

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni B. Torsello -

**Einfluss des perioperativen Zeitfensters bei Versorgung einer  
symptomatischen Karotisstenose mit Karotisendarterektomie auf  
peri- und postoperative Komplikationen**

**INAUGURAL – DISSERTATION  
zur**

**Erlangung des doctor medicinae dentium**

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Sarah Ruth Wesemann  
aus Hamm, Westfalen

Münster 2017

Gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hermann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni B. Torsello
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Dittrich

Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni B. Torsello -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni B. Torsello  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Dittrich

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Einfluss des perioperativen Zeitfensters bei Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose mit Karotisendarterektomie auf peri- und postoperative Komplikationen**

Sarah Ruth Wesemann

**Fragestellung:** Die Wahl des optimalen Zeitpunktes für eine Karotisendarterektomie (CEA) bei symptomatischer Karotisstenose ist ein kontroverses Thema. Eine frühzeitige CEA nach neurologischer Symptomatik reduziert das Risiko einen schwerwiegenden Schlaganfall zu erleiden, dabei ist das perioperative Risiko bei beeinträchtigter Funktion der Blut-Hirn-Schranke erhöht. Ziel der Studie war die Risikoanalyse des präoperativen Zeitfensters vom Symptomereignis bis zur Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose auf die Komplikationsrate.

**Methoden:** Im Zeitraum vom 01. März 2008 bis 31. Mai 2011 wurden 200 Patienten aufgrund einer symptomatischen Karotisstenose, durch eine CEA therapiert und einer retrospektiven Analyse unterzogen. Im Rahmen des Follow-up gingen 1% (n=2) der Patienten verloren. Ausgewertet wurden die peri- und postoperativen Komplikationen im Hinblick auf verschiedene präoperative Zeitfenster.

**Ergebnisse:** Die Zeit vom letzten neurologischen Ereignis bis zur Operation lag bei 8 Tagen (Range 1 Tag-9 Jahre). Gruppe I, II, III, IV, V umfassten 12, 80, 50, 16, 42 Patienten, die innerhalb von 0-2, 3-7, 8-14, 15-28,  $\geq 29$  Tagen nach Ereignis operiert wurden. Die perioperative Komplikationsrate (während oder unmittelbar nach der Operation) lag bei 9%: 2(1%) kardiale und 2(1%) neurologisch-reversible Ereignisse, sowie 13(6,5%) Revisionsoperationen aufgrund von Nachblutungen. 1 Patient (0,5%) wies eine Kombination aus den Ereignissen Reanimation und Revision auf. Postoperativ konnten die Endpunkte Revision, MI, Apoplex und Tod innerhalb der Gruppen 8(33,3%), 14(20,9%), 14(28%), 5(33,3%), 9mal(21,4%) nachgewiesen werden. Der Vergleich der verschiedenen Zeitintervalle untereinander ergab keinen signifikanten Unterschied. Die kombinierten Endpunkte MI und Stroke konnten in den Gruppen jeweils 4(16,7%), 5(7,5%), 7(14%), 2(13,3%) und 5mal (11,9%) nachgewiesen werden. Der Vergleich innerhalb der Zeitintervalle untereinander ergab auch hier keine signifikanten Unterschiede. Nach einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von  $54,9 \pm 1,2$  Monaten sind in dem Patientenkollektiv, 50 Ereignisse (25,3%) bezüglich Revision, Stroke, Myokardinfarkt (MI) und Tod aufgetreten. Die kombinierten Endpunkte MI und Stroke sind in der Endpunktanalyse 23mal festgestellt worden (21,6%).

**Schlussfolgerung:** In dem Kollektiv konnte kein signifikanter Einfluss des Operationszeitpunktes, auf peri- und postoperative Komplikationen festgestellt werden. Die niedrigste perioperative Komplikationsrate trat bei  $\geq 29$  Tagen auf, die höchste bei 15-28 Tagen. Tendenziell zeigen die Zeitfenster 2-7 und 15-28 Tage nach dem Ereignis eine geringere postoperative Komplikationsrate. Der optimale Zeitpunkt für eine CEA nach Symptomatik sollte somit individuell erhoben werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2017

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Einfluss des perioperativen Zeitfensters bei Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose mit Karotisendarteriektomie auf peri- und postoperative Komplikationen

in der Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikum Münster unter Anleitung von Univ.- Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Lünen, den 11.12.2016

Sarah Ruth Wesemann

# **1. Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Einleitung.....</b>	<b>12</b>
5.1. Patientenfall.....	12
5.2. Klassifikationskriterien der Karotisstenosen.....	13
5.3. Therapie der Karotisstenosen.....	15
5.4. Optimale Zeitfenster der Karotisoperation.....	17
5.5. Ziel der Studie.....	19
<b>6. Methoden.....</b>	<b>20</b>
6.1. Studiendesign.....	20
6.2. Patientenkollektiv & Demographie.....	21
6.3. Morbidität und Mortalität des Kollektivs.....	22
6.4. Komorbiditäten.....	25
6.4.1. Arterielle Hypertonie & Koronare Herzkrankheit.....	25
6.4.2. Diabetes mellitus.....	26
6.4.3. Hyperlipoproteinämie/Hypercholesterinämie.....	27
6.4.4. Nikotin- & Alkoholkonsum.....	27
6.4.5. Niereninsuffizienz.....	28
6.5. Prä- und postoperative Diagnostik.....	28
6.6. Operationstechniken.....	29
6.7. Zeitfenster: Ereignis bis OP.....	30
6.8. Endpunkte.....	31
6.8.1. Stroke.....	31
6.8.2. Myokardinfarkt.....	31
6.8.3. Revisionspflichtige Nachblutungen.....	32
6.8.4. Tod.....	32
6.9. Statistische Auswertung.....	33
<b>7. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
7.1. Demographie.....	34
7.2. Morbidität und Mortalität.....	36
7.3. Endpunkte.....	37

7.3.1.	Stroke .....	37
7.3.2.	Myokardinfarkt.....	37
7.3.3.	Kombinierte Endpunkte Myokardinfarkt & Stroke.....	38
7.3.4.	Revisionspflichtige Nachblutungen .....	38
7.3.5.	Tod .....	39
7.4.	Präoperative Zeitfenster .....	43
<b>8.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
8.1.	Kernaussagen und klinische Relevanz .....	53
8.1.1.	Aktuelle Literatur zum optimalen Zeitfenster bei symptomatischen Stenosen der ACI.....	53
8.1.2.	Vergleich der Studienergebnisse mit aktuellen Leitlinien und der aktuellen Literatur.....	49
8.2.	Risikoscore und Risikoevaluation .....	64
8.3.	Limitationen der Arbeit.....	71
8.4.	Schlussfolgerung .....	73
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>

## **2. Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1:* Modifizierte Rankin-Skala zur Quantifizierung des neurologischen Defizites
- Tabelle 2:* Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Tabelle 3:* Patientencharakteristika
- Tabelle 4:* Medikamente präoperativ
- Tabelle 5:* Intervalle Ereignis – Operation in den Gruppen I-V
- Tabelle 6:* Prozedurassoziierte Daten
- Tabelle 7:* Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan - Meier
- Tabelle 8:* Komplikationen perioperativ & postoperativ
- Tabelle 9:* Allgemeine Komplikationsfreiheit nach Kaplan – Meier
- Tabelle 10:* Komplikationsfreiheit der Endpunkte MI & Stroke nach Kaplan – Meier
- Tabelle 11:* Komplikationen perioperativ in den Gruppen I-V
- Tabelle 12:* Anteil der perioperativen Komplikationen in den Gruppen I-V im Vergleich, bezogen auf die Zeitintervalle
- Tabelle 13:* Perioperative Komplikationen: Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I-V bezüglich ihrer Signifikanzen für die allgemeinen Komplikationen: Revision/MI/Stroke/Tod
- Tabelle 14:* Anteil der postoperativen Komplikationen in den Gruppen I-V im Vergleich, bezogen auf die Zeitintervalle
- Tabelle 15:* Postoperative Komplikationen: Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I-V bezüglich ihrer Signifikanzen für die allgemeinen Komplikationen: Revision/MI/Stroke/Tod
- Tabelle 16:* Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I-V bezüglich ihrer Signifikanzen für die kombinierten Endpunkte: MI & Stroke (postoperativ)
- Tabelle 17:* Allgemeine Komplikationsfreiheit innerhalb der einzelnen Zeitintervalle nach Kaplan – Meier (postoperativ)
- Tabelle 18:* Komplikationsfreiheit der kombinierten Endpunkte MI & Stroke nach Kaplan Meier (postoperativ)
- Tabelle 19:* Prognose-Kriterien des ABCD-Modells für das 7-Tage-Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls nach einer TIA



*Tabelle 20:* Aspekte zur Bestimmung des neurologischen Status nach NIHSS

*Tabelle 21:* Übersicht der aktuellen und bisherigen randomisierten Studien zu Karotisstenosen

### **3. Abbildungsverzeichnis**

*Abbildung 1:* TEA mit Patchplastik

*Abbildung 2:* EEA

*Abbildung 3:* Stenosegraddefinitionen

*Abbildung 4:* Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

*Abbildung 5:* Komplikationsfreiheit bezogen auf die allgemeinen Komplikationen  
Revision/Myokardinfarkt/Stroke/Tod nach Kaplan-Meier

*Abbildung 6:* Komplikationsfreiheit der kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt &  
Stroke nach Kaplan-Meier

*Abbildung 7:* Graphische Darstellung der allgemeinen Komplikationen anhand der  
Gruppenzugehörigkeit nach Kaplan-Meier

*Abbildung 8:* Graphische Darstellung der kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt &  
Tod

#### **4. Abkürzungsverzeichnis**

AAN	=	American Academy of Neurology
ACI	=	Arteria carotis interna
ACE	=	Arteria carotis externa
ACC	=	Arteria carotis communis
ACST-2	=	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AHA	=	American Heart Association
ASS	=	Acetylsalicylsäure
BMT	=	bestemedikamentöse Therapie
CAR-Score	=	Carotid-Artery-Risk-Score
CAS	=	Karotis-Stent-Angioplastie
CEA	=	Karotisendarteriektomie
CREST-2	=	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CT	=	Computertomographie
cTIA	=	crescendo transitorisch ischämische Attacke
ECST	=	European Carotid Surgery Trial
EEA	=	Eversionsendarteriektomie
EEG	=	Elektroenzephalographie
EKG	=	Elektrokardiogramm
HDL	=	High-Density Lipoproteine
LDL	=	Low-Density Lipoproteine
MI	=	Myokardinfarkt
MRT	=	Magnetresonanz-Tomographie
NASCET	=	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	=	National Institute of Health Stroke Scale
OCSP	=	Oxfordshire Community Stroke Project
OXVASC	=	Oxford Vascular Study
s.c.	=	subkutan
SIE	=	Stroke-in-evolution
SPACE-2	=	Stent protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy

TEA	=	Thrombendarteriektomie
TIA	=	transitorisch ischämische Attacke
VLDL	=	Very-Low-Density Lipoproteine
WHO	=	World Health Organization

## 5. Einleitung

### 5.1. Patientenfall

Gegen 3:00 Uhr morgens empfand ein 50-jähriger, männlicher Patient beim Aufstehen eine Schwäche des linken Beines, sowie eine Dysästhesie und Kraftminderung des linken Armes. Bereits 6 Tage zuvor erfuhr er eine ähnliche Symptomatik, die sich zu diesem Zeitpunkt in einer Schwäche des linken Armes und in einer Gefühlsstörung der linken Hand äußerte. Nach aktuellem Ereignis in den frühen Morgenstunden fand sich der Patient am gleichen Tag in einer neurologischen Poliklinik ein. An kardiovaskulären Risikofaktoren gab er einen Nikotinabusus von 30 Packyears und eine arterielle Hypertonie an. Die Medikation bei Aufnahme bestand aus Acetylsalicylsäure (ASS). In der klinisch neurologischen Aufnahmeuntersuchung fand man einen wachen, kooperativen Patienten mit einer sensomotorischen mittelgradigen Armparese links, einer Hypästhesie im linken Bein und einer Parästhesie des linken Armes.

Der CT – Befund ergab multiple, embolische Infarkte im Medialstromgebiet rechts. Hypodense Läsionen im Grenzgebiet zwischen dem rechten Media- und Posteriorstromgebiet wurden als Infarkte gewertet. Rechtsseitig, im postzentralen Marklager, sowie subcortikal waren ebenfalls kleine hypodense Areale sichtbar. Eine intrazerebrale Blutung konnte nicht nachgewiesen werden.

Die CT-Angiographie ergab einen subtotalen Verschluss der Arteria carotis interna rechts, unmittelbar oberhalb der Bifurkation mit wandadhärentem Thrombus, möglicherweise ausgelöst durch eine Plaqueruptur. Auch die Duplexsonographie bestätigte diesen Befund und zeigte eine hochgradige Karotisstenose mit Thrombosierung, bei dezentem Restfluss.

Aufgrund der Diagnose einer rechtsseitigen, symptomatischen ACI-Stenose mit thrombotischem Material und subtotalem Verschluss, bei exulzierter Plaque, wurde eine zeitnahe Karotisendarterektomie (CEA) mit Patchplastik geplant.

Der Eingriff wurde notfallmäßig am gleichen Nachmittag, durch die Gefäßchirurgische Abteilung durchgeführt.

Intraoperativ wurde das stenosierende Plaquematerial, nach Desobliteration der Arteria carotis interna und der Arteria carotis externa, entfernt. Als Patch wurde ein

Venenpatch, aus der Vena saphena magna verwendet. Die Operation verlief komplikationslos, postoperativ wurden neurologisch keine Auffälligkeiten festgestellt.

In der postoperativ durchgeführten Duplexsonographie konnte eine offene Arteria carotis interna nachgewiesen werden. Klinisch und morphologisch war die Desobliteration erfolgreich verlaufen.

Zur Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde dem Patienten neben der Einnahme von ASS und Statin ein Antihypertensivum verordnet. Eine Risikominimierung durch Nikotinkarenz wurde ihm nahegelegt.

Der Patient erholte sich rasch von der Operation, die Wunden waren am Entlassungstag reizlos, sodass der Patient 4 Tage nach der OP bei gutem Allgemeinbefinden und einer diskreten Residualparese des linken Armes entlassen werden konnte.

Im postoperativen Zeitfenster von 4 Jahren sind bislang keine Komplikationen zu verzeichnen.

## **5.2. Klassifikationskriterien der Karotisstenosen**

Im Allgemeinen ist zwischen asymptomatischen und symptomatischen Karotisstenosen zu unterscheiden. Beide Formen können verschiedene Schweregrade haben.

Eine Stenose der A. carotis interna gilt laut NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und ECST (European Carotid Surgery Trial) als asymptomatisch, wenn die Symptomatik mehr als 6 Monate zurück liegt [23].

Eine symptomatische Stenose der ACI führt zu einer Ischämie im zerebralen Stromgebiet. Die Symptomatik, die eine Karotisstenose mit sich bringt, kann sich äußern in einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), im Sinne eines reversiblen fokalneurologischen Defizites, bei dem die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden abklingt. Weiterhin kann sich die Symptomatik in einer monokularen Amaurosis fugax äußern, die nicht länger als 24 Stunden andauert. Der Apoplex, als fokalneurologisches Defizit mit (ir-) reversiblen Folgen, die zur Behinderungen und eingeschränkter Lebensqualität führen können, ist die schwerwiegendste Konsequenz die eine symptomatische Karotisstenose mit sich bringen kann [87].

