

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

- Arbeitsbereich Gefäßchirurgie -

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Einfluss der Zeit zwischen Ischämie und Operation auf die Komplikationsrate**

**bei Thrombendarteriektomie symptomatischer Stenosen der A. carotis**

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anja Rappe

aus Magdeburg

Magdeburg 2015

## Dokumentationsblatt

### Bibliografische Beschreibung:

Rappe, Anja:

Einfluss der Zeit zwischen Ischämie und Operation auf die Komplikationsrate bei Thrombendarteriektomie symptomatischer Stenosen der A. carotis - 2015.

- 39 Blatt, 17 Abbildungen, 6 Tabellen.

**Kurzreferat:** Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung der Komplikationsrate einer sehr frühen, d.h. innerhalb von 48 Stunden nach einer okulären oder zerebralen Ischämie durchgeführten Thrombendarteriektomie einer der Ischämie zugrunde liegenden Karotisstenose. Variablen, die mit diesem Operationsrisiko assoziiert sind und deren Modifizierung mit einer Senkung dieses Risikos einhergehen könnte, sollen identifiziert werden.

Die Notwendigkeit der frühen Thrombendarteriektomie (TEA) einer symptomatischen Karotisstenose zur Sicherstellung und/oder Maximierung deren prophylaktischen Nutzens ist belegt, eine Operation innerhalb von 14 Tagen nach der zerebralen Ischämie wird empfohlen. Noch kürzere Zeiträume (innerhalb von 48 h) würden das Risiko eines Rezidiv-Schlaganfalls nochmals erheblich reduzieren, könnten anhand neuer Untersuchungen aber mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sein.

In 17½ Jahren (01.01.1995 - 31.05.2012) wurden 459 konsekutive Patienten mit symptomatischer Karotisstenose (okuläre oder zerebrale TIA einschließlich Crescendo-TIA, Schlaganfall ohne fluktuierenden Schlaganfall) untersucht. Die Auswertung erfolgte für die Zeitintervalle von Symptomatik bis TEA (1) 0-2 Tage, (2) 3-14 Tage und (3) 15-180 Tage. Outcome war ein persistierender (> 7 Tage) ischämischer Schlaganfall oder der Tod jedweder Ätiologie innerhalb von 30 Tagen postoperativ. 44 (9,6%) Patienten wurden innerhalb von 2 Tagen operiert. 25 (7,4 %) Patienten erlitten perioperativ einen persistierenden Schlaganfall oder starben, davon 3 (6,8 %) bei TEA innerhalb von 0 – 2 Tagen, 10 (6,8 %) von 3 – 14 Tage und 12 (4,5 %) von 15 -180 Tage. Damit fand sich kein signifikanter Zusammenhang der Komplikationsrate mit dem Zeitintervall bis zur Operation. Von allen modifizierbaren Variablen war allein eine intensivierete (= duale) medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mit einer sehr frühen TEA assoziiert: 23 Patienten (52,3 %) bei einem Intervall bis zur Operation

von 0 – 2 Tagen, 40 (27,0 %) bei 3 – 14 Tagen, 44 (16,5 %) bei 15 – 180 Tagen ( $p < 0,001$ ).

Im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen konnten wir in unserem Kollektiv kein erhöhtes Operationsrisiko für eine sehr frühe sekundärpräventive TEA einer symptomatischen Karotisstenose zeigen. Eine Ursache dafür könnte die bei unseren Patienten auch bei sehr früher TEA bereits initiierte intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung sein, die zur Reduktion früh-perioperativ auftretender thrombembolischer Schlaganfälle führt.

## **Schlüsselwörter**

Arteria carotis interna - symptomatisch - Thrombendarteriektomie - Schlaganfall -  
Operationszeitpunkt - Thrombozytenaggregationshemmer

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Der ischämische Schlaganfall .....	1
1.2 Epidemiologie und Entwicklung der Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA) .....	3
1.3 Indikationsstellung zur Karotis-TEA .....	5
1.4 Stenosegrad der Karotisläsion .....	6
1.5 Klinische Stadien extrakranieller Karotisläsionen .....	9
1.6 Anästhesieverfahren für die Karotis-TEA.....	11
1.7 Thrombendarteriektomie als operative Rekonstruktionstechnik.....	11
1.8 TEA-Zeitpunkt symptomatischer Karotisstenosen .....	13
1.9 Sekundärprävention mittels sehr früher Karotis-Thrombendarteriektomie .....	15
1.10 Sehr frühe Karotis-Thrombendarteriektomie in der Schlaganfallbehandlung.....	16
1.11 Sehr frühe Karotis-Thrombendarteriektomie bei undifferenzierter Indexischämie .....	17
1.12 Zeit-unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Operationsrisiko .....	18
1.13 Fragestellung und Zielsetzung .....	19
2. Material und Methoden .....	20
2.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv .....	20
2.2 Zeitintervall zwischen Symptomatik und Operation .....	20
2.3 Symptomatische Stenose .....	21
2.4 Definition unerwünschter Outcome-Ereignisse .....	21
2.5 Präoperative Untersuchungen .....	21
2.6 Operationsverfahren und Anästhesie.....	22
2.7 Perioperative Komplikationen .....	24
2.8 Statistische Auswertung.....	25
3. Ergebnisse .....	26
3.1 Patientencharakteristika und Operationsdaten .....	26
3.2 Interaktion zwischen Zeitintervall bis TEA und Patientencharakteristika .....	29
3.3 Interaktion zwischen Zeitintervall bis TEA und perioperativem Management.....	32
3.4 Operatives Outcome und perioperative Komplikationen.....	34
4. Diskussion.....	35
5. Zusammenfassung.....	39
Tabellenverzeichnis .....	40
Abbildungsverzeichnis .....	41
Literaturverzeichnis .....	42

## Verzeichnis der Abkürzungen und Einheiten

A.	Arteria
ARR	Absolute Risikoreduktion
CAS	Carotid Artery Stenting
CEA	carotid endarterectomy (Karotis-Thrombendarteriektomie)
CT	Computertomografie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ECST	European Carotid Surgical Trial
IE	Internationale Einheiten
IQR	25 - 75 % interquartile Spanne
iv.	intravenös
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
Md	Median
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mn	Mean (Mittelwert)
MRT	Magnetresonanztomografie
N.	Nervus
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NNT	Number needed to treat
OR	Odds ratio
PTFE	Polytetraflourethylen
S <sub>D</sub>	Standardabweichung
SIE	Stroke in evolution
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
V.	Vena

# 1. Einleitung

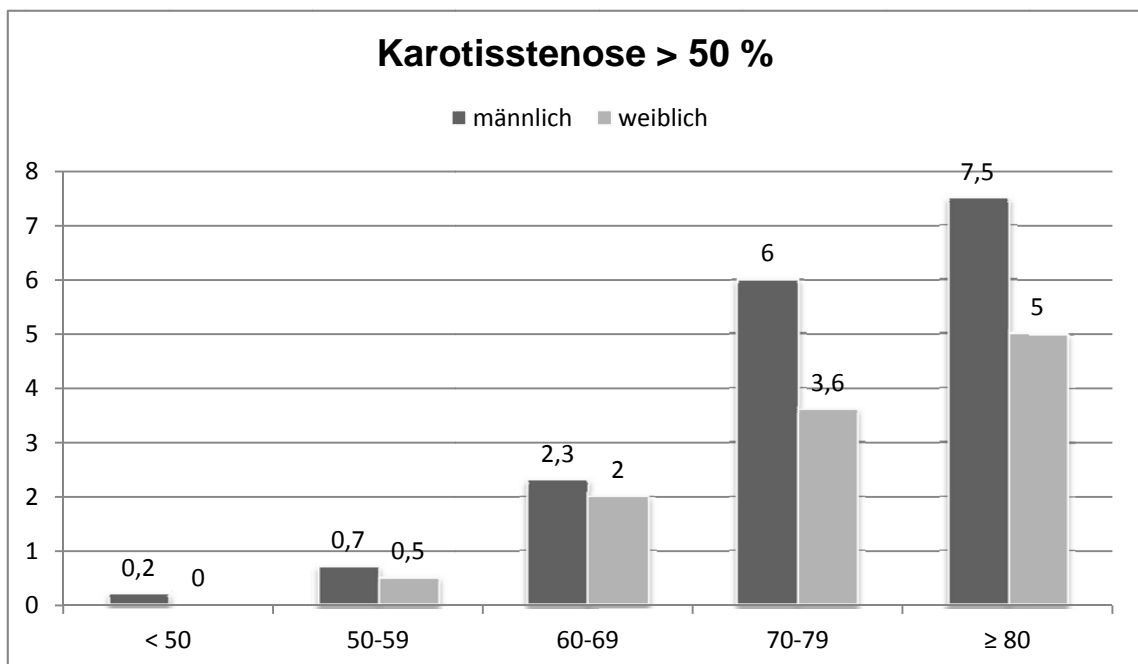
## 1.1 Der ischämische Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine plötzlich auftretende Durchblutungsstörung des Gehirns, bei der es zu schlagartigen Lähmungen sowie Störungen der Sinne, der Sprache und des Bewusstseins kommen kann. Unter dem Begriff „Schlaganfall“ werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die man als zerebrovaskuläre Erkrankungen bezeichnet. Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache, die führende Ursache dauernder Invalidität und, medizinökonomisch betrachtet, in westlichen Industrieländern die teuerste Krankheitsgruppe. In der weltweiten Todesstatistik steht der Schlaganfall an 2. Stelle hinter den Infektionskrankheiten, aber noch vor den Herz-Kreislauf-Krankheiten. Die häufigsten Schlaganfälle sind durch zerebrale Ischämien, d.h. Durchblutungsstörungen in umschriebenen Gefäßterritorien des Gehirns, verursacht. Sie liegen bei ca. 80 % der Patienten dem Schlaganfall zugrunde. Andere Ursachen können Hirnblutungen, Subarachnoidalblutungen und Sinusthrombosen (ca. 20 %) sein. Diese werden als hämorrhagische Schlaganfälle bezeichnet. Circa 20 % aller ischämischen Schlaganfälle werden durch makroangiopathische Stenosen oder Verschlüsse extrakranieller hirnversorgender Gefäße hervorgerufen. Am häufigsten betroffen ist der vordere Hirnkreislauf und das Stromgebiet der A. carotis interna. Andere Ursachen für eine Ischämie sind vielfältig, beispielhaft dafür können Embolien, Mikroangiopathien, arterielle Dissektionen, hämatologische Ursachen, Koagulopathien, Vaskulitiden oder Angiopathien stehen. Der häufigste Pathomechanismus einer Karotis-assoziierten zerebralen Ischämie ist die arterioarterielle Embolie bei der Plaquebestandteile oder Thromben mit dem Blutstrom abgeschwemmt werden.

In Deutschland erleiden ca. 150.000 bis 200.000 Einwohner pro Jahr einen Schlaganfall. Bezogen auf die Einwohnerzahl liegt die Inzidenz eines Schlaganfalls nach Daten des Erlanger Schlaganfallregisters bei 1,82/ 1000 Einwohner, wobei Männer mit 2,0/ 1000 Einwohner gegenüber Frauen mit 1,7/ 1000 Einwohner häufiger betroffen sind [39]. Somit sind ca. 30.000 Patienten von einem Karotis-assoziierten Schlaganfall betroffen. Die Sterblichkeit steigt mit der Zeit nach dem initialen Ereignis. So sterben innerhalb der ersten 4 Wochen 10-15 %, nach 3 Monaten 25 % und 40 % nach 12 Monaten. Die Überlebenden sind gleichmäßig in 3 Gruppen zu verteilen mit einer kompletten Rekonvaleszenz, einer verbliebenen leichten Behinderung oder andauernden Behinderung mit Pflegebedürftigkeit. Allgemeine Risikofaktoren wie

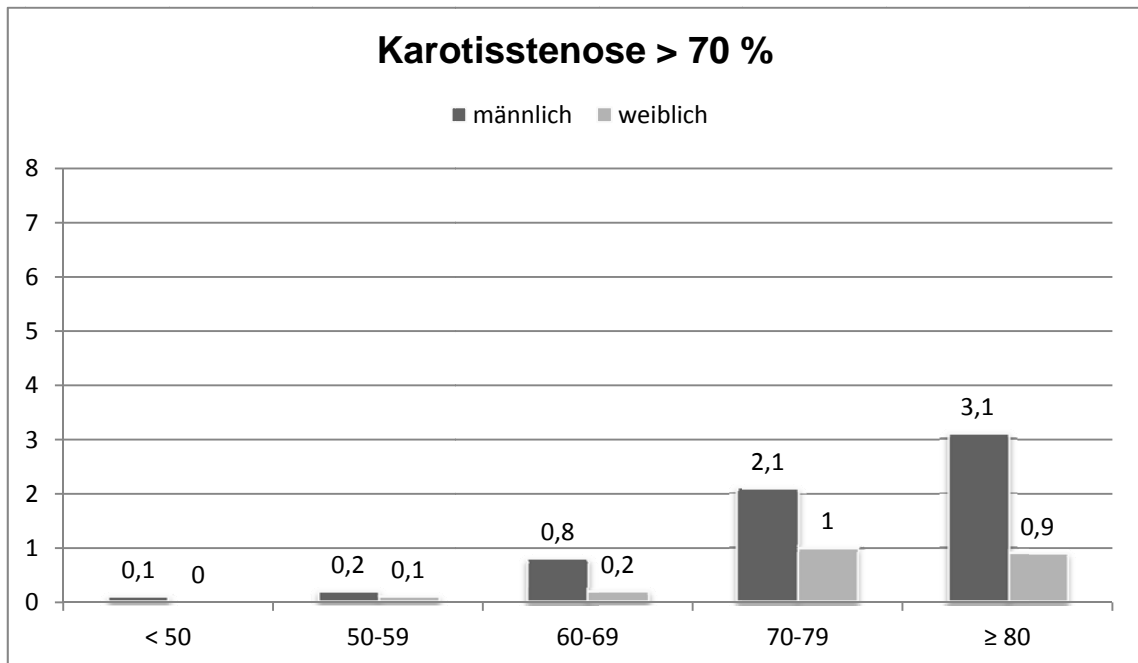
arterielle Hypertonie, Rauchen Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie sind bisweilen gut bekannt und modifizierbar. Das Alter, das Geschlecht und die genetische Disposition sind nicht modifizierbar. So ist es erklärbar, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenz für arteriosklerotische Plaqueablagerungen steigt. In einer niederländischen Untersuchung mit mehr als 20.000 Patienten ist diese Feststellung belegt worden (vgl. Abbildung 1 und 2) [18].

**Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer > 50 %igen extrakraniellen Karotisstenose**





**Abbildung 2: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer > 70 %igen extrakraniellen Karotisstenose**



## 1.2 Epidemiologie und Entwicklung der Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA)

Die erste Revaskularisation einer A. carotis interna wurde im Jahr 1954 durch Eastcott mittels einer Direktnaht durchgeführt und im Lancet publiziert [19]. Inzwischen ist die Thrombendarteriektomie ein anerkanntes Verfahren zur prophylaktischen Reduktion ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit mittel- bis hochgradigen Stenosen der A. carotis interna. Wesentlich dazu beigetragen haben große, prospektiv randomisierte Studien, die die Thrombendarteriektomie der A. carotis interna zu dem chirurgischen Eingriff mit der am besten belegten Evidenz haben werden lassen. So konnte der Nutzen der Operation gegenüber einem konservativen, ausschließlich eine medikamentöse Prophylaxe einsetzenden Vorgehen für symptomatische hochgradige Stenosen 1991 in nahezu zeitgleich publizierten Studien demonstriert [22,51] und 1998 auf mittel- bis hochgradige Stenosen ausgedehnt werden [8,57]. Demgegenüber konnte erst 1995 auch für asymptomatische Stenosen, d.h. für Stenosen, die bisher noch zu keiner Ischämie in ihrem zerebralen Versorgungsgebiet mit assoziierter neurologischer Symptomatik geführt hatten, ein prophylaktischer Nutzen nahegelegt [50] und 2004 bestätigt werden [33]. Auch bezüglich psychischer Eigenschaften, wie Stimmung, Wahrnehmung und Lebensqualität konnte eine Verbesserung bei

Patienten, die eine mindestens 50 %-ige symptomatische bzw. mindestens 70 %-ige asymptomatische Karotisstenose hatten, durch die Karotis-TEA erreicht werden [17].

Sekundäre Analysen der dabei häufig gepoolten Daten der ECST- und NASCET-Studie – oft in Verbindung mit einer kleineren weiteren Studie, VA Trial 309 [46] – gaben zusätzliche Aufschlüsse zum Nutzen der Operation unter bestimmten Rahmenbedingungen und für Patienten-Subgruppen [65,66]. So nimmt der prophylaktische Nutzen der Thrombendarteriektomie einer symptomatischen Karotisstenose ab (oder geht z.B. für Frauen vollkommen verloren), wenn die Operation mehr als 14 Tage nach der zerebralen Ischämie durchgeführt wird [65].

Die o.g. gepoolten Analysen umfassten 5893 Operationen, von denen 1183 (20,1 %) innerhalb von 2 Wochen nach dem ischämischen Ereignis durchgeführt wurden. Patienten, die innerhalb von 2 Wochen operiert wurden, hatten dabei kein signifikant höheres Operationsrisiko als Patienten, die erst nach 2 Wochen nach der zur TEA führenden okulären/zerebralen Ischämie operiert wurden (6,9 % vs. 7,4 %). Die absolute Risikoreduktion (ARR) im 5-Jahres-Zeitraum betrug für die frühe TEA 18,5 % gegenüber einer späten TEA 4,8 % und nahm auch innerhalb der nach 2 Wochen operierten Patienten mit längerem Zeitintervall kontinuierlich ab: ARR 9,8 % bei 2-4 Wochen, 5,5 % bei 4-12 Wochen, 0,8 % bei > 12 Wochen [8,57,65].

Dieses Ergebnis war umso bemerkenswerter, da seit den 1960er und 1970er Jahren über Jahrzehnte die allgemeine Empfehlung galt, dass die Operation nach dem initialen neurologischen Ereignis frühestens nach 6 Wochen durchgeführt werden sollte. Begründet wurde dies mit dem Risiko einer Hyperperfusion mit konsekutiv sekundärer intrazerebraler Blutung, schlechterem neurologischen Outcome und erhöhter Mortalität [10,63,71,80]. Auch wenn diese Empfehlung zum Teil auf damals nicht vorhandene präoperative CT-Aufnahmen zurückzuführen war, was die Wahrscheinlichkeit einer Operation in der Phase einer bereits existierenden sekundären Infarkthämorrhagie erhöhte, führte es doch zu einem Einschlusszeitraum von Patienten in die NASCET-Studie bis 4 Monate und in die ECST-Studie bis 6 Monate nach der ersten zerebralen Ischämie.

### 1.3 Indikationsstellung zur Karotis-TEA

Die Indikationsstellung für die Behandlung einer Karotisläsion begründet sich auf 5 verschiedene Aspekte:

1. Stenosegrad der Karotisläsion (Kapitel 1.4)
2. Klinische Stadien mit der neurologischen Symptomatik (Kapitel 1.5)
3. schwerwiegende internistische oder onkologische Nebenerkrankungen
4. Anatomische Variationen der A. carotis, lokale Besonderheiten
5. Plaquemorphologie

Für die Entscheidung zur TEA sind die unter 1. und 2. genannten Aspekte ausreichend zu evaluieren. Werden Aspekte von 3. bis 5. erfüllt, so ist die Indikation zur TEA zu prüfen und die Option einer Angioplastie mit Karotisstent (CAS) kritisch zu überlegen.

Die endovaskuläre Implantation eines Stentes für die symptomatische Karotis-Stenose ist in mehreren Studien untersucht und publiziert worden. Eine Gleichstellung der Angioplastie und der Operation mit einer Hazard Ratio von 1,03 für einen Schlaganfall mit Behinderung und 1,04 für einen persistierenden ipsilateralen Schlaganfall konnte in der CAVATAS-Studie belegt werden [21]. Zu einem anderen Ergebnis mit Nachteil der Angioplastie kam die EVA 3S-Studie [45]. Die Schlaganfall-/ Mortalitätsrate in der CAS-Gruppe war im Vergleich zur TEA mit 9,6 % vs. 3,9 % um das 2,5-fache erhöht und bei gleichzeitig gehäuft auftretenden lokalen Komplikationen nach CAS, sodass die Studie auch frühzeitig abgebrochen wurde. Den Beweis für die Überlegenheit der Angioplastie gegenüber der TEA zu erbringen, war die Intention der SPACE-Studie. Als Ergebnis zeigte sie stattdessen bessere Ergebnisse für die TEA und eine Unterlegenheit der Angioplastie [62]. Bezüglich der zeitlichen Anwendung beider Verfahren in Hinblick auf das neurologische Indexereignis wird die Unterlegenheit der CAS innerhalb der ersten 7 Tage besonders deutlich. Patienten, die innerhalb von 7 Tagen einer Operation zugeführt werden, haben eine Schlaganfall-/ Mortalitätsrate von 2,8 %, wohingegen Patienten, die innerhalb dieser Zeit eine Angioplastie erhalten, eine erhöhte Rate von 9,4 % haben. Die Odds ratio von 3,79 ist deutlich gegen CAS und fällt auch für gleiches Prozedere bei einem Zeitintervall von mehr als 14 Tagen zwischen Indexereignis und Therapie bei 1,82 negativ für CAS aus [58]. Auch das Alter des Patienten beeinflusst die Risikorate beider Verfahren. Entgegen der allgemeinen Annahme haben Patienten mit einem Lebensalter über 80 Jahren ein höheres Risiko für periprozedurale Komplikationen, inklusive neurologischer Ereignisse und Tod, wenn sie eine Angioplastie erhalten [35,72]. Bei gleicher Altersgruppe konnte für die TEA

dieses erhöhte Risiko vergleichend zu den Patienten unter 80 Jahren nicht gesehen werden [6,60].

Für die Angioplastie spricht ein geringeres Trauma der Hirnnerven, welches bei der konventionellen TEA bis zu 27,5 % betragen kann [41]. In anderen großen Studien schwankt die Rate an Hirnnervenläsionen zwischen 4,9 bis 9 % bei der TEA vs. 0 bis 1,1 % bei der CAS [21,45,69].

Zusammengefasst mit dem Evidenzlevel A ist die TEA bei symptomatischen Patienten die zu empfehlende Behandlungsform. Die CAS bleibt weiterhin nur eine Option bei symptomatischen Hochrisiko-Patienten, die einer TEA nicht zugeführt werden können (Evidenzlevel C) [40]. In folgenden Situationen kann die CAS gegenüber der TEA Vorteile bringen, wenn sie in einem Zentrum unter Einhaltung der Qualitätskriterien durchgeführt wird [68]:

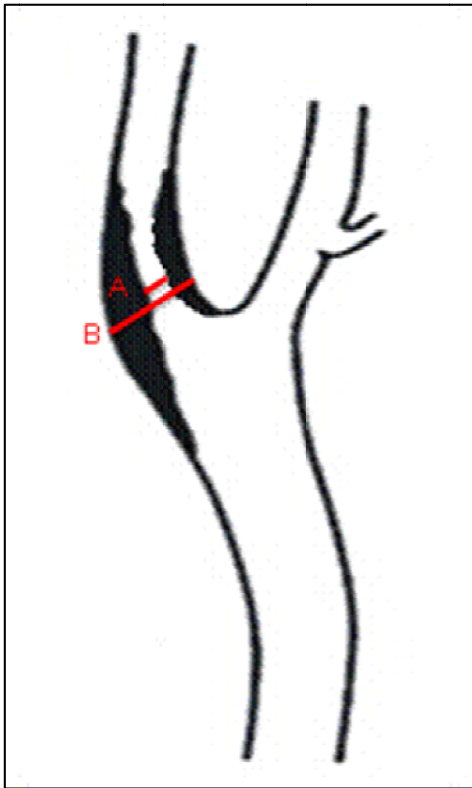
- Restenosen nach TEA
- radiogene Stenosen
- hochzervikale Stenosen
- Tandemstenosen mit höhergradiger intrakranieller oder intrathorakaler Stenose
- kontralaterale Parese des N. laryngeus recurrens

#### **1.4 Stenosegrad der Karotisläsion**

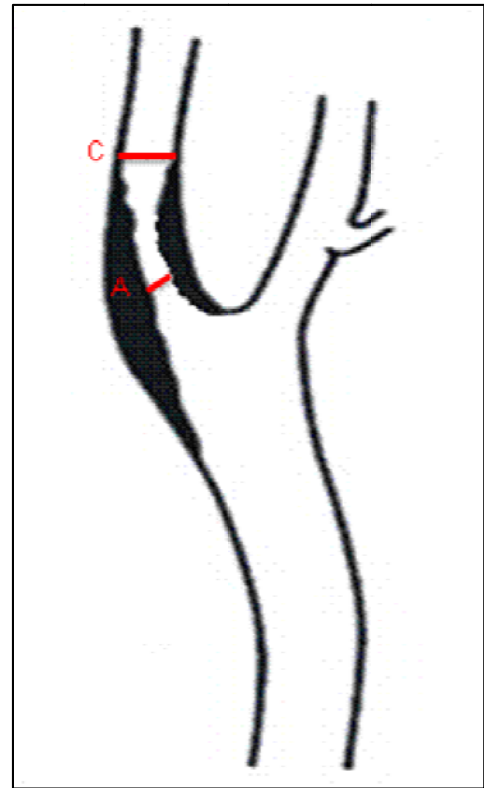
Der Stenosegrad einer extrakraniellen Karotisläsion ist ein Hauptparameter zur Festlegung der Einleitung einer invasiven oder nicht-invasiven Therapie [3]. Seit der Veröffentlichung der großen Studien ECST [22] und NASCET [51] liegt das Interesse in der Methode, wie der Stenosegrad gemessen werden soll. Als Referenzverfahren dient die Angiografie. Dabei wird die maximale Lumenreduktion im Bereich der Stenose gemessen und in ein Verhältnis zu einem Referenzgefäß gesetzt. Bei ECST ist die Referenz der ursprüngliche Gefäßdurchmesser im Bereich der Stenose, wohingegen bei NASCET die Referenz der Durchmesser der distalen A. carotis interna ohne Stenosen ist (siehe Abbildung 3 und 4). Wenn dieser distale Durchmesser fehlt, wird gleich von einer 95 %-Stenose gesprochen [27]. Mit den ermittelten Prozentzahlen kann der Stenosegrad quantifiziert in 3 Gruppen unterteilt werden. Stenosen können leicht- (0 - 29 %), mittel- (30 - 69 %) oder hochgradig (70 - 99 %) sein. Eine 100 %-Stenose entspricht per Definition einem Verschluss des Gefäßes.

## Abbildung 3 und 4: Stenosegradmessung in der Angiografie

1: nach ECST



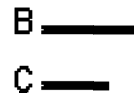
2: nach NASCET



Legende: A ... Gefäßdurchmesser der A. carotis interna mit maximaler Stenose  
B ... gesamter Gefäßdurchmesser der A. carotis interna  
C ... Gefäßdurchmesser der distalen A. carotis interna ohne Stenoseareal

Diese zwei Messmethoden mit unterschiedlichen Referenzgefäßen bedingen eine Varianz des qualitativen und quantitativen Stenosegrades um den Faktor 1,68 [67], da die Durchmesser einer A. carotis communis im Bulbusbereich und einer distalen A. carotis interna anatomisch bereits unterschiedlich angelegt sind (vgl. Abbildung 5). Anhand von 1001 Angiografiebildern haben Rothwell et al. [67] beide Verfahren verglichen. Als Folge entstehen bei zwei Messverfahren am gleichen Angiografiebild qualitativ zwei verschiedene Stenosegrad-Prozente. Mit der anschließenden Zuordnung in die quantitativen Stenosegrade kann nur eine Übereinstimmung in 49 % aller Untersuchungen gezeigt werden. Das bedeutet, dass je nach Messverfahren 51 % aller Patienten nicht gleich klassifiziert und einer unterschiedlichen Therapie zugeführt werden.

**Abbildung 5: Maßstabgerechter Vergleich zwischen dem Referenz-Nenner nach ECST (B) und NASCET (C)**



Als Lösung und zur besseren Vergleichbarkeit kann eine Umrechnung in das jeweils andere Verfahren erfolgen:

$$ECST (\%) = (0,6 \times NASCET \%) + 40 \%$$

$$NASCET (\%) = \frac{(ECST - 40) \%}{0,6}$$

Nach jeweiliger Umrechnung der zuvor gemessenen 1001 Angiografiebilder war eine Übereinstimmung von nunmehr 83 % erreicht. Eine Diskrepanz von 17 % blieb aber bestehen.

Welche Berechnung die am besten zu praktizierende ist und den Stenosegrad am genauesten erfasst, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Grundsätzlich unterschätzen ECST- und NASCET-Messungen in der Angiografie den wahren Stenosegrad [2], der durch das Duplexverfahren genauer abgebildet wird und dabei einfach, kostengünstig und sicher zu ermitteln ist [37]. Ein Problem bei NASCET ist das Finden des ersten distal der Stenose gelegenen nicht-erkrankten Durchmessers für die Berechnung. Außerdem ist der Abgangsbereich der A. carotis interna mit der Stenose per Anatomie weiter als distale Anteile. Bei offensichtlich bestehenden noch leichtgradigen Stenosen und nach distal schmalere Gefäßlumen wird nach Berechnung der NASCET-Formel der Stenosegrad mit einer negativen Zahl belegt. Negative Stenosen sind praktisch nicht existent [2]. ECST dagegen spiegelt besser den Stenosegrad wieder bei Referenz zum originalen Gefäßlumen [36].

In der Duplexsonografie ist dieses Messverfahren entsprechend den Kriterien der DEGUM bereits seit 1986 angewandt, da im Ultraschall die Gefäßwand und die Stenose gut abgegrenzt werden können, welches die Berechnung nach ECST erlaubt [79]. Einschränkend dazu bleibt die Vergleichbarkeit. Während ECST sich im Ultraschall durchgesetzt hat, bleibt international die Referenzmessung bei der Angiografie, CT oder MRT im Verfahren nach NASCET erhalten. Die oben bereits benannten Fehlerbildungen bleiben also bestehen. Im Konsens dazu beschloss die interdisziplinäre S3-Leitlinienkonferenz „Karotisstenose“ die Vereinheitlichung durch

Übernahme der Graduierungssymptomatik nach der amerikanischen NASCET-Methode [4,5]. Zu beachten ist aber ein physikalischer Aspekt. Die Minderung des Gefäßquerschnitts (Planimetrie) darf nicht mit der Minderung des Durchmessers verwechselt werden [5].

