

Aus der Universitätsklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Rezidivstenosen nach Carotis-Thrombendarteriektomie mit Patchplastik

infolge Intimahyperplasie:

Inzidenz, Zeitverlauf und Abhängigkeit vom Patch-Material

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Luise Poser

aus Lutherstadt Wittenberg

Magdeburg 2017

Meiner Familie

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Poser, Luise:

Rezidivstenosen nach Carotis-Thrombendarteriektomie mit Patchplastik infolge Intimahyperplasie: Inzidenz, Zeitverlauf und Abhängigkeit vom Patch-Material

2017. – Bl. 38, Abb. 13, Tab. 6.

Kurzreferat

Thrombendarteriektomien (TEA) sind das Verfahren der Wahl zur Prävention ischämischer Schlaganfälle aufgrund von Stenosen der Arteria carotis interna. Ziel dieser Arbeit war der Vergleich des Einflusses zweier beim Gefäßverschluss zum Einsatz kommender Patchmaterialien bezüglich postoperativer Rezidivstenosen infolge einer sogenannten Intimahyperplasie.

Dazu wurden in einer retrospektiven Analyse die Daten aller mit diesen Patches versorgten Patienten im Zeitraum vom 01.07.1994 bis 19.06.2012 untersucht. Neben der Auswertung anamnestischer, präoperativer sowie operationsbezogener Daten lag das Hauptaugenmerk auf den postoperativ sonographisch erhobenen Befunden der versorgten Gefäße über einen Follow-up-Zeitraum von maximal zwei Jahren.

Dabei konnten vergleichbare Ergebnisse mit denen der Literatur erhoben werden. Im Beobachtungszeitraum wurden bei 8,3 % der Fälle eine 10%ige Intimahyperplasie, bei 2,6 % der Fälle eine 50%ige Intimahyperplasie und bei 1,5 % eine 70%ige Intimahyperplasie gefunden. Die beiden Letzteren traten dabei häufiger in der Dacron-Gruppe auf. In der multivariaten Analyse konnte ein in der Literatur beschriebener Unterschied der Blutungsraten zwischen beiden Patchtypen nicht bestätigt werden. Dagegen jedoch der häufig beschriebene Zusammenhang vom Geschlecht mit der Rezidivstenose-Rate sowie auch vom Patientenalter hierzu wurde belegt. Zur zeitlichen Dynamik der Rezidivstenose-Entwicklung konnte ein Beginn bereits nach 6 Wochen gezeigt werden, welcher nach 1,5 Jahren ein Steady State erreicht und letztlich nur in einem kleinen Prozentsatz zu hochgradigen Rezidivstenosen führt.

Insgesamt gibt die Auswertung der Daten dieses Kollektivs einen guten Überblick über die Rezidivstenose-Entwicklung infolge von Intimahyperplasie in den ersten zwei Jahren nach TEA.

Schlüsselwörter

Carotisstenose

Dacron

Intimahyperplasie

PTFE

Rezidivstenose

Thrombendarteriektomie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1 Operative Verfahren bei Carotis-Thrombendarterektomie (TEA)	1
1.1.1 Direktnaht.....	1
1.1.2 Patchplastik	1
1.1.3 Eversions-TEA	2
1.1.4 Operationsverfahren im Vergleich	2
1.2 Patchmaterial bei Patchplastik	3
1.2.1 Autologe Vene	3
1.2.2 Dacron	4
1.2.3 PTFE	4
1.2.4 Bovines Perikard.....	4
1.2.5 Patchmaterial im Vergleich	5
1.3 Rezidivstenose nach Carotis-TEA	6
1.3.1 Ursachen von Rezidivstenosen.....	6
1.3.2 Klinische Bedeutung von Rezidivstenosen	8
1.3.3 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen	9
2. Fragestellung	11
3. Material und Methoden	12
3.1 Patienten	12
3.2 Datenquellen	12
3.3 Erhebung anamnestischer und präoperativer Daten	12
3.4 Erfassung operationsbezogener Daten	13
3.5 Follow-up-Untersuchungen	13
3.6 Statistik	14
4. Ergebnisse	15
4.1 Patientencharakteristika	15
4.2 Operativer Eingriff	17
4.3 Peri- und postoperative Komplikationen (ohne Rezidivstenosen)	19
4.4 Postoperative Rezidivstenosen	21
5. Diskussion	32
5.1 Intimahyperplasie	32
5.2 Rezidivstenosen im Patchvergleich	33
5.3 Rezidivstenosen und Geschlecht	34
5.4 Rezidivstenosen und Alter	34
5.5 Rezidivstenosen und Begleiterkrankungen	35
5.6 Rezidivstenosen und Rauchen	35
5.7 Blutung	35
6. Zusammenfassung	38
7. Literaturverzeichnis	39

Danksagung	46
Ehrenerklärung	47
Lebenslauf	48

Abkürzungsverzeichnis

A. carotis	Arteria carotis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESVS	European Society of Vascular Surgery
IQR	Interquartilabstand (engl. interquartile range)
KHK	Koronare Herzkrankheit
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
n.s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTFE	Polytetraflouroethylen
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEA	Thrombendarteriektomie

1. Einführung

1.1 Operative Verfahren bei Carotis-Thrombendarteriektomie (TEA)

Den präventiven Effekt der Carotis-Thrombendarteriektomie auf ischämische Schlaganfälle haben zahlreiche Studien belegt.¹⁻⁴ Das macht sie seit ihrer ersten erfolgreichen Durchführung 1953 durch DeBakey in der Behandlung symptomatischer wie auch asymptomatischer Carotisstenosen zum Verfahren der Wahl.⁵ In Deutschland leben ca. 1 Mio. Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Carotisstenose.⁵ Diagnostisches Verfahren zur Detektion einer Stenose und deren Quantifizierung ist heute die Doppler-/farbkodierte Duplex-Sonographie durch einen qualifizierten Untersucher. Dieses Untersuchungsverfahren ist risikolos, leicht verfügbar und verhältnismäßig preisgünstig. Der Stenosegrad wird dabei nach Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie⁵ als „NASCET“-Stenosegrad angegeben. So empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2012 zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose eine Thrombendarteriektomie bei symptomatischen Patienten mit $\geq 50\%$ iger Carotisstenose, sofern das perioperative Schlaganfall-/Todesrisiko $< 6\%$ beträgt. Der Eingriff sollte vorzugsweise innerhalb von zwei Wochen nach dem neurologischen Erstereignis erfolgen. Zudem ist der positive Effekt in der Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalles bei asymptomatischen Patienten belegt, definiert als in den vergangenen 6 Monaten frei von stenoseassoziierten Symptomen, bei einer Gefäßeinengung $\geq 60\%$, wenn das perioperative Schlaganfall-/Todesrisiko geringer als 3% ist.⁵ Die Endarteriektomie wird hierbei als Goldstandard angesehen. In Bezug auf die Operationsmethode (Eversions- oder konventionelle TEA) erlaubt die Datenlage keine Empfehlung, weshalb die Wahl in Abhängigkeit von der persönlichen Erfahrung des Chirurgen erfolgen soll.⁵

1.1.1 Direktnaht

Bei der konventionellen TEA kann, nach Eröffnung des verengten Halsgefäßes und Ausschälung der stenosierenden Plaque, die Arterie mit einer feinen Direktnaht primär verschlossen werden. Diese Methode birgt die Gefahr einer erneuten Stenose, besonders bei Patienten mit schlanken Gefäßen.

1.1.2 Patchplastik

Alternativ kann die Arterie mittels eines Patches wiederverschlossen werden, um dieses Rezidivstenoserisiko zu minimieren. Es stehen unterschiedliche Materialien zur Verfügung, durch deren Verwendung das Gefäßlumen vergrößert werden kann. Als akzeptierte Indikationen zur Patchplastik gelten im Speziellen sehr schlanke Carotisarterien mit einem Durchmesser $< 4\text{ mm}$ sowie

Kinking oder Coiling des Gefäßes.⁶ AbuRhama empfahl zudem deren routinemäßige Anwendung bei Reoperationen.⁷

1.1.3 Eversions-TEA

Bei der Eversions-TEA wird die Arteria carotis (A. carotis) an der Bifurkation schräg abgesetzt und umgestülpt. So kann die Plaque unter freier Sicht ausgeschält und das Gefäß anschließend direkt und ohne Einsatz eines Patches wieder anastomosiert werden. Es entfällt die Längsarteriotomie, womit durch die erhaltene, ursprüngliche Beschaffenheit des Gefäßes Turbulenzen minimiert werden und das Rezidivstenose-Potenzial sinkt. Die Eversion liefert der Datenlage nach beständige Ergebnisse. An ihre Grenzen stoße sie jedoch bei Patienten mit sehr ausgedehnten arteriosklerotischen Plaques.⁸

1.1.4 Operationsverfahren im Vergleich

Eine sorgfältige Rekonstruktion der A. carotis nach Endarteriektomie spielt bei allen Methoden gleichermaßen eine wichtige Rolle in Bezug auf die Prävention einer Rezidivstenose.

Cao und AbuRhama fanden im Langzeit-Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen konventioneller TEA mit Patchverschluss und Eversions-TEA. Die Inzidenz signifikanter Rezidivstenosen sei vergleichbar.^{7,9} Die Eversions-TEA gilt daher als sicher, effektiv und dauerhaft präventiv.⁹ Zudem wird ihr durch die fehlende Längsarteriotomie eine niedrigere Rezidivstenoserate zugeschrieben. Entz wies dem Eversionsverfahren eine signifikant niedrigere kombinierte Mortalitäts- und Morbiditätsraten nach, sodass er sie als zusätzlich sichere und schnelle Methode der Patchplastik gegenüber im Vorteil sah.¹⁰ Auch in der Arbeit von Shah schnitt die Eversionsendarteriektomie besser ab.⁸

Innerhalb der konventionellen Methode wurde die Überlegenheit der Patch-Angioplastie gegenüber dem Primärverschluss von zahlreichen Autoren untersucht und belegt. Einig sind sich die Befürworter der Patchplastik über eine signifikante Risikoreduktion für ipsilaterale Schlaganfälle peri- wie auch postoperativ im Langzeit-Follow-up.^{6,11-14} Bond führt außerdem eine signifikante Verminderung des kombinierten Schlaganfall- und Mortalitätsrisikos an.¹³ Einige Studien ergaben dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren bezüglich perioperativer Mortalität und neurologischen Ereignissen.^{15,16} Das bessere Outcome bezüglich Rezidivstenosen nach 3 Monaten räumte allerdings auch Mannheim der Patchplastik ein. Zudem zeigten in seinen Untersuchungen die bei der Patchplastik wiederholt beschriebenen, längeren Clampingzeiten keine Assoziation mit vermehrten perioperativen Komplikationen.¹⁶ Archie und AbuRhama beschrieben bei Patchverschluss zusätzlich eine niedrigere Inzidenz für Carotisthrombosen.^{12,17} Wenn Letzterer auch

einräumte, dass es eine anspruchsvollere Prozedur mit längeren OP-, Clamping- und Shuntzeiten ist, hält er die Patchangioplastie doch für die effektivere Methode. Hierzu trägt nach seiner Einschätzung wesentlich auch die signifikant bessere Risikoreduktion von Rezidivstenosen bei.¹⁷ Natürlich birgt eine Kunststoffimplantation das Risiko von Fremdkörperreaktionen und anhand einiger Studien auch dasjenige eines erhöhten Infektionsrisikos gegenüber der Primärnaht.^{18,19} Dennoch empfehlen sowohl die ESVS- wie auch die AWMF-Leitlinien die Carotispatchangioplastie gegenüber einem Direktverschluss und geben als Gründe das niedrigere Risiko perioperativer Verschlüsse und Rezidivstenosen sowie das geringere kombinierte Risiko perioperativer Schlaganfälle und letaler Verläufe an.^{5,20} Allerdings teilen nicht alle Arbeiten diese Einschätzung. Biasi etwa fand keinen signifikanten Unterschied zwischen Direktnaht und bovinem Patch in Bezug auf frühe neurologische Komplikationen sowie einem perioperativen Schlaganfall und Tod. Zwar beobachtete auch er im ersten Follow-up-Jahr eine nicht signifikant geringere Rate von Rezidivstenosen > 60 % in der Patch-Gruppe, bei späteren Follow-up-Untersuchungen lag dieser Unterschied jedoch nicht mehr vor.²¹ Auch Yun zeigte, dass der Primärverschluss der Patchangioplastie nicht notwendigerweise unterlegen sei.²² So wurde auch in einem Review im Jahr 2004 darauf hingewiesen, dass o.g. Ergebnisse zum Vorteil der Patchplastik gegenüber der Direktnaht, aufgrund von nur wenigen Outcome-Ereignissen und methodischer Schwächen mit Vorsicht zu werten seien.¹¹ Insgesamt wurden Patchplastiken jedoch in allen vorliegenden Arbeiten positiv beurteilt.

1.2 Patchmaterial bei Patchplastik

Als Patchplastik kommen verschiedene Materialien zur Anwendung. Als Anforderungen an ein ideales Patchmaterial gelten eine Konsistenz ähnlich derjenigen der Nativarterie, eine fehlende Thrombogenität, Biokompatibilität, leichte Verfügbarkeit und Gebrauchsfertigkeit sowie komfortable Handhabungseigenschaften. Darüber hinaus sollte es Beständigkeit gegen Infektionen sowie Langzeitstabilität und -haltbarkeit vorweisen können.^{6,23}

Unter diesen Gesichtspunkten wurden verschiedene Patchmaterialien untersucht, ohne dass allgemein konsenterte Empfehlungen für das eine oder andere Material breite Akzeptanz gefunden hätten.^{13,24,25}

1.2.1 Autologe Vene

Die üblicherweise als Venenpatch genutzte Vena saphena magna sollte mindestens 3,5 mm Durchmesser aufweisen, nachdem gezeigt werden konnte, dass der sog. „Patchruptur-Druck“ direkt mit dem Durchmesser des Gefäßes korreliert. Die gedoppelte Vena facialis oder Vena jugularis

externa gelten als Alternativen.⁵ Mit Blick auf die mögliche Notwendigkeit von Koronararterien-Bypässen wurde die Nutzung letzterer von Grego untersucht und als sicher und vorteilhaft befunden.²⁶ AbuRhama betont in seiner Arbeit 2009, dass Venen den synthetischen Materialien vorgezogen werden sollten, da deren Lumenoberfläche weniger thrombogen und resistenter gegen Infektionen sei.⁷ Im Gegensatz dazu kann ein Venenpatch einige Nachteile mit sich bringen, wie u.a. Marien ausführlich aufzeigte. Er wies auf die zusätzliche Prozedur der Gefäßgewinnung, die dadurch verlängerte Operationszeit und das steigende Risiko postoperativer Morbidität (z. B. Schmerzen, Blutung, Wundinfektion, längerer Klinikaufenthalt) hin. Dass die Vene nicht mehr für mögliche koronare oder periphere Bypass-Prozeduren zur Verfügung steht, stellte auch er als nachteilig heraus. Darüber hinaus wurde in seiner Arbeit ein bis zu 4%iges Rupturrisiko beschrieben.²³ Im Cochrane Review aus dem Jahr 2010 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen venösem und synthetischem Patch gefunden, mit Ausnahme des häufigeren Auftretens von Pseudoaneurysmata bei Venenpatches.¹⁹

1.2.2 Dacron

Dacron ist eine Polyesterfaser, ein Kondensationspolymer aus Ethylenglykol und Terephthalsäure, welches einen hohen Bruch- und Dehnungswiderstand zeigt.⁶ AbuRhama, Rerkasem und Ren wiesen bei Dacron höhere Inzidenzen von perioperativen Schlaganfällen und Rezidivstenosen $\geq 50\%$ im Vergleich zu PTFE nach, wohingegen die Mortalitätsrate gleich war.^{19,24,27} Auch ein erhöhtes Risiko für Patchinfektionen wurde Dacron angelastet, wenn auch auf Grundlage sehr kleiner Fallzahlen.^{18,28}

1.2.3 PTFE

Polytetrafluorethylen (PTFE) ist ein Fluoridharz, zusammengesetzt aus Carbon und Fluorid, mit der Fähigkeit, die Reendothelialisierung zu unterstützen.⁶ AbuRahma nannte die Blutung „die Achillesferse des PTFE-Patches“, nachdem er sie in seinen Arbeiten wiederholt nachwies.^{27,29} Muto dagegen sah den häufig beschriebenen PTFE-Nachteil der verlängerten Hämostasezeit nicht beim Patch- sondern dem Nahtmaterial und nahm an, dass ein Nadeldurchmesser, nicht signifikant größer, als der des Fadens, weniger Blutungen um die Naht verursachen würde.⁶