Die Klassifizierung der Karotisstenosen basiert auf einer aktualisierten Empfehlung der AHA (American Heart Association). Aktualisiert wurde die bisherige Einteilung der

Stadien nach Vollmar, die bereits durch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie modifiziert wurde. Die aktualisierte Version umfasst 4 Stadien. Unter Stadium I werden asymptotische Stenosen zusammengefasst. Stadium II umfasst reversible ischämische Vorgänge die sich innerhalb von 24 h zurückbilden. Differenziert wird dabei zwischen Stadium II a: Amaurosis fugax und Stadium II b: Hemisphärische Symptomatik, bei reversibler zerebraler Ischämie. Beim Stadium III handelt es sich um Crescendo-TIA (Stadium III a) oder Apoplex (Stadium III b). Stadium IV kennzeichnet Patienten mit stattgefundenem ipsilateralem Hirninsult. Zur Quantifizierung des neurologischen Defizites wird die modifizierte Rankin-Skala hinzugezogen [3],[87]. Die einzelnen Ränge zur Quantifizierung des neurologischen Defizites sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Eine Karotisstenose die nach NASCET mit 50% graduiert ist, entspricht nach ECST einem Stenosegrad von 70%. Die interdisziplinäre S 3-Leitlinienkonferenz Karotisstenose empfiehlt die einheitliche Verwendung der NASCET – Graduierung [3]. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Stenosegrade beziehen sich ebenfalls auf die NASCET – Graduierung.

**Tabelle 1**

***Modifizierte Rankin-Skala zur Quantifizierung des neurologischen Defizites [80]***

<b>Schweregrad</b>	<b>Neurologisches Defizit</b>
Rankin 0	Kein Defizit nachweisbar
Rankin 1	Minimales, funktionell nicht beeinträchtigendes Defizit
Rankin 2	Leichter Apoplex, Alltagsleben möglich
Rankin 3	Mittelschwerer Apoplex, Hilfe im Alltagsleben, alleiniges Gehen möglich
Rankin 4	Schweres neurol. Defizit, Hilfe beim Gehen erforderlich
Rankin 5	Schwerstes neurol. Defizit, Patient ist an Rollstuhl gebunden bzw. bettlägerig
Rankin 6	Apoplex oder Intervention mit tödlichem Ende

### 5.3. Therapie der Karotisstenosen

Die Wahl des optimalen Therapieverfahrens richtet sich nach dem Schweregrad der Karotisstenose und der damit einhergehenden Symptomatik.

Die konservative Therapie beschränkt sich auf die Gabe von Medikamenten, welche das Risiko eines neurologischen Ereignisses senken - und das Fortschreiten der atherosklerotischen Plaques vermindern. Sie ist indiziert bei Patienten mit symptomatischen Stenosen von  $< 50\%$  und bei asymptomatischen Patienten  $< 60\%$ , sowie bei Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko, bedingt durch Komorbiditäten. Im Rahmen der medikamentösen Therapie finden Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel routinemäßig Anwendung. Weiterhin werden plaquestabilisierende und antiinflammatorisch wirksame Statine verordnet [87].

Patienten, die nur geringe Stenosegrade  $< 50\%$  aufweisen, profitieren nicht von einem operativen Eingriff im Sinne einer Karotisendarterektomie. Der größte Nutzen ergibt sich bei Patienten mit einem Schweregrad von  $\geq 70\%$ , dabei soll der Nutzen bei Männern, bei Patienten die kürzlich einen Schlaganfall erlitten haben und bei Patienten mit Hemisphärensymptomatik am größten sein [6]. Auch im Rahmen des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trials wurde die Therapie der CEA für Patienten mit höhergradigen Stenosen (70% - 99 %) empfohlen [27]. Der Nutzen einer Karotisendarterektomie steigt mit zunehmendem Stenosegrad [6].

Laut Empfehlungen des Stroke Council der AHA (American Heart Association) besteht die Indikation zur Karotis-TEA bei asymptomatischen unilateralen Karotisstenosen, wenn der Stenosegrad bei  $> 60\%$  liegt, bei einem perioperativen Risiko für Apoplex und Letalität von unter 3% [23]. Bei einer kontralateralen Stenosierung von  $\geq 75\%$  oder einem kontralateralen Verschluss, kann ein Operationsrisiko von bis zu 5% in Kauf genommen werden. Im Rahmen von symptomatischen Karotisstenosen besteht die Indikation zur CEA bei einer TIA oder einem leichten Apoplex wenn der Stenosegrad bei  $\geq 70\%$  liegt, das Operationsrisiko darf dabei jedoch nicht höher als 6% sein. Das gleiche Operationsrisiko gilt bei Karotisstenosen von 50%, die zu einer TIA oder einem leichten bis mittelschweren Apoplex geführt haben. Ausgedehnt wird das Operationsrisiko auf bis zu 10% bei einer TIA oder einem mittelschweren Apoplex mit einer Karotisstenose von  $\geq 70\%$ , sowie bei rezidivierenden TIAs unter der Einnahme



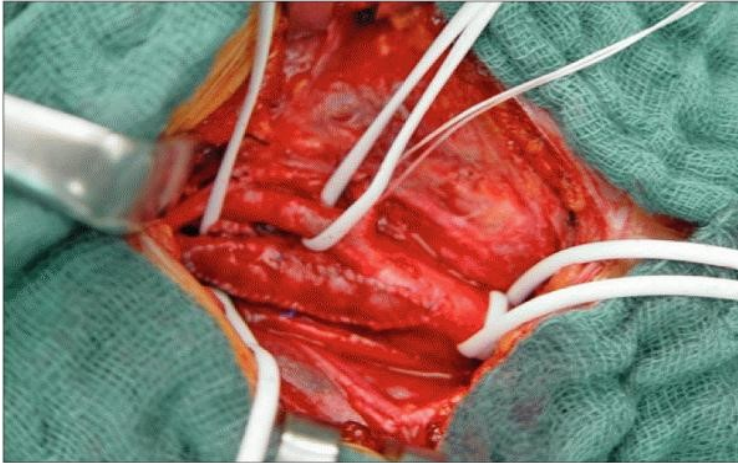
von ASS und einem Schweregrad von  $\geq 50\%$  und bei Stenosierungen von  $> 70\%$  die zu einem leichten Apoplex führen [23],[6]. Auch die Studien des North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trials (NASCET) und des European Carotid Surgery Trials (ECST) beschreiben, dass eine CEA ab einem Stenosegrad von 50%, bei ausgewählten symptomatischen Patienten sinnvoll ist, im Hinblick auf die sekundäre Schlaganfallprävention [6]. Keine Indikation zur Operation besteht bei akuten schweren Schlaganfällen, die mit Hemiplegie, Hemiparese, Aphasie, Blickwendung und Bewusstseinsstörungen einhergehen [23],[52].

Die Ergebnisse aus der NASCET-Studie zeigen, dass die CEA sicher und effektiv ist und sich langfristig als besonders nützlich erweist erneute Schlaganfälle zu vermeiden, insbesondere die höheren Schweregrades [27].

Die Karotis-Stent-Angioplastie (CAS) bietet eine Alternative im Bereich der endovaskulären Therapie von Karotisstenosen. Ein Vorteil der CAS ist, dass es weniger invasiv ist im Vergleich zur CEA. Die aktuelle Studienlage gibt jedoch keinen eindeutigen Vorteil der CAS über die CEA bezüglich der Sicherheit und Effektivität wieder, ob Schlaganfälle auf Dauer zu verhindern sind, was mit der CEA als Methode der Wahl bereits bewiesen ist. Im Einzelfall kann die CAS bei Risikopatienten mit Rezidivstenosen, radiogenen Stenosen, einer kontralateralen Recurrensparese oder bei erschwerenden Bedingungen für eine CEA, in Erwägung gezogen werden und das bevorzugt in Zentren mit einer nachgewiesenen Komplikationsrate von  $< 3\%$ . Die Karotisendarteriektomie repräsentiert jedoch aktuell den Goldstandard zur Behandlung von symptomatischen und asymptomatischen Stenosen der Arteria carotis [87],[69].

In einem erst kürzlich veröffentlichtem Review aus dem Jahre 2016 wird darüber berichtet, dass die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen nach einer CAS signifikant höher ist als nach einer CEA. Festgestellt wurde diese Signifikanz anhand von 21 Registern, die über das Outcome nach CEA und CAS berichten und mehr als 1.500.000 Prozeduren bezüglich durchgeführter CEA und CAS beinhalten. Für einen dauerhaften Rückgang des prozeduralen Risikos nach CAS gibt es bisher keine Evidenz [58].

Das Verfahren der CAS war in dieser Studie als Ausschlusskriterium definiert. Patienten, die sich einer Karotisendarteriektomie unterzogen, wurden im Sinne einer Intention-To-Treat Analyse miteinbezogen.



Hinterreiter F Zeitschrift für Gefäßmedizin 2012; 9 (3): 10-15 ©

**Abb. 1: TEA mit Patchplastik**

#### **5.4. Optimale Zeitfenster der Karotisoperation**

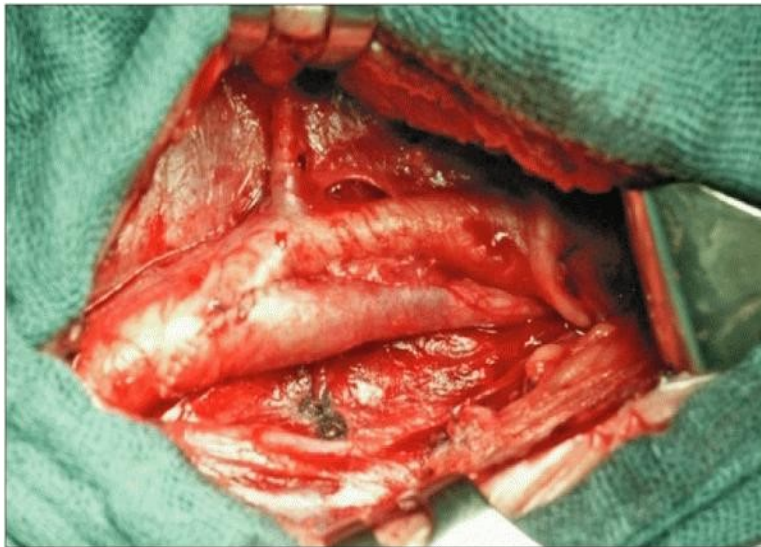
Das optimale Zeitfenster für die Karotisendarteriektomie (CEA) ist ein wichtiger Aspekt in der Therapie von Karotisstenosen. In der Literatur differieren die Meinungen bezüglich des optimalen Zeitpunktes für eine Intervention.

Eine frühe Operation nach dem letzten neurologischen Ereignis, ist aufgrund einer möglichen Störung der Blut-Hirn-Schranke mit einem erhöhten perioperativen Risiko verbunden. Wird die OP hinausgezögert, besteht die Gefahr einen erneuten Schlaganfall zu erleiden [31],[78],[84]. Dieses Risiko wurde auch schon durch eine Metaanalyse belegt, die zeigte, dass das Risiko einen Schlaganfall, nach einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) innerhalb von 2 Tagen bei 6,7% lag, innerhalb von 7 Tagen bei 10% [31],[84]. Rothwell et al. empfehlen den Eingriff innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Symptomatik durchzuführen, darüber hinaus nimmt der Nutzen der CEA, bei weiterer Verzögerung rapide ab [67],[72].

Einfluss auf ein erhöhtes (peri-) operatives Risiko hat die Art bzw. Form des neurologischen Ereignisses. Rerkasem et al. dokumentierten in einem Review, dass das Risiko für Stroke und Tod bei Patienten mit einem Stroke-in-evolution (SIE) und bei Patienten mit Crescendo-TIA, nach früher CEA erhöht war. Im Gegensatz dazu wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt, bezüglich früher oder verzögerter CEA bei neurologisch stabilen Patienten, die eine TIA erfuhren, oder einen Schlaganfall, der nicht zu einer Behinderung führte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine frühe

CEA bei neurologisch stabilen Patienten nicht mit einem wesentlich höheren operativen Risiko verbunden ist als eine verzögerte Operation, hier sollte der Eingriff innerhalb von 14 Tagen stattfinden [67].

Unklar ist es warum eine frühe CEA ein erhöhtes Risiko mit sich bringt. Eine Erklärung dafür wäre, dass nach einem neurologischen Ereignis das Hirn durch die Ischämie verwundbarer bzw. verletzlicher ist. Eine weitere Ursache wäre der Plaque, der zu frühen Zeitpunkten instabiler ist und dadurch riskanter, ohne Komplikationen, zu entfernen [25],[60].



Hinterreiter F Zeitschrift für Gefäßmedizin 2012; 9 (3): 10-15 ©

**Abb. 2: EEA**

## **5.5. Ziel der Studie**

In der vorliegenden Analyse soll der Einfluss des präoperativen Zeitfensters von der letzten Symptomatik bis zur Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose bezüglich Risiken und Komplikationen untersucht werden. Die Frage ist, ob und welche Komplikationen in bestimmten Zeiträumen vermehrt auftreten, vor dem Hintergrund der kontroversen Datenlage in der Literatur, bezüglich des bestmöglichen Zeitpunktes für einen invasiven Eingriff mit Hilfe der Karotisendarterektomie.

## **6. Methoden**

### **6.1. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 200 Patienten mit einer Stenose der Arteria carotis, im Zeitraum 01. März 2008 - 31. Mai 2011 mit einer Karotisendarteriektomie behandelt wurden. Das Studienkollektiv umfasste 198 Patienten, da aufgrund von unvollständigen Follow-up Daten 2 Patienten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die der Studie zugrunde liegenden Daten wurden anhand von klinischen Untersuchungen, Arztbriefen, Qualitätssicherungsbögen und Krankenakten gewonnen, außerdem durch Gespräche mit Hausärzten und Patienten.

Von jedem Patienten wurden das Alter, Geschlecht, sowie der Schweregrad der Karotisstenose, und die Symptomatik erfasst. Patienten mit asymptomatischen Stenosen wurden von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin wurde der Schweregrad der Karotisstenose nach NASCET- Kriterien differenziert und in folgende Kategorien eingeteilt: A: 50% - 69%, B: 70% - 89%, C: 90% - 99% und D: der Karotisverschluss. Bei der Symptomatik wurde unterschieden zwischen reversiblen und irreversiblen Symptomen. Zu der Bandbreite der Symptomatik gehörte der ischämische Insult mit Apoplexie, TIA, Amaurosis fugax, Aphasie oder Hemiparese.

Bei den erfassten Parametern wurde auch das Vorliegen von Vorerkrankungen und Risikofaktoren berücksichtigt. Dabei handelte es sich um arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Alkoholabusus und (dialysepflichtige) Niereninsuffizienz. Ebenfalls wurde bei den einzelnen Patienten überprüft, ob sie bereits Hirninfarkte oder eine TIA- Symptomatik in der Vergangenheit erlitten haben.

