandelte Stenosen	101	100	166	100
reversible neurologische Defizite *	12	11.9	8	4.8
cerebrale Reperfusionshämorrhagien	2	2	3	1.8
Territorialinfarkte	4	4	2†	1.2
bleibende neurologische Defizite	5	5	4‡	2.4
Tod	1	1	0	0

Tabelle 1

Klinische Resultate innerhalb von 30 Tagen nach endovaskulärer Behandlung hochgradiger, symptomatischer ACI-Stenosen in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie, UKE.

* beinhaltet TIA, PRIND, "minor stroke" reversibel innerhalb von Tagen, Reperfusionssyndrom

† einer der Emboli im Versorgungsgebiet der A. cerebelli posterior inferior (PICA)

‡ zwei schwere neurologische Defizite (>3 modified Rankin scale (mRS)), beide nach Hyperperfusionshämorrhagie; zwei bleibende neurologische Defizite (<3mRS) infolge von thrombembolischem Schlaganfall

		$\geq (100\mu\text{m})^2$	$< (100\mu\text{m})^2$
Schritt 1	Methode A (Guide)	29. 2	84. 0
	Methode B (Guide)	21. 6	69. 5
sum		50. 8	153. 5
p.		0. 336	0. 162
Schritt 2	Methode A (Ballon)	29. 6	104.0
	Methode B (Stent)	24. 9	87. 3
sum		54. 5	191. 3
p.		0. 644	0. 071
Schritt 3	Methode A (Stent)	30. 8	132. 6
	Methode B (Ballon)	29. 3	99. 8
sum		60. 1	232. 4
p.		0. 156	0. 171

Tabelle 2

Durchschnittliche Anzahl an Debrispartikel $<(100 \mu\text{m})^2$ und $\geq(100 \mu\text{m})^2$, die unter lichtmikroskopischer Auszählung nach jedem einzelnen Arbeitsschritt in den Filtern gezählt wurden. Man erkennt, dass während jedes einzelnen Arbeitsschrittes Partikel freigesetzt werden. Die Gesamtanzahl an freigesetzten Partikeln pro Intervention ergibt sich aus der Summe der jeweils dreiteiligen Arbeitsschritte. Methode A (Sekundär Stent, Reihenfolge der Arbeitsschritte: Guide-Ballon-Stent) stellt das früher verwendete Verfahren endovaskulärer Behandlung dar. Methode B (Primär Stent, mit der Reihenfolge Guide-Stent-Ballon) repräsentiert das heute gebräuchliche Verfahren.

		Arterien	Arteriolen	Kapillaren
Schritt 1	Methode A (Guide)	3.4	38.4	71.4
	Methode B (Guide)	2.6	35.1	53.4
p.		0.921	0.598	0.041
Schritt 2	Methode A (Ballon)	2.0	44.8	86.8
	Methode B (Stent)	3.4	37.0	71.8
p.		0.630	0.267	0.045
Schritt 3	Methode A (Stent)	2.2	47.6	113.6
	Methode B (Ballon)	4.5	50.8	73.8
p.		0.133	0.724	0.032

Tabelle 3

Durchschnittliche Anzahl an Debrispartikel, die unter lichtmikroskopischer Auszählung in den Filtern nach jedem einzelnen Arbeitsschritt gezählt wurden, in Abhängigkeit von den speziellen Gefäßdurchmessern. Man erkennt, dass während jedes einzelnen Arbeitsschrittes Partikel freigesetzt werden. Die Gesamtanzahl an freigesetzten Partikeln pro Intervention ergibt sich aus der Summe der jeweils dreiteiligen Arbeitsschritte. Methode A (Sekundär Stent, Reihenfolge der Arbeitsschritte: Guide-Ballon-Stent) stellt das früher verwendete Verfahren endovaskulärer Behandlung dar. Methode B (Primär Stent, mit der Reihenfolge Guide-Stent-Ballon) repräsentiert das heute gebräuchliche Verfahren.

