

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

**Perioperative Komplikationen bei Thrombendarteriektomie
symptomatischer Karotisstenosen – Einfluss von Frühoperation,
Infarktgröße und intraoperativem Blutdruck**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Robert Schönefuß
aus Mülheim an der Ruhr
Magdeburg 2020

Bibliographische Beschreibung:

Schönefuß, Robert:

Perioperative Komplikationen bei Thrombendarterektomie symptomatischer Karotisstenosen - Einfluss von Frühoperation, Infarktgröße und intraoperativem Blutdruck - 2020. - 57 Bl., 11 Abb., 9 Tab.

Kurzreferat:

Hintergrund: Die heute propagierte Frühoperation (≤ 14 Tage) symptomatischer Karotisstenosen erfolgt bei Patienten mit einem Hirninfarkt noch in der Phase der Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Ziele: Die vorliegende Arbeit soll untersuchen, ob Früh-TEA, Infarktgröße und perioperativer Blutdruck mit einem erhöhten Auftreten von intrakranieller Blutung, Enzephalopathie, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod assoziiert sind.

Methoden: Retrospektive Auswertung aller Patienten mit einer symptomatischen A.- carotis-interna-Stenose, die von 1994-2017 im Universitätsklinikum Magdeburg endarteriektomiert wurden.

Ergebnisse: 646 Patienten (457 Männer, mittleres Alter 67,3 +/- 10,5 Jahre) gingen in die Auswertung ein. Bei 101 Patienten (15,6%) war das größte axiale Ausmaß des Infarkts $> 4 \text{ cm}^2$. 340 Patienten (52,6%) wurden innerhalb von 14 Tagen nach der Ischämie operiert. 179 Patienten (27,7%) wiesen intraoperativ einen Mean-Blutdruck $\geq 120 \text{ mmHg}$ auf. 38 Patienten (5,9%) erlitten einen perioperativen Schlaganfall. Eine duale TAH (OR: 0,433; P = 0,047) und Rauchen (OR: 0,175; P = 0,005) sind mit einem erniedrigten, eine Shunteinlage (OR: 4,197; P < 0,001) mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Fünf Patienten (0,8%) erlitten eine intrakranielle Blutung, die ausschließlich bei einem intraoperativen Blutdruck im obersten Quartil auftrat (P = 0,002). Eine postoperative Enzephalopathie (12 Patienten, 1,9%) war mit großen Infarkten (OR: 5,016; P= 0,010) und hohen intraoperativen Blutdruckwerten (OR 8,064; P= 0,002) assoziiert. Ein perioperativer Myokardinfarkt (8 Patienten, 1,2%), war mit großen Infarkten (OR: 6,855; P = 0,028) und hohem Alter (OR: 1,165; pro Lebensjahr; P = 0,011), der perioperative Tod (7 Patienten, 1,1%) mit einer Intubationsnarkose (OR: 9,44; P = 0,021) und hohem Alter (OR: 1,193; pro Lebensjahr; P = 0,004) assoziiert.

Schlussfolgerungen: Große Infarkte erhöhen nicht generell das Komplikationsrisiko bei der Früh-TEA einer symptomatischen Karotisstenose, sind aber ein Prädiktor für eine postoperative Enzephalopathie und perioperativen Myokardinfarkt. Niedrige intraoperative Blutdruckwerte (Mean-RR < 120 mmHg) können diesem Risiko wie auch dem Risiko einer perioperativen intrakraniellen Blutung wahrscheinlich entgegenwirken.

Schlüsselwörter: Karotis-TEA, Früh-OP, Infarktgröße, perioperative Komplikationen

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Datenschutzerklärung	i
Abkürzungsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
1. Einleitung	1
1.1. Schlaganfall	1
1.2. Karotisstenose als Ursache des Schlaganfalls	2
1.2.1. Ätiologie der Karotisstenose	2
1.2.2. Epidemiologie	3
1.2.3. Risiko eines karotisbedingten Schlaganfalls	3
1.2.4. Symptomatik eines karotisbedingten Schlaganfalls	4
1.2.5. Diagnostik der Karotisstenose	5
1.2.5.1. Bildgebende Verfahren	6
1.2.5.1.1. Ultraschalldiagnostik und Stadieneinteilung	7
1.2.6. Therapie der Karotisstenose	9
1.2.6.1. Medikamentöse Basistherapie	10
1.2.6.2. Operative Therapie	11
1.2.6.2.1. OP-Indikation bei asymptomatischer Karotisstenose	12
1.2.6.2.2. OP-Indikation bei symptomatischer Karotisstenose	12
2. Fragestellung	14
2.1. Herleitung der Fragestellung	14
2.2. Fragestellung	14
3. Material und Methoden	15
3.1. Patientenkollektiv	15
3.2. Datenerfassung	15
3.2.1. Medizinische Daten	15
3.2.2. Bestimmung der Infarktgröße	16
3.2.3. Intra- und postoperative Blutdruckwerte	18
3.3. Statistische Analysen	18

4. Ergebnisse	20
4.1. Patientencharakteristika	20
4.1.1. Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und Nikotinkonsum	20
4.1.2. Komorbiditäten und Thrombozytenaggregationshemmer	20
4.1.3. Indexereignis und Infarktgröße	21
4.1.4. Stenosegrad und Ausmaß der Alltagsbeeinträchtigung	21
4.1.5. OP-Zeitpunkt, Anästhesieform und intraoperative Shunteinlage	23
4.1.6. Intra- und postoperative Blutdruckwerte	23
4.2. Perioperative Komplikationen	24
4.2.1. Schlaganfall als OP-Komplikation	24
4.2.2. Intrakranielle Blutung als OP-Komplikation	27
4.2.3. Enzephalopathie als OP-Komplikation	29
4.2.4. Myokardinfarkt als OP-Komplikation	32
4.2.5. Tod als OP-Komplikation	34
5. Diskussion	36
6. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	46
Danksagung	53
Eidesstattliche Erklärung	54
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	55

Datenschutzerklärung

Die in der hier vorgelegten Arbeit verwendeten Patientendaten wurden ausschließlich im Rahmen des Arzt-Patienten-Vertrags erhoben. Deren retrospektive Auswertung erfolgte in Form nicht personenbezogener anonymisierter Daten zu wissenschaftlichen Zwecken, was gemäß den Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg nach § 16 (5) statthaft ist. Die Auswertung ist gemäß der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) vom 25.05.2018 Art. 6 Nr. 1 c rechtmäßig, da Forschung als Dienstaufgabe der Hochschuleinrichtung bestimmt ist und der Zweck der Datenauswertung ein wissenschaftlich definiertes Ziel darstellt. Diagnostische- und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten in Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AVB	Allgemeine Vertragsbedingungen
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
BMI	Body-Mass-Index
CAS	Carotid Artery Stenting
Corp.	Corporation
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CVI	Zerebrovaskuläre Insuffizienz
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
DWI	Diffusionswichtung
ECST	European Carotid Surgery Trial
EEA	Eversionsendarteriektomie
EEG	Elektroenzephalographie
ESC	European Society for Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EU	Europäische Union
IBM	International Business Machines
ICU-Data Software	Intensive Care Unit Data Software
Inc.	Incorporation
intraop.	intraoperativ
IL	Illinois
ITN	Intubationsnarkose
KHK	Koronare Herzkrankheit

KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density Lipoprotein
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie-Angiographie
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North-American-Symptomatic-Carotid-Endarterectomy-Trial
NCEP	National Cholesterol Education Program
NNT	Number-needed-to-treat
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
RA	Regionalanästhesie
RR	Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensorisch-evozierte Potenziale
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
USA	United States of America
WA	Washington

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stenosegraduierung nach NASCET: $(B-A)/B \times 100$ ¹⁷	7
Abbildung 2: Infarktkonfiguration Rechteck und Ellipse	17
Abbildung 3: Infarktkonfiguration Dreieck und Parallelogramm	17
Abbildung 4: Auftreten von perioperativem Schlaganfall in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)	25
Abbildung 5: Auftreten von perioperativem Schlaganfall in Abhängigkeit vom Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), Shunteinlage und Anästhesieform	26
Abbildung 6: Auftreten von perioperativer intrakranieller Blutung in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)	28
Abbildung 7: Auftreten von postoperativer Enzephalopathie in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)	30
Abbildung 8: Auftreten von postoperativer Enzephalopathie in Abhängigkeit vom präoperativen funktionellen Defizit	31
Abbildung 9: Auftreten von perioperativem Myokardinfarkt in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)	33
Abbildung 11: Auftreten von perioperativem Tod in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach DEGUM-Kriterien, nach Arning et al. ²⁸	8
Tabelle 2: Stadien der A. carotis interna-Stenose, nach Eckstein ³⁰	9
Tabelle 3: Formeln zur Berechnung der Infarktgröße anhand der jeweiligen Infarktkonfiguration.....	16
Tabelle 4: Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs	22
Tabelle 5: perioperative Parameter des untersuchten Patientenkollektivs	24
Tabelle 6: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls bestimmt durch binäre logistische Regression.....	27
Tabelle 7: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten einer postoperativen Enzephalopathie bestimmt durch binäre logistische Regression...	32
Tabelle 8: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts bestimmt durch binäre logistische Regression	34
Tabelle 9: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und perioperativem Tod bestimmt durch binäre logistische Regression	35

1. Einleitung

1.1. Schlaganfall

Der Schlaganfall gilt nach kardiovaskulären Erkrankungen weltweit als zweithäufigste Todesursache und dritthäufigste Ursache für Behinderungen.¹ Die Inzidenz des Schlaganfalls liegt in Deutschland bei 185/100.000 Einwohnern. Männer leiden mit einer Inzidenz von 200/100.000 Einwohnern häufiger an einem Schlaganfall als Frauen (170/100.000 Einwohnern).² Die 90-Tages-Mortalität in Deutschland beträgt in Zusammenschau aller Schlaganfallursachen 14,7%.³ Etwa ein Drittel der Patienten behält nach einem Schlaganfall ein körperliches Defizit zurück.⁴ Überwiegend handelt es sich beim Schlaganfall um eine Erkrankung des alten Menschen. Über 50% aller Schlaganfälle ereignen sich in der Altersgruppe über 75 Jahren. Durch die älter werdende Bevölkerung ist in Zukunft von einer steigenden Inzidenz von Schlaganfällen auszugehen.⁵ Die lebenslangen Behandlungskosten beliefen sich im Jahr 2004 auf 43.000 Euro pro Fall. Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung werden die direkten gesamtwirtschaftlichen Kosten von 2006 bis zum Jahr 2025 auf 108 Milliarden Euro geschätzt. Über diesen Zeitraum hinaus wird mit einer weiteren Steigerung der Kosten gerechnet.⁶ Somit hat die erfolgreiche Behandlung des Schlaganfalls und dessen Folgen auch eine hohe sozioökonomische Bedeutung.

1.2. Karotisstenose als Ursache des Schlaganfalls

1.2.1. Ätiologie der Karotisstenose

Hauptursache der Karotisstenose sind atherosklerotische Gefäßwandveränderungen.⁷ Durch intra- und extrazelluläre Einlagerungen von Cholesterin, Entzündungszellen, und Kalziumphosphat kommt es zu einer Versteifung und Elastizitätsabnahme der Gefäßwände. Durch die Einlagerungen entstehen Plaques, die zu einer Lumeneinengung des Gefäßes führen. Durch Ruptur von überwiegend nicht verkalkten Plaques und Streuung in die arterielle Blutbahn kann es zu einer Thrombembolie kommen. Betroffen ist insbesondere die Intima der großen und mittelgroßen Arterien.⁸ Prädilektionsstellen extrakranieller Gefäßstenosen sind Gefäßabschnitte mit anatomisch bedingter hoher hämodynamischer Belastung wie die Karotisbifurkation und der Abgangsbereich der A. carotis interna (ACI).⁹ Die chronische Belastung begünstigt Intimaläsionen und die Entstehung von Plaques. Karotisstenosen führen in der Regel durch arterio-arterielle Embolien (Plaquebestandteile und Thromben) zu einer Ischämie. Das Rupturrisiko bei instabilen fibrösen Plaques ist signifikant höher als bei stabilen Plaques.¹⁰ Hämodynamisch relevante zerebrale Ischämien durch eine Minderung des Perfusionsdrucks im Endstromgebiet der A. carotis interna treten mit 5-8% der Fälle selten auf.

Andere Ursachen für Karotisstenosen wie eine radiogene Stenose, eine Stenose nach Neck-Dissection, eine fibromuskuläre Dysplasie oder eine durch Vasculitiden verursachte Stenose sind selten. Somit stellen die vaskulären Risikofaktoren einer Atherosklerose auch die Hauptrisikofaktoren einer Karotisstenose dar. In erster Linie seien in diesem Zusammenhang die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie und das Rauchen als wichtigste vermeidbare Risikofaktoren genannt.

1.2.2. Epidemiologie

Circa 85% aller Schlaganfälle sind auf zerebrale Ischämien zurückzuführen. Dies entspricht einer Inzidenz von mehr als 170.000 zerebralen Ischämien pro Jahr in Deutschland. 20% davon werden durch eine makroangiopathische Stenose oder einen Verschluss der extrakraniellen Gefäße, zumeist der A. carotis interna, verursacht. Damit ist von 30.000 ACI-Stenose-assoziierten Schlaganfällen pro Jahr auszugehen.^{7,11} Da diese Zahl schätzungsweise nur 5% der tatsächlich vorhandenen Karotisstenosen darstellt, ergibt sich daraus eine höhere Prävalenz relevanter Stenosen in Deutschland. Laut der aktuellen S3-Leitlinie gelten Stenosen ab einem Stenosegrad von 50% nach North-American-Symptomatic-Carotid-Endarterectomy-Trial- (NASCET) Messmethode als relevant.¹² Die Prävalenz für eine über 50-prozentige Karotisstenose liegt über alle Altersgruppen verteilt bei 1-3%. Bei über 65-Jährigen lassen sich bei 6%, bei über 70 Jährigen bei 15% mehr als 50-prozentige Stenosen feststellen.¹¹

Männer leiden generell häufiger unter einer Karotisstenose als Frauen.¹³ Da kardiovaskuläre Risikofaktoren und andere atherosklerotische Manifestationen wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und koronare Herzkrankheit (KHK) das Risiko einer Karotisstenose um bis zu 35% erhöhen, geht man von circa 1 Million Menschen mit einer relevanten Karotisstenose in Deutschland aus.^{12,14,15}

1.2.3. Risiko eines karotisbedingten Schlaganfalls

Das Risiko eines karotisbedingten Schlaganfalls hängt vom Stenosegrad und der Plaquemorphologie ab. Mit zunehmendem Stenosegrad steigt das Risiko für ein ipsilaterales zentral-neurologisches klinisches Defizit. Grundsätzlich wird zwischen asymptomatischer und symptomatischer Karotisstenose unterschieden. Als symptomatisch wird eine Stenose gewertet, die innerhalb der letzten 6 Monate zu einem zentral-neurologischen klinischen Defizit (transitorische ischämische Attacke (TIA) beziehungsweise (bzw.) Amaurosis fugax (AF)

oder Schlaganfall) im Versorgungsgebiet der stenosierten A. carotis interna geführt hat.^{16,17}

Die Zusammenschau mehrerer Studien zeigt, dass das Risiko eines vorübergehenden neurologischen Defizits in Form einer TIA oder einer Amaurosis fugax bei bislang asymptomatischen Stenosen über 50% bei 1,5-5% pro Jahr liegt. Bei einem Stenosegrad von über 80% steigt das Risiko auf 1,7-12,5% pro Jahr. Das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall beträgt für 50-80-prozentige Stenosen 0,8-2,4% und für Stenosen über 80% bis zu 5% pro Jahr.¹²

Symptomatische Karotisstenosen weisen ein höheres Risiko für ein erneutes zentral-neurologisches klinisches Defizit auf.¹⁸ Im ersten Monat nach Indexereignis betrug das Rezidivrisiko in Subgruppen des European Carotid Surgery Trial (ECST) und der NASCET-Studie bei rein medikamentöser Behandlung 10% und im ersten Jahr 25%. Für das zweite und die darauffolgenden Jahre sinkt das Risiko auf 5% beziehungsweise 2%.¹⁹ Nach initial chirurgischer Behandlung der Stenose beläuft sich das Rezidivrisiko auf 9%.²⁰

Das Risiko einer zerebralen Ischämie hängt ebenfalls von der Plaquemorphologie ab. Instabile, nicht verkalkte Plaques sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Duplexsonographisch echoarme Plaques weisen ein viermal höheres Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse auf als echoreiche Plaques.²¹

1.2.4. Symptomatik eines karotisbedingten Schlaganfalls

Die Symptomatik der ACI-Stenose-assoziierten zerebralen Ischämien hängt vom betroffenen Versorgungsgebiet des Gefäßes ab. Die A. carotis interna teilt sich normalerweise in die A. cerebri media und A. cerebri anterior auf, so dass die häufigsten Symptome durch eine Ischämie im vorderen Gehirnkreislauf bedingt sind. In 20% der Fälle entspringt die A. cerebri posterior ebenfalls aus der A. carotis interna (sog. fetaler Abgangstyp) und somit sind auch Symptome durch einen Verschluss des hinteren Gefäßkreislaufs möglich.²²

Häufige Symptome, die durch eine Karotisstenose verursacht werden sind kontralaterale brachiofazial betonte Paresen und Sensibilitätsstörungen,

Dysarthrien, Aphasien bei Befall der dominanten Gehirnhemisphäre und monokulare Sehstörungen durch retinale Ischämien. Diese Symptome können länger als 24 Stunden persistieren und somit die Kriterien eines Schlaganfalls erfüllen oder kürzer als 24 Stunden im Rahmen einer TIA bzw. einer Amaurosis fugax bestehen.¹²

1.2.5. Diagnostik der Karotisstenose

Die in der Regel am Anfang der Diagnostik stehenden Anamnese und klinische neurologische Untersuchung tragen zur Diagnose der Karotisstenose selbst nichts bei, sind aber im Falle des Vorliegens einer Stenose für deren Klassifizierung wichtig. Besonderer Fokus sollte dabei auf vorausgegangene neurologische Ereignisse und vaskuläre Risikofaktoren gelegt werden.²³

Dadurch ergibt sich zusammen mit der apparativen Diagnostik (siehe folgende Kapitel) eine Differenzierung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Stenose. Dies ist notwendig, da sich daraus ein unterschiedlicher Behandlungsplan und ein unterschiedliches Behandlungsrisiko ergibt (siehe Kapitel 1.2.3).