Zudem wurde die Medikation die die Patienten perioperativ verordnet bekommen haben, erfasst. Dabei wurde differenziert zwischen ASS, Dipyridamol in Kombination mit ASS, Clopidogrel, Marcumar und Heparin, sowie Statine, Antihypertensiva und Antidiabetika.

Ferner wurde die angewandte prä- und postoperative apparative Diagnostik festgehalten zu der CT, MRT, Duplexsonographie, Angiographie, EEG und EKG, sowie Labordiagnostik zählten.

Als Haupteinflussfaktor und zentraler Analyseparameter wurde das Zeitfenster vom neurologischen Ereignis bis zum Operationszeitpunkt gewertet und klassifiziert. Das Zeitfenster bis zur OP wurde folgendermaßen eingeteilt: 0 – 2 Tage, 3 – 7 Tage, 8 – 14 Tage, 15 - 28 Tage und  $\geq 29$  Tage. Dazu wurde das Operationsdatum ermittelt.

Weiterhin wurde unterschieden ob der Eingriff als TEA oder EEA durchgeführt wurde. Klemmzeit, Operationsdauer und die Dauer des stationären Aufenthaltes wurde dokumentiert.

Zudem wurde die aktuelle Follow- up Zeit festgehalten, bei der Anamnese, eine klinische Untersuchung und die sonographische Diagnostik durchgeführt wurde.

## **6.2. Patientenkollektiv & Demographie**

Das durchschnittliche Alter im Patientenkollektiv liegt bei  $70,01 \pm 9,6$  Jahren (Range 45 – 91).

Von den 198 Patienten sind 67 weiblich (33,8%) und 131 männlichen Geschlechts (66,2%).

An Risikofaktoren wurde innerhalb des Patientenkollektivs bei 182 Patienten (91,9%) eine arterielle Hypertonie festgestellt, bei 63 Patienten (31,8%) eine koronare Herzkrankheit, 70 Patienten (35,4%) hatten einen Diabetes mellitus, 107 Patienten (54%) wiesen eine Hyperlipidämie auf, 20 Patienten (10,1%) litten an einer Niereninsuffizienz, 1 Patient (0,5%) war dialysepflichtig. 49 Patienten (24,7%) gaben einen aktiven Nikotionabusus an, 24 Patienten (12,1%) konsumierten in der Vergangenheit Nikotin. Ein Alkohol-Abusus konnte bei 9 Patienten (4,5%) nachgewiesen werden, 3 Patienten (1,5%) genossen in der Vergangenheit regelmäßig Alkohol.

Vom gesamten Patientenkollektiv waren 190 Patienten (96%), aufgrund ihrer Risikofaktoren, medikamentös vorbehandelt. 53 Patienten (26,8%) wurden ausschließlich mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. 21 Patienten (10,6%) wurden lediglich mit Statinen und Antihypertensiva therapiert, 3 Patienten (1,5%) wurden ausschließlich Antidiabetika verordnet. 71 Patienten (35,9%) nahmen regelmäßig eine Kombination aus Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern, Statine und Antihypertensiva ein. Bei 21,2% der

Patienten (n = 42) lag eine Kombination aus Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern, Statine, Antihypertensiva und Antidiabetika vor. 1% der Patienten (n = 2) erhielt eine Kombination aus Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern und Antidiabetika.

Von den 198 Patienten hatten 10 Patienten (5%) einen Stenosegrad von 50% – 69%, 76 (38,4%) Patienten wiesen einen Schweregrad von 70% - 89% auf und 112 (56,6%) zeigten einen Schweregrad von  $\geq 90\%$ .

Sämtliche Patienten wiesen eine Symptomatik auf, davon erlitten 107 (54%) einen Apoplex, 91 (46%) eine TIA. Die Symptome äußerten sich bei 41 Patienten (20,7%) in einer Amaurosis fugax, 48 Patienten (24,2%) erfuhren eine Aphasie und 115 Patienten (58,1%) zeigten eine Hemiparese. 54 Patienten (27,3%) erlitten bereits in der Vergangenheit einen Hirninfarkt.

Alle 198 Patienten wiesen eine Stenose der Arteria carotis interna (ACI), mit entsprechender Symptomatik auf und wurden offen-chirurgisch an dieser operiert. An Operationsverfahren wurde die Eversionsendarteriektomie (EEA) oder die Thrombendarteriektomie (TEA) angewandt. Die Operationen wurden in der Klinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums in Münster durchgeführt.

### **6.3. Morbidität und Mortalität des Kollektivs**

Die Morbidität im Patientenkollektiv wird differenziert in perioperative und postoperative Komplikationen. Perioperativ definiert die Komplikationen, die während oder unmittelbar nach der Operation eingetreten sind. Postoperativ definiert Komplikationen, die innerhalb des Krankenaufenthaltes bis in den Follow-up Zeitraum hinein eingetreten sind.

Weiterhin sind lokale von generalisierten Komplikationen abzugrenzen. Lokale Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Hämatome und revisionspflichtige Nachblutungen, sowie Restenosen fallen unter die lokalen Komplikationen, die Verletzung von Nerven unter neurologisch lokale Komplikationen. Ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall und der Tod werden als generalisierte Komplikation beschrieben.

**Tabelle 2**

***Einschluss- und Ausschlusskriterien***

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Symptomatische Patienten	Asymptomatische Patienten
Schweregrad der Karotisstenose $\geq 50\%$	Schweregrad der Karotisstenose $< 50\%$
Invasive Therapie durch EEA/TEA	Andere Therapieverfahren
Zustimmung zur operativen Sanierung	
Alter $> 18$ Jahre	



**Tabelle 3*****Patientencharakteristika***

<b>Variablen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Alter, Jahre (MW+/- SD)	70,01 +/- 9,6	
Geschlecht m	131	66,2
Geschlecht w	67	33,8
Art. Hypertonie	182	91,9
KHK	63	31,8
Diabetes mellitus	70	35,4
Hyperlipidämie	107	54,0
Nikotinabusus	73	36,8
<i>Aktiv</i>	49	24,7
<i>Ex</i>	24	12,1
Alkoholabusus	12	6,0
Aktiv	9	4,5
Ex	3	1,5
Niereninsuffizienz	20	10,1
Dialyse	1	0,5
Hirnfarkte in Vergangenheit	54	27,3
Medikamente präoperativ	192	97,0
Stenosegrad		
50% - 69%	10	5,0
70% - 89%	76	38,4
≥ 90%	112	56,6
TIA	90	45,4
Apoplex	107	54,0
Amaurosis	41	20,7
Aphasie	48	24,2
Hemiparese	115	58,1

**Tabelle 4**

**Medikamente präoperativ**

<b>Medikamente präoperativ</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Keine	8	4,0
Antikoagulantien / Thrombozytenaggregationshemmer	53	26,5
Statine / Antihypertensiva	21	10,5
Antidiabetika	3	1,5
Antikoagulantien / Thrombozytenaggregationshemmer / Statine / Antihypertensiva	71	35,5
Antikoagulantien / Thrombozytenaggregationshemmer / Statine / Antihypertensiva / Antidiabetika	42	21,0
Antikoagulantien / Thrombozytenaggregationshemmer / Antidiabetika	2	1,0

**6.4. Komorbiditäten**

**6.4.1. Arterielle Hypertonie & Koronare Herzkrankheit**

Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen bestimmen in den Industrienationen, in hohem Maße die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung und sind die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter. Die arterielle Hypertonie ist ein Hauptrisikofaktor dafür. Hypertonie Folgen wie die progrediente Atherosklerose, die einen Schlaganfall, eine koronare Herzkrankheit und eine Niereninsuffizienz bedingen können haben eine größer werdende sozialmedizinische Bedeutung [48]. In Europa und Nordamerika wird die Zahl der Patienten mit einer pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) auf 27 Millionen geschätzt[83].

Systolischer und diastolischer Blutdruck stehen in enger Verbindung mit dem Risiko einen Schlaganfall und eine koronare Herzkrankheit zu erleiden, dies belegen die Auswertungen von Beobachtungsdaten aus dem letzten Jahrhundert [49],[47].

Das relative Risiko einen Schlaganfall, bei erhöhtem systolischem Blutdruck zu bekommen ist höher als das Risiko eine Koronare Herzkrankheit zu erleiden. Das zeigt die enge Verbindung zwischen systolischem Blutdruck und Schlaganfall. Die

Mortalität, die durch die Koronare Herzkrankheit bedingt ist, ist jedoch die häufigere Konsequenz der arteriellen Hypertonie, wobei die relative Inzidenz des Schlaganfalls mit zunehmendem Alter steigt [44].

Die in der Analyse ermittelte Diagnose der KHK basiert auf das Vorhandensein von Herzrhythymien, Vorhofflimmern, Angina pectoris sowie stattgehabte Myokardinfarkte. Die Diagnose der arteriellen Hypertonie basiert in der Studie auf der Definition der WHO, die einen systolischen Blutdruck von  $\geq 140$  mm Hg, beziehungsweise einen diastolischen von  $\geq 90$  mm Hg, für das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie voraussetzt [50].

#### **6.4.2. Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus hat großen Einfluss auf zerebrovaskuläre Erkrankungen. Die Hauptfaktoren, die das Risiko eines Schlaganfalls bei Diabetikern erhöhen, sind das Alter und frühere Insulte [32].

Patienten die an Diabetes mellitus leiden zeigen eine 2,5mal höhere Prävalenz bezüglich Erkrankungen der Arteria carotis als Patienten, die nicht von der Erkrankung betroffen sind. Zudem sind Diabetes Patienten mit einer Stenose der A. carotis jünger [42].

Khoury et al. berichten, dass das Verhältnis der Risikofaktoren für Hirninfarkte bei den hyperglykämischen Patienten höher war, im Vergleich zu Patienten die nicht an Diabetes erkrankt waren. In 4 Jahresperioden (1993/1994, 1999, 2005) der Studie, war die Inzidenz für einen Schlaganfall, bei Diabetes mellitus signifikant, um das 3 bis 4 – fache erhöht. Weiterhin wurde in der Studie festgestellt, dass das Risiko bei Diabetes Patienten, für Hirninfarkte in allen Altersgruppen besteht, jedoch soll das Risiko insbesondere bei jüngeren Patienten < 65 Jahre erhöht sein, mit einem 5-fach erhöhtem Risiko. Im Gegensatz dazu war das Risiko bei älteren Patienten vermindert [43].

Die in der vorliegenden Studie ermittelte Diagnose des Diabetes mellitus stützt sich zum einen auf die regelmäßige Verordnung von Insulin oder auf die regelmäßige Einnahme von oralen Antidiabetika.

Die Diagnostischen Empfehlungen basieren auf Vorschlägen der WHO, ADA und der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) [42].

### **6.4.3. Hyperlipoproteinämie/Hypercholesterinämie**

Im Rahmen der Diagnostik erfolgt die Bestimmung der Lipidwerte nüchtern, bei 12 stündiger Nahrungskarenz. Wahlweise kann die Bestimmung nach 2 – 6 Wochen wiederholt werden. Nicht pathologische Untersuchungswerte liegen vor, wenn das Gesamtcholesterin  $< 200$  mg/dl (5,16 mmol/l), HDL-Cholesterin  $\geq 150$  mg/dl (1,70 mmol/l), Triglyzeride  $< 150$  mg/dl (1,70 mmol/l) ist und die Familienanamnese für KHK negativ ist [21].

Als Risikofaktor für einen Schlaganfall wurde die Hyperlipoproteinämie erfasst, die sich auf die präoperative Labordiagnostik stützt, oder im Vorfeld bereits beim Hausarzt diagnostiziert wurde.

### **6.4.4. Nikotin- & Alkoholkonsum**

Der Konsum von 20 Zigaretten pro Tag hat zur Folge, dass ein 50 jähriger Mann, das kardiovaskuläre Risikoprofil eines 60 jährigen mit sich bringt. Weiterhin steigt das Risiko für einen vorzeitigen Tod durch Nikotinkonsum um das 2,8-fache, bei 20 Zigaretten am Tag um das 4,2-fache [87].

Laut eines systematischen Review und Metaanalyse aus dem Jahre 2013 liegt das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden bei 62% bei den weiblichen und bei 53% bei den männlichen Nikotinkonsumenten, im Vergleich zu Nichtrauchern. Das Risiko für die Entwicklung eines hämorrhagischen Schlaganfalls liegt bei 63% und 22%. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Risiko für einen Schlaganfall unter den weiblichen Rauchern mindestens genauso groß sei wie auch für die männlichen Raucher, wenn man dieses Risiko mit dem Risiko der Nichtraucher in Vergleich setzt [61].

Die Diagnose Nikotinabusus, stützt sich in der Studie auf Konsumenten, die aktiv rauchen und auf Patienten die in der Vergangenheit Nikotin konsumiert haben.

Zudem wird von den Patienten ein regelmäßiger Alkoholkonsum erfragt.

#### **6.4.5. Niereninsuffizienz**

Im Rahmen der Studie wurde innerhalb des Patientenkollektives differenziert, ob eine Niereninsuffizienz vorliegt oder es sich um Dialysepflichtige Patienten handelt.

#### **6.5. Prä- und postoperative Diagnostik**

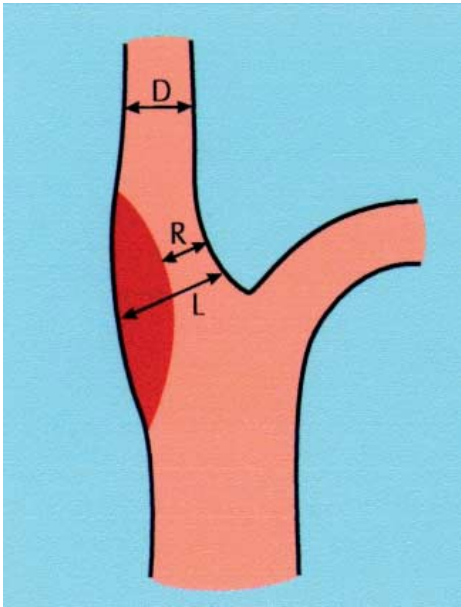
Akute neurologische Defizite die aus einer zerebralen Ischämie resultieren, bedürfen einer sofortigen diagnostischen Klärung. Dies betrifft Patienten mit rezidivierenden neurologischen Ereignissen, mit gering ausgeprägten Defiziten und mit manifesten neurologischen Symptomen. Dabei bieten die extra- und transkranielle Doppler- und Duplexsonographie eine schnelle, nicht-invasive Methode, die wenig aufwendig und mit geringen Kosten verbunden ist [20]. Diese Verfahren ermöglichen die Ermittlung des Stenosegrades und die Diagnostik der Plaquemorphologie [87].

Zur Graduierung von Stenosen existiert zum einen der lokale Stenosegrad nach dem European Carotid Surgery Trial (ECST) und der distale Stenosegrad gemäß der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Dabei empfiehlt die interdisziplinäre S3-Leitlinienkonferenz „Karotisstenose“ die Verwendung des distalen Stenosegrades nach NASCET [3].

Bei unklaren duplexsonographischen Befunden kann die Genauigkeit der Diagnostik mit ergänzenden Verfahren der CT-Angiographie oder der MR-Angiographie erhöht werden. Mit den angiographischen Methoden wird die Lokalisation des Gefäßverschlusses ermöglicht [87].

