

Aus dem Institut für Neuroradiologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**FLUSSVERÄNDERUNGEN IN DER ARTERIA CAROTIS EXTERNA NACH
BIFURKATIONSSTENTING UND DER EINFLUSS DES STENTDESIGNS.
EINE IN-VITRO VERGLEICHSTUDIE MIT PROTOTYPEN UND ETABLIERTEN
STENTMODELLEN.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MALTE IGELMANN
aus HILDESHEIM

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. O. Jansen, Institut für Neuroradiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Nabavi, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schlaganfall	1
1.1.1	Epidemiologie des Schlaganfalls.....	1
1.1.2	Definition des Schlaganfalls.....	1
1.1.3	Ätiologie des Schlaganfalls	1
1.2	Blutversorgung des menschlichen Gehirns.....	4
1.3	Makroangiopathische Stenosen - Karotisstenose.....	5
1.4	Primär- und Sekundärprävention makroangiopathischer Schlaganfälle bei Karotisstenose.....	5
1.4.1	Karotis-Thrombendarteriektomie	6
1.4.1.1	Studienlage zur TEA bei symptomatischer Karotisstenose	6
1.4.1.1.1	NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	7
1.4.1.1.2	ECST - European Carotid Surgery Trial	8
1.4.1.2	Studienlage zur TEA bei asymptomatischer Karotisstenose	9
1.4.1.2.1	ACAS – Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study	9
1.4.1.2.2	ACST – Asymptomatic Carotid Surgery Trial	9
1.4.1.3	Periprozedurale Risiken der Karotisthrombendarteriektomie.....	10
1.4.1.4	Derzeitige Leitlinien zur Durchführung der Karotisthrombendarteriektomie	11
1.4.2	Stentgeschützte Karotisangioplastie	11
1.4.2.1	Studienlage zur stentgeschützten Karotisangioplastie	12
1.4.2.1.1	SPACE	14
1.4.2.1.2	EVA-3S	15
1.4.2.1.3	ICSS	16
1.4.2.1.4	CREST	16
1.4.2.2	Spezifische Komplikationen der stentgeschützten Karotisangioplastie.....	17
1.4.2.3	Konsequenzen aus SPACE, EVA-3S, ICSS und CREST.....	17
1.4.2.4	Ansätze zur Reduzierung periprozeduraler Komplikationen bei der Stentangioplastie von Karotisstenosen	18
1.4.2.4.1	Embolic Protection Devices	18
1.4.2.4.2	Stentdesign und Stenteigenschaften	19
1.5	Fragestellung der Dissertation	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Herstellung der Gefäßphantome	23
2.1.1	Herstellung geeigneter Gefäßausgüsse.....	23
2.1.1.1	Identifikation zweier geeigneter Karotisanatomien	23

2.1.1.2	Herstellung eines Gefäßausgusses aus Wachs	25
2.1.1.2.1	Manuelles Aufwachsen eines Gefäßausgusses	27
2.1.1.3	Herstellung einer Negativ-Form des Gefäßausgusses aus Gips.....	29
2.1.1.4	Produktion beliebig vieler, identischer Wachsangüsse (Positive).....	30
2.1.2	Verlängerung der Wachsangüsse	31
2.1.3	Tauchgänge der verlängerten Wachsangüsse im Silikonbad	32
2.1.3.1	Vorgangsbeschreibung - Silikontauchen	33
2.1.4	Herauslösen des Wachses aus der Silikonhülle (Gefäßwand).....	35
2.2	Allgemeiner Versuchsaufbau.....	36
2.3	Stentbeschreibung.....	38
2.3.1	Carotid Wallstent.....	39
2.3.2	Optimed Sinus Carotid Rx Stent	39
2.3.3	Cristallo Ideale	40
2.3.4	RX-Acculink	40
2.3.5	Prototyp FW 55	41
2.3.6	Prototyp FW70	42
2.4	Pumpe – Eigenschaften und Voraussetzungen	43
2.5	Versuchsaufbau Ultraschall	44
2.5.1	Pumpeneinstellungen	44
2.5.2	Ultraschall-Fluid.....	45
2.5.3	Ultraschalleinstellungen	45
2.5.4	Ablauf der Ultraschall-Messungen.....	46
2.6	Versuchsaufbau MRT	46
2.6.1	Pumpeneinstellungen	47
2.6.2	MRT-Fluid	47
2.6.3	MRT-Messungen.....	47
3	Ergebnisse	47
3.1	Allgemeine Beschreibung der Ergebnisdarstellung	47
3.2	Duplexsonographische Auswertung	48
3.2.1	Systematischer Messfehler in der duplexsonographischen Flussvolumenbestimmung	48
3.2.2	Duplexsonographische Auswertung – Flussprofil.....	50
3.2.3	Duplexsonographische Auswertung – Leermessungen	51
3.2.4	Flussvolumina in der Duplexsonographie	55
3.2.4.1	Flussvolumina - Gefäßtyp 03L	55
3.2.4.1.1	ACE-03L	55
3.2.4.1.2	ACI-03L	55

3.2.4.2	Flussvolumina – Gefäßtyp 44R	57
3.2.4.2.1	ACE-44R	57
3.2.4.2.2	ACI-44R	57
3.2.5	Systolische Spitzengeschwindigkeit	59
3.2.5.1	Systolische Spitzengeschwindigkeit - Gefäßtyp 03L	59
3.2.5.1.1	ACE-03L	59
3.2.5.1.2	ACI-03L	59
3.2.5.2	Systolische Spitzengeschwindigkeit – Gefäßtyp 44R.....	61
3.2.5.2.1	ACE-44R	61
3.2.5.2.2	ACI-44R	61
3.2.6	Enddiastolische Geschwindigkeiten	63
3.2.7	RI-Index	63
3.2.8	Zusammenfassung der duplexsonographischen Ergebnisse	63
3.3	MRT-Ergebnisse	64
3.3.1	Flussgeschwindigkeiten	64
3.3.1.1	Flussgeschwindigkeiten MRT 03L.....	64
3.3.1.1.1	ACE-03L	64
3.3.1.1.2	ACI-03L	64
3.3.1.2	Flussgeschwindigkeiten MRT 44R.....	67
3.3.1.2.1	ACE-44R.....	67
3.3.1.2.2	ACI-44R	67
3.3.2	Flussvolumina MRT.....	69
3.3.2.1	Flussvolumina – Gefäßtyp 03L	69
3.3.2.2	Flussvolumina – Gefäßtyp 44R	69
4	Diskussion	71
4.1	Theoretische Überlegungen zu einem pulsatilen Flussmodell.....	71
4.1.1	Widerstandsbeiwert.....	72
4.1.2	Übertragung auf den Versuchsaufbau	72
4.2	Duplexsonographie	73
4.2.1	Beurteilung des Versuchsaufbaus und des Flussvolumenfehlers	73
4.2.2	RI-Index und Wirklichkeitsnähe des Flussmodells	75
4.2.3	Duplexsonographische Messergebnisse	77
4.2.3.1	ACE-Flussvolumina	77
4.2.3.2	ACE-Flussvolumensteigerung nach Stentimplantation	78
4.2.3.3	Flussbeschleunigung der ACI nach Implantation der Prototypen	78
4.3	MRT- Messungen.....	79
4.3.1	Beurteilung des Versuchsaufbaus.....	79

4.3.2	Beurteilung der Messergebnisse.....	80
4.4	Beurteilung der Stenteigenschaften der Prototypen.....	81
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis	84
7	Danksagung.....	89
8	Lebenslauf.....	90

Abkürzungen

ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (Studie)
ACC	Arteria Carotis Communis
ACE	Arteria Carotis Externa
ACI	Arteria Carotis Interna
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial (Studie)
ACT	Activated Clotting Time
BMF	Blood Mimicking Fluid
CAS	Carotid Artery Stenting – stentgeschützte Karotisangioplastie
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (Studie)
DBD	Distal Balloon Devices
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ECST	European Carotid Surgery Trial (Studie)
ED	Enddiastolische Geschwindigkeit
EVA-3S	Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (Studie)
FW 55	Stent-Prototyp
FW 70	Stent-Prototyp
ICSS	International Carotid Stenting Study (Studie)
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Studie)
PD	Protection Device
PS	Systolische Spitzengeschwindigkeit
RI	Resistenz Index
SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (Studie)
TAMEAN	Gemittelte Durchschnittsgeschwindigkeit
TEA	Karotis-Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische ischämische Attacke

WHO	World Health Organization
03L	Verwendete Gefäßanatomie, junger Gefäßtyp
44R	Verwendete Gefäßanatomie, alter Gefäßtyp

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

In Deutschland ist der Schlaganfall mit 8% die dritthäufigste Todesursache (Stand 2008). Jährlich ereignen sich etwa 196.000 neu aufgetretene Schlaganfälle sowie 66.000 Reinfarkte. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter. 25% der überlebenden Patienten mit erstmalig aufgetretenem Schlagfall sind nach 3 Monaten schwer in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index < 60) beeinträchtigt.¹ Zusätzlich entstehen hohe Kosten: Kolominsky-Rabas et al. errechneten 2006 direkte Lebenszeitkosten *eines* Schlaganfalls von 43.129€.²

1.1.2 Definition des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist zunächst eine rein klinische Diagnose und nicht radiologisch begründet. Nach den Kriterien der WHO ist ein Schlaganfall definiert als: fokale (bisweilen auch globale) *neurologische Beeinträchtigung* mit *plötzlichem Beginn*, einer Dauer von *mindestens 24 Std.* (oder zum Tode führend) und vermuteter *vaskulärer Genese*.

Abzugrenzen ist hiervon die Transitorische ischämische Attacke (TIA), die als fokales neurologisches Defizit mit einer Dauer von unter 24 Std. definiert ist.³

1.1.3 Ätiologie des Schlaganfalls

Die klinische Diagnose „Schlaganfall“ kann viele Ursachen haben. Zunächst unterscheidet man hämorrhagische Schlaganfälle (intrazerebrale –und Subarachnoidalblutungen) von ischämischen Schlaganfällen. Diese Unterscheidung erfolgt anhand einer cCT- oder cMRT-Bildgebung und ist therapieentscheidend.^{4,5} Etwa 80% aller Schlaganfälle sind ischämischer Genese.⁶

Die drei häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle sind:

- Kardioembolische Ereignisse (etwa 25%)
- Mikroangiopathische Gefäßwandveränderungen (etwa 20%)
- Makroangiopathische Stenosen (etwa 20%)

Zu den übrigen Ursachen (3,5%) zählen u.a. Vaskulitiden und Gerinnungsstörungen. In 17,5% der Fälle lässt sich trotz vollständiger Diagnostik keine Ursache feststellen. In weiteren 5% bleibt die Ursache aufgrund inkompletter Diagnostik unklar.⁷

Die Unterscheidung ischämischer Schlaganfälle nach ihrer Ätiologie führt zu therapeutischen Konsequenzen und kann nach den TOAST-Kriterien⁸ getroffen werden (s. Tab. 1).

Merkmale	Subtyp			
	Makroangiopathisch	Kardioembolisch	Mikroangiopathisch	Andere
<i>Klinisch</i>				
Kortikale/zerebelläre Dysfunktion	+	+	-	+/-
Lakunäres Syndrom	-	-	+	+/-
<i>Bildgebung</i>				
Kortikaler, zerebellärer, Hirnstamm- oder subkortikaler Infarkt >1,5cm	+	+	-	+/-
Subkortikaler -oder Hirnstamminfarkt <1,5cm	-	-	+/-	+/-
<i>Untersuchung</i>				
Stenose der extrakraniellen Arteria Carotis Interna	+	-	-	-
Kardiale Emboliequelle	-	+	-	-
Andere Pathologien	-	-	-	+

Tab. 1 Unterscheidung ischämischer Schlaganfälle anhand der TOAST Kriterien

Die Diagnose eines mikroangiopathisch bedingten Schlaganfalls lässt sich anhand des klinisch und radiologisch spezifischen Musters treffen: Die Läsion(en) liegen subkortikal und

haben einen Durchmesser <1,5cm. Das Läsionsmuster ist auf die atherosklerotische Schädigung (s.u.) kleiner Arterien zurückzuführen. Der Patient zeigt mitunter ein „lakunäres Syndrom“ wie z.B. eine rein sensible oder motorische Halbseitenlähmung.⁸ Im Vergleich zu anderen Ursachen zerebraler Ischämien präsentieren Patienten mit mikroangiopathischem Schlaganfall überzufällig häufig Risikofaktoren im Sinne des metabolischen Syndroms: Bluthochdruck (79%), Diabetes (36%), Hypercholesterinämie (44%) sowie BMI>30 (18%).⁷

Im Gegensatz zu den mikroangiopathischen Schlaganfällen kann die Unterscheidung von makroangiopathischen und kardioembolischen Schlaganfällen nicht anhand radiologischer oder klinischer Kriterien erfolgen. Die Patienten zeigen das gleiche klinische Erscheinungsbild zentral-neurologischer Dysfunktionen. Radiologisch imponieren Infarkte >1,5cm Durchmesser mit Lokalisation in Kortex, Basalganglien, Kleinhirn, Hirnstamm sowie subkortikal.⁸

Die Unterscheidung der Ätiologie erfolgt daher durch die spezifischen Risikofaktoren dieser beiden Subtypen des ischämischen Schlaganfalls.

Die spezifischen Risikofaktoren der *kardioembolischen zerebralen Ischämie* werden nach den TOAST-Kriterien in High- und Medium-Risk Sources eingeteilt. Zu den High-Risk Sources gehören unter anderem kardiale Arrhythmien (61% aller kardioembolischen Schlaganfall-Patienten⁷), dilatative Kardiomyopathien sowie mechanischer Herzklappenersatz. Trifft einer der definierten Risikofaktoren zu, wird (bei gleichzeitig abwesendem spezifischen Risikofaktor für makroangiopathische Schlaganfälle) von einem kardioembolisch bedingten Schlaganfall ausgegangen.⁸

Der definierende und spezifische Risikofaktor eines *makroangiopathischen Schlaganfalls* ist die atherosklerotisch bedingte Stenose einer großen hirnversorgenden Arterie. Wird duplexsonographisch oder angiographisch eine Stenosierung >50% in dem Schlaganfallsareal versorgenden Gefäß festgestellt (bei gleichzeitig abwesendem spezifischen Risikofaktor für kardioembolische Schlaganfälle), so muss von einem makroangiopathischen Schlaganfall ausgegangen werden.⁸

Atherosklerotische Stenosen können embolische Schlaganfälle verursachen. Ausgelöst u.a. durch Scherkräfte, Metalloproteasen und entzündliche Prozesse neigen atherosklerotische Plaques ab dem Stadium einer Typ IV-Läsion (nach der Definition der American Heart

Association⁹) zur Ulzeration.¹⁰ Cholesterinhaltiges Plaquematerial kann dann über den Blutstrom embolisieren. Zusätzlich besitzt die atherosklerotische Plaque thrombogene Eigenschaften - bedingt auch durch eine Überexpression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor und Thromboplastin. Insbesondere an der Oberfläche ulzerierter Plaques (dann als Typ-VI-Läsion klassifiziert)⁹ kann dies zur Thrombenbildung führen.^{10,11}

1.2 Blutversorgung des menschlichen Gehirns

Das Gehirn wird über zwei „Stromgebiete“ mit Blut versorgt: Das Karotisstromgebiet und das Vertebrobasiläre Stromgebiet. Beide Stromgebiete sind über den Circulus Arteriosus Willisii miteinander verbunden.¹² Das Karotisstromgebiet versorgt die überwiegenden Anteile der Großhirnhemisphären und hat seinen Ursprung in der paarig angelegten Arteria Carotis Communis (ACC). Diese entspringt in den meisten Fällen links aus dem Aortenbogen und rechts aus dem Truncus Brachiocephalicus. Extrakraniell, etwa auf Höhe des vierten Halswirbelkörpers, teilt sich die ACC dann jeweils in die Arteria Carotis Interna (ACI) und die Arteria Carotis Externa (ACE) auf (Karotisbifurkation). Die ACI versorgt das Großhirn über Ihre Äste A. Cerebri Media (dorsaler Lobus Frontalis, oberer und ventraler Lobus Temporalis, Lobus Parietalis, lateraler Lobus Okzipitalis, Basalganglien) und A. Cerebri Anterior (Frontalpol und mediale Kortexareale entlang des Interhemisphärenspaltes).¹³

Die ACE verläuft extrakraniell weiter und teilt sich im Normalfall in acht Äste auf: Sie versorgt unter anderem den oberflächlichen Gesichtsbereich, Mundboden, Schilddrüse, Hinterhaupt und Kaumuskulatur.

Die übrigen Teile des Großhirns (Okzipitalpol und untere Teile des Temporallappens) sowie Kleinhirn und Hirnstamm werden durch das Vertebrobasiläre Stromgebiet aus der paarigen A. Vertebralis mit Blut versorgt.¹²

Bei gesunden Probanden beträgt das gesamte zerebrale Blutflussvolumen ca. 650ml/min. Der Anteil der ACI liegt dabei bei etwa 240ml/min je Arterie; der der Aa. Vertebrales bei jeweils etwa 80ml/min. Durch die extrakraniell verlaufende ACE fließt etwa 30% des Blutvolumens der ACC - das entspricht einem Flussvolumen von jeweils ca.130ml/min.¹⁴

1.3 Makroangiopathische Stenosen - Karotisstenose

Schlaganfall assoziierte makroangiopathische Stenosen befinden sich in 90% der Fälle im Karotisstromgebiet: Karotisbifurkation, Arteria Carotis Communis (ACC) und Aortenbogen.¹⁵ Hauptlokalisationen der Karotisstenose sind die Karotisbifurkation und die proximalen 2 cm der ACI und ACE.¹⁶

Karotisstenosen werden nach dem Ausmaß des Stenosegrades (in %) klassifiziert. Zusätzlich erfolgt die Einteilung in „asymptomatisch“ und „symptomatisch“.

Zu den „Symptomen“ einer Karotisstenose zählen die damit assoziierten (=ipsilateralen) Ereignisse: TIA, Amaurosis fugax oder das Auftreten eines Schlaganfalls.¹⁷

Das Ausmaß des Stenosegrades und die Unterteilung der Karotisstenosen in „asymptomatisch“ und „symptomatisch“ haben prognostische Relevanz.

Mit Zunahme der Karotisstenosierung steigt das Risiko eines makroangiopathischen Schlaganfalls. Asymptomatische Karotisstenosen <60% haben (unter Plättchenaggregationshemmung) ein 5-Jahres-Risiko für einen ipsilateralen, makroangiopathischen Schlaganfall von 5%, Stenosen von 60-99% bereits ein 5-Jahres-Risiko von 10%.¹⁸

Wird eine Karotisstenose symptomatisch, steigt das Risiko erheblich. Patienten mit symptomatischer Karotisstenose <50% haben ein 5-Jahres-Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall von 19%;¹⁹ 26% der Patienten mit symptomatischer Stenose von 70-99% bekommen innerhalb von 2 Jahren einen ipsilateralen Schlaganfall.²⁰

1.4 Primär- und Sekundärprävention makroangiopathischer Schlaganfälle bei Karotisstenose

In den letzten Jahrzehnten wurden Therapieverfahren entwickelt, um das z.T. deutlich erhöhte Risiko eines Schlaganfalls bei makroangiopathischer Karotisstenose zu senken:

- a) Karotis-Thrombendarterektomie (operativ)
- b) Stentgeschützte Karotisangioplastie (endovaskulär)
- c) Medikamentöse Schlaganfallsprophylaxe (Thrombozytenaggregationshemmung)

1.4.1 Karotis-Thrombendarteriektomie

Bei der Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA) wird die atherosklerotischen Plaque operativ entfernt. Es gibt zwei gleichwertige²¹ Operationsverfahren, die konventionelle Thrombendarteriektomie (TEA) und die Eversions-Endarteriektomie (eTEA).

Bei der konventionellen TEA wird eine Längsinzision der Karotis vorgenommen. Es erfolgt die Thrombendarteriektomie (Entfernung der Plaque) und anschließend wird die Arterie entweder direkt vernäht oder, bevorzugt²¹, zusätzlich ein Venen- oder Kunststoffpatch eingenäht.²²

Bei der Eversions-Thrombendarteriektomie wird die ACI am Abgang der ACC abgesetzt und die Entfernung der Plaque erfolgt durch die Eversion (=Umstülpen) der ACI. Anschließend wird die ACI wieder mit der ACC anastomosiert.²²

Bereits 1953 wurde eine Karotis-Thrombendarteriektomie im Montefiore Hospital in New York durchgeführt. Die komplette Thrombus-Entfernung der hier okkludierten Karotis misslang jedoch. Es wurde aber aufgezeigt, dass eine Thrombendarteriektomie (bei vorhandener Kollateralisierung über den Circulus Willisii) durchführbar ist, ohne dabei zwangsläufig zerebrale Ischämien zu provozieren.²³

Die erste erfolgreiche Operation einer symptomatischen Karotisstenose erfolgte 1954 in London bei einer 66-jährigen Frau mit rezidivierenden TIA. Eine Rekonstruktion der stenosierten Karotis mit Resektion der 3cm langen Stenose und End-zu-End Anastomose wurde durchgeführt. Postoperativ war die Patientin hinsichtlich ihrer neurologischen Defizite beschwerdefrei. Dies war der erste Case-Report, der einen präventiven Nutzen von Karotisthrombendarteriektomien zur Vermeidung weiterer zerebraler Ischämien aufzeigte.²⁴

Zwischen 1974-1985 wurden weltweit bereits etwa eine Million Thrombendarteriektomien durchgeführt.¹⁹ Aufgrund unklarer (hoher) Komplikationsraten fehlte aber lange der wissenschaftliche Nachweis des präventiven Nutzens der TEA.

1.4.1.1 Studienlage zur TEA bei symptomatischer Karotisstenose

Zwischen 1991 – 1998 wurden schließlich die Ergebnisse zweier großer, prospektiver randomisierter Studien, der nordamerikanischen Studie NASCET²⁰ und der europäischen Studie ECST²⁵, veröffentlicht, die den präventiven Nutzen der Thrombendarteriektomie bei Patienten mit *symptomatischer* Karotisstenose untersucht hatten. NASCET und ECST sind

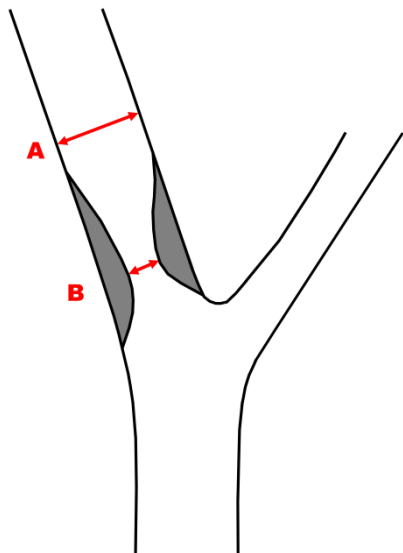
häufig zitierte Referenzstudien. Ihre Ergebnisse dienen bis heute den Therapieempfehlungen zur operativen Behandlung von Karotisstenosen.²⁶

1.4.1.1.1 NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

In die NASCET-Studie wurden ausschließlich Patienten mit *symptomatischer* Karotisstenose aufgenommen: Innerhalb der letzten 180 Tage (bzw. 120 Tage bei einer Karotisstenosierung >70%) vor Randomisierung musste ein mit der Karotisstenose assoziiertes (ipsilaterales) Ereignis wie TIA, Amaurosis fugax oder ein leichter Schlaganfall stattgefunden haben.

Unterteilt wurde das Patientenkollektiv nach dem Ausmaß der symptomatischen Karotisstenose: <50%, 50-69% sowie 70-99% (nach den NASCET-Kriterien, siehe: Bestimmung des Ausmaßes einer Karotisstenose nach NASCET).

Bestimmung des Ausmaßes einer Karotisstenosierung nach NASCET



Die Beschreibung einer Karotisstenosierung in % (KS%) kann nach den NASCET-Kriterien erfolgen.²⁰

Hierzu wird die Stenosierung angiographisch in 2 Ebenen dargestellt. Der Durchmesser des Gefäßlumens wird an der engsten Stelle der Stenosierung (B) sowie poststenotisch (A) vermessen (s. Abb.1). Die Berechnung erfolgt dann anhand der

$$\text{Formel: } KS\% = \left(1 - \frac{B}{A}\right) * 100$$

Es wird die Ebene ausgewählt, bei der das Ausmaß der Stenosierung am größten ist.

Abb. 1 Karotisstenose nach NASCET

1368 Patienten mit einer Karotisstenose <50%, 858 Patienten mit einer Karotisstenose von 50-69% sowie 659 Patienten mit einer höhergradigen Karotisstenose (>70%) wurden

randomisiert: Die Kontrollgruppe erhielt eine optimale medikamentöse Therapie inklusive einer Plättchenaggregationshemmung (i.d.R. ASS), die Experimentalgruppe unterzog sich zusätzlich einer Karotisthrombendarteriektomie. Die Ergebnisse hinsichtlich der Prävention ipsilateraler Schlaganfälle waren eng mit dem Stenosegrad der Karotis assoziiert:

Das Patientenkollektiv mit einer Stenose (<50%) profitierte im 5-Jahres-Vergleich nicht von einer Operation. Das 5-Jahres-Risiko nach Randomisierung eines tödlichen oder nicht-tödlichen ipsilateralen Schlaganfalls änderte sich von 18,7% in der Kontrollgruppe auf 14,9% in der TEA-Gruppe und lag nicht im Signifikanzbereich ($p=0,16$).

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich in der Gruppe mit moderater Karotisstenose (50-69%): Nach 5 Jahren hatten 22,2% der ausschließlich medikamentös behandelten Patienten einen tödlichen oder nicht tödlichen ipsilateralen Schlaganfall, in der TEA Gruppe hingegen nur 15,7% ($p=0,045$, NNT:15). Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 6,5%.

Bedeutend profitierten die Patienten mit einer hochgradigen Karotisstenose $\geq 70\%$ von einer Karotisthrombendarteriektomie. Bereits nach 2 Jahren wurde dieser Studienteil beendet, da das 2-Jahres-Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls nach TEA um 65% (relative Risikoreduktion) reduziert war ($p<0,001$). Nach 2 Jahren hatten 26% der Patienten die ausschließlich medikamentös behandelt wurden einen ipsilateralen Schlaganfall und nur 9% in der TEA-Gruppe.

Bei den hochgradigen, symptomatischen Stenosen zeigte sich zudem eine positive Korrelation zwischen Höhe des Stenosegrades und absoluter Risikoreduktion nach TEA im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe (70-79%: $12\% \pm 4,8$ (Standardfehler); 80-89%: $18\% \pm 6,2$; 90-99%: $26\% \pm 8,1$).^{19,20}

1.4.1.1.2 ECST - European Carotid Surgery Trial

Der Studienaufbau der Europäische Studie ECST entsprach prinzipiell dem Studienaufbau nach NASCET. Die Stenosebeurteilung erfolgte aber nach anderen Kriterien. So entspricht eine Stenose von 70% nach NASCET einer 85% Stenose in ECST. Äquivalent dazu ist eine NASCET Stenose von 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 Prozent einer jeweiligen ECST Stenose von 65, 70, 75, 80, 85, 91 und 97 Prozent.^{19,27} Als mathematische Regressionsgleichung zur Umrechnung beider Stenosegrade gilt: $ECST=55,16+0,29*NASCET+0,002*NASCET^2$.²⁸

In ECST wurden 3024 Patienten randomisiert und nach dem Ausmaß der Karotisstenose unterteilt in 0-29%, 30-69% und 70-99%.

Bei Karotisstenosen $\geq 70\%$ ($\geq 40\%$ nach NASCET) senkte die Karotisthrombendarteriektomie das 3-Jahres-Risiko eines Schlaganfalls (inkl. perioperativem Tod) von 21,9% auf 12,3%, $2p < 0,01$ und führte damit zu einer absoluten Risikoreduktion von 9,6%.

Nicht bestätigt wurde der protektive Nutzen einer TEA für symptomatische Karotisstenosen $< 70\%$ ($< 40\%$ nach NASCET). Mitunter war sogar das „Schlaganfalls-freie Überleben“ in der Experimentalgruppe nach durchgeführter Karotis-TEA im Vergleich zur Gruppe mit medikamentöser Therapie reduziert.^{25,29,30}

1.4.1.2 Studienlage zur TEA bei asymptomatischer Karotisstenose

Ähnlich den Studien NASCET und ECST erfolgte die Evaluation der Karotisthrombendarteriektomie in der Behandlung *asymptomatischer* Karotisstenosen. 1995 wurden die Ergebnisse der nordamerikanischen ACAS Studie veröffentlicht, 2004 die Ergebnisse der europäischen ACST-Studie.

1.4.1.2.1 ACAS – Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

Es wurden hier 1662 Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose (duplexsonographisch oder angiographisch $\geq 60\%$) randomisiert. Die Auswertung erfolgte nach einer mittleren Patienten-Beobachtungzeit von 2,7 Jahren.

Das geschätzte 5-Jahres-Risiko (ipsilateraler Schlaganfall, perioperativer Schlaganfall oder Tod) lag bei 11% mit ausschließlich medikamentöser Behandlung und bei 5,1% für operativ behandelte Patienten. Es zeigte sich also eine relative Risikoreduktion von 53% (95% KI 22%-72%, $p=0,004$) - dies entsprach (nur) einer absoluten Risikoreduktion um 5,9% in fünf Jahren. Patienten mit höhergradiger Stenose profitierten nicht mehr von einer Operation, als Patienten mit niedriggradiger Stenose (60-69%, 70-79%, 80-99%).³¹

1.4.1.2.2 ACST – Asymptomatic Carotid Surgery Trial

In der europäischen ACST wurden 3120 Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose (duplexsonographisch $\geq 60\%$) randomisiert. Es zeigte sich, vergleichbar mit den Ergebnissen aus ACAS, eine 5-Jahres-Risikoreduktion (Schlaganfall, inkl.

periprozedurales Risiko) um 5,3% von 11,7% auf 6,4%, $p < 0,0001$. Ebenso wie in ACAS konnte auch hier kein Unterschied in der Risikoreduktion und dem Ausmaß der Karotisstenosierung gefunden werden.³²

1.4.1.3 Periprozedurale Risiken der Karotisthrombendarteriektomie

Die TEA ist mit einigen operativen Risiken verbunden. Diese müssen in der individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung vor Durchführung einer präventiven TEA berücksichtigt werden – insbesondere wenn die erwartete absolute Risikoreduktion durch eine Operation gering ausfällt (wie bei asymptomatischen Karotisstenosen und symptomatischen Karotisstenosen $< 70\%$).

Zu den periprozeduralen (perioperativen) Risiken wurden in NASCET, ECST, ACAS und ACST diejenigen Komplikationen gezählt, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation auftraten.

In NASCET ($\geq 70\%$ Stenose) lag die periprozedurale Komplikationsrate für Schlaganfall oder Tod bei 5,8%;²⁰ in ECST ($\geq 70\%$, entspricht NASCET $\geq 40\%$) bei 7,5%.²⁵ Zählte man ausschließlich schwere, beeinträchtigende Schlaganfälle sowie Tod zu den Risiken, so gab es ein periprozedurales Risiko von 2,1%²⁰ in NASCET und 3,7%²⁵ in ECST. Ähnliche Komplikationsraten zeigten sich auch in der operativen Behandlung der niedrig-gradigeren symptomatischen Stenosen in beiden Studien.