Die Änderung der DEGUM-Kriterien an die NASCET-Definition ist um einen multiparametrischen Ansatz erweitert worden. Dieser umfasst je 5 Haupt- und 5 Zusatzkriterien [31,77] (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Stenosegraduierung im Ultraschall der A. carotis interna nach DEGUM [31,77]**

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)	10	20-40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition (%))	45	50-60	70	75	80	90	95	Verschluss
1.B-Bild	+++	+						
2.Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
Hauptkriterien	3.Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s)		200	250	300	350-400	100-500	
	4.Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)				>50	<50	<30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++
	6.Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++
Zusatzkriterien	7.Strömungsstörungen poststenotisch		+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s)				bis 100	bis 100	über 100	über 100
	9.Konfetti-Zeichen					(+)	++	++
	10. Stenoseindex ACI/ACC				≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4

### 1.5 Klinische Stadien extrakranieller Karotisläsionen

Zur Entscheidungsfindung der individuellen Therapieempfehlung zählt neben dem Stenosegrad der Karotisläsion auch die klinische Symptomatik. Derzeit erfolgt diese Einteilung modifiziert nach Jörg Vollmar in 4 Stadien mit Untergruppen, I - asymptomatisch, II - IV - symptomatisch [20] (Tabelle 2):

- I. Patienten mit höhergradiger Karotisstenose und klinisch fehlender Symptomatik oder einer >6 Monate zurückliegenden Symptomatik
- II. Patienten mit stattgehabter innerhalb von 24 Stunden reversibler okulärer oder zerebraler Ischämie

- III. Patienten mit neurologisch instabiler Klinik bei ursächlicher Karotisläsion und Zunahme der reversiblen Ischämien oder progredienter Klinik
- IV. Patienten mit stattgehabten Karotis-bedingtem Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten und verschiedenem neurologischen Defizit entsprechend der Rankin-Skala

**Tabelle 2: Klinische Klassifikation extrakranieller Karotisstenosen [20]**

Stadium	Klinik/Symptomatik
Stadium I	Asymptomatische Karotisstenose
IA	Asymptomatische Karotisstenose ohne hochgradige kontralaterale Karotisstenose oder kontralateralem Verschluss
IB	Asymptomatische Karotisstenose mit hochgradiger kontralateraler Karotisstenose oder kontralateralem Verschluss
Stadium II	Symptomatische Karotisstenose: ipsilaterales Defizit innerhalb der letzten 6 Monate
IIA	Amaurosis fugax
IIB	Reversible Hemisphären-Symptomatik innerhalb von 24 h (TIA)
Stadium III	Indikation zur Notfall-Karotis-TEA (bei erhaltener Bewusstseinslage)
IIIA	Crescendo-TIA
IIIB	Progredienter/akuter Schlaganfall
Stadium IV	Symptomatische Karotisstenose: ipsilateraler Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate
Rankin 0	Schlaganfall mit vollständig reversiblen neurologischen Defizit (Dauer länger als 24 h)
Rankin 1	Schlaganfall mit funktionell irrelevantem Defizit
Rankin 2	Leichter Schlaganfall mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
Rankin 3	Mittelschwerer Schlaganfall mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
Rankin 4	Schwerer Schlaganfall, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
Rankin 5	Invalidisierender Schlaganfall, bettlägeriger bzw. rollstuhlpflichtiger Patient (Ausnahmeindikation)



## **1.6 Anästhesieverfahren für die Karotis-TEA**

Die Wahl des Anästhesieverfahrens für die Karotis-TEA unterliegt verschiedenen Faktoren. Der Regionalanästhesie wird gegenüber der Allgemeinanästhesie ein größerer Nutzen und weniger Risiko zugesprochen. Diese Hypothese obliegt der Annahme, dass weniger kardiovaskuläre Ereignisse auftreten, weniger Shunt Röhrchen angewendet werden und eine erhaltene zerebrovaskuläre Autoregulation besteht [47]. In mehreren Studien konnte bei der Regionalanästhesie eine Reduktion im Outcome Tod, Schlaganfall/ Tod, Myokardinfarkt oder pulmonalen Komplikationen nachgewiesen werden [54,70].

In der GALA, der bislang größten, Allgemeinanästhesie mit Regionalanästhesie vergleichenden, randomisierten Studie mit 3526 Patienten, konnte diese Beobachtung bei der Regionalanästhesie für den perioperativen Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod nur bedingt gesehen werden (OR = 0,88) [29]. Auch für die postoperative Lebensqualität, Operationszeit, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus war kein Unterschied beider Verfahren nachweisbar, Alleinig Patienten mit einer kontralateralen Karotisstenose profitierten eher von der Regionalanästhesie; aber auch diese Gruppe zeigte keine Signifikanz. Die Erklärung für das Versagen des Nutzens der Regionalanästhesie ist vielfältig. Als Argumente werden Angst, Schmerzen, unbequemer OP-Tisch oder Klaustrophobie seitens des Patienten auf der einen Seite und auf der anderen Seite Hämatom mit Nervenschäden durch die Punktion und notfallmäßige Konversion zur Allgemeinanästhesie genannt.

Als Ergebnis sind sowohl die Allgemein- als auch die Regionalanästhesie zwei gleichwertige Verfahren, die für die Karotis-TEA angewendet werden können.

## **1.7 Thrombendarteriektomie als operative Rekonstruktionstechnik**

Das Prinzip der Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA) liegt in der lokalen Desobliteration (= Ausschälung) von stenosierenden arteriosklerotischen Plaques in der A. carotis. Dabei werden 2 verschiedene Varianten als Standardverfahren angewendet:

(A) Konventionelle TEA ohne/ mit Patchplastik (Abbildung 6 und 7) und

(B) Eversions-TEA (Abbildung 8)

Bei der konventionellen Karotis-TEA wird eine leicht bogenförmige Längsarteriotomie von der A. carotis communis in die A. carotis interna bis zum Ende der stenosierenden Läsion durchgeführt. Die TEA erfolgt vorsichtig mit einem Gefäßspatel zwischen der

Tunica media bzw. adventitia ohne Verletzung der verbleibenden restlichen Wand. Die verbleibenden Stufen werden distal durch Einzelknopfnähte fixiert, sodass eine Inversion durch den Blutstrom mit folgender Okklusion vermieden wird. Der Verschluss des Gefäßes wird je nach Durchmesser (min. 5 mm) mittels Direktnaht [43] oder durch Rekonstruktion mittels Patchplastik realisiert. Als Patchmaterialien dienen primär Venen, meist entnommen von der V. saphena magna. Mit der Entwicklung von Kunststoffmaterialien erweiterte sich die Auswahl um Polyester-Patches (Dacron) oder PTFE-Patches. Im letzten Jahrzehnt kamen xenogene Perikardpatche hinzu. Diese werden aus dem Perikard von Rindern, Schweinen oder Pferden inert aufgearbeitet und haben eine geringe Inzidenz von unerwünschten Ereignissen perioperativ oder im mittleren Kontroll-Follow-up [32]. Dem bovinen Perikard wird im Verlauf der Vorzug gegeben [48]. Je nach Material stehen unterschiedliche Größen zur Verfügung, die individuell angepasst werden können. Bei der Größenauswahl ist nicht die Weite entscheidend, sondern als Ergebnis ein harmonischer Fluss ohne Scherkräfte oder Turbulenzen. Anhand von computervisualisierten Flussmodellen erfüllt ein 5 mm breiter Patch diese Kriterien am besten [34].

Als Goldstandard gilt weiterhin die Durchführung einer Patchplastik vs. einer Direktnaht bei signifikant niedrigerer Rate an perioperativen Schlaganfällen/Tod und perioperativen Karotisverschlüssen gegenüber der Direktnaht [11,56,64]. In einer prospektiv randomisierten Studie ist vergleichend für die Patchmaterialien Vene, entnommen von der V. saphena magna oder der V. jugularis, und PTFE eine niedrigere kombinierte Schlaganfall-/ Mortalitätsrate als für die Direktnaht (1,5 % vs. 5,2 %) gezeigt worden [1]. Als entscheidende Frage gilt noch die Wahl des richtigen Patches zu treffen. In einem Vergleich zwischen Vene und Dacron-Patch konnte weder bezüglich des perioperativen Risikos, noch der Re-Stenoserate innerhalb von 3 Jahren eine Überlegenheit eines der beiden Materialien gezeigt werden [61]. Auch die Thrombogenitätshäufigkeit war signifikant nicht erhöht [49]. Entscheidet sich ein Operateur für einen Venenpatch, so ist eher eine proximale V. saphena magna einer distalen vorzuziehen, da die distalen Anteil um den Knöchel, die als Patch eingesetzt werden, häufiger Rupturzeichen zeigen [52].

Bei der Eversions-TEA wird die A. carotis interna im Abgangsbereich aus der A. carotis communis abgesetzt und um den Plaque-Zylinder nach außen gestülpt. Der nun freiliegende Plaque-Zylinder wird entfernt und die distale Stufe in der A. carotis interna geglättet. Mittels Direktnaht erfolgt die Reinsertion in den zuvor durchtrennten Abgangsbereich. Eine Angiografiekontrolle ist obligat, um noch verbliebene Reststenosen oder Dissektionen auszuschließen.

Vorteilhaft ist diese Methode, da die Anwendung von Patchmaterialien nicht erforderlich ist und bei gleichzeitig vorliegendem Coiling oder Kinking der distalen A. carotis interna diese begradigt wird. Nachteilig wäre hier eine eventuelle Anwendung eines Shuntröhrchens, weil dieses erst nach TEA und sicherer Darstellung der distalen Intimastufe einzuführen ist und die Gefahr einer verlängerten Dissektion mit Einrollung und Verschluss des gesamten Gefäßlumens besteht.

Beide Standardverfahren sind zueinander gleichberechtigt. Tendenziell, aber ohne Signifikanz, zeigten Cao et al. 2001 [14] in einem Review ein niedrigeres Risiko für einen arteriellen Verschluss oder einer Re-Stenoserate bei der Eversion. Entscheidend für den Erfolg der TEA sind die Erfahrung und das Können des Operateurs, der beide Verfahren gleichermaßen anwenden darf.

#### **Abbildung 6 bis 8: Verschiedene Ergebnisse nach TEA**

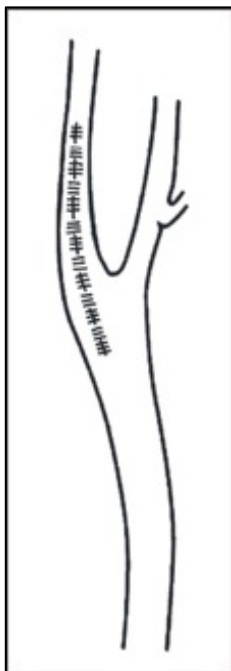


Abb.6: TEA mit  
Direktnaht

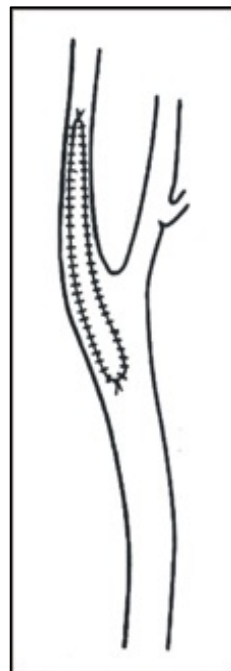


Abb.7: TEA mit  
Patchplastik

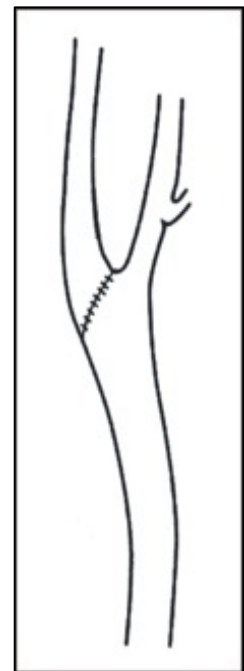


Abb.8: TEA mit  
Eversion

### **1.8 TEA-Zeitpunkt symptomatischer Karotisstenosen**

Die Ursache für den größten Nutzen der prophylaktischen Operation für Patienten nach einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem leichten Schlaganfall infolge einer hochgradigen Stenose der A. carotis innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem zerebrovaskulären Ereignis ist dabei praktisch ausschließlich auf das nach einem ersten ischämischen Ereignis rasch abnehmende Risiko eines Rezidiv-Schlaganfalls

zurückzuführen, da das Operationsrisiko innerhalb dieses Zeitraums keinen Unterschied zeigte [65].

Eine Thrombendarteriektomie innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem initialen ischämischen Ereignis kann dabei die Hälfte - absolut 15 % - aller innerhalb von 5 Jahren auftretenden Rezidiv-Schlaganfälle von etwa 30 % verhindern, weshalb dieser Zeitraum bis zur Operation zwischenzeitlich allgemein empfohlen wird [13,23]. Darüber hinaus zeigten Beobachtungsstudien aber auch, dass nahezu dreiviertel dieser frühen Rezidiv-Schlaganfälle (absolut 11 %) bereits in den ersten 48 Stunden nach dem Indexereignis stattfinden [24,42]. Dies legt konsequenterweise nahe, dass eine in der sehr frühen postischämischen Phase - d.h. innerhalb von 48 Stunden - durchgeführte Thrombendarteriektomie nochmals einen Vorteil gegenüber einer Operation innerhalb von 14 Tagen haben sollte. Allerdings setzt eine derartige 48 Stunden-Empfehlung zur Operation - wie sie vom UK Department of Health in seinen Leitlinien 2007 bereits getätigt worden ist [15] - voraus, dass das Eingriffsrisiko für die sehr früh, d.h. innerhalb von 48 Stunden, durchgeführte Thrombendarteriektomie vergleichbar demjenigen eines Eingriffs innerhalb von 2 Wochen ist.

Bisher existieren aber nur wenige Untersuchungen und geringe Fallzahlen zum Operationsrisiko sehr früher sekundärprophylaktischer Karotis-Thrombendarteriektomien. Diese entstammen größtenteils randomisierten Studien[22,51], bei denen die meisten Patienten allerdings mit einem deutlich größeren Zeitintervall nach der zerebralen Ischämie operiert wurden.

Weitere Daten dazu liefern die Publikationen von Single-Center-Beobachtungen, die allerdings nur begrenzt mit o.g. Ergebnissen zusammengefasst werden können. Allen randomisierten Studien liegt als Operationsziel praktisch immer die Sekundärprävention nach einer erlittenen, „abgeschlossenen“ zerebralen Ischämie zugrunde. Dagegen ist der Grund einer sehr frühen Operation in einem einzelnen Zentrum nicht selten eine sich noch in Entwicklung befindende bzw. fluktuierende zerebrale Ischämie, womit der Operation hier eine (zusätzliche) therapeutische Komponente zukommt. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang häufig von „stroke in evolution“, „progressive stroke“ oder „fluktuierendes neurologisches Defizit“ gesprochen. Für diese Operationssituation sind aber die Outcome-Daten nichtoperierter Patienten aus den randomisierten Sekundärpräventionsstudien als Referenz ungeeignet, da sie nicht das Spontanverlaufsrisiko eines sich in Entwicklung befindenden Schlaganfalls widerspiegeln. Gleichfalls erscheint es unwahrscheinlich, dass die Komplikationsrate einer Thrombendarteriektomie bei einer zerebralen

Ischämie ähnlich niedrig ist wie nach einer zerebralen Ischämie. Konsequenterweise verbietet sich damit eine Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer sehr frühen „therapeutischen“ Thrombendarteriektomie anhand der Ergebnisse vorliegender Sekundärpräventionsstudien.