Um differenzialdiagnostisch andere Ursachen, wie Tumore oder intrakranielle Blutungen, für eine neurologische Symptomatik auszuschließen eignet sich ein kraniales CT oder MRT [87]. Mit Hilfe der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie können Defekte der Blut-Hirn-Schranke dargestellt werden. Dies geschieht durch Diffusion von geeigneten Kontrastmitteln aus den Kapillaren in das Interstitium. Eine intakte Bluthirnschranke würde das Kontrastmittel

nicht passieren lassen. Mit der MRT lässt sich zudem der Infarktzeitpunkt exakter eingrenzen, was von Bedeutung sein kann wenn sich der Infarkt im Schlaf ereignet hat, beim Vorliegen einer globalen Aphasie oder Bewusstlosigkeit [87].



**Abb. 3:[3]**  
Verschiedene Stenosegrad-Definitionen: Der lokale Stenosegrad (nach ECST) bezieht sich auf das ursprüngliche Lumen, der distale Stenosegrad (nach NASCET) auf das distale Lumen. **D**: distaler Gefäßdurchmesser, **L**: lokaler Gefäßdurchmesser, **R**: residualer Gefäßdurchmesser

## 6.6. Operationstechniken

Die invasive Desobliteration der A. carotis ist der am weltweit häufigste durchgeführte gefäßchirurgische Eingriff und gilt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin als der am besten untersuchte chirurgische Eingriff, belegt durch zehntausend, internationale, prospektiv randomisierte Studien[87].

Nachdem intraoperativen Ausklemmen der Karotisgabel, stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung um die ACI zu desobliterieren und zu rekonstruieren: die Eversionsendarteriektomie oder die Thrombendarteriektomie [87]. Die Wahl richtet sich dabei nach dem intraoperativen Befund und der Präferenz des Operateurs.

Die Verteilung der Patienten auf die beiden operativen Möglichkeiten, wird unter Punkt 7.1. wiedergegeben.

Bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität als auch dem Auftreten von Rezidivstenosen ergeben sich bei beiden Operationstechniken keine Unterschiede [13],[19].

### **6.7. Zeitfenster: Ereignis bis OP**

In der vorliegenden Analyse wurden unterschiedliche Zeitfenster festgesetzt um eine gleichmäßige Verteilung zu erhalten und um herauszufinden in welchem Zeitraum vermehrt Komplikationen auftraten. Die Zeitfenster beinhalten den Zeitpunkt an dem sich ein neurologisches Defizit, im Sinne einer transitorisch ischämischen Attacke oder eines Apoplex ereignet hat, bis zum Tag der Operation. Folgende Zeitfenster wurden angelegt:



## **6.8. Endpunkte**

In Hinblick auf die Zeitfenster, soll die Häufigkeit und das Auftreten der Komplikationen in der Analyse untersucht werden, die im Folgenden erläutert werden.

### **6.8.1 Stroke**

Der Hirninfarkt stellt eine Komplikation dar die bereits intraoperativ und in der postoperativen Phase eintreten kann. Ursächlich werden hierfür werden Embolien aus atheromatösen Plaques gesehen, die sich in den hirnnahen Gefäßen absetzen und ischämische Vorgänge auslösen [29].

Der Endpunkt Stroke umfasst in der Studie Patienten, die intraoperativ und oder in der postoperativen Phase bis hin zum letzten Follow up einen erneuten Insult erlitten.

Die Ermittlung der Diagnose Stroke erfolgte mit Hilfe fachneurologischer Untersuchungen nach stattgehabter Symptomatik und anhand von CT – und oder MRT-Aufnahmen, mit denen hypodense Areale des Hirngewebes, Wasseransammlungen und Störungen der Bluthirnschranke nachgewiesen werden konnten.

### **6.8.2 Myokardinfarkt**

Ein perioperativer Myokardinfarkt ist eine Komplikation nach Karotis-Operationen. Intraoperativ kann das Öffnen der Gefäßklemme zu einem Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg führen. Ursächlich hierfür wird eine Störung der Karotissinusfunktion durch den chirurgischen Eingriff gesehen. Postoperativ sind insbesondere Hypertoniker gefährdet, durch den Blutdruckanstieg einen Myokardinfarkt zu erfahren, bedingt durch ein gestörtes Sauerstoffgleichgewicht des Herzmuskels. Auch kann eine zu tiefe Narkose aufgrund der Hypotonie eine koronare Ischämie initiieren. Es ist daher erforderlich, die Herzfunktion postoperativ kontinuierlich zu überwachen [45].

Eine Studie die den Anstieg des Herzmarkers Troponin I, nach CEA, an 40 Patienten untersuchte, dokumentierte bei 42,5% der Patienten einen Anstieg von Troponin I in den ersten 3 postoperativen Tagen. 2 Patienten (5%) entwickelten am ersten



postoperativen Tag eine Angina pectoris, bei beiden wurde ein Anstieg des Herzenzyms festgestellt [26] .

In der Analyse soll nun untersucht werden, wie häufig und in welchen Zeiträumen das akute Koronarsyndrom postoperativ vermehrt auftrat.

### **6.8.3 Revisionspflichtige Nachblutungen**

Wundhämatome und revisionspflichtige Nachblutungen werden sowohl zu den chirurgischen Komplikationen, als auch bei geringem Umfang zum postoperativen Routineverlauf gerechnet. Ausgeprägte Hämatome führen zu einer Kompression der Atemwege und der Gefäß-Nerven-Strukturen am Hals, sodass für den Patienten Lebensgefahr entstehen kann. Dies erfordert eine sofortige Intervention. Weiterhin sind Schluckbeschwerden und Heiserkeit, durch Beeinträchtigung des Stimmbandes eine typische Folge, da ein raumforderndes Hämatom die Hirnnervenfunktion von N. hypoglossus, N. vagus, N. laryngeus recurrens beeinträchtigen kann. Diese Komplikationen können auch durch lokale Manipulation während des chirurgischen Eingriffs verursacht werden und sind den peripher neurologischen Komplikationen zu ordnen [45],[29].

Die Komplikation der revisionspflichtigen Nachblutung traf bei Patienten zu, die unmittelbar postoperativ Schluckbeschwerden, Heiserkeit und- oder Atemnot beklagten, sodass eine operative Revision erforderlich war.

### **6.8.4 Tod**

Das postoperative Risiko der Mortalität steigt mit dem Alter und mit Anzahl und Schwere der Komorbiditäten [7]. Ursachen dafür können erneute Hirninfarkte, myokardiale Ereignisse oder andere zu Tode führende Komorbiditäten sein.

Der Tod als Parameter wurde festgehalten, wenn Patienten im postoperativen Zeitraum bis zum letzten dokumentierten Follow-up verstorben waren. Die Todesursache wurde evaluiert und in Bezug zum Eingriff gesetzt oder unabhängig davon gewertet.

## 6.9. Statistische Auswertung

Die der Studie zu Grunde liegende statistische Analyse wurde mit Unterstützung von Frau Dr. N. Osada vom Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik durchgeführt, unter Verwendung der Software SPSS 18.0 (IBM Cooperation, Somers, NY, USA).

Bei der statistischen Analyse handelt es sich um eine Intention-to-treat Analyse, in der ausschließlich Patienten mit symptomatischer Karotisstenose einbezogen wurden, die sich einer Karotisendarteriektomie unterzogen.

Statistische Signifikanz lag vor bei  $p \leq 0,05$ . Prozentuale Angaben beziehen sich auf das gesamte Patientenkollektiv. Die deskriptive Statistik wurde in Häufigkeiten, Mittelwerten und  $\pm$  Standardabweichungen, sowie im Median und der Spannweite (range) wiedergegeben und mit Hilfe des Mann Whitney – U Test analysiert.

Proportionen konnten mit dem Chi-Quadrat Test und dem Fisher Exakt Test verglichen werden.

Die Komplikationsfreiheiten werden in Bezug gesetzt zum Zeitintervall. Dazu wurde die Kaplan Meier Methode angewandt und zur graphischen Darstellung genutzt.

Das Time-to-event Modell wurde adjustiert auf die Endpunkte Myokardinfarkt, Stroke und Tod. Ein Vergleich der verschiedenen Zeitfenster wurde im Log-Rank-Test angefertigt.

Eine multivariate, logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Einflussfaktoren in ihrer Signifikanz zu evaluieren.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Demographie

Die vorliegende Studie umfasst eine retrospektive Datenanalyse mit einem Ausgangskollektiv von 198 Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose, die sich einer EEA oder TEA unterzogen.

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt lag bei 10,6 Tagen SD  $\pm$  6,8.

Nach der Aufnahme erhielten 12 Patienten (6%) eine Lyse.

Die Zeit vom letzten neurologischen Ereignis bis zur Operation reichte von 1 Tag bis zu 9 Jahren (Range) und lag im Median bei  $8 \pm 390,1$  Tagen.

Die Einteilung der Gruppen in die unterschiedlichen Zeitfenster, wird in *Tabelle 5* und in Kapitel 7.4. dargestellt.

82 Patienten (41%) wurden mittels TEA versorgt, 116 Personen (58%) erhielten eine EEA. Die Eingriffe wurden in 51% (n=102) der Fälle an der rechten ACI durchgeführt und in 48% (n=96) der Patienten war die linke ACI betroffen. Perioperativ erhielten alle 198 Patienten (100%) eine systemische Gabe von Heparin. Die Operationen wurden unter der Gabe von ASS 100 durchgeführt. In einem Fall (0,5%) erfolgte zusätzlich eine Antiaggregation mit Plavix, aufgrund einer stentoptimierten A. vertebralis Angioplastie bei symptomatischer Arteria vertebralis - Stenose, die einige Tage vor der CEA durchgeführt wurde. Bei einem Patienten (0,5%) erfolgte eine alleinige Plättchenhemmung mit Plavix zur kardiologischen Prophylaxe.

Die allgemeine Klemmzeit ergab einen Mittelwert von  $4,9 \pm 1,4$  Minuten. Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei  $78,8 \pm 24,3$  Minuten.

Sämtliche Operationen (100%) wurden unter der Verwendung von Shunts durchgeführt.

**Tabelle 5****Intervalle Ereignis – Operation in den Gruppen I-V**

Gruppe	Zeitintervall Ereignis – OP (in d)	n	%
I	0 – 2	12	6
II	3 – 7	80	40
III	8 – 14	50	25
IV	15 – 28	16	8
V	≥ 29	42	21

**Tabelle 6****Prozedurassoziierte Daten**

Variablen	n	%
Lyse	12	6
Operationstechnik <i>EEA</i> <i>TEA</i>	<i>116</i> <i>82</i>	<i>58</i> <i>41</i>
Seite <i>Rechts</i> <i>Links</i>	<i>102</i> <i>96</i>	<i>51</i> <i>48</i>
Klemmzeit (in min.)	4,9 ± 1,4	
Operationsdauer (in min.)	78,8 ± 24,3	
Stationärer Aufenthalt (in d)	10,6 ± 6,8	

## 7.2. Morbidität und Mortalität

Die **perioperative** Morbidität und Mortalität des Patientenkollektivs (n=198) lag bei 9%. Perioperativ wurden bei 2 Patienten (1%) ausschließlich kardiale Ereignisse festgestellt. 1 Patient (0,5%) wies eine Kombination aus einem kardialen Ereignis, einer notwendigen Reanimation und einer Revision auf. Weitere 13 Nachblutungen (6,5%) erforderten eine Revisionsoperation. Zudem kam es perioperativ zu 2 (1%) reversiblen neurologischen Symptomatiken; zum einen zu einer Hypoglossusparesie mit Zungendeviation linksseitig und perioperativ aufgetretenen kleinen Infarkten in der Zentralregion, die sich in einer reversiblen Paresie der rechten Hand äußerten.

Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum lag bei  $54,9 \pm 1,2$  Monaten.

Während des Follow-up wurden **postoperativ** 4 myokardiale Ischämien (2,0%) und 19 reversible, zentral-neurologische Symptomatiken (9,5%) festgestellt. Restenosen konnten im Patientenkollektiv nicht verzeichnet werden.

Die wesentlichen Endpunkte wurden in der statistischen Analyse als Time-to-event Modell mittels Kaplan-Meier-Methode extrahiert und evaluiert: die revisionspflichtigen Nachblutungen, der Myokardinfarkt, der Stroke und der Tod werden unter Punkt 7.3.3. dargestellt.

Die allgemeine Komplikationsfreiheit im Follow-up konnte bei 60,7% nach einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von  $54,9 \pm 1,2$  Monaten festgestellt werden. Die 1-Jahres Komplikationsfreiheit lag bei 85,9%; nach 2, 3 und 4 Jahren bei 79,4%, 75,9% und 66,5%.

### 7.3. Endpunkte

Bei den primären und sekundären Endpunkten handelt es sich zum einen um die allgemeinen Komplikationen: Nachblutung mit Revision, Stroke, Myokardinfarkt und Tod und zum anderen um die Komplikation Myokardinfarkt & Stroke als kombinierter Endpunkt, die evaluiert und in Bezug zu den präoperativen Zeitfenstern gesetzt wurden. Innerhalb des durchschnittlichen Untersuchungszeitraumes von 54,9 Monaten sind insgesamt 50 allgemeine Komplikationen (25,3%) i. S. von Revision, Stroke, MI und Tod aufgetreten, der kombinierte Endpunkt Myokardinfarkt & Stroke 23mal (11,6%).

#### 7.3.1. Stroke

In der **perioperativen Phase** konnte bei einem Patienten (0,5%) kleinere Infarkte in der Zentralregion mit Hilfe einer MRT- Aufnahme nachgewiesen werden. Die Aufnahme zeigte frische kortikale Diffusionsstörungen. Weiterhin äußerte sich der Infarkt in einer distalen Schwäche des rechten Armes bei Parästhesie. Die Symptomatik war bereits am Nachmittag des Operationstages rückläufig.

**Im Rahmen des Follow-up** konnte 19mal (9,5%) ein Hirninfarkt festgestellt werden. Diese wurden mit Hilfe fachneurologischer Untersuchungen nach dem Auftreten einer Symptomatik und anhand von CT – und oder MRT- Aufnahmen diagnostiziert. Davon waren 15 (7,5%) bis zum letzten Follow-up vollständig reversibel. 2 (1%) Insulte hinterließen eine residuelle Hemiparese, die auch bis zum letzten Follow-up nicht rückläufig war. 2 Patienten (1%) verstarben im postoperativen Zeitraum an einer zerebralen Ischämie beziehungsweise zerebralen Krampfanfällen.

#### 7.3.2. Myokardinfarkt

**Perioperativ** kam es zu 2 (1%) ausschließlich kardialen Ereignissen; dabei kam es in einem Fall (0,5%) nach der Klemmung zu einer kurzzeitigen Asystolie und ein anderer Patient (0,5%) erfuhr eine hypertensive Entgleisung. Ein weiterer Patient (0,5 %) erfuhr eine Kombination aus mehreren Ereignissen; bei diesem kam es perioperativ *erstens*, zu einer zweimaligen Asystolie aufgrund dessen *zweitens*, eine kardiale Reanimation

erforderlich war und *drittens*, war eine Revision wegen einer lokalen Blutung notwendig.