Zusätzliche kraniale Computertomographie- (CT) und Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufnahmen ermöglichen die Detektion von „stummen Infarkten“. Anhand von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen ist es dabei möglich das Infarktalter zu ermitteln und morphologische Veränderungen im Nachhinein als Symptomatik zu werten.²⁴

1.2.5.1. Bildgebende Verfahren

Die Auskultation ist zur Stenosedetektion nicht ausreichend. Gering- und auch sehr hochgradige Stenosen verursachen in der Regel keine Strömungsgeräusche und können somit fälschlicherweise als Normalbefund gewertet werden.¹²

Deshalb ist eine zusätzliche apparative Diagnostik notwendig. Dazu stehen verschiedene Techniken wie Ultraschall, CT-Angiographie (CTA), MR-Angiographie (MRA) und die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Verfügung.²⁵

Bei Verdacht auf eine Karotisstenose empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie als Goldstandard entweder eine farbkodierte Duplexsonographie oder eine Doppelsonographie der Karotiden durch einen erfahrenen Untersucher.¹²

Der Stenosegrad kann mittels Doppler- und Duplexsonographie bestimmt werden. Die Duplexsonographie erlaubt zusätzlich eine Aussage über die Plaquemorphologie. Falls die Ultraschalldiagnostik durch anatomische Besonderheiten oder eine hämodynamisch relevante kontralaterale Stenose erschwert ist und kein aussagekräftiges Ergebnis liefert, besteht die Möglichkeit zusätzlich eine MR- oder CT-Angiographie mit Kontrastmittel durchzuführen. Sollten die nicht- bzw. gering-invasiven Verfahren keine ausreichende Beurteilung zulassen, kann eine DSA der A. carotis erfolgen. Falls im Rahmen einer zerebralen Ischämie keine extrakranielle Stenose der A. carotis festgestellt werden kann, sollte mit transkranieller Doppler- oder Duplexsonographie, CTA, MRA oder DSA auch eine intrakranielle Läsion ausgeschlossen werden.

Ebenfalls sollte bei einer Intervention der extrakraniellen A. carotis interna eine intrakranielle oder intrathorakale Pathologie zuvor mittels genannter Bildgebung ausgeschlossen werden.¹²

1.2.5.1.1. Ultraschall Diagnostik und Stadieneinteilung

Eine Ultraschalluntersuchung der Karotiden ist ein risikoloses, breit verfügbares und kostengünstiges Verfahren. Deshalb stellt es den ersten Schritt bei Verdacht auf eine Karotisstenose dar.²⁶ Zusätzlich ermöglicht die erweiterte transkraniale Duplexsonographie eine Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen der Stenose.²⁷ Um einen reproduzierbaren Standard zu definieren, sollten die Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) angewendet werden. Die Kombination mehrerer Parameter ermöglicht eine zuverlässige Abschätzung des Stenosegrades in 10%-Schritten (s. Tab. 1). Damit ist es auch möglich die Progredienz einer Stenose im zeitlichen Verlauf zu erfassen. Die Beurteilung erfolgt zusätzlich durch hämodynamische Kriterien und nicht nur anhand der sonographischen Schnittbilder.²⁸ Dabei wird der Stenosegrad in der Regel nach der NASCET-Methode angegeben, das heißt in Relation zum distalen Lumenanteil der A. carotis interna (s. Abb. 1).²⁹ Die multiparametrische Beurteilung des Stenosegrades nach diesen Kriterien ermöglicht eine nachvollziehbare, leitliniengerechte Therapieentscheidung.

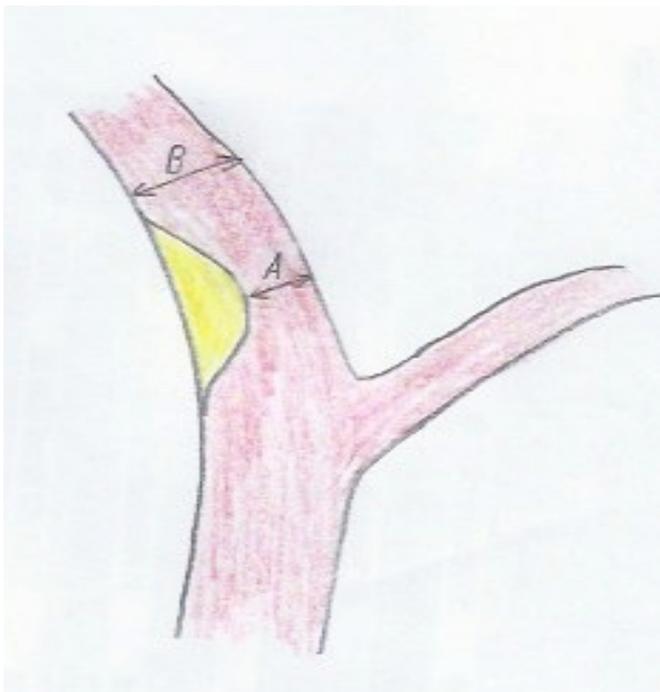


Abbildung 1: Stenosegraduierung nach NASCET: $(B-A)/B \times 100$ ¹⁷

Tabelle 1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach DEGUM-Kriterien, nach Arning et al.²⁸

Stenosegrad nach NASCET [%]		10	20-40	50	60	70	80	90	Verschluss
Hauptkriterien	B-Bild	+++	+						
	Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s]			200	250	300	350-400	100-500	
	systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch					>50	<50	<30	
	Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	Strömungsstörungen poststenotisch enddiastolische			+	+	++	+++	(+)	
	Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s]			<100	<100	>100	>100		
	Konfettzeichen				(+)	++	++		
	Stenoseindex ACI/ACC			>2	>2	>4	>4		

In Deutschland werden asymptotische (Stadium I) von symptomatischen Stadien (II-IV) extrakranieller Karotisstenosen unterschieden (s. Tab. 2). Zum Stadium II werden reversible Ischämien gezählt. Eine Amaurosis fugax entspricht dabei dem Stadium IIA eine TIA dem Stadium IIB. Dem Stadium IIIA wird der unmittelbar bevorstehende Schlaganfall („Crescendo-TIA“, „Stroke-in-Evolution“) zugeteilt. Das Stadium IIIB umfasst den akuten oder progredienten Schlaganfall. Falls eine Karotisstenose in Stadium III diagnostiziert wird, besteht die Indikation zur notfallmäßigen Karotis-TEA um ein permanentes neurologisches Defizit abzuwenden. Stattgehabte Schlaganfälle werden in Stadium IV zusammengefasst. Hierbei wird der Schweregrad der Behinderung nach der modifizierten Rankin-Skala (mRS) beurteilt. Nicht behindernde Schlaganfälle werden mit mRS 0 - 2 gewertet und behindernde Schlaganfälle mit mRS 3 - 5.³⁰

Tabelle 2: Stadien der A. carotis interna-Stenose, nach Eckstein³⁰

Stadium I	asymptomatische Stenose
Stadium IA	ohne hochgradige kontralaterale Stenose/ Verschluss
Stadium IB	mit hochgradiger kontralateraler Stenose/ Verschluss
Stadium II	reversible zerebrale Ischämie
Stadium IIA	Amaurosis fugax (retinale TIA)
Stadium IIB	TIA der Großhirnhemisphären
Stadium III	Indikation zur Notfall-TEA
Stadium IIIA	Crescendo-TIA
Stadium IIIB	akuter/ progredienter Schlaganfall
Stadium IV	ipsilateraler Schlaganfall <6 Monate
mRS 0	kein Defizit nachweisbar
mRS 1	minimales, funktionell nicht beeinträchtigendes Defizit
mRS 2	leichter Schlaganfall, Alltagsaktivitäten möglich
mRS 3	mittelschwerer Schlaganfall, alleiniges Gehen möglich
mRS 4	schwerer Schlaganfall, Gehen nur mit Hilfe möglich
mRS 5	sehr schwerer Schlaganfall, bettlägerig oder Rollstuhl

1.2.6. Therapie der Karotisstenose

Die Entscheidung zur Therapie einer Karotisstenose hängt von mehreren Faktoren ab und sollte interdisziplinär unter Einbeziehung eines erfahrenen Neurologen getroffen werden.³⁰ Grundsätzlich stehen neben einer konservativen Therapie die operative Thrombendarteriektomie (TEA), die Eversionsendarteriektomie (EEA) und das endovaskuläre Carotisstenting (CAS) zur Verfügung. In allen relevanten Studien ist der Stenosegrad nach NASCET das wichtigste Kriterium zur Indikation einer operativen Behandlung. Weiterhin muss zwischen asymptomatischer und symptomatischer Karotisstenose differenziert werden. Zusätzlich sollten das individuelle Schlaganfallrisiko, das zu erwartende perioperative Risiko und der Patientenwunsch in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

1.2.6.1. Medikamentöse Basistherapie

Nach Leitlinien der European Society for Cardiology (ESC) und European Society for Vascular Surgery (ESVS) sollten unabhängig von Stenosegrad und Symptomatik eine medikamentöse Basistherapie zur Reduktion des vaskulären Risikos und des Schlaganfallrisikos eingeleitet werden. Dazu zählt die Behandlung einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und eines eventuell bestehenden Diabetes mellitus. Zusätzlich werden ein Verzicht des Rauchens und eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht empfohlen. Die medikamentöse Langzeittherapie besteht aus der täglichen Einnahme von 75 - 150 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und Statinen. In der Primärprävention des Schlaganfalls bei Männern ist ASS nicht wirksam.³¹ Für die Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle wird die Monotherapie mit ASS oder eine Kombination mit Clopidogrel oder Dipyridamol empfohlen. Die Kombination von ASS und Clopidogrel ist genauso effektiv wie eine Monotherapie.³² Perioperativ sollte ASS in einer Dosierung von 80 - 325 mg und Clopidogrel nur bedarfsweise gegeben werden.³² Die Dosierung der Statineinnahme richtet sich nach dem National Cholesterol Education Program (NCEP). Der Low-density-Lipoprotein-(LDL) Zielwert ergibt sich aus der Anzahl der beim jeweiligen Patienten bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren.³³ Die angestrebten LDL-Werte liegen zwischen 160 mg/dl (keine KHK, 0 - 1 vaskuläre Risikofaktoren) und unter 70 mg/dl (KHK, Diabetes mellitus) bei Hochrisikopatienten. Zusätzlich bewirken Statine eine Plaquestabilisierung und verringern damit das perioperative Schlaganfallrisiko.³⁰

1.2.6.2. Operative Therapie

Zur operativen Therapie der Karotisstenose stehen drei Methoden zur Verfügung. Die Thrombendarteriektomie (TEA), die Eversionsendarteriektomie (EEA) und das endoluminale Stenting der A. carotis interna (CAS) auf das in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

Bei der TEA wird nach Freilegung der Karotisbifurkation das Gefäß abgeklemmt und eine Längsinzision der A. carotis interna bis über den Bereich der Stenose vorgenommen. Anschließend wird die stenosierende Plaque samt Intima von den übrigen Wandschichten disseziert. Die entstehende distale Intimastufe wird in der Regel festgenäht und das Gefäß mit einer Patchplastik oder per Direktnaht verschlossen. Laut aktueller Leitlinie ist die Verwendung eines Patches mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden.³²

Eine weitere zur Verfügung stehende Operationstechnik ist die Eversionsendarteriektomie (EEA). Bei dieser Operation wird die A. carotis interna an der Karotisbifurkation tangential durchtrennt. Danach werden die Adventitia und Media umgestülpt bis kranial der Stenose wieder eine plaquefreie Intima zu sehen ist. Die gesunden Wandschichten werden dabei vom Stenosebereich abgestreift. Sobald ein plaquefreier Intimaabschnitt erreicht wird, reißt der Zylinder des erkrankten Gefäßabschnitts stufenlos ab. Anschließend wird die desobliterierte Arterie reinsertiert. Vorteile dieser Operationstechnik sind die kürzere Abklemmzeit und dass kein Fremdmaterial benötigt wird.³⁴ Im vorgestellten Patientenkollektiv wurde hauptsächlich die Patch-TEA angewendet.