7 Abbildungen

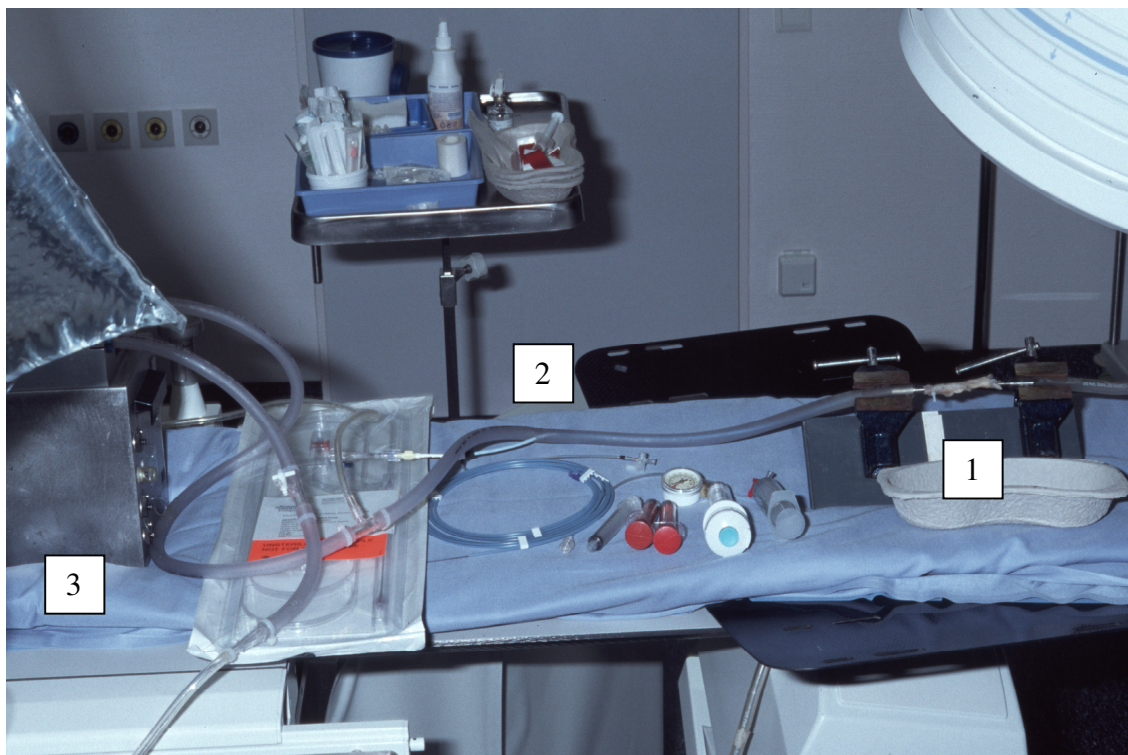


Abbildung 1

Versuchsaufbau: Auf dem Angiographie-Untersuchungstisch wurde das Präparat [1] an ein Schlauchsystem [2] angeschlossen. Eine Umwälzpumpe [3] perfundierte das System kontinuierlich in pulsierendem Fluss mit Kochsalzlösung.

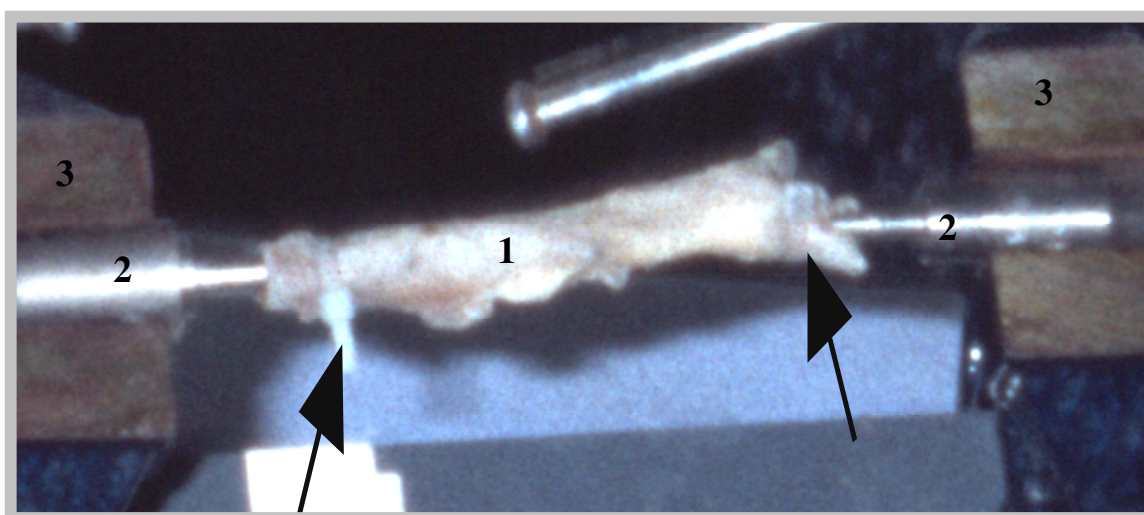


Abbildung 2

Das Präparat [1] wurde mittels Kabelbindern [Pfeile] an den Metallkonnektoren [2] befestigt und anschließend in zwei Schraubzwingen [3] eingespannt.

