

Extrakranielle Karotisstenose

Wer soll gescreent werden?

Der Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen [36]. In Industrieländern ist er Hauptgrund für eine dauerhafte Behinderung und Invalidität. Er ist nicht nur für die Betroffenen und Angehörigen eine schwere Bürde, sondern aufgrund der direkten Kosten für die Akutbehandlung, Rehabilitation und Folgetherapie auch eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem. Darüber hinaus entstehen indirekte Folgekosten durch den Ausfall der beruflichen und privaten Arbeitskraft der Betroffenen. Pro Jahr erleiden in Deutschland ca. 200.000 Menschen einen Schlaganfall, wovon etwa 30.000 auf eine arteriosklerotische Läsion im Bereich der extrakraniellen A. carotis zurückzuführen sind [7]. Die Läsionen betreffen hauptsächlich den Karotisbulbus und den Abgangsbereich der A. carotis interna und sind in über 90% der Fälle arteriosklerotischer Natur.

➤ 90% der Läsionen sind arteriosklerotischer Natur

Das jährliche Risiko eines spontanen Schlaganfalls liegt beim Vorhandensein einer hochgradigen Stenose (>60%) der A. carotis laut Studien zwischen 2 und 5% [35]. Dieses Risiko wird durch eine Thrombendarteriektomie der A. carotis (CEA) signifikant gesenkt [7, 20]. Deshalb kommt dem frühzeitigen Erkennen von bisher unbekanntem, hochgradigen Stenosen der A. carotis in der Prävention von Schlaganfällen eine große Bedeutung zu. Jedoch können Programme, die der

Früherkennung von hochgradigen Stenosen der A. carotis dienen (Screening), auch negative Nebeneffekte haben. Dies sind z. B. Schlaganfälle, die durch eine Operation von falsch-positiv gescreenten Patienten (α -Fehler) hervorgerufen werden. Je niedriger die Prävalenz einer Karotisstenose in der zu screenenden Gruppe ist, desto größer wird der α -Fehler. Ein Ultraschallscreening der Gesamtbevölkerung würde aufgrund der niedrigen Prävalenz extrakranieller Karotisstenosen von <1% bei konsekutiver Therapie mehr Schlaganfälle auslösen als verhindern [36]. Deshalb wird ein allgemeines Screening der Bevölkerung nicht empfohlen [14, 30, 31, 36].

Die Fragestellung dieser Studie ist deshalb, wie hoch die Prävalenz einer extrakraniellen Karotisstenose sein muss, damit unter den aktuellen Rahmenbedingungen für Diagnostik und Therapie (Sensitivität, Spezifität, „numbers-needed-to-treat“, perioperative Komplikationsraten etc.) ein Screening aus medizinischen, technischen und wirtschaftlichen Gründen sinnvoll erscheint. Hierdurch könnten Sub- oder Risikogruppen definiert werden, die von einem Screeningprogramm zur Früherkennung von Karotisstenosen profitieren.

Methoden

Rahmenbedingungen

Diagnostik

Der Ultraschall ist das weitverbreitetste und einfachste Verfahren zur Detek-

tion von Stenosen der hirnvorsorgenden Gefäße. Die Untersuchung ist strahlungsfrei, günstig und jederzeit wiederholbar, jedoch untersucherabhängig und kann durch kalkbedingte Schallschatten in ihrer Aussagekraft gemindert werden. Beim Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren sollte im Rahmen von Screeninguntersuchungen eine Messung der Intima-Media-Dicke in der A. carotis communis erfolgen, da eine positive Korrelation zum KHK-Risiko nachgewiesen worden ist (Grenzwert 0,8–1,0 mm). Im Dopplermodus kann die maximale Flussbeschleunigung (V_{max}) im Bereich der Stenose bestimmt werden, die als Surrogatmarker des Stenosegrades experimentell und klinisch gut validiert ist. Als optimaler Grenzwert zwischen mittel- und hochgradigen ($\geq 70\%$) Stenosen wurde in Studien eine V_{max} von 230 cm/s ermittelt [22, 26]. Damit kann eine 70–99%ige Stenose mit einer Sensitivität von 86–94% bei einer Spezifität von 87–94% erkannt werden [26, 32]. Als sekundäre Marker einer hochgradigen Stenose kommen zusätzlich die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) in der A. carotis interna von mehr als 100 cm/s und das Verhältnis zwischen den Spitzengeschwindigkeiten in der A. carotis interna und A. carotis communis (ACI/ACC-Ratio) von mehr als 4,0 zur Anwendung.

Die Computertomographie ist im Gegensatz zum Ultraschall eine objektive Messmethode, die mittlerweile flächendeckend zur Verfügung steht und schnell durchführbar ist. Die CT-Angiographie erlaubt mit einer Sensitivität von 77% und

einer Spezifität von 95% eine Abschätzung des Stenosegrades, jedoch vermindern Artefakte, die durch Gefäßkalk oder Zahnimplantate bedingt sind, die Bildqualität oft drastisch. Sofern verfügbar, ist die Durchführung einer MR-Angiographie der gehirnversorgenden Arterien mit diffusionsgewichteter Darstellung des Gehirns aufgrund des höheren Informationsgewinns empfohlen.