Bei beiden Operationstechniken muss bei nicht ausreichender Kollateralisierung intraoperativ ein Shunt eingebracht werden um eine Perfusion der versorgten Hirnbereiche sicherzustellen. Wird die Operation (OP) in Intubationsnarkose durchgeführt ist ein Neuromonitoring mittels Elektroenzephalographie (EEG), somatosensorisch-evozierter Potentiale (SEP) oder transkranieller Dopplersonographie zur Beurteilung einer drohenden Ischämie möglich. Bei einer Operation unter Lokalanästhesie kann ein klinisches Monitoring erfolgen. Im vorgestellten Patientenkollektiv wurde in der Regel letztgenannte Methode angewendet. Dabei wird der Patient gebeten in regelmäßigen Abständen eine Quitscheite mit der kontralateralen Hand als Nachweis einer ausreichenden Blutversorgung zu betätigen. Aleksic et al. konnten beweisen, dass eine Operation un-

ter Lokalanästhesie nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden ist.³⁵

1.2.6.2.1. OP-Indikation bei asymptomatischer Karotisstenose

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine elektive operative Therapie ab einer Stenose von 60% in Erwägung zu ziehen, insofern die perioperative Mortalität und Schlaganfallrate unter 3% und die Lebenserwartung über 5 Jahren liegt.^{26,30} Bei Männern und bei Patienten unter 75 Jahren hat der Eingriff einen größeren Nutzen als bei Frauen und einem Alter über 75 Jahren.³¹ In zwei Studien wurde unabhängig voneinander festgestellt, dass das 5-Jahresrisiko einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden durch eine TEA signifikant um 5% gesenkt wird.^{36,37} In einer weiteren Studie mit 10-Jahres-Follow-up konnte gezeigt werden, dass die TEA zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie das Schlaganfallrisiko um 50% senkt.³⁸

1.2.6.2.2. OP-Indikation bei symptomatischer Karotisstenose

Für symptomatische 70- bis 99-prozentige Stenosen nach TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall wird laut der aktuellen S3-Leitlinie eine starke Empfehlung für eine Operation ausgesprochen. Bei 50- bis 69-prozentigen Stenosen wird ebenfalls eine Operation empfohlen, jedoch mit geringerem Empfehlungsgrad. Hier sollten patientenspezifische Faktoren wie Alter und Vorerkrankungen im Hinblick auf die Erfolgsaussichten stärker berücksichtigt werden.²⁶ Patienten über 75 Jahre, mit höchstgradigen oder ulzerierten Stenosen und insuffizienten Kollateralkreisläufen und Männer mit kürzlich zurückliegender Symptomatik (< 12 Wochen) profitieren dabei am meisten.³⁹

Generell sollte der Eingriff früh-elektiv, am besten innerhalb von zwei Wochen nach Indexereignis durchgeführt werden. In mehreren prospektiven Studien

konnte gezeigt werden, dass eine Früh-OP nicht mit einem erhöhten Auftreten von perioperativen Komplikationen verbunden ist und eine innerhalb von zwei Wochen durchgeführte Operation mit einer signifikant höheren absoluten Risikoreduktion für Schlaganfälle assoziiert ist als eine Spät-OP.^{40,41,42,43}

Die absolute Risikoreduktion für einen ipsilateralen Schlaganfall bei Durchführung einer OP bei 70- bis 99-prozentigen Stenosen liegt im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie bei 16% innerhalb von 5 Jahren. Bei Stenosen von 50 - 60% beträgt die absolute Risikoreduktion 4,6%.⁴⁴ Auch bei Patienten mit behinderndem Schlaganfall ist eine Operation zu erwägen, sobald diese sich neurologisch stabilisiert haben und die sonstigen Indikationskriterien erfüllen.⁴⁵ Bei Stenosen unter 50% wird trotz Symptomatik keine OP empfohlen.³⁰ Zu beachten ist, dass bei allen Eingriffen eine perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) unter 6% gefordert wird um einen Vorteil für den Patienten zu erreichen.⁴⁶ Liegt eine Crescendo-TIA oder ein Stroke-in-Evolution vor, kann eine Notfall-OP durchgeführt werden um einen behindernden Schlaganfall zu vermeiden. Als Crescendo-TIA wird die Abfolge mehrerer TIAs mit oder ohne ansteigender Intensität oder Frequenz bezeichnet. Ein Stroke-in-Evolution beschreibt ein voranschreitendes zentral-neurologisches klinisches Defizit. Dabei sind die perioperativen Komplikationsraten deutlich höher als bei elektiven Eingriffen von symptomatischen aber stabilen Patienten. Rerkasem et al. geben das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko für Crescendo-TIA mit 11,4% bzw. mit 20,2% für Stroke-in-Evolution an.⁴³ Vergleicht man diese Komplikationsraten jedoch mit dem extrem hohen Risiko des natürlichen Verlaufs ohne Behandlung einen schweren behindernden Schlaganfall zu erleiden, kann sich daraus eine OP-Indikation ergeben.^{47,48,49,50}

Einschränkend muss festgehalten werden, dass die medikamentöse Therapie die in den großen Studien im Vergleich zur operativen Therapie herangezogen wurde nicht mehr dem heutigen medizinischen Standard entspricht. Deshalb sind weitere Studien mit einer Neubewertung des Vergleichs zwischen operativer und medikamentös-konservativer Therapie notwendig.³⁰

2. Fragestellung

2.1. Herleitung der Fragestellung

Die in der aktuellen Leitlinie beschriebenen Empfehlungen zur operativen Therapie der symptomatischen Karotisstenose raten zu einer früh-elektiven TEA innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Indexereignis. Studien belegen, dass das Risiko im Vergleich zur Spät-TEA nicht erhöht ist.^{51,52,53} Die heute propagierte Frühoperation erfolgt bei Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose und einem mit der Symptomatik korrespondierenden Hirninfarkt damit noch in der Phase der Blut-Hirn-Schrankenstörung.⁵⁴ Besteht bei diesen Patienten die Indikation zu einer TEA muss zwischen dem Risiko des Auftretens von Reperfusionsschäden und dem eines Rezidivschlaganfalls durch die Stenose abgewogen werden. Bisherige Studien ziehen die Infarktgröße nicht als Risikofaktor in Betracht oder schließen Infarkte ab einer bestimmten Größe aus den Untersuchungen aus.⁵⁵ In den aktuellen Leitlinien existiert ebenfalls keine Empfehlung zur Beachtung der Infarktgröße als potentielltem Risikofaktor.¹²

2.2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob

- Früh-TEA (innerhalb von 14 Tagen nach der zerebralen Ischämie),
- Infarktgröße und
- peri-/postoperativer Blutdruck

mit einem gehäuften Auftreten perioperativer Komplikationen assoziiert sind.

Als perioperative Komplikationen wurden dabei ein Schlaganfall, eine intrakranielle Blutung, eine Enzephalopathie, ein Myokardinfarkt sowie der Tod bis zu 30 Tage nach der Operation gewertet.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit basiert auf klinischen Daten von Patienten mit einer Karotisstenose, die sich einer A. carotis interna-TEA in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg unterzogen haben.

Im Untersuchungszeitraum von Januar 1994 bis Dezember 2017 wurden alle Patienten mit in die Auswertung einbezogen, bei denen die Karotisstenose innerhalb des letzten halben Jahres vor dem Eingriff symptomatisch gewesen war, das heißt eine okuläre oder zerebrale Ischämie aufgetreten war, die der Stenose zugeordnet werden musste.

Darunter zählten ein ischämischer Schlaganfall, eine TIA und eine Amaurosis fugax.

3.2. Datenerfassung

3.2.1. Medizinische Daten

Die Erhebung der relevanten Daten erfolgte retrospektiv aus dem Schlaganfallregister der Stroke Unit der Universitätsklinik Magdeburg. Eingriffsbezogene Parameter wurden aus den Operationsberichten sowie den Anästhesieprotokollen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin bezogen und mit den Informationen aus den vorliegenden Daten abgeglichen, beziehungsweise ergänzt.

3.2.2. Bestimmung der Infarktgröße

Die Infarktgröße wurde unter Verwendung der Software Chili Web Viewer (Chili GmbH, Heidelberg, Deutschland) ermittelt. Hierzu wurde die letzte vor dem Eingriff stattgefundene kraniale CT- oder MRT-Aufnahme (je nach Verfügbarkeit) herangezogen. Im Nativ-CT bzw. in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz wurde zunächst die Schicht mit der größten Infarktausdehnung bestimmt. Dabei stellten sich die Infarkte als hypodense Areale im CT bzw. hyperintense Areale in der Diffusionssequenz des MRT dar.

In dieser Schicht wurde das infarzierte Areal einer der vier Infarktkonfigurationen Rechteck, Parallelogramm, Dreieck oder Ellipse zugeordnet. Anhand der jeweiligen geometrischen Form wurde das axiale Ausmaß berechnet (s. Tab. 3). Falls multiple Läsionen vorlagen, wurde zusätzlich dokumentiert, ob diese konfluieren. In solch einem Fall wurde die größte Einzelläsion vermessen und zur weiteren Auswertung ausschließlich diese verwendet (s. Abb. 2 und 3). Als Grenzwert für einen großen bzw. kleinen Infarkt wurde ein axiales Ausmaß von größer oder kleiner/ gleich 4 cm^2 definiert.

Tabelle 3: Formeln zur Berechnung der Infarktgröße anhand der jeweiligen Infarktkonfiguration

<i>Infarktkonfiguration</i>	<i>Flächeninhalt</i>
Rechteck	$a \times b$
Parallelogramm	$a \times h$
Dreieck	$\frac{1}{2} \times g \times h$
Ellipse	$a/2 \times b/2 \times \pi$

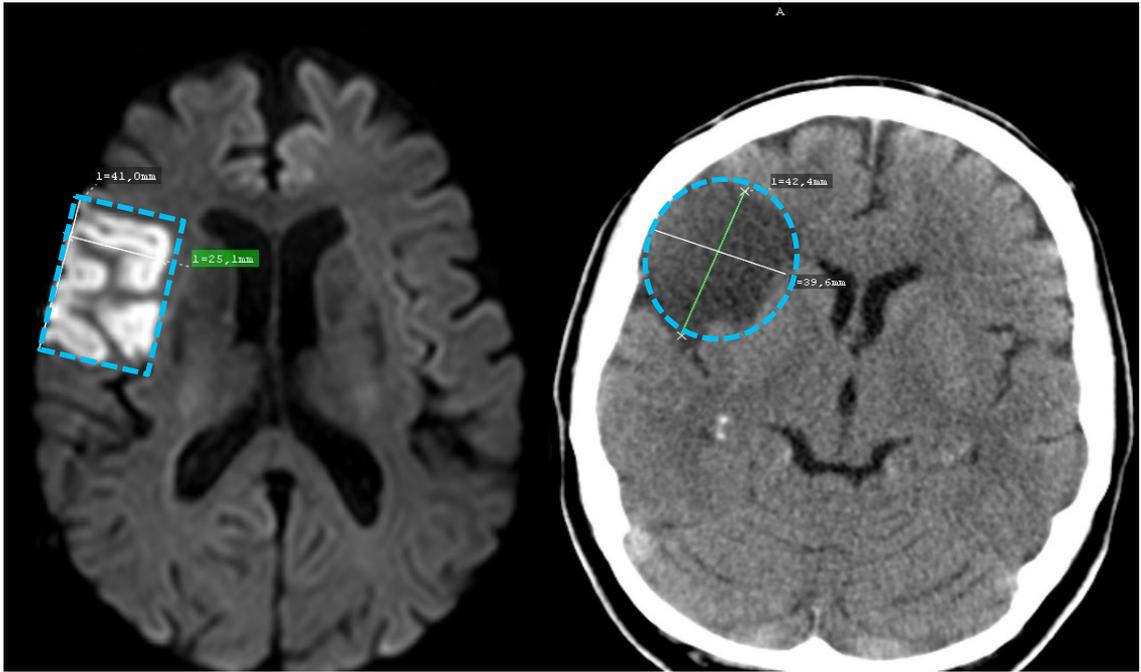


Abbildung 2: Infarktkonfiguration Rechteck und Ellipse

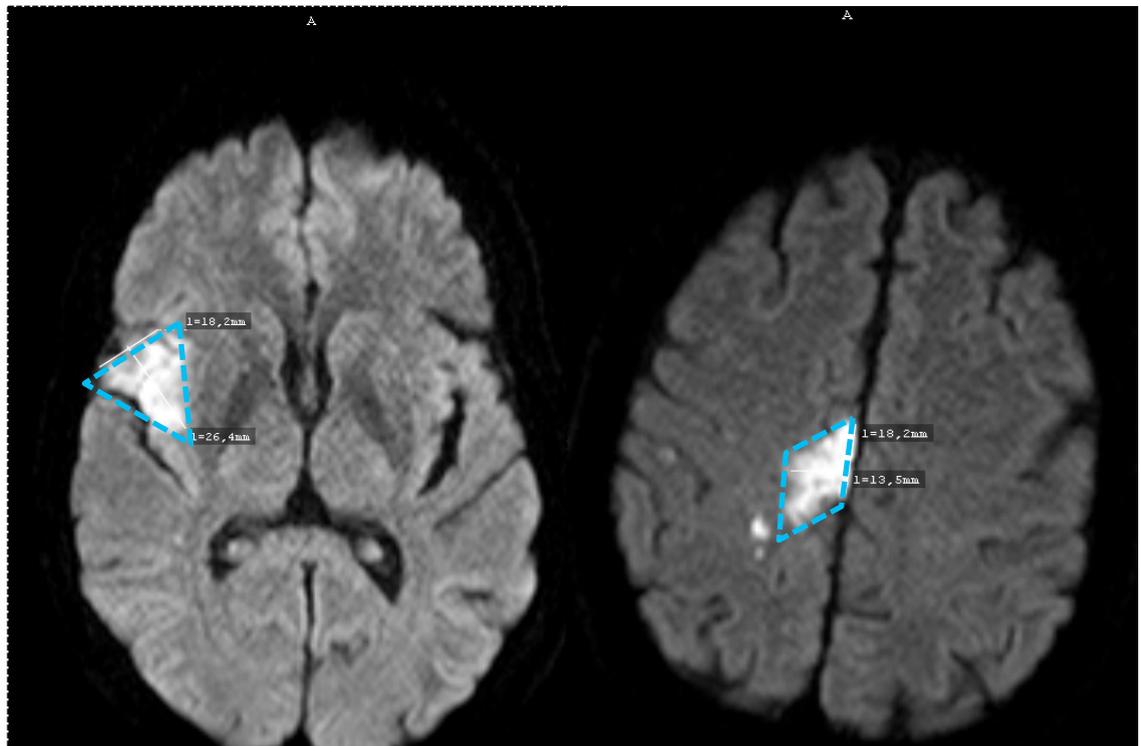


Abbildung 3: Infarktkonfiguration Dreieck und Parallelogramm

3.2.3. Intra- und postoperative Blutdruckwerte

Die intraoperativen Blutdruckwerte wurden anhand der Verlaufskurven aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt. Dabei wurden der systolische, diastolische und mittlere arterielle (Mean-)Blutdruck erfasst.

Der jeweilige intraoperative maximale und minimale Blutdruck wurden durch Ablesen aus dem Diagrammausdruck bestimmt. Der mediane intraoperative Blutdruck wurde approximiert, indem visuell eine Parallele zur Abszissen eingezeichnet wurde, ober- und unterhalb derer jeweils die Hälfte der Messpunkte lag.

Postoperative Blutdruckwerte auf der chirurgischen Intensivstation oder der Stroke-Unit wurden aus dem elektronischen Krankenblatt ICU-Data Software (IMESO GmbH) für die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff gewonnen. Die Bestimmung der maximalen und minimalen Werte erfolgte äquivalent zu den intraoperativen Blutdruckwerten. Der Median wurde in diesem Fall exakt berechnet, da die Daten elektronisch vorlagen.

3.3. Statistische Analysen

Sämtliche erhobenen Daten wurden zur weiteren Bearbeitung in eine Microsoft-Excel[®]-Tabelle überführt und anschließend in das Programm IBM SPSS Version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Microsoft Windows importiert, mit dem die statistischen Analysen erfolgten.

Die Patientencharakteristika, die klinischen und die operativen Daten (Input-Variable) wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, arithmetischem Mittel oder Median und Standardabweichung bzw. Interquartilbereich deskriptiv dargestellt. Gleiches galt für die Outcome-Variablen der perioperativen Komplikationen Schlaganfall, intrakranielle Blutung, Enzephalopathie, Myokardinfarkt und Tod.

Die relativen Häufigkeiten der Input-Variablen bezogen auf das Auftreten von Outcome-Variablen wurden für kategoriale Input-Variablen anhand von Kreuztabellen ermittelt. Der Test auf stochastische Unabhängigkeit zwischen beiden erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Lag eine 2x2 Kreuztabelle vor und hatte ein

Feld der Vierfeldertafel einen erwarteten Wert unter fünf, wurde der zweiseitige exakte Test nach Fisher verwendet. Zur Darstellung der Assoziationsstärke zwischen den Merkmalen fand die Odds-Ratio als Verhältnis der relativen Risiken Anwendung.

Für kontinuierliche Input-Variablen wurde zur Überprüfung auf Korrelation zu den Outcome-Variablen der zweiseitige t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zur Überprüfung, welche der in der univariaten Analyse identifizierten Input-Variablen ein unabhängiger Prädiktor für eine der Outcome-Variablen ist, wurde eine multivariate binäre logistische Regression durchgeführt. Dabei wurden alle Input-Variablen (s. Tab. 4 und 5) bis auf den postoperativen Blutdruck in die Analyse aufgenommen. Letzterer wurde nicht miteinbezogen, da nur bei 278 von 646 Patienten (43,1%) entsprechende Werte vorlagen. Die unabhängigen Variablen wurden schrittweise rückwärts aus der Regression ausgeschlossen ($P_{\text{Ausschluss}} \geq 0,1$; $P_{\text{Wiedereinschluss}} < 0,05$).

Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft-Excel[®] 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und Nikotinkonsum

Insgesamt gingen 646 Patienten in die Auswertung ein, davon 457 Männer (70,7%) und 189 Frauen (29,3%). Das mittlere Alter betrug 67,3 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,5 Jahren. Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) lag bei 26,8 kg/m² (+/- 4,2kg/m²). 222 Patienten (34,4%) waren zum Zeitpunkt des Indexereignisses Raucher, 416 Nichtraucher oder Exraucher (65,6%) (s. Tab. 4).

4.1.2. Komorbiditäten und Thrombozytenaggregationshemmer

Eine KHK lag bei 185 Patienten (28,6%) vor. Bei 234 Patienten (36,2%) wurde im Vorfeld ein Diabetes mellitus diagnostiziert. 54 Patienten (8,6%) litten unter Vorhofflimmern und 110 (17%) unter einer pAVK. Bei 408 Patienten (63,2%) wurde vor Auftreten des Indexereignisses eine Dyslipidämie diagnostiziert.

Die Mehrheit der Patienten (n = 416, 64,4%) stand zum Zeitpunkt des Indexereignisses unter keiner bzw. einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH). 230 Patienten (35,6%) erhielten mindestens eine duale Thrombozytenaggregationshemmung.

4.1.3. Indexereignis und Infarktgröße

Bei 251 Patienten (38,9%) präsentierte sich das Indexereignis als TIA oder Amaurosis fugax und bei 395 Patienten (61,1%) als Schlaganfall, davon 288 (73%) minor- (mRS 0 - 2), 67 (17%) major- (mRS 3 - 5) und 40 (10%) remittierte Schlaganfälle.

Bei 403 Patienten (62,4%) handelte es sich um ein zerebrovaskuläres Ersterereignis. 243 Patienten (37,6%) hatten schon ein oder mehrere Ereignisse zuvor, davon 133 (20,6%) ein einzelnes vorheriges Ereignis. Bei einem Patienten handelte es sich bereits um das neunte Ereignis im Rahmen einer zerebrovaskulären Insuffizienz (CVI).

Ein Infarkt, der mit der zur Operation führenden Ischämie korrespondierte, lag bei 367 Patienten (56,8%) vor. 101 Patienten (15,6%) erlitten mit einem axialen Ausmaß $> 4 \text{ cm}^2$ einen großen Infarkt.

4.1.4. Stenosegrad und Ausmaß der Alltagsbeeinträchtigung

Bei 36 Patienten (5,6%) wurde eine mittelgradige Stenose (50 - 69%) der A. carotis interna diagnostiziert. Eine 70- bis 90-prozentige, und damit hochgradige, Stenose lag bei 523 Patienten (81%) vor. Bei 81 Patienten (12,5%) wurde eine subtotalen Stenose und bei 0,9% (6 Patienten) ein kompletter Verschluss der A. carotis interna diagnostiziert. 95 Patienten (14,7%) zeigten eine hochgradige Stenose bzw. einen Verschluss kontralateral zur operierten Seite.

Die Schwere des zentral-neurologischen klinischen Defizits wurde anhand des mRS definiert. 530 Patienten (82%) wiesen einen mRS von 0 - 2 und somit keine oder höchstens eine leichte Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten auf. Die übrigen 116 Patienten (18%) litten unter einer mittelschweren bis schweren Alltagsbeeinträchtigung (mRS 3 - 5) als Folge des Indexereignisses.

Tabelle 4: Basisdaten des untersuchten Patientenkollektivs

<i>Patientencharakteristika</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
Geschlecht		
Männer	457	70,7
Frauen	189	29,3
Alter (Jahre) [Ø, SD]	67,3 [+/- 10,5]	
BMI (kg/m²) [Ø, SD]	27,2 [26,9 - 27,5]	
Nikotinkonsum		
Raucher	222	34,4
Nicht-/ Exraucher	424	65,6
Komorbiditäten		
arterielle Hypertonie	556	86,1
KHK	185	28,6
Diabetes	234	36,2
Vorhofflimmern	54	8,6
pAVK	110	17
Dyslipidämie	408	63,2
TAH		
keine/ einfach	416	64,4
dual	230	35,6
Indexereignis		
TIA inkl. Amaurosis fugax	251	38,9
Schlaganfall	395	61,1
Stenosegrad [%]		
50 - 60	36	5,6
70 - 90	523	81
99	81	12,5
100	6	0,9
hochgradige kontralaterale Stenose		
vorhanden	95	14,7
nicht vorhanden	551	85,3
mRS		
0 - 2	530	82
3 - 5	116	18
Infarktgröße		
> 4 cm ²	101	15,6
≤ 4 cm ²	545	84,4

4.1.5. OP-Zeitpunkt, Anästhesieform und intraoperative Shunt-einlage

340 Patienten (52,6%) wurden innerhalb der ersten 14 Tage nach der Diagnosestellung des zerebrovaskulären Ereignisses operiert und damit als Früh-OP gewertet. Die übrigen 306 Patienten (47,4%) ab dem 15. Tag im Rahmen einer Spät-OP. Der früheste Eingriff im untersuchten Kollektiv wurde unmittelbar am Tag der Feststellung der OP-Indikation durchgeführt, der späteste Eingriff erfolgte nach 177 Tagen.

471 Patienten (72,9%) wurden unter Regionalanästhesie (RA) mit Plexusblockade operiert. Bei 175 Patienten (27,1%) wurde die Operation in Allgemeinanästhesie (ITN) durchgeführt.

Bei 241 Patienten (37,3%) wurde intraoperativ ein Shunt verwendet (s. Tab. 5).

4.1.6. Intra- und postoperative Blutdruckwerte

Der mittlere arterielle Mean-Blutdruck lag bei 464 Patienten (71,8%) im 1. - 3. Quartil und bei 179 Patienten (27,7%) im 4. Quartil und damit ≥ 120 mmHg. Von 3 Patienten (0,5%) lagen keine Angaben zum intraoperativen Blutdruck vor.

Daten zum postoperativen arteriellen Mean-Blutdruck lagen von 278 der 646 Patienten (43%) vor. Bei 211 Patienten (32,7%) lag der Blutdruck im 1. - 3. Quartil. Bei 67 Patienten (10,4%) befand sich der arterielle Mean-Blutdruck im 4. Quartil und damit ≥ 99 mmHg (s. Tab. 5)

Tabelle 5: perioperative Parameter des untersuchten Patientenkollektivs

<i>perioperative Parameter</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
OP-Zeitpunkt		
Früh-OP (≤ 14 Tage)	340	52,6
Spät-OP (> 15 Tage)	306	47,4
Anästhesieform		
Regionalanästhesie	471	72,9
Allgemeinanästhesie (ITN)	175	27,1
Shunteinlage		
Shunt	241	37,3
kein Shunt	405	62,7
intraoperativer Mean-Blutdruck¹		
1. - 3. Quartil	464	71,8
4. Quartil (≥ 120 mmHg)	179	27,7
postoperativer Mean-Blutdruck²		
1. - 3. Quartil	211	32,7
4. Quartil (≥ 99 mmHg)	67	10,4

¹ bei n= 3 (0,5%) keine Werte vorliegend

² bei n= 368 (56,9%) keine Werte vorliegend

4.2. Perioperative Komplikationen

4.2.1. Schlaganfall als OP-Komplikation

Ein perioperativer Schlaganfall wurde als neu aufgetretenes zentral-neurologisches klinisches Defizit definiert, das länger als 24 Stunden anhält.

47 Patienten (7,3%) zeigten postoperativ ein zentral-neurologisches klinisches Defizit. Davon blieb das Defizit bei 38 Patienten (5,9%) länger als 24 Stunden bestehen und wurde als perioperativer Schlaganfall gewertet. Bei 35 Patienten lag eine ischämische und bei 3 Patienten eine hämorrhagische Ursache zugrunde. Bis auf einen Fall befanden sich die Schlaganfälle alle ipsilateral zur operierten Seite der Karotisstenose.

In der univariaten Analyse unterschieden sich Früh- und Spät-OP mit einer perioperativen Schlaganfallrate von jeweils 5,9% nicht voneinander (P = 1,0).

Unter kleinen Infarkten als Indexereignis kam es bei 35 von 545 Patienten (6,4%) zu einem perioperativen Schlaganfall, bei großen Infarkten bei 3 von 101 Patienten (3%) (P = 0,176). Damit zeigt die Infarktgröße keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls. Ebenfalls zeigten die intraoperativen Blutdruckwerte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls (P = 1,0). Bei einem medianen Mean-Blutdruck im 4. Quartil (≥ 120 mmHg) kam es bei 10 von 179 Patienten (5,6%) und im 1. – 3. Quartil bei 27 von 464 Patienten (5,8%) zu einem perioperativen Schlaganfall (s. Abb. 4).

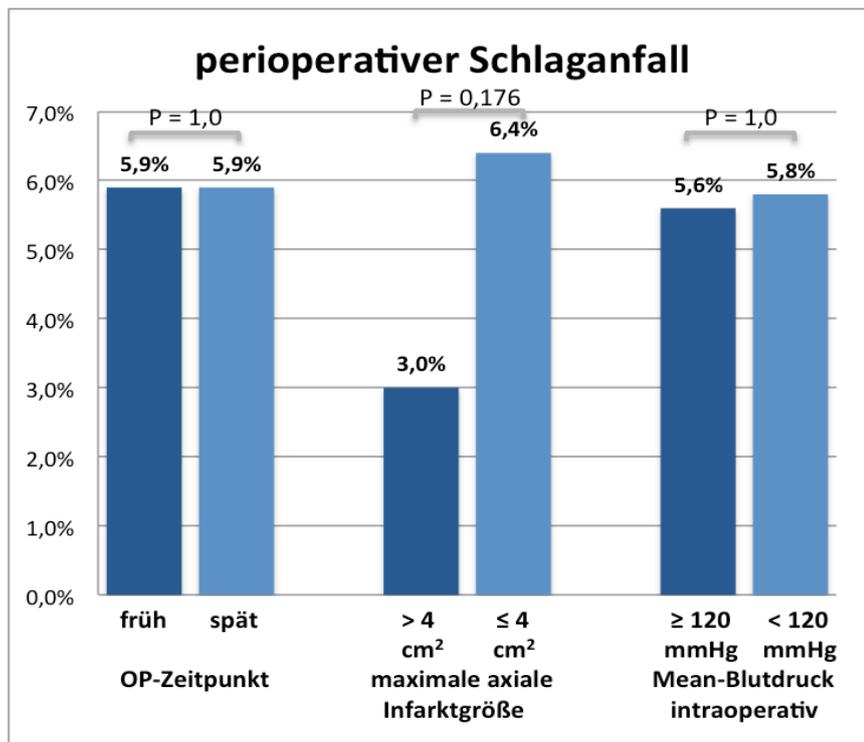


Abbildung 4: Auftreten von perioperativem Schlaganfall in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)

Bei leichtem (mRS 0 - 2) als auch schwerem (mRS 3 - 5) präoperativem funktionellen Defizit als Folge des Indexereignisses lag die Rate an perioperativen Schlaganfällen bei 5,8% bzw. 6% und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (P = 0,939).

Eine vorhandene kontralaterale Stenose stand in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten eines Schlaganfalls. Bei 4 von 95 Patienten mit (4,2%) und bei 34 von 551 Patienten ohne hochgradiger kontralateraler Stenose kam es zu

einem perioperativen Schlaganfall ($P = 0,453$). Ebenso war ein erhöhter postoperativer Blutdruck nicht mit einem gehäuften Auftreten von perioperativen Schlaganfällen assoziiert ($P = 0,573$). Im 4. Quartil (≥ 99 mmHg) kam es in 4 von 67 Fällen (6,0%) zu einem postoperativen Schlaganfall und im 1. - 3. Quartil in 17 von 211 Fällen (8,1%).

Bezüglich der vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) zeigte sich ein gehäuftes Auftreten unter keiner bzw. einfacher TAH. Hier kam es bei 30 von 415 Patienten (7,2%) zu einem perioperativen Schlaganfall. Unter einer dualen TAH bei 7 von 223 Patienten (3,5%) ($P = 0,051$).

Bei intraoperativer Shunteinlage kam es in 25 von 241 Fällen (10,4%) zu einem perioperativen Schlaganfall, ohne Shunteinlage in 13 von 405 (3,2%) Fällen ($P < 0,001$) (s. Abb. 5).

Unter Allgemeinanästhesie ist das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls im Vergleich zur Regionalanästhesie ebenfalls signifikant erhöht. In 19 von 175 Fällen (10,9%) kam es in Allgemeinanästhesie zu einem Schlaganfall, in Regionalanästhesie in 16 von 471 Fällen (4,0%) ($P = 0,001$) (s. Abb. 5).

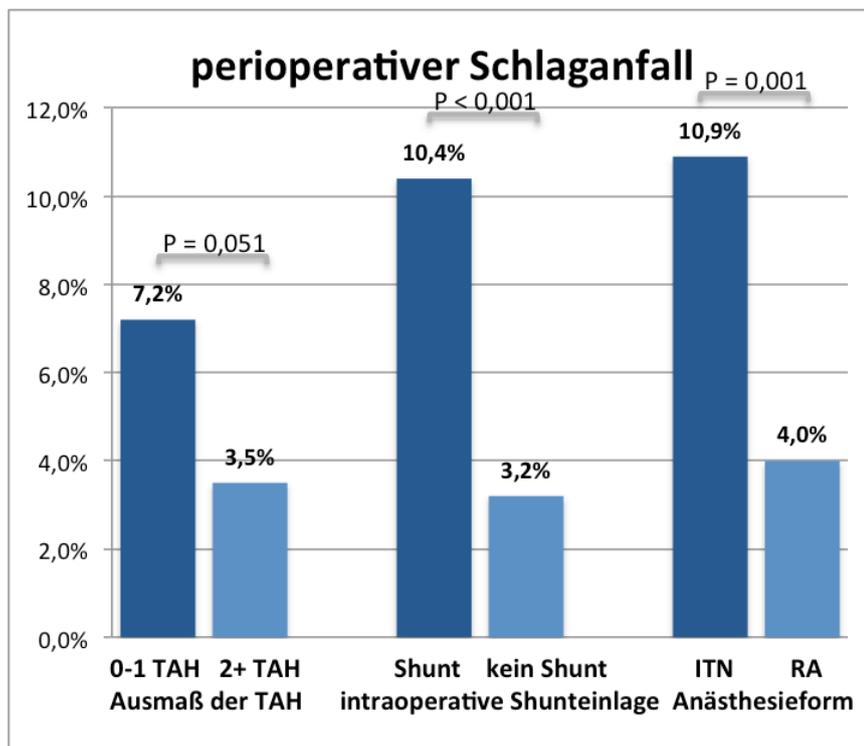


Abbildung 5: Auftreten von perioperativem Schlaganfall in Abhängigkeit vom Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), Shunteinlage und Anästhesieform

Die multivariate Regressionsanalyse bestätigte eine duale Thrombozytenaggregationshemmung als unabhängigen Prädiktor das Risiko eines Rezidivschlaganfalls zu senken ($P = 0,047$; OR: 0,433, 95%-KI: 0,190 - 0,989). Eine intraoperative Shunteinlage war hingegen mit einer Risikoerhöhung auch in der multivariaten Analyse assoziiert ($P < 0,001$; OR: 4,197, 95%-KI: 2,029 - 8,679). Weiterhin zeigte sich, dass Rauchen das Risiko eines perioperativen Schlaganfalls verringert ($P = 0,005$; OR: 0,175, 95%-KI: 0,053 - 0,584). Ebenso zeigten große Hirninfarkte eine Tendenz zu weniger Rezidivschlaganfällen ($P = 0,062$) (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls bestimmt durch binäre logistische Regression

<i>Risikofaktor</i>	<i>Odds-Ratio</i>	<i>95%-KI</i>	<i>P</i>
Rauchen	0,175	0,053 - 0,584	0,005
duale TAH	0,433	0,190 - 0,989	0,047
Infarkt > 4 cm²	0,248	0,057 - 1,072	0,062
intraoperative Shunteinlage	4,197	2,029 - 8,679	<0,001

4.2.2. Intrakranielle Blutung als OP-Komplikation

Eine intrakranielle Blutung wurde durch den CT-morphologischen Nachweis einer punktuellen oder konfluierenden Hyperdensität im zerebralen Parenchym oder im Subarachnoidalraum definiert.