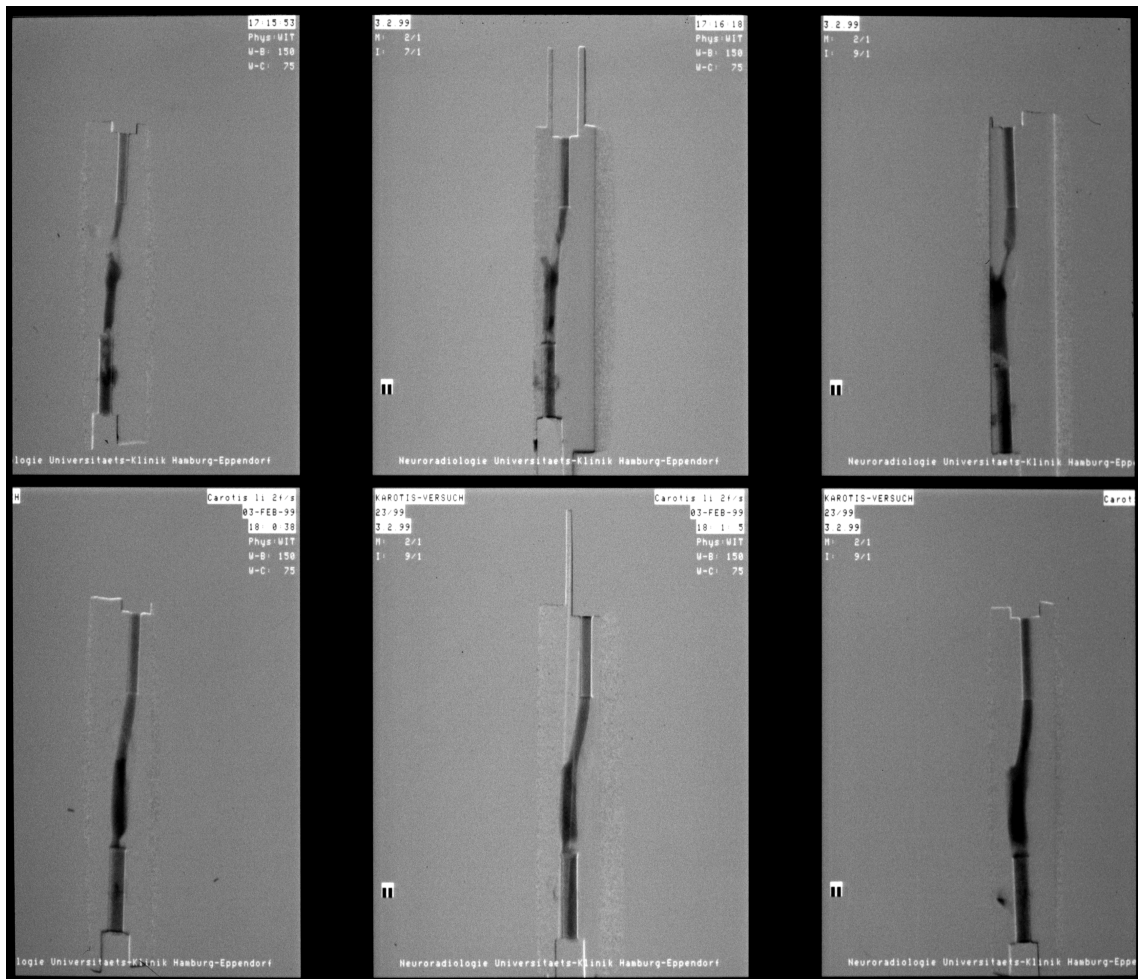


Abbildung 3

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)-Serie eines Präparates. Zur Ermittlung des Stenosegrades wurden Aufnahmen des Gefäßes in mindestens zwei Ebenen gemacht. Zur Bestimmung des Stenosegrades kamen die NASCET-Kriterien zur Anwendung.