► Der optimaler Grenzwert zwischen mittel- und hochgradigen Stenosen liegt bei 230 cm/s

Die Magnetresonanztomographie ist zwar örtlich und zeitlich noch in geringerem Ausmaß verfügbar als die Computertomographie, bietet jedoch bei der Bildgebung der supraaortalen Äste und des Gehirns deutliche Vorteile gegenüber der CT-Angiographie. Im Gegensatz zu dieser verursacht vorhandener Gefäßkalk keine Artefakte, jedoch führen Stents aufgrund ihrer Beeinflussung des Magnetfeldes zu Auslöschungsfaktoren. Aus den gewonnenen Rohdaten lässt sich ein dreidimensionales und beliebig drehbares Abbild der supraaortalen Äste erzeugen, das die Erfassung des Gefäßstatus erheblich erleichtert. Auch eine dynamische Darstellung des KM-Bolus ist möglich. Damit erlaubt die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie die Detektion von 70–99%igen Stenosen der A. carotis interna mit einer Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 90% [26, 36].

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist trotz der rapiden technischen Fortschritte in der Duplex- und MR-Bildgebung weiterhin der Goldstandard bei der Diagnostik von Stenosen der gehirnversorgenden Gefäße. Sie ermöglicht die Bestimmung des Stenosegrades sowie der Stenosenausdehnung und der Oberflächenmorphologie der Plaques. Ebenfalls kann die nachgeschaltete, intraossäre und intrakranielle Strombahn dargestellt werden. Der Kontrastmittelbolus wird bei der DSA zeit aufgelöst dargestellt, sodass eine Beurteilung des Anflutverhaltens vom Aortenbogen bis in die zerebralen Endstromgebiete möglich ist. Besonders beim Vorliegen mehrerer Stenosen helfen diese dyna-

Gefäßchirurgie 2009 · 14:362–369 DOI 10.1007/s00772-009-0697-x
© Springer Medizin Verlag 2009

A. Kühnl · A.-M. Dirrigl · H.-H. Eckstein Extrakranielle Karotisstenose. Wer soll gescreent werden?

Zusammenfassung

Hintergrund. In Deutschland erleiden 20–30.000 Patienten einen karotisassozierten Schlaganfall pro Jahr. Die Prävalenz einer extrakraniellen, über 50%igen Stenose beträgt dabei ab dem 65. Lebensjahr ca. 7%, und 15–25% bei Patienten mit einer arteriosklerotischen Komorbidität (PAVK, KHK). Die farbkoodierte Duplexsonographie kann in Kombination mit der MR-Angiographie >50%ige Stenosen der A. carotis mit einer Sensitivität und Spezifität von >90% detektieren.

Methoden. Anhand der vorhandenen Prävalenzdaten wurde eine Modellrechnung für gewisse Subgruppen durchgeführt, um folgende Fragen zu beantworten: Ist ab dem 65. Lebensjahr ein Ultraschallscreening zur Früherkennung von Stenosen der extrakraniellen A. carotis sinnvoll, und wie hoch wäre die „numbers-needed-to-screen“ (NNS) für alle Patienten >65 Jahre und für Patienten mit einer pAVK, um in 5 Jahren jeweils einen Schlaganfall zu verhindern?

Ergebnisse. In der Gruppe der über 65-Jährigen errechnet sich eine NNS von 540–1478, während in der Risikogruppe der Patienten mit PAVK 82–540 Patienten zu untersuchen wären, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern.

Schlussfolgerungen. Ein Ultraschallscreening extrakranieller Karotisstenosen erscheint ab dem 65. Lebensjahr sinnvoll. Zur Verhinderung eines Schlaganfalls in 5 Jahren müssen allerdings ca. 1000 Menschen untersucht werden. Durch Fokussierung des Screenings auf Patienten mit zusätzlicher Gefäßkrankung kann die NNS auf ca. 300 reduziert werden. Die wirtschaftlichen und organisatorischen Aspekte müssen dabei bedacht werden.

Schlüsselwörter

Asymptomatische Karotisstenose · Schlaganfall · Primärprävention · Screeningprogramm · Kosten-Nutzen-Analyse

Extracranial carotid stenosis. Who should be screened?

Abstract

Background. In Germany, approximately 20,000–30,000 patients per year suffer a first-time carotid-associated stroke. The prevalence of extracranial carotid narrowing >50% is about 7% in patients older than 65 years and 15–25% in patients with an additional arteriosclerotic manifestation [peripheral artery disease (PAD), coronary heart disease]. A combination of colour-coded duplex ultrasound imaging and magnetic resonance angiography can detect carotid stenosis of >50% with a sensitivity and a specificity of >90%.

Patients and methods. A mathematical model of a screening programme has been proposed to answer the following questions: 1) Is screening for carotid stenosis in patients older than 65 years reasonable? 2) What is the numbers-needed-to-screen (NNS) to prevent one stroke in 5 years in patients old-

er than 65 years and in patients also suffering from PAD?

Results. In patients older than 65 years, the NNS was calculated to be between 540 and 1,478, and in patients with PAD, between 82 and 540.