Ein Myokardinfarkt ereignete sich jedoch in keinem der Fälle (0%).

**Bis zum letzten Follow-up** nach durchschnittlich 54,9 Monaten, ereigneten sich 4 (2%) myokardiale Ischämien, wobei eine (0,5%) als instabile Angina pectoris erachtet wurde, mit grenzwertigem Anstieg des Herzenzyms Troponin I.

### **7.3.3. Kombinierte Endpunkte Myokardinfarkt & Stroke**

**Perioperativ:** Wie unter Punkt 7.3.1. bereits erwähnt ereigneten sich in einem Fall (0,5%) perioperativ kleine Infarkte in der Zentralregion, die sich in einer distalen Schwäche der rechten Hand, bei Parästhesie äußerten.

Der Myokardinfarkt ist in der perioperativen Phase nicht zu verzeichnen. Dabei ist auf die 2 (1%) ausschließlich kardialen Ereignisse und dem Kombinationsfall der neben den kardialen, auch weitere Ereignisse erfuhr zu verweisen, die in Punkt 7.3.2. beschrieben wurden.

**Im Follow-up** sind die kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt und Stroke in der Endpunktanalyse 23mal festgestellt worden (11,6%). Hier liegt die Rate der Komplikationsfreiheit nach 1 Jahr bei 92,8% nach 2 und 3 Jahren bei 87,9%, nach 4 Jahren bei 84,2%.

### **7.3.4. Revisionspflichtige Nachblutungen**

**Perioperativ:** Insgesamt 13 (6,5%) Revisionsoperationen waren erforderlich, davon 9 (4,5%) aufgrund von diffusen Nachblutungen. In einem Fall (0,5%) führte die Expansion des Hämatoms zu Dyspnoe. Weiterhin erforderte die Entwicklung eines subkutanen Abszesses eine Revision (0,5%).

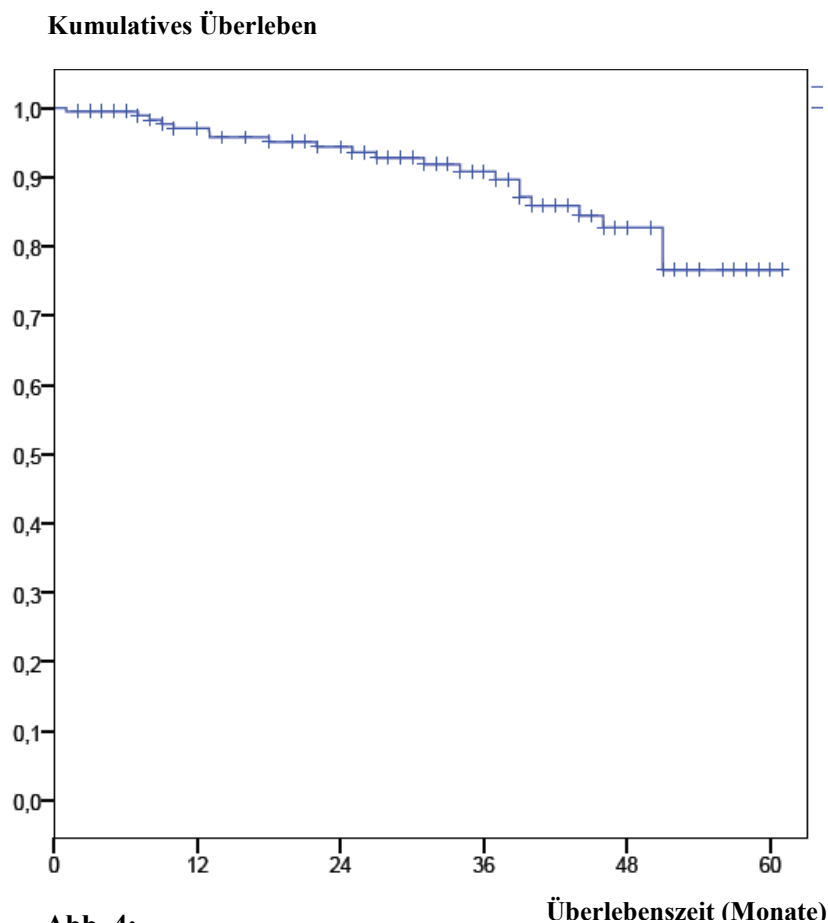
### 7.3.5. Tod

**Perioperativ:** In der perioperativen Phase sind keine Todesfälle (0%) aufgetreten.

**Follow-up:** Einundzwanzig Patienten (10,6%) sind innerhalb des postoperativen durchschnittlichen Untersuchungszeitraumes von 54,9 Monaten verstorben.

Nach einem durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitraum von 54,9 Monaten (SD  $\pm$  1,2) lag die Überlebensrate bei 76,6%; nach 1, 2, 3 und 4 Jahren bei 97,1%, 94,4%, 90,8% und 82,7%. *Siehe Abbildung 4.*

Zwei Patienten (1%) sind infolge einer erneuten zerebralen Ischämie verstorben. Ein Patient (0,5%) verstarb aufgrund diffuser Metastasen ausgehend von einem Prostatakarzinom und weitere 18 Patienten (9,1%) starben eines natürlichen Todes.



**Abb. 4:**  
*Überlebenskurve nach Kaplan-Meier*



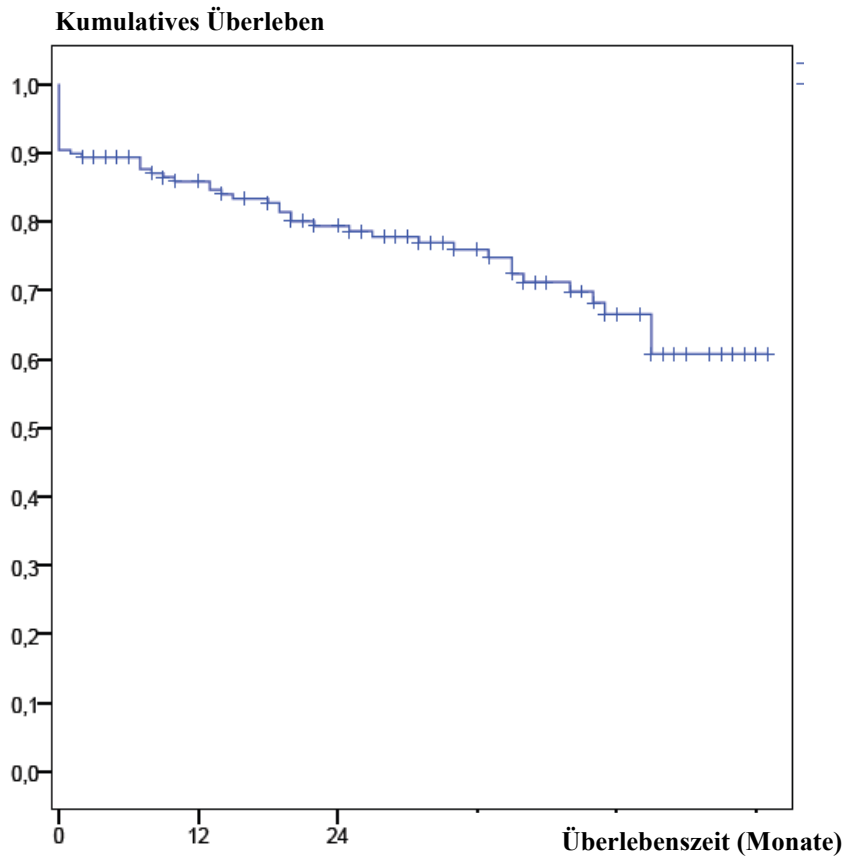
**Tabelle 7***Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier (Abb. 4)*

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit	Anzahl der verbleibenden Fälle
0	99,5 %	197
12	97,1 %	153
24	94,4 %	128
36	90,8 %	83
48	82,7 %	43
60	76,6 %	3

**Tabelle 8***Komplikationen perioperativ & postoperativ*

Variablen	n	%
<i>Perioperativ</i>		
Kardiale Ereignisse	3*	1,5
Lokal Neurologische	2	1
Revision	13	6,5
<i>Postoperativ</i>		
Apoplex	19	9,5
Myokardinfarkt	4	2
Tod	21	10,5

\*inklusive Kombinationsfall aus Revision, Asystolie, Reanimation



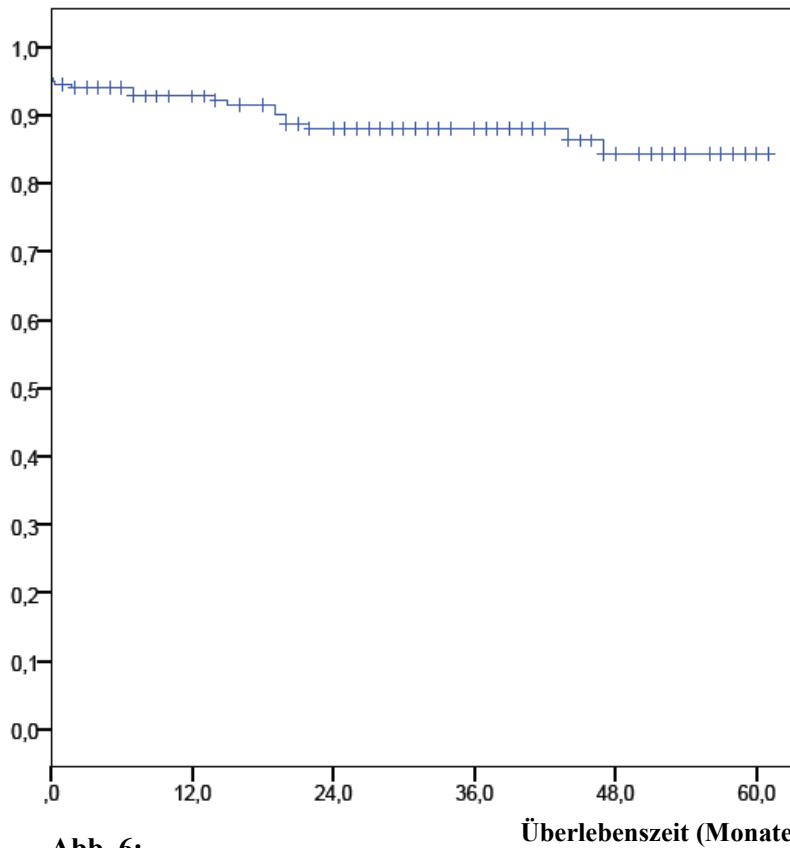
**Abb. 5:**  
*Komplikationsfreiheit bezogen auf die allgemeinen  
 Komplikationen: Revision/Myokardinfarkt/Stroke/Tod  
 nach Kaplan-Meier*

**Tabelle 9**

*Allgemeine Komplikationsfreiheit nach Kaplan - Meier (Abb. 5)*

Monate	Komplikationsfreiheit	Anzahl der verbleibenden Fälle
0	90,4%	197
12	85,9%	141
24	79,4%	115
36	75,9%	73
48	66,5%	36
60	60,7%	3

### Kumulatives Überleben



**Abb. 6:**  
*Komplikationsfreiheit der kombinierten Endpunkte  
 Myokardinfarkt & Stroke nach Kaplan-Meier*

**Tabelle 10**

*Komplikationsfreiheit der Endpunkte MI & Stroke nach Kaplan Meier*

Monate	Komplikationsfreiheit (MI & Stroke)	Anzahl der verbliebenen Fälle
0	97%	197
12	92,8%	147
24	87,9%	117
36	87,9%	76
48	84,2%	38
60	84,2%	3

#### 7.4. Präoperative Zeitfenster

Fragestellung der vorliegenden Studie ist der Einfluss des präoperativen Zeitfensters vom letzten neurologischen Ereignis bis zum Zeitpunkt der Operation, auf die Komplikationsrate peri- und postoperativ.

Wie in *Tabelle 14* dargestellt wurden innerhalb des Zeitfensters 0-2 Tage, 24 Patienten (8%) operiert, 67 Patienten (14%) innerhalb von 3-7 Tagen, Gruppe III umfasste 50 Patienten (14%) wurden in einem Zeitfenster von 8-14 Tagen operiert, bei 15 Patienten (5%) erfolgte die Intervention innerhalb von 15-28 Tagen und 42 Patienten (9%) wurden nach  $\geq 29$  Tagen operiert.

**Perioperativ** wurden in den Gruppen III 1 (0,5%) und IV 2 (1%) kardiale Ereignisse festgestellt. Bei dem Patienten in Gruppe III war außerdem eine Reanimation und eine Revisionsoperation notwendig. Reversibel neurologische Ereignisse konnten in den Gruppen II (0,5%) und III (0,5%) jeweils 1mal nachgewiesen werden. Nachblutungen die eine Revisionsoperation erforderten ereigneten sich in Gruppe I, II, III: 3mal (1,5%), 6mal (3%) und 2mal (1%), jeweils 1mal in Gruppe IV (0,5%) und V (0,5%). *Siehe Tabelle 11*. Innerhalb der Gruppen ereigneten sich keine Todesfälle.

Zwischen den Zeitfenstern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,213$ ) in der perioperativen Komplikationsrate. Die niedrigste perioperative Komplikationsrate trat bei  $\geq 29$  Tagen mit 2,4% und die zweitniedrigste bei 8-14 Tagen mit 8%. Die höchste perioperative Komplikationsrate ergab sich in dem Zeitraum 15-28 Tagen mit 20%, in dem Zeitfenster 0-2 Tage lag der Anteil an perioperativen Komplikationen bei 12,5% und 10,4% in dem Zeitraum 3-7 Tage. *Siehe Tabelle 12*. Anhand der Signifikanzwerte in *Tabelle 13* kann man erkennen, dass die Anzahl der perioperativen Komplikationen in Gruppe I bei 0-2 Tagen mit 12,5% (3 von 24) fast signifikant höher war ( $p=0,052$ ) als in Gruppe V bei  $\geq 29$  Tagen mit 2,4% (1 von 42)

**Postoperativ** wurden die allgemeinen Komplikationen Revision, MI, Stroke und Tod innerhalb der Gruppe I 8mal (33,3%), in Gruppe II 14mal (20,9%), in Gruppe III 14mal (28%), in Gruppe IV 5mal (33,3%) und 9mal (21,4%) in Gruppe V nachgewiesen werden. *Siehe Tabelle 14*. Die Rate der Komplikationsfreiheit lag in Gruppe I jeweils nach 1, 2, 3 und 4 Jahren bei 73,9%, 68,6% und in den nachfolgenden Jahren bei 61,0%, in Gruppe II bei 89,6%, 85,8%, 83,6% und 72,1%, in Gruppe III bei 79,3%, 74,3%, 70,1% und 64,3%, in der Gruppe IV bei 84,6%, 75,2%, 75,2% und 64,5% und in

Gruppe V bei 94,8%, 82,3%, 78,7% und 68,5%. Der Vergleich der verschiedenen Zeitfenster untereinander, bezüglich der allgemeinen Komplikationen ergab keine Signifikanzen ( $p \geq 0,05$ ), siehe auch *Tabelle 15*. Vermehrte Komplikationen finden sich, jedoch ohne statistische Signifikanz, in Gruppe I (33,3%) und in Gruppe IV (33,3%), im Vergleich zu den Gruppen II, III und V die mit 20,9%, 28% und 21,4% niedrigere Komplikationsraten zeigen und damit günstiger erscheinen, wie auch in der Kaplan-Meier Kurve erkennbar, *Abbildung 7*.