Die perioperativen Komplikationsraten der TEA im asymptomatischen Patientenkollektiv lagen insgesamt niedriger: In ACAS für Schlaganfall oder Tod bei 2,3%³¹, in ACST bei 2,8%.³²

Zu den weiteren Operations-bedingten (oftmals unerwähnten) Komplikationen zählen: Hirnnervenschädigungen (7,6% in NASCET $\geq 70\%$), Wund-Hämatome (5,5%), Infektionen (3,4%), Herzinfarkte (0,9%), kongestive Herzinsuffizienz (0,6%), Arrhythmien (1,2%) sowie weitere kardiovaskuläre Probleme (1,2%).²⁰

1.4.1.4 Derzeitige Leitlinien zur Durchführung der Karotisthrombendarteriektomie

In NASCET und ECST konnte ein präventiver Nutzen der TEA insbesondere bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen gezeigt werden. In ACAS und ACST wurde in der operativen Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen auch ein präventiver Effekt erzielt, der jedoch absolut gesehen eher gering ausfiel. Die zusätzlichen operativen Risiken (Risiken außer Schlaganfall/Tod) wurden in den Studien nicht berücksichtigt – müssen in der Beurteilung der Operationsindikation aber beachtet werden.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)²⁶ empfehlen derzeit die Durchführung einer Karotisthrombendarteriektomie bei hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen, insbesondere bei einem Stenosegrad >70%, wenn eine periprozedurale Komplikationsrate unter 6% zu erwarten ist. Bei asymptomatischen Stenosen wird die Karotisthrombendarteriektomie nur bei Stenosegrad >60%, einer Lebenserwartung >5 Jahre und einer periprozeduralen Komplikationsrate <3% empfohlen.

1.4.2 Stentgeschützte Karotisangioplastie

Die stentgeschützte Karotisangioplastie (CAS) ist im Gegensatz zur Karotisthrombendarteriektomie (TEA) ein minimalinvasives, endovaskuläres Verfahren zur präventiven Behandlung von Karotisstenosen. Die Plaque wird dabei nicht operativ entfernt sondern endovaskulär durch einen Stent an die Gefäßwand adaptiert.³³

Beispielhaft für die Vorgehensweise bei einer CAS wird nachfolgend das standardisierte Vorgehen im Institut für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, beschrieben:

Die Intervention beginnt mit der retrograden Punktion der A. femoralis communis unter Lokalanästhesie. In Seldingertechnik wird eine 5FR (French)-Schleuse eingeführt. Über einen 0,035“-Draht und einen 5FR-Diagnostikkatheter wird die 5FR-Schleuse gegen eine lange 6FR-Schleuse ausgetauscht, welche bis zur ACC vorgeschoben wird. Es folgt die angiographische Darstellung der Stenose (s. Abb. 2B) in vier Ebenen sowie die Darstellung der nachgeschalteten intrakraniellen Strombahn. Ist das stenosierte Gefäßlumen für den Stentkatheter zu eng, wird es vor der Stentimplantation mit einem 2,5mm-Ballonkatheter vorgedilatiert. Bei ausreichendem Gefäßlumen entfällt dieser Schritt. Über ein spezielles

Zuführsystem wird ein selbstexpandierender Stent implantiert. Im Katheter ist der Stent zunächst komprimiert und dadurch länger als im expandierten Zustand. Während der Freisetzung verkürzt sich das proximale Ende des Stents. Der Stent wird so abgesetzt, dass er entweder ausschließlich in der ACI, oder aber in der ACC und ACI liegt. In letzterem (häufigerem) Fall wird der Abgang der ACE überstentet. Die Wahl der Stentplatzierung ist abhängig von der Lage der Karotisstenose und erfolgt unter Berücksichtigung der Notwendigkeit von geeigneten Landezonen proximal und distal der Stenose, zur guten Adaptation des Implantates an die Gefäßwand. Ein teilweises Hineinragen des Stent-Endes in die ACE wird vermieden.

Nach der Implantation wird der Stent mit einem 5mm-Ballonkatheter nachdilatiert. Um eine vagale Reaktion zu vermeiden erhält der Patient vorher prophylaktisch eine Ampulle Atropin (1ml a 0,5mg) intravenös und bereits vor Beginn der Intervention 0,5mg Atropin subkutan.

Zu Beginn der Intervention wird die Blutgerinnung des Patienten nach der Activated Clotting Time (ACT) auf Werte >250 Sekunden eingestellt. Liegt die ACT niedriger, erhält der Patient intravenös Heparin bis Werte >250 Sekunden erreicht sind.

Nach Abschluss der Stentimplantation erfolgt die erneute angiographische Darstellung der Bifurkation (s. Abb. 2B) mit nachgeschalteter Strombahn zur Beurteilung des hämodynamischen Effektes der Behandlung und zum Ausschluss distaler Embolien.

Postinterventionell erhält der Patient meistens eine doppelte Plättchenaggregationshemmung mit 100mg ASS und 75mg Clopidogrel pro Tag für 6 Wochen. Anschließend wird eine Monotherapie mit einem der Präparate lebenslang empfohlen.

Die endovaskuläre Intervention zur Behebung von makroangiopathischen Karotisstenosen ist im Vergleich zur Operation das neuere Verfahren. Die Karotisangioplastie wurde Anfang 1980 in atherosklerotischen Läsionen erprobt (vorher nur bei fibromuskulärer Dysplasie)³⁴ - der Einsatz von Stents (stentgeschützte Karotisangioplastie) begann erst etwa 10 Jahre später.^{35,36}

1.4.2.1 Studienlage zur stentgeschützten Karotisangioplastie

Wie in der Erprobungs- und Etablierungszeit der TEA war der präventive Gewinn der stentgeschützten Karotisangioplastie (insbesondere im Vergleich zur TEA) zunächst unklar.

Ob die stentgeschützte Angioplastie als eine gleichwertige Alternative zur etablierten TEA hinsichtlich Schlaganfallsprävention und periprozeduraler Risiken gesehen werden kann, sollten schließlich vier große, randomisierte Studien klären: SPACE, EVA-3S, ICSS und CREST.

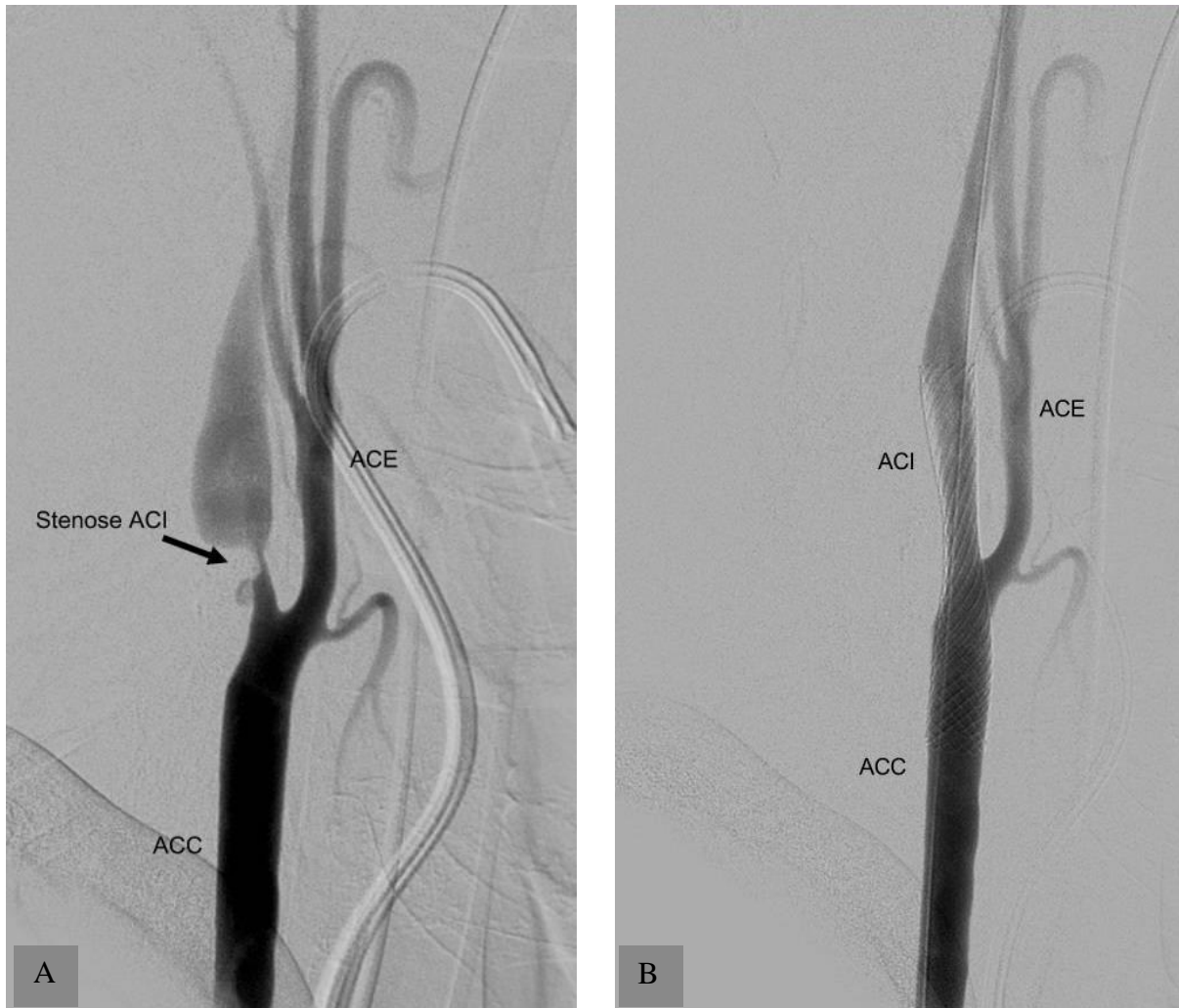


Abb. 2 Angiographische Darstellung einer Karotidbifurkation mit ACI-Stenose vor (A) und nach (B) Stenting

Insgesamt über 5000 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose (in CREST auch mit asymptomatischer Karotisstenose) wurden rekrutiert und entweder mit TEA oder CAS versorgt. Zwischen 2008 und 2010 wurden die Ergebnisse veröffentlicht.³⁷⁻⁴⁰

SPACE (Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy)

- 1214 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose $\geq 70\%$ (nach ECST)

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

- 527 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose $\geq 60\%$

ICSS (International Carotid Stenting Study)

- 1713 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose $> 50\%$

CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial)

- 2502 Patienten mit symptomatischer ($> 50\%$) und asymptomatischer ($> 60\%$) Karotisstenose

Die Studien-Ergebnisse hinsichtlich des präventiven Nutzens des CAS sind diffiziler zu bewerten, als die der TEA, die sich vorwiegend Stenosegrad-abhängig dargestellt hatten.

1.4.2.1.1 SPACE

SPACE war eine Studie mit „Non-Inferiority“-Studiendesign. 1214 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose ($\geq 70\%$ nach ECST oder ≥ 50 nach NASCET) wurden randomisiert und über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Intervention (TEA oder CAS) beobachtet.

Bei Durchführung der stentgeschützten Karotisangioplastie wurde im Vergleich zur TEA eine höhere periprozedurale Komplikationsrate ipsilateraler Schlaganfälle/Tod von 6,92% festgestellt. Die periprozedurale Komplikationsrate für TEA lag bei 6,45% ($p=0,09$). Bei Betrachtung der periprozeduralen Komplikationsraten für *schwere* Schlaganfälle oder Tod lag die Differenz noch etwas höher: 5,1% bei CAS zu 3,9% bei TEA.

Bei Patienten mit durchgeführtem Karotisstenting wurde zudem eine höhere Restenose-Rate ($\geq 70\%$, duplexsonographisch) festgestellt (10,7% zu 4,6% in TEA, $p=0,0009$).

Die generalisierte „Non-Inferiority“ der stentgeschützten Karotisangioplastie gegenüber der Thrombendarteriektomie (TEA) konnte nicht gezeigt werden. Ursächlich war hier die absolute periprozedurale Risikodifferenz von 0,51% mit einem 90% Konfidenzintervall von -1,89%-2,91%. Die obere Grenze des 90% Konfidenzintervalls (2,91%) lag oberhalb der vorab definierten „non-Inferiority“-Grenze von 2,5%.⁴¹

Wenn auch die periprozedurale Komplikationsrate bei CAS höher lag, waren nach 2 Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen CAS und TEA feststellbar (für ipsilaterale

Schlaganfälle sowie periprozedurale Schlaganfälle oder Tod). Zudem zeigten Subgruppenanalysen Bereiche auf, in denen Patientengruppen mit CAS ein niedrigeres Komplikationsrisiko als TEA-Patienten hatten:

Das Komplikationsrisiko (ipsilaterale Schlaganfälle nach 2 Jahren und periprozedurale Komplikationen) der CAS-Patienten stellte sich, im Gegensatz zur TEA, stark altersabhängig dar: Im Vergleich zur TEA-Gruppe hatten CAS-Patienten mit einem Alter <68 Jahre ein signifikant niedrigeres Komplikationsrisiko (5% zu 9%), Patienten >68 Jahre ein signifikant Höheres (13,7% zu 8,6%).

Weitere Unterschiede, wenn auch nicht signifikant, zeigten sich unter anderem bei Patienten mit zusätzlich schwerer kontralateraler Karotisstenose (70-99%). Diese profitierten von einer stentgeschützten Angioplastie: 9,1% nach CAS zu 23,5% nach TEA.

Patienten mit mehrfach symptomatischer Karotisstenose (TIA, Schlaganfall, Amaurosis fugax) hingegen hatten nach TEA eine niedrigere Komplikationsrate (1,8% zu 19,2%).

1.4.2.1.2 EVA-3S

Die französische Studie EVA-3S besaß ebenso wie SPACE ein Non-Inferiority Studiendesign. Insgesamt nahmen 527 Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose $\geq 60\%$ teil. Der Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre. Die Randomisierung wurde aufgrund einer signifikant höheren Komplikationsrate im CAS-Arm jedoch vorzeitig abgebrochen.⁴²

Die perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall oder Tod) war bei CAS-Patienten mit 9,6% erhöht, in der TEA Gruppe lag sie bei nur 3,9%. Das Gesamtrisiko aus periprozeduralem schwerem Schlaganfall/ Tod und schwerer oder tödlicher ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 4 Jahren lag bei CAS bei 11,1% im Vergleich zu 6,2% in der TEA-Gruppe ($p=0,03$) und konnte aber weitestgehend auf die erhöhten periprozeduralen Risiken des Karotis-Stenting zurückgeführt werden: Das 4-Jahres-Schlaganfallrisiko (ohne das periprozedurale Intervall) war zwischen CAS und TEA nahezu gleich (4,49% zu 4,94% CAS zu TEA).

Ebenso wie in SPACE konnte ein Komplikationsanstieg bei Karotisstenting in Patienten >70 Jahre festgestellt werden, wenn auch nicht signifikant $p=0,08$.⁴⁰

1.4.2.1.3 ICSS

Derzeit sind nur die Zwischenergebnisse nach 120 Tagen Beobachtungszeitraum veröffentlicht. Es wurden 1713 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose $\geq 50\%$ (nach NASCET) randomisiert. Die bisherigen ICSS-Ergebnisse decken sich größtenteils mit SPACE und EVA-3S: Das periprozedurale Risiko eines Schlaganfalls oder Todes war in der Stentinggruppe mit 7,4% zu 3,4% erhöht ($p=0,0004$). Diese Tendenz blieb auch nach 120 Tagen konstant: 8,5% zu 4,7%, $p=0,001$. Die erhöhte Schlaganfallsrate war vor allem auf eine erhöhte Anzahl leichter Schlaganfälle der CAS-Gruppe zurückzuführen. Betrachtete man ausschließlich schwere Schlaganfälle und Todesfälle, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.³⁹

1.4.2.1.4 CREST

In der nordamerikanischen CREST-Studie wurden 2502 Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen randomisiert.

Auch hier zeigten sich erhöhte periprozedurale Risiken für Schlaganfall oder Tod nach CAS (4,4% zu 2,3% nach TEA, $p=0,005$). Nach 4 Jahren existierten weiterhin signifikante Unterschiede (prozeduraler Schlaganfall/Tod und postprozeduraler, ipsilateraler Schlaganfall) zwischen CAS und TEA (6,4% zu 4,7%).

Zusätzlich zur Auftretenswahrscheinlichkeit von Schlaganfall und Tod wurde in CREST das Auftreten neuer Herzinfarkte untersucht. Wurden diese zu den Interventions-Risiken hinzugezählt, so gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen CAS und TEA - sowohl periprozedural und postprozedural als auch in asymptomatischen und symptomatischen Patienten. Ursächlich waren signifikant mehr periprozedurale Herzinfarkte in der TEA-Gruppe (2,3% zu 1,1%, $p=0,03$). Erwartungsgemäß wurden zudem mehr Hirnnervenschädigungen nach TEA festgestellt: 4,7% zu 0,3%.

Parallel zu SPACE und EVA-3S konnte ein altersabhängiger Risikoanstieg für CAS gezeigt werden. Patienten <70 Jahre hatten weniger Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) nach CAS, Patienten >70 Jahre hatten weniger Komplikationen nach TEA.

1.4.2.2 Spezifische Komplikationen der stentgeschützten Karotisangioplastie

Im Vergleich zur TEA hat das CAS weniger spezifische Komplikationen (zusätzlich zu Schlaganfall/Tod). In CREST traten nach CAS weniger transfusionspflichtige/ operationsbedürftige/ Krankenhausaufenthalt-verlängernde Hämatome auf (1,1% zu 3,3%, $p=0,0007$)³⁷ und das Risiko für Hirnnervenschädigungen bei CAS war erwartungsgemäß ebenso sehr gering mit 0,4% zu 6%, $p<0,0001$.⁴³

1.4.2.3 Konsequenzen aus SPACE, EVA-3S, ICSS und CREST

In der präventiven Behandlung symptomatischer Karotisstenosen hat die stentgeschützte Karotisangioplastie im Vergleich zur etablierten Karotisendarteriektomie ein erhöhtes periprozedurales Risiko für Schlaganfälle/Tod gezeigt. Bonati et al. berechneten in einer Metaanalyse aus SPACE, EVA-3S und ICSS für CAS ein Risiko von 8,9% für Schlaganfall/Tod innerhalb der ersten 120 Tage nach Randomisierung im Gegensatz zu 5,8% bei TEA. Insbesondere das Auftreten leichter Schlaganfälle war in der CAS-Gruppe erhöht.⁴³ Auch wurde mit steigendem Patientenalter eine Zunahme perioperativer Komplikationen bei CAS beobachtet. Die mittelfristigen Ergebnisse hinsichtlich der Vermeidung weiterer Schlaganfälle waren jedoch mit denen der TEA vergleichbar. Zurzeit ist nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die Endarteriektomie weiterhin das Behandlungsverfahren der Wahl zur Therapie symptomatischer und asymptomatischer Karotisstenosen. Die stentgeschützte Karotisangioplastie wird nur empfohlen bei Patienten mit Rezidivstenosen nach TEA, strahlentherapeutisch bedingten Stenosen (=nicht-atherosklerotische Läsionen) und bei chirurgisch schwer zugänglichen Stenosen.⁴⁴ In den aktuell verabschiedeten S3-Leitlinien wird das Karotisstenting bei symptomatischen Patienten allerdings in Zentren mit nachgewiesener niedriger Komplikationsrate als Alternative zur Operation akzeptiert.

1.4.2.4 Ansätze zur Reduzierung periprozeduraler Komplikationen bei der Stentangioplastie von Karotisstenosen

Es gibt verschiedene Ansätze zur Reduzierung der erhöhten periprozeduralen Komplikationsraten bei Karotisstenting. Neben der Standardisierung, Qualifikationsmanagement und Mindestfallzahlen in CAS-durchführenden Kliniken⁴⁵ liegt ein Ansatz in der Verwendung so genannter „Embolic Protection Devices“ (PD).

1.4.2.4.1 Embolic Protection Devices

Embolic Protection Devices (PD) wurden entwickelt, um das Auftreten prozedural bedingter Embolien während der Katheterintervention an der atherosklerotischen (instabilen) Plaque zu senken.

Drei verschiedene Prinzipien kommen zur Anwendung:

- Distal Occlusion Balloons; distal der Stenose wird ein Ballon in der ACI gespannt, der den weiteren Blutfluss der ACI in das Gehirn verhindert. Somit können auch keine Thromben über die ACI ins Gehirn gelangen. Periprozedural entstehendes, thrombogenes Material wird entweder aspiriert oder in die ACE geschwemmt. Problematisch ist die (intermittierend) unterbundene Blutzufuhr zum Gehirn. Zudem ist während der Untersuchung bei gefülltem Ballon keine angiographische Darstellung der Stenose möglich und der Druck des Ballons kann zu Vasospasmen und Dissektionen der ACI führen.⁴⁶
- Proximal Occlusion Devices; Ein Ballon wird in der ACE gespannt, ein weiterer proximal in der ACC. So wird der Blutfluss komplett unterbunden. Als Vorteil gegenüber den Distal Balloon Devices (DBD) wird propagiert, dass die Stenose nicht mit dem Protektionssystem passiert werden muss und somit das Risiko hierdurch ausgelöster Embolien umgangen wird. Die Nachteile sind mit denen des DBD vergleichbar.⁴⁶
- Distal Filters; distal der Stenose wird ein Filter ausgespannt, der durch seine Form embolisches Material auffängt. Dieses Filtersystem wird im Anschluss der

Intervention mitsamt dem embolischen Material geborgen. Der Blutfluss durch die ACI ist bei Voll-Heparinisierung vor Beginn der Intervention gewährleistet.⁴⁶

Der präventive Nutzen von Protection Devices ist umstritten. Dies zeigt sich auch in der unterschiedlichen Frequenz der Einsatzes: In CREST wurde bei 96% der CAS-Patienten ein Protection Device verwendet (im Studiendesign verpflichtend); in ICSS waren es 72%³⁹ und nur 27%⁴¹ waren es in SPACE (bei freier Wahl durch den durchführenden Arzt). Während frühere Reviews eine Risiko-Reduktion durch die Verwendung von PD beim Karotisstenting feststellten,^{47,48} zeigen aktuelle Analysen mitunter ein anderes Bild: Eine Subgruppenanalyse der SPACE-Studie von Jansen et al.⁴⁹ zeigte keine signifikante Risikoreduktion durch die Verwendung von Protection Devices und auch in einer dort vorgenommenen Metaanalyse aus SPACE und EVA-3S konnten keine signifikanten Unterschiede registriert werden. In der ICSS Studie wurde ein Teil der Patienten (231, davon 124 mit CAS) vor und nach Behandlung im MRT auf neue „Diffusion Weighted Imaging“ (DWI)-Läsionen untersucht. Hier zeigte sich sogar ein signifikant höheres Risiko für neue DWI-Läsionen nach Verwendung von PD (68% der Patienten mit PD, 35% der Patienten ohne PD, $p=0,003$).⁵⁰ Die meisten DWI-Läsionen verliefen klinisch asymptomatisch, scheinen jedoch langfristig das Demenzrisiko zu erhöhen.⁵¹

1.4.2.4.2 Stentdesign und Stenteigenschaften

Ein weiterer Ansatz zur Reduzierung periprozeduraler Risiken bei CAS liegt in der Verbesserung der Stentarchitektur und -Eigenschaften.

Stents lassen sich primär unterteilen in offen-zellig (open cell stent) und geschlossen-zellig (closed cell stent).⁵² Beim closed-cell Design sind alle Stentmaschen (struts) miteinander verbunden. Beim offen-zelligen Design sind nicht alle Stentmaschen miteinander verknüpft (s.Abb. 3). Offen-zellige Stents haben eine höhere Bewegungsvermögen als geschlossen-zellige Stents.⁵³ Daher wird angenommen, dass diese eine gute Wahl für die Verwendung in gewundenen, komplizierten Karotisanatomien sind.⁵⁴

Ein weiteres Merkmal eines Stents ist die freie Oberfläche, die nicht von Maschen bedeckt ist. An dieser freien Fläche besteht nach Stentimplantation direkter Kontakt zwischen Plaque und Blutstrom. Die freie Fläche eines Stents, die nicht von Maschen bedeckt ist, bezeichnet man als „free cell area“³³ (s. Abb. 3, in grün markiert).

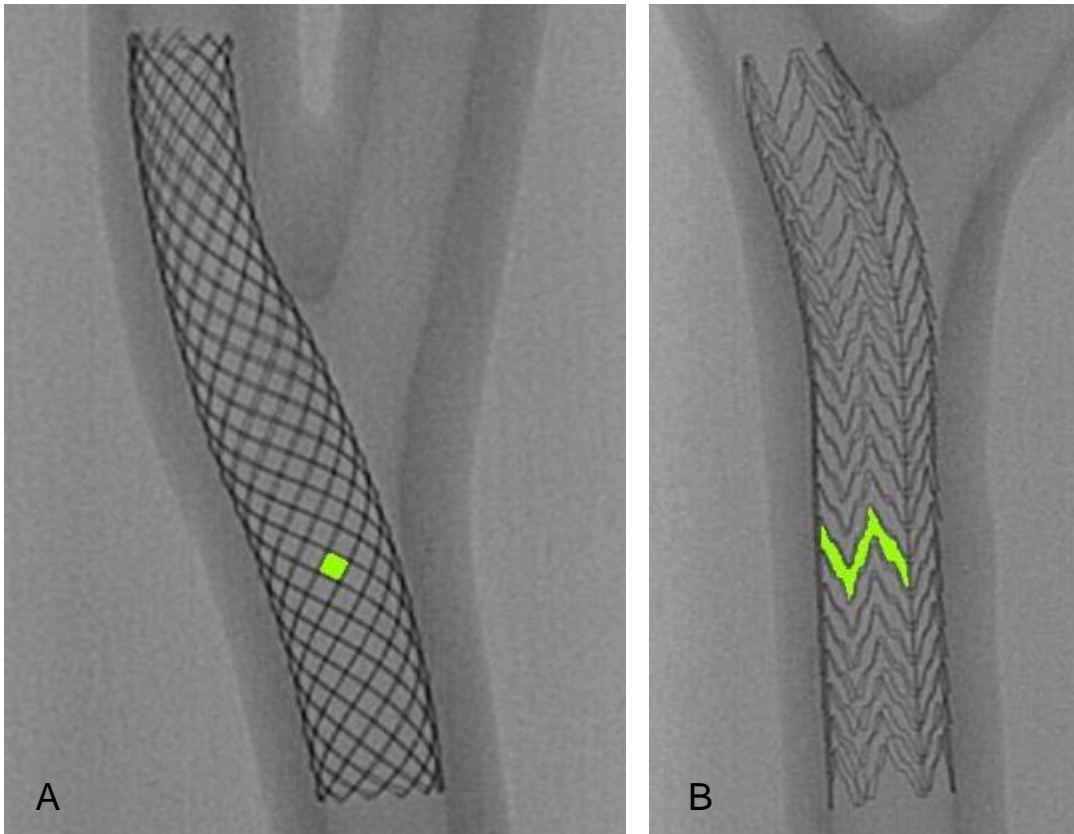


Abb. 3 closed-cell Stent (A) und open-cell Stent (B) mit Free Cell Area (grün)

Die Bedeutung der Free Cell Area wird deutlich, wenn man berücksichtigt, dass etwa 40% der prozeduralen Komplikationen (ipsilateraler Schlaganfall, tödlicher Schlaganfall und Hyperperfusionssyndrom) erst nach Entfernung der endovaskulären Katheter auftreten (und damit auch nach Entfernung evtl. PD).⁴⁹ Ab diesem Zeitpunkt sind die Stentmaschen der einzige Schutz gegen eine Embolisation, ausgehend von der komprimierten, atherosklerotischen Plaque.³³

Auch wenn die These noch Inhalt kontroverser Diskussion^{55,56} ist, gibt es einige Hinweise darauf, dass Stents mit kleiner Free Cell Area und geschlossenem Zelldesign zu einer Reduktion periprozeduraler Komplikationen führen:

- Bosiers et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 3179 CAS-Patienten eine geringere periprozedurale Komplikationsrate bei der Verwendung von Stents mit kleiner Free Cell Area (1,2% bei Stents mit Free Cell Area $<2,5\text{mm}^2$; 3,4% bei $>7,5\text{mm}^2$). In der Einzelbetrachtung der asymptomatischen Patienten gab es keine signifikante Korrelation zwischen Größe der Free Cell Area und Komplikationsrate – sehr deutlich dagegen bei *symptomatischen* Patienten: Die periprozedurale

Komplikationsrate lag bei 1,2% bei Stents mit einer Free Cell Area $<2,5\text{mm}^2$ im Vergleich zu 7,0% bei einer Free Cell Area $>7,5\text{mm}^2$.³³

- Müller-Hülsbeck et al. konnten im In-Vitro-Experiment die hohe Bewegunflexibilität von open-cell Stents zeigen und stellten dabei aber auch eine erleichterte Sondenpenetration durch die Stentmaschen fest (=potentielle Plaque-Penetration in vivo). Das closed-cell Design hatte umgekehrt proportionale Eigenschaften: Geringere Flexibilität bei dafür hohem Widerstand gegen Sondenpenetration.⁵³
- Tadros et al. untersuchten die embolischen Inhalte von 173 Distal Filter Devices nach CAS. Es wurden nicht mehr, aber signifikant größere Partikel im Filter nach Verwendung von open-cell Stents gezählt. Zudem wurde eine positive Korrelation aus durchschnittlicher Partikelgröße und Free Cell Area des zugehörigen Stents festgestellt.⁵⁷
- Jansen et al. konnten in einer Subgruppen-Analyse der aktuellen SPACE-Studie ein signifikant erhöhtes periprozedurales Risiko bei Verwendung von open-cell Stents nachweisen: Das periprozedurale Risiko (ipsilateraler Schlaganfall/ tödlicher ipsilateraler Schlaganfall) lag bei 11% bei Verwendung von open-cell Stents (Acculink und Precise) im Vergleich zu nur 5,6% bei Verwendung des geschlossenzelligen Stents (Wallstent) ($p=0,029$).⁴⁹

Diese Studien geben Anlass zur Annahme, dass ein engeres Zelldesign protektiv bezüglich periprozeduraler zerebraler Embolien bei CAS ist.

1.5 Fragestellung der Dissertation

Die stentgeschützte Karotisangioplastie ist ein endovaskuläres, minimalinvasives Verfahren zur Therapie von Karotisstenosen. In großen randomisierten Studien weist CAS im Vergleich zur TEA eine erhöhte periprozedurale Komplikationsrate auf. Die aktuellen Erkenntnisse, dass engmaschige closed-cell Stents zu einer Reduzierung periprozeduraler Komplikationen führen, sind Grundlage dieser Dissertation.

Die kleinste Free Cell Area eines aktuell erhältlichen, handelsüblichen Stents beträgt $1,36\text{mm}^2$. Eine weitere Reduzierung der Free Cell Area bei Karotisstents könnte zusätzlichen Schutz vor zerebralen Embolien bieten.

Regelmäßig wird bei der stentgeschützten Karotisangioplastie der Abgang der Arteria Carotis Externa überstentet. Die Perfusion der ACE erfolgt dann durch das Maschenwerk des Stents. Je kleiner die Free Cell Area eines Stents gewählt wird, desto mehr wird der ACE-Abgang von Stentstreben überdeckt. Ein engmaschigeres Zelldesign könnte daher zu einer Flussreduktion der ACE führen.

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob durch ein engmaschigeres Zelldesign die Perfusion der ACE beeinflusst wird und ob bereits aktuell verfügbare Stents die Perfusion der ACE beeinflussen.

2 Material und Methoden

Vier etablierte Stentmodelle und zwei Prototypen mit engerem Zelldesign wurden in einem in-vitro Strömungsmodell untersucht. Die Implantation der Stents erfolgte in Karotismodelle aus Silikon. Um der enormen anatomischen Variation der Karotis und insbesondere des Karotisminkels gerecht zu werden, erfolgte die jeweilige Implantation in zwei Karotismodelle unterschiedlicher Anatomie. Die Karotismodelle wurden anhand anatomischer Daten der Studie „Variation in the Carotid Bifurcation Geometry of Young versus Older Adults“⁵⁸ erstellt.

Ein pulsatile in-vitro Strömungsmodell wurde etabliert. Vor und nach Stentimplantation erfolgte die duplexsonographische Evaluation im pulsatilen Strömungsmodell. Zusätzlich wurde die Perfusion im MRT bei konstantem Fluss untersucht.