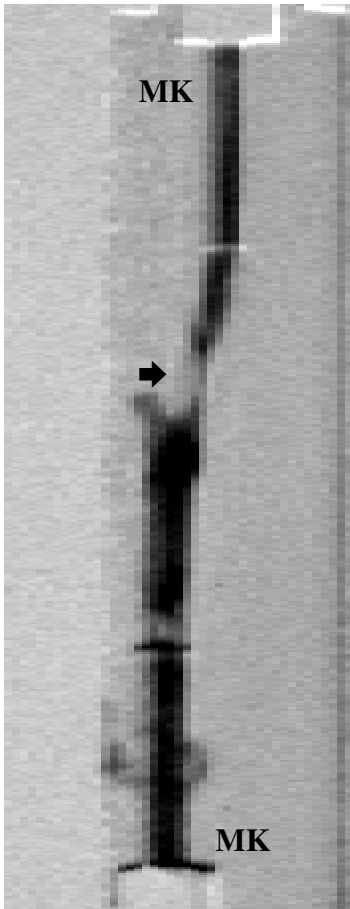


Abbildung 4a

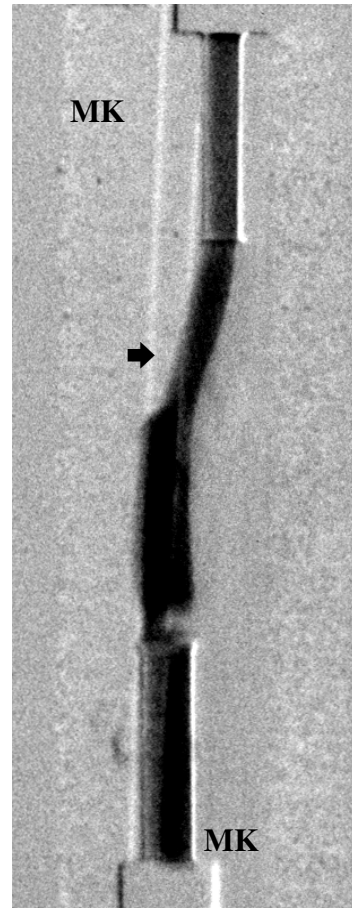


Abbildung 4b

DSA-Bilder eines Präparates mit hochgradiger (>66%) ACI-Stenose vor [Abb. 4a Pfeil] und unmittelbar nach [Abb. 4b Pfeil] endovaskulärer Behandlung. Das Präparat wurde mit speziell angefertigten Metallkonnectoren [MK] an das Schlauchsystem befestigt.



Abbildung 5

Einzelteile der Filtrationsanlage: Einfülltrichter [1], Verbindungskolben [2], Konnektionsstück [3], Klemmzangen [4], Auffangkolben [5], Trägerplatten [6]. Die Teile wurden vor jedem einzelnen Filtrationsvorgang erneut zusammengefügt.



Abbildung 6

Montierte Filtrationsanlage: Die Pfeile deuten auf die Verbindungsstellen zwischen Einfülltrichter und Verbindungskolben [oberer Pfeil] sowie Verbindungskolben und Konnektionsstück [unterer Pfeil]. Die Metallklemmen sorgen für eine flüssigkeits- undurchlässige Abdichtung. Die Netzgitterfilter lagen auf den Trägerplatten inmitten der Verbindungsstellen.

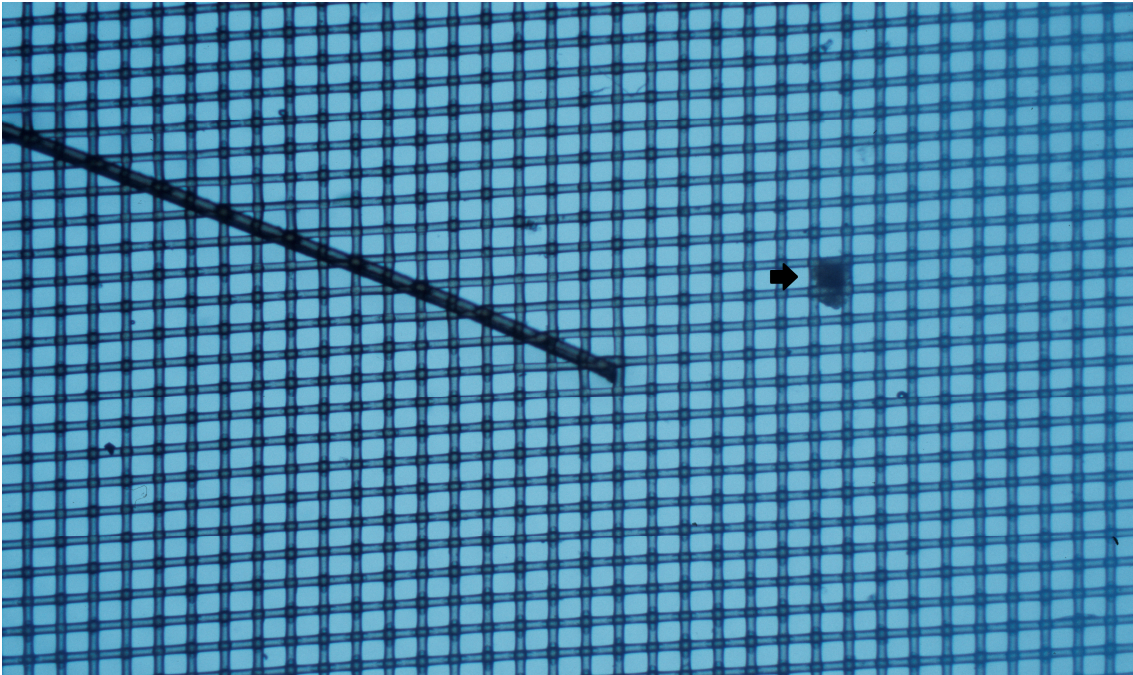


Abbildung 7

Lichtmikroskopische Darstellung eines $(100\ \mu\text{m})^2$ -Filters bei 10facher Vergrößerung. Der Pfeil deutet auf einen im Netzgitter gefangenen Partikel. Zum Größenvergleich wurde für diese Aufnahme ein menschliches Haar auf den Filter gelegt.