1.2.4 Bovines Perikard

Dem bovinem Perikard schrieb Muto die Vorteile Verfügbarkeit, Haltbarkeit, Biokompatibilität und gute Ultraschallbedingungen zu.⁶ Nach Berichten über die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) in Rinderherden nahm deren Popularität ab, wenn auch nie von BSE-Fällen nach

Carotispatchimplantation berichtet wurde. Gegenüber synthetischen Patches und autologen Venen wird dem bovinen Perikard ein vergleichbares Outcome zugesprochen.^{23,30,31}

1.2.5 Patchmaterial im Vergleich

Archie beschrieb 1998 in seiner Metaanalyse, dass Carotisrekonstruktionen mittels Vena saphena magna ein besseres perioperatives Schlaganfall- und Rezidivstenose-Outcome hätten als die synthetischen Materialien Dacron und PTFE.³² Im Jahr darauf korrigierte er, dass sich ähnlich niedrige perioperative Raten von Thrombose, Schlaganfall und Mortalität ergäben. Doch mit dem Einsatz von venösem Material würden sich (nicht signifikant) weniger $\geq 50\%$ ige Rezidivstenosen entwickeln als mit Dacron, was Verhoeven 2005 bestätigte.^{12,33} Letzterer beschrieb zusätzlich häufigeres Auftreten von Microemboli bei Clamping-Freigabe und Wundverschluss, wenn Dacron-Patches genutzt wurden und sprach sich für den Vorzug venöser Patches bei Thrombendarteriektomien aus.³³

Pedrini widerlegte 2001 den Vorwurf, dass Polyester thrombogener sei als venöses Material. Wenn er auch selbst in einer Studie Plättchenadhäsion nach PTFE-Applikation beobachtete, war diese nach 15 Tagen nicht mehr nachweisbar.³⁴ So warb Muto schließlich förmlich für synthetische Patches, welche gebrauchsfertig in der Packung zur Verfügung stünden und seinen Erkenntnissen nach keine Nachteile gegenüber der autologen Vene zeigten.⁶ Dem Ergebnis, dass betreffs Mortalität, Schlaganfall- und Rezidivstenoseraten zwischen Vene und den synthetischen Materialien Dacron sowie PTFE keine signifikanten Unterschiede bestehen und Thrombendarteriektomien mit beiden Varianten gleichermaßen sicher durchführbar seien, schlossen sich zahlreiche Autoren an. Einigkeit besteht darüber, das Patchmaterial habe keinen Einfluss auf die klinischen Kurz- oder Langzeitergebnisse.^{7,14,26,35,36} Allerdings findet sich gerade in Bezug auf Infektionen in mehreren Arbeiten die Ansicht, dass synthetische Patches hierfür eine höhere Vulnerabilität hätten.^{18,28}

Zum Vergleich zwischen den synthetischen Patchmaterialien PTFE und Dacron gibt es bereits einige Studien mit zumeist ähnlichen Ergebnissen. AbuRahma wies beiden Materialien vergleichbare Ergebnisse nach, fand keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Raten für Schlaganfall und Tod, TIA oder frühe Rezidivstenosen.²⁹ In einer späteren Arbeit schnitten die PTFE-Patches bei der Rate später Rezidivstenosen besser ab.⁷ Nachdem er bereits 2002 Dacron mit einer etwas höheren Rate perioperativer Schlaganfälle in Verbindung brachte, findet sich dies, ebenso wie die häufigeren Rezidivstenosen nach Dacron-Einsatz auch in der AWMF-Leitlinie wieder.^{5,27}

Während AbuRahma einzig in einer Arbeit im Jahr 2007 beiden Materialien kurze Hämostasezeiten bescheinigte²⁹, widerlegte er das in eigenen Studien. Auch der Review von Ren legte im Jahr 2013 signifikant längere Hämostasezeiten bei PTFE im Vergleich zu Dacron- und auch Venenpatches dar.²⁴

Dem inzwischen ebenfalls als Patchmaterialien verwendeten bovinen Perikard wurden bereits äquivalente Raten perioperativer Blutung, Infektion und Pseudoaneurysma im Vergleich mit dem

Primärverschluss und Dacron nachgewiesen.³⁷ Starodubtsev beschrieb sogar statistisch niedrigere Rezidivstenoseraten bei Verwendung von Perikard-Patches bei der Rekonstruktion der Carotisbifurkation nach TEA, im Vergleich zu PTFE.³⁸ Kamenskiy führte an, dass der Patchverschluss mit autologer Vene und Perikard den synthetischen Materialien PTFE und Dacron bezüglich des Rezidivstenose-Potenzials hämodynamisch überlegen sei. Außerdem erscheinen demnach die Breite des Patches, wie auch der konkrete Ort der Arteriotomie von höchster Bedeutung. Schmale Patches sind seinen Ergebnissen nach den weiten überlegen, wie auch die anteriore Arteriotomie der Lateralen.³⁹ Rezidivstenosen seien für Perikardpatches nicht generell ungewöhnlich. Doch hochgradige Rezidivstenosen wurden laut Hines nicht beobachtet.⁴⁰ Marien spricht dem bovinen Perikard auch signifikant verminderte intraoperative Nahtblutungen im Vergleich mit Dacron zu. Zusätzlich wird die Handhabung hiernach von Chirurgen besser bewertet und der Autor kommt zu dem Schluss, dass Perikard-Patches eine gute Alternative zu Dacron darstellen.²³

Insgesamt werden Patchangioplastien in zahlreichen Studien zum Thrombendarteriektomie-Verschluss empfohlen, nicht zuletzt um das Risiko von Rezidivstenosen zu minimieren. Doch auch im aktuellsten Review von Ren 2013 werden weitere, umfassendere Studien und Ergebnisse gefordert, um die Unterschiede der Patchmaterialien klarer sehen zu können.²⁴ So bleibt die Entscheidung bisher den individuellen Erfahrungen und Präferenzen des Operateurs vorbehalten.

1.3 Rezidivstenose nach Carotis-TEA

Von einer Rezidivstenose wird in der Regel dann gesprochen, wenn die Lumeneinengung nach Carotis-Thrombendarteriektomie (wieder) mehr als 50 % beträgt, wobei es sich um die (angiographisch bestimmbare) Durchmesserreduktion im Stenosemaximum in Relation zum Durchmesser der nicht in die Operation involvierten extrakraniellen distalen A. carotis interna handelt (sog. distaler oder NASCET-Stenosegrad).⁵

1.3.1 Ursachen von Rezidivstenosen

Akingba fasste die Ursachen von Rezidivstenosen als Folge eines dynamischen Entstehungsprozesses zusammen. Dieser sei beeinflusst durch (1) die primär durchgeführte Prozedur, (2) die Erfahrung des Chirurgen, (3) die Schwere der Grunderkrankung und (4) die individuelle Gefäßanatomie des Patienten.⁴¹

In Bezug auf die Assoziation von Operationsmethode und Rezidivstenoserate befanden mehrere Autoren die Patchangioplastie der A. carotis einem Primärverschluss überlegen,^{7,9,42,43} wohingegen die Inzidenz signifikanter Rezidivstenosen bei der Eversion und der Patchangioplastie nach

AbuRahma vergleichbar sei.⁷ Archie beschrieb innerhalb der Gruppe der Patchangioplastien bei Verwendung autologer Venen-Patches eine geringere Rezidivstenoserate, als bei derjenigen von synthetischen Patches.³² Innerhalb letzterer Gruppe wurde zudem Dacron-Patches eine höhere Rezidivstenoserate als PTFE-Patches zugewiesen.^{5,7,27,42}

Auswertungen hinsichtlich der Erfahrung des Operateurs haben in der Regel Schlaganfall und Tod als Endpunkt.⁴⁴ Einzelne Studien (z.B. Hollenbeak, 2010) untersuchte diesbezüglich die Wiederverschlussrate des operierten Gefäßes und beschrieb diese nach fünf Jahren postoperativ als signifikant niedriger, wenn die Operation durch einen Gefäßchirurgen (gegenüber einem Allgemeinchirurgen) durchgeführt wurde.⁴⁵

Mit dem Zusammenhang vom generell als gefäßschädigend geltenden, metabolischen Syndrom und Rezidivstenosen nach TEA hat sich Williams befasst. So fand er Rezidivstenosen > 50 % signifikant häufiger bei Patienten mit metabolischem Syndrom (drei oder mehr der Faktoren Bluthochdruck (RR \geq 135/85 mmHg), Serum-Triglyzeride \geq 150 mg/dl, HDL \leq 40 mg/dl, BMI \geq 25 kg/m², Nüchternblutzucker \geq 110 mg/dl), auch wenn diese keinen signifikanten Unterschied bei Langzeit-Überleben und der Freiheit von Schlaganfall oder Tod darstellten.⁴⁶ Dem entgegen beschrieb Cuming, dass Diabetes und Hypertonus keinen Einfluss hätten. Auch die Hyperlipidämie sah er bei Männern nicht als Risikofaktor. Diese könne jedoch mit Rezidivstenosen bei Frauen assoziiert sein. Vom Geschlecht selbst, wie auch vom Alter, sah er das Risiko nicht beeinflusst. Doch kontinuierlichen Rauchern wies er eine signifikant höhere Inzidenz früher Rezidivstenosen \geq 50 % ein Jahr nach der Operation zu.⁴⁷ Auch Mannheim et al. konnte keine Korrelation zwischen Rezidivstenose und Geschlecht feststellen.¹⁶ Dagegen finden sich einige Arbeiten mit höheren Inzidenzraten bei Frauen.^{12,15,42,48,49} Jüngere Patienten (zum Zeitpunkt der Operation unter 60 bzw. 70 Jahre alt) hätten ebenfalls ein höheres Rezidivstenose-Risiko.^{15,40,48,49} Die postoperative Gabe von Statinen verbesserte das Gesamtüberleben, einen positiven Effekt auf die Entwicklung von Rezidivstenosen konnte ihnen nicht zugewiesen werden.^{50,51}

Bei der Entstehung von Rezidivstenosen nehmen viele Autoren eine zeitliche Einteilung vor. So können für sehr frühe Verengungen Residualstenosen oder lokale, technische Faktoren (z.B. Abklemmtrauma, eine schlanke Arterie < 4 mm Durchmesser und ein Primärverschluss) verantwortlich sein.⁷ Für neu entstandene Stenosen wird dagegen zunächst eine Intimahyperplasie verantwortlich gemacht. Diese beruht auf einer Endothelläsion, wie sie im Zuge einer Endarteriektomie, einer perkutanen transluminalen Angioplastie oder Stentimplantation durch eine Dehnung der Gefäßwand mit Einrissen in das Endothel auftritt. Dieser Reiz bewirkt nach circa 24 bis 48 Stunden die Proliferation glatter Muskelzellen in der Tunica media. Nach etwa vier Tagen erfolgt deren Migration in die Tunica intima. Zusätzlich wird eine extrazelluläre Matrix gebildet, was die

Volumenzunahme der Gefäßwand unterstützt. Dabei kommt es zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren (Platelet-derived growth factor, PDGF) von Endothel- und glatten Muskelzellen sowie Thrombozyten, welche Wachstum und Migration der glatten Muskelzellen stimulieren. Zudem findet eine sekundäre Infiltration der Gefäßwand durch Monozyten, T-Zellen und anderer Leukozyten aus dem Plasma statt. Ein Steady State werde nach 3 Monaten erreicht. Intimahyperplasien sind dabei im Allgemeinen glatt und weniger brüchig als arteriosklerotische Plaques. Sie neigen in geringerem Maße zur Embolisation aber eher zur Progression bis hin zum Verschluss der A. carotis.^{52,53} Sie sei nach Larena-Avellaneda für etwa 50 % aller Verschlüsse nach peripheren Gefäßrekonstruktionen verantwortlich.⁵² Als zeitliche Eingrenzung der Intimahyperplasie legen viele Autoren die ersten 24 Monate nach TEA fest.^{7,52-55} Sadideen und Hunter sehen die myointimalen Hyperplasie dagegen bis zu 3 Jahre postoperativ als Ursache von Rezidivstenosen.^{56,57} AbuRahma legte 2009 zudem eine untere zeitliche Grenze von 6 Monaten fest, ab der erst von einer Intimahyperplasie als Ursache einer Rezidivstenose ausgegangen werden könne.⁷

Späte Rezidivstenosen ab etwa 24 Monaten entstehen dagegen durch erneute Arteriosklerose im Operationsbereich in Verbindung mit den bekannten Gefäßrisikofaktoren, welche zur thrombembolischen Ischämie führen kann.

1.3.2 Klinische Bedeutung von Rezidivstenosen

Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Rezidivstenosen nach Thrombendarteriektomie einer Carotisstenose schwanken in der Literatur beträchtlich. AbuRahma beschrieb die größte Inzidenzspanne von 1 % bis 41 %, abhängig von dem gewählten Schweregrad (> 50, > 70 oder > 80 % Lumeneinengung) und der einbezogenen Länge des Follow-up.⁷ Sadideen kam mit 1 % bis 37 % zu einem ähnlichen Ergebnis. Er ergänzte, dass dabei nur 0 bis 8 % der Patienten stenosebezogene Symptome angaben.⁵⁶ Auch die Arbeit von Shah zeigt mit 2 % bis 30 % eine ähnliche Inzidenzspanne.⁸ Cuming geht davon aus, dass erneute Gefäßverengungen von ≥ 50 % nach TEA in 17 % der Fälle vorliegen⁴⁷, denen Thomas mit 15 % sehr nahe kam und diese noch weiter aufschlüsselte. Demnach fielen 9 % auf >50%ige Rezidivstenosen und 6 % auf Gefäße mit < 50 % erneuter Diameterreduktion.⁵⁸ Hunter und Johnson beschränkten sich wie Cuming auf Rezidivstenosen ≥ 50 % und fanden diese in einer Größenordnung von 9 bis 12 % der operierten Patienten.^{42,57} Johnson unterteilte zusätzlich in 50-79%ige (7 von 9 %) und ≥ 80 %ige Rezidivstenosen (2 von 9 %). Alle Läsionen seien bereits nach 6 Monaten präsent gewesen und hätten danach keinen weiteren Progress im 2 Jahres-Follow-up gezeigt.⁴² Rezidivstenosen ≥ 80 % allein hatte Ricotta dagegen bei 7,9 % der Operationen gesehen. Von seinen hierbei untersuchten Fällen blieb die Mehrheit asymptomatisch und über einen langen Zeitraum auf den Stenosegrad bezogen stabil.⁴⁸

Babu dokumentierte Rezidivstenosen > 70 % Durchmesserreinigung, die über ein durchschnittliches Follow-up von 15,8 Jahren in 0,4 % der Fälle auftraten.⁵⁹ Dieses Ergebnis erscheint im Vergleich sehr klein. Doch es finden sich zwei weitere Studien mit ähnlichen Resultaten. Zum Einen beschrieb Setacci nach einem Jahr Follow-up eine Rezidivstenoserate von 1,58 %, für > 70%ige Verengungen.⁶⁰ Zum Anderen dokumentierte Akingba unter den vorliegenden Arbeiten die niedrigsten Ergebnisse mit einer Rezidivstenoserate von 0,36 % nach durchschnittlich 4,4 Jahren (jedoch ohne konkrete Angabe der einbezogenen Stenosegrade).⁴¹

Bei dieser Übersicht wird deutlich, dass neben den unterschiedlichen Rezidivstenosedefinitionen mittels Stenosegrad auch die Länge des Follow-up-Zeitraumes im direkten Vergleich der Ergebnisse Beachtung finden muss. Cao formulierte, dass die höchste Rezidivstenose-Inzidenz 12 bis 18 Monate nach dem operativen Eingriff auftrete.⁹ Frericks fasste die zeitliche Komponente in seinem Review zusammen, wonach das Risiko im ersten Jahr 10 %, im zweiten 3 % und im dritten Jahr 2 % betrage, eine Rezidivstenose zu diagnostizieren. Das Langzeitrisko beschrieb er mit etwa 1 % pro Jahr.⁵⁴