Die Versuchsplanung und -Durchführung gliederte sich in sechs Teilschritte:

1. Identifikation zweier geeigneter Karotis-Anatomien
2. Herstellung der Karotisbifurkationen aus Silikon
3. Etablierung eines geeigneten Strömungsmodells
4. Duplexsonographische Flussmessungen
5. MRT-Messungen
6. Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

2.1 Herstellung der Gefäßphantome

Die Herstellung der Karotisbifurkationen wurde in Anlehnung an das Verfahren von Liepsch et al.⁵⁹ durchgeführt. In sechs Teilschritten erfolgte die Produktion der Silikonphantome:

- a) Herstellung eines geeigneten Gefäßausgusses aus Wachs
- b) Erstellen einer Negativ-Form des Gefäßausgusses aus Gips
- c) Produktion beliebig vieler, identischer Wachsausgüsse (Positive)
- d) Verlängerung der Wachsausgüsse
- e) Tauchgänge der verlängerten Wachsausgüsse im Silikonbad
- f) Herauslösen des Wachses aus der Silikonhülle (Gefäßwand)

2.1.1 Herstellung geeigneter Gefäßausgüsse

Im Verfahren nach Liepsch et al. wurden Arterien aus menschlichen Leichnamen präpariert und mit Wachs bzw. Kunststoff ausgegossen. Im Anschluss wurde der gewonnene Ausguss isoliert. Von diesem Prozedere wurde abgewichen.

2.1.1.1 Identifikation zweier geeigneter Karotisanatomien

Um der enormen interindividuellen Variation in der Geometrie der Karotisbifurkationen⁵⁸ gerecht zu werden, wurden (im Gegensatz zu Liepsch et al.) zwei durchschnittliche „Gefäßausgüsse“ manuell durch „Aufwachsen“ hergestellt.

Die Auswahl geeigneter Gefäße wurde anhand der Arbeit „Variation in the Carotid Bifurcation Geometry of young versus older adults“⁵⁸ getroffen.

In dieser Studie wurde bei je 25 jungen Probanden (24±4 (SD) Jahre) und 25 alten Probanden (63±10 Jahre) beidseitig die Karotisbifurkation durch MRT vermessen.

Die Messergebnisse wurden von D. Steinman, Toronto, zur Verfügung gestellt. Bifurkationswinkel, ACI-Winkel, ACC-Querschnitt (mm²), ACI-Querschnitt (mm²), ACE-Querschnitt (mm²) und Querschnittsverhältnis ACI/ACE der jeweilig vermessenen Gefäße waren u.a. angegeben.

Die resultierenden Mittelwerte der jungen Gefäßgruppe und der älteren Vergleichsgruppe wurden mit den jeweiligen individuellen Gefäßen abgeglichen.

Es wurde sowohl in der jungen als auch in der alten Gefäßgruppe ein Gefäß ausgewählt, dessen Werte sich in allen oben genannten Messgruppen innerhalb der ersten Standardabweichung befanden und dessen Werte nicht mehr als 20% vom Mittelwert abwichen.

Die ACC- und ACI-Verwindung und die Winkelabweichung der ACI zur Gefäßebene wurden hierbei nicht berücksichtigt. Aus der jungen Gefäßgruppe wurde „Gefäß 03L“ gewählt; aus der alten Gefäßgruppe „Gefäß 44R“. Die Bezeichnung ergab sich aus der Nummerierung der Probanden (jung: 1-25, alt: 26-50) und der Seite der jeweiligen Karotisbifurkation (links-L, rechts-R). Einordnend sind in Tab. 2 die Eigenschaften der Karotisanatomien 03L und 44R im Vergleich zu den Mittelwerten des jeweiligen Probandenkollektivs dargestellt.

D. Steinman stellte zu diesen beiden Gefäßtypen (03L, 44R) auch die ursprünglichen Rohdaten zur Verfügung.

Die Karotisbifurkationen wurden in den Rohdaten über 4 Parameter im dreidimensionalen Koordinatensystem definiert: Durch eine Gefäßmittellinie (X, Y, Z) mit zugehörigem Kugeldurchmesser (d). Jedem Punkt (X, Y, Z) auf der Gefäßmittellinie wurde ein Kugeldurchmesser zugeordnet. Der Kugeldurchmesser je Punkt entsprach dem größtmöglichen Durchmesser (d) einer Kugel, die in das MRT-ausgemessene Gefäß gepasst hätte.

Es ergab sich so eine Wertetabelle mit den Koordinaten X, Y, Z, d, über die die Gefäßmittellinie und der Außendurchmesser des Gefäßlumens definiert war.

Die Gefäßmittellinien mit zugehörigen Kugeldurchmessern wurden für die ACI und ACE jeweils separat erfasst. Zusammen beschrieben sie jeweils Gefäß 03L und 44R im dreidimensionalen Raum. Alle im Folgenden dargestellten Prozesse wurden für das junge und das alte Gefäß durchgeführt, der Vereinfachung halber wird von nur einem Gefäß gesprochen.

	Gefäß jung 03L	Gefäß alt 44R	Mittelwert	Standard- abweichung	St.Abw. um Mittelwert	10% um Mittelwert	20% um Mittelwert
Bifurkations- winkel jung	44,0		48,48	6,29	42,18/54,76	43,64/53,33	38,78/58,17
Bifurkations- winkel alt		71,2	63,56	15,43	48,13/78,99	57,2/69,91	50,84/76,27
ACI-Winkel jung	24,2		21,64	6,71	14,93/28,35	19,47/23,8	17,31/25,97
ACI-Winkel alt		31,1	29,16	11,31	17,85/40,47	26,24/32,07	23,32/34,99
ACC-Fläche jung	34,52		32,34	5,06	27,28/37,4	29,11/35,57	25,87/38,81
ACC-Fläche alt		38,05	35,82	7,33	28,49/43,15	32,24/39,4	28,66/42,98
ACI-Fläche jung	20,39		21,37	4,2	17,17/25,57	19,23/23,51	17,1/25,64
ACI-Fläche alt		19,67	21,98	7,31	14,67/29,29	19,78/24,18	17,58/26,37
ACE-Fläche jung	20,23		21,41	4,8	16,61/26,21	19,27/23,55	17,13/25,69
ACE-Fläche alt		19,91	21,57	7,77	13,8/29,34	19,41/23,73	17,26/25,88
Fläche jung ACI/ACE	0,99		1,03	0,2	0,83/1,23	0,93/1,13	0,82/1,24
Fläche alt ACI/ACE		0,99	1,08	0,42	0,66/1,5	0,97/1,19	0,86/1,3

Tab. 2 Gefäße 03L und 44R im Vergleich zu Mittelwert und Standardabweichung der Gesamtgruppe

2.1.1.2 Herstellung eines Gefäßausgusses aus Wachs

Die Karotisbifurkation entspricht stilisiert einem schräg im Raum liegendem „Y“. Es spannt sich über die beiden Arme des „Y“ eine Ebene im Raum auf, die jedoch nicht genau in der Ebene XY, XZ oder YZ liegt. Zudem weichen auch die einzelnen Äste ACC, ACI und ACE geringfügig von der aufgespannten Ebene ab.

Durch die Gefäßmodellherstellung bedingt, muss das herzustellende Gefäß jedoch in einer zweidimensionalen Ebene liegen (s. Herstellung einer Negativform aus Gips).

Die Winkelabweichung der ACI zur gemeinsamen Ebene (ACC/ACE) betrug im jungen Gefäßtyp $7,1^\circ$ – bzw. im alten Gefäßtyp $9,7^\circ$.

Diese Abweichung konnte nicht genau übernommen werden - sie wurde aber berücksichtigt: Durch Simon Schweda, Göttingen, wurde über ein CAD-Programm eine Ebene in das „im Raum liegende Y“ gelegt, bei der die einzelnen Gefäßstränge ACC, ACI und ACE möglichst gering von dieser abweichen. Anschließend konnte eine Projektion der Gefäßmittellinie auf diese neue Ebene zweidimensional im Maßstab 1:1 dargestellt und ausgedruckt werden.

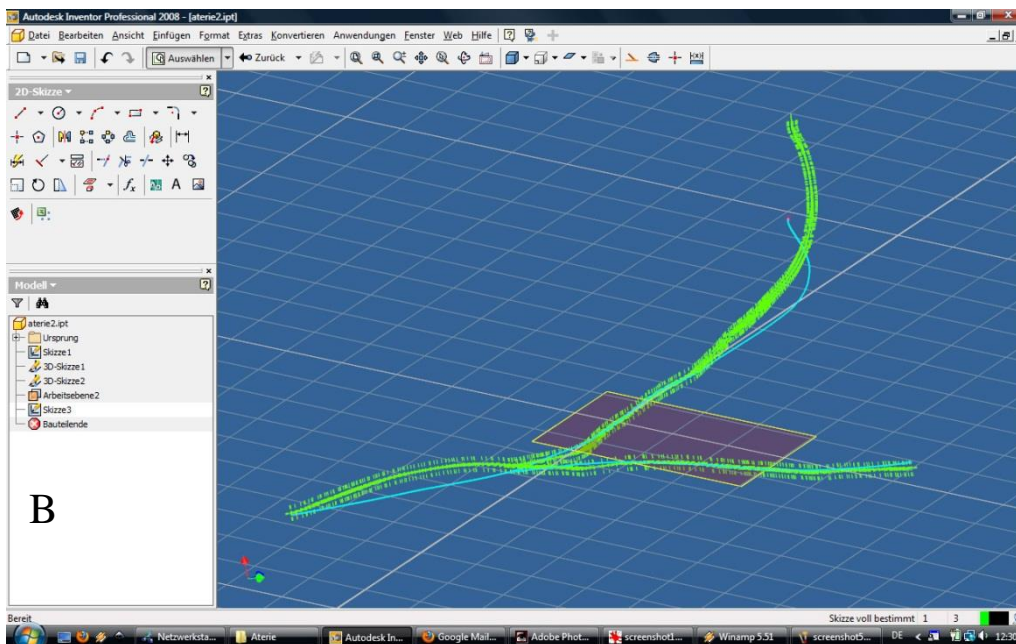


Abb. 4 Darstellung der Gefäßtypen 03L (A) und 44R (B) im CAD-Programm

Im Abstand von einem Millimeter wurden die zugehörigen Kugeldurchmesser auf den Ausdruck gezeichnet. Es ergab sich die zweidimensionale Darstellung des Bifurkationslumens (s. Abb. 6). Auf diesen Ausdruck konnte das Lumen „aufgewachst“ werden.

Benötigt wurden eine rußfreie Flamme (Spirituslampe), Werkzeug (aus dem Dentalbereich: Wachsmesser, Wachsmodellierinstrumente, LeCron), Messwerkzeug, Wachs (hier verwendet: „Yeti Dental Thowax, Modellierwachs grün, 713-0000) sowie einen Polyesterstrumpf zur Politur und Glättung von Unebenheiten (s. Abb. 5).



Abb. 5 Werkzeuge und Materialien zur manuellen Herstellung eines Wachsrohlings

2.1.1.2.1 Manuelles Aufwachsen eines Gefäßausgusses

Das Modellierinstrument wurde in der Flamme erhitzt und in das Modellierwachs gedrückt, welches sich erhitzte. Ein Tropfen heißes, flüssiges Wachs blieb dann am Werkzeug. Dieses wurde auf den zweidimensionalen Ausdruck getropft.

Dieser Vorgang erfolgte solange, bis die erste Hälfte im Längsschnitt des Gefäßrohlings aufgewachst war. Der Rohling konnte von der Unterlage gelöst und die andere Hälfte aufgewachst werden. Anschließend wurde mithilfe des Messgerätes das Gefäß vermessen und verglichen sowie mit dem LeCron und Polyesterstrumpf Unebenheiten ausgeglichen und das Wachs poliert. Bisweilen musste nachgewachst werden bis die gewünschte Qualität erreicht war.

Es entstand ein künstlich hergestellter, etwa 3,5cm langer „Gefäßausguss“ der Karotisbifurkation (s. Abb. 6).

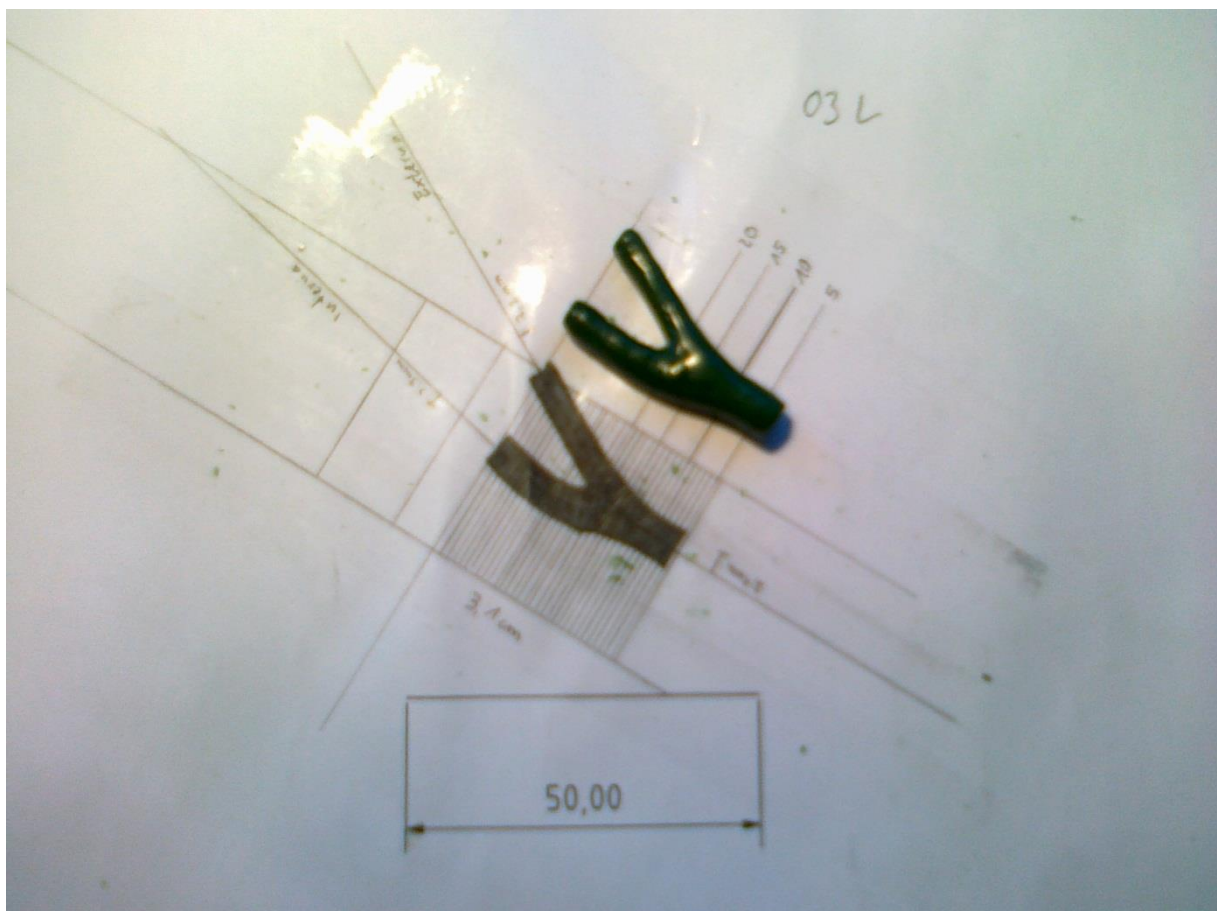


Abb. 6 zweidimensionale Darstellung der Karotisbifurkation und manuell hergestellter „Gefäßausguss“

2.1.1.3 Herstellung einer Negativ-Form des Gefäßausgusses aus Gips

Ziel war es, zum Zweck der Vergleichbarkeit, beliebig viele, identische Gefäße herstellen zu können. Da am Ende des Prozesses das Wachs durch Erhitzen verloren geht, bedurfte es einer Negativform (s. Abb. 7), um immer wieder identische Wachsrohlinge produzieren zu können.



Abb. 7 Negativform aus Gips mit Holzverschalung

Es musste zunächst eine Verschalung aus Holz gebaut werden, die der Länge des Rohlings entsprach.

Um die Wachsrohlinge unversehrt aus dem Negativ zu bekommen, musste das Negativ genau in der Mitte des Lumens trennbar sein. Der untere Teil der Verschalung wurde etwa zur Hälfte mit angerührtem Gips (Klasse IV Gips - Fujirock Gips EP, goldbraun) gefüllt. Es durften keine Luftblasen im Gips eingeschlossen sein. Genau auf Höhe des späteren Gipsspiegels an den Enden von ACC, ACI und ACE wurden Bohrungen in passendem Durchmesser gesetzt, die vorerst verschlossen wurden. Der manuell angefertigte

Gefäßausguss wurde genau zur Hälfte in den noch flüssigen Gips gelegt. Die gebohrten Löcher lagen genau dem Wachsrohling an.

Der Gips musste dann über 24 Stunden aushärten. Der untere Teil des Negativs war damit fertig gestellt.

Sowohl die Oberfläche des Gipses mit darin liegendem Wachs, als auch die untere Holzverschalung musste mit einem Trennmittel (Linola Fettcreme) gleichmäßig dünn beschichtet werden.

Der obere Teil der Verschalung ohne Deckplatte wurde auf den unteren Teil aufgesetzt und mit Klebeband abgedichtet. Bis zum oberen Ende wurde die Verschalung nun mit blasenfrei angerührtem Gips aufgefüllt und 24 Stunden zum Aushärten stehen gelassen. Vor Gipseinguss wurden jeweils in die obere und untere Verschalung Nägel eingebracht, um ein späteres Lösen von Gips zu Holz zu vermeiden.

Nach dem Aushärten wurde die Deckplatte der oberen Verschalung angeschraubt. Vorsichtig konnte oberer und unterer Teil voneinander gelöst und das Wachs entfernt werden.

Damit war die Negativform fertig gestellt (s. Abb. 7).

2.1.1.4 Produktion beliebig vieler, identischer Wachsausgüsse (Positive)

Für die Produktion identischer Wachsausgüsse benötigte man hartes Wachs. Auch hier wurde Yeti Dental Thowax Modellierwachs verwendet. Damit sich Wachs und Gipsform nach Ausguss leicht und ohne Manipulation voneinander trennen ließen, wurde ein Wachs-Gips-Trennmittel (Yeti-Lube Isoliermittel 550-0001) verwendet.

Beide Hälften der Gips-Negative wurden im Bereich der Bifurkation mit Trennmittel beschichtet und für etwa 30min getrocknet. Die beiden gebohrten Löcher der ACE und ACI blieben verschlossen, die Bohrung auf Höhe der ACC wurde geöffnet. Die passgenauen Verschalungen wurden zusammengesetzt und mit Schraubzwingen fest miteinander verschlossen. Die Form wurde so aufgestellt, dass die Öffnung der ACE und ACI nach unten und die Öffnung der ACC nach oben zeigte.

Eine ausreichende Menge Wachs wurde erhitzt, sodass es flüssig war. Die einfachste Methode war das Erhitzen in der Mikrowelle, alternativ konnte auch ein Wasserbad benutzt werden. Mit einer Spritze wurde das Wachs aufgezogen und im flüssigen Zustand über die Öffnung

der ACC in die Gipsform gespritzt. Um eventuelle Luftblasen zu entfernen, wurde die Form gerüttelt und wenn nötig Wachs nachgegeben.

Nach 60min und Erkalten des Wachses konnte die Form vorsichtig geöffnet werden (s. Abb. 8), die Enden der Bifurkation mit erhitztem Modellierwerkzeug gelöst und der Wachsausguss gewonnen werden. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt, bis eine ausreichende Menge an Wachsrohlingen der Karotisbifurkation hergestellt war.

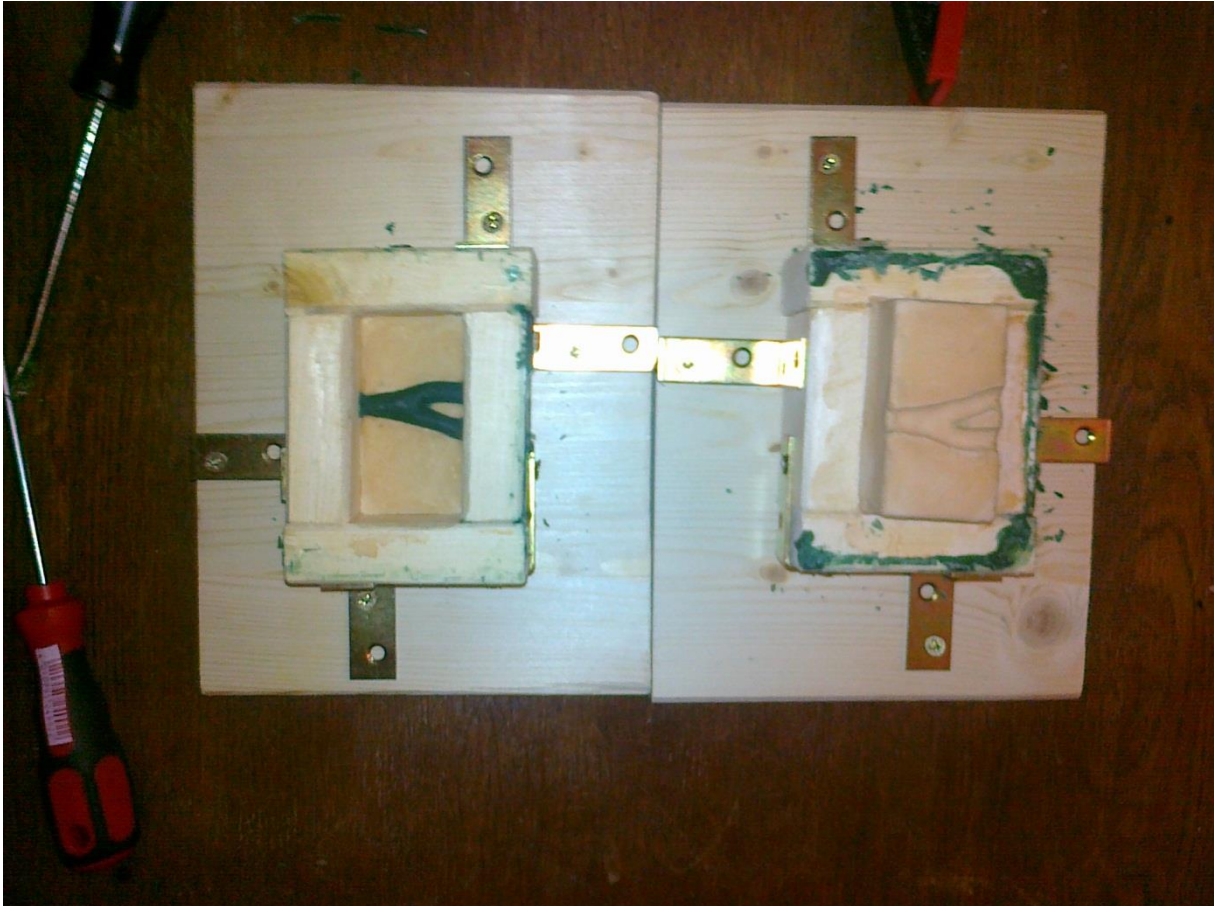


Abb. 8 Negativform nach Eröffnung mit Wachsausguss

2.1.2 Verlängerung der Wachsangüsse

Die Silikongefäße mussten einen möglichst langen Gefäßverlauf haben, ohne durch Schlauchadapter oder Ähnliches unterbrochen zu sein, sodass verfälschende Turbulenzen vermieden wurden. Dazu musste der etwa 3,5cm lange Bifurkationsausguss zunächst mit Wachsstangen verlängert werden.

Die Herstellung eines primär langen Gefäßabschnittes über eine ausreichend große Negativform war nicht praktikabel. Bei dem Versuch der Ablösung des Wachsausgusses aus der Negativform kam es zu häufigen Wachsbrüchen.

Da industriell hergestellte Wachsstangen im richtigen Durchmesser nicht zu erwerben waren, mussten Wachsstangen im passenden Durchmesser hergestellt werden.

Silikonschläuche in zur ACC, ACI und ACE passendem Durchmesser wurden erworben und auf etwa 70cm Länge gekürzt. Wachs wurde in ausreichender Menge erhitzt und verflüssigt.

Mit leichtem Unterdruck wurde das flüssige Wachs durch die Silikonschläuche angesogen, bis eine hohe Wachssäule im Schlauch stand. Unter Sog wurde der untere Teil des wachsgefüllten Schlauches auf Eis gehalten, bis das Wachs im unteren Teil erkaltet war. Dies



Abb. 9 Wachsstangen

diente als Verschluss und verhinderte das Auslaufen des noch flüssigen oberen Wachses.

Der Rest des Wachses erkaltete schnell. Eine gerade Lage des Schlauches war wichtig, damit auch die späteren Wachsstangen gerade wurden.

Nach Erkalten wurde mit einem Messer der Silikonschlauch entfernt und die Wachsstange in gewünschte Längen geteilt (s. Abb.9). Mit den Werkzeugen der

manuellen Rohlingsproduktion wurden die Wachsstangen an die Bifurkationsausgüsse geschmolzen und die Verbindungsbereiche mit dem Polyesterstrumpf und Werkzeug optimal geglättet.

2.1.3 Tauchgänge der verlängerten Wachsausgüsse im Silikonbad

Die Wachsausgüsse mussten in mehrmaligen Tauchgängen mit Silikon beschichtet werden, bis die gewünschte Wandstärke erreicht war. Die Anforderungen an die Wände der Gefäßphantome waren vielfältig. Um die Eigenschaften der menschlichen Karotiden bestmöglich zu imitieren, mussten die Gefäße elastisch sein ohne dabei an Stabilität und Haltbarkeit zu verlieren. Um langfristig mit den Gefäßen arbeiten zu können, war eine hohe

Reißfestigkeit wichtig. Zur Stentimplantation und Lagebeurteilung war dabei ein durchsichtiges Silikon zu bevorzugen.

Bei der Herstellung im Silikontauchbad durfte das Silikon im Verarbeitungszustand nicht zu viskös sein – dies hätte Wachsbrüche zur Folge gehabt. Ebenso durfte es auch nicht zu flüssig sein, da dann die Schichtdickenzunahme nach einem Tauchgang zu gering gewesen wäre und nachfolgende Silikonschichten schlecht miteinander abgebunden hätten.

„Wacker ELASTOSIL RT 625 A+B“, ein additionsvernetzender, bei Raumtemperatur vulkanisierbarer Zweikomponenten-Silikonkautschuk⁶⁰ erfüllte diese Anforderungen und wurde verwendet.

Das Prinzip des Silikontauchens bestand im mehrmaligen Benetzen der Wachskerne mit Silikon, bevor die jeweils darunter liegende Schicht komplett abgebunden (vulkanisiert) war. So verband sich eine Schicht mit der Nächsten und bildete schließlich eine stabile, geschlossene Gefäßwand. Je nach Anzahl der Tauchgänge konnte man die gewünschten Wandstärken erreichen.

2.1.3.1 Vorgangsbeschreibung - Silikontauchen

Vor dem ersten Tauchgang im Silikonbad wurden die Wachsausgüsse mit einem Wachs-Silikon-Trennmittel (Spülmittel-Wasser-Lösung) benetzt und zum Trocknen an einem Faden aufgehängt. Nach Trocknung begann der erste Tauchgang:

9 Teile Elastosil RT 625 A und 1 Teil Elastosil RT 625 B wurden sorgfältig miteinander vermischt. Es begann sofort die temperaturabhängige Vulkanisation, die sich dann nicht mehr aufhalten ließ. Daher musste vor jedem Tauchgang das Silikon neu angerührt werden. Je wärmer die Umgebungstemperatur, desto schneller band das Silikon ab.

Die am Faden hängenden Wachsausgüsse wurden vorsichtig (Wachsbrüche) in das Silikonbad getaucht. Eventuelle Blasen und Tropfen wurden anschließend beseitigt.

Etwa 90min musste nach jedem (also vor dem Nächsten) Tauchgang bei Raumtemperatur gewartet werden. Nach dieser Zeit war die neu aufgetragene Silikonschicht deutlich visköser und haftete fest am Wachs - ohne dabei aber komplett vulkanisiert (fest, trocken) zu sein. Nach Abschluss der 90 Minuten wurde direkt mit dem nächsten Tauchgang mit *neu angerührtem* Silikon begonnen. Nach 2-3 Tauchgängen wurde das Gefäß gedreht (Fadenwechsel), um gleichmäßige Wandstärken über die gesamte Länge des Gefäßes zu gewährleisten.

Nach sechs Tauchgängen war die gewünschte Wandstärke von etwa 1mm erreicht. 24 Stunden wurden die Gefäße bis zur vollständigen Vulkanisation am Faden hängen gelassen (s. Abb. 10, Abb. 11).



Abb. 10 Wachsaußgüsse nach Silikontauchgang



Abb. 11 Silikongefäße mit Waskern (A - 44R, B - 03L)

2.1.4 Herauslösen des Wachses aus der Silikonhülle (Gefäßwand)

Silikon ist temperaturstabil, das Modellierwachs verflüssigte sich bei Temperaturen über 60°C. So konnte mit kochendem Wasser das Wachs entfernt werden und die Silikonhülle (die Gefäßwand) blieb dabei erhalten.

Die noch geschlossenen Silikonenden an ACC, ACI und ACE wurden abgeschnitten. Kochendes Wasser wurde über die Silikon-Wachs-Gefäße gegossen und das Wachs löste sich aus dem Silikon. Mithilfe mehrerer Spülgänge und mechanischer Reinigung durch Wattestäbchen wurden auch kleinere Anheftungen von Wachs an der Gefäßwand beseitigt. Passende Schlauchadapter wurden an die Enden von ACC, ACI und ACE angeschlossen.

Die Herstellung der Gefäße war damit abgeschlossen (s. Abb. 12).

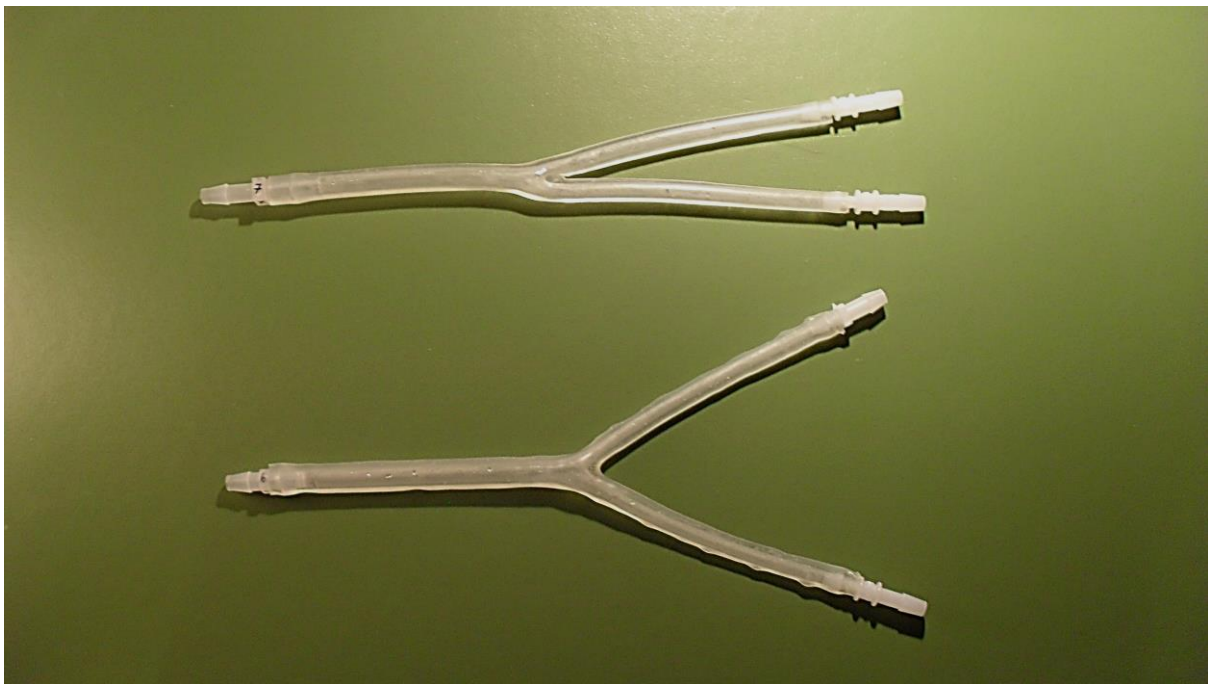


Abb. 12 Karotisbifurkation 03L (oben) und 44R (unten)

Es wurden sieben Karotismodelle des Typs 44R hergestellt. Ein Karotismodell (44R, Nr.5) stellte sich als unbrauchbar heraus, da eine falsche Wachsstange verwendet wurde.