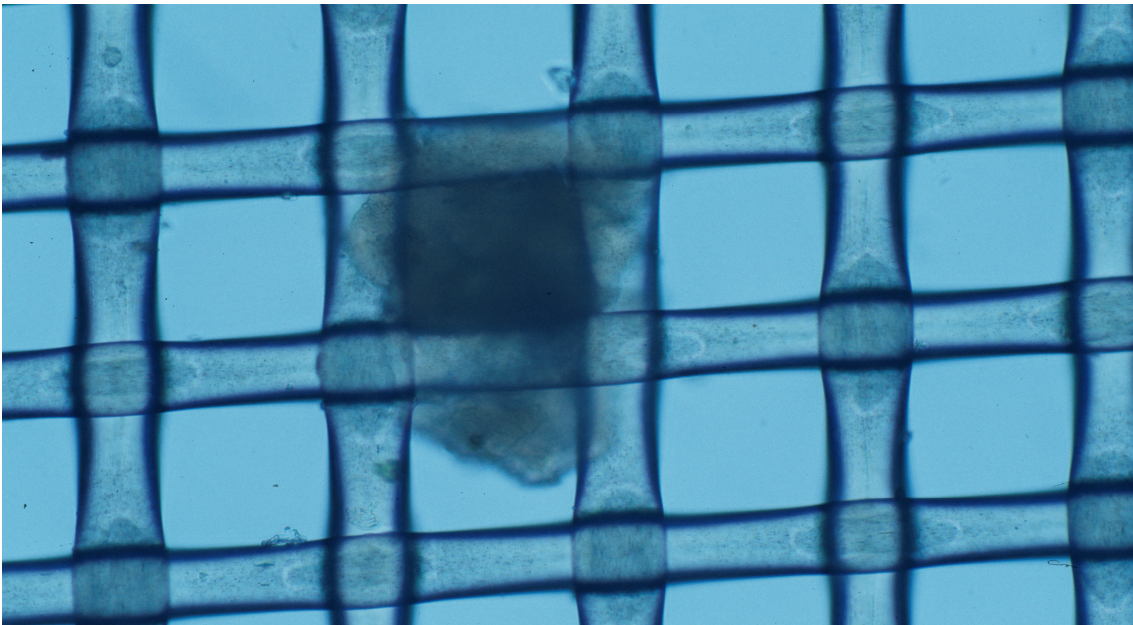


Abbildung 8

Lichtmikroskopische Darstellung des unter Abb. 7 mit Pfeil gekennzeichneten Partikels bei 40facher Vergrößerung. Zur Bestimmung der Partikelgröße wurden die einzelnen Filterporen betrachtet. Diese mussten zu mindestens 50% belegt sein, um als Einheit gezählt zu werden. In diesem Fall wies der Partikel eine Größe von $200 \times 100\ \mu\text{m}$ auf.