1.3.3 Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen

Johnson bezeichnete moderat hochgradige Rezidivstenosen (50 bis 79 %) als „benigne“. Hochgradige mit 80 bis 99 % Durchmesserreduktion erfordern dagegen ein individuelles Management.⁴² Hier kann eine wiederholte chirurgische Intervention nötig werden. Zum Intervall zwischen primärer und wiederholter TEA kamen drei Arbeiten aus drei Jahrzehnten zu ähnlichen Ergebnissen. So beschrieb Rosenthal ein Durchschnittsintervall von 39,8 Monaten (bei einer Spanne von 9 bis 83 Monaten)⁶¹, de Borst nannte 53 Monate (bei einer Spanne von 8 bis 192 Monaten)⁶² und Akingba berichtete von durchschnittlich 4,4 Jahren (2 Monate bis 29 Jahre)⁴¹. Er zeigte zusätzlich eine Rezidivstenoserate nach zweiter TEA mit 1,5 % auf (im Durchschnitt nach 2,1 Jahren). Damit ist sie, wie auch die Schlaganfallrate, ähnlich der nach primärer TEA. Eine erneute TEA bei Rezidivstenosen hält er damit für eine brauchbare therapeutische Option.⁴¹ Auch de Borst, welcher nach Re-OP Rezidivstenosen $\geq 50\%$ mit einer Häufigkeit von 13,7% fand und 7% der Patienten eine dritte Carotisrekonstruktion benötigten, hielt die Wiederholungs-TEA bei Rezidivstenose für sicher durchführbar, mit einem exzellentem Langzeitschutz vor Schlaganfällen.⁶² Rosenthal resümierte, dass Patienten mit einer Zweit-Rezidivstenose sicher einer dritten Operation unterzogen werden könnten. Ist dies nötig, sei seinen Daten nach eine Carotis-Resektion mit einem Vena-saphena-Interponat langlebiger, als die Patchangioplastie.⁶¹ Die Rekanalisation der A. carotis mittels Stent sei der AWMF-Leitlinie nach ebenfalls eine Option zur Behandlung von Rezidivstenosen, wie auch im Speziellen bei einem hohen chirurgischen OP-Risiko, radiogenen/hochzervikalen Stenosen, Tandemstenosen oder kontralateralen N.-laryngeus-recurrens-Paresen.⁵

Inzwischen werden auch medikamentöse und strahlentherapeutische Ansätze zur Prophylaxe und Behandlung von Rezidivstenosen erforscht. Bis dahin gilt es, sie mit konventionellen Präventionsstrategien zu verhindern. Neben der Empfehlung die Thrombendarteriektomie so früh wie möglich nach dem Indexereignis durchzuführen, sind eine Lebensstilmodifikation mit Nikotinverzicht, Normalisierung des Körpergewichtes durch Ernährungsumstellung und ausreichend körperliche Aktivität aber auch medikamentöse Maßnahmen zur Optimierung der vaskulären Risikofaktoren sowohl prophylaktische Maßnahmen als auch konservative Begleittherapie zur Operation. Dazu gehört bei bekannter KHK die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels unter 100 mg/dl durch die Einnahme von Statinen, eine antihypertensive Therapie zur Erreichung von Blutdruckwerten < 140/90 mmHg (bei Diabetes mellitus und/oder Niereninsuffizienz < 130/80 mmHg), die Senkung des HbA1c < 7 % bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien bei Diabetikern.⁵ Zusätzlich wird die Weiterführung der periinterventionellen dualen Plättchenhemmung für mindestens einen Monat empfohlen. Hierbei kommen Acetylsalicylsäure (in einer Dosierung von 75-325 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) zur Anwendung. Während Clopidogrel präoperativ pausiert werden sollte, wird die Einnahme von Acetylsalicylsäure nicht unterbrochen.⁵

Darüber hinaus erscheint den Autoren der AWMF-Leitlinie den Erfahrungen großer Studien nach eine Verlaufsbeobachtung mittels klinischer Untersuchung und farbkodierter Duplexsonographie nach erfolgter TEA sinnvoll.⁵ Wobei es konkrete Empfehlungen zu deren Kontrollintervallen und –zeitraum in der S3-Leitlinie zur Carotisstenose bisher nicht gibt. In seiner Arbeit zur Evidenz der Ultraschallkontrollen nach Carotis-Stenting und TEA trug Kallmayer neun Protokolle randomisierter kontrollierter Studien zusammen, die allesamt ähnliche Follow-up-Intervalle zeigten (nach 1 Monat, 3 oder 4 und nach 6 Monaten, sowie 12 Monate nach OP und anschließend jährlich). Letztlich hielt er nur eine periprozedurale Duplex-Untersuchung und eine weitere 12 Monate nach dem Eingriff für sinnvoll. (Sofern keine ipsilaterale Rezidivstenose \geq 50 % bestand, eine kontralaterale Progression \geq 50 % vorlag oder bei Patienten mit höherem Rezidivstenose-Risiko. In diesen Fällen seien auch weitere Untersuchungen angemessen.⁶³ Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Behandlung der extrakraniellen Carotisstenose empfiehlt nach TEA eine nicht-invasive Bildgebung nach 1 Monat, nach 6 Monaten und danach in jährlichen Abständen.⁵

Ähnliches gilt bereits präoperativ. Ein generelles Screening auf das Vorliegen einer Carotisstenose wird der AWMF-Leitlinie nach nicht empfohlen. Doch Patienten mit bekannter Carotisstenose sollten in 6- bis 12-monatigen Abständen nachuntersucht werden.⁵

2. Fragestellung

Nutzen und Bedeutung der Endarteriektomie der A. carotis sind hinlänglich durch Studien belegt. Auch hat sich der Gefäßverschluss mittels synthetischen Patches bewährt. Zur Bedeutung des Materials synthetischer Patches in Bezug auf Operationskomplikationen und Rezidivstenosen liegen dagegen nur relativ wenige Daten vor.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie sich der Wechsel des routinemäßig eingesetzten Patchmaterials (zunächst Dacron-, dann PTFE-Patches) bei Carotis-Thrombendarteriektomie auf die Inzidenz peri- und postoperativer Komplikationen sowie die Inzidenz und den Zeitverlauf des Auftretens von Rezidivstenosen als Folge einer Intimahyperplasie auswirkt.

Da die Daten in einem Kollektiv erhoben wurden, in welchem klinisch festgelegte und indizierte Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, ermöglichte das, der Frage nach der zeitlichen Dynamik der Rezidivstenose-Entwicklung infolge einer Intimahyperplasie nachzugehen.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Grundlage für die vorliegende, retrospektive Analyse war eine Registerdatenbank, in der alle A. carotis-Revaskularisationen erfasst sind, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg seit dem 1. Juli 1994 durchgeführt wurden. In die vorliegende Analyse wurden alle Erstoperationen einbezogen, die bis zum 19. Juni 2012 an einer derartigen Stenose in Form einer Patch-Thrombendarteriektomie stattfanden und entweder mit einem Dacron-Patch oder einem PTFE-Patch durchgeführt wurden. Bis Oktober 2006 erfolgte dabei der Verschluss der A. carotis routinemäßig mit einem Dacron-Patch. Hiernach kamen PTFE-Patches zum Einsatz.

Ausgeschlossen wurden Operationen mit anderem Patch-Material (z.B. Vene, Perikard), anderer Operationstechnik (z.B. Eversion, Direktnaht, Interponat) und anderen Ursachen der Operation als eine arteriosklerotische Stenose (z.B. Aneurysma). Rezidiv-Operationen am gleichen Gefäß waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium, nicht aber eine Erstoperation beim selben Patienten an einer kontralateralen Carotisstenose.

3.2 Datenquellen

Ausgewertet wurden Daten aus der o.g. Registerdatenbank und den klinischen Akten der zu analysierenden Fälle aus der Klinik für Neurologie, der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie sowie der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, jeweils einschließlich der elektronischen Krankenblattdokumentation dieser Kliniken.

3.3 Erhebung anamnestischer und präoperativer Daten

Zur Erhebung anamnestischer und präoperativer Daten wurde im Wesentlichen auf die o.g. Registerdatenbank der Klinik für Neurologie zurückgegriffen, in der diese Informationen in standardisierter Form für alle Patienten mit Stenosen der A. carotis erfasst werden. Dies umfasst allgemeine Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), Gefäßrisikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotin, Größe, Gewicht), Vor- und Begleiterkrankungen (zerebrovaskuläre Erkrankungen, KHK, Herzklappenerkrankungen, pAVK, Vorhofflimmern), mögliche funktionelle Einschränkungen durch vorangegangene Schlaganfälle in Form der modifizierten Rankin Scale, die gerinnungsrelevante Medikation und den sonographischen Befund an den extra- und intrakraniellen hirnzuführenden Arterien.

3.4 Erfassung operationsbezogener Daten

Aus den Operations- und Anästhesieberichten wurden die die Operation betreffenden Informationen zusammengetragen. Erfasst wurden dabei die operierte Seite, das Operationsverfahren, dessen Dauer sowie die Erfahrung des Operateurs (in Form der Anzahl und Frequenz von A. carotis-Thrombendarteriektomien). Außerdem wurde den Unterlagen die Verwendung eines Shunts, der Typ des Patchmaterials, die Intimafixierung und das jeweils verwendete Nahtmaterial entnommen. Auch Daten zum durchgeführten Neuromonitoring, die Gefäßabklemmzeiten und die eingesetzten Drainagetypen mit abgelaufenen Wundsekretmengen wurden registriert, wie auch der Typ des verwandten Hämostyptikums. Die durchgeführten intraoperativen Angiographiekontrollen wurden ggf. mit Befunden aufgenommen. Neben dem Anästhesieverfahren und dessen Dauer wurden die intraoperative Blutdrucksituation, wie auch die Gabe blutdrucksenkender und -hebender Medikamente einbezogen. Ebenso wurden die Gabe von Heparin, Protamin sowie die prä- und postoperative, antithrombotische Medikation festgehalten, desgleichen sämtliche perioperative Komplikationen.

3.5 Follow-up-Untersuchungen

Die aufgetretenen peri- und postoperativen Komplikationen wurden mit Art, Lokalisation und ihrem Zeitpunkt relativ zur Operation in die Analyse eingeschlossen. Dabei handelte es sich im Einzelnen um neurologische, kardiopulmonale, chirurgische und Blutungskomplikationen. Postoperative sonographische und klinische Routinekontrollen in der Universitätsklinik für Neurologie erfolgten 5 bis 7 Tage, 6 Wochen und 4,5 Monate nach Thrombendarteriektomie sowie ab diesem Zeitpunkt halbjährlich sowie stets bei zerebralen Auffälligkeiten. Neben der aktuellen Anamnese und einer orientierenden neurologischen Untersuchung wurde hierbei auch jeweils eine farbkodierte Duplexsonographie der hirnzuführenden, operierten Gefäße durchgeführt. Zur Auswertung wurden diese sonographischen Befunde nach Gefäßauffälligkeiten wie Wandauflagerungen und -läsionen ggf. mit Stenosegrad aufgeschlüsselt. Erfasst wurden dabei Strömungsveränderungen, Lefzen, Nahteinziehungen, Kinking, wellige Patches und Kalibersprünge, wie auch Aneurysmata und Dissektionen. Ebenso wurden Schwellungen, Hämatome, Infektionen und Abstoßungsreaktionen aufgenommen. Die zusammengetragenen Informationen wurden schließlich zur Analyse standardisiert in Excel-Tabellen erfasst.

3.6 Statistik

Die aus den oben genannten Patientenakten sowie einer Microsoft Access-Datenbank der Klinik für Neurologie entnommenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Version 2010) zusammengetragen und zur statistischen Auswertung nach Anonymisierung nach SPSS (Version 22) exportiert. Zur Prüfung, ob die Patienten- und Operationsmerkmale in den Vergleichsgruppen (Dacron- und PTFE-Patch) identisch verteilt sind, wurden Häufigkeitstabellen analysiert und zur Signifikanzberechnung der exakte Fisher- sowie der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die multivariate Analyse erfolgte mittels logistischer Regression. Zur Identifikation zeitlicher Tendenzen wurde hierbei zusätzlich die Variable „Beobachtungszeitraum“ (1995 bis 2000, 2001 bis 2006 sowie 2007 bis 2012) angelegt. Zudem erfolgte die Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Dauer bis zum Eintreffen des Ereignisses mittels Cox-Regression. Dabei wurden als Grenzen des Ein- bzw. Rückausschlusses 0,05 und 0,1 festgelegt. In der Ereigniszeitanalyse wurde mittels Hazardfunktion die Rate ermittelt, mit der das Ereignis Intimahyperplasie zum Zeitpunkt zwei Jahre postoperativ aufgetreten war. Die Vergleichbarkeit der Überlebenszeiten in den Gruppen wurde mit Hilfe des Log-rank-Tests geprüft. Von Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die demografischen Daten werden für das gesamte Patientengut (N = 884) wie auch für die Dacron- (N = 567) und PTFE-Patchgruppe (N = 317) in Tabelle 1 präsentiert. Signifikante Unterschiede zwischen den Patchgruppen sind mit Angabe deren Signifikanzstärke in der letzten Spalte benannt. Hierbei zeigte sich hinsichtlich des Alters ein signifikanter Unterschied ($p(\text{Mann-Whitney-U}) = 0,033$). Der Median betrug in der Dacron-Gruppe 66,58 Jahre (IQR 61,31 – 72,39) und in der PTFE-Gruppe 68,00 Jahre (IQR 61,00 – 75,00).

Tabelle 1: Patientencharakteristika 1 - Demografische Daten

Patienten- charakteristika	Gesamtes Patientengut	Getrennt nach		p-Wert
	N=884 (Median; IQR)	Dacron-Patchgruppe (Median; IQR)	PTFE-Patchgruppe (Median; IQR)	
Alter [Jahre]	67,25 (61,0-73,9)	66,58 (61,3-72,4)	68,00 (61,0-75,0)	0,033
Gewicht [kg]	79,00 (70,0-87,0)	78,00 (70,0-86,0)	80,00 (70,0-90,0)	n.s.
BMI [kg/m ²]	26,93 (24,6-29,4)	26,83 (24,5-29,2)	27,10 (24,7-29,6)	n.s.
BMI ≥ 25 kg/m ²	614 (69,5 %)	390 (68,8 %)	224 (70,7 %)	n.s.
Männliches Geschlecht	662 (74,9 %)	418 (73,7 %)	244 (77,0 %)	n.s.

IQR = Interquartilabstand (engl. interquartile range) (Q1-Q3 = erstes bis drittes Quartil); p-Werte aus Prüfung mittels Mann-Whitney-U- sowie exaktem Fisher-Test; n.s. = nicht signifikant

Weiterführende Patientendaten wie Gefäßrisikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen sowie Angaben zur Stenose finden sich mit entsprechender Darstellung in Tabelle 2. Hierfür ergaben sich folgende signifikante Unterschiede: Eine Arterielle Hypertonie betraf 479 Patienten (84,5 %) mit einem Dacron-Patch und 290 (91,5 %) der PTFE-Patch-Gruppe ($p(\text{Fisher}) = 0,003$). Zudem unterschieden sich die Häufigkeiten der Hyperlipidämie signifikant mit 351 Fällen (61,9 %) in der Dacron- und 224 Fällen (70,7 %) in der PTFE-Gruppe ($p(\text{Fisher}) = 0,010$). Vorhofflimmern zeigten 31 Patienten (5,5 %) der Dacron- und 31 (9,8 %) in der PTFE-Gruppe ($p(\text{Fisher}) = 0,019$). Der Doppler-CO₂-Test fiel bei 43 Patienten (7,6 %) der Dacron-Gruppe und 10 (3,2 %) der PTFE-Gruppe pathologisch und damit signifikant unterschiedlich aus ($p(\text{Chi}^2) = 0,001$). Im Abgangsbereich der kontralateralen A. carotis interna konnte eine Stenose ≥ 70 % bei 156 (27,5 %) der mit Dacron-Patch Behandelten und bei 54 (17,0 %) jener mit PTFE-Patch festgestellt werden ($p(\text{Fisher}) < 0,001$). Bei den

übrigen untersuchten Parametern wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patchgruppen ermittelt.

Tabelle 2: Patientencharakteristika 2 - Gefäßrisikofaktoren, Begleiterkrankungen, Angaben zur Stenose

Patientencharakteristika	Gesamtes Patientengut N (%)	Dacron-Patchgruppe N (%)	PTFE-Patchgruppe N (%)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	769 (87,0)	479 (84,5)	290 (91,5)	0,003
Diabetes mellitus	321 (36,3)	202 (35,6)	119 (37,5)	n.s.
Hyperlipidämie	575 (65,0)	351 (61,9)	224 (70,7)	0,010
Nikotinabusus				n.s.
Ja	221 (25,0)	139 (24,5)	82 (25,9)	
Ex	414 (46,8)	280 (49,4)	134 (42,3)	
Nie	249 (28,2)	148 (26,1)	101 (31,9)	
Koronare Herzkrankheit	337 (38,1)	222 (39,2)	115 (36,6)	n.s.
Periphere AVK	245 (27,7)	167 (29,5)	78 (24,6)	n.s.
Vorhofflimmern	62 (7,0)	31 (5,5)	31 (9,8)	0,019
Herzklappenersatz	22 (2,5)	12 (2,1)	10 (3,2)	n.s.
Stenoseseite rechts	441 (49,9)	281 (49,6)	160 (50,5)	n.s.
Symptomatische Stenose	489 (55,3)	307 (54,1)	182 (57,4)	n.s.
Zahl der Ischämien				n.s.
Mehrere	168 (19,0)	106 (18,7)	62 (19,6)	
Eines	321 (36,3)	201 (35,4)	120 (37,9)	
Keines	395 (44,7)	260 (45,9)	135 (42,6)	
Symptomatik				n.s.
Okulär	99 (11,2)	65 (11,5)	34 (10,7)	
TIA	118 (13,3)	82 (14,5)	36 (11,4)	
Schlaganfall	272 (30,8)	160 (28,2)	112 (35,3)	
Stenosegrad [% NASCET]				n.s.
< 70 %	43 (4,9)	28 (5,0)	15 (4,8)	
70 %	286 (32,4)	170 (30,0)	116 (36,6)	
80 %	336 (38,0)	228 (40,2)	108 (34,1)	
90 %	112 (12,7)	77 (13,6)	35 (11,0)	
99 %	103 (11,7)	63 (11,1)	40 (12,6)	
Verschluss	4 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,9)	
Kontralateral hochgr. Stenose/Verschluss	210 (23,8)	156 (27,5)	54 (17,0)	<0,001

NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; p-Werte aus Prüfung mittels exaktem Fisher- sowie Chi-Quadrat-Test; n.s. = nicht signifikant.