Die kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt und Stroke konnten in den Gruppen I, II, III, IV und V jeweils 4 (16,7%), 5 (7,5%), 7 (14%), 2 (13,3%) und 5mal (11,9%) nachgewiesen werden. Die Rate der Komplikationsfreiheit lag hier jeweils nach 1, 2, 3 und 4 Jahren in Gruppe I bei 83,3% in allen 4 Jahren, in Gruppe II bei 97,0%, 95,1%, 95,1% und 85,3%, in Gruppe III bei 90,0%, 84,6%, 84,6% und 84,6%, in der Gruppe IV bei 92,3 % im ersten Jahr und in den nachfolgenden Jahren bei 82,1% und in Gruppe IV im ersten Jahr bei 94,8% und in den nachfolgenden Jahren bei 85,0%.

Der Vergleich innerhalb Zeitfenster untereinander ergab bezüglich der kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt und Stroke keine signifikanten Unterschiede ( $p \geq 0,05$ ), siehe auch *Tabelle 16*. Es findet sich ein vermehrtes Auftreten von Myokardinfarkt und Stroke in Gruppe I (16,7%) und in Gruppe III (14%), im Vergleich zu den Gruppen II, IV und V, die mit 7,5%, 13,3% und 11,9% niedrigere Komplikationsraten zeigen und damit ein günstigeres Zeitfenster für eine Intervention von der letzten neurologischen Symptomatik bis zur Operation bieten. Dies zeigt auch die Kaplan-Meier Kurve in *Abbildung 8*.

**Tabelle 11*****Komplikationen perioperativ in den Gruppen I-V***

<b>Komplikationen</b>	<b>Gruppen</b>									
	<b>I</b>		<b>II</b>		<b>III</b>		<b>IV</b>		<b>V</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kardiale (*inkl. Reanimation)</b>					<b>1*</b>	<b>0,5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>		
<b>Nachblutungen</b>	<b>3</b>	<b>1,5</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>
<b>reversibel- neurologische</b>			<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>				

**Tabelle 12**

*Anteil der perioperativen Komplikationen in den Gruppen I-V im Vergleich, bezogen auf die Zeitintervalle*

Gruppe	Zeitraum (in d)	Komplikationsfreiheit		Perioperatives Ereignis		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
I	0-2	21	87,5	3	12,5	24	100
II	3-7	60	89,6	7	10,4	67	100
III	8-14	46	92	4	8	50	100
IV	15-28	12	80	3	20	15	100
V	≥29	41	97,6	1	2,4	42	100
Gesamt		180	90,9	18	9,1	198	100

**Tabelle 13**

*Perioperative Komplikationen: Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I - V bezüglich ihrer Signifikanzen für die allgemeinen Komplikationen: Revision/MI/Stroke/Tod*

Gruppen	P-Wert I	P-Wert II	P-Wert III	P-Wert IV	P-Wert V
I		0,720	0,675	0,658	0,133
II	0,720		0,756	0,380	0,149
III	0,675	0,756		0,338	0,371
IV	0,658	0,380	0,338		0,052
V	0,133	0,149	0,371	<b>0,052</b>	

P-Wert = Signifikanzwert

**Tabelle 14**

*Anteil der postoperativen Komplikationen in den Gruppen I-V im Vergleich, bezogen auf die Zeitintervalle*

Gruppen	I 0-2 Tage		II 3-7 Tage		III 8-14 Tage		IV 15-28 Tage		V ≥ 29 Tage	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Operationen</b>	24	8	67	14	50	14	15	5	42	9
<b>Kallg</b>	8	33,3	14	20,9	14	28	5	33,3	9	21,4
<b>MI/ Stroke</b>	4	16,7	5	7,5	7	14	2	13,3	5	11,9

Kallg = allgemeine Komplikationen =Revision/Myokardinfarkt/Stroke/Tod  
MI = Myokardinfarkt



**Tabelle 15**

*Postoperative Komplikationen: Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I - V bezüglich ihrer Signifikanzen für die allgemeinen Komplikationen: Revision/MI/Stroke/Tod*

<b>Gruppen</b>	<i>P-Wert</i> <b>I</b>	<i>P-Wert</i> <b>II</b>	<i>P-Wert</i> <b>III</b>	<i>P-Wert</i> <b>IV</b>	<i>P-Wert</i> <b>V</b>
<b>I</b>		0,13	0,56	0,71	0,14
<b>II</b>	0,13		0,32	0,35	0,90
<b>III</b>	0,56	0,32		0,82	0,40
<b>IV</b>	0,71	0,35	0,82		0,44
<b>V</b>	0,14	0,90	0,40	0,44	

P-Wert = Signifikanzwert

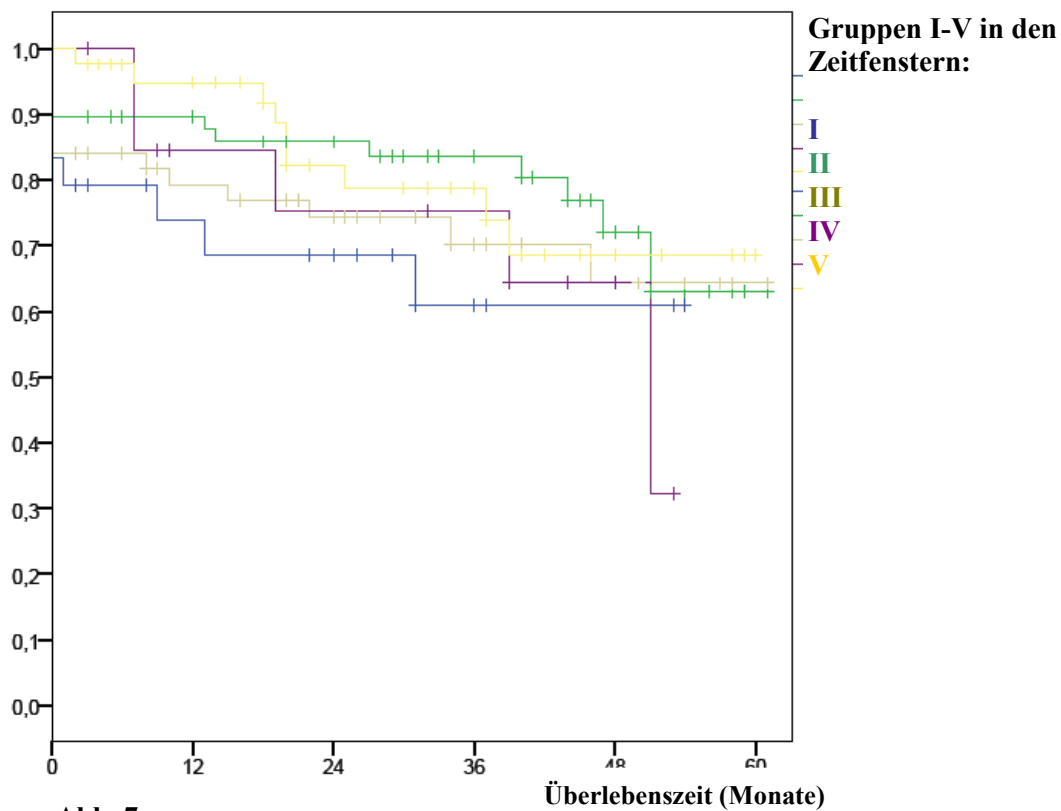
**Tabelle 16**

*Vergleich der Zeitfenster in den Gruppen I-V bezüglich ihrer Signifikanzen für die kombinierten Endpunkte: MI & Stroke (postoperativ)*

<b>Gruppen</b>	<i>P-Wert</i> <b>I</b>	<i>P-Wert</i> <b>II</b>	<i>P-Wert</i> <b>III</b>	<i>P-Wert</i> <b>IV</b>	<i>P-Wert</i> <b>V</b>
<b>I</b>		0,13	0,73	0,72	0,49
<b>II</b>	0,13		0,24	0,43	0,38
<b>III</b>	0,73	0,24		0,97	0,73
<b>IV</b>	0,72	0,43	0,97		0,81
<b>V</b>	0,49	0,38	0,73	0,81	

P-Wert = Signifikanzwert

### Kumulatives Überleben

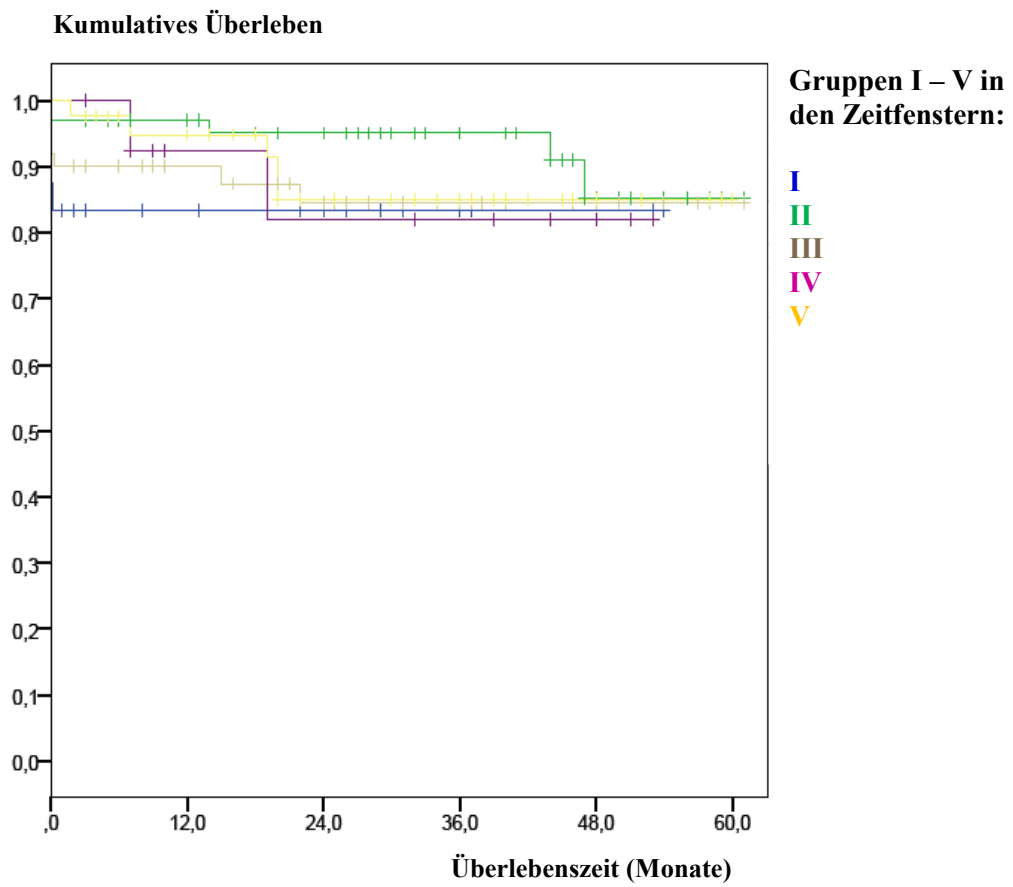


**Abb. 7:**  
*Graphische Darstellung der allgemeinen Komplikationen anhand der Gruppenzugehörigkeit nach Kaplan-Meier*

**Tabelle 17**

*Allgemeine Komplikationsfreiheit innerhalb der einzelnen Zeitintervalle nach Kaplan-Meier Schätzung (postoperativ)*

Gruppe	Monate	Komplikationsfreiheit	Anzahl der verbliebenen Fälle
<b>0-2 Tage</b>	0	83,3%	23
	12	73,9%	14
	24	68,6%	11
	36	61%	6
	48	61%	3
	60		0
<b>3-7 Tage</b>	0	89,6%	66
	12	89,6%	51
	24	85,8%	40
	36	83,6%	26
	48	72,1%	12
	60	63%	1
<b>8-14 Tage</b>	0	84%	49
	12	79,3%	33
	24	74,3%	28
	36	70,1%	14
	48	64,3%	11
	60	64,3%	1
<b>15-28 Tage</b>	0	84,6%	14
	12	84,6%	10
	24	75,2%	8
	36	75,2%	7
	48	64,5%	2
	60		0
<b>≥ 29 Tage</b>	0	97,6%	41
	12	94,8%	33
	24	82,3%	23
	36	78,7%	17
	48	68,5 %	6
	60	68,5 %	1



**Abbildung 8:**  
*Graphische Darstellung der kombinierten Endpunkte  
 Myokardinfarkt & Stroke anhand der Gruppenzugehörigkeit nach  
 Kaplan-Meier*

**Tabelle 18**

**Komplikationsfreiheit der kombinierten Endpunkte MI & Stroke nach Kaplan-Meier  
Schätzung (postoperativ)**

Gruppe	Monate	Komplikationsfreiheit	Anzahl der verbliebenen Fälle
0-2 Tage	0	91,7%	23
	12	83,3%	15
	24	83,3%	12
	36	83,3%	5
	48	83,3%	4
	60		0
3-7 Tage	0	98,5%	66
	12	97%	54
	24	95,1%	43
	36	95,1%	26
	48	85,3%	12
	60	85,3%	1
8-14 Tage	0	94%	49
	12	90%	35
	24	84,6%	29
	36	84,6%	16
	48	84,6%	11
	60	84,6%	1
15-28 Tage	0	92,3%	14
	12	92,3%	10
	24	82,1%	8
	36	82,1%	7
	48	82,1%	2
	60		0
≥ 29 Tage	0	97,6%	41
	12	94,8%	33
	24	85%	23
	36	85%	17
	48	85%	6
	60	85%	1

## **8. Diskussion**

### **8.1. Kernaussagen und klinische Relevanz**

Die Korrelation der Symptomatik einer Karotisstenose, des Operationszeitpunktes und der Nachsorge-Komplikationen wurde in diesem Kollektiv von 198 Patienten untersucht.

Die Analyse konnte kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der verschiedenen präoperativen Zeitfenster nachweisen, so dass die Wahl des Operationszeitpunktes unabhängig vom neurologischen Outcome ist, siehe *Tabellen 13, 15 und 16*.

Insgesamt zeigt die durchgeführte Analyse verhältnismäßig geringe Komplikationsraten perioperativ und postoperativ.

Von der perioperativen Komplikationsrate aus betrachtet, zeigen die Zeitfenster 8-14 Tage (Gruppe III) und  $\geq 29$  Tage (Gruppe V) eine günstigere Tendenz in Bezug auf die Komplikationsfreiheit. Höher war die Komplikationsrate im Zeitraum 15-28 Tage (Gruppe IV) und 0-2 Tage (Gruppe I).

Auch postoperativ schienen die Zeitfenster 0–2 Tage (Gruppe I) und 15–28 Tage (Gruppe IV) tendenziell ungünstiger zu sein. Hier konnten vermehrte postoperative Komplikationen im Sinne eines Myokardinfarktes, einer erneuten zerebralen Ischämie, einer revisionspflichtigen Nachblutung oder einem Versterben beobachtet werden. Im Gegensatz dazu konnten in den Intervallen 3–7 Tage, 8–14 Tage und  $\geq 29$  Tage ebenfalls geringere Komplikationsraten nachgewiesen werden.