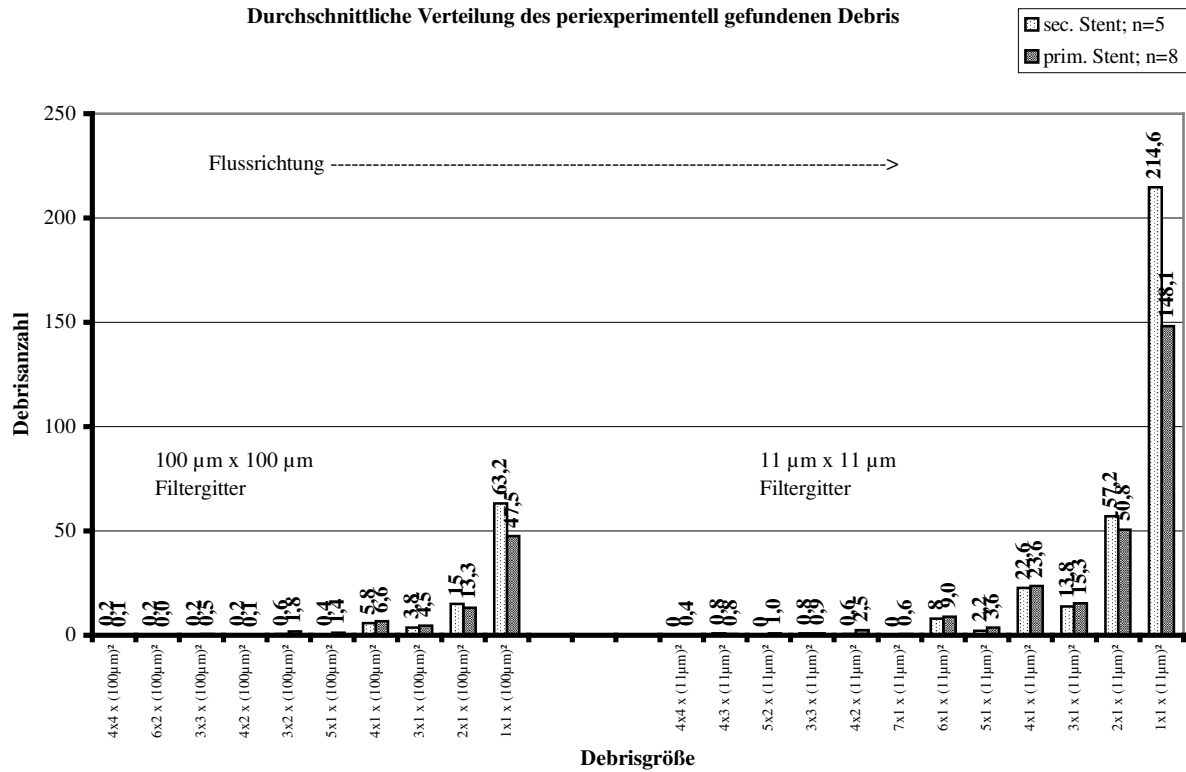


Abbildung 9

Durchschnittliche Verteilung der Debrispartikel unter lichtmikroskopischer Auswertung der (100 µm)²- und (11 µm)²-Netzfiltergitter. Man erkennt in beiden Filtern eine Verteilungsspitze hinsichtlich der jeweils kleinsten noch auffangbaren Partikelgröße. Es zeigt sich jeweils eine größere Anzahl an kleinem Debris als an großem in den beiden Netzfiltern. Partikel im Größenbereich zwischen >1936 µm² [4x4x(11 µm)²] und <10000 µm² [1x1x(100 µm)²] finden sich überhaupt nicht. Der größte gefundene Partikel wies eine Seitenlänge von 400 µm auf, einer Fläche von 160000 µm² [4x4x(100 µm)²] entsprechend. Die Spülflüssigkeit passierte bei jedem Filtrationsvorgang zuerst den (100 µm)²-Filter und anschließend den (11 µm)²-Filter (Flussrichtung).

Streuung der Debrispartikel in den ausgewerteten Filtern

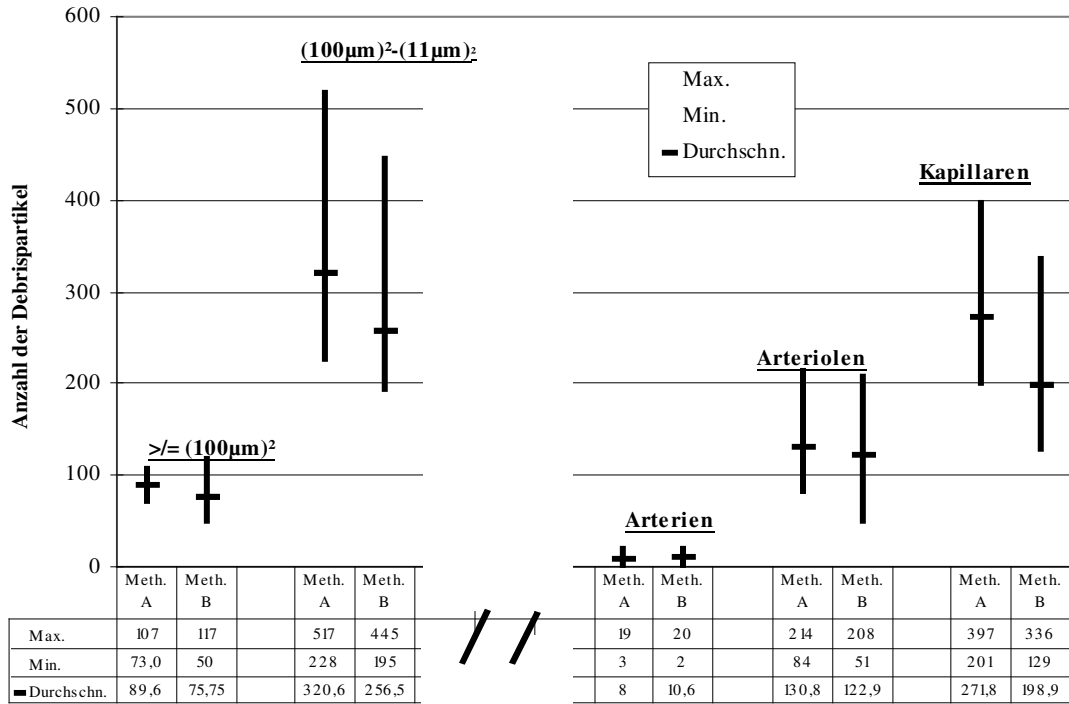


Abbildung 10

Streuungsweite und durchschnittliche Anzahl an Debrispartikeln in beiden angewandten Methoden. Die linke Hälfte des Diagramms gibt Auskunft über die Anzahl der freigesetzten Partikel in Abhängigkeit von der jeweiligen Filtergröße. Die rechte Hälfte des Diagramms zeigt die Anzahl an Partikeln in Abhängigkeit von Arterien-, Arteriolen- und Kapillarengröße. Die oberen Enden der Längsbalken geben die maximale, die unteren Enden die minimale Anzahl an Debrispartikeln an, die, nach mikroskopischer Auswertung aller Filter, in einzelnen Filtern gefunden wurden. Die kleinen Querbalken kennzeichnen jeweils die durchschnittliche Partikelanzahl nach Auswertung aller Filter.