Eine perioperative intrakranielle Blutung konnte bei 5 Patienten (0,8%) beobachtet werden. Davon 3 intrazerebrale Blutungen und 2 Subarachnoidalblutungen. Die intrazerebralen Blutungen führten alle zu einem zentral-neurologischen klinischen Defizit und wurden somit als hämorrhagischer Schlaganfall gewertet (s. 4.2.1). Eine der beiden aufgetretenen Subarachnoidalblutungen war asymptomatisch, bei der anderen remittierte die Symptomatik.

Unter einer Früh-OP kam es in 3 Fällen (0,9 %) zu einer intrakraniellen Blutung und unter einer Spät-OP in 2 Fällen (0,7%; $P = 1,0$). Somit lässt sich in der uni-

variablen Analyse bezüglich des OP-Zeitpunkts kein signifikanter Einfluss feststellen. Alle intrakraniellen Blutungen sind ausschließlich bei einer Infarktgröße $\leq 4 \text{ cm}^2$ aufgetreten, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz ($P = 1,0$). Der mediane intraoperative Blutdruck lag bei allen 5 Fällen im 4. Quartil (Mean-RR $\geq 120 \text{ mmHg}$) und weist somit einen signifikanten Einfluss auf ($P = 0,002$) (s. Abb. 6).

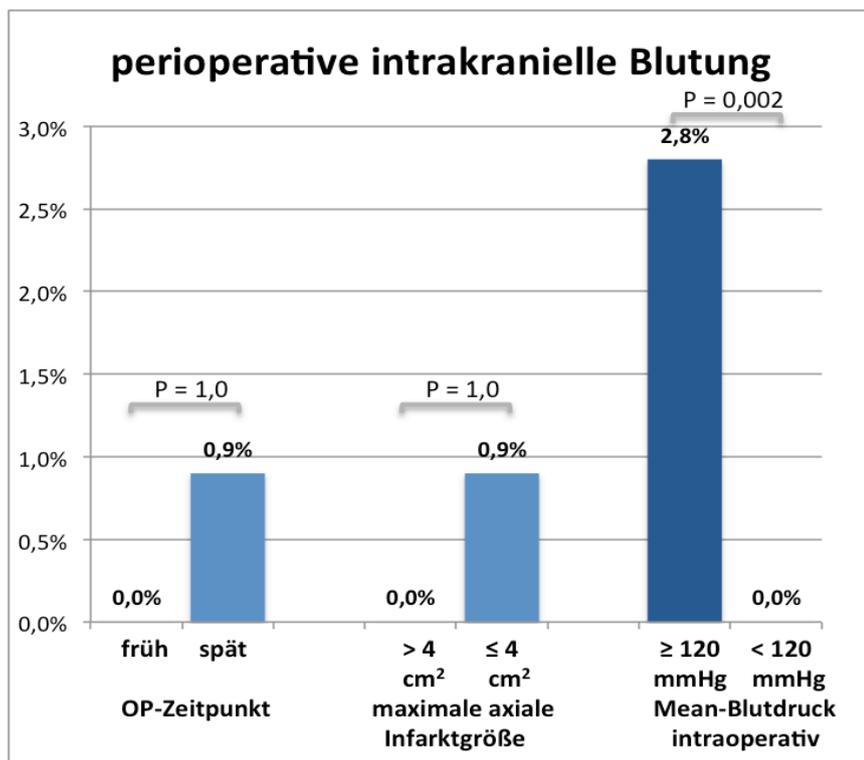


Abbildung 6: Auftreten von perioperativer intrakranieller Blutung in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)

Bei 4 Patienten mit intrakranieller Blutung lag präoperativ als Folge des Indexereignisses ein leichtes (mRS 0 - 2) und bei einem Patienten ein schweres funktionelles Defizit (mRS 3 - 5) vor. Ein Zusammenhang des präoperativen funktionellen Defizits auf das Auftreten von intrakraniellen Blutungen konnte nicht beobachtet werden ($P = 1,0$).

Ebenso wenig ergab sich ein Zusammenhang zu einer hochgradigen kontralateralen Stenose ($P = 0,55$). Bei 1 von 95 Patienten (1,1%) mit und bei 4 von 551 Patienten (0,7%) ohne hochgradige kontralaterale Stenose entwickelte sich eine perioperative intrakranielle Blutung. Der mediane postoperative Blutdruck zeigte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer intrakraniellen Blutung. Bei Werten im 1. - 3. Quartil trat bei 3 von 211 Patienten (1,4%) und im 4. Quartil

bei 0 von 67 Patienten (0%) eine intrakranielle Blutung auf ($P = 1,0$).

Ein Zusammenhang mit der Intensität der Thrombozytenaggregationshemmung konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Bei einfacher TAH traten 4 und bei mindestens doppelter TAH eine Blutung auf ($P = 0,66$).

Ein Shunt wurde bei keinem der 5 Patienten mit intrakranieller Blutung während der OP benutzt ($P = 0,163$).

Alle 5 intrakraniellen Blutungen sind ohne statistische Signifikanz unter Regionalanästhesie aufgetreten (1,1% vs. 0%; $P = 0,3$).

Die multivariate Regressionsanalyse ermittelte keine Input-Variable als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer perioperativen intrakraniellen Blutung, was nicht zuletzt an der zu geringen Zahl an Outcome-Ereignissen, d.h. intrazerebralen Blutungen, lag.

4.2.3. Enzephalopathie als OP-Komplikation

Eine Enzephalopathie wurde als das postoperative Auftreten einer diffusen ZNS-Störung definiert, die über eine lokale Hirnregion hinausgeht und sich als epileptischer Anfall, Kopfschmerz, Delir oder Bewegungsstörung äußern kann. Bei 12 Patienten (1,9%) konnte postoperativ eine Enzephalopathie beobachtet werden. Am häufigsten äußerte sich diese Komplikation in Form eines postoperativen Delirs (6 Fälle) oder eines epileptischen Anfalls (5 Fälle). Als häufigste Ursache für das Entstehen einer Enzephalopathie war ein Hyperperfusionssyndrom anzunehmen (5 Fälle).

In der univariaten Analyse zeigte der OP-Zeitpunkt keinen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Enzephalopathien. Jeweils 6 Fälle traten unter Früh-OP (1,8%) und Spät-OP (2,0%) auf ($P = 0,854$). Zwischen dem Auftreten von Enzephalopathien und der Infarktgröße konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Bei großen Infarkten kam es bei 5 von 101 Patienten (5%) zu einer Enzephalopathie. Kleine Infarkte waren in 7 von 545 Fällen (1,3%) betroffen ($P = 0,027$). Hohe intraoperative Blutdruckwerte erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für postoperative Enzephalopathien. Unter medianen Blut-

druckwerten innerhalb des 4. Quartils kam es in 9 von 179 Fällen (5%) zur Ausprägung einer entsprechenden Symptomatik, im 1. - 3. Quartil in 3 von 464 Fällen (0,6%; $P = 0,001$) (s. Abb. 7).

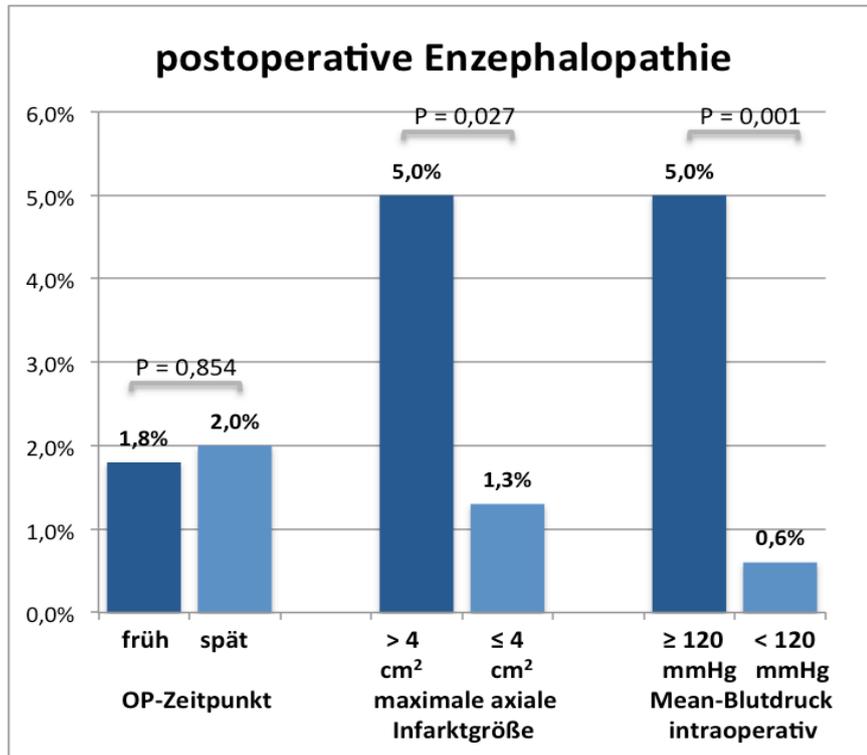


Abbildung 7: Auftreten von postoperativer Enzephalopathie in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)

Darüber hinaus zeigte sich, dass ein hohes präoperatives funktionelles Defizit (mRS) das Auftreten von postoperativen Enzephalopathien erhöht. Bei 5 von 116 Patienten (4,3%) mit einem mRS von 3 - 5 entwickelte sich postoperativ eine Enzephalopathie. Unter leichtem präoperativen funktionellem Defizit (mRS 0 - 2) entwickelten 7 von 530 Patienten (1,3%) eine Enzephalopathie ($P = 0,047$) (s. Abb. 8).

Bei Vorhandensein einer hochgradigen kontralateralen Stenose kam es bei 1 von 95 Patienten (1,1%) zu einer Enzephalopathie. Ohne kontralaterale Stenose entwickelten 11 von 551 Patienten (2,0%) eine entsprechende Symptomatik ($P = 1,0$). Der mediane postoperative Blutdruck korreliert nicht mit dem Auftreten einer Enzephalopathie. Im 1. - 3. Quartil entwickelten 2 von 67 Patienten (3,0%) und im 4. Quartil 8 von 211 (3,8%) eine entsprechende Symptomatik ($P = 1,0$).

Unter doppelter TAH entwickelten 4 von 230 Patienten (1,7%) und unter einfacher bzw. keiner TAH 8 von 416 Patienten (1,9%) eine Enzephalopathie. Somit zeigt die Intensität der TAH keinen Einfluss ($P = 1,0$).

Bei Operation unter Regionalanästhesie kam es in 11 von 471 Fällen (2,3%) zur Entwicklung einer Enzephalopathie, unter Allgemeinanästhesie in 1 von 175 Fällen (0,6%). Diese Beobachtung war jedoch nicht signifikant ($P = 0,2$).

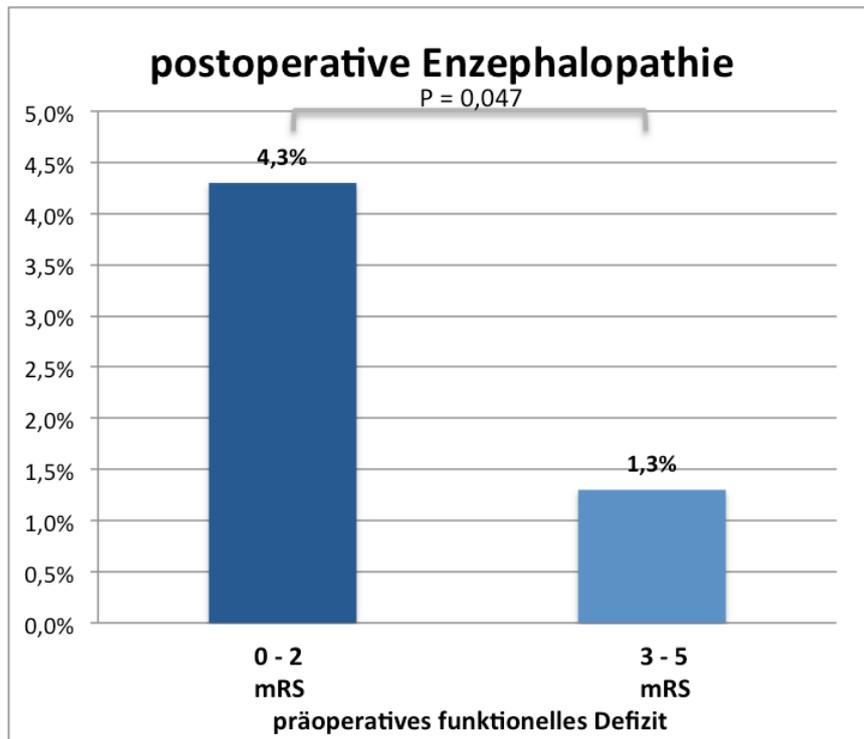


Abbildung 8: Auftreten von postoperativer Enzephalopathie in Abhängigkeit vom präoperativen funktionellen Defizit

Die multivariate Regressionsanalyse bestätigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv sowohl große Infarkte ($P = 0,010$; OR: 5,016, 95%-KI: 1,462 - 17,207) als auch ein hoher medianer intraoperativer Blutdruck ($P = 0,002$; OR: 8,064, 95%-KI: 2,110 - 30,815) unabhängige Prädiktoren für eine postoperative Enzephalopathie waren. Daneben zeigte auch eine Hyperlipidämie eine Tendenz zur Entwicklung einer postoperativen Enzephalopathie ($P = 0,073$; OR: 6,720, 95%-KI: 0,893 - 53,833). (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten einer postoperativen Enzephalopathie bestimmt durch binäre logistische Regression

<i>Risikofaktor</i>	<i>Odds-Ratio</i>	<i>95%-KI</i>	<i>P</i>
Hyperlipidämie	6,720	0,893 - 53,833	0,073
Infarkt > 4 cm²	5,016	1,462 - 17,207	0,010
intraop. Mean-Blutdruck \geq 120 mmHg	8,064	2,110 - 30,815	0,002

4.2.4. Myokardinfarkt als OP-Komplikation

Ein Myokardinfarkt wurde durch einen Anstieg der kardialen Biomarker und einer begleitenden charakteristischen Symptomatik oder EKG-Veränderungen definiert.

8 Patienten (1,2%) erlitten perioperativ einen Myokardinfarkt. 3 der Patienten verstarben an den Folgen. Bei allen 8 Fällen war eine KHK vorbekannt.

Die univariate Analyse ergab, dass 6 Myokardinfarkte (1,8%) unter einer Früh- und 2 (0,7%) unter Spät-OP aufgetreten sind ($P = 0,291$). Unter großen Infarkten trat ohne Signifikanz häufiger ein Myokardinfarkt als unter kleinen Infarkten auf (3% vs. 0,9%; $P = 0,115$). Es bestand keine Assoziation zu erhöhten intraoperativen Blutdruckwerten (s. Abb. 9). Im 1. - 3. Quartil kam es bei 6 von 464 Patienten (1,3%) perioperativ zu einem Myokardinfarkt und im 4. Quartil (≥ 120 mmHG) bei 2 von 179 Patienten (1,1%) ($P = 1,0$).