Ein unabhängiger Zusammenhang der Patientencharakteristika mit dem Patchtyp wurde mittels multivariater logistischer Regression untersucht. Als unabhängige Variablen wurden hierbei berücksichtigt die Parameter mit signifikanten Ergebnissen in der univariaten Auswertung (Patientenalter, Begleiterkrankungen Hypertonie, Hyperlipidämie und Vorhofflimmern sowie kontralaterale hochgradige Stenose und Beobachtungszeitraum). Der Beobachtungszeitraum mit den Ausprägungen „1995 bis 2000“, „2001 bis 2006“ und „2007 bis 2012“ wurden im ersten Schritt in die multivariate Analyse gezwungen, bevor im zweiten Schritt die übrigen Variablen vorwärts schrittweise auf Signifikanz geprüft wurden. So sollte sichergestellt werden, dass Veränderungen von Variablenausprägungen über den langen Beobachtungszeitraum in Verbindung mit der konsekutiven Anwendung der beiden Patchtypen nicht zu Fehlinterpretationen führen. In die Analyse wurden 884 Fälle einbezogen, es gab keine fehlenden Werte. Dabei gab es 64,1 % Dacron- und 35,9 % PTFE-Patches. Die Anpassungsgüte beträgt nach Nagelkerkes R^2 86 %. Durch Vorwärtsselektion wurden in die Variablengleichung integriert und haben somit Einfluss auf die abhängige Variable „Patchtyp“ bzw. sind mit ihr assoziiert: der Beobachtungszeitraum und die kontralaterale hochgradige Stenose bzw. Verschluss.

4.2 Operativer Eingriff

Bei den die Operation betreffenden Daten ergaben sich mit zwei Ausnahmen signifikante Unterschiede in allen Punkten (Tabelle 3). So war die Zeitdifferenz zwischen dem zerebrovaskulären Ereignis und der ipsilateralen Operation zwischen den Patchgruppen signifikant unterschiedlich ($p(\text{Chi}^2) < 0,001$), ebenso die OP-Indikationen ($p(\text{Chi}^2) = 0,029$). PTFE-Patches wurden signifikant häufiger in Regionalanästhesie operiert ($p(\text{Fisher}) < 0,001$) und von Operateuren mit einer TEA-Erfahrung von ≥ 50 und > 20 pro Jahr ($p(\text{Chi}^2) < 0,001$). Shunts wurden hingegen signifikant öfter in der Dacron-Gruppe verwendet ($p(\text{Fisher}) < 0,001$). Die Wahl des Drainage-Materials fiel nach PTFE-Patcheinlage signifikant häufiger auf Easyflow ($p(\text{Fisher}) < 0,001$). Auch die Gabe von lokalen Hämostyptika und Thrombozytenaggregationshemmern unterschied sich in beiden Gruppen signifikant. (Der Zeitraum vom Ereignis bis zur Operation wurde für asymptotische Patienten in der anschließenden multivariaten Analyse auf 1111 Tage festgesetzt, um deren Wegfall aus der Untersuchung zu unterbinden.)

Tabelle 3: Operationsdaten im Patchvergleich

Operationsdaten	Gesamtes Patientengut N (%)	Dacron- Patchgruppe N (%)	PTFE- Patchgruppe N (%)	p-Wert
Zeitraum Ereignis-OP (N=489) Median (IQR) [Tage]	23,4 (8,2-71,0)	30,3 (12,4-79,4)	12,4 (3,6-53,9)	<0,001
Zeitraum Ereignis-OP (N=489) [Tage]				<0,001
0 – 14	184 (20,8)	85 (27,7)	99 (54,4)	
15 – 90	219 (24,8)	161 (52,4)	58 (31,9)	
91 – 180	37 (4,2)	24 (7,8)	13 (7,1)	
≥ 181	49 (5,5)	37 (12,1)	12 (6,6)	
gesamt	489 (55,3)	307 (100)	182 (100)	
Zeitraum Ultraschall-OP, Median (IQR) [Tage]	4,61 (1,1-12,9)	3,9 (1,5-10,7)	5,0 (0,9-16,0)	n.s.
OP-Indikation				0,029
ipsilateral symptomatisch	489 (55,3)	307 (54,1)	182 (57,4)	
kontralateral symptomatisch	17 (1,9)	16 (2,8)	1 (0,3)	
ipsilateral asymptomatisch	378 (42,8)	244 (43,0)	134 (42,3)	
Anästhesieverfahren				<0,001
Allgemeinanästhesie	314 (35,5)	278 (49,0)	36 (11,4)	
Regionalanästhesie	570 (64,5)	289 (51,0)	281 (88,6)	
TEA-Erfahrung Operateur				<0,001
< 20	116 (13,1)	93 (16,4)	23 (7,3)	
20 bis < 50	74 (8,4)	64 (11,3)	10 (3,2)	
≥ 50	269 (30,4)	220 (38,8)	49 (15,5)	
≥ 50 und 20/Jahr	425 (48,1)	190 (33,5)	235 (74,1)	
OP-Dauer, Median (IQR) [Minuten]	93 (80-111)	95 (80-113)	92 (79-108)	n.s.
Shunt	345 (39,0)	260 (45,9)	85 (26,8)	<0,001
Drainagetyp				<0,001
Redon	243 (27,5)	219 (38,6)	24 (7,6)	
Easyflow	641 (72,5)	348 (61,4)	293 (92,4)	
Hämostyptika				<0,001
Plättchenaggregation	257 (29,1)	144 (25,4)	113 (35,6)	
Plättchenag. und Koagulation	184 (20,8)	35 (6,2)	149 (47,0)	
Keine	443 (50,1)	388 (68,4)	55 (17,4)	
Fadenstärke				0,023
4-0	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,3)	
5-0	48 (5,4)	35 (6,2)	13 (4,1)	
6-0	799 (90,4)	516 (91,0)	283 (89,3)	
7-0	36 (4,1)	16 (2,8)	20 (6,3)	

TAH, perioperativ					<0,001
	Keine	129 (14,6)	99 (17,5)	30 (9,5)	
	1	609 (68,9)	390 (68,8)	219 (69,1)	
	≥ 2	146 (16,5)	78 (13,8)	68 (21,5)	

I.E. = Internationale Einheiten; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; p-Werte aus Prüfung mittels exaktem Fisher- sowie Chi-Quadrat-Test; n.s. = nicht signifikant.

Die Unabhängigkeit des gewählten OP-Settings mit dem Patchtyp mit den Ausprägungen „Dacron“ und „PTFE“ erfolgte erneut mittels multivariater binärer logistischer Regression. Als Indikator-kategorie wurde hier der PTFE-Patch herangezogen. Unabhängige Variablen waren hierbei die Signifikanten der univariaten Analyse. Die Anpassungsgüte beträgt nach Nagelkerkes R^2 86 %. Nach Vorwärtsselektion verbleiben in der Variablengleichung und zeigen somit einen Zusammenhang mit der abhängige Variable „Patchtyp“: der Beobachtungszeitraum und die TEA-Erfahrung des ersten Operateurs.

4.3 Peri- und postoperative Komplikationen (ohne Rezidivstenosen)

Unter den in Tabelle 4 aufgeführten perioperativen Komplikationen unterschied sich die Häufigkeit der aufgetretenen Blutungen. Mit 101 Fällen (17,8 %) traten Blutungen in der Dacron-Gruppe signifikant häufiger auf als in der PTFE-Gruppe mit 33 Ereignissen (10,4 %), ($p(\text{Fisher}) = 0,003$). Hirnnervenläsionen hingegen wurden signifikant häufiger in der PTFE-Gruppe beobachtet (33 Fälle (10,4 %) gegenüber 32 Fällen (5,6 %) in der Dacron-Gruppe, ($p(\text{Fisher}) = 0,011$). Die Häufigkeiten der übrigen Komplikationen ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Perioperative Komplikationen im Patchvergleich

Perioperative Komplikation	Gesamtes Patientengut N (%)	Dacron Patchgruppe N (%)	PTFE- Patchgruppe N (%)	p-Wert
Blutung	134 (15,2)	101 (17,8)	33 (10,4)	0,003
Blutung, mit Revision	23 (2,6)	19 (3,4)	4 (1,3)	n.s.
Schwellung	145 (16,4)	103 (18,2)	42 (13,4)	n.s.
Schwellung, mit Intervention	15 (1,7)	12 (2,1)	3 (0,9)	n.s.
Hirnnervenläsion	65 (7,4)	32 (5,6)	33 (10,4)	0,011
Enzephalopathie	19 (2,1)	7 (1,2)	12 (3,8)	n.s.
Myokardinfarkt	5 (0,6)	4 (0,7)	1 (0,3)	n.s.
letal	1 (0,1)	0(0,0)	1(0,3)	
Kardial, weitere				n.s.
Angina pectoris	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	
Hypotonie	5 (0,6)	4 (0,7)	1 (0,3)	
Kardiale Dekompensation	3 (0,3)	3 (0,5)	0 (0,0)	
Tachykardie	3 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,6)	
Bradykardie	8 (0,9)	3 (0,5)	5 (1,6)	
Asystolie	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	
Frühverschluss	11 (1,2)	7 (1,2)	4 (1,3)	n.s.
Ischämie				n.s.
TIA	9 (1,0)	5 (0,9)	4 (1,3)	
Schlaganfall, remittiert	21 (2,4)	15 (2,6)	6 (1,9)	
Schlaganfall, minor	13 (1,5)	10 (1,8)	3 (0,9)	
Schlaganfall, major	13 (1,5)	5 (0,9)	8 (2,5)	
Schlaganfall, letal	2 (0,2)	2 (0,4)	0 (0,0)	
Schlaganfall (S.), gesamt	49 (5,5)	32 (5,6)	17 (5,4)	n.s.
S. mit persistierendem Defizit	28 (3,2)	17 (3,9)	11 (3,5)	
Tod	6 (0,7)	3 (0,5)	3 (0,9)	n.s.
Schlaganfall und Tod	53 (6,0)	33 (5,8)	20 (6,3)	n.s.
Persistierender S. und Tod	32 (3,6)	18 (3,2)	14 (4,4)	n.s.
S. mit Behinderung und Tod	15 (1,7)	7 (1,2)	8 (2,5)	n.s.

p-Werte aus Prüfung mittels exaktem Fisher- sowie Chi-Quadrat-Test; n.s. = nicht signifikant.

Die multivariate Analyse der binären abhängigen Variable „Blutung“ mit den Ausprägungen „Blutung“ und „keine Blutung“ erfolgte mittels binärer logistischer Regression. Als Indikatorvariable wurde hier die „Blutung“ herangezogen. Die unabhängigen Variablen waren erneut die Beobachtungsperioden mit den Ausprägungen „1995 bis 2000“, „2001 bis 2006“ und „2007 bis 2012“, der Patchtyp mit den Ausprägungen „Dacron“ und „PTFE“, die Expertise des ersten Operateurs, die Fadenstärke des Nahtmaterials sowie die Verwendung lokaler Hämostyptika und die

Anzahl der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH). In die Analyse wurden 884 Fälle einbezogen, es gab keine Fehlenden. Mittels Vorwärtsselektion ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Variable „Beobachtungszeitraum“ hat einen Einfluss auf die abhängige Variable „Blutung“. Die gesamte Variable zeigt dabei einen p-Wert von 0,027. Verteilt auf die Kategorien, hat "1995 bis 2000" mit $p = 0,055$ keinen signifikanten Einfluss, „2001 bis 2006“ hat dagegen mit $p = 0,004$ einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable „Blutung“. Bei einem Odds Ratio von 1,972 heißt das, dass Patienten, die in den Jahren 2001 bis 2006 operiert wurden, ein 1,972-fach erhöhtes Risiko hatten, eine Blutung zu bekommen, im Vergleich zu Patienten aus 2007 bis 2012. Graphisch dargestellt wird dies in Abb. 1. Darunter blieb auch die Variable „TAH“ signifikant. Bei zwei und mehr Medikamenten dieser Gruppe war demnach das Risiko einer Blutung 1,717-fach höher, als bei 0-1 TAH.

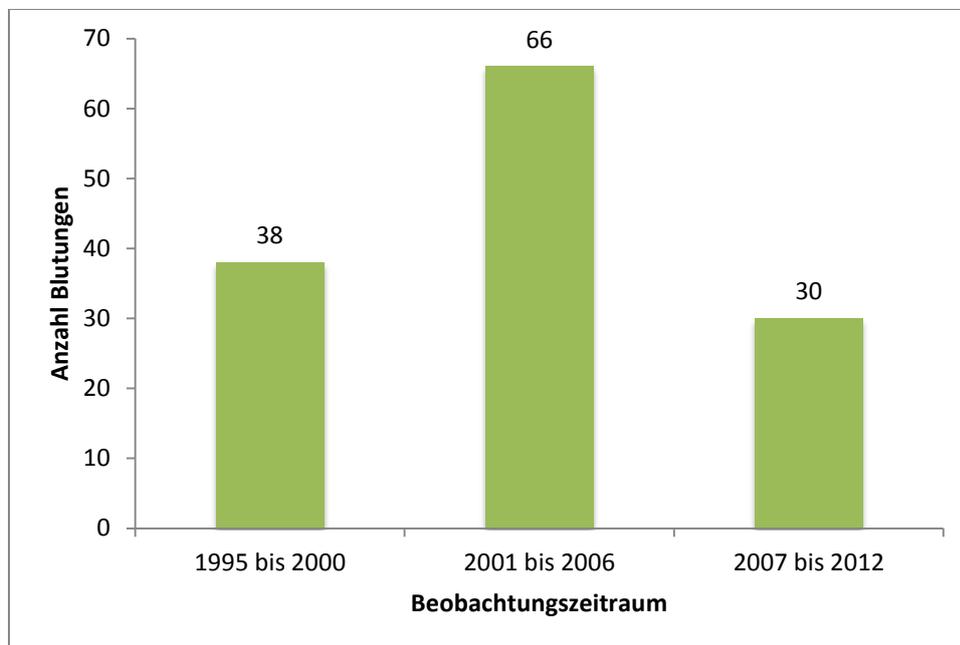


Abbildung 1: Anzahl postoperativer Blutungen unterteilt in drei Beobachtungszeiträume

4.4 Postoperative Rezidivstenosen

Rezidivstenosen wurden ätiologisch einer Intimahyperplasie zugeordnet, wenn sie frühestens in der postoperativen Ultraschallkontrolle nach 6 Wochen – nicht aber in der unmittelbar postoperativen Kontrolle – und bis spätestens 24 Monate postoperativ detektiert wurden und sich sonographisch im B-Bild als überwiegend homogen und echoarm darstellten. Bei den Ereigniszeitanalysen wurden die drei Ausprägungsgrade I) "mindestens 10%ige Stenosierung", II) "mindestens 50%ige Stenosierung" und III) "mindestens 70%ige Stenosierung" infolge Intimahyperplasie untersucht. Die maximale Beobachtungszeit betrug zwei Jahre postoperativ.

In diesem Zeitraum entwickelten 61 der 884 Patienten (8,3 %) eine Intimahyperplasie mit dem Ausprägungsgrad I. In 19 Fällen (2,6 %) wurde der Ausprägungsgrad II festgestellt und bei 11 Patienten (1,5 %) Rezidivstenosen mit dem Ausprägungsgrad III. Hochgradigkeit erreichten in diesem Kollektiv somit nur 18 % der durch eine Intimahyperplasie verursachten Rezidivstenosen.