#### **8.1.1. Aktuelle Literatur zum optimalen Zeitfenster bei symptomatischen Stenosen der ACI**

Im Rahmen der CREST-Studie aus 2015 wurde untersucht, ob zeitliche Unterschiede zwischen den Symptomen einer Karotisstenose und dem Zeitpunkt der Intervention, im Sinne einer Karotisendarterektomie oder der Karotisstenose - Angioplastie in Zusammenhang stehen, mit dem Risiko perioperativ einen Schlaganfall- oder den Tod zu erleiden. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt:  $<15$ , 15-60 und  $>60$  Tage. Die Studie ergab hinsichtlich der Zusammenhänge symptomatisches Ereignis und Zeitpunkt der CEA, in den beiden letzteren Zeitperioden keine Signifikanzen. Auch für die Kohorte, die sich dem Karotisstenosing unterzog, konnten keine signifikanten

Ergebnisse verzeichnet werden. Die Autoren schlussfolgern somit, dass die Zeit, die zwischen Symptomatik und CEA vergeht, keine Auswirkungen auf die perioperative Sicherheit hat [54].

Eine weitere aktuelle Studie aus dem Jahre 2015 berichtet über die Untersuchung des neurologischen Status nach einer frühen und einer verzögerten CEA innerhalb von 30 Tagen hinsichtlich verschiedener Zeitfenster. Verglichen wurde hierzu der NIHSS Wert vor der Operation ( $< 5$ ) und nach der Operation. 322 Patienten mit entsprechender Symptomatik wurden in 2 Gruppen unterteilt. Bei der einen Patientengruppe (100 Personen) wurde die CEA frühzeitig innerhalb von 0-14 Tagen durchgeführt, bei der anderen Gruppe (222 Personen) erfolgte der Eingriff innerhalb von 15-30 Tagen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten konnten auch in dieser Studie nicht festgestellt werden. Jedoch konnte eine Verbesserung des neurologischen Status innerhalb von 30 Tagen nach der CEA vermehrt in der Patientengruppe beobachtet werden, die frühzeitig operiert wurden (19% vs. 10,8%,  $P= 0,036$ ), innerhalb von 48 Stunden und einem Wert von  $> 2$  auf der NIHSS Skala vor der Operation aufwiesen. Ein gewisses Risiko besteht bei Operationen innerhalb von 48 Stunden, jedoch kann eine schnellere Revaskularisierung wieder hergestellt und wichtiges Hirngewebe vor dem Untergang gerettet werden. Anhand dieser Ergebnisse stellten die Autoren fest, dass eine Verkürzung der Zeit zwischen Symptomatik und CEA, bei ausgewählten Patienten (NIHSS  $< 5$ ), mit einer Verbesserung des neurologischen Status in Zusammenhang steht [17].

Aus der S3- Leitlinie „Extracraniale Karotisstenose“ der beteiligten Fachgesellschaften geht hervor, dass die CEA beim Vorliegen einer symptomatischen Stenose (70% - 99% NASCET) empfohlen wird [69]. Bezüglich des optimalen Zeitfensters gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Wenn der Eingriff nach dem letzten neurologischen Ereignis hinausgezögert wird besteht die Gefahr, dass es erneut zu einem Schlaganfall, möglicherweise mit schwerwiegenden Folgen kommt [30],[31],[78],[84]. Auf der anderen Seite bringt eine frühzeitige Operation ein hohes, perioperatives Risiko mit sich, wegen einer möglichen Störung der Blut-Hirn-Schranke. Dabei wird ein Zeitraum von 2-8 Wochen nach akutem Schlaganfall als kritisch angesehen, da die Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses zu intrazerebralen Ödemen und Blutungen führen kann [9],[31],[78],[84],[85].

In der NASCET-Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Operation, bei Patienten mit einem leichten, nicht invalidisierenden Schlaganfall, nicht mit einer signifikant erhöhten Komplikationsrate einhergeht. Das Risiko einen erneuten Schlaganfall, innerhalb von 30 Tagen nach der CEA zu erleiden war in der Patientengruppe, die zu einem früheren Zeitpunkt operiert wurde (innerhalb von 3–30 Tagen nach letztem neurologischen Ereignis) vergleichbar mit der Patientengruppe, bei der die OP verzögert ( $\geq 30$  Tage) durchgeführt wurde (4,8% vs. 5,2%). Auch das Langzeitoutcome bezüglich Stroke ( $p=0,64$ ) oder Tod ( $p=0,82$ ) innerhalb eines Nachuntersuchungszeitraum von 18 Monaten zeigte keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen (11,9% vs. 10,3%) [30].

Aus den Daten von ECST und NASCET geht hervor, dass eine Minimierung des Risikos für den Endpunkt ipsilateraler Schlaganfall möglich ist, sofern die CEA innerhalb von 2 Wochen nach letztem Ereignis durchgeführt wird. Dies betrifft insbesondere Frauen und Patienten mit Karotisstenosen von 50-69%. Wird die Operation zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, geht dieser positive Effekt verloren [69].

Ivkošić et al. 2014 konnten ebenfalls einen größeren Nutzen feststellen, wenn die CEA frühzeitig, hier unmittelbar nach Symptomatik und Diagnose, bei Patienten mit einer TIA, durchgeführt wurde. Patienten mit einem Schlaganfall wurden innerhalb von 20 Tagen operiert. Maßgebliche Beobachtung dieser Studie war es, dass der Nutzen einer CEA höher war, wenn sie frühzeitig durchgeführt wurde und dabei keine Parallelität für ein höheres Risiko postoperative Komplikationen zu erleiden bestand, im Vergleich zu Operationen die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden, bei ausgewählten Patienten [38].

Eine Studie aus Schweden setzte sich als Ziel herauszufinden, ob eine frühe CEA mit verfahrenstechnisch höherem Risiko verbunden ist. Dabei ergab sich kein signifikant erhöhtes perioperatives Risiko-, bei Operationen, die innerhalb von 14 Tagen nach dem letzten neurologischen Ereignis stattfanden. Im Vergleich dazu wurde ein höheres, perioperatives Risiko festgestellt, wenn der Eingriff verzögert nach 15–180 Tagen stattfand (4,5% vs. 5,4%). Weiterhin konnte ein signifikant erhöhtes Risiko im Rahmen der kombinierten Endpunkte, Stroke und Mortalität verzeichnet werden, wenn Patienten innerhalb von 0–2 Tagen (11,5%) operiert wurden, im Vergleich zu den Gruppen die



innerhalb von 3–7 Tagen (3,6%), 8–14 Tagen (4,0%) und 15–180 Tagen (5,4%) operiert wurden. Auf dieser Basis schlussfolgerten Strömberg et al. 2012, dass es sicher ist die Karotisendarterektomie bereits ab dem 3 Tag nach dem letzten Ereignis durchzuführen. Im Gegensatz dazu ist die CEA innerhalb von 0–2 Tagen mit einem signifikant erhöhten perioperativem Risiko für die kombinierten Endpunkte Mortalität und Stroke verbunden ( $p < 0,001$ )[78].

In einem Review von Rockman et al. wird berichtet, dass bei Patienten, die innerhalb von 4 Wochen nach einer TIA oder einem Schlaganfall operiert wurden, die Rate für perioperative Schlaganfälle signifikant erhöht war, im Vergleich zu den Patienten die erst nach 4 Wochen operiert wurden (5,1% vs. 1,6%,  $p = 0,002$ ). Bei genauerer Betrachtung der Zeiträume wurde festgestellt dass das Risiko für perioperative Schlaganfälle nicht signifikant erhöht war, wenn der Eingriff  $< 1$  Woche nach der letzten Symptomatik durchgeführt wurde, hier im Vergleich mit den Patienten, die innerhalb von 1 – 4 Wochen operiert wurden (7,5% vs. 4,4%,  $p$ -Wert nicht angegeben). Das perioperative Risiko für einen Schlaganfall war signifikant erhöht, wenn der Eingriff innerhalb von 2–4 Wochen erfolgte (4,4%), verringert war das Risiko wenn die CEA innerhalb von 1–6 Monaten durchgeführt wurde (4,4% vs. 1,4%,  $p = 0,047$ ) [70].

Rantner et al. untersuchten das neurologische Outcome innerhalb eines Follow-up Zeitraumes von 30 Tagen, bezüglich ipsi- und kontralateraler ischämischer Ereignisse, sowie das erleiden eines Myokardinfarktes und dem Versterben bei Patienten die frühzeitig, innerhalb von 1 Woche, nach dem letzten Ereignis operiert wurden. Dabei kamen die Autoren zu folgendem Schluss: Patienten, bei denen präoperativ mit Hilfe eines kranialen CTs, ischämische Infarkte diagnostiziert wurden, erlitten postoperativ häufiger eine neurologische Verschlechterung, im Gegensatz zu Patienten mit unauffälligen CT-Befunden (40%  $n=6/15$  vs. 9%,  $n=39/441$ ,  $p = 0,003$ ). Perioperative, vom neurologischen Status unabhängige Komplikationen waren in der Patientengruppe, die früher operiert wurden, geringer als bei Patienten, bei denen der Eingriff zu einem späteren Zeitpunkt ( $\geq 1$  Woche) erfolgte. Myokardinfarkte ereigneten sich in dem Kollektiv von 468 Patienten nicht, jedoch verstarb 1 Patient, der 2 Tage nach einer TIA-Symptomatik operiert wurde, am 10. postoperativen Tag an einer intrazerebralen Blutung. Anhand dieser Erkenntnisse schlussfolgerten die Autoren, dass Patienten mit unauffälligen CT- Befunden zu einem frühen Zeitpunkt ohne erhöhtes Risiko operiert

werden können. Ein, im präoperativ angefertigten kranialen CT, sichtbarer Infarkt ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für postoperative neurologische Verschlechterung verbunden, bei einer gesamten perioperativen Rate für Stroke und Tod von 3,4% (n= 15 ischämische Ereignisse, 1 Verstorbenen) [64].

Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahre 2015 berichtet über die Untersuchung des perioperativen Risikos für einen Stroke oder den Tod, nach CEA oder nach Karotisstenting, in Bezug auf den Zeitpunkt des Eingriffs (0-48 Stunden, 0-7 Tage, 0-15 Tage), innerhalb von 30 Tagen nach der jeweilig durchgeführten Prozedur. Patienten mit einer TIA oder einem Stroke als letztes neurologisches Ereignis wurden in die Analyse einbezogen. Das perioperative Risiko nach CEA/CAS lag bei 3,4%/4,8%, wenn innerhalb von 15 Tagen operiert wurde und 3,3% und 4,8% bei Operationen innerhalb von 7 Tagen. Das Risiko für einen Stroke nach einer CEA, die innerhalb von 48 Stunden durchgeführt wurde, lag bei 5,3%, dabei war das Risiko bei den Patienten am höchsten, die als letztes neurologisches Ereignis bereits einen Stroke vor der Operation erlitten (8%). Im Gegensatz dazu betrug das Risiko bei Patienten mit einer TIA (2,7%). Auf der Basis dieser Ergebnisse stellen die Autoren fest, dass ein Zeitfenster von 7 Tagen nach der letzten Symptomatik ein optimaler Zeitraum ist, um Operationen sicher durchführen zu können [62].

Die geringsten perioperativen Komplikationsraten bezüglich Stroke und Tod unter Patienten, die sich einer Karotisendarteriektomie unterzogen, ereigneten sich bei Operationen, die innerhalb der 1. Woche durchgeführt wurden. Dies bewies eine Metaanalyse aus dem Jahre 2013, welche die Ergebnisse der großen Studien aus EVA-3S, SPACE und ICSS miteinander verglich. Die Ergebnisse zeigen, dass der empfohlene Zeitraum von 7 Tagen für eine CEA die wenigsten perioperativen Komplikationen mitbringt. Im Rahmen der Karotisstent-Angioplastie kam es in der frühen Phase, in denen innerhalb von 7 Tagen eine Operation erfolgte, vermehrt zu Komplikationen. Karotisstenting, welches in der frühen Phase nach neurologischer Symptomatik durchgeführt wird, bringt ein besonders hohes Risiko mit sich, welches in der späteren Phase abnimmt. Bei der CEA ist es genau umgekehrt: Hier ist der Nutzen in der frühen Phase hoch, bei neurologisch symptomatischen, stabilen Patienten nimmt dieser Nutzen in späteren Phasen jedoch wieder ab [56]. Die Metaanalyse belegt, dass die CEA die erste Wahl bei symptomatischen Karotisstenosen bleibt und sicher

durchgeführt werden kann innerhalb von 7 Tagen nach Symptomatik, bei neurologisch stabilen Patienten[63].

Eine CEA bringt den höchsten Nutzen wenn sie frühzeitig durchgeführt wird. Vielen Empfehlungen nach kann eine CEA sicher innerhalb von 7 Tagen nach Einsatz der Symptome durchgeführt werden, wobei ein Eingriff innerhalb von 48 Stunden ein höheres Risiko birgt. Bei Verdacht auf eine TIA sind umgehend eine Minimierung der Risikofaktoren, sowie die medikamentöse Therapie einzuleiten. Die duale Plättchenhemmung kann das Risiko für erneute ischämische Ereignisse vor der CEA reduzieren. Die Phase des höchsten Risikos einen Schlaganfall nach einer bereits stattgefundenen TIA Symptomatik zu erleiden, findet sich in den ersten zwei Wochen nach der Symptomatik, besonders in den ersten Tagen unmittelbar nach der TIA. 2416 Patienten die einen Schlaganfall erlitten haben, wurden in die Studien des ECST und NASCET einbezogen. Insgesamt 549 (23%) dieser Patienten erlitten zuvor eine TIA, davon ereignete sich bei 43% ein Stroke innerhalb von 7 Tagen nach dieser TIA, bei der Mehrheit ereignete sich der Stroke noch am selben Tag oder innerhalb von 24 Stunden [56].

Patienten mit symptomatischen Karotisstenosen, sind gefährdet weitere cerebrovaskuläre Ereignisse oder gar einen manifesten Hirninsult zu erleiden. Dieses Risiko nimmt mit der Zeit nach einem neurologischen Ereignis zu: 6,4% nach 2-3 Tagen, 19,5% nach 7 Tagen, 26,1% nach 14 Tagen. Dies wurde in einem systematischen Review von Tsantilas et al. festgestellt. Aktuelle Guidelines sind erforderlich die eine Karotisendarteriektomie so früh wie möglich nach dem neurologischen Ereignis empfehlen [81].

### **8.1.2. Vergleich der Studienergebnisse mit aktuellen Leitlinien und der aktuellen Literatur**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten keinen optimalen Zeitpunkt für eine Karotisendarteriektomie bei symptomatischer Karotisstenose, wobei die Komplikationsrate insgesamt gering ist. Auffällig war jedoch das vermehrte Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen wie Revision, MI, Stroke und Tod in den Intervallen 0-2 Tage und 15–28 Tage, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die

Empfehlung als klinisches Fazit würde somit eher dahingehend tendieren, dass die Zeitfenster 3–7 Tage, 8–14 Tage und  $\geq 29$  Tage zu bevorzugen sind.