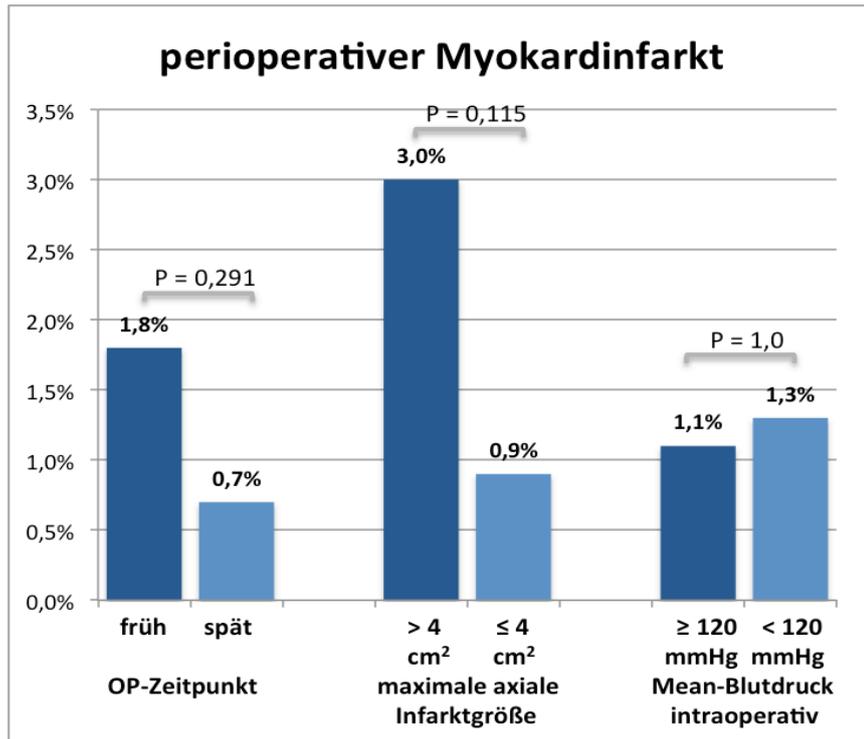


Abbildung 9: Auftreten von perioperativem Myokardinfarkt in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)

Bei hohem präoperativem funktionellem Defizit entwickelte sich mit 3 von 116 Patienten (2,6%) perioperativ häufiger ein Myokardinfarkt als bei niedrigem präoperativem funktionellem Defizit mit 5 von 530 Patienten (0,9%), was sich jedoch nicht als signifikant herausstellte ($P = 0,159$).

Eine kontralaterale Stenose zeigte keine Assoziation zum Auftreten eines Myokardinfarkts ($P = 0,099$). Ein perioperativer Myokardinfarkt lag bei 3 von 95 Patienten (3,2%) mit und bei 5 von 551 Patienten (0,9%) ohne kontralateraler Stenose vor. Bei einem medianen postoperativen Mean-Blutdruck im 1.- 3. Quartil entwickelte keiner der 67 Patienten einen Myokardinfarkt (0%), im 4. Quartil 3 von 211 Patienten (1,4%) ($P = 1,0$). Ebenfalls konnte kein Zusammenhang mit der Intensität der TAH ($P = 0,142$) nachgewiesen werden. Die Anästhesieform steht in keinem Zusammenhang zum Auftreten eines Myokardinfarkts. In Allgemeinanästhesie kam es in 6 von 471 Fällen (1,3%) und in Regionalanästhesie in 2 von 175 (1,1%) zu einem Myokardinfarkt ($P = 1,0$).

Die multivariate Regressionsanalyse zeigt, dass das Alter unabhängig von anderen untersuchten Variablen das Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts erhöht ($P = 0,011$; pro Lebensjahr OR: 1,165, 95%-KI: 1,035 - 1,310).

Darüber hinaus erhöhen Hirninfarkte $> 4 \text{ cm}^2$ das Risiko unabhängig von anderen untersuchten Variablen ($P = 0,028$; OR: 6,855, 95%-KI: 1,227 - 25,330). Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung ($P = 0,063$; OR: 4,825, 95%-KI: 0,919 - 25,330) und eine hochgradige kontralaterale Stenose ($P = 0,066$; OR: 5,389, 95%-KI: 0,897 – 32,382) zeigten eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts bestimmt durch binäre logistische Regression

<i>Risikofaktor</i>	<i>Odds-Ratio</i>	<i>95%-KI</i>	<i>P</i>
Alter	1,165	1,035 - 1,310	0,011
duale TAH	4,825	0,919 - 25,330	0,063
Infarkt $> 4 \text{ cm}^2$	6,855	1,227 - 25,330	0,028
hochgradige kontralaterale Stenose	5,389	0,897 - 32,382	0,066

4.2.5. Tod als OP-Komplikation

Im vorliegenden Patientenkollektiv verstarben 7 Patienten (1,1%) infolge der OP. Dabei starben 2 Patienten an einem perioperativen Schlaganfall und 3 Patienten an einem Myokardinfarkt, In je einem Fall war die Todesursache eine Meningitis beziehungsweise eine gastrointestinale Blutung.

Eine statistisch signifikante Assoziation des perioperativen Tods zu einem der untersuchten Risikofaktoren konnte in der univariaten Analyse nicht festgestellt werden (s. Abb. 11).

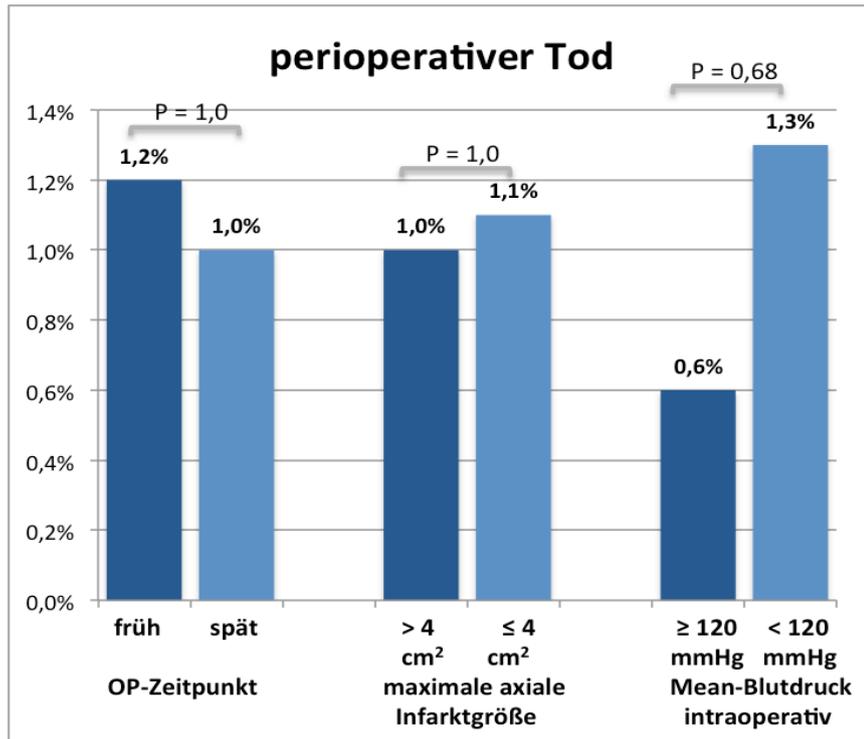


Abbildung 10: Auftreten von perioperativem Tod in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt, Infarktgröße und intraoperativem Mean-Blutdruck (Median)

Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass ein hohes Alter das Risiko der perioperativen Mortalität erhöht ($P = 0,004$; pro Lebensjahr, OR: 1,193, 95%-KI: 1,059 - 1,345). Zusätzlich stellt eine Anästhesie in Intubationsnarkose einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Mortalität dar ($P = 0,021$; OR: 9,44, 95%-KI: 1,412 - 63,114). Männliches Geschlecht verringert tendenziell das Risiko der perioperativen Mortalität ($P = 0,098$; OR: 0,25, 95%-KI: 0,049 - 1,290), eine KHK ($P = 0,095$; OR: 4,337, 95%-KI: 0,773 - 24,334) und eine duale TAH ($P = 0,091$; OR: 4,75, 95%-KI: 0,779 - 28,954) erhöhen dieses tendenziell (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Interaktion zwischen unabhängigen Risikofaktoren und perioperativem Tod bestimmt durch binäre logistische Regression

Risikofaktor	Odds-Ratio	95%-KI	P
Männer	0,25	0,049 - 1,290	0,098
Alter	1,193	1,059 - 1,345	0,004
KHK	4,337	0,773 - 24,334	0,095
duale TAH	4,75	0,779 - 28,954	0,091
Allgemeinanästhesie (ITN)	9,44	1,412 - 63,114	0,021

5. Diskussion

Karotisstenosen verursachen bis zu 20 Prozent aller zerebralen Ischämien. Dies ergibt in Deutschland jährlich circa 30.000 Schlaganfälle, die auf eine Karotisstenose zurückzuführen sind.⁷ Die operative Therapie der hochgradigen Karotisstenose hat sich in dieser Situation als geeignetes Verfahren zur Reduktion des Schlaganfallrisikos bewährt.¹² Die in den neunziger Jahren durchgeführten Studien NASCET und ECST bilden die Grundlage der heutigen Therapie extrakranieller Karotisstenosen.^{56,57} Weitere Studien belegen ebenfalls, dass Patienten mit symptomatischer Karotisstenose ein hohes Risiko haben einen Schlaganfall zu erleiden. Daher sollte laut aktueller Leitlinie innerhalb von 14 Tagen nach Indexereignis eine Operation erfolgen um das Risiko für einen Schlaganfall zu reduzieren.¹²

Die NASCET-Studie zeigte, dass eine TEA bei hochgradigen Stenosen im Vergleich zu einer bestmöglichen medikamentösen Therapie zu einer absoluten Risikoreduktion eines Schlaganfalls von 16 Prozent führt.⁵⁶ Rothwell et al. geben die Number-needed-to-treat (NNT) um einen Schlaganfall in den nächsten fünf Jahren durch eine Früh-OP zu vermeiden mit sieben für Männer und 36 für Frauen an.⁵⁸

Bisherige Arbeiten untersuchten zumeist den Einfluss des Alters, Geschlechts und OP-Zeitpunkts im Hinblick auf die perioperativen Komplikationen Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod.^{42,59,60}

Da die heute propagierte Frühoperation noch in der Phase der Bluthirnschranken-Störung erfolgt, untersucht diese Arbeit unter anderem, ob große Infarkte diesbezüglich ein erhöhtes Risiko darstellen. Die Infarktgröße wurde bislang nicht als potentieller Risikofaktor untersucht. In einigen Studien galten Infarkte ab einer bestimmten Größe sogar als Ausschlusskriterium.^{51,55}

In den Leitlinien existieren bisher ebenfalls keine Empfehlungen zur Bedeutung der Infarktgröße bezüglich Operationsindikation und Operationszeitpunkt.

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs in der vorliegenden Arbeit beträgt 67,3 Jahre (+/- 10,5 Jahre (Standardabweichung (SD))) und liegt damit im Bereich vergleichbarer Studien.^{41,52,56} Ebenfalls entspricht die Geschlechtsverteilung von 70% Männern und der Anteil an Rauchern sowie das Vorkommen der Komorbiditäten denen anderer Patientenkollektive vergleichbarer Untersu-

chungen.^{42,56,52,59,61} Lediglich der Anteil an Patienten mit einem Vorhofflimmern und Diabetes mellitus liegt in dieser Arbeit im Vergleich zu den genannten Studien höher.

Die annähernd ähnlichen Basischarakteristika in verschiedenen Studien belegen, dass ein Großteil der Patienten mit Karotisstenose einem „typischen“ Bild eines Atherosklerose-Patienten entspricht.

Das zur Operation führende Indexereignis war in 61,1% der Fälle ein Schlaganfall und damit häufiger als unter anderem in der NASCET-Studie oder bei Tsantilas et al. und Rockman et al. (NASCET: 39%, Tsantilas: 31%, Rockman: 37%).^{56,61,59} Der Anteil an TIA und an einer Amaurosis fugax ist mit 38,9% geringer als in den genannten vergleichbaren Studien.

Hauptgrund für die deutlich höhere Rate an Schlaganfällen als Indexereignis dürfte die Tatsache sein, dass viele der publizierten Studien Patienten mit größeren/ großen Infarkten, welche sich klinisch oft als Schlaganfall (und nicht als TIA) präsentieren, ausgeschlossen haben, wohingegen diese Patienten Gegenstand der hier vorgelegten Untersuchung sind. Ein weiterer Grund könnte sein, dass auch die Rate an hoch- und höchstgradigen, das heißt 70- bis 99-prozentigen Stenosen mit 94,5% höher liegt als in der NASCET- und der ECST-Studie.⁵⁷

Der Anteil an relevanten kontralateralen Stenosen liegt mit 15% im Bereich vergleichbarer Studien.^{57,61} Da die Definition einer Früh-OP in den erwähnten Studien keine einheitliche Verwendung findet, wurde in vorliegender Arbeit eine Früh-OP in Anlehnung an die aktuelle S3-Leitlinie als Eingriff innerhalb von 14 Tagen definiert.¹² 52,6% der eingeschlossenen Patienten wurden innerhalb von 14 Tagen operiert. In anderen Arbeiten werden Operationen nach bis zu 30 Tagen teilweise noch als Früh-OP gewertet.^{56,59} Bei Annambhotla et al. wurden 22 % und im Kollektiv von Rockman et al. 58% innerhalb von 30 Tagen operiert.^{41,59} Daher ist nur eine bedingte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit möglich. Dies mag einer der Gründe sein, dass unter anderem Rockman et al. zu anderen Ergebnissen kommen und die Früh-OP mit einem schlechteren Outcome assoziieren.^{40,59} Nur in der prospektiven ECST-Studie wurde die Grenze zwischen Früh- und Spät-OP ebenfalls bei 14 Tagen festgelegt. Zusätzlich wurden bei Rockman et al. TEA innerhalb von 48 Stunden bei Crescendo-TIA und Stroke-in-Evolution von der Untersuchung

ausgeschlossen.⁵⁹ In separaten Untersuchungen wurde bei dringlichen Operationen innerhalb von 48 Stunden ebenfalls ein erhöhtes periprozedurales Risiko festgestellt.^{55,62} Früher durchgeführte Studien zeigen, dass das Risiko in Bezug auf perioperativen Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod durch eine Früh-OP nicht erhöht wird.^{42,43,52,61} Eine Studie aus Großbritannien propagiert, dass immer noch zu viele Patienten ohne nachvollziehbare Gründe erst nach 14 Tagen operiert werden.⁶³

Durch die ischämische Gewebeinfarzierung infolge des Hirninfarkts kommt es zu einer Blut-Hirn-Schranken-Störung mit Verlust der zerebrovaskulären Autoregulation. Folge kann die Bildung eines vasogenen Ödems sein. Bei der heutzutage empfohlenen Früh-OP stehen damit die Vorteile der Verhinderung eines Rezidivschlaganfalls dem Risiko des Auftretens von Reperfusionsschäden gegenüber.^{64,65}

In der vorliegenden Studie erlitten 38 Patienten (5,9%) einen perioperativen Schlaganfall. Sowohl bei Tsantilas et al. als auch bei Annambothla et al. liegt die Schlaganfallrate lediglich bei 1,5%.^{41,61}

Rockman et al. und Huang et al. beschreiben in ihren Studien, dass nach Früh-OP häufiger ein perioperativer Schlaganfall aufgetreten ist (7,1% vs. 1,1%, $P = 0,03$).^{62,66} In der vorliegenden Studie konnte diese Beobachtung mit jeweils 5,9% unter Früh- und Spät-OP nicht bestätigt werden ($P = 1,0$). Ebenfalls wies eine Früh-OP keine Assoziation zu einer der anderen Outcome-Variablen intrakranielle Blutung, Enzephalopathie, Myokardinfarkt oder Tod auf. Unter anderem Tsantilas et al. sowie Annambothla et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen, dass eine Früh-OP das Risiko für perioperative Komplikationen nicht erhöht.^{41,61,67,68}

Als eine weitere schwerwiegende Komplikation nach einer Karotis-TEA wird das Hyperperfusionssyndrom angesehen.⁶⁹ Charakteristisch dafür sind neu aufgetretene Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, neurologische Ausfälle, Delir sowie intrazerebrale Ödeme oder Blutungen. Die genannten Symptome müssen innerhalb von 30 Tagen nach Revaskularisation aufgetreten sein um sie noch als Folge der Reperfusion werten zu können.

Das Hyperperfusionssyndrom wird als seltene aber schwerwiegende Komplika-

tion gesehen. Die Sterblichkeit wird insbesondere bei später Diagnosestellung und Ausbildung einer intrazerebralen Blutung mit bis zu 50% angegeben.⁶⁵ Im vorgestellten Patientenkollektiv gab es keinen Todesfall als Folge eines Hyperperfusionssyndroms.