Vom Typ 03L wurden sieben korrekte Phantome hergestellt.

Jedes Gefäß erhielt eine Nummerierung, die während der gesamten Versuchsdurchführung unverändert blieb.

2.2 Allgemeiner Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau setzte sich zusammen aus einer Pumpe, zu- und abführenden Silikonschläuchen, den Karotisbifurkationen im Wasserbad sowie variablen Schlauchwiderständen (s. Abb. 13). Mithilfe der nachgeschalteten Widerstände in ACE und ACI konnte das Flussverhältnis ACI/ACE eingestellt werden. Die Widerstände erhöhten den Gefäßwiderstand über Kompression der Silikonschläuche.

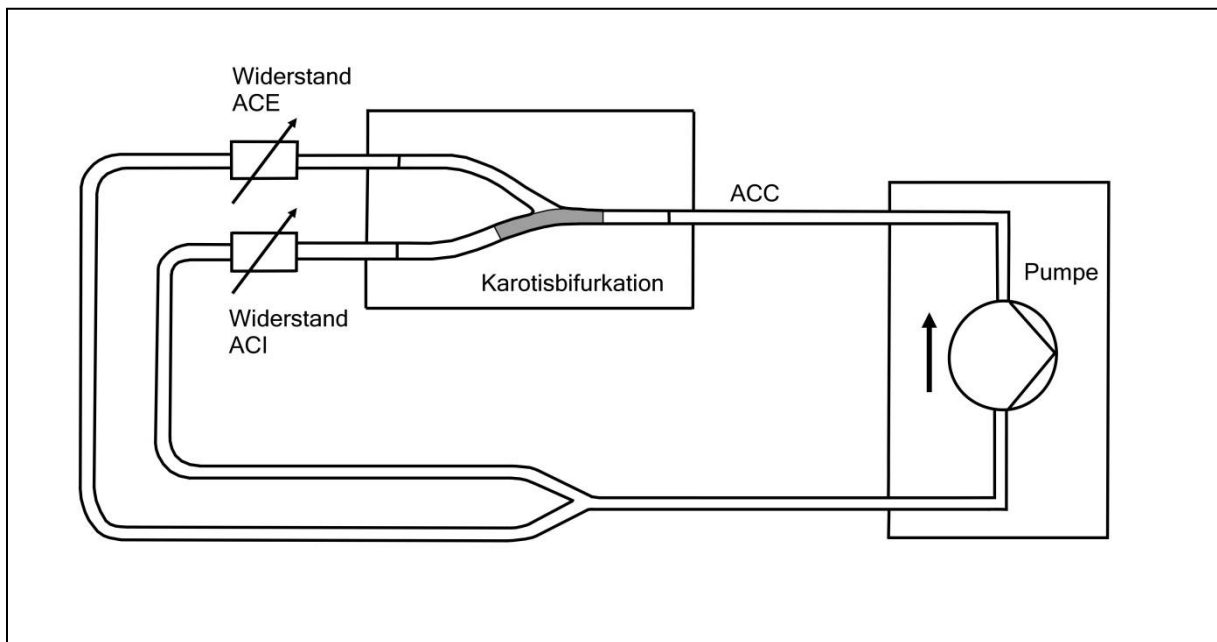


Abb. 13 Versuchsaufbau

Der gesamte Versuchsaufbau wurde fest auf einer Platte installiert, sodass während der Versuchsdurchführung eine konstante Versuchsumgebung gewährleistet war. Das Schlauchsystem bestand aus Silikonschläuchen (Typ: 06409-17 Tygon) der Firma Masterflex mit einem Innendurchmesser von 6,4mm. Dieses Schlauchsystem hatte eine Länge von 85cm (geradem) Zulauf auf die Karotisbifurkation, 140cm Ablauf der ACE, 125cm Ablauf der ACI und 80cm gemeinsamer Endstrecke. Das Schlauchsystem wurde über je 100cm lange, starre Plastikschläuche (Innendurchmesser: 7mm) an die Pumpe angeschlossen.

Die variablen Widerstände wurden zu Beginn der Versuchsdurchführung bei Verwendung des Gefäßtyps 03L auf ein ACI:ACE Volumen-Flussverhältnis von annäherungsweise 65:35 eingestellt. Nach dieser einmaligen Einstellung wurden die Widerstandspositionen markiert und blieben in der gesamten Evaluation (Ultraschall und MRT) der Gefäßtypen 03L und 44R

unverändert. Die Gefäßphantome waren während der MRT- und Ultraschallmessungen in einer präparierten Schaumstoffumgebung im Wasserbad fixiert (s. Abb. 14).

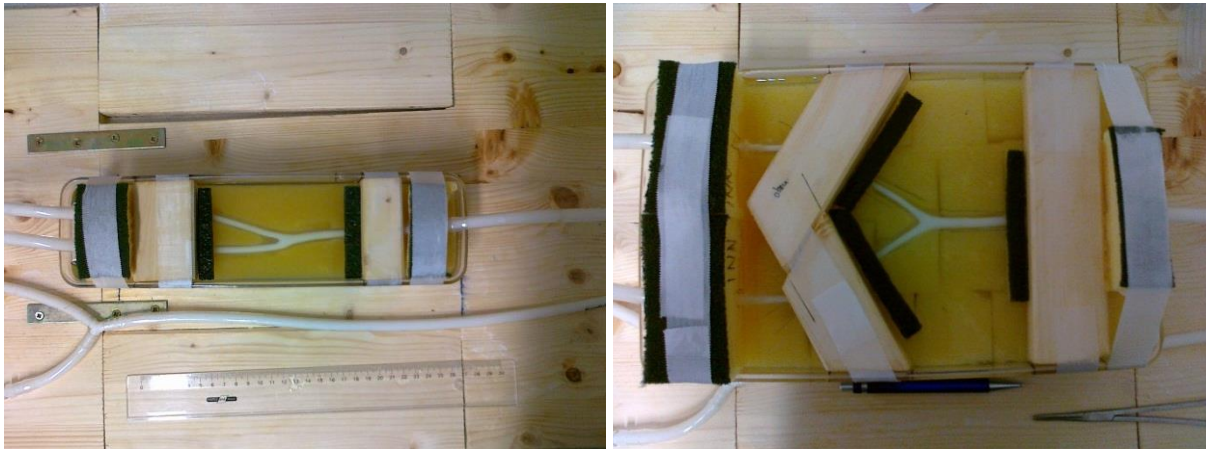


Abb. 14 fixierte Gefäßphantome im Wasserbad

Das Wasserbad diente als in-vitro-Ersatz des körperlichen Umgebungsgewebes und war für korrekte Messungen notwendig. Die Schaumstofffixierung der Gefäßphantome garantierte eine reliable, unveränderliche Lage, insbesondere des Bifurkationswinkels. Für die Gefäßevaluation eines Typs (03L 1-7, 44R 1-7) wurde immer dieselbe Schaumstoffumgebung genutzt. Es wurden haushaltsübliche Topfreinigungs-Schwämme verwendet und zurechtgeschnitten.

2.3 Stentbeschreibung

Insgesamt wurden 6 Stents untersucht:

- Carotid Wallstent, Boston Scientific, 8mm x 21mm
- Sinus-Carotid-RX Stent, Optimed, 9mm x 20mm
- Cristallo Ideale, Invatec, 7mm<10mm x 30mm
- RX-Acculink, Guidant, 7mm x 40mm
- Prototyp FW 55, Acandis
- Prototyp FW 70, Acandis

Die folgenden Angaben sind (z.T. wörtlich) den Produktbeschreibungen der Firmen entnommen. Die Röntgenaufnahmen zeigen die jeweiligen Stents in implantierten Zustand in den Karotisbifurkation 03L und 44R.

2.3.1 Carotid Wallstent

Der Wallstent ist ein selbstexpandierender Stent mit closed-cell Design aus legierten biomedizinischen DFT-Monofilamentdrähten, die zu einem tubulären Netz geflochten sind.

Die Free Cell Area beträgt $1,36\text{mm}^2$.⁵³

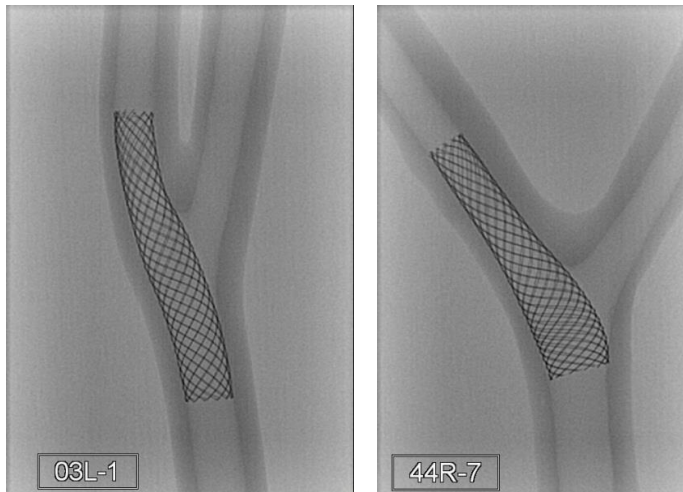


Abb. 15 Boston Wallstent

2.3.2 Optimed Sinus Carotid Rx Stent

Der Optimed Sinus Carotid Rx-Stent ist ein selbstexpandierender Stent aus einer Nickel-Titan Legierung. Der Stent besitzt Anteile im closed-cell Design an den Stent-Enden und ein open-cell Design im mittleren Bereich (Hybrid-Design) (s. Abb. 16).

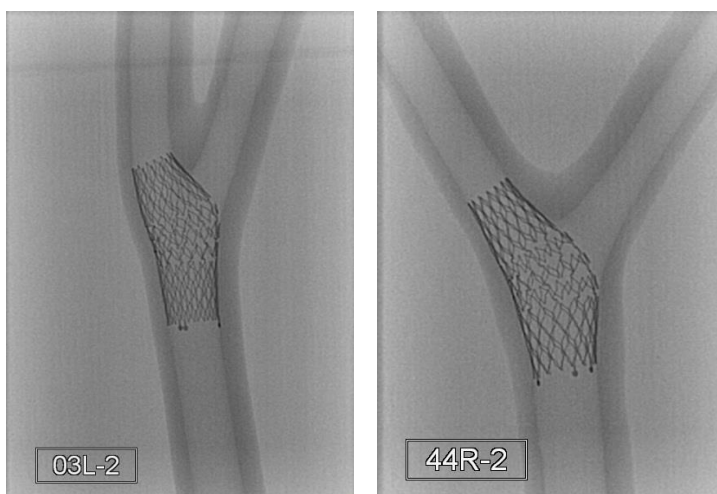


Abb. 16 Optimed Sinus Carotid Rx

2.3.3 Crisallo Ideale

Der Crisallo Ideale ist ein selbstexpandierender Stent aus einer Nickel-Titan Legierung (Nitinol). Der Stent ist aus einem nicht geschweißten Nitinolrohr lasergeschnitten. Die Mitte besitzt ein closed-cell Design; die Enden sind jeweils im open-cell Design (Hybrid-Design). Die Free Cell Area beträgt proximal 12,40mm², mittig 3,30mm² und distal 13,40mm².⁵³

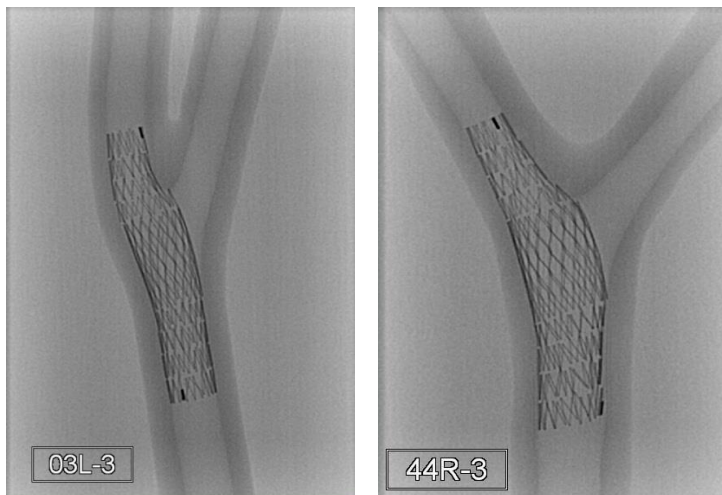


Abb. 17 Crisallo Ideale

2.3.4 RX-Acculink

Der RX-Acculink ist ein selbstexpandierender open-cell Stent aus einer Nickel-Titan-Legierung. Die Free Cell Area beträgt proximal 13,60mm², mittig 15,10mm² und distal 16,60mm².⁵³

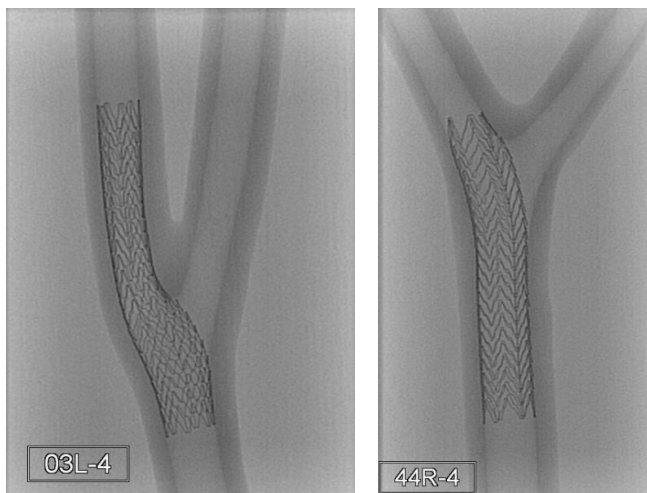


Abb. 18 Rx Acculink

2.3.5 Prototyp FW 55

Der Prototyp FW55 ist aus 48 Nitinoldrähten geflochten. Sein closed-cell Design besitzt eine Free Cell Area von 0,247mm².

Der Prototyp wurde von der Acandis GmbH, Pforzheim, zur Verfügung gestellt.

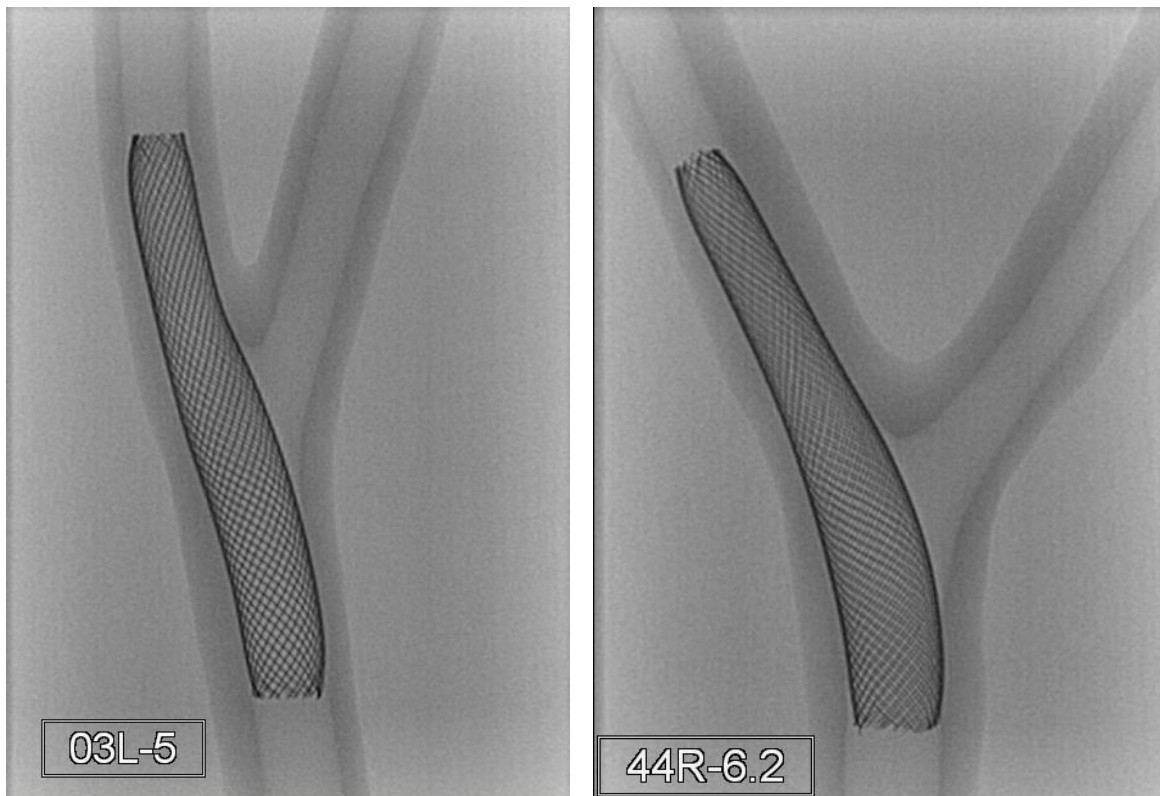


Abb. 19 Prototyp FW55

2.3.6 Prototyp FW70

Der Prototyp FW70 ist aus 48 Nitinoldrähten geflochten. Sein closed-cell Design besitzt eine Free Cell Area von 0,083mm². Die Free Cell Area ist damit 3-mal kleiner als die des Prototypen FW55 und 16-mal kleiner als die des Wallstent.

Auch dieser Prototyp wurde von der Acandis GmbH, Pforzheim, zur Verfügung gestellt.

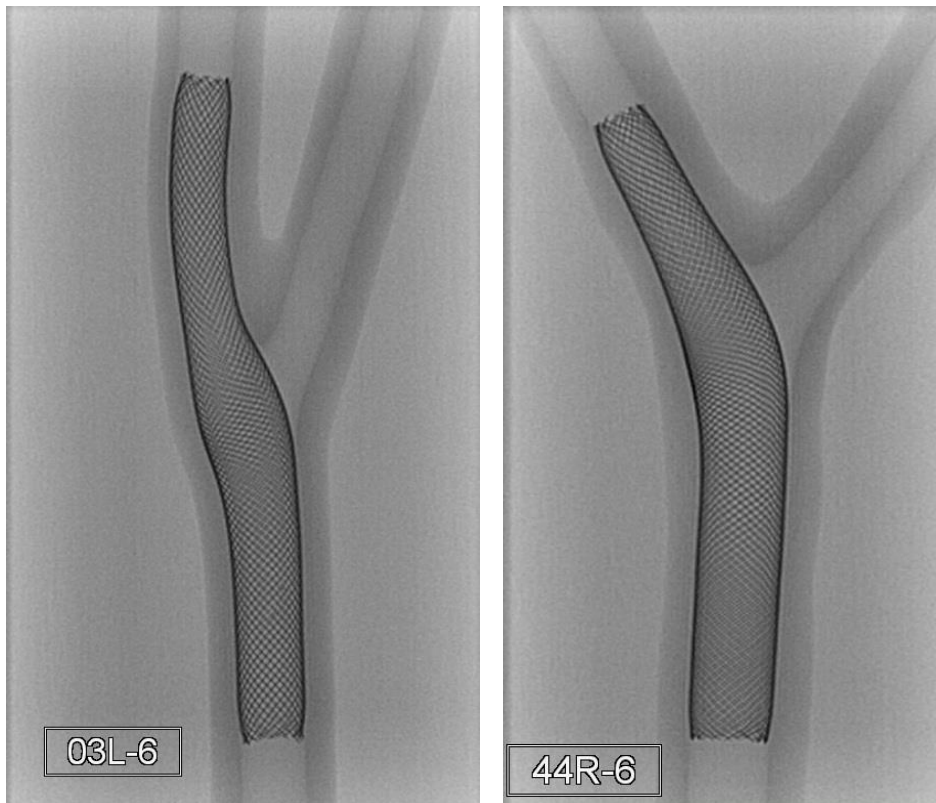


Abb. 20 Prototyp FW70

2.4 Pumpe – Eigenschaften und Voraussetzungen

Es wurde die Pumpe „CompuFlow 1000“ der kanadischen Firma „Shelley Medical Imaging Technologies“ verwendet (s. Abb. 21). Die CompuFlow 1000 ist eine computergesteuerte Kolbenpumpe mit einer Pumpeneinheit sowie einer separaten PC-Kontrolleinheit.

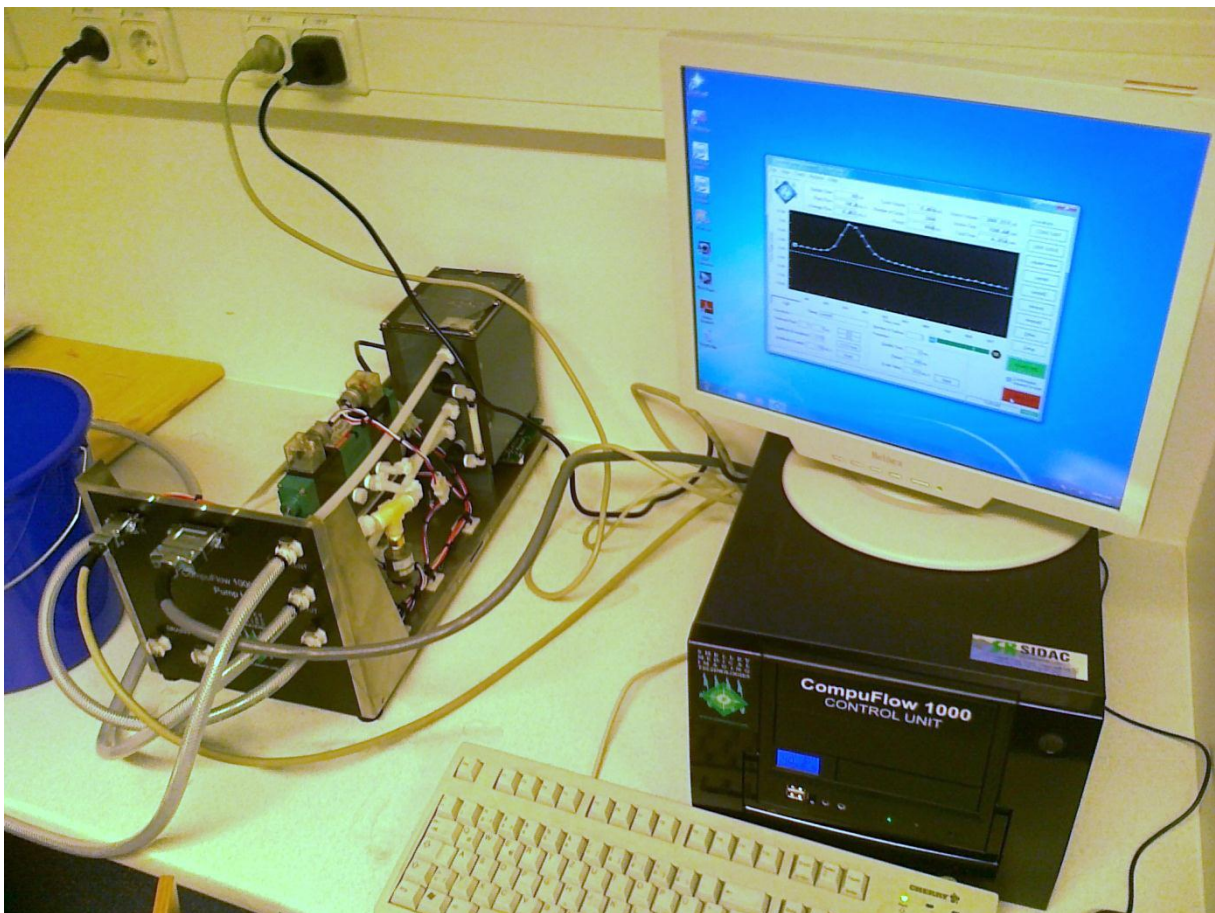


Abb. 21 Computergesteuerte Pumpe; CompuFlow 1000, Pumpeneinheit (links) ohne Abdeckung

Die Pumpe arbeitete Volumen-gesteuert mit einer Genauigkeit von $\pm 1\%$ (Herstellerangabe) und konnte Volumen-gesteuert sowohl mit pulsatilem, als auch mit konstantem Fluss betrieben werden. Es bestand die Möglichkeit, eigene pulsatile Volumenkurven zu implementieren oder vorprogrammierte physiologische Volumenkurven zu nutzen. Es gab zusätzlich verschiedene Pumpen-Programme, mit denen die Pumpe befüllt, entlüftet und entleert werden konnte.

Das Kolbenvolumen umfasste 577ml. War dieses Volumen gepumpt, entstand eine kurze (eine Sekunde dauernde) Unterbrechung. Die Pumpe benötigte dann einige wenige Pulsationszyklen, bis die normale Flusskurve im Pumpensystem wieder aufgebaut war.

2.5 Versuchsaufbau Ultraschall

Im Versuchsaufbau der Ultraschall-Messungen wurde die Pumpe mit pulsatilem Fluss betrieben. Die duplexsonographische Untersuchung der Gefäßphantome erfolgte vor -und nach Stentimplantation (Leermessung und Stentmessung).

2.5.1 Pumpeneinstellungen

Die vorprogrammierte physiologische „Carotid-Waveform“ wurde gering modifiziert (s. Abb. 22): Peak Flow: 11ml/s; Average Flow: 4,057ml/s; Cycle Volume (Flussvolumen einer Pulsation): 4,016ml; Period (= Dauer einer Pulsation): 990ms.

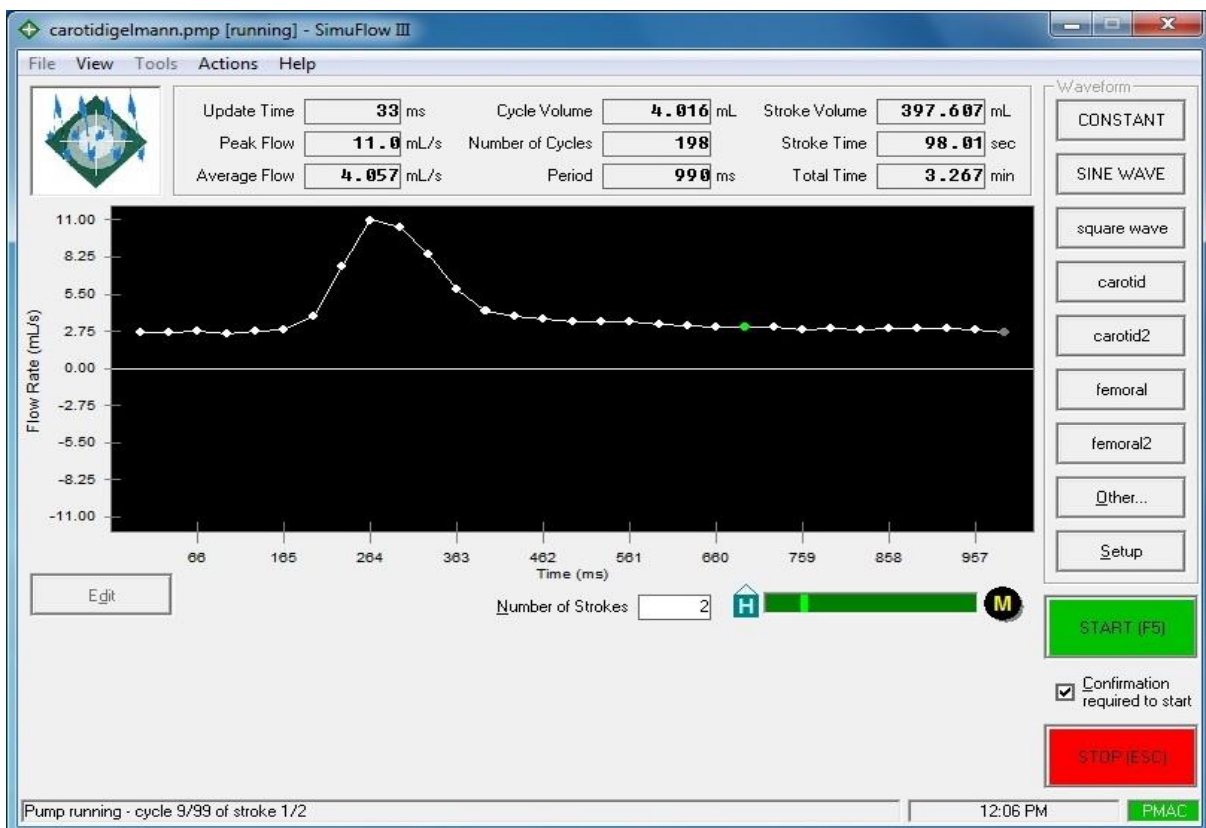


Abb. 22 modifizierte "Carotid Waveform", Flussvolumen-gesteuerter Pumpzyklus

2.5.2 Ultraschall-Fluid

Die Pumpe durfte nicht mit heparinisierem Blut oder anderen nicht zugelassenen Flüssigkeiten betrieben werden. Es wurde das zugelassene „Blood-Mimicking Fluid“ (BMF) für Ultraschall der Firma Shelley Medical Systems verwendet. Die Viskosität und Dichte des Fluids bei Raumtemperatur entsprachen etwa der menschlichen Blutes bei Körpertemperatur. Im Gegensatz zu Blut handelte es sich um eine newtonsche Flüssigkeit. Die Partikelgröße der Ultraschall-reflektierenden Partikel betrug 5µm (im Vgl.: Blut 7 µm) bei einem „Hämatokrit“ von <5% (im Vgl. Blut: 45%). Die Schalldämpfung (Attenuation) des BMF betrug 0,05dB/cm MHZ (Blut: 0,15).⁶¹

2.5.3 Ultraschalleinstellungen

Es wurde das Ultraschallgerät „LOGIQ e“ mit dem Schallkopf 12L-RS (5-13Mhz) der Firma „GE Healthcare“ verwendet. Folgende Einstellungen wurden im B-Mode vorgenommen:

Fokus: 1cm; Frq.: 12Mhz; Vs.: 34; E/A: 2/4; Skala: H/0/0; D: 3cm; DR: 78; FR: 21Hz; AO: 80%; Xbeam: Off.

Zusätzlich wurde der PW-Mode angepasst: Frq.: 5Mhz; Vs: 23; AO: 100%; PRF: 6,4KHz (=150cm/s max.); WF: 96Hz; Sv (Sample Volume): 6mm (ACC), 5mm (ACI, ACE); DR: 40; SVTie: 1,2.

Die duplexsonographische Evaluation erfolgte immer bei einem Dopplereinfallswinkel von 60°. Der Schallkopf wurde immer in gleicher Position zu den jeweiligen Gefäßästen geführt. Die Messungen wurden in einem Abstand von 3,5cm zum Bifurkationsmittelpunkt durchgeführt.

Ein beidseits auf dem Schaumstoff liegendes, festgeklebtes Brett funktionierte als Widerlager und Begrenzungspunkt. Eine schmale Erhebung, dem Brett anliegend, diente der Winkeleinstellung.

2.5.4 Ablauf der Ultraschall-Messungen

Gemessen wurden folgende Parameter, jeweils in der ACC, ACI und ACE:

- Systolische Spitzengeschwindigkeit (PS)
- Enddiastolische Geschwindigkeit (ED)
- Gemittelte Durchschnittsgeschwindigkeit (TAMEAN)
- Flussminutenvolumen (VolFlow), errechnet aus TAMEAN und sonographisch gemessenem Gefäßdurchmesser am B-Bild
- Resistenz Index (RI)

Die Leermessungen wurden jeweils 10-mal durchgeführt, die Stentmessungen 15-mal. Die duplexsonographische Untersuchung *aller* Karotisbifurkationen *vor* jeweiliger Stentimplantation (Leer-Untersuchung) diente der allgemeinen Gefäßbeurteilung. So sollte festgestellt werden, ob es sich bei den Gefäßen eines Gefäßtyps um identische Kopien handelte oder ob trotz einheitlicher Produktion Unterschiede vorhanden waren.