8 Literaturverzeichnis

1. Ackerstaff RGA, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FEE, Hamerlijnck RPHM, Mauser HW (1995) The significance of microemboli detection by means of Transcranial Doppler monitoring in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 21: 962-969
2. Bergeon P, Rudondy P, Benichou H, Raybaud G, Pellati R, Guennaoui T, Courbier R (1993) Transluminal angioplasty for recurrent stenosis after endarterectomy. Prognostic factors and indications. *Int Angiol* 12: 256-259.
3. 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
4. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB (1996) Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 3: 42-62
5. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial (2001). *The Lancet* 357: 1729-1736
6. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis (1995). *JAMA* 273: 1421-1428
7. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratcliff DA, et al. (1994) Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial doppler ultrasound during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Of Surg* 81: 1435-1439
8. Gil-Peralta A, Mayol A, Gonzales-Marcos JRE, Gonzales A, Ruano J, Boza F, Duran F (1996) Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries: Results, complications and follow up. *Stroke* 27:2271-2273

9. Henry M, Henry I, Klonaris C, Masson I, Hugel M, Tzvetanov K, Ethevenot G, Le Borgne E, Kownator S, Luizi F, Folliguet B (2002) Benefits of Cerebral Protection During Carotid Stenting with the PercuSurge GuardWire System: Midterm Results. *J Endovasc Ther* 9: 1-13
10. Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. (1993) Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 328: 221-227
11. Hollenhorst R (1961) Significance of bright plaques in the retinal arteriols. *JAMA* 175: 23-29
12. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, et al. (2002) Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 32: 1567-1573
13. Jäger HJ, Mathias KD, Drescher R, et al. (2001) [Cerebral] protection with balloon occlusion during carotid artery stent implantation—first experiences. *Fortschr-Röntgenstr* 173: 139-146
14. Jordan WD Jr., Voellinger DC, Doblare DD, Plyushcheva NP, Fisher WS, McDowell HA (1999) Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg* 7: 33-38
15. Kachel R, Basche ST, Heerklotz I, Grossmann K, Endler S (1991) Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of supra-aortic arteries especially the internal carotid artery. *Neuroradiology* 33: 191-194
16. Koch C, Eckert B, Grzyska U, Zeumer H (1999) Die stentgeschützte perkutane Karotisangioplastie. *Klinische Neuroradiologie* 9: 30-44

17. Koch C, Kucinski T, Eckert B, Wittkugel O, Röther J, Zeumer H (2002) Endovaskuläre Behandlung hochgradiger Halsgefäßstenosen – Stentgeschützte perkutane Angioplastie der Arteria carotis ohne Protektion. FortschrRöntgenstr 174: 1506-1510
18. Koch C, Zeumer H (2000) Stentgeschützte Angioplastie der Carotis vs. Endarterektomie; SPACE: www.uke.uni-hamburg.de/kliniken/radiologie/neurorad/space/space.de.html
19. Leisch F, Kerschner K, Hofmann R, Bibl D, Engleder C, Bergmann H (1999) Karotisstent: Akutergebnisse und Komplikationen. Zeitschrift für Kardiologie Band 88, Heft 9: 661-668 © Steinkopff Verlag
20. Manninen HI, Räsänen HT, Vanninen RL, Vainio P, Hippeläinen M, Kosma VM (1999) Stent Placement versus Percutaneous Transluminal Angioplasty of Human Carotid Arteries in Cadavers in Situ: Distal Embolization and Findings at Intravascular US, MR imaging and Histpathologic Analysis. Radiology 212: 483-492
21. Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM (1994) Carotid angioplasty: detection of embolic signals during and after the procedure. Stroke 25: 2403-2406
22. Martin JB, Murphy KJ, Gailloud P, et al. (2001) In vitro evaluation of the effectiveness of distal protection in the prevention of cerebral thromboembolism during carotid stent placement. Acad Radiol 8: 623-628
23. Martin JB, Pache JC, Treggiari-Venzi M, et al. (2001) Role of the distal balloon protection technique in the prevention of cerebral embolic events during carotid stent placement. Stroke 32: 479-484
24. Mathias K, Mittermeyer C, Ensinger H, Neff W 1980 Percutaneous catheter dilatation of carotid stenosis – animal experiments (author's trans.). ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 133: 258-261