### **1.9 Sekundärprävention mittels sehr früher Karotis-Thrombendarteriektomie**

Barbetta et al. [7] präsentieren in einer retrospektiven Beobachtungsstudie 90 von 193 symptomatischen Patienten mit einem akuten neurologischen Defizit, von denen 45 dringlich, d.h., innerhalb von etwa 48 Stunden nach Eintritt des Defizits operiert wurden. 41 (91,1 %) dieser 45 Patienten wurden ausschließlich unter sekundärpräventivem Gesichtspunkt nach einer transitorischen ischämischen Attacke (16 Patienten) oder einem leichten bis mittelschweren ischämischen Schlaganfall (25 Patienten) operiert. Einer dieser 41 Patienten (2,2 %) erlitt einen (nicht letalen) Schlaganfall. Die Komplikationsrate für einen perioperativen Schlaganfall oder Tod betrug 2,2 % (1 von 41 Patienten). Die Komplikationsraten für die sehr früh sekundärpräventiv operierten Patienten waren damit sowohl vergleichbar denen der 103 elektiv operierten Patienten dieser Beobachtungsstudie (4 Schlaganfälle, 3,9 %; ein letaler Schlaganfall, 1,0 %; 4 Schlaganfälle und/oder Todesfälle, 3,9 %), als auch den Komplikationsraten der großen Sekundärpräventionsstudien (NASCET-Studie für Schlaganfall und/oder Tod 5,8 %, ECST-Studie für Schlaganfall und/oder Tod 3,7 %)

Unter dem Aspekt der Sekundärprävention untersuchte die Arbeitsgruppe um Rantner et al. [59] in einer retrospektiven Beobachtungsstudie 761 Patienten, von denen 206 (27,1 %) innerhalb der ersten 2 Tage operiert wurden. Das Kollektiv umfasste 152 Patienten (73,8 %) mit einer TIA und 54 Patienten (26,2 %) mit einem Schlaganfall. Acht dieser 206 Patienten (3,9 %) erlitten einen Schlaganfall innerhalb des 30-Tage-Follow-up. 1 Patient (0,5 %) starb an einem akutem Myokardinfarkt. Die Komplikationsrate für Schlaganfall und/oder Tod betrug hier 4,4 % (9 von 206 Patienten).

Ferrero et al. publizierten im Jahr 2014 eine Schlaganfallsrate von 1,8 % (1 von 110 Patienten) im Rahmen der sekundärpräventiven Operation [26]. Ein Vergleich mit einer vorherig publizierten Studie im Jahr 2010 ist nicht möglich [25]. (vgl. 1.11)

Eine serbische Arbeitsgruppe, die 46 Patienten mit einer TIA innerhalb von 2 Tagen operierte, hatte während des 30-Tage-Follow-up postoperativ weder einen Schlaganfall noch einen Todesfall beobachtet [28].

### **1.10 Sehr frühe Karotis-Thrombendarteriektomie in der Schlaganfallbehandlung**

Eine sehr frühe Thrombendarteriektomie einer symptomatischen Karotisstenose kann, wenn es sich um einen noch in der Entwicklung befindlichen Schlaganfall handelt (Synonyme „stroke in evolution“, „progressive stroke“), auch einen Einfluss auf dieses Indexereignis haben. So ist ein derartiger therapeutischer Effekt z.B. durch die sehr frühzeitige Beseitigung einer hämodynamischen Minderperfusion infolge einer Karotisstenose vorstellbar. Barbeta et al. [7] operierten 11 Patienten mit einem von den Autoren als „stroke in evolution“ klassifizierten akuten ischämischen Ereignis innerhalb von 48 Stunden. In dieser Gruppe erlitten 3 (27,3 %) einen perioperativen Schlaganfall, 2 davon letal verlaufend (18,2 %). Die kombinierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate betrug 27,3 %.

Ebenfalls als „stroke in evolution“ untersuchte die italienische Arbeitsgruppe um Capoccia [16] prospektiv 26 Patienten. 1 Patient erlitt postoperativ einen Schlaganfall mit tödlichem Ausgang durch hämorrhagische Transformation des Infarkts. Die kombinierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate war somit 3,8 %.

Die italienische Arbeitsgruppe um Ferrero et al. [26] operierte in 10 Jahren 66 Patienten mit „stroke in evolution“, dabei erlitten 7,6 % (5 von 66 Patienten) einen perioperativen Schlaganfall.

Brandl et al. [12] beschreiben in ihrem Kollektiv von 16 Patienten mit einem „stroke in evolution“, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Indexereignisses der Operation zugeführt wurden, eine Verschlechterung bzw. einen Rezidiv-Schlaganfall bei 2 von 16 Patienten (12,5 %). Kein Patient ist verstorben.

In einem Kollektiv von 12 Patienten benennt Gajin et al. [28] den sich entwickelnden Schlaganfall als „stroke in progression“, der innerhalb von 48 Stunden, im Mittel nach 6 Stunden, der TEA zugeführt wird. In dieser Gruppe ist kein Patient verstorben, 3 Patienten (25 %) hatten computertomografisch ein positives Zeichen für eine Ischämie, jedoch ohne klinische Zeichen eines Schlaganfalls. Die Definition eines postoperativen Schlaganfalls kann hier deshalb nicht angewendet werden. Die Schlaganfall-/Mortalitätsrate lag damit in diesem Kollektiv bei 0 %.

### **1.11 Sehr frühe Karotis-Thrombendarteriektomie bei undifferenzierter Indexischämie**

Nicht alle Publikationen differenzieren die zur sehr frühen Thrombendarteriektomie führende Indexischämie derart, dass eine getrennte Betrachtung von ausschließlich sekundärpräventiven Operationen und solchen mit potentiell therapeutischer Komponente möglich ist. Diese sollen im Folgenden vergleichbar den Darstellungen der Kapitel 1.9 und 1.10 vorgestellt werden.

Im Jahr 2010 publizierten Ferrero et al. eine Untersuchung an 70 symptomatischen Patienten mit einer Thrombendarteriektomie innerhalb von 48 Stunden mit sekundärpräventivem Ansatz. Die Schlaganfallrate betrug 4,2 % (3 von 70 Patienten), kein Patient ist verstorben [25]. Das Patientenkollektiv ist durch eine weitere Publikation auf 176 Patienten im Jahr 2014 erhöht worden. Hier wird jetzt eine Unterscheidung in sekundärpräventive Eingriffe und Eingriffe mit therapeutischer Intention vorgenommen. Von den insgesamt 110 sekundärpräventiv operierten Patienten erlitt 1 Patient (1,8 %) einen Schlaganfall. Eine Zusammenfassung beider Publikationen ist damit nicht möglich [26].

Im Rahmen einer großen prospektiven schwedischen Registerstudie wurden 2596 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose erfasst. Davon sind 148 Patienten (5,7 %) innerhalb von 2 Tagen operiert worden. Die 38 Patienten mit einem Schlaganfall - 110 Patienten hatten eine TIA als Operationsindikation - wurden in Bezug auf die Zielsetzung der Operation (ausschließlich sekundärpräventiv vs. potentiell auch therapeutisch) nicht weiter differenziert. Die Komplikation eines Schlaganfalls trat bei 16 von 148 Patienten (10,8 %) auf, 3 Patienten (2,0 %) sind verstorben. Die Komplikationsrate für einen Schlaganfall und/oder Tod war mit 11,5 % (17 von 148 Patienten) gegenüber später operierten Patienten erhöht. [73]

In einer retrospektiven Kohortenstudie über 10 Jahre wurden 3847 Patienten (16,2 % des gesamten Kollektivs) aus der Datenbank des Nationwide Inpatient Sample (NIS) in den USA mit einer symptomatischen Karotisstenose der Operation innerhalb von 2 Tagen zugeführt. Die Unterscheidung zwischen einer TIA, einem klinisch stabilen Schlaganfall oder einem „stroke in evolution“ ist in dieser Publikation nicht hinterlegt, lediglich die Aussage, ob eine Karotisstenose oder ein Karotisverschluss mit/ohne Infarkt besteht, wird getroffen. 84 Patienten (2,2 %) erlitten perioperativ einen Schlaganfall, 55 Patienten (1,4 %) starben. Die Schlaganfall-/ Mortalitätsrate betrug 3,6 %. Demgegenüber hatten bei Operation nach 48 Stunden in diesem Kollektiv 1,2 % der

Patienten einen Schlaganfall und 1,4 % starben, sodass die kombinierte Schlaganfall-/Mortalitätsrate 2,5 % betrug [75].

### **1.12 Zeit-unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Operationsrisiko**

Gepoolte Analysen der ECST- und NASCET-Daten zur Thrombendarteriektomie symptomatischer Karotisstenosen erlaubten die Detektion weiterer Einflussparameter auf das Outcome neben dem Zeitintervall zwischen Symptomatik und Operation [65]. In einer Metaanalyse wurden dabei 7 vordefinierte Variablen mit Einfluss auf das Operationsrisiko gefunden sowie in einer zweiten Analyse 7 nachträglich definierte Variablen auf ihren Einfluss hin untersucht.

Ein erhöhtes Operationsrisiko hatten demnach Frauen, Patienten unter 65 Jahren, Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke als Indexereignis, einem Diabetes mellitus, einer irregulären Plaquemorphologie und/oder einem kontralateralen Karotisverschluss. Von den nachträglich untersuchten Variablen war eine Angina pectoris mit einem niedrigeren Operationsrisiko assoziiert, wohingegen eine TIA (gegenüber einem Schlaganfall), rezidivierende zerebrale Ischämien innerhalb der 6 Monate vor der Operation, ein Myokardinfarkt, eine (auch medikamentös behandelte) Hypertonie und eine Hyperlipoproteinämie jeweils mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden waren. Nikotingenuss hatte keinen Einfluss auf das periprozedurale Risiko.

Ähnliche Effekte wurden in einer schwedischen Registerstudie 2012 publiziert [73]. Bei multivariater Betrachtung war das Operationsrisiko für Frauen, Patienten mit Diabetes mellitus und Patienten mit einer Crescendo-TIA erhöht. Ein niedrigeres Risiko hatten dagegen Patienten mit einem kontralateralen Verschluss der A. carotis und einer Amaurosis fugax (gegenüber einer transitorischen ischämischen Attacke und einem Schlaganfall). Eine Herzerkrankung beeinflusste das Risiko dagegen nicht.



### **1.13 Fragestellung und Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und inwieweit eine sehr frühe Thrombendarteriektomie einer A.-carotis-interna-Stenose – innerhalb von 48 Stunden – nach einem ersten durch die Stenose verursachten zerebralen/okulären ischämischen Ereignis in unserem Kollektiv ein erhöhtes Operationsrisiko besitzt gegenüber einer Operation nach 48 Stunden aber innerhalb von 14 Tagen sowie einer Operation später als 14 Tage nach dem ischämischen Erstereignis.

Des Weiteren sollte untersucht werden, welche Variablen in unserem Kollektiv einen Einfluss auf das Operationsrisiko haben und für den möglichen, in der Literatur beschriebenen Unterschied des Operationsrisikos verantwortlich sein könnten.

Abschließend sollten, im Fall modifizierbarer Einflussvariablen, Vorschläge für ein prozedurales und periprozedurales Vorgehen gemacht werden, bei dessen Umsetzung ein möglicherweise erhöhtes Operationsrisiko einer sehr frühen Thrombendarteriektomie gesenkt werden könnte bzw. sollten, im Fall nicht modifizierbarer Einflussvariablen, Gruppen/Subgruppen von Patienten identifiziert werden, die von einer sehr frühen Operation wahrscheinlich nicht profitieren.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv**

Grundlage dieser Arbeit sind Patienten, die in der in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Arbeitsbereich Gefäßchirurgie, an einer Karotisstenose operiert, deren prä-, peri- und postoperative Untersuchungsergebnisse in der Klinik für Neurologie prospektiv in einem Register erfasst und die regelmäßig ambulant sonografisch und klinisch nachkontrolliert wurden.

Zwischen dem 1.1.1995 und dem 31.05.2012 wurden 930 Patienten mit einer Stenose der A. carotis interna einer erstmaligen Thrombendarteriektomie als Prävention für einen Schlaganfall unterzogen. Die Indikation war bei 459 (49,4 %) Patienten eine der Operation vorausgehende und mit der Stenose assoziierte okuläre oder zerebrale Symptomatik bis zu 180 Tagen präoperativ. 471 (50,6 %) Patienten wurden an einer asymptomatischen Stenose operiert. In die Analyse dieser Arbeit gingen die 459 an einer symptomatischen Stenose operierten Patienten ein.

Nicht Teil der Kohorte der 930 Patienten waren Patienten, die eine Thrombendarteriektomie aufgrund eines symptomatischen Verschlusses erhielten und bei denen es sich um eine Re-Operation an der A. carotis interna handelte. Ebenfalls ausgeschlossen sind Patienten mit fluktuierenden Symptomen bei perakutem Schlaganfall, deren Operationsindikation keine Prophylaktische sondern eine Therapeutische war. Die Datenerfassung im Register der Klinik für Neurologie erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

### **2.2 Zeitintervall zwischen Symptomatik und Operation**

Jeder Patient wurde in Bezug auf das Zeitintervall zwischen klinischer Symptomatik und Thrombendarteriektomie einer von drei Gruppen zugeordnet:

- 1) sehr frühe Operation (0 – 2 Tage)
- 2) frühe Operation (3 – 14 Tage)
- 3) späte Operation (15 – 180 Tage)

Patienten, die erst nach 180 Tagen operiert wurden, galten (wieder) als asymptomatisch und sind in unserer Auswertung nicht berücksichtigt. Als „Tag 0“ wurde der Tag mit dem auslösenden neurologischen Ereignis festgesetzt. Sind mehrere Ereignisse aufgetreten, wurde das zuletzt aufgetretene Ereignis zur Bestimmung des Zeitintervalls herangezogen.

### **2.3 Symptomatische Stenose**

Als symptomatisch wurden Stenosen angesehen, wenn eines der folgenden Symptome eingetreten und dem arteriellen Versorgungsgebiet der stenosierten A. carotis interna zuzuordnen war:

- a) Ipsilaterale Amaurosis fugax (zeitlich limitierter kompletter oder teilweiser Verlust der Sehstärke bei vorübergehender ipsilateraler Ischämie)
- b) Kontralaterale transitorische ischämische Attacke (kontralaterales fokales neurologisches Defizit, weniger als 24 Stunden andauernd)
- c) Kontralateraler ischämischer Schlaganfall (kontralaterales fokales neurologisches Defizit unterschiedlichen Schweregrades mit/ohne ipsilateralen Infarkt, länger als 24 Stunden andauernd)

### **2.4 Definition unerwünschter Outcome-Ereignisse**

Erfasst wurden unerwünschte Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Karotis-Thrombendarteriektomie. Dazu zählten ein Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch), ein Myokardinfarkt und der Tod. Schlaganfälle wurden zudem differenziert in „persistierend“ (fokale neurologische Symptomatik mindestens 7 Tage anhaltend), „behindernd/disabling“ (Punktwert  $\geq 3$  auf der modifizierenden Rankin Skala; auf Hilfe in den Aktivitäten des täglichen Lebens angewiesen) oder „letal/fatal“. Ein Myokardinfarkt lag vor, wenn mindestens 2 von 3 Parametern (klinische Symptomatik [Thoraxschmerz, Ausstrahlung in Extremität], EKG [ST-Hebung oder -Senkung], Labor [erhöhtes Troponin-T oder CK-MB]) erfüllt waren.