Die Messungen erfolgten bezogen auf die Gefäßäste ACC, ACI und ACE in Fünfer-Blöcken (im Wechsel je 5-mal hintereinander die ACC, ACI und ACE). Nach jeder einzelnen Messung wurde der Schallkopf vom Phantom abgesetzt und neu eingestellt (neues B-Bild, neue Winkelkorrektur, neue Bestimmung des Gefäßdurchmessers am B-Bild). Aus der Summe der Einzelergebnisse wurden die jeweiligen Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Zu jedem Gefäßast (ACC, ACI, ACE) jeden Gefäßes wurde die letzte Untersuchung (Leer:10/10, bzw. Stent:15/15) als Screenshot festgehalten und gespeichert.

2.6 Versuchsaufbau MRT

Im Versuchsaufbau der MRT-Messungen wurde die Pumpe mit konstantem Fluss betrieben. Die MRT-Untersuchungen erfolgten nach der Stentimplantation. Zusätzlich wurde eine Karotisbifurkation jeden Typs (03L, 44R) ohne Stent untersucht.

Das Schlauchsystem musste um je 515cm an Zu- und Abflussstrecke verlängert werden. Es wurden starre Schläuche aus PVC der Firma REHAU verwendet: „REHAU RAUFILAM-E DN 8“ (Innendurchmesser: 8mm).

2.6.1 Pumpeneinstellungen

Die Pumpe wurde mit konstantem Fluss betrieben bei einem Flussvolumen von 8,5ml/s.

2.6.2 MRT-Fluid

Als MRT-Fluid wurde ein 40:60 Gemisch „Glycerol: destilliertes Wasser“ verwendet. Dieses Fluid war vom Gerätehersteller für den Betrieb zugelassen und besaß die MR-Relaxationszeiten von Blut (Herstellerangabe).

2.6.3 MRT-Messungen

Die MRT-Messungen wurden an einem 3-Tesla MRT der Firma Philips (Philips Achieva 3T) in Kombination mit der Spule „Sense Head 8“ vorgenommen. In der durchgeführten 2D-Flow-Messung wurden folgende MRT-Parameter gewählt: Relaxationszeit (ms): 15; Echozeit (ms): 3.5; Field of View (mm): 220x220; Voxelgröße (mm): 1x1x5, (Schichtdicke 5mm); Flip Angle: 10°; NSA: 2.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung der Ergebnisdarstellung

Die dargestellten Messergebnisse der duplexsonographischen Untersuchungen setzen sich aus den Mittelwerten von 10 bzw. 15 durchgeführten Messvorgängen zusammen. Zunächst werden diese Mittelwerte (bzw. Mittelwertveränderungen nach Stentimplantation) in Textform präsentiert. Die zugehörigen Konfidenzintervalle werden dort nicht berücksichtigt. Die Messunterschiede lassen sich nur im direkten Vergleich der Mittelwerte mit zugehörigen Konfidenzintervallen beurteilen. Dieser Vergleich gelingt am besten in der grafischen Darstellung. Daher erfolgt eine grafische Darstellung nach der schriftlichen Präsentation der Ergebnisse.

3.2 Duplexsonographische Auswertung

3.2.1 Systematischer Messfehler in der duplexsonographischen Flussvolumenbestimmung

Es wurde eine systematische Flussvolumen-Überschätzung in der duplexsonographischen Auswertung festgestellt. Die Genauigkeit der Pumpe wurde durch Auslitern überprüft und konnte bestätigt werden. Tab. 3 zeigt die Ergebnisse einer durchgeführten Fehlereichung bei konstantem Fluss. In Abb. 23 ist der systematische Messfehler grafisch dargestellt. Bei einem konstanten Flussvolumen $> 4 \text{ ml/s}$ kann ein konstanter Fehlerfaktor von 2,2 bzw. $1/2,2 = 0,45$ angenommen werden; bei einem Flussvolumen $< 4 \text{ ml/s}$ liegt der Fehlerfaktor geringfügig höher.

Bei pulsatilem Fluss liegt der Volumenfehler niedriger. Durch die ACC floss im gesamten duplexsonographischen Versuchsaufbau ein Flussvolumen von $243,42 \text{ ml/min}$. Der Mittelwert aller 320 gemessenen Flussvolumina (03L, 44R, leer, mit Stent) der ACC lag bei $418,27 \text{ ml/min}$. Es errechnet sich damit ein Fehlerfaktor von 1,71 bzw. $1/1,71 = 0,58$ bei einem tatsächlichen, pulsatilem Flussvolumen von $243,42 \text{ ml/min}$.

Auf die möglichen Ursachen und die inhaltliche Einschätzung dieses systematischen Fehlers wird in der Diskussion eingegangen. In der weiteren Ergebnisdarstellung bleibt dieser Fehler unerwähnt.

Messung	Pumpenvolumen ml/s	Pumpenvolumen ml/min	Gemessenes Flussvolumen ml/min	95% Konfidenzintervall, n=10	Fehlerfaktor
1	2	120	312,85	11,39	2,6
2	3	180	428,41	6,12	2,4
3	4	240	533,05	6,24	2,2
4	5	300	665,83	10,30	2,2
5	6	360	783,63	13,40	2,2
6	7	420	887,76	39,10	2,1
7	8	480	1020,70	25,04	2,1
8	9	540	1174,10	22,29	2,2
9	10	600	1292,50	36,01	2,2
10	11	660	1439,20	22,26	2,2

Tab. 3 Fehlereichung bei konstantem Fluss

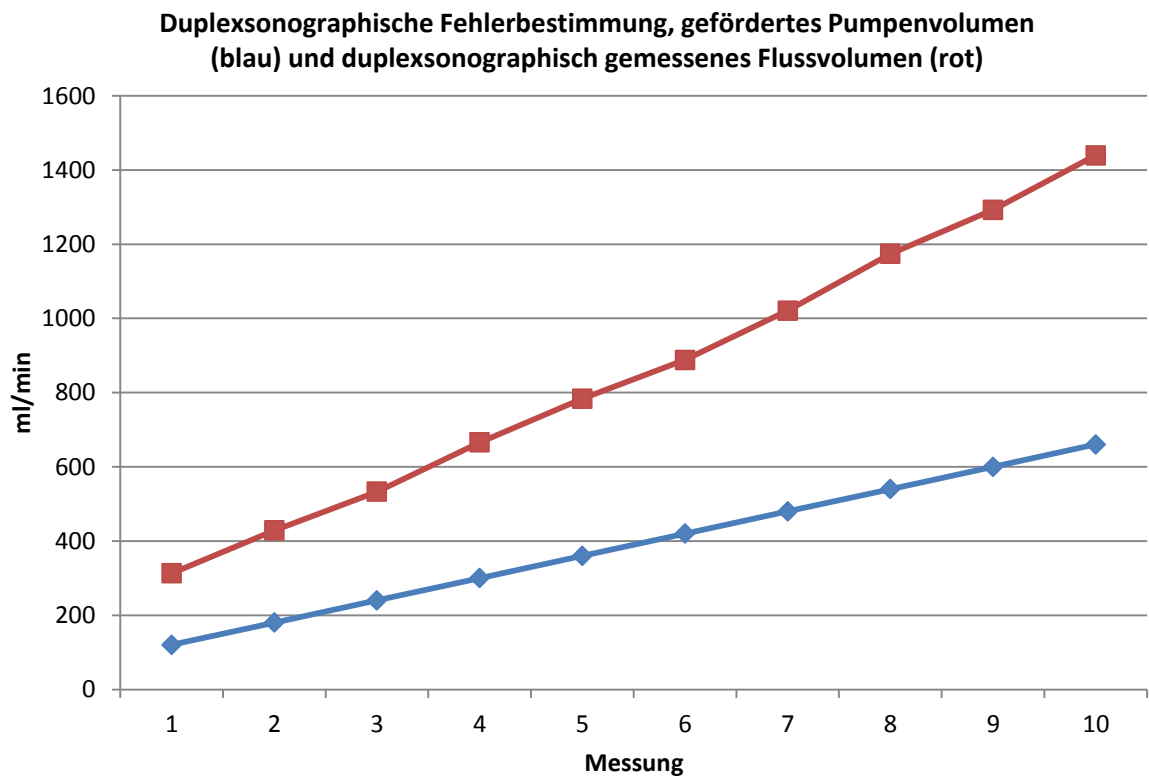


Abb. 23 Duplexsonographische Fehlerbestimmung

3.2.2 Duplexsonographische Auswertung – Flussprofil

Abb. 24 zeigt die Flussprofile in ACC, ACI und ACE der Gefäßtypen 03L und 44R, jeweils an Gefäß Nr.1 ohne Stent. Die Flussprofile unterschieden sich innerhalb eines Gefäßtyps nicht.

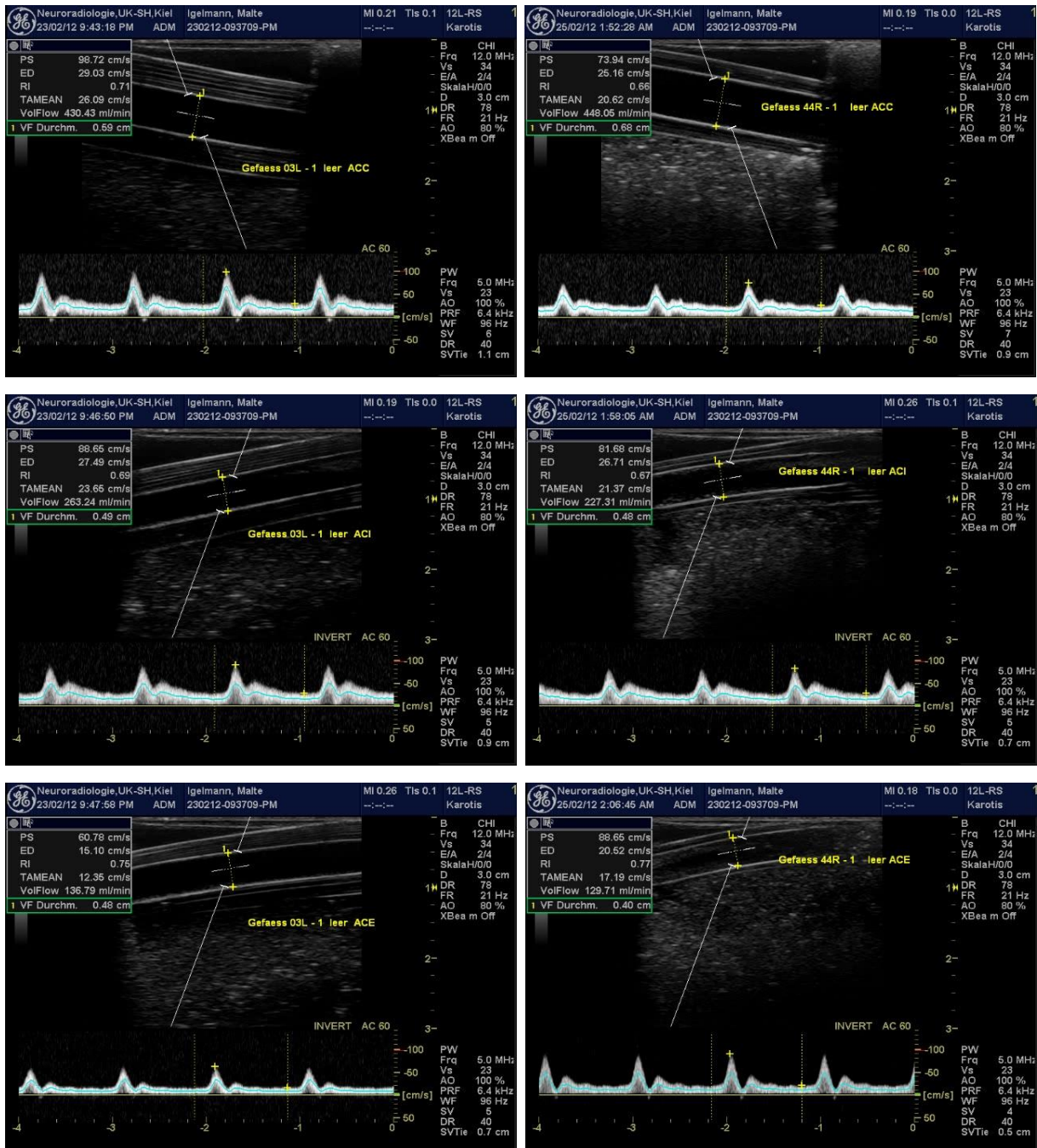


Abb. 24 Duplexsonographie; Flussprofile in ACC, ACI und ACE (von oben nach unten) in Gefäßtyp 03L (links) und 44R (rechts); jeweils ohne Stent

3.2.3 Duplexsonographische Auswertung – Leermessungen

Vor der Stentimplantation wurden alle Gefäße duplexsonographisch untersucht.

Die Leermessungen bestätigten, dass trotz einheitlicher Produktion geringe Unterschiede vorhanden waren. Abb. 25 - Abb. 27 zeigen exemplarisch, dass die einzelnen Messergebnisse der ACE teilweise außerhalb der 95% Konfidenzintervalle lagen. Es muss folglich von Unterschieden innerhalb der Gefäßphantome eines Typs ausgegangen werden. Die Auswertung der duplexsonographischen Messergebnisse nach Stentimplantation erfolgte daher immer im jeweiligen Vergleich zur Vormessung des *gleichen* Gefäßes ohne Stent.

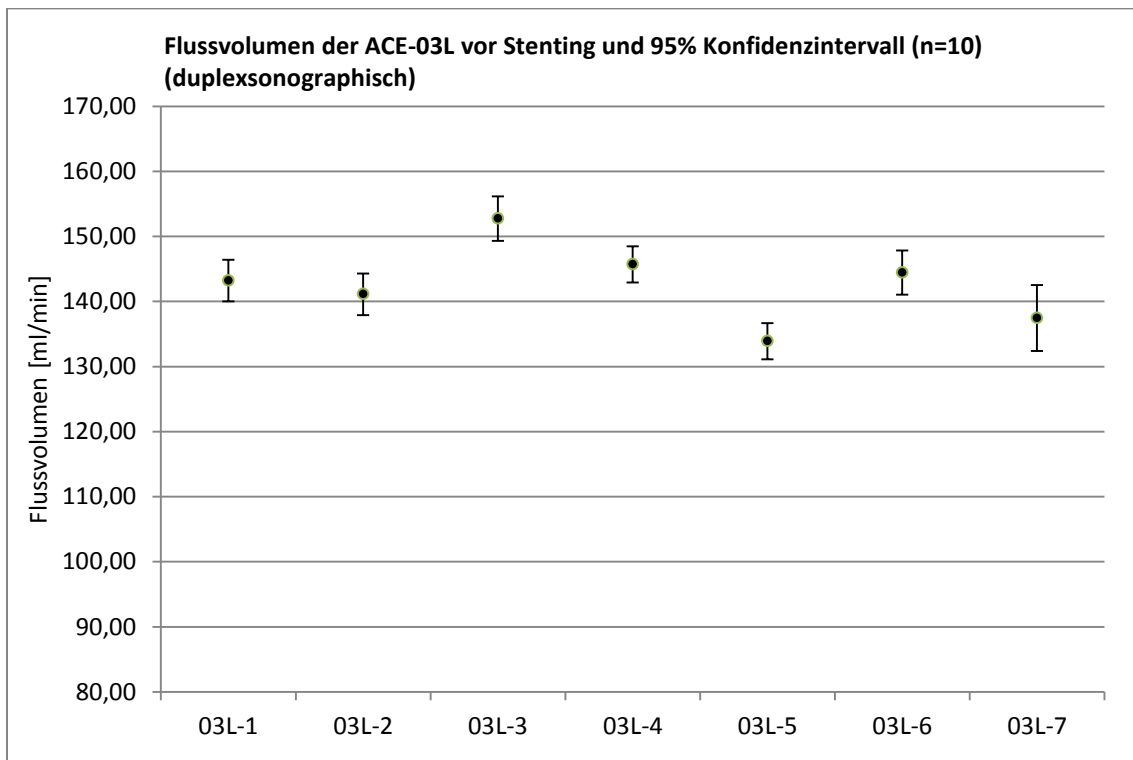


Abb. 25 Duplexsonographie, Flussvolumina der ACE des Gefäßstyps 03L vor Stenting

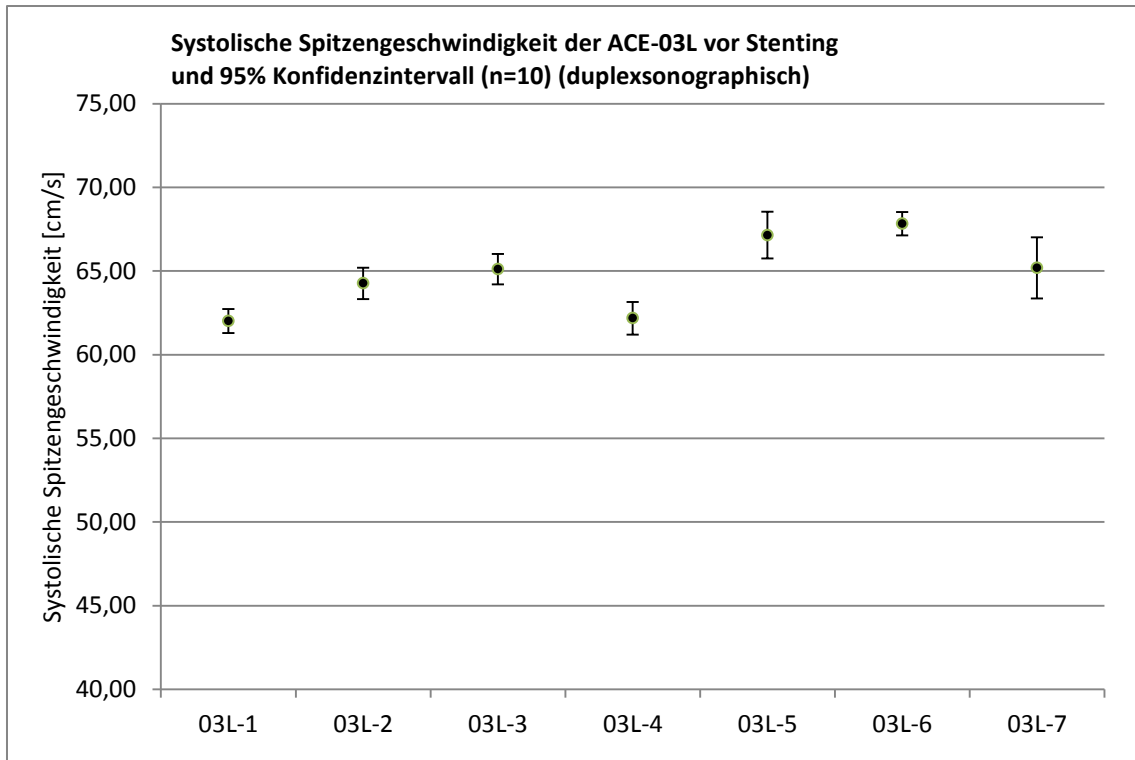


Abb. 26 Duplexsonographie, Systolische Spitzengeschwindigkeiten der ACE des Gefäßtyps 03L vor Stenting

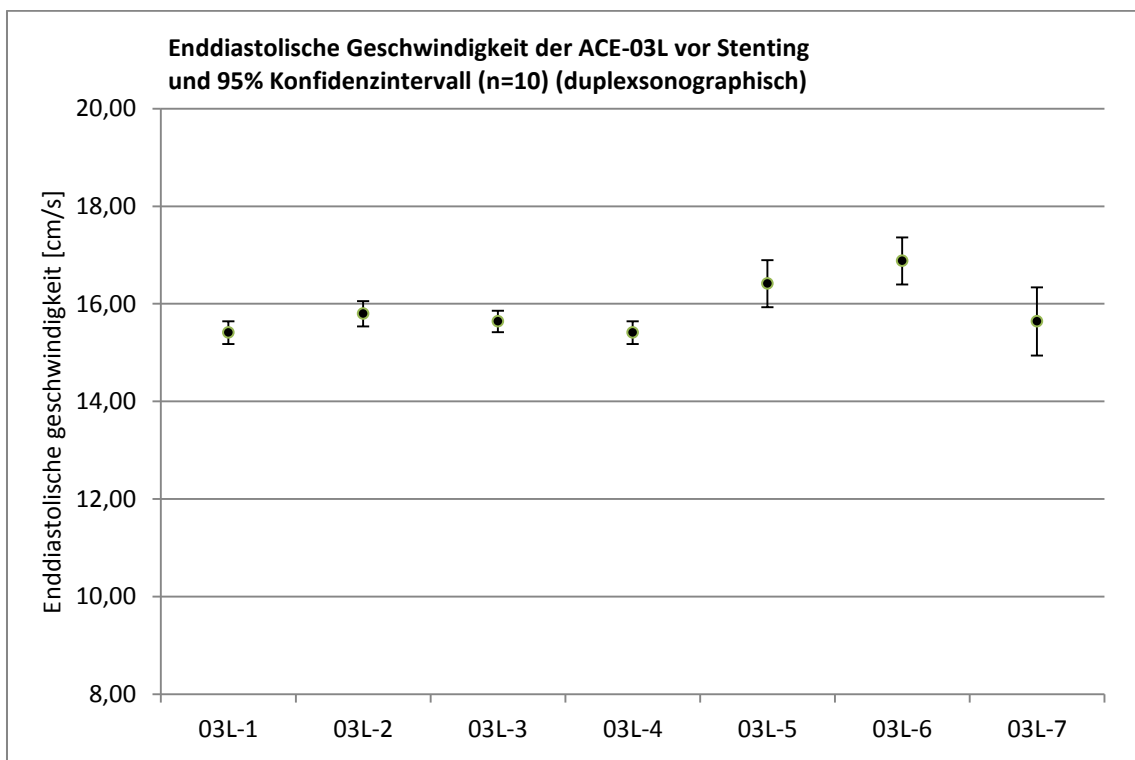


Abb. 27 Duplexsonographie, Enddiastolische Geschwindigkeiten der ACE des Gefäßtyps 03L vor Stenting

Tab. 4 und Tab. 5 zeigen die gemessenen Mittelwerte (n=10) der Leer-Gefäße 03L und 44R.

03L-leer	Gefäß 1	Gefäß 2	Gefäß 3	Gefäß 4	Gefäß 5	Gefäß 6	Gefäß 7	Mittelwert	95%KI
ACC									
PS	97,40	94,93	96,55	96,40	97,56	95,54	96,78	96,45	0,65
ED	28,34	27,80	28,65	28,34	29,19	27,80	28,49	28,37	0,33
RI	0,71	0,71	0,70	0,71	0,70	0,71	0,71	0,71	0,00
TAMEAN	25,89	24,50	25,52	24,86	25,37	23,85	24,65	24,95	0,48
VolFlow	407,17	403,77	417,51	408,05	420,63	402,07	416,87	410,87	5,05
ACI									
PS	86,71	87,49	86,02	84,09	87,10	84,76	82,80	85,57	1,19
ED	26,25	26,79	25,99	25,70	27,72	25,74	25,86	26,29	0,50
RI	0,70	0,70	0,69	0,69	0,68	0,69	0,69	0,69	0,00
TAMEAN	22,16	22,31	21,83	22,45	23,08	21,60	22,04	22,21	0,33
VolFlow	249,08	249,97	248,17	257,27	252,26	242,80	259,12	251,24	3,82
ACE									
PS	62,02	64,26	65,11	62,18	67,15	67,83	65,19	64,82	1,53
ED	15,41	15,79	15,64	15,41	16,42	16,88	15,64	15,88	0,38
RI	0,75	0,75	0,76	0,75	0,76	0,75	0,76	0,75	0,00
TAMEAN	12,59	13,01	13,30	12,27	13,12	12,97	12,69	12,85	0,24
VolFlow	143,22	141,11	152,73	145,71	133,91	144,44	137,45	142,65	4,16

Tab. 4 Duplexsonographie; Mittelwerte (n=10) der Leergefäße des Gefäßtyps 03L

44R-leer	Gefäß 1	Gefäß 2	Gefäß 3	Gefäß 4	Gefäß 5	Gefäß 6	Gefäß 7	Mittelwert	95%KI
ACC									
PS	72,39	69,07	69,76	70,15	x	71,94	70,92	70,70	0,94
ED	24,70	23,46	22,93	23,46	x	24,62	23,85	23,84	0,51
RI	0,66	0,66	0,67	0,67	x	0,66	0,66	0,66	0,00
TAMEAN	20,52	19,34	19,22	20,02	x	25,05	19,23	20,56	1,65
VolFlow	447,03	443,63	429,10	438,02	x	426,26	427,47	435,25	6,50
ACI									
PS	83,25	82,96	86,25	82,07	x	82,30	83,08	83,32	1,10
ED	27,25	26,40	27,64	26,65	x	26,86	27,49	27,05	0,36
RI	0,67	0,68	0,68	0,67	x	0,67	0,67	0,67	0,00
TAMEAN	21,69	21,00	21,59	20,92	x	21,25	21,81	21,38	0,27
VolFlow	234,73	226,71	224,03	231,56	x	224,81	230,22	228,67	3,06
ACE									
PS	89,27	89,43	91,60	90,12	x	91,44	90,82	90,45	0,73
ED	20,44	20,21	23,01	22,28	x	23,38	20,36	21,61	1,06
RI	0,77	0,78	0,78	0,75	x	0,75	0,78	0,77	0,01
TAMEAN	16,93	16,70	16,62	17,84	x	18,61	16,86	17,26	0,58
VolFlow	127,52	125,44	125,46	131,78	x	138,94	126,24	129,23	3,88

Tab. 5 Duplexsonographie; Mittelwerte (n=10) der Leergefäße des Gefäßtyps 44R

3.2.4 Flussvolumina in der Duplexsonographie

3.2.4.1 Flussvolumina - Gefäßtyp 03L

3.2.4.1.1 ACE-03L

Die Flussvolumina der ACE-03L nach Stentimplantation veränderten sich nicht wesentlich. Im Vergleich zur Leermessung sank das Flussvolumen beim Wallstent um -0,13%, beim Optimed um -3,35%, beim Cristallo um -5,06%. In den Stents Acculink, Prototyp FW55 und Prototyp FW70 stieg das Flussvolumen an: +1,33%, +7,31% und +1,64%.

Abb. 28 zeigt die Veränderungen im Vergleich zur Voruntersuchung unter Berücksichtigung der 95% Konfidenzintervalle.

3.2.4.1.2 ACI-03L

Die Flussvolumina der ACI veränderten sich mit Ausnahme des Prototypen FW55 nur geringfügig: Wallstent: -2,78%, Optimed: -3,72%, Cristallo Ideale: +0,31%,

Acculink: -2,46%, Prototyp FW55: -10,19%, Prototyp FW70: -2,44%. Der Flussvolumenabfall der ACE-03L bei Prototyp FW55 verlief reziprok zum Flussvolumenabfall der ACI. Abb. 29 zeigt die grafische Darstellung dieser Ergebnisse.

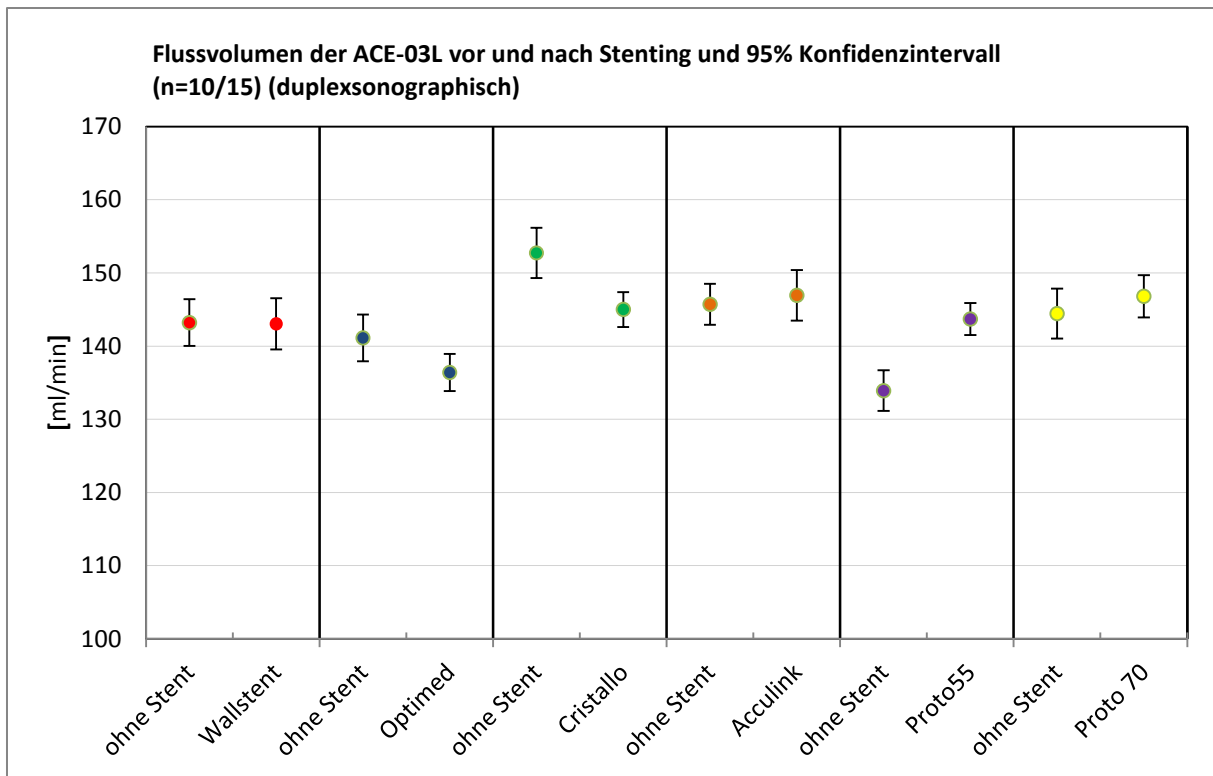


Abb. 28 Flussvolumina der ACE-03L vor und nach Stenting

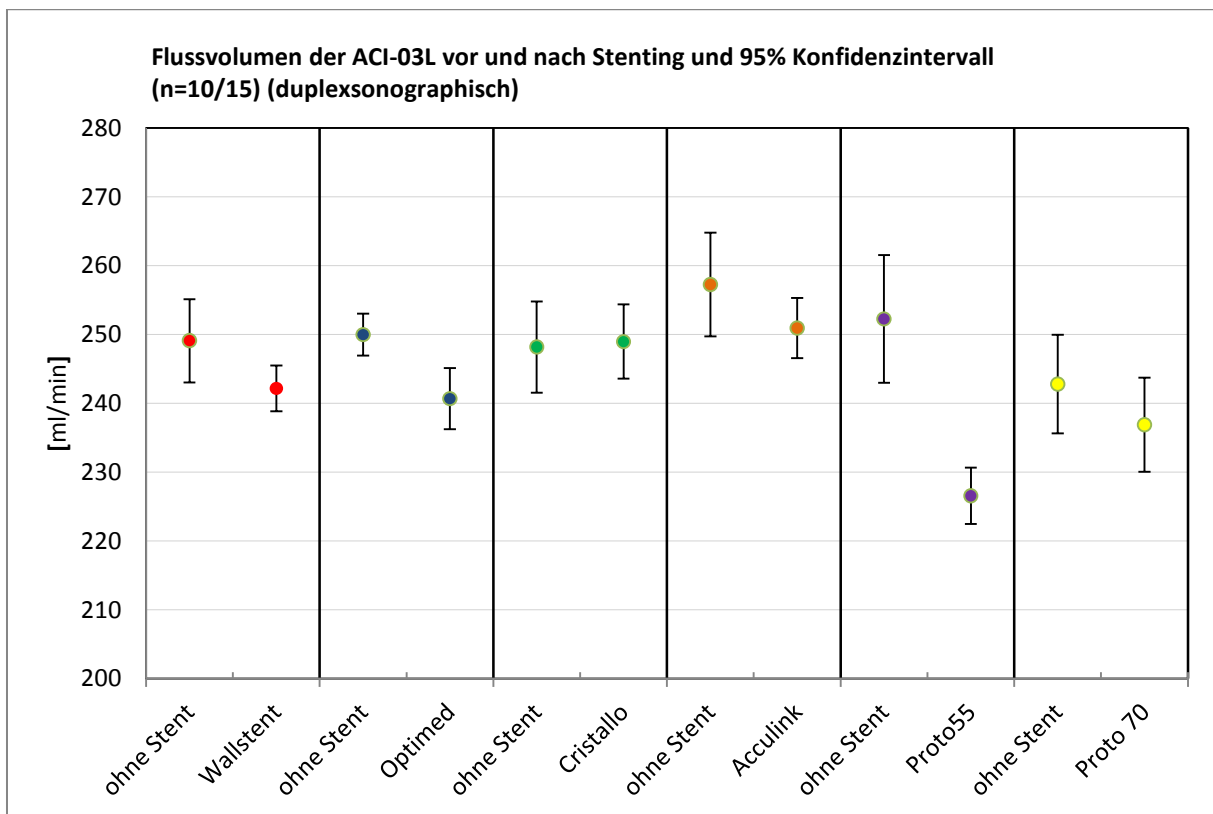


Abb. 29 Flussvolumina der ACI-03L vor und nach Stenting

3.2.4.2 Flussvolumina – Gefäßtyp 44R

3.2.4.2.1 ACE-44R

Die Implantation der Prototypen FW55 und FW70 in Gefäßtyp 44R führte (im Gegensatz zu Gefäßtyp 03L mit engem Bifurkationswinkel) zu einer gewissen Flussvolumenreduktion der ACE: Prototyp FW55: -7,32% (-10ml/min), Prototyp FW70: -11,68% (-16ml/min). Das Ausmaß der Flussvolumenreduktion korrelierte mit der Abnahme der Free Cell Area. Die Implantation der handelsüblichen Stents änderte die ACE-Flussvolumina nicht wesentlich: Wallstent: +3,10%, Optimed: +6,35%, Cristallo Ideale: +4,56%, Acculink: -1,23%.