Conclusions. Screening of patients older than 65 years seems to be worthwhile; however, approximately 1,000 patients would have to be screened to avoid one stroke in 5 years. By focusing the screening programme on patients who also have PAD, the NNS could be decreased to about 300. The economic feasibility and organisational aspects need to be considered.

Keywords

Asymptomatic carotid stenosis · Stroke · Primary prevention · Screening programme · Cost-benefit analysis

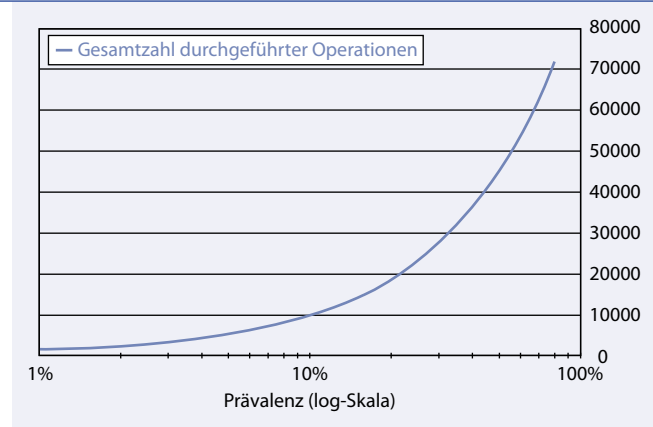
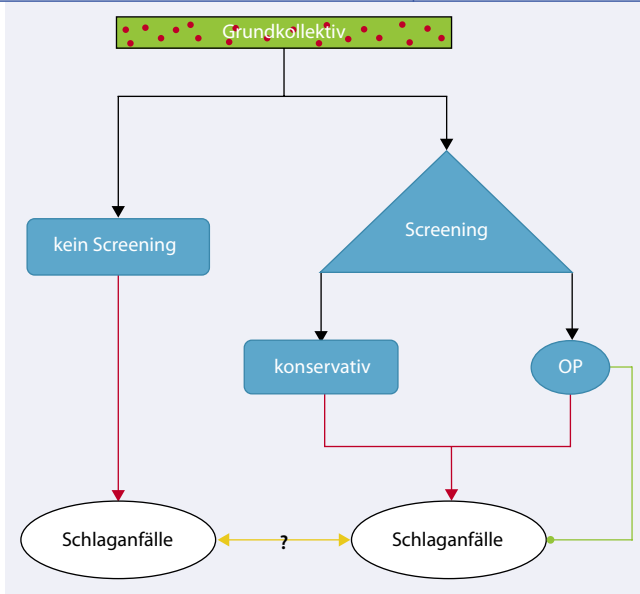


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung des Berechnungsprozesses zugrunde liegenden Rechenmodells

Abb. 2 ▲ Anzahl an Operationen in Abhängigkeit von der Prävalenz, die nach dem Screeningprozess durchgeführt würden. Die Gesamtzahl bezieht sich auf ein gescreentes Kollektiv von 100.000 Menschen

mischen Informationen bei der Indikationsfindung und Festlegen der Behandlungsprioritäten der einzelnen Stenosen. Die intraarterielle DSA als invasive Untersuchung hat jedoch mehrere Nachteile, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen. Das Risiko für das Auftreten eines nichtreversiblen neurologischen Defizits liegt bei selektiver Darstellung der gehirnersorgenden Gefäße bei bis zu 1,2% [10, 36]. Lokale Komplikationen wie Hämatome oder Wundinfekte im Punktionsbereich treten in 2–8% der Fälle auf und lassen sich meistens auf eine falsche Punktionstechnik oder unkorrekt angelegte Druckverbände zurückführen [15].

Zusammenfassend ist die Kombination aus Duplexsonographie und MR-Angiographie mit ihrer hohen Sensitivität und Spezifität, ihrer hohen Informationsdichte und Bildqualität, sowie der Möglichkeit der gleichzeitigen morphologischen und funktionellen Zielorgan-diagnostik bei gänzlich fehlender Strahlenbelastung die derzeit beste Methode der nichtinvasiven Diagnostik bei Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, sodass eine invasive Diagnostik nur noch in Einzelfällen indiziert ist.

Therapie

Die Daten zur operativen Therapie der symptomfreien Karotisstenose basieren auf großen randomisierten Studien wie der nordamerikanischen ACAS-Studie mit n=1662 Patienten [10] und der europä-

ischen ACST-Studie mit n=3120 Patienten [16], die beide für den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall innerhalb der nächsten 5 Jahre“ einen statistisch hochsignifikanten Benefit der CEA im Vergleich zur alleinigen konservativen Therapie von asymptomatischen hochgradigen Karotisstenosen zeigen konnten. Die kombinierte Rate an Schlaganfällen während der folgenden 5 Jahre betrug inklusive der perioperativen Schlaganfallrate/Letalität in der konservativen Gruppe 11,5% und in der CEA-Gruppe 6,0%. Aus der absoluten Risikoreduktion von 5,5% errechnet sich eine „numbers-needed-to-treat“ bezogen auf 5 Jahre (NNT) von 18. Dies bedeutet, dass 18 Patienten operiert werden müssen, um 1 Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern. Die NNT zeigte jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen. So betrug in der ACST-Studie die NNT bei Männern 12, bei Frauen hingegen 24 und bei Patienten mit einem Ausgangscholesterinwert von mehr bzw. weniger als 250 mg/dL 9 bzw. 22. Aufgrund dieser Ergebnisse besteht beim Vorliegen einer asymptomatischen, hochgradigen Stenose der A. carotis interna (60% nach NASCET und ≈70% nach ECST/DEGUM) die Indikation zur CEA. Dies ist als Klasse-I-Empfehlung in ausländische und deutsche Leitlinien eingegangen [5, 9, 14]. Diesen Empfehlungen liegt jedoch die Forderung zugrunde, dass das perioperative Risiko des jeweiligen Operateurs unter 3% liegen muss.