### **2.5 Präoperative Untersuchungen**

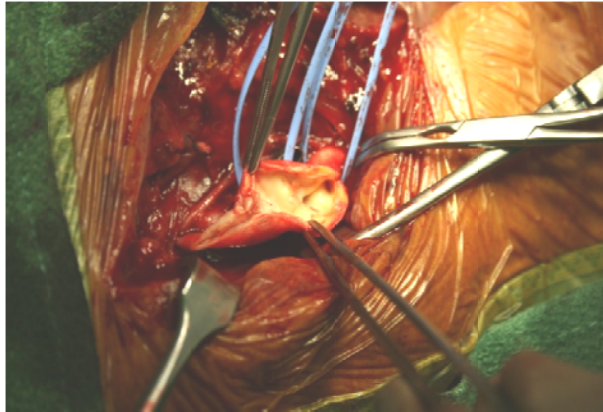
Zur präoperativen Vorbereitung gehörten eine ausführliche Anamnese einschließlich des aktuellen Ereignisses, ein neurologischer Status, Laboruntersuchungen, EKG und, falls erforderlich, eine Echokardiografie. Stenosen an den hirnzuführenden Arterien wurden mittels extra- und transkranieller Doppler- und farbkodierter Duplexsonografie

detektiert und entsprechend der aktuellen publizierten Kriterien [76] in 10%-Schritten quantifiziert. Letzteres erfolgte als sogenannte „distale“ Durchmesserreduktion, bei der der Durchmesser im Maximum der Stenose ins Verhältnis gesetzt wird zum Durchmesser der distalen (distal des Bulbus caroticus) unstenosierten Arterie (Methode nach NASCET). Bei unklaren oder nicht eindeutigen Befunden der Duplexsonografie wurde ergänzend eine MR-Angiografie durchgeführt. Die zerebralhämodynamische Relevanz der Stenose wurde mittels transkraniellem Doppler-CO<sub>2</sub>-Test bestimmt [38,78]. Obligat bei allen symptomatischen Stenosen war eine zerebrale Schnittbildgebung mittels Computer- und/oder Magnetresonanztomografie. Diese diente dem Ausschluss eines hämorrhagischen Infarktes, einer möglicherweise primären Blutung sowie weiterer, potentiell eine Operation kontraindizierender Befunde und zur Beurteilung eines möglicherweise individuell erhöhten Operationsrisikos. Die Befunde wurden interdisziplinär zwischen Gefäßchirurg, Neurologe und Radiologe beurteilt und eine konsentierete Empfehlung/ Kontraindikation für eine operative Karotis-Rekonstruktion getroffen.

## **2.6 Operationsverfahren und Anästhesie**

Als Operationsverfahren kam die Thrombendarteriektomie mit Patchplastik zur Anwendung (Abbildungen 9 - 12). Diese erfolgte bis zum Jahr 2001 unter einer Allgemeinanästhesie, seit 2002 wird die Operation standardmäßig unter Regionalanästhesie des oberflächlichen und tiefen Plexus cervicalis durchgeführt. Durch die Kollegen der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie wird mindestens eine Minute vor dem Abklemmen der A. carotis intravenös Heparin appliziert und vor Beendigung der Operation die Hälfte der zuvor applizierten Heparinmenge mittels intravenöser Gabe von Protaminsulfat antagonisiert. Vor dem Wundverschluss wird röntgenologisch eine Kontrastmitteldarstellung des extra- und intrakraniellen Karotisstromgebietes zur Dokumentation regelrechter Lokalverhältnisse und einer regelrechten Abflusssituation angefertigt (Abbildung 13). Nach Operationsende wird der Patient auf der Intensivstation der Chirurgie oder auf die Stroke-Unit der Neurologie für 24 Stunden mittels kardiovaskulären Monitoring und 2 stündlichen neurologischen Kontrollen überwacht.

**Abbildung 9: Intraoperativer OP-Situs einer hochgradigen symptomatischen Stenose der A. carotis interna rechts**



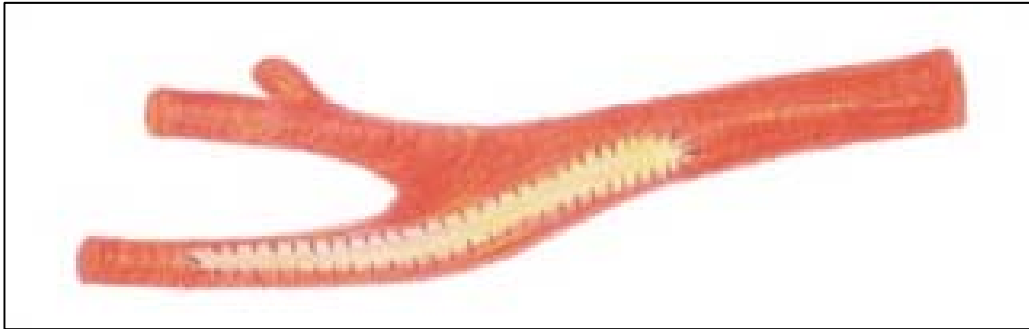
**Abbildung 10: Desobliterat einer hochgradigen Karotisstenose**



**Abbildung 11: Intraoperativer OP-Situs mit erfolgter boviner Patchplastik der A. carotis interna rechts**

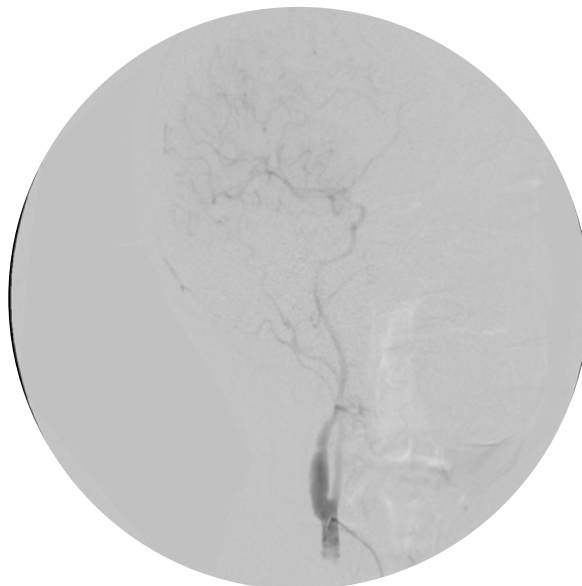


**Abbildung 12: Schematische Darstellung einer Patchplastik der A. carotis interna rechts**



**Abbildung 13: Intraoperative Subtraktionsangiografie des rechten Karotisstromgebietes nach Patchplastik**

*hier: regelrechte Verhältnisse*



## **2.7 Perioperative Komplikationen**

Der postoperative neurologische Status wurde durch einen neurologischen Facharzt innerhalb der ersten 24 Stunden, innerhalb von 5 bis 7 Tagen und innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der TEA erhoben. Neurologische Ereignisse oder Defizite, die außerhalb der Routinekontrollen auftraten, wurden ebenfalls dokumentiert. Patienten, die ein fokal-neurologisches Defizit zeigten, z.B. Zeichen eines Schlaganfalls, wurden mittels Computer- und/oder Magnetresonanztomografie mit dem Ziel der Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall untersucht. Zur Einteilung des Schweregrades eines postoperativen Schlaganfalls (Definition siehe 2.3) siehe

Kapitel 2.4. Ein Ereignis galt als Komplikation des operativen Eingriffs, wenn es innerhalb von 30 Tagen nach der Thrombendarterektomie auftrat.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 19.0. Unterschiede in den Ausgangseigenschaften und den operativen Techniken zwischen den drei Patientengruppen mit verschiedenen Zeitintervallen zwischen Symptomatik und Operation wurden mittels  $\chi^2$ -Test und der einseitigen Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt. Um Einflussfaktoren, die mit dem Operationszeitpunkt assoziiert sind, herauszufinden, wurden der  $\chi^2$ -Test und t-Test für unabhängige Variablen ausgeführt. Zur Berücksichtigung zeitlicher Tendenzen über den langen Beobachtungszeitraum wurden bei multivariater Testung zusätzlich die Variable „Behandlungsperiode“ (1995 – 2000; 2001 – 2006; 2007 – 2012) eingeführt (siehe auch Tabelle 4). Das geschätzte relative Risiko eines perioperativen Schlaganfalls und dessen 95 %-Konfidenzintervall wurden für sehr frühe und frühe Operationen mit späten Operationen als Referenz berechnet. Vergleichbar wurden die Odds-Ratio (OR) und das 95 %-Konfidenzintervall mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse berechnet, womit die Unabhängigkeit/Abhängigkeit des Einflusses des Zeitintervalls zwischen Symptomatik und Operation auf die Komplikationsrate untersucht und potenzielle Störfaktoren eliminiert werden sollten. Signifikanz wurde bei einem p-Wert unter 0,05 angenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientencharakteristika und Operationsdaten**

In die Analyse dieser Arbeit gingen die 459 (49,4 %) an einer symptomatischen Stenose operierten Patienten ein, die sich zwischen dem 1.1.1995 und dem 31.05.2012 mit einer Stenose der A. carotis interna einer erstmaligen Thrombendarteriektomie als Prävention für einen Schlaganfall unterzogen. Im Mittel waren die Patienten  $66,6 \pm 9,6$  Jahre alt, männlich (69,5 %) und hatten einen Body mass index von  $26,4 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. Die vier häufigsten Risikofaktoren sind verteilt mit 84,3 % arterielle Hypertonie, 59,5 % Hypercholesterinämie, 34,0 % Diabetes mellitus und 28,3 % Nikotinabusus. Die meisten Patienten 260 (56,6 %) hatten zuvor einen Schlaganfall erlitten. Nach der Rankin-Skala (0 - 2) hatten 83,4 % kein oder ein leichtes neurologisches Defizit. Entsprechend der Einteilung des Stenosegrades hatten 22 (4,8 %) Patienten eine mittelgradige und 437 (95,2 %) Patienten eine hochgradige Karotisstenose. Zum Zeitpunkt der TEA waren 394 (85,8 %) Patienten auf einen Thrombozytenaggregationshemmer eingestellt; 107 (23,3 %) Patienten dieser Gruppe auf mindestens zwei verschiedene Wirkstoffe. Als Anästhesieverfahren wurde die Regionalanästhesie (63,0 %) gegenüber der Allgemeinanästhesie (37,0 %) vorgezogen. Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 90 Minuten.

Alle Charakteristika der 459 in die Auswertung eingegangenen Patienten und deren operative/perioperative Daten werden in Tabelle 3 wiedergegeben.



**Tabelle 3: Patientencharakteristika und Operationsdaten von 459 symptomatischen TEA-Patienten. Zahlen entsprechen n (%) falls nicht anders angegeben**

Eigenschaften und Operationsdaten	Patienten
Alter, Mn (S <sub>D</sub> ), Jahre	66,6 (9,6)
männliches Geschlecht	319 (69,5)
arterielle Hypertonie	387 (84,3)
Diabetes mellitus	156 (34,0)
Hypercholesterinämie	273 (59,5)
Nikotinabusus	130 (28,3)
Body mass index, Mn (S <sub>D</sub> ), kg/m <sup>2</sup>	26,4 (3,6)
ischämische Herzerkrankung	147 (32,0)
periphere Gefäßerkrankung	87 (19,0)
Vorhofflimmern	33 (7,2)
ischämisches Ereignis	
okular	93 (20,3)
TIA	106 (23,1)
Schlaganfall	260 (56,6)
Modifizierte Rankin Skala	
0 (kein Defizit)	211 (45,9)
1 - 2 (unabhängig in ADL)	172 (37,5)
3 - 5 (hilfsbedürftig in ADL)	76 (16,6)
Infarktgröße	
kein Infarkt	212 (46,2)
kleiner Infarkt ( $\leq 4\text{cm}^2$ )	163 (35,5)
großer Infarkt ( $\geq 4\text{cm}^2$ )	84 (18,3)
rezidivierende ischämische Ereignisse	168 (36,6)
Ischämie bis TEA, Md (IQR), Tage	24,4 (10,4-61,5)
Indikation für TEA bis TEA, Md (IQR), Tage	3,9 (1,4-7,9)

Fortsetzung Tabelle 3

Stenosegrad (nach NASCET)	
50%	6 (1,3)
60%	16 (3,5)
70%	129 (28,1)
80%	181 (39,4)
90%	64 (13,9)
subtotal	63 (13,7)
kontralateral Verschluss/ hochgradige Stenose	78 (17,0)
erschöpfte zerebrovaskuläre Reservekapazität	46 (10,0)
Thrombozytenaggregationshemmer zur TEA	
keine	65 (14,2)
ein	287 (62,5)
zwei oder mehr	107 (23,3)
Heparin iv. intraoperativ	
kein	6 (1,3)
2.500 IE	6 (1,3)
5.000 IE	348 (75,8)
10.000 IE	99 (21,6)
Heparin- ohne Antagonisierung mittels Protaminsulfat iv.	
10.000 IE	26 (5,7)
5.000 IE	218 (47,3)
2.500 IE	93 (20,3)
komplette Antagonisation	123 (26,7)
MAD während TEA, Md (IQR), mmHg	107 (100-117)
oberes Quartil, Md (range)	123 (118-190)
unteren 3 Quartile, Md (range)	103 (70-118)
MAD nach TEA, Md (IQR), mmHg	93 (87-99)
oberes Quartil, Md (range)	103 (99-133)
unteren 3 Quartile, Md (range)	90 (65-98)
Allgemeinanästhesie	170 (37,0)
Regionalanästhesie	289 (63,0)
Dauer der TEA, Md (IQR), min	90 (75-109)

### **3.2 Interaktion zwischen Zeitintervall bis TEA und Patientencharakteristika**

In einem ersten Schritt analysierten wir, welche nicht durch den Operateur zu beeinflussende Patientencharakteristika und Basisdaten der Tabelle 3 in unserer Kohorte mit dem Zeitintervall zwischen Indexischämie und Operation assoziiert waren, d.h. möglicherweise ein Selektionskriterium für eine sehr frühe, frühe oder späte Thrombendarterektomie darstellten. Im Einzelnen handelte es sich um die folgenden Variablen:

- Biometrische Variablen: Alter, Geschlecht, Body mass index;
- Risikofaktoren der Arteriosklerose/ für Schlaganfall: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, ischämische Herzerkrankung, periphere Gefäßerkrankung und Vorhofflimmern;
- Neurologisches Defizit: Okulär, TIA oder Schlaganfall inklusive Einstufung nach der Rankin-Skala, rezidivierende ischämische Ereignisse;
- Stenose: Stenosegrad nach NASCET, kontralaterale Stenosen oder Verschlüsse, erschöpfte zerebrovaskuläre Reservekapazität;
- Zeitmanagement: Dauer vom ischämischen Ereignis sowie der Indikationsstellung bis zur Durchführung der Thrombendarterektomie.