Dabei konnten die ersten Wiederverengungen der operierten Gefäße im Bereich der Ausprägungsgrade I und II sonographisch bereits 6 Wochen postoperativ gesehen werden. Hiernach war eine Progression zu verzeichnen bis zum Zeitpunkt 1,5 Jahre postoperativ, wo diese Zunahme der Rezidivstenosen in allen drei Ausprägungsgarden stagnierte.

Die Abbildungen 2a-c zeigen die zeitliche Entwicklung einer Intimahyperplasie für die drei Ausprägungsgrade.

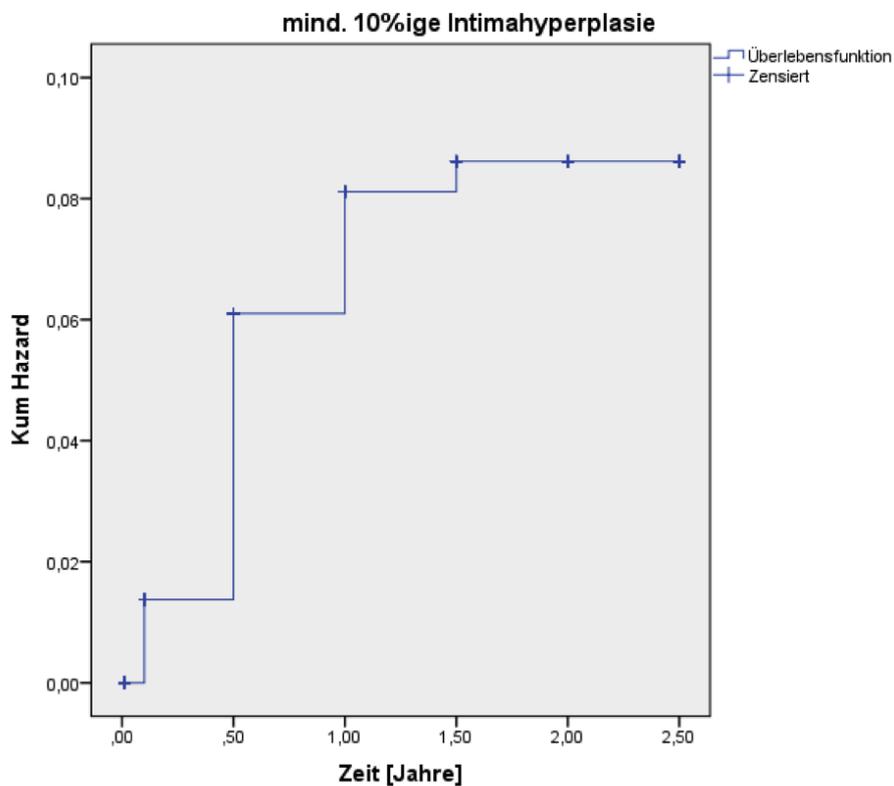


Abb. 2a: Hazard-Funktion für mind. 10%ige Intimahyperplasie nach TEA.

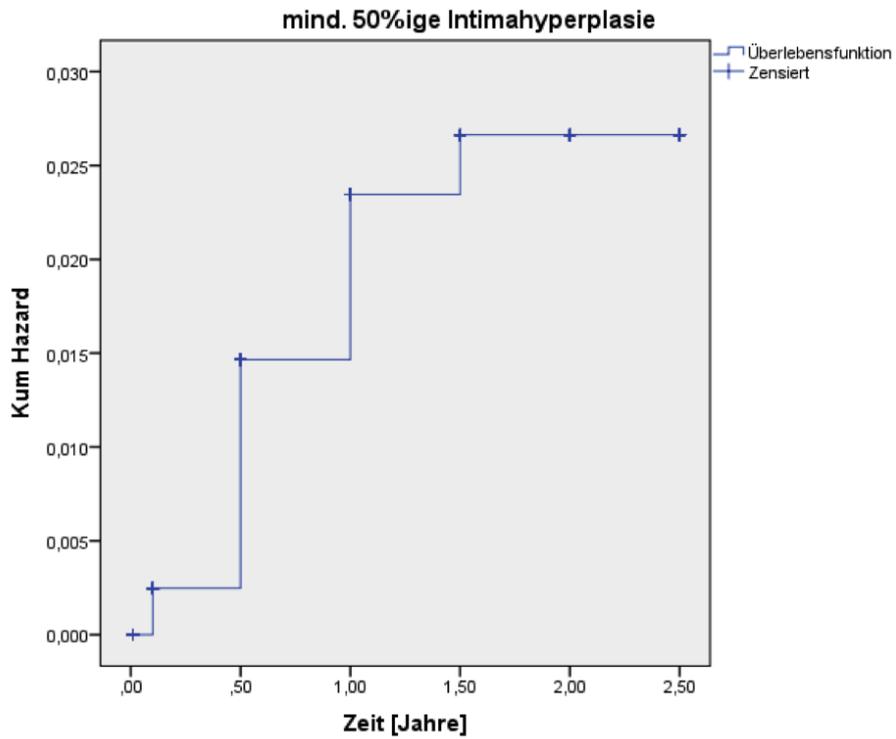


Abb. 2b: Hazard-Funktion für mind. 50%ige Intimahyperplasie nach TEA.

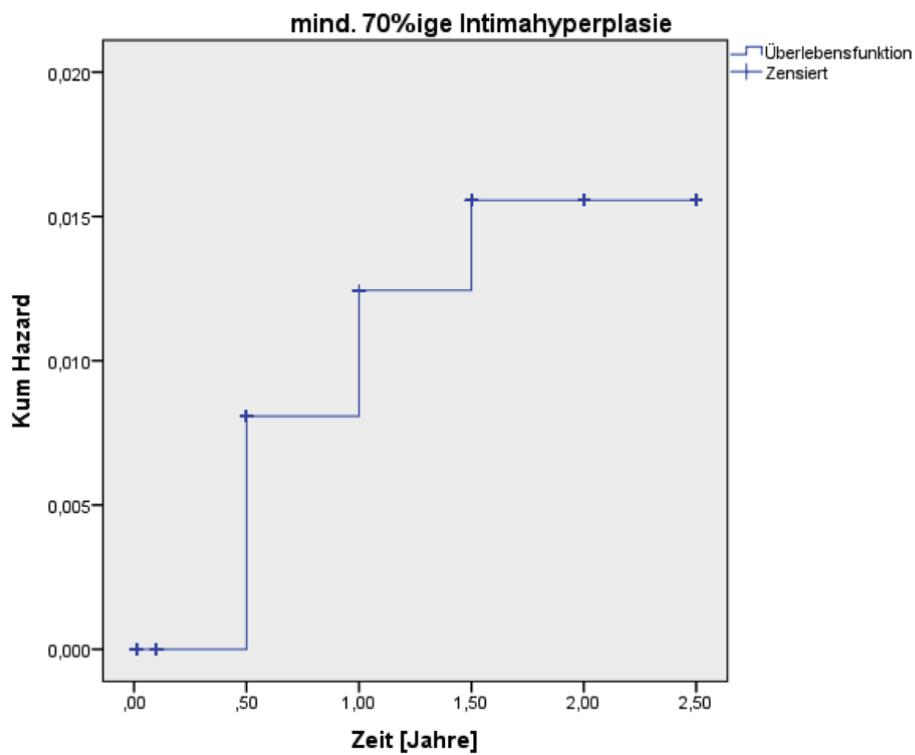


Abb. 2c: Hazard-Funktion für mind. 70%ige Intimahyperplasie nach TEA.

Zwar zeigten Patienten der Dacron-Patchgruppe für alle Ausprägungsgrade postoperativ einen höheren Prozentsatz an Intimahyperplasie-bedingten Rezidivstenosen, signifikant war dies jedoch für keinen Ausprägungsgrad (Tabelle 5). Des Weiteren fiel auf, dass der Prozess in der Dacron-Patchgruppe initial viel rascher zu verlaufen scheint. Während die Intimahyperplasie-Entwicklung bei PTFE eher kontinuierlich wirkt.

Die Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 3a-c geben die unterschiedlichen Zeitverläufe innerhalb der 2 Jahre postoperativ für die drei Ausbildungsgrade wieder.

Tabelle 5: Postoperative Intimahyperplasie im Patchvergleich

Postoperative Rezidivstenose	Gesamtes Patientengut N (%)	Dacron Patchgruppe N (%)	PTFE-Patchgruppe N (%)	p-Wert
Stenosegrad [% NASCET]				
10 %	61 (8,3)	45 (9,6)	16 (6,0)	0,066
50 %	19 (2,6)	16 (3,5)	3 (1,2)	0,051
70 %	11 (1,5)	10 (2,2)	1 (0,4)	0,051

p-Werte aus Prüfung mittels Log-rank-Test; Prozentwerte aus Hazard-Funktion von Kaplan-Meier-Kurven, abgelesen bei 2 Jahren.

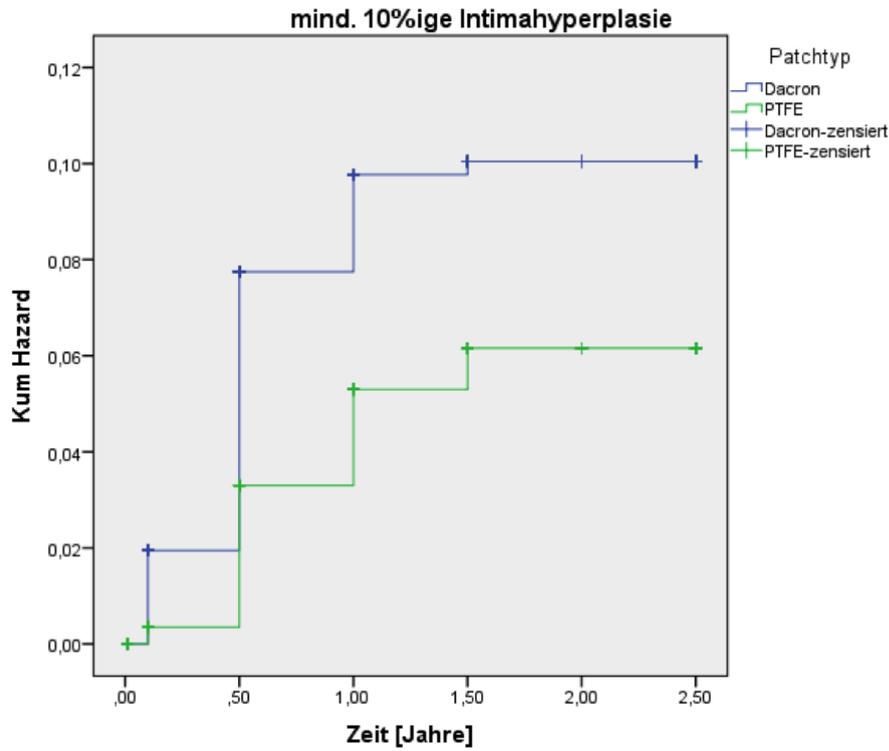


Abb. 3a: Hazard-Funktion für mind. 10%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Patchtyp. Log-rank-Test, $p = 0,066$.

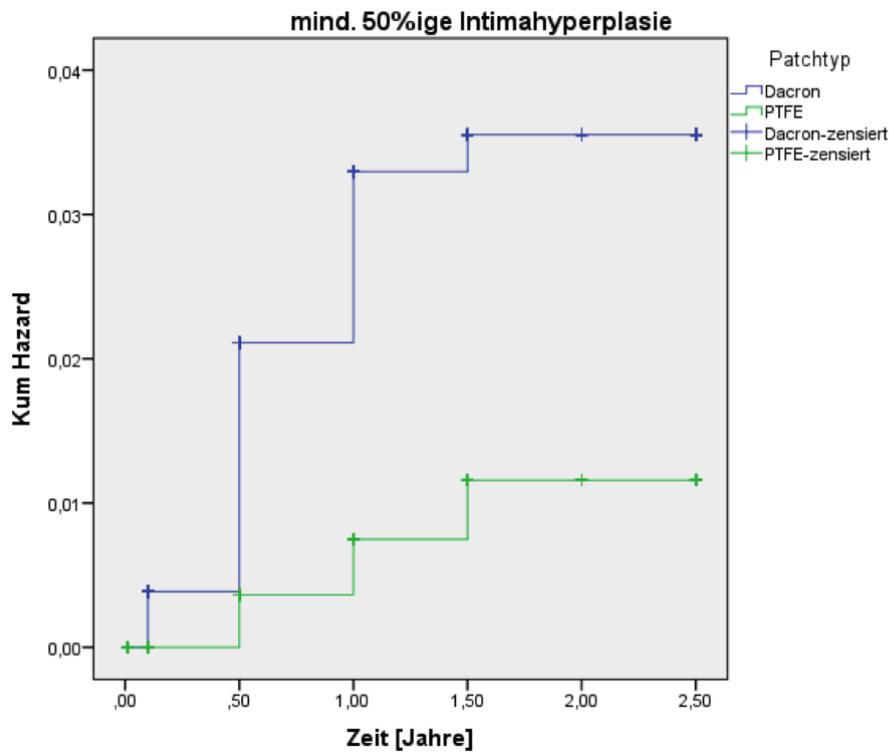


Abb. 3b: Hazard-Funktion für mind. 50%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Patchtyp. Log-rank-Test, $p = 0,051$.

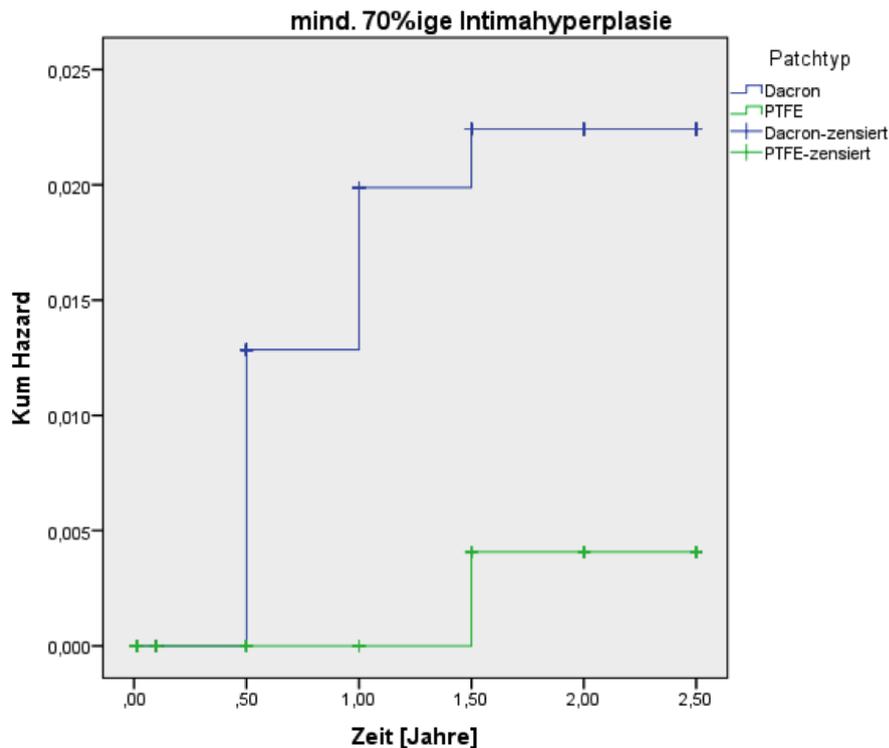


Abb. 3c: Hazard-Funktion für mind. 70%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Patchtyp. Log-rank-Test, $p = 0,051$.

Tabelle 6: Zeitliche Dynamik postoperativer Intimahyperplasie im Patchvergleich

Postoperative Rezidivstenose	Gesamtes Patientengut N (%)	Dacron Patchgruppe N (%)	PTFE- Patchgruppe N (%)
Zeitpunkt postop. Duplex			
6 Wochen	11 (18)	10 (22)	1 (6)
4,5 Monate	45 (74)	36 (80)	9 (56)
1 Jahr	58 (95)	44 (98)	14 (88)
1,5 Jahre	61 (100)	45 (100)	16 (100)
2 Jahre	61 (100)	45 (100)	16 (100)

Im nächsten Schritt wurden weitere, potenziell bedeutsame Variablen als mögliche Einflussfaktoren auf eine Intimahyperplasie-bedingte Rezidivstenose untersucht. Dies umfasste die Variablen Geschlecht, Alter, die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, das Rauchen sowie die Expertise des ersten Operateurs.

Das weibliche Geschlecht zeigte in allen Ausprägungsgraden eine höhere Rezidivstenoserate (Abb. 4a-c). Signifikant häufiger hatten Frauen dabei eine mindestens 10%ige Intimahyperplasie (27 von 222 (14,7 %)) gegenüber 34 von 662 Männern (6,1 %); $p < 0,001$.