Kosten

Die Kosten im deutschen Gesundheitswesen sind aufgrund des DRG-Systems sowie der Möglichkeit zur Verhandlung individueller Kostenvereinbarungen äußerst intransparent. Außerdem sind die erstatteten Kosten nicht mit den tatsächlichen Kosten gleichzusetzen, da für Betrieb, Wartung, Verbrauchsmaterial und Personalkosten je nach Setting sehr unterschiedliche Kosten zu erwarten sind. Die hier zugrunde gelegten Zahlenwerte sind der GOÄ (Stand 2008) entnommen [18]. Für die Screeninguntersuchung mittels Ultraschall können gemäß GOÄ #645 „Untersuchung der Strömungsverhältnisse in den hirnversorgenden Arterien und in den Periorbitalarterien mit direktonaler Ultraschall-Doppler-Technik“ nach einfachem Satz 37,89 € als individuelle Gesundheitsleistung (sog. IGeL-Leistung) berechnet werden. Die MR-Angiographie inklusive KM-Gabe und 3D-Rekonstruktion (GOÄ #5700, 5731, 5733) kann mit 361,38 € abgerechnet werden. Für eine konventionelle Angiographie der hirnversorgenden Gefäße (Übersicht und Zielläsion in 2 Ebenen) ist ohne Berechnung etwaiger Kosten für einen kurzstationären Aufenthalt nach GOÄ #5300, 5301, 351 ein Betrag von 250,61 € abrechenbar.

Die CEA mit hoher oder geringer Komorbidität (Bo4B/D) wird gemäß g-DRG-2007 mit einer Fallschwere von 2,26 und 1,29 bewertet. Detaillierte Kostenaufstellungen am eigenen Krankengut zeigten einen tatsächlichen finanziellen Aufwand

Hier steht eine Anzeige.



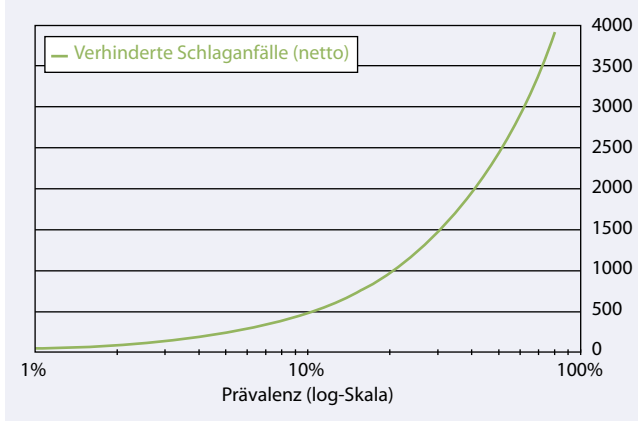


Abb. 3 ▲ Gesamtzahl veränderter Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Prävalenz unter Abzug der durch Screening und Folgeoperationen ausgelösten Schlaganfälle bezogen auf ein Kollektiv von 100.000 Menschen

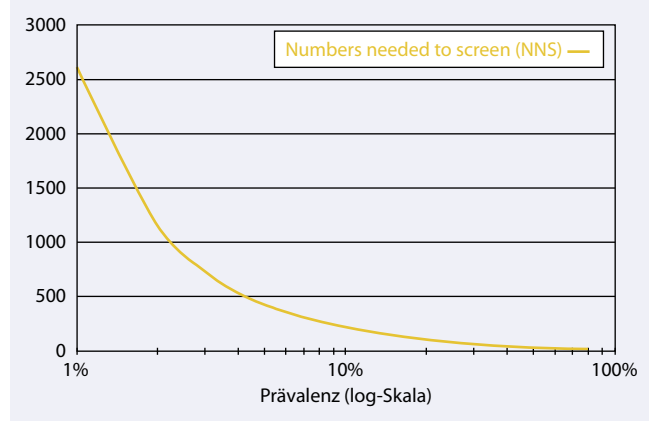


Abb. 4 ▲ In Abhängigkeit von der Prävalenz ist die „numbers-needed-to-screen“ (NNS) dargestellt, die nötig ist, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern

für eine CEA von zirka 3100 €. Für einen erstmaligen Schlaganfall wurden im Rahmen des populationsbasierten Erlanger Schlaganfall Projektes in einem Grundkollektiv von mehr als 100.000 Menschen direkte Behandlungskosten innerhalb des ersten Jahres von ca. 18.500 € sowie die Folgekosten binnen der nächsten 4 Jahre von ca. 5500 € pro Jahr ermittelt [24]. Eingeflossen sind die Kosten für die stationäre und ambulante Therapie, die Rehabilitation sowie die Pflege. Die indirekten Kosten eines Schlaganfalls, die durch den Ausfall der öffentlichen und privaten Arbeitskraft, Rentenzahlungen bei Invalidität, Ausfall der Arbeitskraft von pflegenden Angehörigen etc. verursacht werden, wurden dabei nicht berücksichtigt.