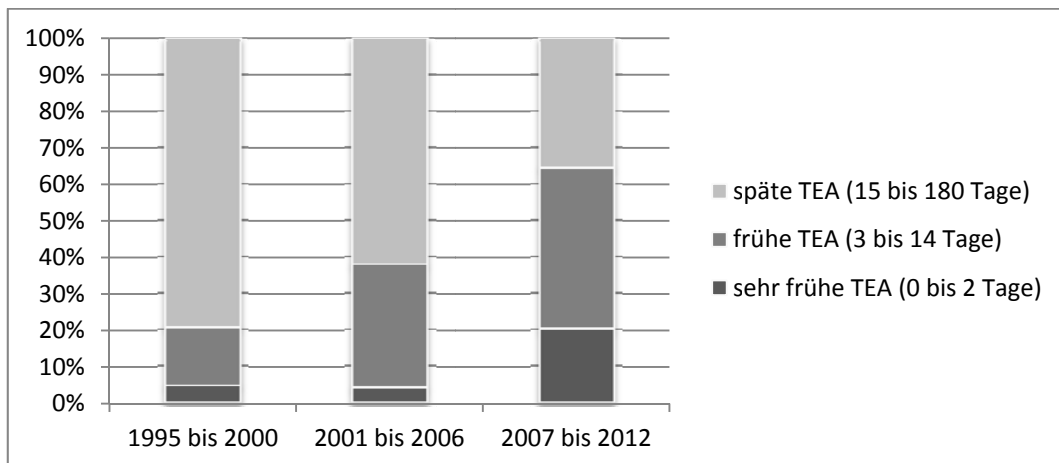
Da innerhalb des sehr langen Beobachtungszeitraumes eine allgemeine Entwicklung zu kleineren Latenzen zwischen Indexischämie und Operation vermutet wurde, wurde der Beobachtungszeitraum selbst in drei gleichgroße Intervalle aufgeteilt (1995 – 2000, 2001 – 2006, 2007 – 2012) und als Variable auf einen Zusammenhang hin untersucht. Tabelle 4 präsentiert die Variablen, für die ein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde.

**Tabelle 4: Assoziation zwischen Patientencharakteristika und Zeitintervall von Symptomatik bis Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA). Zahlen entsprechen n (Zeilen-%).**

	sehr frühe TEA (0 bis 2 Tage) (N=44)	frühe TEA (3 bis 14 Tage) (N=148)	späte TEA (15 bis 180 Tage) (N=267)	<i>P</i>
Beobachtungszeitraum				< 0,001
1995 bis 2000	6 (4,6)	21 (16,0)	104 (79,4)	
2001 bis 2006	7 (4,0)	59 (33,9)	108 (62,1)	
2007 bis 2012	31 (20,1)	68 (44,2)	55 (35,7)	
Modifizierte Rankin-Skala				< 0,001
0 bis 2 (unabhängig in ADL)	24 (6,3)	119 (31,1)	240 (62,7)	
3 bis 5 (hilfsbedürftig in ADL)	20 (26,3)	29 (38,2)	27 (35,5)	
Ereignisse vor CEA				< 0,001
einmaliges Ereignis	14 (4,8)	78 (26,8)	199 (68,4)	
wiederholte Ereignisse	30 (17,9)	70 (41,7)	68 (40,5)	

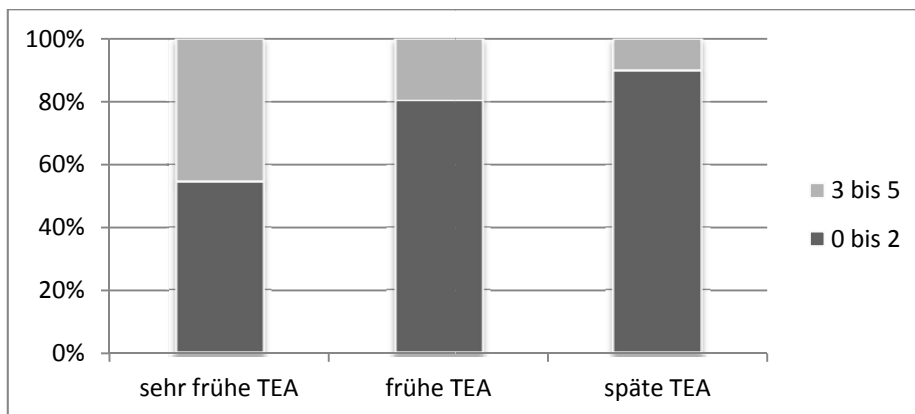
Während im Zeitraum von 1995 bis 2000 79,4 % der Patienten später als 14 Tage nach der Indexischämie operiert wurden und nur 16,0 % zwischen dem 3. und 14. Tag, verschiebt sich der Zeitpunkt der Operation in den Jahren 2001 bis 2006 näher an das Indexereignis mit 33,9 % der Operationen innerhalb von 3 bis 14 Tagen und 62,1 % der Operationen innerhalb von 15 - 180 Tagen nach der initialen Ischämie. Die Zahl der sehr früh operierten Patienten bleibt innerhalb dieser beiden Zeiträume konstant auf sehr geringem Niveau (4 – 5 %). Eine deutliche Zunahme dieser sehr früh und früh operierten Patienten ist den Jahren von 2007 bis 2012 sichtbar. Ein Fünftel aller Patienten (20,1 %) wurden jetzt innerhalb von 2 Tagen operiert und nur noch ein Drittel (35,7 %) nach 14 Tagen, was einer Halbierung innerhalb von 10 Jahren entspricht. Diese anhand der in diesem Zeitraum entstandenen zahlreichen nationalen und internationalen Empfehlungen für eine frühe Operation von 14 Tagen und/oder so früh wie möglich schlugen sich damit auch im operativen Vorgehen an unserer Klinik nieder (Abbildung 14).

**Abbildung 14: Zeitintervall bis zur Operation im Verlauf der Beobachtungszeit**



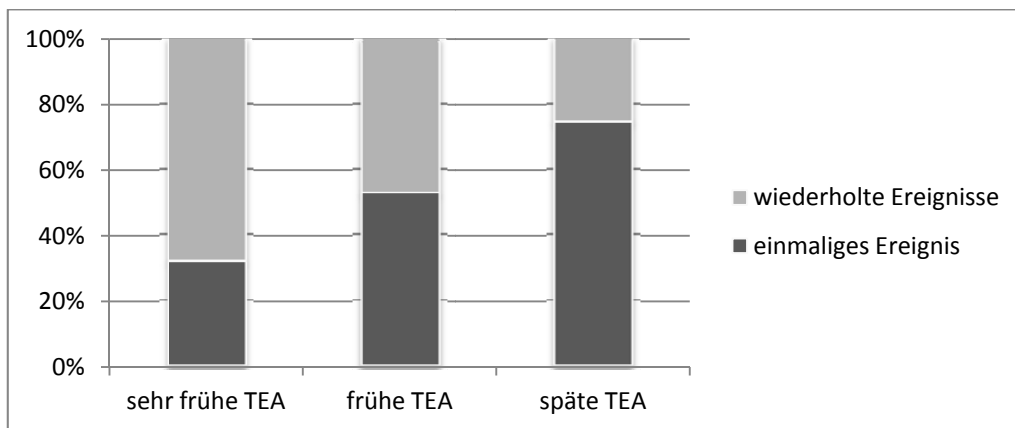
Bemerkenswert war zudem, dass Patienten mit einem schwereren, zum Zeitpunkt der Operation behindernden Defizit (mRS 3 – 5) signifikant früher operiert wurden (Abbildung 15).

**Abbildung 15: Zeitintervall bis zur Operation und Schweregrad der Indexischämie in Form der modifizierten Rankin Skala**



Eine weitere Assoziation konnte zwischen dem Zeitintervall bis zur Operation und der Zahl der der Thrombendarteriektomie vorausgehenden Ischämien gezeigt werden. Während Patienten mit einem einmaligen Ereignis selten sehr früh operiert wurden (4,8 %), wurden Patienten mit mehrfachen Ereignissen deutlich häufiger (17,9 %) einer Operation innerhalb von 2 Tagen zugeführt. Patienten mit einem einmaligen Ereignis wurden deutlich am häufigsten (68,4 %) erst nach 14 Tagen operiert. Traten mehrfach Ereignisse auf, so kehrt sich dieses Verhältnis nahezu um und 59,6 % der Patienten wurden innerhalb von 14 Tagen operiert (Abbildung 16).

**Abbildung 16: Zeitintervall bis zur Operation und rezidivierende Index-Ischämien**



Weitere Variable wie Alter, Geschlecht, vaskuläre Risikofaktoren, vaskuläre und nicht-vaskuläre Begleiterkrankungen (ischämische Herzerkrankung, periphere Gefäßerkrankung) spielten in Bezug auf das Intervall zwischen Ischämie und Operation keine Rolle. Gleiches galt für Stenose-assoziierte Variable wie die Hirninfarktgröße, den Stenosegrad der A. carotis interna oder eine relevante kontralaterale Stenose/ einen Verschluss.

### **3.3 Interaktion zwischen Zeitintervall bis TEA und perioperativem Management**

Die Bewertung des Vergleiches des Operationsrisikos in den drei Kohorten mit unterschiedlicher Latenz zwischen Ischämie und Thrombendarteriektomie setzt voraus, dass mögliche Zusammenhänge dieser Latenzen mit modifizierbaren Operationsparametern bekannt sind. Alle die Operation und das perioperative Management betreffenden Variablen in Tabelle 3 wurden daher auf einen möglichen Zusammenhang untersucht. Es handelte sich hierbei um folgende Variablen:

- Thrombozytenaggregationshemmung;
- Intraoperative intravenöse Heparinisierung;
- Antagonisierung von Heparin mittels Protaminsulfat;
- Mittlerer arterieller Blutdruck während und nach der Thrombendarteriektomie;
- Dauer der Thrombendarteriektomie;
- Anästhesieverfahren: Regional- oder Allgemeinanästhesie.

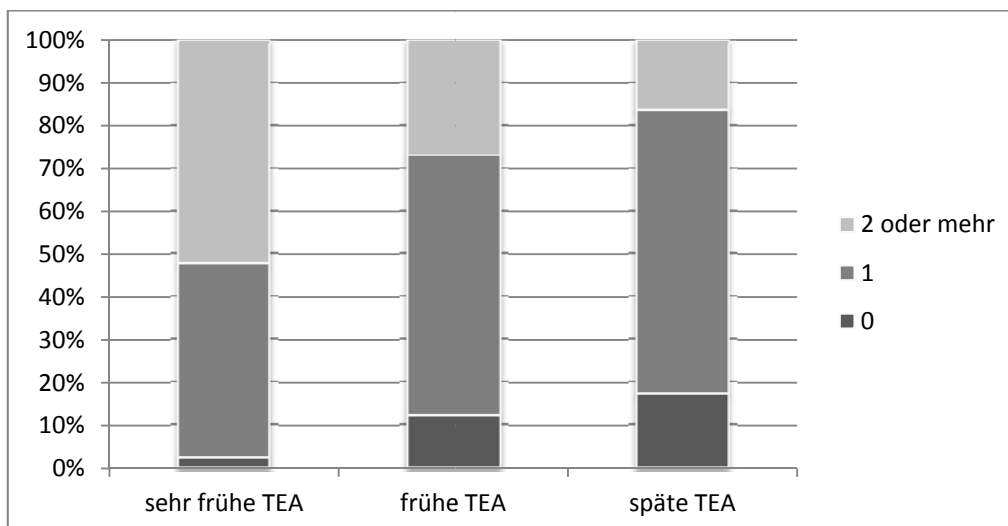
Einzig für die Intensität der präoperativen Thrombozytenaggregationshemmung konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Assoziation zwischen den Operationsdaten und dem Zeitintervall von Symptomatik bis Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA). Zahlen entsprechen n (Spalten-%).**

	sehr frühe TEA (0 bis 2 Tage) (N=44)	frühe TEA (3 bis 14 Tage) (N=148)	späte TEA (15 bis 180 Tage) (N=267)	<i>P</i>
Thrombozytenaggregationshemmer zur TEA				< 0,001
0	1 (2,3)	18 (12,2)	46 (17,2)	
1	20 (45,5)	90 (60,8)	177 (66,3)	
2 oder mehr	23 (52,3)	40 (27,0)	44 (16,5)	

Hatte die Hälfte der Patienten (52,3 %) mit sehr früher Thrombendarteriektomie perioperativ eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhalten, lag dieser Anteil bei den früh Operierten bei weniger als einem Drittel (27,0 %) und in der Kohorte der spät Operierten bei etwa einem Sechstel (Abbildung 17).

**Abbildung 17: Anteil der Patienten ohne, mit einem und mit 2 oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern zum Operationszeitpunkt**



Für keine der anderen Operationsvariablen konnte dagegen eine Assoziation mit dem Zeitintervall zwischen Ischämie und Thrombendarteriektomie gefunden werden. Dies traf z.B. auch für die Menge des intraoperativ applizierten Heparins sowie das Ausmaß dessen postoperativer Antagonisierung durch Protaminsulfat oder für das gewählte Anästhesieverfahren (Regional- oder Allgemeinanästhesie) zu.

#### 4.4 Operatives Outcome und perioperative Komplikationen

Die Häufigkeiten der im Kapitel 2.4 aufgeführten und definierten Komplikationen werden in Tabelle 6 den drei Zeitintervallen zwischen Indexischämie und Thrombendarteriektomie zugeordnet. Für keine der untersuchten Schlaganfallkategorien noch für die Mortalität zeigten die drei Kohorten einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens. Die Ereignisdefinitionen können nur bedingt mit denen der großen Studien verglichen werden. In der NASCET- und VA309-Studie wird der Schlaganfall ab einer Latenz von 24 Stunden definiert und retinale Infarkte mit eingeschlossen. Hingegen inkludiert die ECST-Studie nur Ereignisse, die länger als 7 Tage andauern und retinale Infarkte werden nicht nochmals extra benannt. Für die kombinierte Analyse wird ein Schlaganfall als zerebrales oder retinales Ereignis mit einer Persistenz länger als 24 Stunden beschrieben.

**Tabelle 6: Assoziation von Operationszeitpunkt und Komplikationen. Zahlen entsprechen n (%).**

	sehr frühe TEA (0 bis 2 Tage) (N=44)	frühe TEA (3 bis 14 Tage) (N=148)	späte TEA (15 bis 180 Tage) (N=267)	<i>P</i>
<i>Mortalität</i>	1 (2,3)	2 (1,4)	2 (0,7)	0,334
<i>Schlaganfall (S)</i>	4 (9,1)	11 (7,4)	16 (6,0)	0,392
persistierender Schlaganfall	2 (4,5)	9 (6,1)	11 (4,1)	0,597
Schlaganfall mit Behinderung	1 (2,3)	5 (3,4)	7 (2,6)	0,894
<i>Schlaganfall und Tod</i>	5 (11,4)	12 (8,1)	17 (6,4)	0,226
persistierender S. und Tod	3 (6,8)	10 (6,8)	12 (4,5)	0,331
S. mit Behinderung und Tod	2 (4,5)	6 (4,1)	8 (3,0)	0,497



## 4. Diskussion

Das perioperative Risiko eines Schlaganfalls oder Todes innerhalb von 30 Tagen nach einer Karotis-TEA, die sehr früh, d.h. innerhalb von 2 Tagen nach dem Indexereignis, durchgeführt wurde, lag in unserem Kollektiv bei 11,4 % gegenüber 7,0 % bei einer Operation zu einem späteren Zeitpunkt und war damit nicht signifikant erhöht (Tabelle 6). Gleiches galt auch, wenn nur Schlaganfälle mit persistierendem Defizit und Todesfälle betrachtet wurden (6,8 % vs. 5,8 %). Ersteres entspricht dabei der Outcome-Definition der NASCET-Studie [51], Letzteres der ECST-Studie [22]. Obwohl nur Patienten mit einem präoperativ remittierten oder stabilen Defizit in die Auswertung eingingen, bedeutet der Einschluss und die Operation von Patienten sehr früh nach einer zerebralen Ischämie, dass in der Krankheitsphase noch vermehrt auftretende Fluktuationen der Symptomausprägung in die postoperative Phase fallen und damit als Operationskomplikation missinterpretiert werden können. Wir halten aus diesem Grund die Forderung nach einer Persistenz der Schlaganfallsymptomatik über mindestens 7 Tage bevor das Ereignis im Rahmen von Studien zur Frühoperation als Komplikation gewertet wird - wie dies auch in der ECST-Studie erfolgte - für angemessen und klinisch sinnvoll.