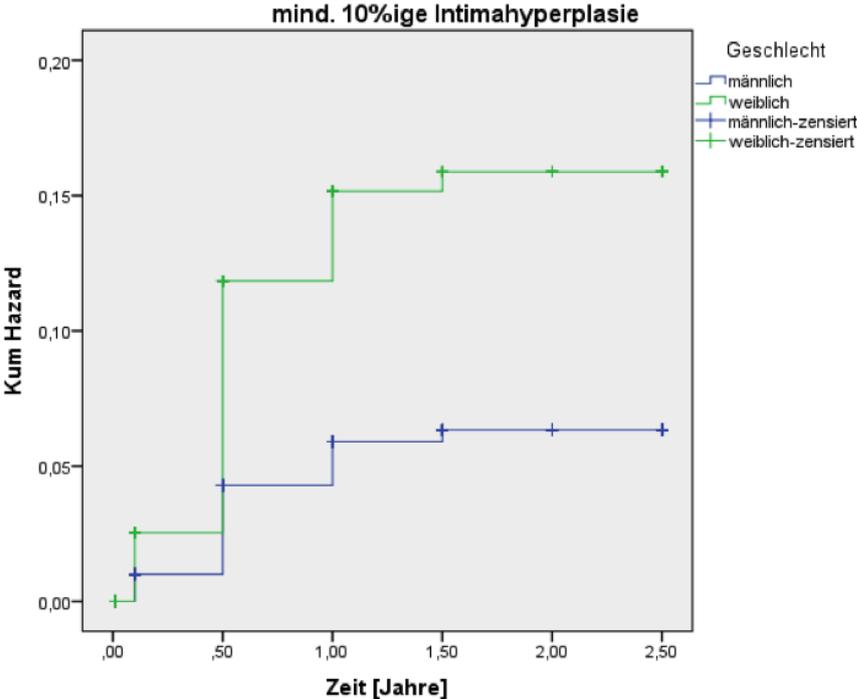


Abb. 4a: Hazard-Funktion für mindestens 10%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Geschlecht. Log-rank-Test, $p < 0,001$.

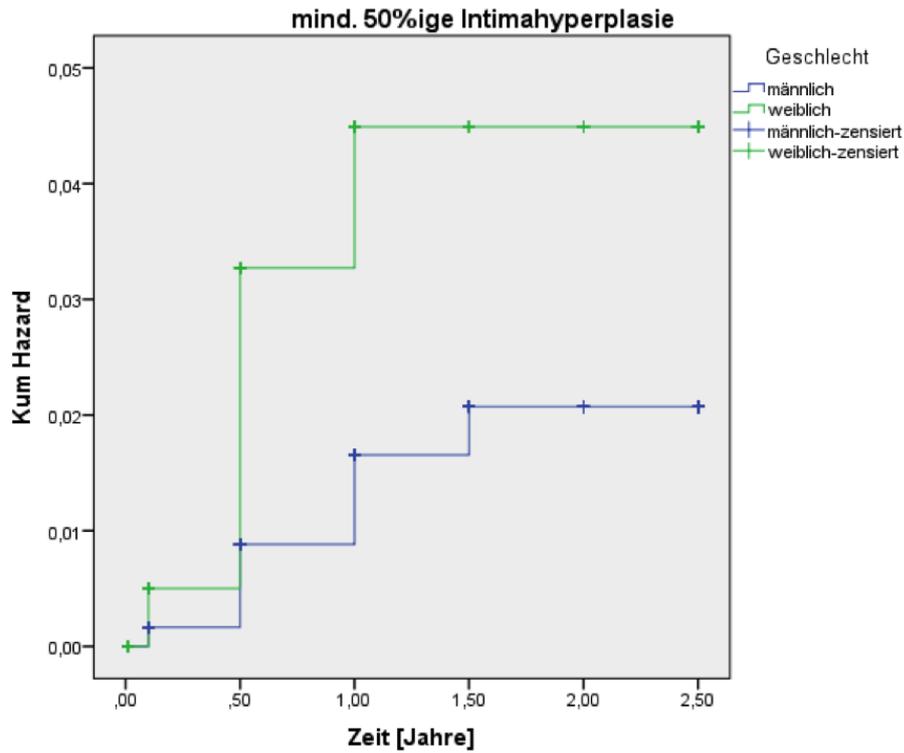


Abb. 4b: Hazard-Funktion für mindestens 50%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Geschlecht. Log-rank-Test, $p = 0,072$.

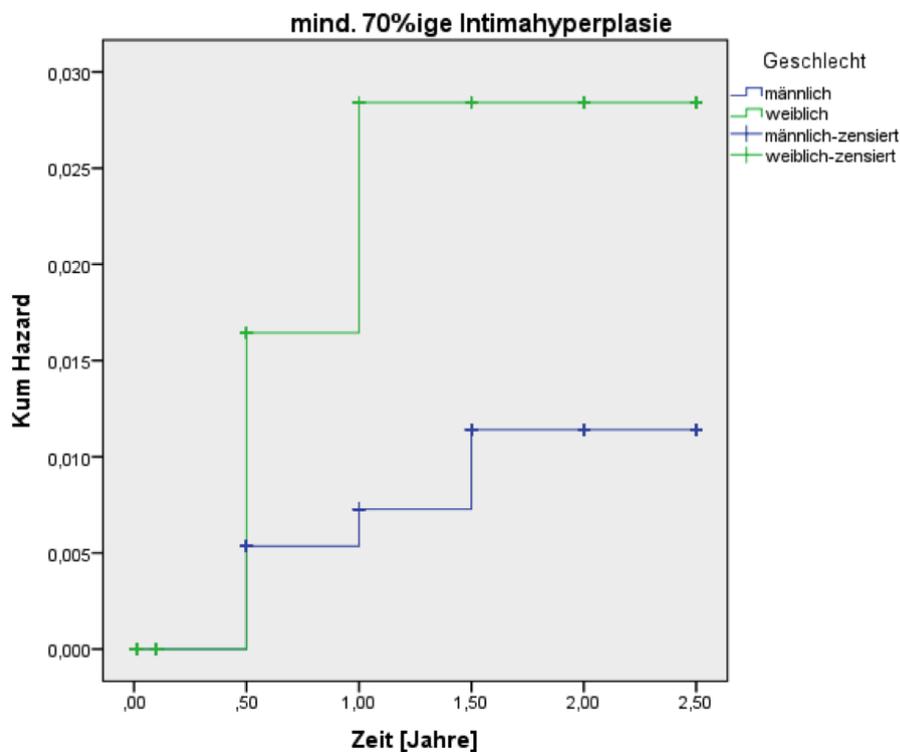


Abb. 4c: Hazard-Funktion für mindestens 70%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Geschlecht. Log-rank-Test, $p = 0,106$.

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Thrombendarteriektomie wurde unterteilt in < 70 Jahre und ≥ 70 Jahre. Häufigere Rezidivstenosen infolge einer Intimahyperplasie fanden sich für alle drei Stenosegradausprägungen bei den jüngeren Patienten (Abb. 5a-c), wobei eine Signifikanz nur für mindestens 70%ige Intimahyperplasien erzielt wurde (10 (2,3 %) bei jüngeren gegenüber 1 (0,4 %) bei älteren Patienten); $p = 0,034$).

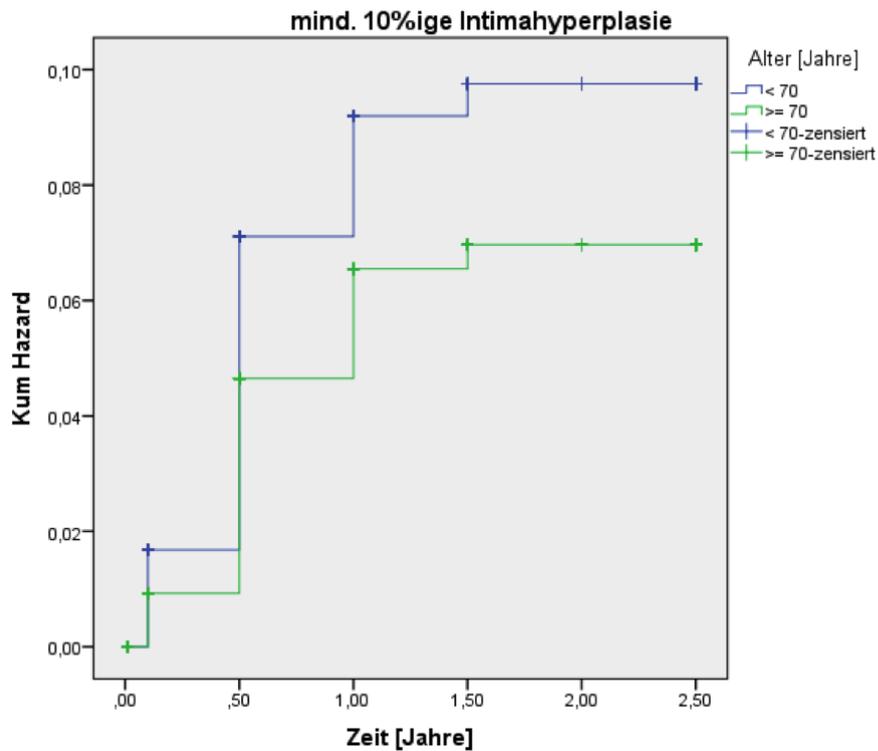


Abb. 5a: Hazard-Funktion für mind. 10%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Alter. Log-rank-Test, $p = 0,201$.

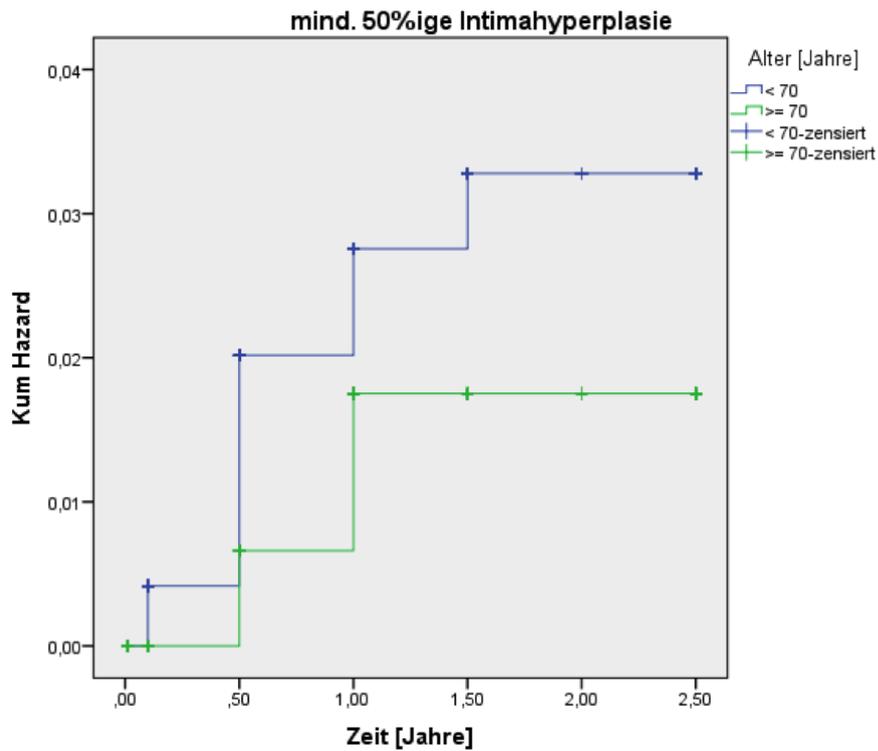


Abb. 5b: Hazard-Funktion für mind. 50%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Alter. Log-Rank-Test, $p = 0,207$.

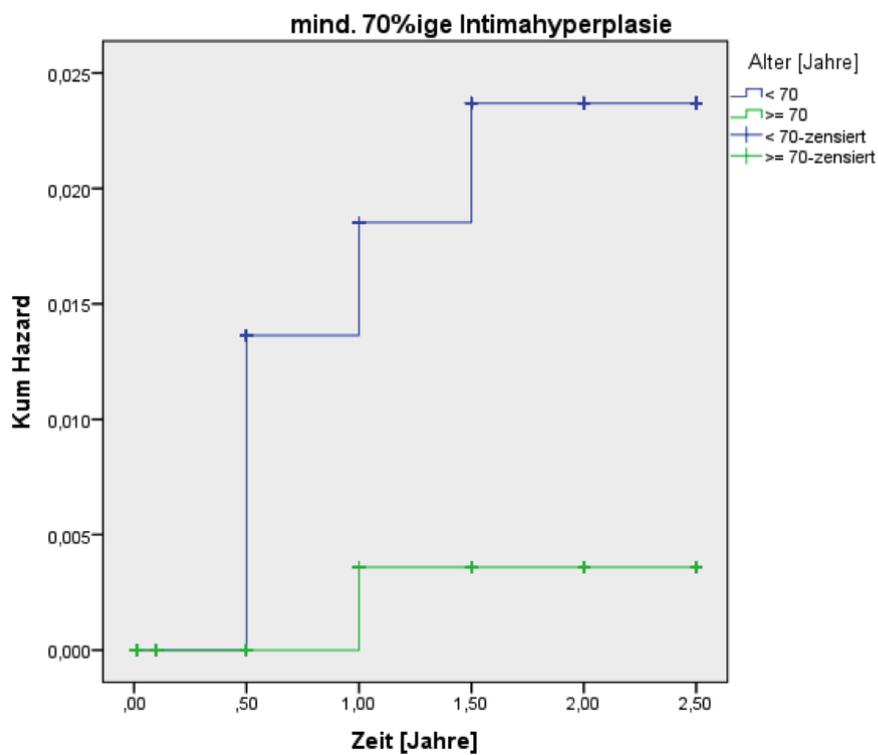


Abb. 5c: Hazard-Funktion für mind. 70%ige Intimahyperplasie nach TEA differenziert nach Alter. Log-rank-Test, $p = 0,034$.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte kein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten der Rezidivstenosen gesehen werden, ebenso wenig bei der Begleiterkrankung Hyperlipidämie. Auch Rauchen und die TEA-Expertise des ersten Operateurs ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Rezidivstenosen für alle drei Stenoseausprägungsgrade im Beobachtungszeitraum.

Um sicherzustellen, dass die Variable Hyperlipidämie, welche im Patientengut zwischen den beiden Patchgruppen signifikant unterschiedlich verteilt war, keinen Effekt auf die Intimahyperplasieentwicklung hat, welcher den der Patchtypen beeinflusst hätte, wurde dies abschließend multivariat untersucht. Ein signifikantes Resultat ergab sich in der Cox-Regression nicht.

5. Diskussion

5.1 Intimahyperplasie

Dass die konkrete Definition einer Rezidivstenose faktisch im Ermessen des Kliniklers bzw. Wissenschaftlers liegt, macht die Auswertung von Ergebnissen in der vorliegenden Literatur komplex. Es ergibt sich eine gewisse Unschärfe zum Einen aus den verschiedenen Stenosierungsgraden, die herangezogen werden. Zum Anderen lässt sich nicht in jeder Arbeit eindeutig deren genaue Herleitung erkennen. Die Problematik der Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna haben Arning et al. dargelegt und ECST- mit NASCET-Definitionen vergleichbar gemacht⁶⁴. Somit war das möglichst exakte Studium der einbezogenen Publikationen und die entsprechende Klassifizierung der postoperativen Intimahyperplasien in verschiedene Ausprägungsgrade für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse essentiell. Doch es bleibt – bei aller Labor- und Untersucher-unabhängigen Reproduzierbarkeit durch gute Standards in der Sonographie – eine gewisse Unsicherheit aber auch Erklärungsmöglichkeit für Abweichungen im Ergebnisvergleich.

Demnach ordnet sich die Rezidivstenoserate für 50%ige Intimahyperplasien mit 2,6 % zwei Jahre postoperativ (Abb. 1b) deutlich unter den beschriebenen 6,6 % bis 13,4 % der vorliegenden Arbeiten ein^{49,65–70}.

Die Ergebnisse der Rezidivstenosen des Ausprägungsgrades III mit 70 % Lumeneinengung (1,5 %; Abb. 1c) den Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt (0,4 % bis 6,3 %)^{49,59,60,71–73}, lassen dagegen eine Übereinstimmung erkennen.