Prävalenz der Karotisstenose

Da es kaum populationsbasierte Screeninguntersuchungen gibt, gründet sich das Wissen über die Prävalenz der Karotisstenose nur auf Daten einzelner Kohortenstudien. Aus ihnen lässt sich eine mittlere Prävalenz für eine extrakranielle, über 50%ige Stenose von ca. 7% für Patienten mit einem Alter um 70 Jahre ableiten [12, 19, 27, 29]. Zudem ist bekannt, dass die Prävalenz altersabhängig ist. So zeigten die Framingham- und Bruneck-Studien [21, 23] für Patienten über 60 Jahre eine Prävalenz von 9,5–10,5% für Stenosen >50%, während in der „Berliner Altenstudie“ bei 225 sonst gesunden Patienten zwischen 70 und 100 Jahren einer Prävalenz von 15% gefunden wurde [19]. Des Weiteren ist bekannt, dass bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie,

Diabetes mellitus, KHK, pAVK oder Nikotinabusus die Prävalenz deutlich höher ist. So zeigten einzelne Studien, dass beim Vorhandensein einer pAVK die Koinzidenz einer hochgradigen Karotisstenose 4 bis 25% beträgt [1, 2, 4]. Bei Patienten mit KHK und Indikation zum Koronarbypass betrug dieses Risiko 8,7% [6, 11]. In der Bevölkerung über 65–70 Jahre wurde in 1,6–4,0% der Fälle eine hochgradige Karotisstenose nachgewiesen, während in der Bevölkerung, die lediglich kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies, das Risiko nur bei 1,3% lag [17]. Für die unselektionierte Bevölkerung wird eine Prävalenz von <1% angenommen.

Rechenmodell

Das theoretische Rechenmodell ist schematisch in **Abb. 1** skizziert. Ausgehend von einem Grundkollektiv mit definierten Prävalenzen einer hochgradigen Karotisstenose, wurde verglichen, wie viele Schlaganfälle mit und wie viele ohne ein Screeningprogramm inklusive der veranlassten Operationen auftreten würden. Zur Verbesserung der Anschaulichkeit wurde als Beispiel ein Grundkollektiv mit einer Größe von $n=100.000$ Menschen angenommen. Die Primärmethode des Screenings ist dabei die Duplexsonographie mit einer Sensitivität von 94% und Spezifität von 92%. Beim Nachweis einer hochgradigen Stenose wurde eine MR-Angiographie zu Befundbestätigung nachgeschaltet und hierfür eine Sensitivität und Spezifität von 95% bzw. 90% zugrunde gelegt. Für das Modell wurde an-

genommen, dass nach Anwendung der Primär- und Sekundärmethode bei 3% der Fälle diskrepante oder unklare Befunde vorliegen, die eine weitere Abklärung durch eine Angiographie erforderten. Für die Angiographie wurde eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 99% angenommen. Die Wahrscheinlichkeit durch eine selektive Angiographie der supraaortalen Äste einen Schlaganfall auszulösen wurde mit 1,2% angenommen. Alle Patienten, bei denen durch das Screeningprogramm eine hochgradige Karotisstenose diagnostiziert worden war, wurden operiert. Für alle operierten Patienten wurde eine Wahrscheinlichkeit für ein perioperatives Ereignis sowie einen Schlaganfall innerhalb der folgenden 5 Jahre von 6% angenommen. Im konservativen Arm wurde für Patienten mit und ohne hochgradige Karotisstenose ein Schlaganfallrisiko von 11,5% bzw. 5% für einen Zeitraum von 5 Jahren angenommen.

Die Prävalenz wurde als Variable in das Modell einbezogen und ist auf allen Abbildungen auf der Abszisse (x-Achse) dargestellt. In Abhängigkeit von der Prävalenz wurde die Nettoanzahl der verhinderten Schlaganfälle, die „numbers-needed-to-screen“ um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern sowie die gemittelten Gesamtkosten pro Individuum im Screeningkollektiv berechnet und auf der Ordinate (y-Achse) dargestellt. Zudem wurde berechnet, ab welcher Prävalenz mehr Schlaganfälle durch das Screeningprogramm verhindert als ausgelöst werden und wann ein Screeningprogramm kostendeckend arbeiten würde.

Ergebnisse

Beispielhaft seien hier die Ergebnisse eines hypothetischen Screenings eines Kollektivs von $n=100.000$ Menschen mit einer Prävalenz von 1% bzw. 10% für eine hochgradige Karotisstenose miteinander verglichen. Die Ergebnisse für andere Prävalenzen sind den Abbildungen 2 bis 5 zu entnehmen.