Abb. 30 zeigt die Flussvolumenveränderungen der ACE nach Stentimplantation unter Berücksichtigung der 95% Konfidenzintervalle.

3.2.4.2.2 ACI-44R

Parallel zur Flussvolumenabnahme der ACE nach Implantation der engmaschigen Prototypen, stieg das Flussvolumen der ACI an: Prototyp FW55: +14,37%; Prototyp FW70: +11,34%, Wallstent: -4,88%, Optimed: +0,01%, Cristallo Ideale: +2,04%; Acculink: -1,55%.

In Abb. 31 ist dieser Flussvolumenanstieg mit Berücksichtigung der 95% Konfidenzintervalle zu erkennen.

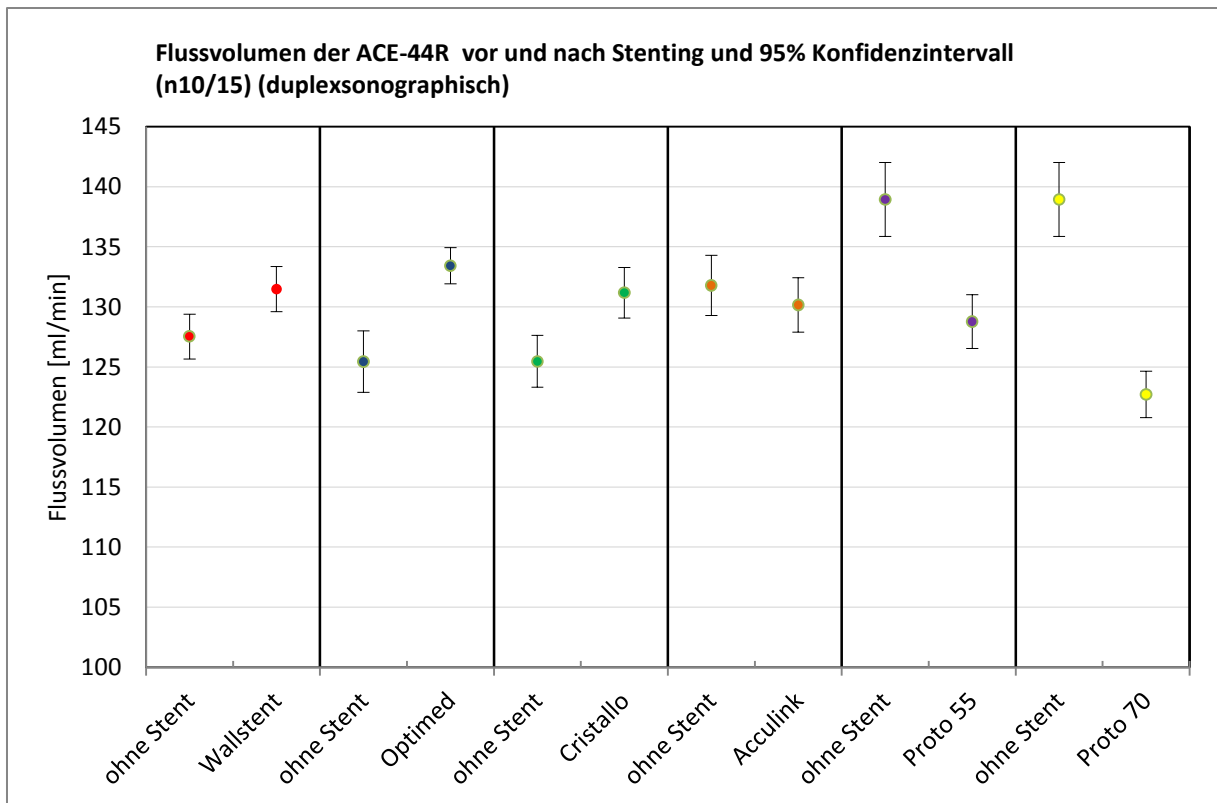


Abb. 30 Flussvolumina der ACE-44R vor und nach Stenting

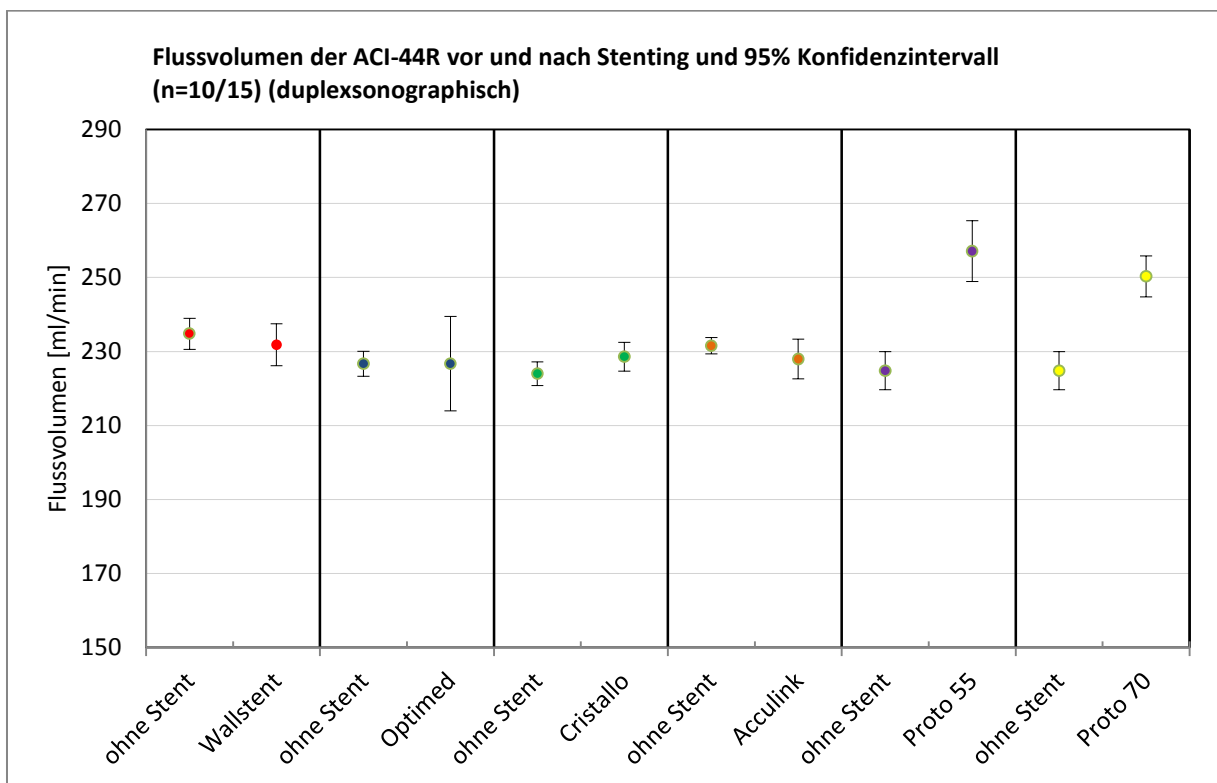


Abb. 31 Flussvolumina der ACI-44R vor und nach Stenting

3.2.5 Systolische Spitzengeschwindigkeit

3.2.5.1 Systolische Spitzengeschwindigkeit - Gefäßtyp 03L

3.2.5.1.1 ACE-03L

Die systolischen Spitzengeschwindigkeiten der ACE-03L nach Stentimplantation blieben nahezu unverändert: Wallstent: +1,24%, Optimed: -1,55%, Cristallo Ideale: -5,14%, Prototyp FW55: +3,35%, Prototyp FW70: -0,18%. Die Geschwindigkeitsreduktion beim Cristallo Ideale um 5,14% verlief parallel zur Flussvolumenreduktion der ACE-03L um -5,06% (s.o.). In Abb. 32 sind die systolischen Spitzengeschwindigkeiten der ACE vor und nach Stentimplantation dargestellt.

3.2.5.1.2 ACI-03L

In der ACI-03L wurde ein Geschwindigkeitsanstieg nach Implantation der Prototypen FW55 und FW70 beobachtet: Prototyp FW55: +6,0% (von 87,10cm/s auf 92,32cm/s) und Prototyp FW70: +6,72% (von 84,76cm/s auf 90,46cm/s). Die systolischen ACI-Spitzengeschwindigkeiten stiegen nach Implantation der etablierten Stents nicht an: Wallstent: -0,73%; Optimed: -5,03%; Cristallo Ideale: +0,76%; Acculink: -1,13%. In Abb. 33 sind die systolischen Spitzengeschwindigkeiten ACI vor und nach Stentimplantation dargestellt.

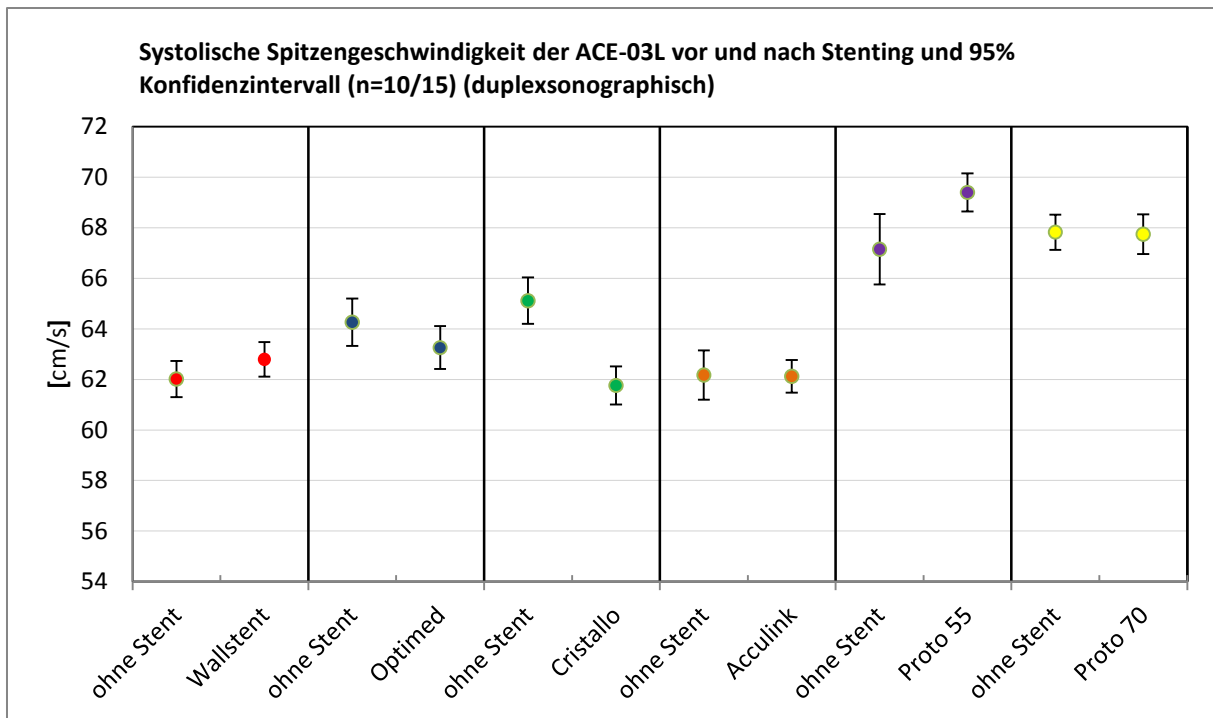


Abb. 32 Systolische Spitzengeschwindigkeiten der ACE-03L vor und nach Stenting

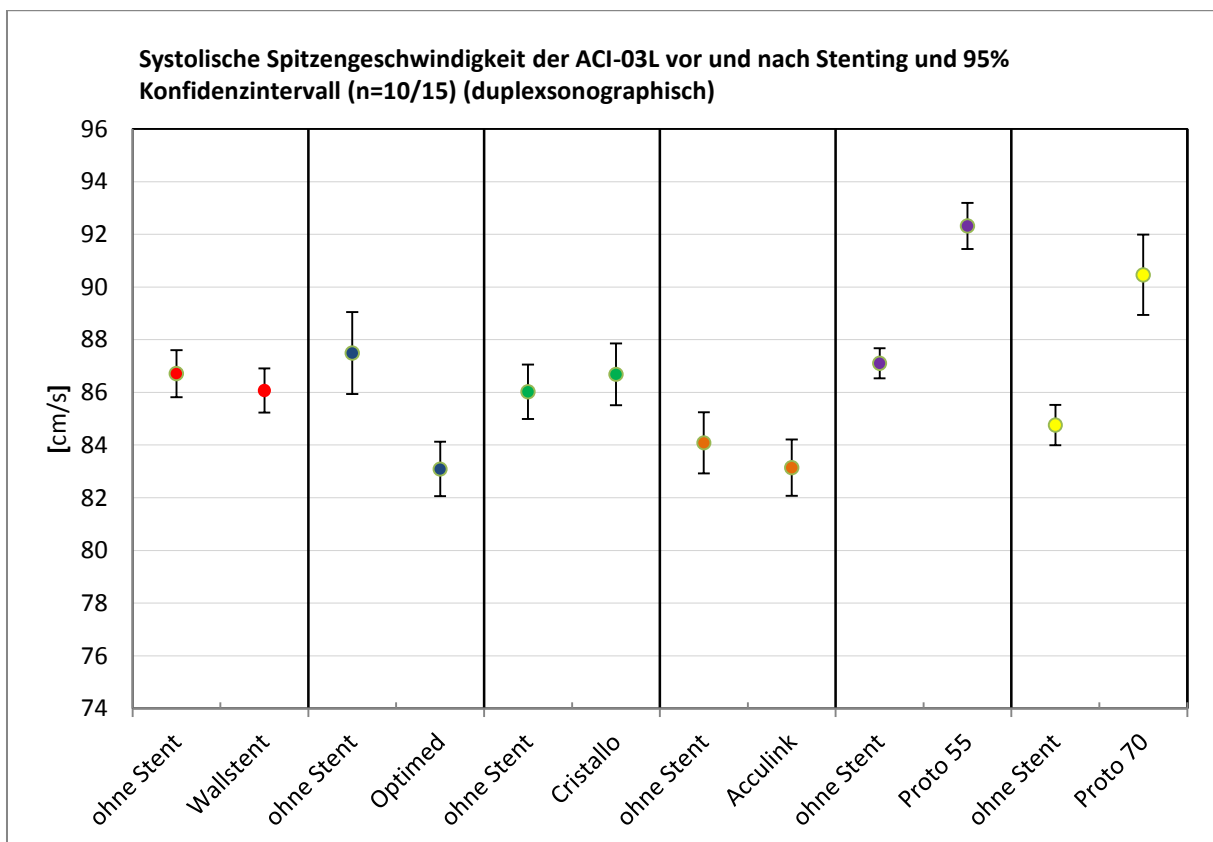


Abb. 33 Systolische Spitzengeschwindigkeiten der ACI-03L vor und nach Stenting

3.2.5.2 Systolische Spitzengeschwindigkeit – Gefäßtyp 44R

3.2.5.2.1 ACE-44R

Die systolischen Spitzengeschwindigkeiten der ACE-44R blieben nach Stenting unverändert: Wallstent: -1,5%, Optimed: -0,87%, Cristallo Ideale: -4,55%, Acculink: +1,23%, Prototyp FW55: -0,39%, Prototyp FW70: +0,79%. Die 95% Konfidenzintervalle besaßen vor und nach Stentimplantation immer eine gemeinsame Schnittmenge. Siehe Abb. 34.

3.2.5.2.2 ACI-44R

Die Veränderungen der systolischen Spitzengeschwindigkeiten der ACI in Gefäßtyp 44R waren mit den Veränderungen in Gefäßtyp 03L vergleichbar. Eine Geschwindigkeitszunahme in der ACI nach Implantation der Prototypen wurde festgestellt: Prototyp FW55: +20,66% (von 82,3cm/s auf 99,3cm/s), Prototyp FW 70: +21,26% (von 82,3cm/s auf 99,8cm/s). Die systolischen Spitzengeschwindigkeiten nach Implantation der etablierten Stents waren nahezu unverändert: Wallstent: -1,32%, Optimed: +1,21%, Cristallo Ideale: +0,93%, Acculink: -2,34%. Abb. 35 zeigt die Zusammenfassung der Geschwindigkeitsveränderungen der ACI-44R.

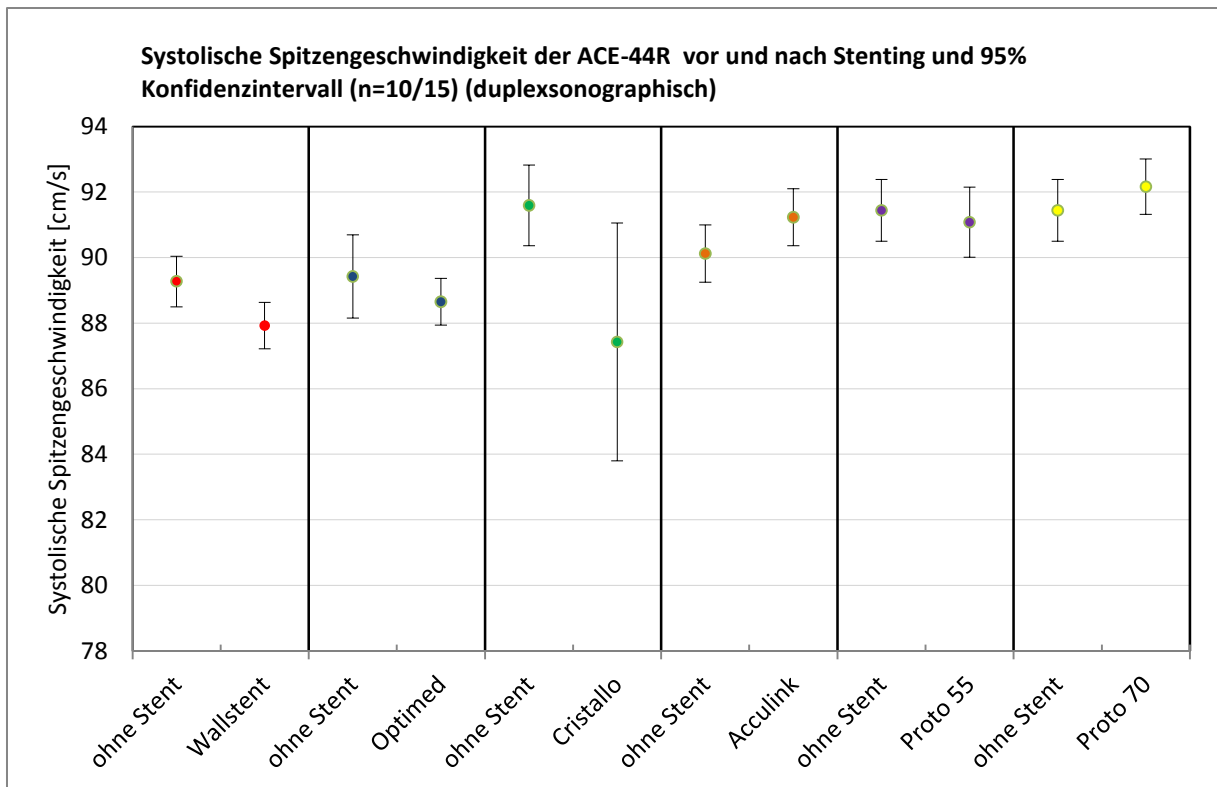


Abb. 34 Systolische Spitzengeschwindigkeiten der ACE-44R vor und nach Stenting

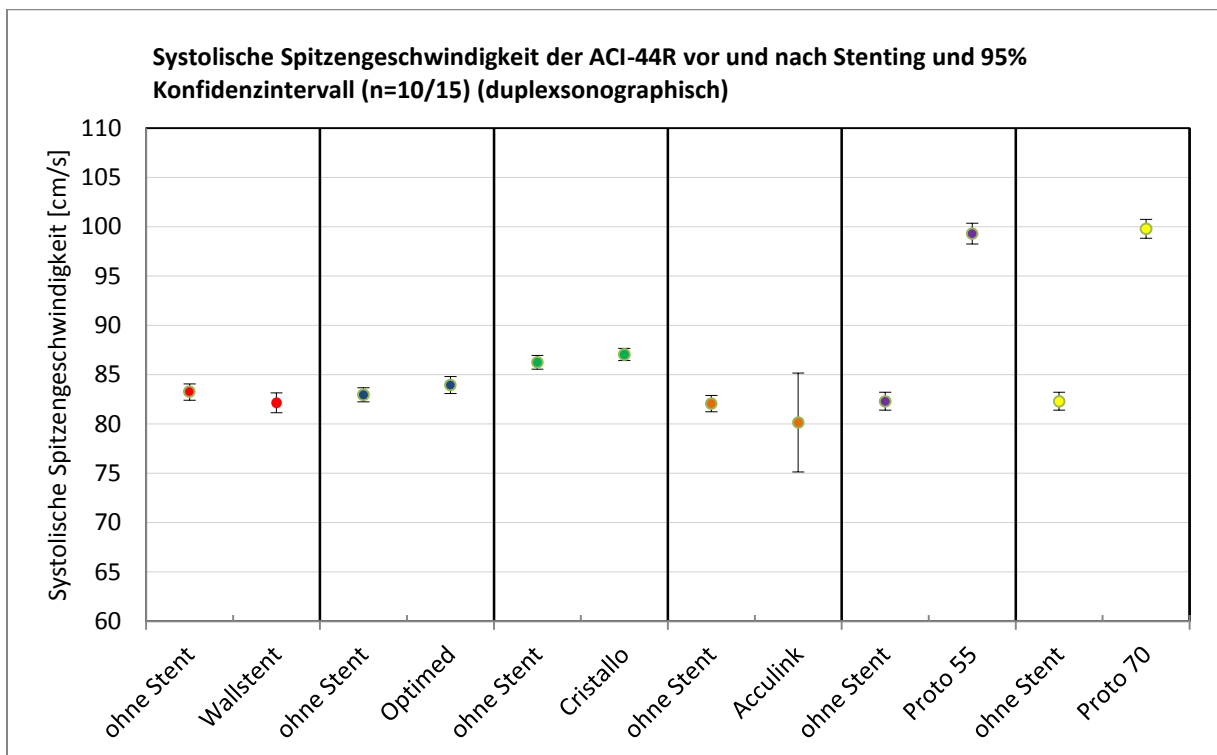


Abb. 35 Systolische Spitzengeschwindigkeiten der ACI-44R vor und nach Stenting

3.2.6 Enddiastolische Geschwindigkeiten

Auf die Ergebnisse der Enddiastolischen Geschwindigkeiten (ED) wird nicht detailliert eingegangen. Die Geschwindigkeitsveränderungen verliefen im Regelfall parallel zu denen der Systolischen Spitzengeschwindigkeiten. Die absoluten Geschwindigkeitsveränderungen (in cm/s) waren sehr gering. In Gefäßtyp 03L lagen die Differenzen in der ACI immer $<2,2\text{cm/s}$, in der ACE $<2,2\text{cm/s}$; in Gefäßtyp 44R in der ACI immer $<3,6\text{cm/s}$ und in der ACE $<3\text{cm/s}$.

3.2.7 RI-Index

In Gefäßtyp 03L lag der RI-Index für ACC, ACI und ACE bei 0,71; 0,69 und 0,75; für Gefäßtyp 44R bei 0,66; 0,67 und 0,77. Es waren keine relevanten Unterschiede vor und nach Stenting zu beobachten.

3.2.8 Zusammenfassung der duplexsonographischen Ergebnisse

Die Implantation der etablierten Stents führte zu keiner relevanten Flussvolumenreduktion in der ACE. Wider Erwarten wurde häufig eine geringe Flussvolumenzunahme in der ACE nach Stentimplantation festgestellt. Auf mögliche Ursachen wird in der Diskussion eingegangen.

Die Implantation der Prototypen FW55 und FW70 reduzierte das Flussvolumen der ACE nur in Gefäßtyp 44R mit breitem Bifurkationswinkel. Dort korrelierte die Abnahme des Flussvolumens mit der Abnahme der Free Cell Area. Stent FW55 reduzierte das Flussvolumen der ACE-44R um 7,32% (von 138,94ml/min auf 128,77ml/min); Stent FW70 reduzierte das Flussvolumen der ACE-44R um 11,68% (von 138,94ml/min auf 122,71ml/min).

In Gefäßtyp 03L reduzierte sich das Flussvolumen der ACE auch nach Implantation der engmaschigen Prototypen nicht. Es wurde sogar ein erhöhtes Flussvolumen gemessen: Prototyp FW55: +7,31%; Prototyp FW70: +1,64%.

In beiden Gefäßtypen 03L und 44R wurde in der ACI nach Implantation der Prototypen eine Geschwindigkeitserhöhung festgestellt.

3.3 MRT-Ergebnisse

3.3.1 Flussgeschwindigkeiten

Gemessen wurden die Durchschnittsgeschwindigkeit und die maximale Flussgeschwindigkeit im Gefäßquerschnitt.

3.3.1.1 Flussgeschwindigkeiten MRT 03L

3.3.1.1.1 ACE-03L

Die maximalen Flussgeschwindigkeiten der ACE-03L waren homogen und im Vergleich zur Leermessung an Gefäß 03L-7 nicht verändert: Leer-7: 28,5cm/s; Wallstent 29,2cm/s; Optimed: 31,1cm/s; Cristallo: 27,6cm/s; Acculink: 28,2cm/s; Prototyp FW55: 32,9cm/s; Prototyp FW70: 31,6cm/s.

Die Durchschnittsgeschwindigkeiten im Gefäßquerschnitt lagen alle zwischen 10cm/s-12cm/s: Leer-7: 11,1cm/s; Wallstent: 10,2cm/s; Optimed: 10,6cm/s; Cristallo: 9,97cm/s; Acculink: 11,1cm/s; Prototyp FW55: 11,9cm/s; Prototyp FW70: 11,4cm/s.

Abb. 37 zeigt die Durchschnittsgeschwindigkeiten und Höchstgeschwindigkeiten im Querschnitt im direkten Vergleich.

3.3.1.1.2 ACI-03L

In den MRT-Messungen wurde, vergleichbar mit den Ergebnissen der Duplexsonographie, in der ACI eine höhere Spitzengeschwindigkeit der Prototypen (besonders bei Prototyp FW55) beobachtet: Leer-7: 54,4cm/s; Wallstent: 60,8cm/s; Optimed: 54,1cm/s; Cristallo: 62,1cm/s; Acculink: 54,9cm/s; Prototyp FW55: 66,4cm/s; Prototyp FW70: 61,9cm/s.

Die Durchschnittsgeschwindigkeiten der ACI waren unter allen Stents homogen: Leer-7: 26,1cm/s; Wallstent: 25,0cm/s; Optimed: 26,2cm/s; Cristallo: 28,1cm/s; Acculink: 26,2cm/s; Prototyp FW55: 24,7cm/s; Prototyp FW70: 24,6cm/s. Abb. 38 zeigt die grafische Zusammenfassung der Ergebnisse. Abb. 36 zeigt exemplarisch den Geschwindigkeitsanstieg im Flussprofil nach Stentimplantation des Prototypen FW 55.