Es dürfte einer unwissenschaftlichen Fehlinterpretation entsprechen, die vergleichsweise niedrige Rate im Ausprägungsgrad II allein einer besseren Operationsqualität zuzuschreiben. Vielmehr ist anzunehmen, dass die jeweiligen Beobachtungszeiträume, welche oft gar nicht explizit angegeben wurden, eine entscheidende Rolle spielen dürften. Die vorliegenden Publikationen beschreiben im Wesentlichen „Rezidivstenosen“, welche die Autoren zumeist zwar ätiologisch einteilen in Intimahyperplasie bei Auftreten unter 24 Monaten postoperativ und anschließend als Befunde arteriosklerotischer Genese. Doch nur selten sind die Beobachtungszeiträume dazu auf die entsprechenden zwei Jahre begrenzt. Hierin mag eine Erklärung liegen für die teilweise höheren Inzidenzzahlen in der Literatur. Der direkte Ergebnisvergleich wird hierdurch erschwert. Darüber hinaus gelang es auf Grund dieser Heterogenität nicht, eine verlässliche Entwicklungsübersicht zu generieren. So muss die Frage nach einer potenziellen Verringerung der Inzidenzraten von Rezidivstenosen nach TEA durch die vorangeschrittene Technik und Wissenschaft offen bleiben.

5.2 Rezidivstenosen im Patchvergleich

Im Mittelpunkt der Analyse stand die Untersuchung von Rezidivstenoseraten im Vergleich bei Verwendung von Dacron- gegenüber PTFE-Patch. Rosenthal schrieb Dacron-Patches eine erhöhte Rate für > 50%ige Rezidivstenosen zu, wenngleich ohne statistische Signifikanz (PTFE 4,0 % vs. Dacron 5,4 %).⁷⁴ Im vorliegenden Patientenkollektiv ergab sich ebenfalls ein Verhältnis von PTFE 1,2 % gegenüber Dacron 3,5 % zu Gunsten von PTFE, bei $p = 0,051$ desgleichen nicht signifikant (Abb. 2b). AbuRahma wies für > 70%ige Rezidivstenosen Dacron als nachteilig aus⁷, was sich im vorliegenden Kollektiv ebenfalls nachvollziehen ließ (PTFE 0,4 % vs. Dacron 2,2 %, $p = 0,051$; Abb. 2c). Die in dieser Arbeit zur Diagnostik der Rezidivstenose herangezogene Duplexsonographie erlaubt gegenüber angiographischer Messverfahren die Erkennung intimahyperplastischer Gefäßwandveränderungen bereits bei einem deutlich geringeren Stenosierungsgrad. Auch für > 10%ige Rezidivstenosen konnte so ein (nicht signifikanter) Unterschied zugunsten von PTFE gezeigt werden. Vergleicht man die Ergebnisse für die drei Stenosegraduierungen, so nahm der relative Anteil von Rezidivstenosen unter Dacron gegenüber PTFE mit steigendem Stenosegrad zu (1,6-fach bei > 10%iger Rezidivstenose; 2,9-fach bei > 50%iger Rezidivstenose, 5,5-fach bei > 70%iger Rezidivstenose). Im Vergleich hierzu überraschen die Resultate von Babu et al. aus dem Jahr 2013.⁵⁹ Hier wurden lediglich 0,4 % > 70%ige Rezidivstenosen beobachtet in einem Kollektiv, welches zu 95 % mit einem Dacron-Patch versorgt worden ist. Dazu mag die Tatsache beitragen, dass in diesem Kollektiv alle Patienten von einem einzigen Chirurgen operiert worden sind. Allerdings werden die statistischen Methoden in dieser Publikation nicht detailliert dargestellt und es muss offen bleiben, inwieweit Überlebenszeitanalysen zur Anwendung kamen, was zu einer Unterschätzung der Rezidivstenoserate geführt haben könnte. Unter diesen Bedingungen kann ein direkter Ergebnisvergleich nicht angestellt werden.

Die 2009 von AbuRahma getroffene Feststellung zur zeitlichen Dynamik der Intimahyperplasie-Entwicklung, dass vor 6 Monaten postoperativ nicht von einer Intimahyperplasie gesprochen werden könne, konnte nicht bestätigt werden.⁷ Bereits 6 Wochen postoperativ konnten sonographisch geringgrad stenosierende Wandveränderungen infolge einer Intimahyperplasie beobachtet werden, wenn auch hiervon im Beobachtungszeitraum nur 18 % eine relevante Hochgradigkeit erreichten. Johnson beschrieb, dass alle > 50%igen Rezidivstenosen bereits nach 6 Monaten postoperativ vorhanden waren und sich anschließend keine Progression mehr zeigte.⁴² Auch dies steht im Gegensatz zu hiesigen Erhebungen. In diesem Patientenkollektiv waren es nach 6 Monaten nur 58 %. 10%ige Intimahyperplasien konnten dagegen auch hier bereits nach einem knappen halben Jahr zu 75 % detektiert werden. Jedoch war eine Progression noch bis zum Zeitpunkt 1,5 Jahre postoperativ zu verzeichnen. Die höchste Inzidenz zu diesem Zeitpunkt (12 bis 18 Monate postoperativ) beschrieb auch Cao⁹. Das sich hiernach einstellende Steady State wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt.

5.3 Rezidivstenosen und Geschlecht

Frauen zeigten in allen drei Ausprägungsgraden höhere Rezidivstenoseraten, wenn auch nur für > 10%ige Intimahyperplasien signifikant (Abb. 3a-c). Dies bestätigt die Ergebnisse zahlreicher Arbeiten.^{49,71,72,74} Goodney, Ricotta sowie Eberhardt stimmen diesen Ergebnissen in univariaten Analysen ebenfalls zu, konnten jedoch bei multivariater Auswertung keinen signifikanten Zusammenhang mehr zwischen Geschlecht und Rezidivstenosen nachweisen.^{48,67,70} Auch Liapis fand keine signifikante Assoziation von Geschlecht und Rezidivstenoseentwicklung.⁷⁵ Eine Ursache hierfür dürfte in der für eine statistische Signifikanz zu geringen Zahl der mittel- und hochgradigen Rezidivstenosen liegen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden – trotz inkompletter Signifikanz – durch sehr ähnlich divergierende Kurven in allen drei Stenosegradausprägungen in ihrer Zuverlässigkeit gestützt.

Die naturgemäß schlankeren Gefäße bei Frauen prädisponieren zu Rezidivstenosen und können als Erklärung für diese Resultate angesehen werden.

5.4 Rezidivstenosen und Alter

Patienten im Alter < 70 Jahren zum Zeitpunkt der Thrombendarteriektomie zeigten häufiger Rezidivstenosen aller drei Ausprägungsgrade, gegenüber den älteren Patienten (Abb. 4a-c). Signifikant war dies für >70%ig stenosierende Intimahyperplasien.

Auch in der Arbeit von Hugel waren die Patienten mit Rezidivstenose signifikant jünger.⁴⁹ Die Kaplan-Meier-Kurven Garzon-Muvdis belegten einen signifikanten Einfluss des Alters < 65 Jahre auf das rezidivstenosefreie Überleben.⁶⁹ Goodney sah auch in der multivariaten Cox-Analyse die Altersgruppe 50-59 Jahre mit einem signifikant höheren Rezidivstenose-Risiko verbunden.⁷⁰ Dagegen gelang dies Ricotta sowie Eberhardt nur in der univariaten Auswertung.^{48,67}

Zu Erklärungen dieses Phänomens werden in der Literatur kaum Angaben gemacht. Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache wäre, dass jüngere Menschen schlankere Gefäße haben als Ältere. Daraus ergäbe sich ein ähnlicher Effekt, wie im Geschlechtervergleich mit grundsätzlich kleineren Gefäßdurchmessern bei Frauen. Auch die Annahme, dass reparative Vorgänge und damit auch deren fehlgeleitete Entwicklung bei jüngeren Patienten noch ausgeprägter sind, könnte diesen Ergebnissen zu Grunde liegen.

5.5 Rezidivstenosen und Begleiterkrankungen

Dass bei Patienten mit Hyperlipidämie kein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten der Rezidivstenosen gesehen werden konnte, passt zu den Ergebnissen von Garzon-Muvdi und Ganesan.^{68,69} In beiden Arbeiten konnte für diese Patientenvariable in der multivariaten Analyse keine signifikante Assoziation mit Rezidivstenosen nachgewiesen werden. Colyvas schrieb 1992, „erhöhte Lipidlevel mögen zu erhöhter Intimahyperplasie-Inzidenz nach TEA prädisponieren“.⁷⁶ Auch Lal sah in der Dyslipidämie einen unabhängigen Prädiktor für Rezidivstenosen nach TEA, ebenso den Diabetes mellitus.⁷¹ Letzterer blieb bei Ganesan jedoch in der multivariaten Analyse nicht signifikant.⁶⁸ Im Kollektiv von Ricotta fielen univariat sogar mehr Nichtdiabetiker unter den Rezidivstenosepatienten auf.⁴⁸ Multivariat wurde jedoch erst eine Signifikanz „erzwungen“ durch die Kombination von nicht-diabetischen Frauen unter 60 Jahren nach Primärverschluss, was mit dem hiesigen Vorgehen nicht vergleichbar ist.

5.6 Rezidivstenosen und Rauchen

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeigte sich in der vorliegenden Kohorte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Rezidivstenosen im Beobachtungszeitraum.

Zu diesem Ergebnis kommen auch Goodney sowie Garzon-Muvdi.^{69,70} Dagegen beschrieb Ricotta 1997 für das Rauchen einen signifikanten Effekt auf die Entwicklung von Rezidivstenosen.⁶⁵ An dieser Stelle fehlt jedoch eine Angabe, ob es sich hierbei um eine multivariate Analyse gehandelt hat. Nachdem derselbe Autor 1992 in einer solchen keinen signifikanten Effekt für das Rauchen zeigen konnte, bleibt dies fraglich.⁴⁸ Ausgehend von >50%igen Rezidivstenosen fand Chan im Jahr 2014 bei niemals rauchenden Patienten sowohl weniger Rezidivstenosen, als auch ein längeres, rezidivstenosefreies Überleben.⁶⁶

In den diskutierten Arbeiten wurden keine konkreten Angaben gemacht betreffend den definierten Zeitraum des Rauchens - nur der Fakt „smoking history“ ja oder nein. Während im vorliegenden Kollektiv ausschließlich die Rauchanamnese bis zum Zeitpunkt der Operation einbezogen wurde. So mögen die divergenten Ergebnisse in diesem Fall in unterschiedlichen Fallzahlen, verwendeten statistischen Methoden und vor allem den jeweils genutzten Definitionen für „Rauchen“ begründet liegen.

5.7 Blutung

Patienten, die mit einem Dacron-Patch versorgt worden sind, hatten in diesem Kollektiv signifikant häufiger Blutungen, als jene mit PTFE-Patch.

Dieses Ergebnis steht formal den Erkenntnissen von AbuRahma entgegen, welcher die Hämostasezeit als „Achillesferse des PTFE-Patches“ bezeichnete.^{27,29} Dagegen Morales-Gisbert fand, wenn auch im Speziellen die Reinterventionsrate schwerer Halsblutungen betreffend, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden prothetischen Patchtypen.⁷⁷

Die multivariate Untersuchung zeigte beim vorliegenden Kollektiv den signifikanten Einfluss des Beobachtungszeitraums und der Anzahl der TAH, unter denen operiert wurde, auf die Blutungsrate. Korrigiert man nach diesen Faktoren, findet sich kein Effekt des Patchmaterials auf die postoperative Blutungsfrequenz. Im ersten der drei Beobachtungszeiträume (1995 bis 2000) wurden TAH regulär eine Woche vor dem operativen Eingriff abgesetzt, um das Blutungsrisiko zu senken. In den folgenden Jahren wurden sie jedoch zunehmend bis zur TEA verordnet, um das präoperative Re-Insultrisiko zu verringern, was parallel zu einem Anstieg der Zahl der Blutungen führte. Oldag zeigte 2012 schließlich, dass auch unter dieser dualen TAH-Medikation eine akzeptable Rate perioperativer Wundhämatome zu erzielen war.⁷⁸ Allerdings, wie die Autoren weiter ausführen, waren dazu intraoperative Anpassungen erforderlich, etwa die Drainageart, die Verwendung von lokalen Hämostyptika u.a. betreffend. Entsprechend niedrigere Blutungszahlen zeigen sich im letzten Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2012, was Abb. 1 verdeutlicht. Somit sprechen auch die vorliegenden Daten nicht dafür, dass die beiden untersuchten Patchtypen mit einer unterschiedlichen Rate von Blutungskomplikationen assoziiert sind.

Die hier für Blutungen diskutierten Hintergründe sind eine prinzipielle Limitation dieser Arbeit da der mit 18 Jahren lange Beobachtungszeitraum zahlreiche Entwicklungen erwarten lässt, so z.B. bei der wachsenden Erfahrung der Operateure, der Änderung von Empfehlungen, im Speziellen im Bereich der Chirurgie, Anästhesie und der verbesserten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten von Begleiterkrankungen. Ein Korrekturansatz in der vorgelegten Arbeit war daher, den Beobachtungszeitraum in drei Zeitperioden zu unterteilen und diese als Ausprägungen einer Variable in alle multivariaten Analysen mit aufzunehmen.

Fasst man die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen, zeigen sich bei einer Vielzahl der Ergebnisse Übereinstimmungen mit denen der Literatur. So konnte ein Zusammenhang der Inzidenz der Intimahyperplasie und der von ihr ausgehenden Stenose mit dem Geschlecht und dem Patientenalter gefunden werden. Auch wies PTFE eine niedrigere Rezidivstenoserate als Dacron auf. Für Letzteres konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Für einige andere, in der Literatur vereinzelt als signifikant zu Rezidivstenosen führende Variable konnte dies nicht bestätigt werden.

Darüber hinaus konnten mit dieser Arbeit Informationen zur Dynamik der Entstehung der Intimahyperplasie nach Carotis-TEA mit Patchplastik erhoben werden. Dabei zeigten sich bereits nach

6 Wochen erste Intimahyperplasien, die nach 1,5 Jahren in allen drei Ausprägungsgraden die höchste Inzidenz aufwiesen und für welche bis zum zweiten postoperativen Jahr ein Steady State eintrat.

Die als Messverfahren der Variable „Intimahyperplasie-induzierte Rezidivstenose“ verwendete Duplexsonographie erwies sich als reliabel, erlaubte Einblicke zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Stenoseentwicklung und belegte, dass die Intimahyperplasie als solche häufig beobachtet werden kann, jedoch nur zu einem sehr kleinen Prozentsatz das Ausmaß hochgradiger Stenosen erreicht. Zudem erlaubte diese Methode aufgrund ihrer nebenwirkungsfreien und damit hochfrequenten Anwendbarkeit Einblicke in die hohe Dynamik der Entwicklung von Stenose dieser Ätiologie.

6. Zusammenfassung

Thrombendarteriektomien, welche unter anderem mittels synthetischer Patchmaterialien verschlossen werden können, sind das Verfahren der Wahl zur Prävention ischämischer Schlaganfälle aufgrund von Stenosen der Arteria carotis interna. Bei einem Teil dieser Eingriffe kommt es postoperativ jedoch zu erneuten Stenosen infolge einer sog. Intimahyperplasie.

Ziel dieser Arbeit war es, deren Frequenz und Abhängigkeit von den zum Einsatz kommenden Patchtypen Dacron und PTFE zu vergleichen. Neben diesem Hauptaugenmerk auf der Entwicklung von Rezidivstenosen sollten weitere Patchtyp-induzierte Komplikationen benannt werden.

Hierzu wurden im Zeitraum vom 01.07.1994 bis 19.06.2012 die Daten von 567 mit Dacron-Patch versorgte TEA-Patienten den 317 mit PTFE-Patch versorgten Patienten gegenübergestellt. Die retrospektive Analyse verglich dabei anamnestische und präoperative Patientendaten, operationsbezogene Informationen und postoperativ sonographisch erhobene Befunde der versorgten Gefäße über einen Follow-up-Zeitraum von maximal zwei Jahren.

Es konnten vergleichbare Ergebnisse mit denen der Literatur gezeigt werden. Demnach wurden im Beobachtungszeitraum bei 8,3 % der Fälle eine 10%ige Intimahyperplasie, bei 2,6 % der Fälle eine 50%ige Intimahyperplasie und bei 1,5 % eine 70%ige Intimahyperplasie gefunden. Dabei traten die beiden Letzteren (knapp nicht signifikant) häufiger bei mit Dacron versorgten Patienten auf ($p = 0,051$). Die univariat signifikant häufigeren Blutungen bei Dacron-Patch-Versorgung konnte mit sich im langen Zeitverlauf neben dem Patchtyp ändernden perioperativen Faktoren erklärt werden, deren Berücksichtigung in der multivariaten Analyse zu keinem Unterschied der Blutungsraten bei den beiden Patchtypen führte. Bestätigt werden konnte zudem der häufig beschriebene Zusammenhang von Geschlecht mit der Rezidivstenose-Rate sowie auch vom Patientenalter hierzu, was mit den regulär schlankeren Gefäßen von Frauen und jüngeren Menschen erklärt wird. Zur zeitlichen Dynamik der Rezidivstenose-Entwicklung konnte ein Beginn bereits nach 6 Wochen gezeigt werden, welcher nach 1,5 Jahren ein Steady State erreicht und letztlich nur in einem kleinen Prozentsatz zu hochgradigen Rezidivstenosen führt.