Bei einer Prävalenz von 1% führt ein Screening bei $n=1665$ Patienten zur Diagnose einer hochgradigen Karotisstenose (■ **Abb. 2**). Hierunter finden sich $n=771$ bzw. 46% falsch-positive Diagnosen mit konsekutiv nichtindizierter CEA. Bei einer Prävalenz von 10% werden $n=9642$ Patienten mit hochgradiger Karotisstenose detektiert. Hierunter finden sich $n=701$ falsch-positive Befunde (Anteil 7%).

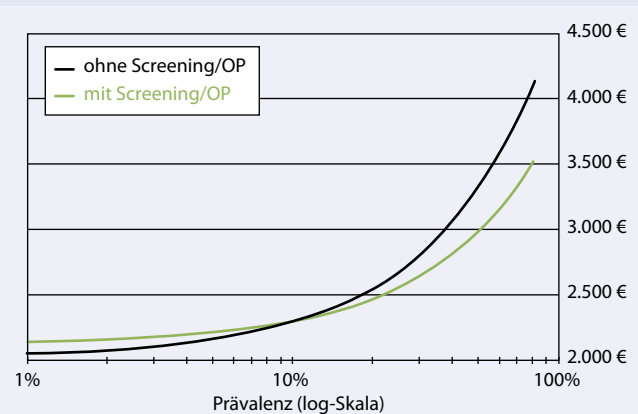
Effizienz des Screenings

Nach Abzug der durch Diagnostik und Therapie ausgelösten perioperativen Ereignisse und Schlaganfälle innerhalb der folgenden 5 Jahre verhindern die veranlassten Operationen $n=38$ (Prävalenz 1%) bzw. $n=479$ Schlaganfälle bei einer Prävalenz von 10% (■ **Abb. 3**). Daraus errechnet sich eine NNS von $n=2632$ bzw. $n=209$ um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu vermeiden (■ **Abb. 4**). Wie aus ■ **Tab. 1** ersichtlich, errechnet sich für Patienten über 65 Jahre (Prävalenz 1,6–4,0%) eine NNS von 1478–540, während in der Risikogruppe der Patienten mit PAVK (4–25%) 540–82 Patienten zu screenen wären, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern.

Kosten des Screenings

Die Kosten für ein Screeningprogramm beliefen sich inklusive der dadurch veranlassten Therapiekosten bei einer Prävalenz von 1% auf 2158 € pro Individuum bzw. 2492 € pro Individuum bei einer Prävalenz von 10%. Die durch Verhinderung von Schlaganfällen eingesparten Gelder betragen dabei 16 € (Prävalenz 1%) bzw. 194 € (Prävalenz 10%) pro Individuum, jeweils bezogen auf das gesamte gescreente Kollektiv. Ohne Screening und konsekutive Operationen würden Folgekosten für die Therapie von Schlaganfällen von

Abb. 5 ▶ Darstellung der Kosten, die durch die Behandlung von Schlaganfällen auftreten würden (ohne Screening). Daneben Darstellung der Kosten, die durch Screening und Folgeoperationen unter Abzug der Einsparungen durch verhinderte Schlaganfälle entstehen. Es zeigt sich, dass unter den angenommenen Umgebungsbedingungen ein Screening ab ca. 11% kostengünstiger arbeiten würde



2051 € bzw. 2288 € pro Individuum anfallen. Wie in ■ **Abb. 5** ersichtlich, wäre damit unter den gewählten Umgebungsvariablen ein Screening ab einer Prävalenz von 11,1% kostengünstiger.

Diskussion

Für Patienten mit extrakranieller Karotisstenose wird in aktuellen Metaanalysen und Leitlinien ein abgestuftes diagnostisches Vorgehen unter klarem Präferieren der Duplexsonographie als Primärmethode empfohlen. Dieses Vorgehen ist in der Praxis weit verbreitet [30, 33, 34], sodass die Verwendung dieses Screeningschemas als Grundlage der Berechnungen der Realität sehr nahe kommen dürfte. Dagegen basieren die Daten über Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden lediglich auf einzelnen Untersuchungen unter Studienbedingungen, sodass anzunehmen ist, dass die tatsächlichen Werte in der Praxis schlechter sind. Zudem ist besonders beim Ultraschall die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität von den jeweils verwendeten Grenzwerten, z. B. der maximalen Flussbeschleunigung, zu bedenken [22, 26].

Die theoretischen Berechnungen zeigen, dass schon in Kollektiven mit geringer Prävalenz für eine hochgradige Karotisstenose ein Ultraschallscreening (inkl. nachfolgender Bestätigung mittels MR-Angiographie und ggf. DSA) mehr Schlaganfälle verhindert als ohne Screeningprogramm und Therapie auftreten würden. Ein derartiges Screeningpro-