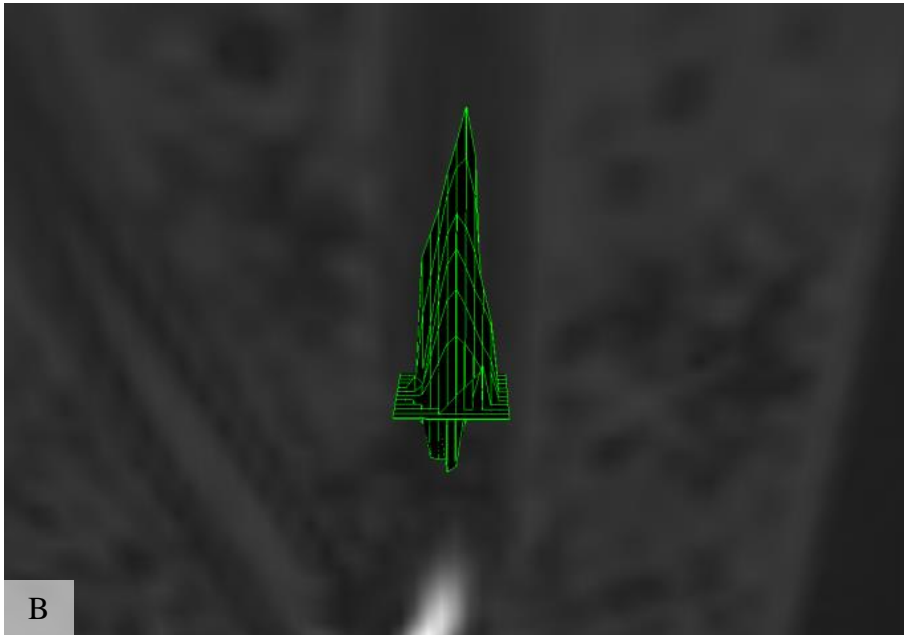
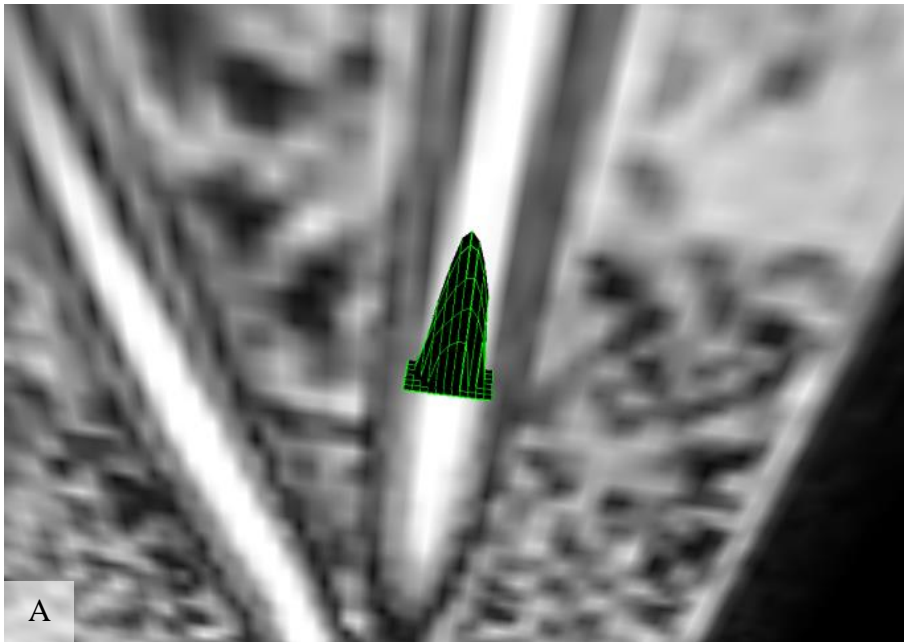


Abb. 36 MRT-Flussprofilardarstellung; ACI-03L FW55; leer (A) und nach Stentimplantation (B)

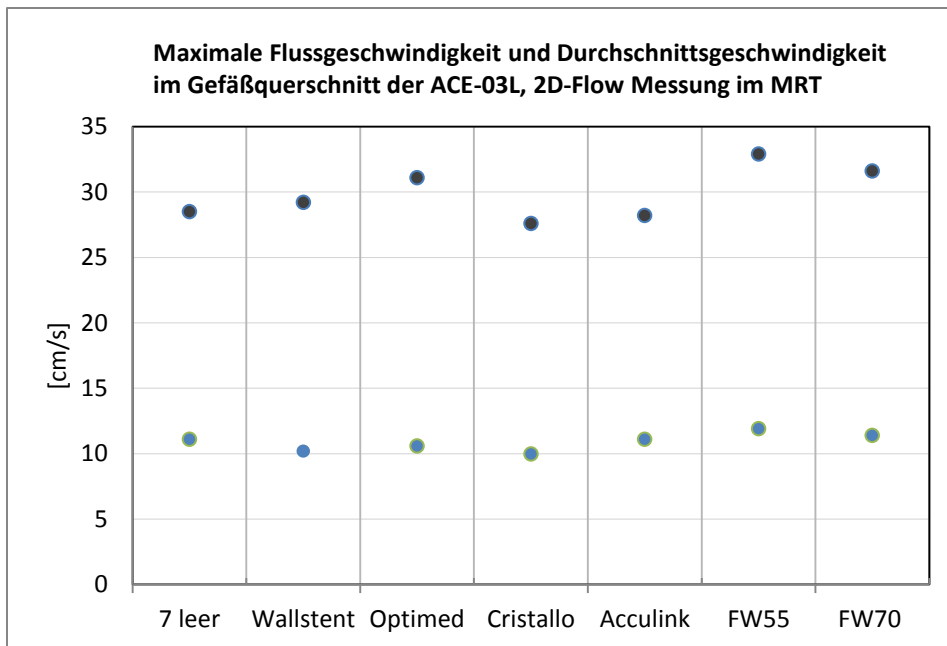


Abb. 37 MRT; Maximale Flussgeschwindigkeiten und Durchschnittsgeschwindigkeiten; ACE-03L

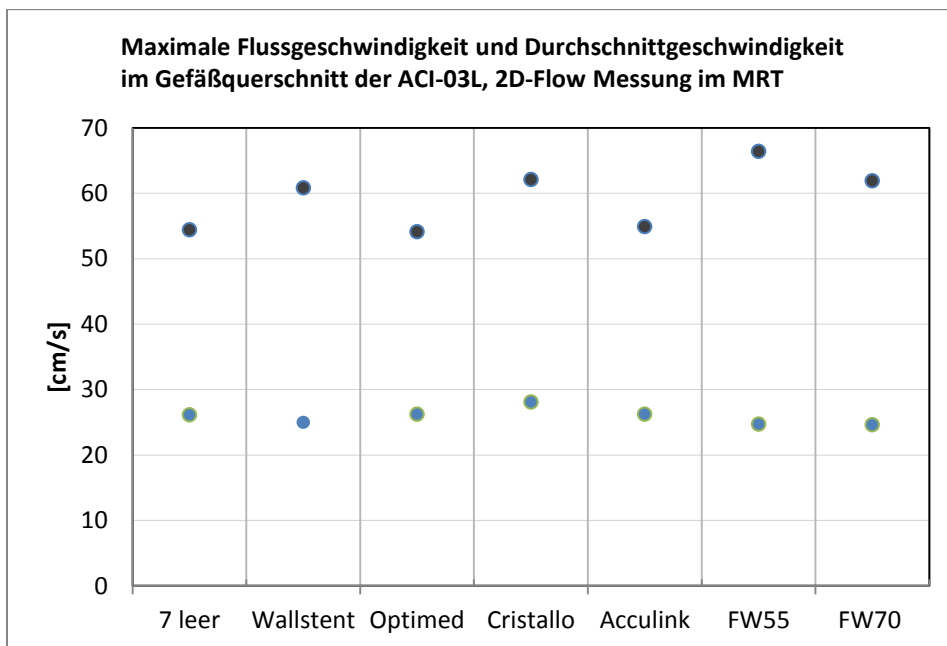


Abb. 38 MRT; Maximale Flussgeschwindigkeiten und Durchschnittsgeschwindigkeiten; ACI-03L

3.3.1.2 Flussgeschwindigkeiten MRT 44R

3.3.1.2.1 ACE-44R

Die Spitzengeschwindigkeiten der ACE lagen innerhalb der Gruppe der etablierten Stents auf gleichem Niveau. Leicht erhöht waren die ACE-Spitzengeschwindigkeiten bei den Prototypen FW55 und FW70: Leer-7: 43,0cm/s; Wallstent: 46,9cm/s; Optimed: 43,8cm/s; Cristallo: 46,1cm/s; Acculink: 46,7cm/s; Prototyp FW55: 50,9cm/s; Prototyp FW70: 47,8cm/s.

Die Durchschnittsgeschwindigkeiten der ACE variierten innerhalb aller Stents nur wenig: Leer-7: 25,3cm/s; Wallstent: 24,1cm/s; Optimed: 22,7cm/s; Cristallo: 21,8cm/s; Acculink: 22,4cm/s; Prototyp FW55: 23,0cm/s; Prototyp FW70: 22,6cm/s.

In Abb. 39 sind die Ergebnisse grafisch zusammengefasst.

3.3.1.2.2 ACI-44R

Die Ergebnisse der maximalen Flussgeschwindigkeiten im Gefäßquerschnitt sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Duplexsonographie. In der ACI der Prototypen FW55 und FW70 wurden stentbedingte, höhere Spitzengeschwindigkeiten festgestellt: Leer-7: 60,07cm/s; Wallstent: 61,2cm/s; Optimed: 56,2cm/s; Cristallo: 62,0cm/s; Acculink: 57,6cm/s; Prototyp FW55: 68,8cm/s; Prototyp FW70: 64,5cm/s.

Die Durchschnittsgeschwindigkeiten lagen gleichmäßig alle zwischen 30cm/s und 33cm/s: Leer-7: 32,1cm/s; Wallstent: 31,1cm/s; Optimed: 32,9cm/s; Cristallo: 30,03cm/s; Acculink: 31,5cm/s; Prototyp FW55: 30,4cm/s; Prototyp FW70: 32,2cm/s. Abb. 40 zeigt die Ergebnisse im direkten Vergleich.

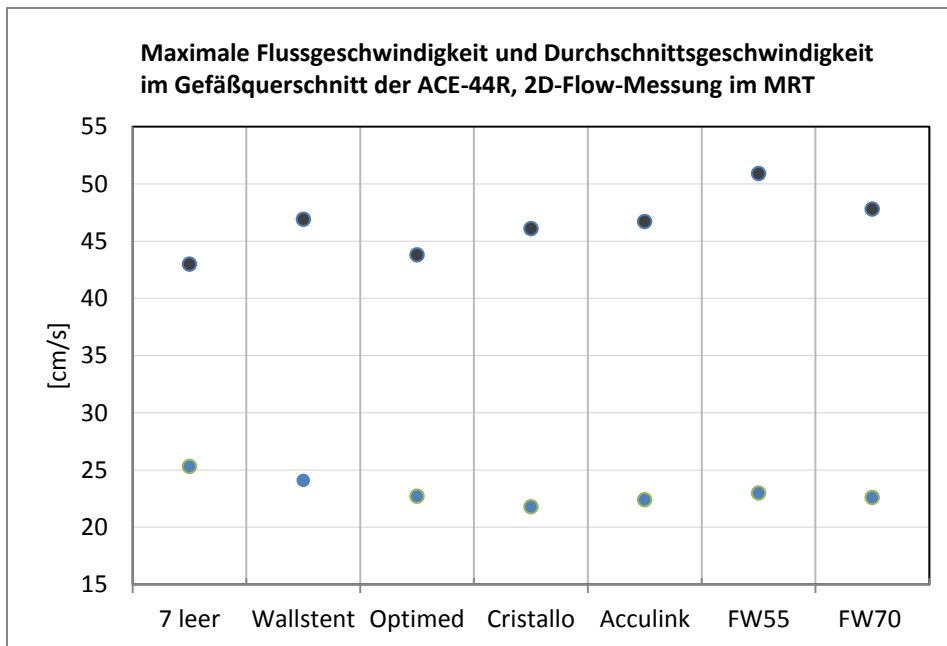


Abb. 39 MRT; Maximale Flussgeschwindigkeiten und Durchschnittsgeschwindigkeiten; ACE-44R

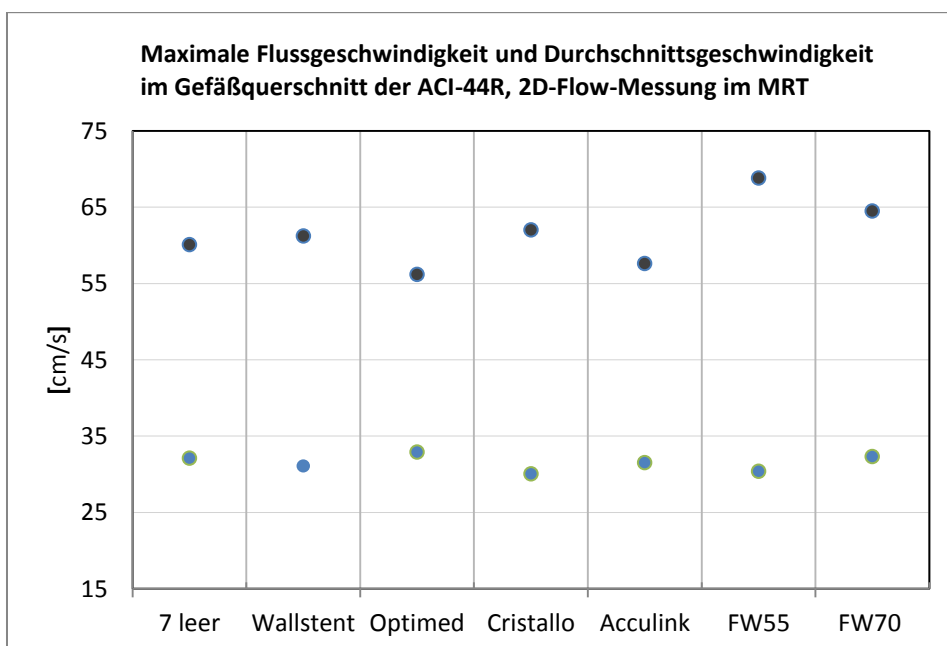


Abb. 40 MRT; Maximale Flussgeschwindigkeiten und Durchschnittsgeschwindigkeiten; ACI-44R

3.3.2 Flussvolumina MRT

Die Summen aus jeweiligem ACI- und ACE-Flussvolumen lagen in den Gefäßtypen 03L und 44R zwischen 8,13ml/s und 8,69ml/s. Die Einzelmessungen der ACC-Flussvolumina lagen zwischen 8,03ml/s und 8,70ml/s.

3.3.2.1 Flussvolumina – Gefäßtyp 03L

Die Flussvolumina der ACE und ACI waren konstant und nahezu unabhängig von den verwendeten Stents. ACE-Flussvolumina: Leer-7: 2,71ml/s; Wallstent: 2,71ml/min; Optimed: 2,69ml/s; Cristallo: 2,62ml/s; Acculink: 2,66ml/s; Prototyp FW55: 2,61ml/s; Prototyp FW70: 2,56ml/s.

ACI-Flussvolumina: Leer-7: 5,97ml/s; Wallstent: 5,92ml/s; Optimed: 5,92ml/s; Cristallo: 6,09ml/s; Acculink: 5,92ml/s; Prototyp FW55: 6,08ml/s; Prototyp FW70: 5,92ml/s.

Die Flussvolumenverhältnisse ACI:ACE (Leer-7, Wallstent, Optimed, Cristallo, Acculink, Prototyp FW55, Prototyp FW70) lagen bei 69:31, 68:32, 69:31,70:30, 69:31, 70:30 und 70:30.

Abb. 41 zeigt die relative Flussvolumenverhältnisse ACE:ACI.

3.3.2.2 Flussvolumina – Gefäßtyp 44R

Auch in Gefäßtyp 44R zeigten sich stabile Flussverhältnisse. Bei konstantem Fluss wurde hier keine Flussvolumenreduktion der ACE bei Implantation der Prototypen festgestellt. Dies steht im Gegensatz zur duplexsonographischen Untersuchung bei pulsatilem Fluss. Es zeigten sich unabhängig vom Stenttyp sowohl in der ACE als auch in der ACI konstante Flussvolumenverhältnisse:

Flussvolumina der ACE: Leer-7: 2,49ml/s; Wallstent: 2,88ml/s; Optimed: 2,97ml/s; Cristallo: 3,04ml/s; Acculink: 2,99ml/s; Prototyp FW55: 3,12ml/s; Prototyp FW70: 3,07ml/s.

Flussvolumina der ACI: Leer-7: 5,64ml/s; Wallstent: 5,61ml/s; Optimed: 5,33ml/s; Cristallo: 5,81ml/s; Acculink: 5,82ml/s; Prototyp FW55: 5,82ml/s; Prototyp FW70: 5,70ml/s.

Die Flussvolumenverhältnisse ACE:ACE (Leer-7, Wallstent, Optimed, Cristallo, Acculink, Prototyp FW55, Prototyp FW70) lagen bei 69:31, 66:34, 64:36, 66:34, 66:34, 65:35 und 65:35. In Abb. 42 sind die relativen Flussvolumenverhältnisse ACE/ACE dargestellt.

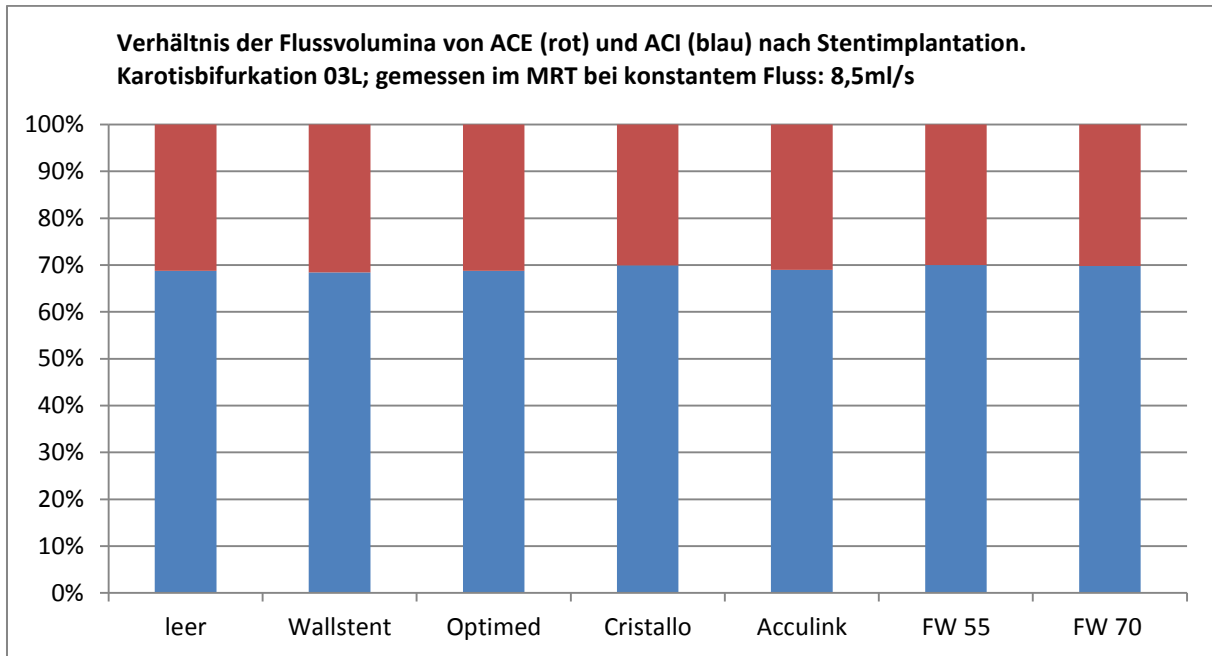


Abb. 41 MRT; Flussvolumenverhältnisse ACE/ACE; 03L nach Stentimplantation

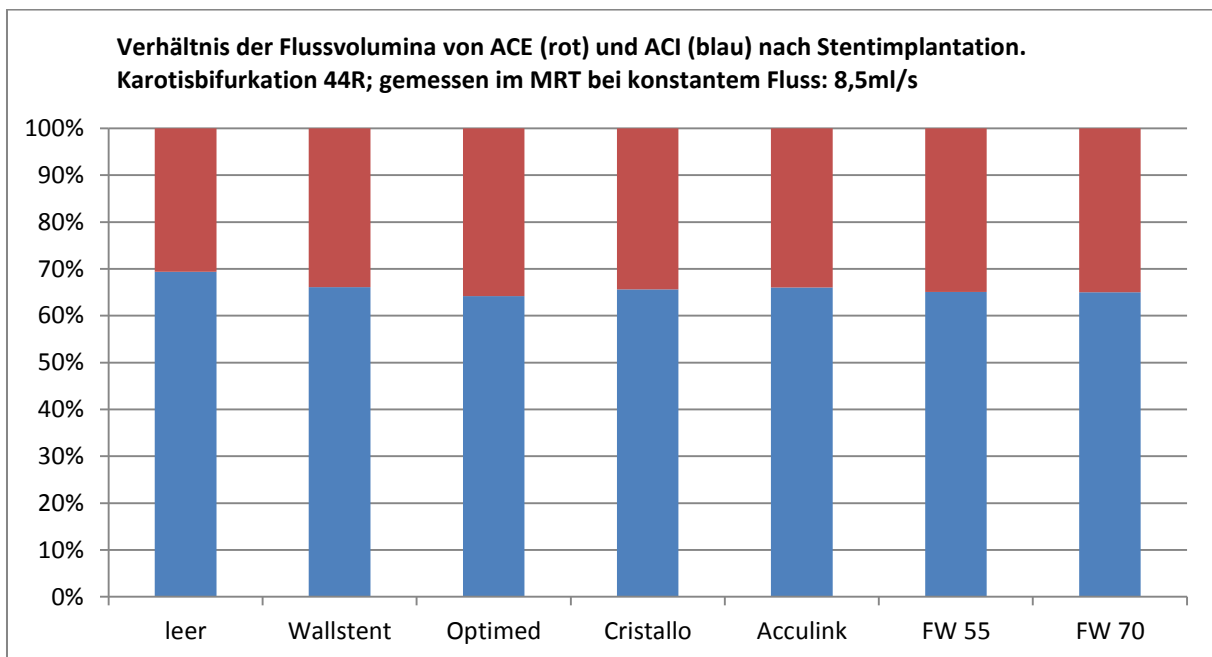


Abb. 42 MRT; Flussvolumenverhältnisse ACE/ACE; 44R nach Stentimplantation

4 Diskussion

Es wurde ein pulsatile Strömungsmodell der Karotisbifurkation entwickelt. Zwei Karotisanatomien (03L, 44R) wurden anhand von Patientendaten ausgewählt und aus Silikon hergestellt. Vier etablierte Stentmodelle sowie zwei Stent-Prototypen (FW55, FW70) mit engerem Maschenwerk wurden in diese Bifurkationmodelle implantiert. Es wurde die Fragestellung untersucht, ob engmaschige Karotisstents zu einer relevanten Perfusions-Einschränkung der ACE führen können, wenn die ACE im Rahmen der Stentgeschützten Karotisangioplastie überstentet wird. Die Evaluation erfolgte bei pulsatilem Fluss duplexsonographisch und bei konstantem Fluss über eine MRT-Messung. Sowohl die duplexsonographischen Messungen als auch die Messungen im MRT zeigten reproduzierbare, konstante Ergebnisse.

In der duplexsonographischen Erhebung wurde ein konstanter Flussvolumenfehler registriert. Bei den handelsüblichen Stents führte das Überstenten der ACE weder im MRT-Versuchsaufbau, noch bei den Ultraschallmessungen zu Perfusionseinschränkungen. Bei den engmaschigeren Prototypen wurde eine leichte Flussvolumenreduktion der ACE ausschließlich duplexsonographisch in Gefäßtyp 44R bei Prototyp FW55 (-7,32%) und Prototyp FW70 (-11,68%) beobachtet. In der ACI kam es nach Implantation der Prototypen in beiden Gefäßanatomien zu einer Erhöhung der systolischen Spitzengeschwindigkeit.

4.1 Theoretische Überlegungen zu einem pulsatilem Flussmodell

Der in-vitro Aufbau eines pulsatilem Strömungsmodells der Karotisbifurkation muss vielen Anforderungen gerecht werden:

Der Fluss muss über eine Pumpe modulierbar, konstant und pulsatile zu betreiben sein. Die Pulsationen müssen ein konstantes Profil über die Zeit besitzen. Die Gefäßphantome brauchen eine Eigenelastizität (Compliance), die den menschlichen Blutgefäßen mit Umgebungsgewebe entspricht. Zur Stentimplantation und Testwiederholung müssen die Gefäßphantome dabei transparent, stabil und haltbar sein. Die in-vitro Gefäßphantome müssen der enormen Variation der interindividuellen Karotisbifurkationen gerecht werden. Die Eigenschaften menschlichen Blutes müssen berücksichtigt werden. Die Viskosität und Dichte der Blutersatzflüssigkeit bei Raumtemperatur sollte den Eigenschaften des Blutes bei Körpertemperatur entsprechen. Für die duplexsonographischen Untersuchungen müssen

Teilchen gelöst sein, die die Reflexion des Ultraschalls an den Erythrozyten übernehmen. Das Modell benötigt eine konstante Messumgebung, um konstante Messbedingungen zu gewährleisten. Die Messmethoden müssen den gängigen Testgütekriterien: Objektivität, Validität und Reliabilität genügen.

Die theoretische Annäherung an ein Flussmodell kann unter fluidmechanischen Aspekten⁶²⁻⁶⁴ erfolgen.

Der Blutfluss kann in dieser Annäherung als Rohrströmung betrachtet werden. Die Karotisbifurkation stellt darin eine Stromtrennung dar. Der Stent über der ACE kann als „Sieb“ in der Rohrströmung interpretiert werden.

4.1.1 Widerstandsbeiwert

Über die Länge eines geraden Rohres kommt es zum Druckabfall. Jede Veränderung über der Länge des Rohres wie Umlenkungen, Verzweigungen, Drossleinrichtungen und Ähnliches führen zu weiteren Druckverlusten (=Widerstandszunahme). Diese Druckverluste liegen in Reibungs-, Umlenk- und Stromablösungsverlusten begründet. Jedes Druckverändernde „Bauteil“ besitzt einen sog. Widerstandsbeiwert (ζ -Wert), der das Ausmaß des Druckverlustes beschreibt. Dieser Beiwert kann selten theoretisch berechnet werden, sondern muss experimentell bestimmt werden. Kurz hintereinandergeschaltete Widerstandsbeiwerte (im Modell: Stent und Bifurkation) dürfen nicht einfach addiert werden, da sie sich gegenseitig beeinflussen.⁶²

4.1.2 Übertragung auf den Versuchsaufbau

Übertragen auf den Versuchsaufbau werden also indirekt die Interaktionen der Stents (mit spezifischem Widerstandsbeiwert) mit den Karotisbifurkationen 03L und 44R (mit jeweiligen Widerstandsbeiwerten) untersucht. Die Beurteilung erfolgt durch Flussvolumen- und Flussgeschwindigkeitsunterschiede, die direkte Folgen dieser Interaktionen sind.

Auch diese fluidmechanische Betrachtung ist theoretisch vereinfachend und kann nur eine Annäherung an die Realität bieten. Auch muss berücksichtigt werden, dass im Flussmodell ein pulsatile Fluss und elastische Gefäßwände benutzt wurden. Dennoch bietet diese

Anschauung eine gute Beschreibungsgrundlage des Versuchsaufbaus und der Strömungsveränderungen.

4.2 Duplexsonographie

4.2.1 Beurteilung des Versuchsaufbaus und des Flussvolumenfehlers

In der duplexsonographischen Flussmessung wurde eine systematische Flussvolumenüberschätzung festgestellt. In einer durchgeführten Fehlereichung betrug der Fehlerfaktor bei konstantem Fluss $>4\text{ml/s}$: 2,2 und bei pulsatilem Fluss mit $4,05\text{ml/s}$: 1,7. Dieser Fehlerfaktor bezieht sich auf die Messergebnisse in Bezug auf das jeweils eingestellte Pumpvolumen, das durch Auslitern verifiziert wurde. Das Flussvolumen wurde duplexsonographisch aus der gemessenen mittleren Geschwindigkeit und dem ermittelten Gefäßquerschnitt bestimmt. In der klinischen duplexsonographischen Flussvolumenbestimmung gibt es drei hauptsächliche Fehlermöglichkeiten:¹⁶

- 1) Einstellfehler des Dopplereinstellwinkels
- 2) Fehler in der Gefäßquerschnittsmessung
- 3) falsche Bestimmung der mittleren Flussgeschwindigkeit

- 1) Im in-vitro Modell wurde ein Dopplereinstellwinkel von 60° gewählt. Eine Winkelabweichung von $\pm 5^\circ$ führt bei 60° zu einem Messfehler von etwa 20%.¹⁶ Um diesen Fehler im in-vitro Modell gering zu halten, wurde der Fluss in den Leermessungen 10x und in den Stentmessungen 15x separat bestimmt. In der Annahme einer gleichmäßigen Winkelüber- und Unterschätzung stellen die Mess-Mittelwerte eine gute Annäherung an die korrekte Winkeleinstellung von 60° dar.
- 2) Die Bestimmung des Gefäßquerschnittes erfolgte am B-Bild. Bei einem Gefäßdurchmesser von 6mm führt ein Ablesefehler von 1mm zu einer Flussvolumenänderung von ca. 35%.¹⁶ Durch die Compliance der Gefäßwände war eine gewisse Durchmesserabweichung in Abhängigkeit von Systole und Diastole zu beobachten. Durch die hohe Anzahl an wiederholten Messungen ist diese Fehlerquelle in der Flussvolumenüberschätzung allerdings auszuschließen. Eine weitere Fehlermöglichkeit wäre die fälschliche Annahme eines runden Gefäßdurchmessers.

Die Art der Untersuchung hätte aber eher eine Flussvolumen-Unterschätzung verursacht: Durch Druck des Schallkopfes konnte sich das Gefäß oval verformen und in der Längssicht (zum Schallkopf) des B-Bildes hätte sich der Gefäßquerschnitt dann verkleinert.

- 3) Die wahrscheinlichste Ursache der Flussvolumenüberschätzung liegt in der falschen Bestimmung der Durchschnittsgeschwindigkeit durch das Ultraschallgerät bei der Verwendung von Blutersatzflüssigkeit (Blood Mimicking Fluid - BMF). In vivo wird der Ultraschall an den Blutkörperchen (v.a. Erythrozyten) reflektiert und daraus der Blutfluss berechnet. Im Flussmodell wurde die Blutersatzflüssigkeit für Ultraschall der Firma Shelley Medical verwendet. Die Viskosität und Dichte bei Raumtemperatur entsprachen etwa der des Blutes bei Körpertemperatur. Im Gegensatz zu menschlichem Blut handelte es sich aber um eine newtonsche Flüssigkeit. Die Partikelgröße der Ultraschall-reflektierenden Partikel betrug $5\mu\text{m}$ (im Vgl.: Blut $7\mu\text{m}$) bei einem „Hämatokrit“ von $<5\%$ (im Vgl. Blut: 45%). Ein weiterer Unterschied lag in der Schalldämpfung (Attenuation) des BMF mit $0,05\text{ (dB/cm MHz)}$ im Vergleich zu Blut mit $0,15$.⁶¹

Möglicherweise haben die Unterschiede zwischen BMF und menschlichem Blut zu einer Fehlbestimmung der Durchschnittsgeschwindigkeiten geführt. Ein anderes Flussverhalten des BMF oder ein anderes Reflexionsverhalten scheinen denkbar. Zusätzlich ist eine Interaktion (z.B. Refraktionsartefakte) mit den Silikongefäßen in Erwägung zu ziehen.

Die theoretischen Überlegungen zu Ursachen der Flussvolumenüberschätzung bleiben jedoch spekulativ. Auch eine Kombination mehrerer Ursachen ist nicht auszuschließen. Der Hersteller der Pumpe und der BMF gab zu dieser Fragestellung auch nach mehreren Anfragen keine Auskunft. Die Verwendung einer anderen Blutersatzflüssigkeit war mit der genutzten Pumpe nicht möglich. Ob die gemessenen systolischen Spitzengeschwindigkeiten und enddiastolischen Geschwindigkeiten der Realität entsprechen, konnte mit den vorhandenen Messmethoden nicht überprüft werden. Es muss aber sicher davon ausgegangen werden, dass die gemessenen mittleren Geschwindigkeiten nicht der Realität in absoluten Werten entsprechen.

Die duplexsonographischen Messungen sind dennoch als valide einzustufen. Es wurden vergleichende Messungen unter konstanten Versuchsbedingungen vorgenommen. Die durchgeführte Fehlereichung bei konstantem Fluss konnte eine nahezu lineare Fehlerabhängigkeit vom tatsächlichen Flussvolumen zeigen. Zudem waren die gemessenen Flussvolumenänderungen niedrig und lagen bei maximal 11,68%.

Damit wären selbst bei einem nicht-linearen Fehlerfaktor vergleichende Messungen möglich gewesen. Durch die Konstanz des Fehlers wurde auf die vergleichenden Untersuchungen kein verfälschender Einfluss genommen.

Die bekannten methodischen Fehlermöglichkeiten wurden durch die hohe Anzahl an Messvorgängen und den festen Versuchsaufbau deutlich minimiert oder sogar ausgeschlossen.

Der Volumenfluss der Pumpe wurde so gewählt, dass die gemessenen Parameter „systolische Spitzengeschwindigkeit“, „enddiastolische Geschwindigkeit“ und „RI-Index“ annäherungsweise den in-vivo gemessenen Werten entsprachen. Dies führte im Versuchsaufbau zu einer etwas erniedrigten tatsächlichen Flussvolumenrate von 243ml/min, die aber angesichts der ohnehin hohen Variabilität in vivo akzeptabel erscheint. Yazici et al. untersuchten duplexsonographisch den zerebralen Blutfluss eines gesunden Patientenkollektivs: Im Patientenkollektiv mit einem Alter von 21-50 Jahren (n=48) lag der ACC-Volumenfluss bei 427 ± 106 ml/min, im Patientenkollektiv 51-80 Jahre (n=48) bei 408 ± 95 ml/min.¹⁴

4.2.2 RI-Index und Wirklichkeitsnähe des Flussmodells

Der RI-Index (Resistenzindex) nach Pourcelot liegt unter dem Einfluss der Wandelastizität und des peripheren Widerstandes des Umgebungsgewebes. Er ist definiert durch die Formel:

$$RI = \frac{\text{systolische Spitzengeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{systolische Spitzengeschwindigkeit}} \cdot 16$$

Damit erfolgt indirekt auch eine Beurteilung des Flussprofils. In der oben erwähnten Studie¹⁴ wurden die Karotiden eines jungen (21-50 Jahre) –und eines alten (52-80 Jahre) Probandenkollektivs duplexsonographisch untersucht. Dieses Probandenkollektiv passt gut zu der hier getroffenen Auswahl der Karotisanatomien und lässt Vergleiche zu. Die im Flussmodell bestimmten RI-Indices lagen im jungen Gefäßtyp O3L in ACC, ACI und ACE bei 0,71; 0,69 und 0,75;

vergleichend dazu im Patientenkollektiv von Yazici et al. bei $0,78\pm 0,06$; $0,60\pm 0,06$ und $0,78\pm 0,06$. Im alten Gefäßtyp 44R wurde ein RI-Index von $0,66$; $0,67$ und $0,77$ gemessen; in vivo (Yazici et al.): $0,80\pm 0,05$; $0,61\pm 0,05$ und $0,80\pm 0,05$.