Im Vergleich mit der eben getroffenen Aussage der noch fluktuierenden Symptomatik innerhalb der ersten 7 Tage auf die Ereignisrate in der internationalen Literatur, so ist unsere Beobachtung auch in anderen Kollektiven sichtbar. Beispielhaft dafür ist die Publikation von Rantner et al. [59]. Hier hatten 4,4 % aller sehr früh operierten Patienten gegenüber 2,8 % der später operierten Patienten Komplikationen am ersten postoperativen Tag, die zu einer Verschlechterung des Behinderungsgrades oder zum Tod führten. Die Differenzierung, ob eine perioperative Komplikation oder eine spontane Fluktuation des Indexschlaganfalls ursächlich dafür gewesen ist, kann praktisch nicht getroffen werden. Daher können die in unserem Kollektiv ermittelten Outcome-Komplikationen nur eingeschränkt mit denen in der Literatur verglichen werden. So differenzieren Barbetta et al. [7] ihre Schlaganfallkomplikationen nicht weiter (jede zerebrale Ischämie länger als 24 Stunden, Ischämien mit persistierendem Defizit und/oder mit behinderndem Defizit). Deshalb kann die dort angegebene kombinierte Schlaganfall-/ Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage von 2,2 % nur bedingt mit unseren Ergebnissen verglichen werden. So lag diese bei uns für jedweden bzw. persistierenden Schlaganfall bei 11,4 % und 6,8 %, was höher sein dürfte, für ein behinderndes Defizit dagegen mit 4,5 % im Bereich dieser Publikation.

Stellen wir unsere Ergebnisse denen der Publikationen gegenüber, die eine sehr frühe Thrombendarteriektomie mit undifferenzierter Indexischämie durchführten, d.h., unklarem nur sekundärprophylaktischem oder auch potentiell therapeutischen Ansatz, so ergeben sich die gleichen Probleme wie oben. Weder Villwock et al. [75], die kombinierte Schlaganfall-/ Mortalitätsraten innerhalb der ersten 48 Stunden von 3,6 % vs. 2,5 % zu einem späteren Operationszeitpunkt nennen, noch Ferrero et al. [25] mit 4,2 % bei sehr früher Operation vs. 3,3 % bei späterer Operation differenzieren die Outcome-Komplikation Schlaganfall in der in Tabelle 6 genannten Weise.

Anhand großer Studien [22,51] wurde bisher uneingeschränkt nur die Durchführung der TEA innerhalb von 14 Tagen nach dem ischämischen Indexereignis empfohlen. Vorbehalte bzw. mindestens Zweifel bestehen dagegen bei einer sehr frühen Karotis-TEA. So wurde bei Operationen innerhalb der ersten 2 Tage ein bis zu 4-fach erhöhtes perioperatives Risiko in der größten hierzu vorliegenden Untersuchung – einem schwedischen TEA-Register - beschrieben [73]. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist, inwieweit die Diskrepanz der hier vorgelegten Ergebnisse mit denen der schwedischen Studie Zufall ist oder ob es hierfür nachvollziehbare Gründe gibt, z.B. durch Unterschiede in den beiden Beobachtungen zugrunde liegenden Kollektiven oder operativen Prozeduren.

Werden die in dieser Arbeit untersuchten Patientencharakteristika denen des schwedischen Kollektivs gegenüber gestellt, so ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich der demografischen Daten oder Risikofaktoren. Auch die Häufigkeiten in den unterschiedlichen Zeitgruppen sind vergleichbar. Vergleicht man die operativen Prozeduren, so kann auch hier weitgehende Übereinstimmung festgestellt werden. Die Autoren spekulieren, dass in ihrem Kollektiv in einzelnen Zentren Patienten mit instabilen Symptomen und noch fluktuierender Symptomatik eher einer Operation zugeführt worden seien und für die erhöhte Komplikationsrate in der Gruppe früh operierter Patienten verantwortlich sein könnten. Da allerdings die Komplikationen vor allem bei den Patienten mit einer stabilen Symptomatik auftraten, erklärt das das erhöhte Risiko nicht. Eine mögliche Erklärung der nicht erhöhten Komplikationsraten insbesondere auch für schwere Schlaganfälle könnte die bei unseren Patienten vorgenommene prä- und perioperativ intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung sein. In unserer Untersuchung erhielten Patienten, die sehr früh operiert wurden, signifikant häufiger zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmer als Patienten, die erst nach 2 Tagen operiert wurden (52,3 % vs. 21,2 %). Die dabei konsequente Therapieinitiierung in Form einer Ladedosis bzw. eines Bolus dürfte bei den allermeisten unserer Patienten auch bei

sehr früher Operation nach dem Indexereignis bereits zu einer intraoperativ vorhandenen Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer geführt haben. Dies könnte erklärt werden mit der dadurch induzierten Vermeidung von Mikrothrombembolien, die eine Fluktuation der Symptomatik bzw. Re-Ereignisse im prä- und perioperativen Verlauf fördern und damit die Komplikationsrate für rezidivierende zerebrale ischämische Ereignisse erhöhen [30,74]. Damit könnte die Embolierate gesenkt und das perioperative Outcome somit verbessert worden sein [44]. Neben der Zahl der Thrombozytenaggregationshemmer dürfte hier auch die Form deren Initiierung eine wesentliche Rolle gespielt haben. So wurden Patienten, bei denen eine Thrombozytenaggregationshemmung begonnen wurde, aufgesättigt, d.h. sie erhielten bei der Eindosierung eine Bolusgabe von 500 mg Acetylsalicylsäure bzw. eine Ladedosis von 300 mg Clopidogrel [55,73]. Aus chirurgischer Sicht könnte ein derartiges Vorgehen allerdings problematisch sein, da eine intensivierete Thrombozytenaggregationshemmung mehr intra-/perioperative Blutungen hervorrufen und damit einen Anstieg der Komplikationen verursachen könnte. Diese Beobachtung konnten wir in unserem Kollektiv allerdings nicht machen. So konnten Oldag et al. [53] zwar eine erhöhte Blutungsrate, aber keine Verschlechterung des neurologischen oder chirurgischen Outcomes durch Hämorrhagien bzw. operationspflichtige Hämatome bei diesem Vorgehen ermitteln.

In der hier vorliegenden Arbeit sind nur die Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose eingeschlossen, die eine stabile Symptomatik ohne Fluktuation zeigten, d.h., die mit einer zerebralen/okulären TIA oder einem neurologisch stabilen Schlaganfall (siehe Kapitel 2.3) unter sekundärpräventiver Intention operiert wurden. Patienten mit einem „stroke in evolution“ oder „progressive stroke“, d.h., einer TEA unter möglicher zusätzlicher therapeutischer Intention, waren ausgeschlossen. Diese Klassifizierung ist für die Vergleichbarkeit der Outcome-Komplikationen wichtig. Dies wird anhand der Arbeit von Barbeta et al. deutlich [7]. Die Autoren haben ebenfalls eine derartige Unterscheidung vorgenommen und konnten einen deutlichen Unterschied zwischen dem sekundärpräventiven und dem therapeutischen Ansatz zeigen. Die kombinierte Schlaganfall-/ Mortalitätsrate lag für die sekundärpräventiv operierten Patienten bei 2,2 %, für die therapeutisch Operierten dagegen bei 27,3 % (siehe auch Kapitel 1.9 & 1.10). Publikationen, die diese Unterscheidung nicht treffen [73,75] und damit eine „mittlere“ Komplikationsrate für diese beiden Komplikationsraten angeben, überschätzen mit großer Wahrscheinlichkeit das Komplikationsrisiko sekundärpräventiver Operationen und unterschätzen das von Operationen mit zusätzlich therapeutischem Effekt. Deren Schlussfolgerungen könnten daher zu einer

Fehleinschätzung des patientenindividuellen Risikos durch den chirurgischen Operateur führen.

In der Analyse der Patientencharakteristika in Hinblick auf die Assoziation mit dem Zeitintervall zwischen Indexischämie und TEA und konnten nur für 3 Variable einen Zusammenhang nachweisen (Tabelle 4, Kapitel 3.2). So wurden schwerer betroffene Patienten mit Rezidiv-Ereignissen früher operiert und die Frühoperationen nahmen innerhalb des Beobachtungszeitraums deutlich zu. Dies erklärt sich unseres Erachtens wie folgt: Aufgrund der Empfehlungen aus sekundären Auswertungen der großen Interventionsstudien (ECST; NASCET) und der nationalen S3-Karotisleitlinie [68] wurde die Zeit zwischen Ischämie und TEA verkürzt, nicht zuletzt durch Optimierung der prä- und perioperativen Organisationsstrukturen im Verlauf der Jahre. So ist mit der Einrichtung einer Stroke-Unit, d.h. eines Zentrums mit einem 24-Stunden-Team bestehend aus Neurologen, Gefäßchirurgen und Neuroradiologen, die Diagnostik und nachfolgende Therapie strukturiert und beschleunigt worden. Diese Einschätzung teilen auch die Autoren einer U.S.-amerikanische Studie [9]. Eine damit einhergehende Aufmerksamkeit in der Medizin und in der Gesellschaft führte wahrscheinlich auch zu einer schnelleren Einweisung von Patienten mit zerebralen Ischämien und damit der Möglichkeit zu früheren Operationen

Als Stärke unserer Beobachtungsstudie sehen wir den alleinigen Einschluss von Patienten, die sekundärpräventiv therapiert wurden und den Ausschluss von Patienten mit einem „stroke in evolution“, also Patienten, die eine noch fluktuierende Ischämie hatten und deren TEA auch einer „Behandlung“ (im Gegensatz zu einer Sekundärprävention) diene.

Eine Limitation unserer Arbeit ist, dass sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von 17 Jahren Prozeduren geändert haben. Die Regionalanästhesie löste ab dem Jahr 2001 die bis dahin übliche Allgemeinanästhesie ab. Auch änderten sich die verwendeten Patchmaterialien von alloplastisch (z.B. Polyester oder PTFE) in xenogen. Diese Modifikationen folgten allgemeinen Entwicklungen in der Chirurgie und Anästhesiologie. Wir haben versucht, durch die multivariate Analyse diese bekannten und benennbaren Faktoren zu korrigieren sowie eine derartige Korrektur durch die Einführung des Beobachtungszeitraums als eigene Variable auch für nicht bekannte und benennbare Variable vorzunehmen.

## **5. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung der Komplikationsrate einer sehr früh durchgeführten Thrombendarteriektomie einer symptomatischen Karotisstenose. Dabei sollten Variablen, die mit diesem Operationsrisiko assoziiert sind, identifiziert werden. Die Komplikationsrate umfasste die perioperative 30-Tage-Rate für einen Schlaganfall und für die Mortalität.

Wir fanden für keines dieser Ereignisse ein signifikant erhöhtes Operationsrisiko bei einer sehr frühen, innerhalb von 2 Tagen nach der Indexischämie sekundärpräventiv durchgeführten TEA bei Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose. Sehr frühe Operationen waren mit späteren Kalenderjahren, einem schwereren neurologischen Defizit und mehrfachen neurologischen Ereignissen assoziiert .

Als mögliche Ursache dieser im Gegensatz zu einigen Arbeiten in der Literatur stehenden nicht erhöhten Komplikationsrate vermuten wird die in unserem Kollektiv initiierte intensive Thrombozytenaggregationshemmung, oft in Form einer Ladedosis beginnend und mit dualer Medikation fortgeführt. Dadurch dürfte, im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchungen, in unserem Kollektiv auch die Subgruppe der sehr früh operierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation bereits suffizient antithrombotisch behandelt gewesen sein.

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stenosegraduierung im Ultraschall der A. carotis interna nach DEGUM .....	9
Tabelle 2: Klinische Klassifikation extrakranieller Karotisstenosen.....	10
Tabelle 3: Patientencharakteristika und Operationsdaten von 459 symptomatischen TEA-Patienten.....	27/28
Tabelle 4: Assoziation zwischen Patientencharakteristika und Zeitintervall von Symptomatik bis Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA).....	30
Tabelle 5: Assoziation zwischen den Operationsdaten und dem Zeitintervall von Symptomatik bis Karotis-Thrombendarteriektomie (TEA).....	33
Tabelle 6: Assoziation von Operationszeitpunkt und Komplikationen .....	34

## Abbildungsverzeichnis

*Alle Fotografien, Zeichnungen und Diagramme sind durch die Autorin selbst angefertigt.*

Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer > 50 %-igen extrakraniellen Karotisstenose .....	2
Abbildung 2: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz einer > 70 %-igen extrakraniellen Karotisstenose .....	3
Abbildung 3: Stenosegradmessung in der Angiografie nach ECST .....	7
Abbildung 4: Stenosegradmessung in der Angiografie nach NASCET .....	7
Abbildung 5: Maßstabsgerechter Vergleich zwischen dem Referenz-Nenner nach ECST (B) und NASCET (C) .....	8
Abbildung 6: TEA mit Direktnaht .....	13
Abbildung 7: TEA mit Patchplastik .....	13
Abbildung 8: TEA mit Eversion .....	13
Abbildung 9: Intraoperativer OP-Situs einer hochgradigen symptomatischen Stenose der A. carotis interna rechts .....	23
Abbildung 10: Desobliterat einer hochgradigen Karotisstenose .....	23
Abbildung 11: Intraoperativer OP-Situs mit erfolgter boviner Patchplastik der A. carotis interna rechts .....	23
Abbildung 12: Schematische Darstellung einer Patchplastik der A. carotis interna rechts .....	24
Abbildung 13: : Intraoperative Subtraktionsangiografie des rechten Karotisstromgebietes nach Patchplastik .....	24
Abbildung 14: Zeitintervall bis zur Operation im Verlauf der Beobachtungszeit .....	31
Abbildung 15: Zeitintervall bis zur Operation und rezidivierende Index-Ischämien.....	31
Abbildung 16: Zeitintervall bis zur Operation und rezidivierende Index-Ischämien.....	32
Abbildung 17: Anteil der Patienten ohne, mit einem und mit 2 oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern zum Operationszeitpunkt .....	33

## Literaturverzeichnis

1. AbuRahma, A., Khan, J., Robinson, P. et al. (1996). Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch angioplasty with saphenous vein, jugular vein, and polytetrafluoroethylene: perioperative (30-day) results. *J Vasc Surg*, 24(6), S. 998-1006.
2. Alexandrov, A., Bladin, C., Maggisano, R. et al. (1993). Measuring Carotid Stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke*, 24(9), S. 1292-6.
3. Arning, C. (2005). Behandlung von Karotisstenosen. *Dtsch Med Wochenschr*, 130, S. 2513-2517.
4. Arning, C., von Reutern, G., Widder B. et al. (2011). Graduierung von Karotisstenosen - NASCET wird Bezugsgröße der DEGUM-Kriterien. *Nervenarzt*, 82, S. 1036-1037.
5. Arning, C., Widder, B., von Reutern, G. et al. (2010). Revision of DEGUM Ultrasound Criteria for Grading Internal Carotid Artery Stenoses and Transfer to NASCET Measurement. *Ultraschall in Med*, 31, S. 251-257.
6. Ballotta, E., Da Giau, G., Militello, C. et al. (2006). High-grade symptomatic and asymptomatic carotid stenosis in the very elderly. A challenge for proponents of carotid angioplasty and stenting. *BMC Cardiovasc Disord*, 6, S. 12.
7. Barbetta, I., Carmo, M., Mercandalli, G. et al. (2014). Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg*, 59(2), S. 440-6.
8. Barnett, H., Taylor, D., Eliasziw, M. et al. (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*, 339(20), S. 1415-25.
9. Bazan, H., Caton, G., Talebinejad, S. et al. (2014). A stroke/vascular neurology service increases the volume of urgent carotid endarterectomies performed in a tertiary referral center. *Ann Vasc Surg*, 28(5), S. 1172-7.
10. Blaisdell, W., Clauss, R., Galbraith, J. et al. (1969). Joint study of extracranial arterial occlusion. IV. A review of surgical considerations. *JAMA*, 209(12), S. 1889-95.
11. Bond, R., Rerkasem, K., Naylor, A. et al. (2004). Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 40(6), S. 1126-35.
12. Brandl, R., Brauer, R., Maurer, P. (2001). Urgent carotid endarterectomy for stroke in evolution. *Vasa*. 30(2), S. 115-21.