gramm wäre demnach medizinisch sinnvoll. Da jedoch bei einer Prävalenz von z. B. 0,25% rechnerisch eine NNS von $n=63.600$ nötig wäre, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu vermeiden, ist dies aus organisatorischen und wirtschaftlichen Gründen nicht zweckmäßig. Wie unsere Berechnungen zeigen, sind bei einer Prävalenz von 10% hingegen nur $n=209$ Untersuchungen nötig, was aus organisatorischer Sicht als machbar erscheint. Allen Berechnungen zur Therapie liegen die Daten der ACAS- und ACST-Studie zugrunde, die eine Ereignisrate innerhalb von 5 Jahren von 6% für die CEA und 11,5% für die konservative Therapie ermittelt haben. Diese Daten stammen jedoch aus den 1980er und 1990er Jahren, sodass in Anbetracht der mittlerweile verbesserten „besten medikamentösen Therapie“ (BMT) das aktuelle Risiko der konservativen Therapie möglicherweise niedriger einzustufen ist. In einem aktuellen, systemischen Cochrane-Review wurde gezeigt, dass bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall Statine zwar die Rate an koronaren Ereignissen reduzieren, jedoch auf die Verhinderung eines erneuten Schlaganfalls einen tendenziell positiven, aber nicht signifikanten Effekt haben [25]. Dagegen zeigte sich bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen aber vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren klar, dass eine Statintherapie mit einem signifikant verlängerten Überleben und einer deutlichen Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [3]. Dies ist u. a.

Tab. 1 Übersicht der Prävalenzraten für hochgradige Karotisstenosen je nach Risikogruppe und kalkulierter NNS, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern

| Risikogruppe | Prävalenz | NNS |
|-------------------------------|-----------|----------|
| Vaskuläre Risikofaktoren [17] | 1,3% | 1888 |
| Alter >65 [19, 27] | 1,6–4,0% | 1478–540 |
| Vaskuläre Erkrankung [8] | 2,8% | 791 |
| Indikation zum ACVB [6, 11] | 9–13% | 241–160 |
| pAVK [1, 2, 4] | 4–25% | 540–82 |

NNS: „numbers-needed-to-screen“.

durch die hemmende Wirkung der Statine auf die Plaqueprogression zu erklären [13]. Die Progression einer Karotisstenose ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Es ist weiter unklar, welche Stenosen bei welchen Patienten unter welchen Umgebungsbedingungen wie stark wachsen. Eine Plaqueprogression und der Effekt eines programmierten Rescreenings ist deshalb noch nicht in das Rechenmodell aufgenommen worden. Ebenso ist der prognostische Wert einer im Rahmen der Karotisuntersuchung feststellbaren Verbreiterung des Intima-Media-Komplexes im Hinblick auf das Risiko kardialer Ereignisse [28] noch nicht einbezogen worden.

► Eine Statintherapie senkt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Bei der Betrachtung der Kosten zeigt sich, dass ein Screeningprogramm ab einer Prävalenz von 11,1% kostengünstiger arbeiten würde. Diese Berechnungen basieren jedoch auf den Daten der GOÄ und entsprechen damit nur bedingt den tatsächlich anfallenden Kosten für eine Screeninguntersuchung. Auch gilt es zu bedenken, dass sich die Kosten für die Untersuchungen in verschiedenen Einrichtungen abhängig von der Ausstattung und vom Träger deutlich unterscheiden können. Auch dürfen die Daten über die kurz- und langfristigen Behandlungskosten eines Schlaganfalles nur als Anhaltswerte verstanden werden, da nicht bekannt ist, ob die Kosten und die Verteilung der Ausprägungsgrade der Schlaganfälle über das gesamte Prävalenzspektrum hinweg einen linearen Verlauf haben. Ebenso sind die indirekten Kosten, die durch Ausfall der Arbeitskraft entstehen, zu bedenken.

Fazit für die Praxis

Risikogruppen für eine Karotisstenose sind Patienten mit pAVK, KHK oder Patienten >65 Jahre insbesondere mit vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus etc.). Die Prävalenz der Karotisstenose in diesen Risikogruppen kann bis zu 25% betragen. Die Effizienz eines ultraschallbasierten Screeningprogramms zur Früherkennung von Stenosen der extrakraniellen A. carotis zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Prävalenz der Erkrankung im untersuchten Kollektiv. Ein derartiges Screeningprogramm unterstützt durch MRT und konventionelle Angiographie verhindert zusammen mit der dadurch veranlassten Therapie bereits ab einer Prävalenz von <1% mehr Schlaganfälle als ausgelöst werden, jedoch reduziert sich die NNS erst im höheren einstelligen Prozentbereich der Prävalenz auf organisatorisch und wirtschaftlich machbare Werte.

Unter der Annahme der aus Studien bekannten Prävalenzdaten können deshalb ein Screening der Allgemeinbevölkerung sowie ein Screening von Patienten, die lediglich kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne klinische Manifestation aufweisen, nicht empfohlen werden. Dagegen erscheint ein Screening von Patienten mit einer pAVK oder KHK sinnvoll, insbesondere wenn der/die Patient/in älter als 65 Jahre ist und für eine CEA infrage kommt. Wir empfehlen bei symptomfreien Karotisstenosen <50% eine Kontrolluntersuchung nach 1 Jahr. Bei Stenosen von 50–69% empfehlen wir zur Beurteilung der Dynamik der Erkrankung eine Kontrolluntersuchung nach 3–6 Monaten. Bei stabilem Befund und optimaler konservativer Therapie (Statin, ASS, Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils

und ggf. des Lebensstils) empfehlen wir jährliche Kontrollen. Wir empfehlen zur Optimierung der Beurteilbarkeit des Verlaufs eine digitale Speicherung von aussagekräftigen und beschrifteten Untersuchungsbildern und die Wiederholung der Untersuchung am gleichen Gerät durch den gleichen Untersucher.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. H.-H. Eckstein