Nicht alle im Modell gemessenen RI-Indices lagen innerhalb der Standardabweichung der in-vivo Messungen – insgesamt zeigte sich aber eine sehr gute Annäherung des Modells an die Wirklichkeit.

Ähnliches gilt für die gemessenen systolischen Spitzengeschwindigkeiten und enddiastolischen Geschwindigkeiten. Tab. 6 gibt eine Zusammenfassung des Vergleiches aus in-vivo (Yazici et al.) und in-vitro Messungen. Die in-vitro Reihe zeigt die gerundeten Mittelwerte aus Tab. 4 und Tab. 5.

	PS in-vivo \pm SD [cm/s]	PS in-vitro \pm 95%KI [cm/s]	ED in-vivo \pm SD [cm/s]	ED in-vitro \pm 95%KI [cm/s]	RI in-vivo \pm SD	RI in-vitro \pm 95% KI
ACC jung	98 \pm 20	96 \pm 1	26 \pm 6	28 \pm 0	0,78 \pm 0,06	0,71 \pm 0
ACC alt	74 \pm 15	71 \pm 1	20 \pm 5	24 \pm 1	0,80 \pm 0,05	0,66 \pm 0
ACI jung	76 \pm 14	86 \pm 1	30 \pm 7	26 \pm 1	0,60 \pm 0,06	0,69 \pm 0
ACI alt	65 \pm 14	83 \pm 1	25 \pm 6	27 \pm 0	0,61 \pm 0,05	0,67 \pm 0
ACE jung	72 \pm 15	65 \pm 2	16 \pm 5	16 \pm 0	0,78 \pm 0,06	0,75 \pm 0
ACE alt	73 \pm 19	90 \pm 1	14 \pm 5	22 \pm 1	0,80 \pm 0,05	0,77 \pm 0

Tab. 6 Vergleich duplexsonographischer Messungen in-vitro/in-vivo; Systolische Spitzengeschwindigkeiten (PS), Enddiastolische Geschwindigkeiten und Resistenzindex (RI) mit Standardabweichung (SD) bzw. Konfidenzintervall (KI)

Diese Messwerte zeigen eine hohe Wirklichkeitsnähe des Modells. Damit bestätigen die Messwerte auch die gute Eignung des Silikons Elastosil 625A+B⁶⁰ zur Imitation arterieller Blutgefäße. Das verwendete Silikon war zudem gut zu verarbeiten, haltbar, transparent und stabil in den Weiterreiß-Eigenschaften. In Produktionsversuchen mit Elastosil 601 A+B⁶⁵ (so durchgeführt in⁶⁴) konnte diese hohe Qualität nicht erreicht werden. Die resultierenden Gefäße waren intransparent -wahrscheinlich durch nicht richtig abgebundene Schichten- und empfindlich in den Weiterreiß-Eigenschaften. Durch die sehr niedrige Viskosität waren bis zu 12 Tauchgänge erforderlich. Elastosil 625 A+B hingegen konnte für die manuelle Gefäßproduktion empfohlen werden.

4.2.3 Duplexsonographische Messergebnisse

In Gefäßtyp 44R wurde in der ACE eine geringe Flussvolumenreduktion bei Verwendung der engmaschigen Prototypen FW55 (-7,32%) und FW70 (-11,68%) gemessen. In Gefäßtyp 03L wurde hingegen eine Flussvolumensteigerung in der ACE nach Implantation der Prototypen beobachtet. Generell wurde häufig eine (geringe) Flussvolumensteigerung der ACE nach Stentimplantation gemessen. In der ACI wurden in der Regel die konsekutiven Flussvolumenveränderungen zur ACE gemessen sowie eine Erhöhung der systolischen Flussgeschwindigkeit nach Implantation der Prototypen FW55 und FW70. Der RI-Index und die enddiastolischen Geschwindigkeiten veränderten sich nur geringfügig nach Stentimplantation.

4.2.3.1 ACE-Flussvolumina

Bezüglich der ACE-Flussvolumina nach Stentimplantation erzielte ein vergleichbarer Versuchsaufbau mit Laserdoppleranemometrie ähnliche Ergebnisse: In einem pulsatilen Flussmodell wurde bei einem gecoverten Karotisstent eine signifikante Flussvolumenreduktion der ACE von 12,7% festgestellt. Die Flussvolumina der ACE nach Implantation der Stents Wallstent und SelfX reduzierten sich hingegen nur sehr gering und waren statistisch nicht signifikant.⁶⁶

Die hier gemessene Flussvolumenreduktion der ACE nach Implantation der Prototypen FW55 und FW70 in Gefäßtyp 44R ist eindeutig, liegt aber unter klinischen Aspekten in einem akzeptablen Bereich:

Nach Karotisstenting wird häufig eine Zunahme oder Entwicklung einer ACE-Stenosierung beobachtet. Eine duplexsonographische Untersuchung an 312 Patienten nach Karotisstenting zeigte eine Zunahme der ACE-Stenosierungen (>50%) nach Stenting von preprozedural 32,7%, auf 74% nach 5 Jahren. Diese Patienten blieben alle asymptomatisch.⁶⁷ Eine Flussvolumenreduktion um 11,68% wird daher ebenso keinen Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild der Patienten haben. Zudem wird durch Karotisstenting der Blutfluss der ACI erheblich verbessert. Die gute Kollateralisierung zwischen ACE und ACI würde zusätzlich eventuelle Flussdefizite kompensieren können.

In Gefäßtyp 03L wurde (anders als in Gefäßtyp 44R) in der ACE keine Flussvolumenreduktion nach Stentimplantation der Prototypen gemessen. Betrachtet man die

Widerstandsbeiwerte einer Stromtrennung (Bifurkation), so ist der Widerstandsbeiwert abhängig von Verzweigungswinkel, Rohrdurchdringung (Form der Verzweigung), Querschnittform, Querschnittsverhältnis, Strömungsgeschwindigkeiten und dem Volumenflussverhältnis.⁶³ Alle genannten Parameter unterschieden sich in Bifurkation 03L und 44R. Ein veränderter Widerstandsbeiwert von Bifurkation 03L zu 44R und die verschiedenen Interaktionen mit den Stents (Widerstandsbeiwerten) werden die unterschiedlichen Flussvolumenänderungen bei gleichem Stent in den Gefäßtypen 03L und 44R verursacht haben.

4.2.3.2 ACE-Flussvolumensteigerung nach Stentimplantation

Im Versuchsaufbau wurde häufig eine leichte Flussvolumensteigerung der ACE nach Karotisstenting festgestellt. Möglicherweise ist dies auf den in-vitro Aufbau zurückzuführen. Eventuell wurde durch die Aufstellkraft der Stents der Abgang der ACE gedehnt und damit vergrößert. Ebenso könnte die ermittelte Flussvolumenreduktion messbedingt verursacht sein. Durch die Aufstellkraft der Stents könnte der Druck des Schallkopfes auf das Silikongefäß weniger Auswirkung auf den Gefäßquerschnitt gehabt haben, als im Leergefäß. So wurden eventuell die Leergefäß-Messungen bei, im Vergleich zur Stentmessung erhöhter, Kompression der ACE durchgeführt, welche dann zu einem verringerten Flussvolumen der ACE geführt haben könnte. Aber auch Flussmodulationen (z.B. Verringerung des ACI-Querschnitts mit Widerstandserhöhung) durch den Stent sind denkbar. Die Flussvolumenveränderungen waren jedoch allesamt sehr gering und unter klinischer Betrachtung damit von keiner Bedeutung.

4.2.3.3 Flussbeschleunigung der ACI nach Implantation der Prototypen

Die Implantation der Prototypen FW55 und FW70 führte zur Flussbeschleunigung in der ACI. Diese Flussbeschleunigung hatte ihre Ursache in einer (geringen) Stenosierung der Prototypenmaschen an den jeweiligen Stent-Enden. Das „Zulaufen“ der Stent-Enden ist auf die noch nicht abgeschlossene Produktentwicklung zurückzuführen. In Abb. 43A ist diese Stenosierung beispielhaft an Gefäß 03L-5 mit Prototyp FW55 zu sehen (angiographisch). Abb.43B mit Gefäß 44R-6 zeigt diesen Stenoseffekt in der sonographischen Darstellung.

Die Verengung der Stentenden soll in späteren Modellen behoben werden. Die Geschwindigkeitszunahme der ACI ist somit zwar zur Kenntnis zu nehmen, jedoch nicht relevant.

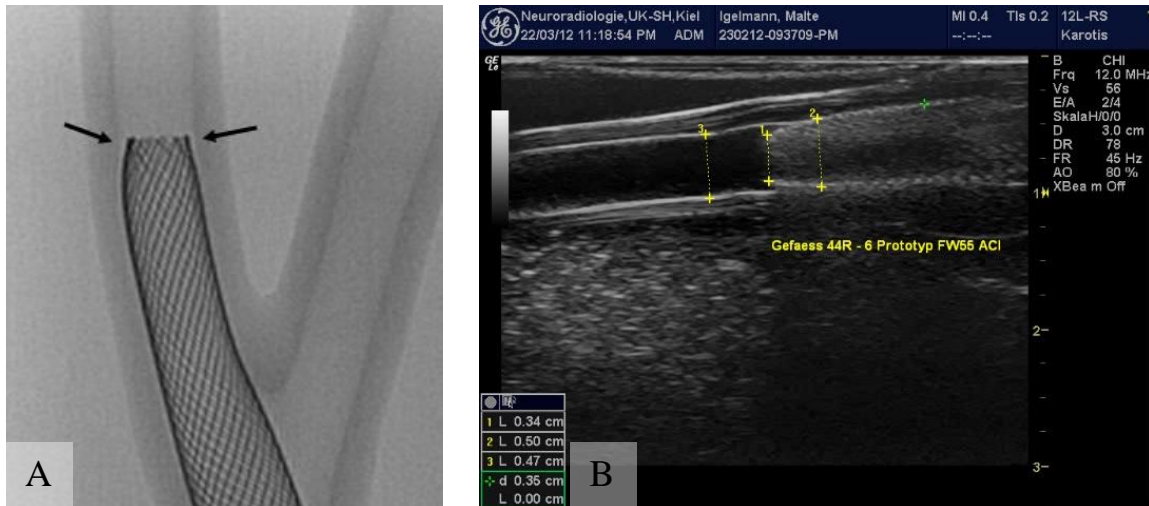


Abb. 43 Verjüngung der Stentenden an Prototyp FW55, Angiographie (A), Sonographie (B)

4.3 MRT- Messungen

4.3.1 Beurteilung des Versuchsaufbaus

In den MRT-Messungen wurde ein konstanter Volumenfluss von 8,5ml/s gewählt. Dieser Fluss entspricht dem oberen Bereich der ACC-Flussvolumina der oben vorgestellten Studie.¹⁴ Ein pulsatiler Pumpenmodus konnte nicht verwendet werden: Aufgrund der kurzen Unterbrechungen nach Ende eines gepumpten Kolbenvolumens kam es zur Phasenverschiebung innerhalb der rhythmischen Pulsationen. Dadurch wäre eine EKG-Synchronisierung nötig geworden. Eine pumpengesteuerte EKG-Triggerung war nicht möglich; Eine MRT-gesteuerte EKG-Simulation wegen der Phasenverschiebung nicht durchführbar. Andere Möglichkeiten zur Triggerung der MRT-Messungen standen geräteseitig nicht zur Verfügung.

Das Schlauchsystem wurde um insgesamt 10,30m verlängert, um einen ausreichenden Abstand zwischen MRT und Pumpe zu erreichen. Theoretisch wären Flussmessungen bei pulsatilem Pumpenmodus trotz Schlauchverlängerung möglich gewesen – nach einer

Modulation des Pumpenprofils waren in der Duplexsonographie gute Flussprofilkurven an der Bifurkation messbar.

Im MRT-Versuchsaufbau wurde das empfohlene und zugelassene BMF für MRT nach Anleitung der Firma Shelley Medical zubereitet. Dieses Fluid besitzt laut Hersteller die MR-Relaxationszeiten von Blut.

Die Summen aus jeweiligem ACI- und ACE-Flussvolumen lagen in den Gefäßtypen 03L und 44R zwischen 8,13ml/s und 8,69ml/s. Die Einzelmessungen der ACC-Flussvolumina lagen zwischen 8,03ml/s und 8,70ml/s. Diese Ergebnisse bestätigen eine hohe Genauigkeit der Pumpe und des Messverfahrens – zeigen aber auch die Grenzen der Beurteilbarkeit auf. Unterschiede $<0,5$ ml/s sollten kritisch betrachtet werden.

In den MRT-Messungen wurden die Gefäße nach Stentimplantation vermessen. Eine direkte Vorher-Nachher-Beurteilung ist daher nicht möglich. Dennoch lassen sich Rückschlüsse ziehen. Die Genauigkeit der Messmethode ist hoch und die Unterschiede zwischen den Gefäßen eines Gefäßtyps waren gering. Große Flussvolumenunterschiede ACE/ACI wären mit dieser Messmethode aufgefallen. Ein einmalig, fälschlicherweise zu niedrig eingestelltes Flussvolumen von 8ml/s (statt 8,5ml/s) fiel schon während der Messung auf und konnte gleich geändert werden. Dieses Ereignis unterstreicht die hohe Sensitivität der Messmethode. Die Unterschiede in den gemessenen ACC- und ACI+ACE-Flussvolumina zum eingestellten Pumpenvolumen sind eher auf Abweichungen in der Ausmessung der Gefäßquerschnitte zurückzuführen als auf Pump-Ungenauigkeiten. Eine genaue Umzeichnung der Gefäßquerschnitte war für exakte Ergebnisse nötig.

4.3.2 Beurteilung der Messergebnisse

In den Messungen der MRT-Flussvolumina konnten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den verschiedenen Stenttypen und dem Leergefäß festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu der duplexsonographisch gemessenen, leichten Flussvolumenreduktion nach Implantation der Prototypen in Gefäßtyp 44R. Mögliche Ursachen liegen in der Verwendung eines konstanten Flusses und des höheren Flussvolumens aber auch in dem Einsatz einer anderen Blutersatzflüssigkeit.

Ebenso wie in der Duplexuntersuchung wurde eine hohe ACI-Geschwindigkeit nach Implantation des Prototypen FW55 gemessen. In Abb. 36 sieht man diese Flussgeschwindigkeitszunahme im Vergleich zum Leergefäß in Gefäßtyp 03L.

Die Ursachenanalyse der Geschwindigkeitszunahme wurde bereits in der Diskussion „Duplexsonographie“ (s. 4.2.3.3) vorgenommen.

Insgesamt bestätigten die MRT-Messergebnisse eine hohe Pumpengenauigkeit. Berücksichtigt werden sollte in der Beurteilung der MRT-Messergebnisse immer, dass im Gegensatz zur duplexsonographischen Messung ein konstanter Volumenfluss gewählt wurde.

4.4 Beurteilung der Stenteigenschaften der Prototypen

Die Prototypen FW55 und FW70 wurden entwickelt, um den Einfluss einer kleinen Free Cell Area auf die Perfusion der ACE zu untersuchen. In der hier getesteten Ausführung waren die Prototypen für in-vivo Versuche unzureichend. So besaßen die Prototypen eine, im Vergleich zu etablierten Stents, zu hohe Aufstellkraft. In der angiographischen Darstellung ließ sich eine gewisse Streckung der Bifurkation durch die Prototypen erkennen (s. Abb. 19, Abb. 20). Ein weiterer verbesserungswürdiger Aspekt war die große Verkürzung der Prototypen vom komprimierten Zustand im Absetzsystem zum expandierten Zustand im Gefäßsystem. Ein sicheres, ortsgenaues Absetzen in vivo würde dadurch möglicherweise kompliziert. Auf das Zulaufen der Stentenden mit konsekutiver Flussbeschleunigung in der ACI wurde bereits in der Beurteilung der Messergebnisse eingegangen. Die Flexibilität der Stents wirkte trotz der engmaschigen Stentstreben ausreichend hoch.

Insgesamt konnten durch die Implantation der Prototypen in das Flussmodell wichtige Erkenntnisse über die noch zu verbessernden Stentparameter gesammelt werden.

5 Zusammenfassung

Makroangiopathische Stenosen der Arteria Carotis erhöhen das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls. Ursächlich ist das hohe embolische Potential der atherosklerotischen Gefäßwandveränderung. Zur Prävention ischämischer Schlaganfälle kann die Karotisstenose operativ über eine Karotisthrombendarteriektomie oder interventionell über die stentgeschützte Karotisangioplastie behoben werden. Im Vergleich zur Thrombendarteriektomie kann die stentgeschützte Karotisangioplastie ein etwas erhöhtes periprozedurales Risiko für Schlaganfälle aufweisen. Es gibt eindeutige Hinweise, dass ein engmaschiges closed-cell Stentdesign das Auftreten periprozeduraler Schlaganfälle senkt.

Es wurden zwei Prototypen mit unterschiedlichem, besonders engmaschigen closed-cell Stentdesign entwickelt. Da häufig im Rahmen der stentgeschützten Karotisangioplastie der Abgang der Arteria Carotis Externa überstentet werden muss, sollte diese in-vitro Studie klären, ob und wie stark ein engmaschiges Stentdesign die Perfusion der Arteria Carotis Externa beeinflusst. Vier etablierte Stentmodelle dienten als Referenzobjekte.

Es wurde ein pulsatile Strömungsmodell der Karotisbifurkation entwickelt. Anhand von Patientendaten wurden zwei geeignete Karotisanatomien (03L, 44R) unterschiedlichen Alters ausgewählt, deren Eigenschaften im jeweiligen Patientenkollektiv innerhalb der ersten Standardabweichung lagen. Duplikate dieser Karotisbifurkationen wurden aus Silikon hergestellt. Unter pulsatilem Fluss wurde die Perfusion der Gefäßphantome mittels Duplexsonographie vor und nach Stentimplantation untersucht. Zusätzlich erfolgte nach Stentimplantation eine quantitative Flussmessung im MRT unter konstantem Fluss.

Für die Flussmessungen wurden Blutersatzflüssigkeiten verwendet. In der duplexsonographischen Flussvolumenbestimmung wurde eine konstante, systematische Flussvolumenüberschätzung registriert. Ursächlich scheinen die Eigenschaften der verwendeten Blutersatzflüssigkeit gewesen zu sein. Aufgrund der vergleichenden Untersuchungen und der Konstanz des Fehlers kann dennoch von validen Messergebnissen ausgegangen werden. Im MRT wurden korrekte absolute Werte ermittelt.

Generell führte das Überstenten der Arteria Carotis Externa im in-vitro Modell zu keiner relevanten Perfusionsveränderung in der Karotisbifurkation.

Duplexsonographisch wurde eine leichte Flussvolumenreduktion der Arteria Carotis Externa in Gefäßtyp 44R bei Prototyp FW55 (-7,32%) und bei Prototyp FW70 (-11,68%) beobachtet.

Es ist anzunehmen, dass diese geringe Flussvolumenreduktion unter klinischen Aspekten vernachlässigbar ist.

In Gefäßtyp O3L wurde diese Flussvolumenreduktion nicht nachgewiesen. Ursächlich scheint dafür die unterschiedliche Anatomie der Karotisbifurkationen zu sein. Variationen in der Anatomie führen zur Veränderung der spezifischen Widerstandsbeiwerte.

In den MRT-Messungen konnten keine Flussvolumenunterschiede zwischen den Stents und Bifurkationen festgestellt werden. Mögliche Ursachen liegen in der Verwendung eines konstanten Flusses und in der Verwendung einer anderen Blutersatzflüssigkeit.

In der Arteria Carotis Interna wurde nach Implantation der Prototypen eine Geschwindigkeitszunahme gemessen. Diese Geschwindigkeitserhöhung war auf eine Verjüngung des Stentdurchmessers an den Stentenden zurückzuführen. Bei der Verwendung der handelsüblichen Stents wurden generell keine sicher messbaren Flussunterschiede nach Stentimplantation registriert.

Engmaschige closed-cell Stents könnten nach aktueller Studienlage maßgeblich zur Reduktion periprozeduraler Komplikationen bei der stentgeschützten Karotisangioplastie beitragen.

Die Ergebnisse dieser in-vitro Studie unterstützen die Entwicklung und klinische Evaluation engmaschiger Stents zur endovaskulären Behandlung der Karotisstenose.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Heuschmann P, Busse O, Wagner M, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. <https://www.thieme-connect.de/ejournals/kooperation/81/1288704454627.pdf> (accessed Mar 17, 2012).
- 2 Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; **37**: 1179–83. doi:10.1161/01.STR.0000217450.21310.90.
- 3 WHO. WHO STEPS Stroke Manual. The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. <http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf> (accessed Jul 16, 2012).
- 4 Miltner. Intrazerebrale Blutungen. Leitlinien der DGN 2008. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_030.pdf (accessed Jul 17, 2012).
- 5 Miltner. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien der DGN 2008. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_023.pdf (accessed Jul 17, 2012).
- 6 Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, et al. 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* 1998; **29**: 2501–06. doi:10.1161/01.STR.29.12.2501.
- 7 Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; **32**: 2559–66. doi:10.1161/hs1101.098524.
- 8 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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* 1993; **24**: 35–41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35.
- 9 Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1512–31.
- 10 Fisher M. Carotid Plaque Pathology: Thrombosis, Ulceration, and Stroke Pathogenesis. *Stroke* 2005; **36**: 253–57. doi:10.1161/01.STR.0000152336.71224.21.
- 11 Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme, 2004.
- 12 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Kopf und Neuroanatomie. 72 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2006.
- 13 Schünke M. Prometheus. Hals und Innere Organe. Stuttgart ;, New York: Thieme.
- 14 Yazici B, Erdoğan B, Tugay A. Cerebral blood flow measurements of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults. *Diagn Interv Radiol* 2005; **11**: 195–98.

- 15 Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen ; 2010/11. Breisach am Rhein: Medizinische Verl.- und Informationsdienste, 2010.
- 16 Schäberle W. Ultraschall in der Gefäßdiagnostik. Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas. Dordrecht ;, New York: Springer, 2010.
- 17 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991; **22**: 711–20.
- 18 Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N. Engl. J. Med.* 2000; **342**: 1693–700. doi:10.1056/NEJM200006083422302.
- 19 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1415–25. doi:10.1056/NEJM199811123392002.
- 20 Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991; **325**: 445–53. doi:10.1056/NEJM199108153250701.
- 21 Byrne J, Feustel P, Darling RC. Primary closure, routine patching, and eversion endarterectomy: what is the current state of the literature supporting use of these techniques? *Semin Vasc Surg* 2007; **20**: 226–35. doi:10.1053/j.semvascsurg.2007.10.006.
- 22 Siewert JR, Allgöwer M. Chirurgie. Berlin: Springer, 2006.
- 23 STRULLY KJ, HURWITT ES, BLANKENBERG HW. Thrombo-endarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery in the neck. *J. Neurosurg.* 1953; **10**: 474–82. doi:10.3171/jns.1953.10.5.0474.
- 24 EASTCOTT HH, PICKERING GW, ROB CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; **267**: 994–96.
- 25 MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991; **337**: 1235–43.
- 26 Jooss. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_024.pdf (accessed Mar 17, 2012).
- 27 Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 1994; **25**: 2435–39.
- 28 Eliasziw M, Smith RF, Singh N, Holdsworth DW, Fox AJ, Barnett HJ. Further comments on the measurement of carotid stenosis from angiograms. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 1994; **25**: 2445–49.
- 29 Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996; **347**: 1591–93.

- 30 Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; **351**: 1379–87.
- 31 Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; **273**: 1421–28.
- 32 Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1491–502. doi:10.1016/S0140-6736(04)16146-1.
- 33 Bosiers M, de D, Deloose K, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; **33**: 135-41; discussion 142-3. doi:10.1016/j.ejvs.2006.09.019.
- 34 Bockenheimer SA, Mathias K. Percutaneous transluminal angioplasty in arteriosclerotic internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; **4**: 791–92.
- 35 Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg* 1996; **3**: 42–62. doi:10.1583/1074-6218(1996)003<0042:SITCAI>2.0.CO;2.
- 36 Shawl FA. Emergency percutaneous carotid stenting during stroke. *Lancet* 1995; **346**: 1223.
- 37 Brott T, Hobson R, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 11–23. doi:10.1056/NEJMoa0912321.
- 38 Eckstein H, Ringleb P, Allenberg J, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 893–902. doi:10.1016/S1474-4422(08)70196-0.
- 39 Ederle J, Dobson J, Featherstone R, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 985–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)60239-5.
- 40 Mas J, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 885–92. doi:10.1016/S1474-4422(08)70195-9.
- 41 Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; **368**: 1239–47. doi:10.1016/S0140-6736(06)69122-8.
- 42 Mas J, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1660–71. doi:10.1056/NEJMoa061752.
- 43 Bonati L, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; **376**: 1062–73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61009-4.
- 44 Traugotharsch. Clinical Pathway - Primär -und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie.

http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ce18_praevzerisch.pdf (accessed Mar 17, 2012).

- 45 Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein H, Ringleb P, Stingele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology* 2008; **50**: 1049–53. doi:10.1007/s00234-008-0459-6.
- 46 Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. The Impact of Embolic Protection Device and Stent Design on the Outcome of CAS. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy* 2008; **20**: 272–79. doi:10.1177/1531003508323730.
- 47 Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003; **34**: 813–19. doi:10.1161/01.STR.0000058160.53040.5F.
- 48 Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J. Endovasc. Ther.* 2009; **16**: 412–27. doi:10.1583/09-2713.1.
- 49 Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009; **40**: 841–46. doi:10.1161/STROKEAHA.108.534289.
- 50 Bonati L, Jongen L, Haller S, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010; **9**: 353–62. doi:10.1016/S1474-4422(10)70057-0.
- 51 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; **348**: 1215–22. doi:10.1056/NEJMoa022066.
- 52 Hart JP, Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Do device characteristics impact outcome in carotid artery stenting? *J. Vasc. Surg.* 2006; **44**: 725-30; discussion 730-1. doi:10.1016/j.jvs.2006.06.029.
- 53 Muller-Hulsbeck S, Schafer P, Charalambous N, Schaffner S, Heller M, Jahnke T. Comparison of carotid stents: an in-vitro experiment focusing on stent design. *J Endovasc Ther* 2009; **16**: 168–77. doi:10.1583/08-2539.1.
- 54 Hart JP, Bosiers M, Deloose K, Uflacker R, Schonholz CJ. Impact of stent design on the outcome of intervention for carotid bifurcation stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010; **51**: 799–806.
- 55 Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, et al. Does Carotid Stent Cell Design Matter? *Stroke* 2008; **39**: 905–09. doi:10.1161/STROKEAHA.107.499145.
- 56 Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2011; **54**: 71–79. doi:10.1016/j.jvs.2010.12.054.
- 57 Tadros RO, Spyris CT, Vouyouka AG, et al. Comparing the embolic potential of open and closed cell stents during carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2012. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.077.

- 58 Thomas J, Antiga L, Che S, et al. Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis. *Stroke* 2005; **36**: 2450–56. doi:10.1161/01.STR.0000185679.62634.0a.
- 59 Liepsch D, Zimmer R. Verfahren zur Herstellung massstabsgetreuer starrer und naturgetreuer elastischer menschlicher Arterienmodelle. *Biomed Tech (Berl)* 1978; **23**: 227–30.
- 60 Wacker-Chemie GmbH. Elastosil RT 625. Datenblatt. http://www.kahmann-ellerbrock.de/tradepro/cms/site/wacker_silicones/pdf/rtv2/ELASTOSIL_RT_625_DE.pdf (accessed Jun 27, 2012).
- 61 Ramnarine KV, Nassiri DK, Hoskins PR, Lubbers J. Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects. *Ultrasound Med Biol* 1998; **24**: 451–59.
- 62 Bohl W. Technische Strömungslehre. Stoffeigenschaften von Flüssigkeiten und Gasen, Hydrostatik, Aerostatik, inkompressible Strömungen, kompressible Strömungen, Strömungsmesstechnik. Würzburg: Vogel, 2002.
- 63 Truckenbrodt E. Fluidmechanik. Berlin u.a.: Springer, 1996.
- 64 Thomas Kleinschmidt. Strömungsuntersuchungen mittels Laser-Doppler-Anemometrie in Modellen humaner Karotidbifurkationen nach Stentimplantation. Dissertation. München, 2005.
- 65 Wacker-Chemie GmbH. Elastosil RT 601. Datenblatt. http://www.kahmann-ellerbrock.de/tradepro/cms/site/wacker_silicones/pdf/rtv2/ELASTOSIL_RT_601_DE.pdf (accessed Jun 27, 2012).
- 66 Greil O, Kleinschmidt T, Weiss W, et al. Flow velocities after carotid artery stenting: impact of stent design. A fluid dynamics study in a carotid artery model with laser Doppler anemometry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; **28**: 66–76. doi:10.1007/s00270-004-0040-6.
- 67 Borst GJ de, Vos JA, Reichmann B, et al. The fate of the external carotid artery after carotid artery stenting. A follow-up study with duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; **33**: 657–63. doi:10.1016/j.ejvs.2007.01.010.

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Olav Jansen (Direktor des Instituts für Neuroradiologie, UKSH Kiel) danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine immer hilfsbereite und schnelle Unterstützung bei jeder Fragestellung.

Dr. Fritz Wodarg (Diagnostische Radiologie, UKSH Kiel) danke ich für seine freundschaftliche Betreuung bei der Bearbeitung des Themas und die Möglichkeit, immer einen gelassenen, kompetenten Ansprechpartner zu haben.

Der AcanDis GmbH, Pforzheim, danke ich für die Bereitstellung der Stent-Prototypen.

Dr. Dr. Marc Tietke (Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Helios Kliniken Schwerin) möchte ich für seine methodische Einarbeitung danken; Prof. David A. Steinman (Dep. of Mechanical and Industrial Engineering, University of Toronto, Canada) für die Überlassung der Gefäßdaten und Dipl.-Ing. Bianca von Platen-Hallermund (GE Healthcare, Deutschland) für ihre Hilfsbereitschaft bei methodischen Fragestellungen zur Ultraschall Diagnostik.

Jonas danke ich für seinen zahnmedizinischen Rat zur Wachsbearbeitung und Simon für seine Hilfsbereitschaft bei Computerproblemen und die Erstellung der CAD-Abbildungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht haben und deren freundschaftliche Unterstützung mir viel bedeutet.

8 Lebenslauf

Name	Malte Igelmann
Anschrift	Kirchhofallee 83 24114 Kiel
Geburtsdatum	05.11.1986
Geburtsort	Hildesheim

Schulbildung

08/1993 - 06/2006	Grundschule Moritzberg, Hildesheim Orientierungsstufe Ochtersum, Hildesheim Gymnasium Michelsenschule, Hildesheim Abschluss Abitur
-------------------	---

Zivildienst

09/2006-05/2007	DRK-Rettungsdienst; Landkreis Osnabrück Ausbildung zum Rettungssanitäter
-----------------	---

Studium

10/2007	Beginn des Medizinstudiums; Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2009	Erwerb „Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung“
06/2010	Beginn der Dissertation
08/2012 - 12/2012	<u>PJ Tertial</u> , Chirurgie; Mayo General Hospital, Castlebar, Irland
12/2012 - 04/2013	<u>PJ Tertial</u> , Anästhesie; Universitätsklinikum SH, Campus Kiel
seit 04/2013	<u>PJ Tertial</u> , Innere Medizin; Asklepios Westklinikum Hamburg
Ende 2013	voraussichtlich Abschluss des Medizinstudiums