13. Brott, T., Halperin, J., Abbara, S. et al. 2011  
ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV  
S guideline on the management of patients with extracranial carotid and  
vertebral artery disease. *Stroke*, 42(8), S. e464-540.
14. Cao, P., de Rango, P., Zannetti, S. et al. (2001). Eversion versus conventional  
carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev*,  
(1), S. CD001921.
15. Capoccia, L., Sbarigia, E., Speziale, F. et al. (2011). Urgent carotid  
endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-  
to-moderate acute neurologic events. *J Vasc Surg*. 53(3), S. 622-7.
16. Capoccia, L., Sbarigia, E., Speziale, F. et al. (2012). The need for emergency  
surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient  
ischemic attack. *J Vasc Surg*. 55(6), S. 1611-7.
17. Carta, M., Lecca, M., Saba, L. et al. (2015). Patients with carotid  
atherosclerosis who underwent or did not undergo carotid endarterectomy:  
outcome on mood, cognition and quality of life. *BMC Psychiatry*, 15(1), S. 277.
18. de Weerd, M., Greving, J., Hedblad, B. et al. (2010). Prevalence of  
asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual  
participant data meta-analysis. *Stroke*, 41, S. 1294-7.
19. Eastcott, H., Pickering, G., Rob, C. (1954). Reconstruction of internal carotid  
artery in two patients with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*, 2, S. 994-  
996.
20. Eckstein, H., Allenberg, J. (2001). Einfluss evidenzbasierter Indikationen zur  
Karotis-TEA auf die Stadieneinteilung extrakranieller Karotisstenosen -  
Notwendigkeit einer aktualisierten Klassifikation. *Gefaesschirurgie - Zeitschrift  
fuer vaskulaere und endovaskulaere Chirurgie*, 6, S. 91-97.
21. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the  
Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a  
randomised trial. (2001). *Lancet*, 357(9270), S. 1729-37.
22. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. (1991). MRC  
European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with  
severe (40-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*, 337(8752), S.  
1235-43.
23. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing  
Committee. (2008). Guidelines for management of ischaemic stroke and  
transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 25(5), S. 457-507.
24. Fairhead, J., Mehta, Z., Rothwell, P. (2005). Population-based study of delays  
in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*, 65,  
S. 371-375.

25. Ferrero, E., Ferri, M., Viazzo, A. et al. (2010). Early carotid surgery in patients after acute ischemic stroke: is it safe? A retrospective analysis in a single center between early and delayed/deferred carotid surgery on 285 patients. *Ann Vasc Surg*, 24(7), S. 890-9.
26. Ferrero, E., Ferri, M., Viazzo, A. et al. (2014). A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg*, 28, S. 227-38.
27. Fox, A. (1993). How to measure carotid stenosis. *Radiology*, 186(2), S. 316-8.
28. Gajin, P., Radak, D., Tanaskovic, S. et al. (2014). Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset. *Vascular*, 22(3), S. 167-73.
29. GALA Trial Collaborative Group; Lewis, SC., Warlow, CP., Bodenham, AR. et al. (2008). General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 372(9656), S. 2132-42.
30. Goertler, M., Blaser, T., Krueger, S. et al. (2002). Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, S. 338-342.
31. Görtler, M., Widder, B., Schütz, U. (1997). Assessing carotid artery stenosis by Doppler- and colour-coded duplex sonography. In J. Klingelhöfer, E. Bartels, & E. Ringelstein, *New trends in cerebral hemodynamics and neurosonology* (S. 67-72). Amsterdam: Elsevier.
32. Grimsley, B., Wells, J., Pearl, G. et al. (2001). Bovine pericardial patch angioplasty in carotid endarterectomy. *Am Surg*, 67(9), S. 890-5.
33. Halliday, A., Mansfield, A., Marro, J. et al.; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. (2004). Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9420), S. 1491-502.
34. Harrison, G., How, T., Poole, R. et al. (2014). Closure technique after carotid endarterectomy influences local hemodynamics. *J Vasc Surg*, 60(2), S. 418-27.
35. Hobson, R. 2., Howard, V., Roubin, G. et al. (2004). Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in-phase. *J Vasc Surg*, 40(6), S. 1106-11.
36. Hwang, C., Liao, K., Lee, J. et al. (2003). Measurement of carotid stenosis: comparisons between duplex and different angiographic grading methods. *J Neuroimaging*, 13(2), S. 133-9.
37. Khaw, K. (1997). Does carotid duplex imaging render angiography redundant before carotid endarterectomy? *Br J Radiol*, 70, S. 235-8.

38. Kleiser, B., Widder, B. (1992). Course of Carotid Artery Occlusions With Impaired Cerebrovascular Reactivity. *Stroke*, 23, S. 171-174.
39. Kolominsky-Rabas, P., Heuschmann, P. (2002). Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 70, S. 657-662.
40. Liapis, C., Bell, P., Mikhailidis, D. et al. (2009). ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 37, S. S1-S19.
41. Liapis, C., Satiani, B., Florance, C. et al. (1981). Motor speech malfunction following carotid endarterectomy. *Surgery*, 89(1), S. 56-9.
42. Lovett, J., Coull, A., Rothwell, P. (2004). Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*, 62, S. 569-573.
43. Maertens, V., Maertens, H., Kint, M. et al. (2. Nov 2015). Complication rate after carotid endarterectomy comparing patch angioplasty and primary closure. *Ann Vasc Surg*, pii: S0890-5096 (15), S. 00773-6.
44. Markus, H., Droste, D., Kaps, M. et al. (2005). Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*, 111, S. 2233-2240.
45. Mas, J., Chatellier, G., Beyssen, B. et al. (2006). Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med*, 355(16), S. 1660-71.
46. Mayberg, M., Wilson, S., Yatsu, F. et al. (1991). Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*, 266(23), S. 3289-94.
47. McCleary, A., Dearden, N., Dickson, D. et al. (1996). The differing effects of regional and general anaesthesia on cerebral metabolism during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 12(2), S. 173-81.
48. Muto, A., Nishibe, T., Dardik, H. et al. (2009). Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *J Vasc Surg*, 50(1), S. 206-13.
49. Naylor, R., Hayes, P., Payne, D. et al. (2004). Randomized trial of vein versus dacron patching during carotid endarterectomy: long-term results. *J Vasc Surg*, 39(5), S. 985-93.
50. No authors listed. (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. (273(18), Hrsg.) *JAMA*, S. 1421-8.

51. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 325(7), S. 445-53.
52. O'Hara, P., Hertzner, N., Krajewski, L. et al. (1992). Saphenous vein patch rupture after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 15(3), S. 504-9.
53. Oldag, A., Schreiber, S., Schreiber, S. et al. (2012). Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antipatelet therapy. *Langenbecks Arch Surg*, 397(8), S. 1275-82.
54. Pasin, L., Nardelli, P., Landoni, G. et al. (2015). Examination of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 62(3), S. 631-4.e1.
55. Payne, D., Jones, C., Hayes, P. et al. (2004). Beneficial Effects of Clopidogrel Combined with Aspirin in Reducing Cerebral Emboli in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Circulation*, 109, S. 1476-1481.
56. Ranaboldo, C., Barros D'Sa, A., Bell, P. et al. (1993). Randomized controlled trial of of patch angioplasty for carotid endarterectomy. The Joint Vascular Research Group. *Br J Surg*, 80(12), S. 1528-30.
57. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). (1998). *Lancet*. 351(9113), S. 1379-87.
58. Rantner, B., Goebel, G., Bonati, L. et al. (2013). The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*, 57(3), S. 619-626.e2.
59. Rantner, B., Schmidauer, C., Knoflach, M. et al. (2015). Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (49), S. 129-36.
60. Reed, A., Gaccione, P., Belkin, M. et al. (2003). Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. *J Vasc Surg*, 37(6), S. 1191-9.
61. Ren, S., Li, X., Wen, J. et al. (2013). Systematic review of randomized controlled trials of different types of patch materials during carotid endarterectomy. *PLoS One*, 8(1), S. e55050.
62. Ringleb, P., Allenberg, J., Brückmann, H. et al. (2006). 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 368(9543), S. 1239-47.
63. Rob, C. (1969). Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery*, 65(5), S. 862-5.

64. Rockman, C., Halm, E., Wang, J. et al. (2005). Primary closure of the carotid artery is associated with poorer outcomes during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 42(5), S. 870-7.
65. Rothwell, P., Eliasziw, M., Gutnikov, S. et al. (2004). Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 363(9413), S. 915-24.
66. Rothwell, P., Eliasziw, M., Gutnikov, S. et al. (2004). Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*, 35(12), S. 2855-61.
67. Rothwell, P., Gibson, R., Slattery, J. et al. (1994). Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*, 25(12), S. 2435-9.
68. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. (06. August 2012). *AWMF-Registriernummer 004-028*, S. 1-217.
69. SAPHIRE Investigators (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). (2004). Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 351, S. 1493-501.
70. Sbarigia, E., DarioVizza, C., Antonini, M. et al. (1999). Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial. *J Vasc Surg*, 30(1), S. 131-8.
71. Sbarigia, E., Toni, D., Speziale, F. et al. (2006). Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32(3), S. 229-35.
72. Stanziale, S., Marone, L., Boules, T. et al. (2006). Carotid artery stenting in octogenarians is associated with increased adverse outcomes. *J Vasc Surg*, 43(2), S. 297-304.
73. Strömberg, S., Gelin, J., Osterberg, T. et al. (2012). Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke*, 43(5), S. 1331-5.
74. Valton, L., Larrue, V., le Traon, A. et al. (1998). Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 29, S. 2125-2128.
75. Villwock, M., Singla, A., Padalino, D. et al. (2014). Optimum timing of revascularization for emergent admissions of carotid artery stenosis with infarction. *Clin Neurol Neurosurg*, 127, S. 128-33.
76. von Reutern, G., Goertler, M., Bornstein, N. et al. (2012). Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke*, 43, S. 916-921.

77. Widder, B., Görtler, M. (2004). *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien* (Bd. 6. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer.
78. Widder, B., Paulat, K., Hackspacher, J. et al. (1986). Transcranial Doppler CO<sub>2</sub> test for the Detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions . *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 236(3), S. 162-8.
79. Widder, B., von Reutern, G., Neuerburg-Heusler, D. (1986). Morphologic and Doppler sonographic criteria for determining the degree of stenosis of the internal carotid artery. *Ultraschall Med*, 7(2), S. 70-5.
80. Wylie, E., Hein, M., Adams, J. (1964). Intracranial hemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg*, 21, S. 212-5.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Einfluss der Zeit zwischen Ischämie und Operation auf die Komplikationsrate bei Thrombendarteriektomie symptomatischer Stenosen der A. carotis**

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie - Arbeitsbereich Gefäßchirurgie - (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. C. J. Bruns / Arbeitsbereichsleiter: Prof. Dr. med. Z. Halloul)

mit Unterstützung durch: Herrn Prof. Dr. med. Z. Halloul

Herrn Prof. Dr. med. M. Görtler

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 30.11.2015

Anja Rappe

## Danksagung

*Die Wirksamkeiten, auf die wir achten müssen,  
wenn wir wahrhaft gefördert sein wollen, sind:*

*vorbereitende,*

*begleitende,*

*mitwirkende,*

*nachhelfende,*

*fördernde,*

*verstärkende,*

*hindernde,*

*nachwirkende.*

J.W. von Goethe

Wilhelm Meisters Lehrjahre

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Zuhir Halloul für das Vertrauen und die Unterstützung, die ich bei der Bearbeitung dieses Themas erfahren habe.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Görtler, der mir mit seinem Fachwissen stets zur Seite stand, den Roten Faden spannte und mir durch konstruktive Gespräche zu einem wertvollen und freundschaftlichen Wegbegleiter wurde.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Lippert für Rat und Kritik.

Ich danke Frau Jane Heisinger für die jahrelange unermüdliche Erhebung der Patientendaten, die mir zur Auswertung zur Verfügung standen.

Ich danke meinen Kollegen und Mitarbeitern, die mir viele Aufgaben abnahmen und mich auch in angespannter und gestresster Laune ertrugen.

Ich danke allen bisherigen Lehrern auf meinem Lebensweg und insbesondere Kurt Albrecht Buchhorn, der meine Ambitionen in der Naturwissenschaft früh erkannte und förderte. Insbesondere danke ich Prof. Dr. med. Marc-André Reymond für das Vertrauen und die Sicherheit, dass ich meinen Weg in der Medizin gehen werde.

Ich danke meiner Familie, die mir immer Halt gab und Heimat war.

Ich danke meinen Eltern Inge und Siegfried Rappe.

Ich danke Erna Kison.



## **Darstellung des Bildungsweges**

### **Persönliche Angaben:**

Name: Rappe, Anja  
Geburtsdatum: 05.10.1983  
Geburtsort: Magdeburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung und Studium:**

1990 - 1994: Grundschule „Reform“, Magdeburg  
1994 - 1998: Ökumenisches Domgymnasium Magdeburg  
1998 - 2003: Bördegymnasium Wanzleben  
Abschluss: Abitur (Regelschulzeit: 13 Jahre)  
2003 - 2009: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Abschluss: Staatsexamen  
25.11.2009: Approbation als Ärztin

### **Berufliche Tätigkeit:**

2005 - 2008: studentische Hilfskraft in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R.  
seit Dez. 2009: Assistenzärztin in der Weiterbildung zur Fachärztin für Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

## **Präsentationen:**

- Vortrag: *„Einfluss der Zeit zwischen Ischämie und Operation auf die Komplikationsrate bei Thrombendarteriektomie symptomatischer Karotisstenosen“*.  
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin in Wiesbaden; Oktober 2012.