Klinik für Gefäßchirurgie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
h.h.eckstein@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ahmed B, Al-Khaffaf H (2009) Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37(3):262–271
- Ahn SS, Baker JD, Walden K, Moore WS et al (1991) Which asymptomatic patients should undergo routine screening carotid duplex scan? *Am J Surg* 162(2):180–183; discussion 3–4
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al (2009) The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 338:b2376
- Cheng SW, Wu LL, Lau H et al (1999) Prevalence of significant carotid stenosis in Chinese patients with peripheral and coronary artery disease. *Austr N Z J Surg* 69(1):44–47
- Diener HC, Putzki N (Hrsg) (2008) Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS et al (2004) Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* 78(1):159–166; discussion 66
- Eckstein HH (2004) Surgical therapy of extracranial carotid stenosis. *Chirurg* 75(1):93–110
- Ellis MR, Franks PJ, Cuming R et al (1992) Prevalence, progression and natural history of asymptomatic carotid stenosis: is there a place for carotid endarterectomy? *Eur J Vasc Surg* 6(2):172–177
- European Stroke Organisation. ESO Guidelines for Management of Ischaemic Stroke Update 2009. http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Guidelines_update_Jan_2009.pdf (Stand 15.07.2009)
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273(18):1421–1428
- Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ (1990) The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 12(6):724–729; discussion 9–31
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH et al (1994) Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 44(6):1046–1050

13. Frisinghelli A, Mafri A (2007) Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a review. *Clin Drug Investig* 27(9):591–604
14. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al (2006) Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37(6):1583–1633
15. Gradinscak DJ, Young N, Jones Y et al (2004) Risk of outpatient angiography and interventional procedures: a prospective study. *AJR* 183:377–381
16. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363(9420):1491–1502
17. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H et al (1987) Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long-term prospective study. *Brain* 110(Pt 3):777–791
18. Hess R (2008) Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) / UV-GOÄ. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
19. Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H et al (2000) Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study. *J Intern Med* 247(6):679–688
20. Hobson RW 2nd, Mackey WC, Ascher E et al (2008) Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 48(2):480–486
21. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ et al (2003) A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg* 38(4):705–709
22. Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM (2005) Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 41(6):962–972
23. Kiechl S, Willeit J, Rungger G et al (1994) Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *Neuroepidemiology* 13(6):314–317
24. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37(5):1179–1183
25. Manktelow BN, Potter JF (2009) Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD002091
26. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG (2003) Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 34(5):1324–1332
27. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 23(12):1752–1760
28. O'Leary DH, Polak JF (2002) Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 90(10C):18L–21L
29. Qureshi AI, Janardhan V, Bennett SE et al (2001) Who should be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? Experience from the Western New York Stroke Screening Program. *J Neuroimaging* 11(2):105–111
30. Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH et al (2007) Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging* 17(1):19–47
31. Society for Vascular Surgery. SVS Statement on Vascular Screening. 2007; http://www.vascularweb.org/members_only/pdf/SVS_Position_Statement_on_Screening.pdf (Stand 05.07.2009)
32. U.S. Preventive Services Task Force (2007) Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 147(12):854–859
33. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ et al (2006) Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 367(9521):1503–1512
34. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M et al (2006) Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 10(30):iii–iv, ix–x, 1–182
35. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW et al (2009) Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke* 40(4):1105–1113
36. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T et al (2007) Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 147(12):860–870

Endothelin-1 und Stickstoffmonoxid verursachen das Höhenlungenödem

Das Höhenlungenödem ist die Form der Höhenkrankheit mit den meisten Todesopfern. Dabei nimmt das Risiko für die Entwicklung eines Höhenlungenödems mit zunehmender Aufstiegs geschwindigkeit und erreichter Höhe zu. Nimmt der Sauerstoffpartialdruck in großen Höhen ab, steigt der Gefäßwiderstand und damit der Blutdruck in der Lunge. Wird der Blutdruck zu hoch, tritt Flüssigkeit von den Gefäßen in das umliegende Gewebe über und erschwert so den Sauerstoffaustausch zwischen Lungenbläschen und Blut. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg haben nun für die gefäßaktiven Substanzen Endothelin-1 und Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle bei Lungenhochdruck und Höhenlungenödem nachgewiesen. Die gefäßaktiven Substanzen wurden in arteriellem und zentralvenösem Blut bestimmt. Während Endothelin-1 die Gefäße verengt und dadurch den Blutdruck erhöht, erweitert Stickstoffmonoxid die Gefäße und erniedrigt somit den Blutdruck. In der Höhe kehrte sich das Verhältnis der beiden Substanzen im Vergleich zu den Flachlandwerten um.

Für seine Forschungen wird Dr. Marc Moritz Berger im September 2009 als erster Wissenschaftler zum zweiten Mal den mit 10.000,- Euro dotierten Albrecht-Ludwig-Berblinger-Preis im Rahmen der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin erhalten.

Literatur: Berger MM, Dehnert C, Bailey DM et al (2009) Transpulmonary plasma ET-1 and nitrite differences in high-altitude pulmonary hypertension. *High Alt Med Biol* 10:17–24

Quelle: *Universitätsklinikum Heidelberg, www.klinikum.uni-heidelberg.de*