25. Mathias K, Jäger H, Gissler M (1998) Carotid angioplasty and stent placement: a 20-years Experience. In: Henry M, Amor M (Hrsg.) Ninth International Course Book of Peripheral Vascular Intervention. Paris May 5-8 591-599
26. Mathias K, Jäger H, Sahl H, Hennigs S, Gißler HM (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. Radiologie 39: 125-134, © Springer-Verlag
27. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW (2002) Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. Arch Neurol 59: 1162-1166
28. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. N Engl J Med 325: 445-453
29. Okhi T, Marin ML, Lyon RT, et al. (1998) Ex vivo human carotid artery bifurcation stenting: Correlations of lesion characteristics with embolic potential. J Vasc Surg 27: 463-471
30. Okhi T, Roubin GS, Veith FJ, Iyer SS, Brady E (1999) Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An ex vivo analysis. J Vasc Surg 30: 1034-1044
31. Rapp JH, Pan XM, Sharp FR, et al. (2000) Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. J Vasc Surg 32: 68-76
32. Roubin CS, Yadav S, Iyer SS, Vitek J (1996) Carotid stent – supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. Am J Cardiol 78, Suppl 3A: 8-12
33. Schmidt RF, Thews G. (Hrsg.) 1990 Physiologie des Menschen. 24. Aufl.: 511, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

34. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR (1990) Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial ultrasonography. *Stroke* 21: 415-423
35. Theron JG, Payelle GG, Coscun O, Huet HF, Guirmaraens L (1996) Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 201: 627-636
36. Vitek JJ, Roubin GS, Al-Mubarek N, New G, Iyer SS (2000) Carotid Artery Stenting: Technical Considerations. *Am J Neuroradiol* 21: 1736-1743
37. Wholey MH, Tan WA, Tousakissian B, Bailey S, Eles G, Jarmolowski C (2001) Management of Neurological Complications of carotid artery stenting. *J Endovas Ther* 8:341-353
38. Wholey MH, Wholey MH (1998) Global view of carotid artery stent placement. In: Henry M, Amor M (Hrsg.) *Ninth International Course Book of Peripheral Vascular Intervention*. Paris May 5-8: 667-673
39. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS, Diethrich EB, Henry M, Bailey S, Bergeron P, Dorros G, Eles G, Gaines P, Gomez CR, Gray B, Guimaraens J, Higashida R, Ho DS, Katzen B, Kambara A, Kumar V, Laborde JC, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Musacchio A, Myla S, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Sakai N, Shawl F, Sievert H, Teitelbaum G, Theron JG, Vaclav P, Vozzi C, Yadav JS, Yoshimura SI (2000) Global Experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 50: 160-167
40. Yadav JS, RoubinGS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS (1997) Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 95: 376-381

9 Lebenslauf

Name: Matthias Frahm
Geburtsdatum: 11.10.1968
Geburtsort: Schleswig
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

1975 - 1979: Grundschule: Bugenhagenschule Schleswig

1979 - 1988: Gymnasium: Domschule Schleswig, Abschluß: Abitur

1988 - 1991: Studium der Politischen Wissenschaften, Philosophie und Soziologie an der CAU Kiel, ohne Abschluß

1992 - 1993: Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz als Rettungssanitäter in Schleswig

1993 - 1994: Hauptamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter beim DRK in Schleswig und Schafflund

1994 - 2000: Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

- Ärztliche Vorprüfung am 13.03.1996
- Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 25.03.1997
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 07.09.1999
- Ärztliche Prüfung am 14.11.2000

2000 - 2001: Assistent in der Allgemein- und Verkehrsmedizinischen Praxis Dr. med. G. Bandomer, Mühlenkamp 32, 22303 Hamburg

2001 - 2002: Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des KKH Eckernförde (01.02.2001-31.07.2002)

Ärztliche Approbation im August 2002

seit 01.08.02: Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des KKH Eckernförde

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt all denjenigen, die mir diese Dissertation ermöglichten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Mein Dank gilt im Besonderen meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H. Zeumer sowie meinem Betreuer Herrn Dr. med. O. Wittkugel für ihre Unterstützung, ohne die diese Arbeit wohl niemals fertig geworden wäre.

Ferner danke ich allen Mitarbeitern (Ärzte, MTA, Sekretariat) der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie für die nette Aufnahme in der Abteilung und die Hilfe bei Problemen und Fragen.

Den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, namentlich Herrn Dr. med. E. Kilic danke ich für die Sektionspräparate, die mir nach Sektion freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden.

Meinen Eltern möchte ich für alles danken, was sie bisher im Leben für mich getan haben. Dieses im Einzelnen aufzuzählen würde den Rahmen dieser Danksagung sprengen.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Frau für ihre tatkräftige Hilfe bei der Gestaltung des Layouts. Außerdem danke ich ihr und meinem Sohn für die Geduld, die ich in der Vergangenheit häufig überstrapaziert habe und für die moralische und tatkräftige Unterstützung, wenn ich wieder einmal nicht wusste, wie es weitergehen soll.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 anderen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....