Insgesamt gibt die Auswertung der Daten dieses Kollektivs einen guten Überblick über die Rezidivstenose-Entwicklung infolge von Intimahyperplasie in den ersten zwei Jahren nach TEA.

7. Literaturverzeichnis

1. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, et al.: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke*. 30(9). 1751-1758 (1999)
2. European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 351(9113). 1379-1387 (1998)
3. Rothwell PM: ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet*. 364(9440). 1122-3-6 (2004)
4. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al.: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 363(9420). 1491-1502 (2004)
5. Eckstein H.-H. et al.: S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotisstenosen. AWMF-Register Nr. 004/028 (2012)
6. Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A: Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *J Vasc Surg*. 50(1). 206-213 (2009)
7. AbuRahma AF. Processes of care for carotid endarterectomy: surgical and anesthesia considerations. *J Vasc Surg*. 50(4). 921-933 (2009)
8. Shah DM, Darling RC, Chang BB, et al.: Carotid endarterectomy by eversion technique: its safety and durability. *Ann Surg*. 228(4). 471-478 (1998)
9. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al.: Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a prospective multicenter randomized trial. *J Vasc Surg*. 31(1 Pt 1). 19-30 (2000)
10. Entz L, Jaranyi Z, Nemes A: Comparison of perioperative results obtained with carotid eversion endarterectomy and with conventional patch plasty. *Cardiovasc Surg*. 5(1). 16-20 (1997)
11. Counsell CE, Salinas R, Naylor R, Warlow CP. A systematic review of the randomised trials of carotid patch angioplasty in carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 13(4). 345-354 (1997)
12. Archie JP: Carotid endarterectomy outcome with vein or Dacron graft patch angioplasty and internal carotid artery shortening. *J Vasc Surg*. 29(4). 654-664 (1999)

13. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM: 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). 1126-1135 (2004)
14. Hertzner NR, Mascha EJ: A personal experience with coronary artery bypass grafting, carotid patching, and other factors influencing the outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 43(5). 959-968 (2006)
15. Nene S, Moore W: The role of patch angioplasty in prevention of early recurrent carotid stenosis. *Ann Vasc Surg.* 13(2). 169-173 (1999)
16. Mannheim D, Weller B, Vahadim E, Karmeli R: Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 41(3). 403-7-8 (2005)
17. Aburahma AF: Patch closure improves results with carotid endarterectomy. *Semin Vasc Surg.* 17(3). 243-252 (2004)
18. Knight BC, Tait WF: Dacron patch infection following carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 37(2). 140-148 (2009)
19. Rerkasem K, Rothwell PM: Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* (3). CD000071 (2003)
20. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, et al.: ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 37(4 Suppl). 1-19 (2009)
21. Biasi GM, Sternjakob S, Mingazzini PM, Ferrari SA: Nine-year experience of bovine pericardium patch angioplasty during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 36(2). 271-277 (2002)
22. Yun W-S, Kim D-I, Lee K-B, et al.: Comparison of Outcomes between Primary Closure vs. Patch Angioplasty in Carotid Endarterectomy. *Ann Surg Treat Res.* 78(5). 314-319 (2010)
23. Marien BJ, Raffetto JD, Seidman CS, LaMorte WW, Menzoian JO: Bovine Pericardium vs Dacron for Patch Angioplasty After Carotid Endarterectomy. *Arch Surg.* 137(7). 785-788 (2002)
24. Ren S, Li X, Wen J, Zhang W, Liu P: Systematic review of randomized controlled trials of different types of patch materials during carotid endarterectomy. *PLoS One.* 8(1). e55050 (2013)
25. Rerkasem K, Rothwell PM: Patches of different types for carotid patch angioplasty (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* (3). CD000071 (2010)

26. Grego F, Antonello M, Lepidi S, Bonvini S, Deriu GP: Prospective, randomized study of external jugular vein patch versus polytetrafluoroethylene patch during carotid endarterectomy: Perioperative and long-term results. *J Vasc Surg.* 38. 1232-1240 (2003)
27. AbuRahma AF, Hannay RS, Khan JH, Robinson PA, Hudson JK, Davis EA: Prospective randomized study of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: Perioperative (30-day) results. *J Vasc Surg.* 35(1). 125-130 (2002)
28. Borazjani BH, Wilson SE, Fujitani RM, Gordon I, Mueller M, Williams RA: Postoperative complications of carotid patching: pseudoaneurysm and infection. *Ann Vasc Surg.* 17(2). 156-161 (2003)
29. AbuRahma AF, Stone PA, Flaherty SK, AbuRahma Z: Prospective randomized trial of ACUSEAL (Gore-Tex) versus Hemashield-Finesse patching during carotid endarterectomy: early results. *J Vasc Surg.* 45(5). 881-884 (2007)
30. Kim GE, Kwon TW, Cho YP, Kim DK, Kim HS: Carotid endarterectomy with bovine patch angioplasty: a preliminary report. *Cardiovasc Surg.* 9(5). 458-462 (2001)
31. Neuhauser B, Oldenburg WA: Polyester vs. bovine pericardial patching during carotid endarterectomy: early neurologic events and incidence of restenosis. *Cardiovasc Surg.* 11(6). 465-470 (2003)
32. Archie JP: Patching with carotid endarterectomy: when to do it and what to use. *Semin Vasc Surg.* 11(1). 24-29 (1998)
33. Verhoeven BAN, Pasterkamp G, de Vries J-PPM, et al.: Closure of the arteriotomy after carotid endarterectomy: patch type is related to intraoperative microemboli and restenosis rate. *J Vasc Surg.* 42(6). 1082-1088 (2005)
34. Pedrini L, Dondi M, Magagnoli A, et al.: Evaluation of thrombogenicity of fluoropassivated polyester patches following carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 15(6). 679-683 (2001)
35. O'Hara PJ, Hertzner NR, Mascha EJ, Krajewski LP, Clair DG, Ouriel K: A prospective, randomized study of saphenous vein patching versus synthetic patching during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 35(2). 324-332 (2002)
36. LaMuraglia GM, Brewster DC, Moncure AC, et al.: Carotid endarterectomy at the millennium: what interventional therapy must match. *Ann Surg.* 240(3). 535-44-6 (2004)
37. Ho KJ, Nguyen LL, Menard MT: Intermediate-term outcome of carotid endarterectomy with bovine pericardial patch closure compared with Dacron patch and primary closure. *J Vasc Surg.* 55(3). 708-714 (2012)

38. Starodubtsev VB, Karpenko AA, Ignatenko P V, Kim IN, Zoloev DG, Gorbatykh VN: Short- and long-term results of various methods of reconstruction of carotid artery bifurcation. *Angiol Vasc Surg.* 20(4). 93-94, 96-99 (2014)
39. Kamenskiy A V, Mactaggart JN, Pipinos II, Gupta PK, Dzenis YA: Hemodynamically motivated choice of patch angioplasty for the performance of carotid endarterectomy. *Ann Biomed Eng.* 41(2). 263-278 (2013)
40. Hines GL, Feuerman M, Cappello D, Cruz V: Results of carotid endarterectomy with pericardial patch angioplasty: rate and predictors of restenosis. *Ann Vasc Surg.* 21(6). 767-771 (2007)
41. Akingba AG, Bojalian M, Shen C, Rubin J: Managing recurrent carotid artery disease with redo carotid endarterectomy: a 10-year retrospective case series. *Ann Vasc Surg.* 28(4). 908-916 (2014)
42. Johnson CA, Tollefson DF, Olsen SB, Andersen CA, McKee-Johnson J: The natural history of early recurrent carotid artery stenosis. *Am J Surg.* 177(5). 433-436 (1999)
43. Malas M, Glebova NO, Hughes SE, et al.: Effect of patching on reducing restenosis in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke.* 46(3). 757-761 (2015)
44. AbuRahma AF, Stone PA, Srivastava M, et al.: The effect of surgeon's specialty and volume on the perioperative outcome of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 58(3). 666-672 (2013)
45. Hollenbeak CS, Bowman AR, Harbaugh RE, Casale PN, Han D: The impact of surgical specialty on outcomes for carotid endarterectomy. *J Surg Res.* 159(1). 595-602 (2010)
46. Williams WT, Assi R, Hall MR, et al.: Metabolic syndrome predicts restenosis after carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg.* 219(4). 771-777 (2014)
47. Cuming R, Worrell P, Woolcock NE, Franks PJ, Greenhalgh RM, Powell JT: The influence of smoking and lipids on restenosis after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg.* 7. 572-576 (1993)
48. Ricotta JJ, O'Brien MS, DeWeese JA: Natural history of recurrent and residual stenosis after carotid endarterectomy: implications for postoperative surveillance and surgical management. *Surgery.* 112(4). 656-61-3 (1992)
49. Hugel B, Oldenburg WA, Neuhauser B, Hakaim AG: Effect of age and gender on restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 20(5). 602-608 (2006)
50. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al.: Effect of Statins on Early and Late Clinical Outcomes of Carotid Endarterectomy and the Rate of Post-Carotid Endarterectomy Restenosis. *J Am Coll Surg.* 220(4). 481-487 (2015)

51. Chan RC, Chan YC, Cheung GC, Cheng SW: Predictors of restenosis after carotid endarterectomy: 17-year experience in a tertiary referral vascular center. *J Vasc Endovascular Surg.* 48(3). 201-206 (2014)
52. Larena-Avellaneda A, Franke S: Die Intimahyperplasie? Bedeutung für den Gefäßchirurgen und therapeutische Möglichkeiten. *Gefässchirurgie.* 9(2). 89-95 (2004)
53. Salzberger A: Einflussfaktoren auf die Restenose der Arteria carotis interna. Dissertation Universität Regensburg (2013)
54. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH: Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke.* 29. 244-250 (1998)
55. Trisal V, Paulson T, Hans SS, Mittal V: Carotid artery restenosis: an ongoing disease process. *Am Surg.* 68(3). 275-9-80 (2002)
56. Sadideen H, Taylor PR, Padayachee TS: Restenosis after carotid endarterectomy. *Int J Clin Pract.* 60. 1625-1630 (2006)
57. Hunter GC: Edgar J. Poth Memorial/W.L. Gore and Associates, Inc. Lectureship. The clinical and pathological spectrum of recurrent carotid stenosis. *Am J Surg.* 174(6). 583-588 (1997)
58. Thomas M, Otis SM, Rush M, Zyroff J, Dilley RB, Bernstein EF: Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy. *Ann Surg.* 200(1). 74-79 (1984)
59. Babu MA, Meissner I, Meyer FB: The durability of carotid endarterectomy: long-term results for restenosis and stroke. *Neurosurgery.* 72(5). 835-8 (2013)
60. Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, de Donato G, Cappelli A, Setacci C: Carotid Restenosis After Endarterectomy and Stenting: A Critical Issue? *Ann Vasc Surg.* 27(7). 888-893 (2013)
61. Rosenthal D, Archie JP, Avila MH, et al.: Secondary recurrent carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 24(3). 424-8-9 (1996)
62. de Borst GJ, Zanen P, de Vries J-PP, van de Pavoordt ED, Ackerstaff RG, Moll FL: Durability of surgery for restenosis after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 47(2). 363-371 (2008)
63. Kallmayer M, Tsantilas P, Zieger C, et al.: Ultrasound surveillance after CAS and CEA: what's the evidence? *J Cardiovasc Surg.* 55(2 Suppl 1). 33-41 (2014)

64. Arning C, Widder B, Von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M: Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade Revision of DEGUM Ultrasound Criteria for Grading Internal Carotid Artery Stenoses and Transfer to NASCET Measurement. *Ultraschall in Med.* 31. 251-257. (2010)
65. Ricotta JJ, O'Brien-Irr MS: Conservative management of residual and recurrent lesions after carotid endarterectomy: long-term results. *J Vasc Surg.* 26(6). 963-70-2 (1997)
66. Chan RC, Chan YC, Cheung GC, Cheng SW: Predictors of Restenosis After Carotid Endarterectomy: 17-Year Experience in a Tertiary Referral Vascular Center. *J Vasc Endovasc Surg.* 48(3). 201-206 (2014)
67. Eberhardt A, Madycki G, Hendiger W, Staszkiwicz W, Lewszuk A: Elasticity of the carotid artery walls as a prognostic factor for the occurrence of restenosis after surgical narrowing of the common carotid artery. *Kardiol Pol.* 73(5). 352-359 (2015)
68. Ganesan R, Cote R, Mackey A: Significance of Carotid Restenosis following Endarterectomy. *Cerebrovasc Dis.* 8(6). 338-344 (1998)
69. Garzon-Muvdi T, Yang W, Rong X, et al.: Restenosis After Carotid Endarterectomy: Insight Into Risk Factors and Modification of Postoperative Management. *World Neurosurg.* 89. 159-167 (2016)
70. Goodney PP, Nolan BW, Eldrup-Jorgensen J, Likosky DS, Cronenwett JL, Vascular Study Group of Northern New England: Restenosis after carotid endarterectomy in a multicenter regional registry. *J Vasc Surg.* 52(4). 897-905.e2 (2010)
71. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al.: Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 211(9). 755-763 (2012)
72. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP: Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 46(1). 41-48 (2007)
73. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, et al.: Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 53(6). 766-775 (2017)
74. Rosenthal D, Archie JP, Garcia-Rinaldi R, et al.: Carotid patch angioplasty: immediate and long-term results. *J Vasc Surg.* 12(3). 326-333 (1990)
75. Liapis CD, Kakisis JD, Papavassiliou VG, Koumakis KM, Gogas JG: Risk Factors Associated with Recurrent Carotid Artery Stenosis. *Vasc Endovascular Surg.* 33(6). 697-704 (1999)

76. Colyvas N, Rapp JH, Phillips NR, et al.: Relation of plasma lipid and apoprotein levels to progressive intimal hyperplasia after arterial endarterectomy. *Circulation*. 85(4). 1286-1292 (1992)
77. Morales Gisbert SM, Sala Almonacil VA, Zaragoza García JM, Genovés Gascó B, Gómez Palonés FJ, Ortiz Monzón E: Predictors of cervical bleeding after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 28(2). 366-374 (2014)
78. Oldag A, Schreiber S, Schreiber S, et al.: Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antiplatelet therapy. *Langenbeck's Arch Surg*. 397(8). 1275-1282 (2012)

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Beteiligten bedanken, die mir bei der Erarbeitung dieser Dissertation behilflich waren.

An erster Stelle gilt der Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Görtler, für die Vergabe dieser Arbeit und die stets hilfreiche Beratung und Betreuung durch sein ausdauerndes Engagement, sich interessiert mit Details und Fragen auseinander zu setzen.

Ferner danke ich Prof. Dr. med. Zuhir Halloul und den Mitarbeitern des Fachbereichs Gefäßchirurgie für die Überlassung der interessanten Operationsdaten.

Des Weiteren möchte ich Frau Annette Glänzel sowie Frau Andrea Radsey danken für Ihre Unterstützung in Sachen Archivarbeit und Organisation.

Besonderer Dank gilt jedoch meinem Ehemann und meinen Eltern für die unermüdliche und liebevolle Unterstützung – nicht nur während der Erarbeitung dieser Dissertation.

Ehrenerklärung

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

„Rezidivstenosen nach Carotis-Thrombendarteriektomie mit Patchplastik infolge Intimahyperplasie: Inzidenz, Zeitverlauf und Abhängigkeit vom Patch-Material“

in der Universitätsklinik für Neurologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Micheal 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- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 24. November 2017

Luise Poser

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Luise Poser
Geburtsdatum und -ort	20.12.1985 in Lutherstadt Wittenberg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Kind

Schulische Ausbildung

1992 - 1996	Grundschule „Geschwister-Scholl“ Wittenberg
1996 - 2005	„Melanchthon-Gymnasium-Wittenberg“, Abiturnote 1,9

Studium

WS 2005/2006 - SS 2007	Albert Szent-Györgyi Universität Szeged, Ungarn; Humanmedizin
WS 2007/2008 - WS 2011	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Humanmedizin
WS 2011	Abschluss mit zweitem Staatsexamen, Approbation

Berufserfahrung

08/2012 - 03/2014	Assistenzärztin AMEOS Klinikum Aschersleben, Kinderklinik
04/2014 - 03/2015	Assistenzärztin Klinikum Magdeburg, Kinder- und Jugendpsychiatrie
seit 04/2015	Assistenzärztin Klinikum Magdeburg, Kinder- und Jugendmedizin