Dem Syndrom liegt eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde. Die poststenotischen Gefäße sind bei einer Karotisstenose aufgrund der chronischen zerebralen Minderperfusion maximal dilatiert und verlieren ihre Fähigkeit zur Autoregulation. Diese Dilatation kann auch nach Reperfusion noch bis zu 4 Wochen anhalten.⁷⁰

Bei einer Reperfusion nach TEA kommt es zu einer plötzlichen Erhöhung des zerebralen Blutflusses. Durch die ischämiebedingte Blut-Hirn-Schrankenstörung kann es zur Ausbildung eines zerebralen Ödems mit Endothelzellhyperplasie, Extravasation von Erythrozyten und Proteinen und zu fibrinoider Nekrose kommen.⁷¹ Die Fähigkeit der Vasokonstriktion zum Schutz des Kapillargebiets geht damit verloren und es kann zu einer Blutung kommen.^{72,73}

Als Risikofaktoren gelten eine verringerte zerebrale Reservekapazität z.B. mitbedingt durch eine kontralaterale Stenose und erhöhte intra- und postoperative Blutdruckwerte.^{74,75}

Eine perioperative intrakranielle Blutung ist in der hier vorgestellten Studie bei 5 Patienten (0,8%) aufgetreten. Diese präsentierten sich in 3 Fällen als intrazerebrale Blutung mit persistierendem zentral-neurologischem klinischem Defizit und in 2 Fällen als Subarachnoidalblutung. Das Auftreten von intrakraniellen Blutungen liegt damit im Rahmen vergleichbarer Studien von 0,3 - 1,2%.^{69,74,76,77}

In der univariaten Analyse zeigte sich auch bei uns eine Assoziation mit dem intraoperativen Mean-Blutdruck. Bei allen Fällen einer perioperativen intrakraniellen Blutung lag der Blutdruck intraoperativ im Median ≥ 120 mmHg (P = 0,002). Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Abou-Chebl et al. und Ouriel et al. bei denen ebenfalls alle Fälle einer intrakraniellen Blutung einen erhöhten periprozeduralen Blutdruck aufwiesen.^{77,75} Allerdings wurden bei Abou-Chebl et al. nur univariate Analysen bei Patienten nach CAS untersucht. Die in unserer Studie durchgeführte multivariate Analyse bestätigt einen Einfluss des intraoperativen Blutdrucks nicht, ihre Aussagekraft ist aufgrund der nur geringen Zahl dieser Outcome-Ereignisse aber limitiert.

Der postoperative Blutdruck zeigte in unserem Patientenkollektiv genauso wie eine hochgradige kontralaterale Stenose entgegen zu Beobachtungen in anderen Studien ebenfalls keine Assoziation zu einer intrakraniellen Blutung.^{77,75} Allerdings lagen bei einem großen Teil unserer Patienten keine validen Werte für diese Variable vor, sodass wir auch dazu keine fundierte Aussage treffen können. Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse aus den anderen erwähnten Studien wird eine strikte Einhaltung des Blutdrucks auf normo- oder sogar leicht hypotensive Werte intraoperativ und in der frühen postoperativen Phase empfohlen um das Risiko einer intrakraniellen Blutung zu minimieren.⁷⁴

Die weiteren möglichen Symptome des Hyperperfusionssyndroms wie epileptische Anfälle, Kopfschmerz und Delir wurden in der vorliegenden Studie als Enzephalopathie zusammengefasst. Bei 12 Patienten (1,9%) konnte postoperativ eine Enzephalopathie beobachtet werden. Am häufigsten äußerte sich diese Komplikation in Form eines Delirs (6 Fälle) oder epileptischen Anfalls (5 Fälle). In 5 Fällen wurde das Hyperperfusionssyndrom als Ursache der Symptomatik gesehen. Hier zeigte sich eine starke unabhängige Assoziation zu einem erhöhten medianen intraoperativen Blutdruck (Mean-RR \geq 120 mmHg) und bestätigt damit die Wichtigkeit einer strikten Blutdrucküberwachung während einer Karotis-TEA (OR: 8,064, 95%-KI: 2,110 – 30,815; P = 0,002).⁷⁸

Sakaki et al. zeigten in einem Tiermodell, dass Hypertonie zu einer endothelialen Dysfunktion mit Mikroangiopathie führt. Dadurch kann es zum Funktionsverlust der Blut-Hirn-Schranke mit Albumin-Extravasation und Ausbildung eines zerebralen Ödems kommen.⁷⁹ Die gestörte Autoregulation kombiniert mit hohem Blutdruck führt nach Beseitigung der Stenose zu einem erhöhten zerebralen Perfusionsdruck. Ein akuter Anstieg des Perfusionsdrucks in infarziertem oder nekrotischem Gewebe kann dann in einer Enzephalopathie oder intrazerebralen Blutung resultieren.

Als wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung des Hyperperfusionssyndroms gilt daher eine spezialisierte intensivmedizinische Betreuung mit einer intensivierten antihypertensiven Therapie und einer Überwachung des zerebralen Perfusionsdrucks unter anderem mittels transkranieller Dopplersonographie.⁸⁰ Bei der Wahl der zu verwendenden Antihypertensiva ist darauf zu achten, dass keine Substanzen mit vasodilatativem Effekt eingesetzt werden. Diese Wirkstoffe

würden den zerebralen Blutfluss erhöhen und damit das Outcome bei Vorliegen einer Hyperperfusion verschlechtern. Eingesetzt werden sollten Betablocker mit zusätzlich alphaadrenerg-antagonistischem Effekt wie Labetalol. Des Weiteren ist es möglich zentral wirksame alpha-2-Agonisten wie Clonidin zu verwenden, da bei Patienten mit Hyperperfusionssyndrom teilweise erhöhte Katecholamin-konzentrationen festgestellt wurden. Beide Substanzen reduzieren den zerebralen Blutfluss.^{78,81}

Eine Enzephalopathie ist in der vorliegenden Arbeit unabhängig von den anderen Input-Variablen signifikant häufiger bei einer Infarktgröße $> 4 \text{ cm}^2$ aufgetreten (OR: 5,016, 95%-KI: 1,462 – 17,207; $P = 0,010$) Ein größeres ischämisches Areal bedingt eine ausgedehntere Störung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion und erhöht damit das Risiko einer Enzephalopathie. Infarkte $> 4 \text{ cm}^2$ erhöhen ebenfalls das Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts (OR: 6,855, 95%-KI: 1,327 - 25,320; $P = 0,028$).

Vergleichbare Untersuchungen bei denen die Infarktgröße einen Risikofaktor für perioperative Komplikationen darstellt, wurden nicht gefunden. Ahrar et al. und Paty et al haben in ihren Arbeiten die Infarktgröße als Einflussgröße miterfasst, konnten aber keinen Zusammenhang zwischen Infarktgröße und dem Auftreten des kombinierten Endpunkts perioperativer Schlaganfall oder Tod feststellen.^{82,83} Allerdings sind in diesen beiden Studien die Patientenkollektive deutlich kleiner, was möglicherweise aus diesem Grund den Nachweis eines Zusammenhangs nicht erlaubt hat.

Generell führen gefäßchirurgische Eingriffe mit Reperfusion eines zuvor ischämischen Areals zu einer lokalen Inflammation mit Freisetzung prothrombotischer Enzyme und freier Radikale. Kapilläres Endothel scheint besonders anfällig für freie Radikale und daraus entstehende Gewebeschäden zu sein. Dieser Zustand kann das Risiko eines Myokardinfarkts nach Karotis-TEA zusätzlich erhöhen.^{84,85} Die Assoziation zwischen der Infarktgröße und dem Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts scheint die Annahme der Freisetzung prothrombotischer Enzyme aus dem Ischämieareal zu unterstützen. Je größer der betroffene Bereich, desto mehr prothrombotische Enzyme werden freigesetzt und desto höher wäre das Risiko eines Myokardinfarkts.

Eine weitere mögliche Erklärung für das allgemein erhöhte Myokardinfarktisiko bei gefäßchirurgischen Eingriffen liegt an der Tatsache, dass die Atherosklerose als zugrundeliegende Pathogenese der Karotisstenose eine systemische Erkrankung ist und somit häufig auch die Koronargefäße betrifft. In einer Metaanalyse wurde das Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts bei gefäßchirurgischen Eingriffen zwischen 1% und 26% geschätzt.⁸⁶ Damit scheint dieses Risiko nicht spezifisch für eine Karotis-TEA zu sein.

In unserem Patientenkollektiv ist ein Myokardinfarkt in 1,2% der Fälle aufgetreten. Bei allen eingetretenen Fällen war eine KHK bereits vorbekannt. De Bakey beschreibt, dass das Vorliegen einer KHK als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei zerebrovaskulären Eingriffen gilt.⁸⁷ Auch in unserer Untersuchung zeigte sich, dass eine KHK tendenziell die Wahrscheinlichkeit eines perioperativen Todes erhöht (OR: 4,337, 95%-KI: 0,773 – 24,334; P = 0,095). Eine präoperative kardiologische Diagnostik mit eventuell notwendiger Intervention beziehungsweise aorto-koronarer Bypass-Versorgung könnte das Risiko im Hinblick auf eine Karotis-OP reduzieren.⁸⁸

Eine weitere Metaanalyse zu Myokardinfarkt bei Karotis-TEA gibt als zusätzliche Risikofaktoren neben der KHK ein Alter über 75 Jahren und eine pAVK an.⁶⁸ Auch im untersuchten Patientenkollektiv steigt das Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts mit dem Alter an (OR: 1,165, 95%-KI: 1,035 – 1,310; P = 0,011). Eine pAVK war nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Da es allgemein bekannt ist, dass kardiale Biomarker nach einer Operation an der A. carotis interna ansteigen können, sollten sie nicht als alleiniges Kriterium zur Diagnostik eines Myokardinfarkts herangezogen werden. Zusätzlich sollten eine passende Symptomatik und EKG-Veränderungen Berücksichtigung finden.⁶⁸ Die Annahme von Zhang et al., dass eine Intubationsnarkose das Risiko für einen perioperativen Myokardinfarkt im Vergleich zur Regionalanästhesie erhöht, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.⁷⁶ Die Rate an Myokardinfarkten lag bei beiden Anästhesieformen knapp über 1% (P = 1,0).

Das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung zeigte im untersuchten Patientenkollektiv einen unabhängigen Einfluss auf das Auftreten von perioperativen Schlaganfällen. Damit bestätigt diese Beobachtung die bekannten Daten, dass eine duale Thrombozytenaggregationshemmung

das Schlaganfallrisiko im Rahmen einer Karotis-TEA reduziert.⁸⁹

Rockman et al. haben in ihrer Studie weiterhin festgestellt, dass eine intraoperative Shunteinlage mit einem erhöhten perioperativen Schlaganfallrisiko verbunden ist (7,4% vs. 3,7%; $P = 0,05$).⁵⁹ Auch in unserer Studie konnte beobachtet werden, dass die Verwendung eines Shunts einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls darstellt (OR: 4,197, 95%-KI: 2,029 – 8,679; $P < 0,001$). Jedoch werden Shunts generell häufiger bei einem Schlaganfall als Indexereignis verwendet und deuten auf eine nicht ausreichende Kollateralisierung zur Versorgung der betroffenen Hirnhemisphäre hin.⁵⁹ Somit könnte der Grund für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nicht an der Shunteinlage selbst, sondern an dem generell schlechteren Gefäßstatus der Patienten liegen. Diese Patienten hätten damit ohnehin ein erhöhtes Risiko perioperativ einen Rezidivschlaganfall zu erleiden.

Im untersuchten Patientenkollektiv starben 1,1% der Patienten infolge der Operation. Sowohl Tsantilas et al. als auch Rockman et al. kamen in ihren Untersuchungen zu ähnlich hohen Mortalitätsraten.^{59,61} Ein hohes Alter wurde als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte perioperative Mortalität identifiziert (OR: 1,193, 95%-KI: 1,059 – 1,345; $P = 0,004$). Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Bennet et al., die ebenfalls eine Assoziation zwischen Alter und perioperativem Tod festgestellt haben.⁹³ Zusätzlich steigert eine Intubationsnarkose die perioperative Mortalität unabhängig von den anderen untersuchten Input-Variablen. Eine Cochrane-Analyse und unter anderem Lewis et al. konnten hingegen keine erhöhte Komplikationsrate unter Intubationsnarkose im Vergleich zur Regionalanästhesie feststellen.^{90,94,95}

Interessanterweise ist Rauchen in unserer Studie mit einem niedrigerem Risiko eines perioperativen Schlaganfalls unabhängig von anderen untersuchten Input-Variablen assoziiert (OR: 0,175, 95%-KI: 0,053 – 0,584; $P = 0,005$). Die Ursache für diese Beobachtung bleibt letztendlich unklar und widerspricht den bisherigen Erkenntnissen, dass Rauchen und Schlaganfallrisiko in einer positiven Dosis-Wirkungsbeziehung zueinander stehen und auch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivschlaganfalls nach Karotis-TEA erhöht.^{91,92,93} Eine mögli-

che Erklärung wäre, dass noch ein weiterer mit dem Rauchen assoziierter Risikofaktor existiert, der sich nicht in unseren Input-Variablen befindet und damit auch in der multivariaten Analyse nicht erfasst ist.

Die Interpretation der Ergebnisse sollte einige Einschränkungen berücksichtigen. So handelt es sich um eine retrospektive Studie, auch wenn die Datenerfassung größtenteils prospektiv im Rahmen des Schlaganfallqualitätssicherungsregisters erfolgte. Dadurch, dass alle erhobenen Patientendaten aus einer Klinik stammen, liegt zusätzlich ein Selektionsbias mit Beeinflussung der externen Validität vor. Obwohl die Basischarakteristika des vorgestellten Kollektivs denen in vergleichbaren Studien ähneln, ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf größere Patientenpopulationen nur bedingt möglich. Die im Vergleich zur NASCET- oder ECST-Studie geringere Populationsgröße führt zu einer reduzierten statistischen Power dieser Arbeit.

Eine weitere Limitation könnten Messfehler sein, beim Blutdruck wie auch bei der Infarktgröße. So wurde der Median des intraoperativen Blutdrucks „visuell“ bestimmt. Allerdings ergaben stichprobenartige exakte Bestimmungen annähernd gleiche Ergebnisse, so dass von einer ausreichend hohen Reliabilität des Verfahrens ausgegangen werden kann. Weiterhin wurde auch die Infarktgröße nicht durch Volumenberechnung der Rohdaten, sondern anhand des Flächeninhalts in der Schicht der größten Infarktausdehnung nach Zuordnung zu einer Infarktkonfiguration bestimmt. Hieraus könnten sich Ungenauigkeiten ergeben, aus denen für die statistische Berechnung aber keine Konsequenzen entstehen sollten.

Eine beim Literaturvergleich zu erwähnende Einschränkung ergibt sich aus möglichen Definitionsänderungen im Zeitverlauf. Wird heute eine Früh-OP als Operation innerhalb von 14 Tagen nach dem Indexereignis angesehen, galt für ältere Studien oft die zum damaligen Zeitpunkt verwendete Definition von bis zu 30 Tagen nach der zur OP führenden zerebralen Ischämie. Stenosegrade wurden dagegen in dieser Arbeit konsequent in NASCET-Prozent angegeben und ECST-Angaben dazu ggf. in korrespondierende NASCET-Werte umgerechnet.

6. Zusammenfassung

Die heute propagierte Frühoperation (≤ 14 Tage) symptomatischer Karotisstenosen erfolgt bei Patienten mit einem Hirninfarkt noch in der Phase der Blut-Hirn-Schrankenstörung. In den Leitlinien existieren bisher keine Empfehlungen zur Bedeutung der Infarktgröße bezüglich Operationsindikation und Operationszeitpunkt.

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die Input-Variablen Früh-TEA, Infarktgröße und peri-/ postoperativer Blutdruck mit einem gehäuften Auftreten der perioperativen Komplikationen Schlaganfall, intrakranielle Blutung, Enzephalopathie, Myokardinfarkt und Tod als Outcome-Variablen assoziiert sind.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung konsekutiver Patienten mit symptomatischer Karotisstenose, die im Universitätsklinikum Magdeburg in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie endarteriektomiert wurden. 646 Patienten (457 Männer, mittleres Alter 67,3 Jahre \pm 10,5 Jahre) gingen in die Auswertung ein. 340 Patienten (52,6%) wurden innerhalb von 14 Tagen nach Indexereignis operiert. Bei 101 Patienten (15,6%) war das größte axiale Ausmaß der zur Operation führenden Ischämie $> 4 \text{ cm}^2$. 179 Patienten (27,7%) wiesen intraoperativ einen Mean-Blutdruck $\geq 120 \text{ mmHg}$ auf.

38 Patienten (5,9%) erlitten perioperativ einen Schlaganfall. Eine duale TAH (OR: 0,433; $P = 0,047$) als auch Rauchen (OR: 0,175; $P = 0,005$) sind mit einem erniedrigten, eine Shunteinlage (OR: 4,197; $P \leq 0,001$) mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Fünf Patienten (0,8%) erlitten eine intrakranielle Blutung, die ausschließlich bei einem intraoperativen Mean-Blutdruck $\geq 120 \text{ mmHg}$ auftrat ($P = 0,002$). Die multivariate Analyse ermittelte jedoch keinen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten intrakranieller Blutungen, was an der geringen Häufigkeit dieses Outcomeparameters im untersuchten Kollektiv liegen dürfte. Eine postoperative Enzephalopathie ($n = 12$, 1,9%) war mit großen Infarkten (OR: 5,016; $P = 0,010$) und hohen intraoperativen Blutdruckwerten (8,064; $P = 0,002$) assoziiert. 8 Patienten erlitten einen perioperativen Myokardinfarkt (1,2%). Dabei zeigten sich große Infarkte (OR: 6,855; $P = 0,028$) und ein hohes Alter (OR: 1,165; pro Lebensjahr; $P = 0,011$) als unabhängige Risikofaktoren. Der perioperative Tod ($n = 7$, 1,1%) war mit einer Intubationsnarkose (OR: 9,44; $P = 0,021$) und hohem Alter (OR: 1,193; pro Lebensjahr; $P = 0,004$) assoziiert.

Literaturverzeichnis

1. Roth, G. A. *et al.* *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD 2017 Causes of Death Collaborators**. *The Lancet* **392**, (2018).
2. Reeves, M. J. *et al.* Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* **7**, 915–926 (2008).
3. Grau, A. J. *et al.* *Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank.* (2001).
4. Kim, A. S. . & Claiborne Johnston, S. Global Variation in the Relative Burden of Stroke and Ischemic Heart Disease. *Circ. AHA* **124**, 314–323 (2011).
5. Kolominsky-Rabas, P. L. & Heuschmann, P. U. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte der Neurol. · Psychiatr.* **70**, 657–662 (2002).
6. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry The Erlangen Stroke Project. *Stroke* **37**, 1179–1183 (2006).
7. Kiechl, S., Willeit, J., Rungger, G., Egger, G. & Oberhollenzer, F. Quantitative assessment of carotid atherosclerosis in a healthy population. *Neuroepidemiology* **13**, 314–317 (1994).
8. Becker, A., Epple, A., Müller, K. M. & Schmitz, I. A comparative study of clinically well-characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods. *J. Inorg. Biochem.* **98**, 2032–2038 (2004).
9. Ravensbergen, J., Ravensbergen, J. W., Krijger, J. K. B., Hillen, B. & Hoogstraten, H. W. Localizing Role of Hemodynamics in Atherosclerosis in Several Human Vertebrobasilar Junction Geometries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **18**, 708–716 (1998).
10. U-King-Im, J. M. *et al.* Imaging the Cellular Biology of the Carotid Plaque. *Int. J. Stroke* **2**, 85–96 (2007).
11. De Weerd, M. *et al.* Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high risk groups. *Stroke* **45**, 2366–2371 (2014).
12. Eckstein, H.-H. *et al.* S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotistenosen. *AWMF-Register Nr 004/028 2012* (2012).
13. De Weerd, M. *et al.* Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* **41**, 1294–1297 (2010).

14. Cinà, C. S., Safar, H. A., Maggisano, R., Bailey, R. & Clase, C. M. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Vasc. Surg.* **36**, 75–82 (2002).
15. Eckstein, H., Heider, P. & Wolf, O. Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen. *Dtsch Arztebl* **41**, 2753–2762 (2004).
16. Warlow, C. *et al.* Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* **351**, 1379–1387 (1998).
17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical Alert: Benefit of Carotid Endarterectomy for Patients With High-grade Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Stroke* **22**, 816–817 (1991).
18. Brott, T. G. *et al.* Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *NEJM* **363**, 11–23 (2010).
19. Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Warlow, C. P. & Barnett, H. J. M. Sex Difference in the Effect of Time From Symptoms to Surgery on Benefit From Carotid Endarterectomy for Transient Ischemic Attack and Nondisabling Stroke. *Stroke* **35**, 2855–2861 (2004).
20. Paciaroni, M. *et al.* Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes in Symptomatic Patients With 70% to 99% Carotid Artery Stenosis. *Stroke* **31**, 2037–2042 (2000).
21. Mathiesen, E. B., Bonna, K. H. & Joakimsen, O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation* **103**, 2171–2175 (2001).
22. Gehlen, W. & Delank, H.-W. Zerebrale Durchblutungsstörungen. in *Neurologie* (ed. Delank, H.-W.) 202 (Thieme Verlag, 1978).
23. Rantner, B., & Fraedrich, G. Therapiestrategien bei extrakranieller Carotisstenose. *Gefäßchirurgie* (2005).
24. Schellinger, P. D., Fiebach, J. B. & Hacke, W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* **34**, 575–83 (2003).
25. Goldstein, L. B. *et al.* Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. *Stroke* **37**, 1583–1633 (2006).
26. Aboyans, V. *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* **39**, 763–816 (2018).
27. Abu Rahma, A. F., Pollack, J. A., Robinson, P. & Mullins, D. The reliability of color duplex ultrasound in diagnosing total carotid artery occlusion. *Am. J. Surg.* **174**, 185–187 (1997).
28. Arning, C., Widder, B., von Reutern, G. M., Stiegler, H. & Görtler, M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Der Medizin* **31**, 251–257 (2010).

29. Arning, C., Görtler, M. & von Reutern, G. M. Definitionschaos wurde beseitigt. *Dtsch. Arztebl.* **108**, 1794–1795 (2011).
30. Eckstein, H.-H. *et al.* S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotistenosen. *AWMF-Register Nr 004/028 2012*
31. Diener, H.-C. & Eckstein, H.-H. *Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie Gemeinsame Leitlinie der DGN und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)*. (2008).
32. Ricotta, J. J. *et al.* Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J. Vasc. Surg.* **54**, 832–836 (2011).
33. Grundy, S. M. *et al.* Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**, 149–161 (2004).
34. Shah, D. M. *et al.* Carotid Endarterectomy by Eversion Technique Its Safety and Durability Summary Background Data. *Ann. Surg.* **228**, 471–478 (1998).
35. Aleksic, M. *et al.* Immediate CEA for symptomatic carotid disease preferably performed under local anaesthesia is safe. *Vasa* **36**, 185–190 (2007).
36. Walker, M., Marler, J. R., Goldstein, M. & *et al.* Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**, 1421–1428 (1995).
37. Halliday, A. *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* **363**, 1491–1502 (2004).
38. Halliday, A. W. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Rationale and Design. *Eur J Vasc Surg* **8**, 703–710 (1994).
39. Rothwell, P. *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* **363**, 915–924 (2004).
40. Naylor, A. R. Delay May Reduce Procedural Risk, But at What Price to the Patient? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **35**, 383–391 (2008).
41. Annambhotla, S. *et al.* Early Versus Delayed Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients. *J Vasc Surg.* **56**, 1296–1302 (2012).
42. Paty, P. S. *et al.* Early carotid endarterectomy after acute stroke. *J. Vasc. Surg.* **39**, 148–154 (2004).
43. Rerkasem, K. & Rothwell, P. M. Progress Review Systematic Review of the Operative Risks of Carotid Endarterectomy for Recently Symptomatic Stenosis in Relation to the Timing of Surgery. *Stroke* **40**, 564–572 (2009).
44. Abbara, S. *et al.* Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, e16–e94 (2011).
45. Wallace, G. M., Craig, J. & SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A National Clinical Guideline*. (2009).

46. Goldstein, L. B. *et al.* Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* **42**, 517–584 (2011).
47. Rantner, B., Schmidauer, C., Knoflach, M. & Fraedrich, G. Very Urgent Carotid Endarterectomy Does Not Increase the Procedural Risk. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **49**, 129–136 (2015).
48. Karkos, C. D., Hernandez-Lahoz, I. & Naylor, A. R. Urgent Carotid Surgery in Patients with Crescendo Transient Ischaemic Attacks and Stroke-in-Evolution: A Systematic Review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **37**, 279–288 (2009).
49. Bruls, S., van Damme, H. & Defraignes, J. O. Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review. *Acta Chir. Belg.* **112**, 3–7 (2012).
50. Bruls, S., Desfontaines, P., Defraigne, J. O. & Sakalihan, N. Urgent Carotid Endarterectomy in Patients with Acute Neurological Symptoms: The Results of a Single Center Prospective Nonrandomized Study. *AORTA* **1**, 110–116 (2013).
51. Ferrero, E. *et al.* Early Carotid Surgery in Patients After Acute Ischemic Stroke: Is it Safe? A Retrospective Analysis in a Single Center Between Early and Delayed/Deferred Carotid Surgery on 285 Patients. *Ann. Vasc. Surg.* **24**, 890–899 (2010).
52. Leseche, G. *et al.* Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients. *J. Vasc. Surg.* **55**, 701–707 (2012).
53. Rothwell, P. M. *et al.* Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* **363**, 915–24 (2004).
54. Capoccia, L., Sbarigia, E., Speziale, F., Toni, D. & Fiorani, P. Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events. *J Vasc Surg* **53**, 622–628 (2011).
55. Nordanstig, A. *et al.* Editor's Choice Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **54**, 278–286 (2017).
56. Barnett, H. J. M. & North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics and progress. *Stroke* **22**, 711–720 (1991).
57. 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**, 1379–1387 (1998).
58. Rothwell, P. M. *et al.* Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* **366**, 1773–1783 (2005).
59. Rockman, C. B. *et al.* Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J. Vasc. Surg.* **44**, 480–487 (2006).

60. Vasconcelos, V., Cassola, N., da Silva, E. M. & Baptista-Silva, J. C. Immediate versus delayed treatment for recently symptomatic carotid artery stenosis. *Sao Paulo Medical Journal* **134**, 555–556 (2016).
61. Tsantilas, P. *et al.* A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. *J. Vasc. Surg.* **65**, 12–20 (2017).
62. Huang, Y. *et al.* Outcomes after early and delayed carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* **67**, 1110-1119e1 (2018).
63. N.a. Time is brain for carotid endarterectomy. *Lancet. Neurol.* **9**, 841 (2010).
64. Wylie, E. J., Hein, M. F. & Adams, J. E. Intracranial Hemorrhage Following Surgical Revascularization for Treatment of Acute Strokes. *J. Neurosurg.* **21**, 212–215 (1964).
65. Bruetman, M. E., Fields, W. S., Stanley Crawford, E. & *et al.* Cerebral Hemorrhage in Carotid Artery Surgery. *Arch. Neurol.* **9**, 458–67 (1963).
66. Rockman, C. B. *et al.* Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J. Vasc. Surg.* **44**, 480–487 (2006).
67. Paty, P. S. . *et al.* Timing of carotid endarterectomy in patients with recent stroke. *Surgery* **122**, 850–855 (1997).
68. Boulanger, M. *et al.* Periprocedural Myocardial Infarction After Carotid Endarterectomy and Stenting Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke AHA* **46**, 2843–2848 (2015).
69. Sundt, T. M. *et al.* Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin. Proc.* **56**, 533–43 (1981).
70. Waltz, A. G. Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology* **18**, 613–621 (1968).
71. Bernstein, M., Fleming, J. F. & Deck, J. H. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery* **15**, 50–56 (1984).
72. Wang, G. J. *et al.* Insight into the cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy from the national Vascular Quality Initiative. *J. Vasc. Surg.* **65**, 381-389.e2 (2017).
73. Bouri, S. *et al.* Hypertension and the Post-carotid Endarterectomy Cerebral Hyperperfusion Syndrome. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **41**, 229–237 (2011).
74. Piepgras, D. G., Morgan, M. K., T M, S. J., Yanagihara, T. & Mussman, L. M. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J. Neurosurg.* **68**, 532–536 (1988).
75. Ouriel, K., Shortell, C. K., Illig, K. A., Greenberg, R. K. & Green, R. M. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. *J Vasc Surg.* **29**, 82–87 (1999).

76. Zhang, L. *et al.* Retrospective study for the risk factors of the early complication after carotid endarterectomy. *Chinese J. Surg.* **53**, 533–537 (2015).
77. Abou-Chebl, A. *et al.* Intracranial Hemorrhage and Hyperperfusion Syndrome Following Carotid Artery Stenting Risk Factors, Prevention, and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 1596–1601 (2004).
78. Moulakakis, K. G., Spyridon, N. M., Sfyroeras, G. S. & Andrikopoulos, V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *YMVA* **49**, 1060–1068 (2009).
79. Sakaki, T., Tsujimoto, S., Nishitani, M., Ishida, Y. & Morimoto, T. Perfusion pressure breakthrough threshold of cerebral autoregulation in the chronically ischemic brain: an experimental study in cats. *J. Neurosurg.* **76**, 478–485 (1992).
80. Gerbig, M., Ritter, P. & Schölzel, G. Das Hyperperfusionssyndrom nach TEA der A. carotis interna. *Gefässchirurgie* **11**, 364–367 (2006).
81. van Mook, W. N. K. A. *et al.* Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet. Neurol.* **4**, 877–888 (2005).
82. Ahrar, A., Qureshi, A. & Saleem, M. Pattern of Utilization of Carotid Endarterectomy in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Early Carotid Endarterectomy According to Severity of Neurological Deficits and Infarct Size. *Neurology* **88**, P5.277 (2017).
83. Paty, P. S. . *et al.* Timing of carotid endarterectomy in patients with recent stroke. *Surgery* **122**, 850–855 (1997).
84. Jarasch, E. D., Bruder, G. & Heid, H. W. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **548**, 39–46 (1986).
85. Soong, C. V *et al.* *The Generation of Byproducts of Lipid Peroxidation following Carotid Endarterectomy.* *Eur J Vasc Endovasc Surg* **12**, (1996).
86. Flu, W.-J., O Schouten, van Kuijk, J.-P. & Poldermans, D. Perioperative Cardiac Damage in Vascular Surgery Patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **40**, 1–8 (2010).
87. De Bakey, M. E. *et al.* *Cerebral Arterial Insufficiency: One to 11-Year Results Following Arterial Reconstructive Operation* *. (1964).
88. Cooley, D. A. *et al.* Aortocoronary Saphenous Vein Bypass, Results in 1,492 Patients, with Particular Reference to Patients with Complicating Features. *Ann. Thorac. Surg.* **16**, 380–390 (1973).
89. Jones, D. W. *et al.* Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* **63**, 1262-1270.e3 (2016).
90. Lewis, S. C. *et al.* General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **372**, 2132–2142 (2008).
91. Shah, R. S. & Cole, J. W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **8**, 917–32 (2010).
92. Chen, J. *et al.* Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J. Am. Heart Assoc.* **8**, e011696 (2019).

93. Bennett, K. M., Scarborough, J. E. & Shortell, C. K. Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J. Vasc. Surg.* **61**, 103–111 (2015).
94. Rerkasem, K. & Rothwell, P. M. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Rothwell, P. M.) (John Wiley & Sons, Ltd, 2008).
95. Vaniyapong, T., Chongruksut, W. & Rerkasem, K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013).

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Eidesstattliche Erklärung

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

Perioperative Komplikationen bei Thrombendarterektomie
symptomatischer Karotisstenosen – Einfluss von Frühoperation,
Infarktgröße und intraoperativem Blutdruck

in der Klinik für Neurologie (Leitung: Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.-J. Heinze)

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Michael 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.

Mülheim an der Ruhr, den 21.08.2020

Robert Schönefuß

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Mülheim an der Ruhr, den 21.08.2020

Robert Schönefuß

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.