Ähnliche Resultate lieferte eine Studie aus dem Jahr 2015: 761 Patienten mit symptomatischen Stenosen der Arteria carotis wurden in 4 verschiedene Zeitintervalle (0-2 d, 3-7 d, 8-14 d,  $> 14$  d) für eine CEA eingeteilt. Untersucht wurde die postoperative Rate an Schlaganfällen und Todesfällen nach 30 Tagen. Auch in dieser Studie konnte herausgefiltert werden, dass das Zeitintervall 0-2 Tage ungünstig erscheint mit einer postoperativen Rate an Schlaganfällen und Todesfällen von 4,4%. Mit einer Rate von 2,5% in einem Intervall von  $> 14$  Tagen war der prozentuale Anteil geringer. Das Zeitfenster 8-14 Tage lag ebenfalls bei 4,4%. In dem Zeitfenster 3-7 Tage war das postoperative Outcome für Schlaganfall und Tod mit 1,8% am geringsten. Auf der Basis dieser Ergebnisse schlussfolgern Rantner et al., dass der Zeitpunkt der Operation das perioperative Outcome nicht beeinflusst und empfehlen die CEA so schnell wie möglich nach der letzten Symptomatik durchzuführen, vor dem Hintergrund, dass bei ruptierter Plaque mit neurologischen Symptomen, ein erhöhtes Risiko besteht innerhalb der nächsten 2 Tage nach letzter Symptomatik ein erneutes ischämisches Ereignis zu erleiden [65].

Das Risiko innerhalb weniger Tage nach letzter Symptomatik einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, untersuchten Strömberg et al. anhand von insgesamt 397 Patientendaten, die von Personen stammen, die entweder eine TIA, oder einen leichten Schlaganfall mit einer Karotisstenose von  $> 70\%$ , erlitten haben. Das Risiko eines erneuten Schlaganfalles innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Ischämie, lag nach 2 Tagen bei 2%, nach 7 Tagen bei 4% und nach 30 Tagen bei 7,5%. Zudem wurde herausgefunden, dass Patienten mit leichtem Schlaganfall ein signifikant höheres Risiko hatten einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, als Patienten die zuletzt eine TIA hatten. Mit Hilfe der Patientendaten konnte gezeigt werden, dass das Risiko einen erneuten Schlaganfall nach letzter Symptomatik zu erleiden dem Risiko ähnelt welches besteht, wenn eine medikamentöse Therapie durchgeführt wird [79].

Paty et al. untersuchten das perioperative Outcome bezüglich neurologischer Defizite an Patienten, die sich einer CEA innerhalb eines Monats unterzogen (0-1 Woche, 1-2 Wochen, 2-3 Wochen, 3-4 Wochen). Auch in dieser Studie konnten keine Unterschiede innerhalb der Intervalle festgestellt werden (2,8%, 3,4%, 3,4%, 2,6%). Zusätzlich

wiesen die Lokalisation ( $p= 0,89$ ) und die Größe des Infarktes ( $p= 0,11$ ) keinen Einfluss auf das perioperative Outcome auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei symptomatischen Patienten die CEA innerhalb eines Monats, durchgeführt werden kann [59].

Im Gegensatz dazu haben Strömberg et al. ein 4-fach erhöhtes perioperatives Risiko bei Patienten festgestellt, die innerhalb von 0 – 2 Tagen operiert wurden, unabhängig von einer stabilen oder instabilen, progressiven, neurologischen Symptomatik. Ein Eingriff ab dem 3. Tag nach der letzten neurologischen Symptomatik könne man dabei sicher durchführen [65]. Diese Feststellung bestätigt das Ergebnis in der vorliegenden Studie des tendenziell günstigen Intervalls von 3-7 Tagen mit der niedrigsten postoperativen Komplikationsrate von 20,9% anhand aller Komplikationen und einer Komplikationsrate von 7,5% bei den kombinierten Endpunkten MI & Stroke.

Laut Empfehlungen der American Academy of Neurology (AAN) und der American Heart Association (AHA) sollte bei Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall ohne Invalidisierung die CEA innerhalb von 2 Wochen durchgeführt werden [16],[75].

Auch in den Leitlinien der Society for Vascular Surgery wird empfohlen, dass die CEA bei Patienten mit einem neurologischen Defizit mit einer Dauer von mehr als 6 Stunden, nach neurologischer Stabilisierung innerhalb von 2 Wochen erfolgen sollte. Weiterhin sollte eine dringliche CEA bei Patienten mit crescendo TIAs (cTIAs), die unempfindlich für eine Antiaggregation sind, erwogen werden [68]. Jedoch soll das Risiko für kardiale und neurologische Komplikationen nach einer dringlichen, oder auch Notfall-CEA, bei Patienten mit instabilen und progressiven neurologischen Symptomen, im Sinne von cTIAs und SIE (stroke-in-evolution), höher sein im Vergleich zu Patienten mit stabilen Symptomen. Aufgrund der Tatsache, dass ein individuell sehr hohes Risiko bestehen kann, einen schweren Schlaganfall zu erleiden, besteht im Einzelfall die Indikation zu einer notfallmäßigen CEA [69],[40].

In einem Review aus 2012 untersuchten Leseche et al. das perioperative Outcome bezüglich Stroke, Tod, größere kardiale Ereignisse und das funktionelle Outcome an Patienten mit einem Stroke-in-evolution in der akuten Phase, die innerhalb von 2 Wochen (Median 6 Tage) operiert wurden. Dabei konnten bei Entlassung und nach einem Follow-up nach 1 und 3 Monaten, bis auf einen nicht-fatalen Myokardinfarkt,

keine weiteren Ereignisse bezüglich Stroke, Tod und funktionelles Ereignis verzeichnet werden [46].

Eine niederländische Studie aus dem Jahr 2014 beobachtete in einem Kollektiv von 555 Patienten in einem Zeitraum von 2007-2012, dass eine Tendenz bis zum Jahre 2012 vorlag, die Zeitspanne zwischen dem ersten Ereignis (in den Jahren 2007-2012: von 53 Tagen auf 21 Tagen), beziehungsweise der letzten Symptomatik (2007-2012: von 45 Tagen auf 17 Tagen) bis zum Eingriff, im Sinne einer CEA, zu verkürzen. Dennoch wurde der empfohlene Zeitraum von 14 Tagen in der Mehrheit aller Patienten insgesamt überschritten. Hartog et al. schlussfolgern, dass eine fehlende-, einheitliche Definition für „letztes Ereignis“ oder „zuletzt stattgehabte Symptomatik“ einen genauen Vergleich, bezüglich der verzögerten CEA erschwert. Eine einheitliche Definition in vielen Studien und Empfehlungen würde den Zeitpunkt des Eingriffs mit oder ohne Verzögerung vergleichbarer machen und ist erforderlich, da laut Hartog et al., die Definition des Ereignisses signifikanten Einfluss auf die Dauer der Verzögerung hat [36].

Mit Hilfe einer retrospektiven Kohortenstudie aus 2014, die in den Jahren 2002-2011 durchgeführt wurde und 27.839 Patientenfälle untersuchte, konnte bezüglich der Zeitpunkte herausgefunden werden, dass Revaskularisierungen durch eine CEA an der Arteria carotis, die zwischen dem 5-7 Tag nach akutem Schlaganfall durchgeführt wurden, die geringsten Komplikationsraten (8,0%) mit sich brachten. Höhere Komplikationsraten konnten in den übrigen Zeiträumen festgestellt werden: 0-48 h (12,3%), 2-4 Tage (10,1%), 8-14 Tage (12,5%). Auch das Karotisstenting und die Anwendung von rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) gingen mit höheren Komplikationsraten- und auch dem Tod einher [82]. Das ungünstige Ergebnis für das Zeitfenster 8-14 Tage korreliert mit unserer Analyse. Laut unseren Ergebnissen war dieses Zeitfenster tendenziell günstig, eine Übereinstimmung findet sich in dem Zeitintervall 5-7 Tagen (in unserer Studie 3-7 Tage), mit geringen Komplikationsraten.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten auch Annambhotla et al.: Untersucht und verglichen wurde das Outcome nach 30 Tagen und das Langzeitoutcome nach 4,5 beziehungsweise 5,8 Jahren, nach einer frühzeitigen CEA innerhalb von 30 Tagen (69 Patienten) und einer verzögerten nach 30 Tagen (243 Patienten), jeweils nach der letzten Symptomatik. Bei der Gruppe, die die CEA frühzeitig erhielten wurde zwischen verschiedenen Zeitintervallen differenziert (< 7 Tage, 8-14 Tage, 15-21 Tage, 22-30

Tage). Bezüglich des Outcomes innerhalb von 30 Tagen nach dem Operationszeitpunkt, ereigneten sich in der Gruppe die eine frühzeitige CEA erhielten keine Todesfälle, 1 Schlaganfall (1,4%), 0 TIAs und 0 Herzinfarkte. Innerhalb der Patientengruppe, die zu einem späteren Zeitpunkt nach 30 Tagen operiert wurden, ereigneten sich 4 Todesfälle (1,6%), 4 Schlaganfälle (1,6%), 2 TIAs (0,8%) und 2 Herzinfarkte (0,8%). Innerhalb des Langzeitoutcomes, in einem Follow-up Zeitraum von insgesamt 4,5 Jahren, konnte unter den Patienten die frühzeitig operiert wurden 1 ipsilateraler Stroke nach 17 Monaten und insgesamt 16 Todesfälle (21%) verzeichnet werden. Dagegen ereigneten sich 2 ipsilaterale Schlaganfälle nach 3 und nach 12 Monaten, sowie 74 Todesfälle in einem Nachuntersuchungszeitraum von 5,8 Jahren innerhalb des Patientenkreises, bei denen erst nach 30 Tagen interveniert wurde. Eine statistische Signifikanz unter den vergleichenden Ergebnissen ergab sich nicht, erklären Annambhotla et al. in ihrer Schlussfolgerung. In der vorliegenden Studie ist die perioperative Komplikationsrate in der Gruppe die erst nach  $\geq 29$  Tagen operiert wurde am niedrigsten mit 2,4%. Jedoch konnte, in Anlehnung an unsere Ergebnisse, auch hier ein kleiner, statistisch nicht signifikanter Anstieg beobachtet werden, bezüglich der postoperativen Rate an Todesfällen und Schlaganfällen innerhalb der Gruppe, bei der die CEA erst nach 30 Tagen durchgeführt wurde. Weiterhin erklären die Autoren, dass eine frühzeitige CEA erneute ischämische Ereignisse vermeiden kann, ohne ein erhöhtes Risiko für einen perioperativen Stroke oder gar den Tod. Laut Empfehlung der Autoren, kann eine Karotisendarterektomie in einem Zeitraum von weniger als 14 Tagen nach neurologischer Symptomatik, mit Erfolg durchgeführt werden [2]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erneut, dass das Zeitfenster von  $< 14$  Tagen tendenziell günstig zu sein scheint, was bereits auch schon die hiesigen Studien nach NASCET und ECST bewiesen haben [72]. Auch unsere durchgeführte Studie zeigte, dass Operationen die in einem Zeitraum von 3-14 Tagen durchgeführt wurden, tendenziell günstig verliefen, bezüglich der postoperativen Komplikationen.

Die derzeitig hervorgehobenen Zeitintervalle in der Literatur scheinen die peri- und postoperativen Komplikationsraten nicht zu beeinflussen [1],[4],[8],[24],[59],[67]. Dies spiegeln auch die Ergebnisse in der vorliegenden Studie wieder. Folgt man den aktuellsten Leitlinien und Empfehlungen in der Literatur, so ist die CEA innerhalb von 2 Wochen nach Einsetzen der Symptomatik durchzuführen. Wiederum ist der Zeitpunkt

innerhalb dieser 2 Wochen abhängig davon welche Symptomatik das jeweilige Individuum mitbringt und von der bildgebenden Diagnostik bezüglich Morphologie und dem Vorhandensein von ischämischen Arealen sowie deren Größe.



## 8.2. Risikoscore und Risikoevaluation

Die Gefahr einer verzögerten CEA liegt im Anstieg des Risikos einer neurologischen Statusverschlechterung. Nahezu 15% der ischämischen Insulte sind die Konsequenz aus einer stattgehabten TIA Symptomatik. Das Risiko, einen manifesten Hirninsult nach einem leichten Schlaganfall „minor stroke“ oder einer TIA zu erfahren, ist größer als in der Vergangenheit angenommen und scheint in den Tagen, Wochen und Monaten nach TIA kontinuierlich anzusteigen. Dies zeigt auch eine populations-basierte Studie nach Coull et al.: Hier wurde festgestellt, dass das Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt nach einer TIA Symptomatik bei 8% der Patienten in den ersten 7 Tagen lag; bei 11,5%, innerhalb von 4 Wochen und nach 3 Monaten bei 17,3%. Ein leichter Schlaganfall (minor Stroke) weist dabei ähnliche Risikorate auf: 11,5% innerhalb von 7 Tagen, 15% innerhalb von 4 Wochen und 18% innerhalb von 3 Monaten. Somit ist das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, hoch und eine rechtzeitige Intervention notwendig [18],[31],[35],[76].

Rothwell et al. berichten in ihrem Review mit 2416 Patienten, dass das Risiko für einen Schlaganfall bei vorausgegangener TIA Symptomatik bereits am ersten Tag der Symptomatik bei 17% lag. 9% der Schlaganfälle ereigneten sich einen Tag nach der TIA und 43% innerhalb von 7 Tagen [74].

Die Entwicklung eines Scores durch ein validiertes ABCD-Modell, ermöglicht eine Prognose für das Risiko innerhalb von 7 Tagen einen frühen Schlaganfall nach einer TIA-Symptomatik zu erleiden. Mit dem ABCD-Modell können Patienten mit TIA-Symptomatik identifiziert werden, bei denen eine frühe CEA durchgeführt werden sollte, zur Prävention eines Schlaganfalls. Die Prognose Kriterien für die Ermittlung des Scores sind der *Tabelle 19* zu entnehmen. Mit Hilfe der 6 Punkte-Skala, die aus dem Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) abgeleitet wurde, konnte in der Oxford Vascular Study (OXVASC) nachgewiesen werden, dass die ABCD-Skala eine hohe Voraussagekraft bietet, mit einer prognostischen Aussagekraft von  $p < 0,0001$  das 7-Tage Risiko für einen Schlaganfall nach TIA-Symptomatik bemessen zu können ( $P \leq 0,0001$ ). In der OXVASC-Kohorte ereigneten sich 19 von 20 Schlaganfällen (95%) unter 101 Patienten (27%), bei einer Skala  $\geq 5$ . Das 7-Tage Risiko lag unter 274 Patienten (73%) bei 0,4% mit einer Skala von weniger als 5, 12,1% bei 66 Patienten (18%) mit 5 Punkten und 31,4% bei 35 Patienten (9%) die 6 Punkte erreichten

[39],[71],[73]. Der Score macht folgende Konklusion möglich: Der absolute Nutzen der CEA ist am größten, wenn der Eingriff innerhalb von 2 Wochen nach Ereignis durchgeführt wird. Nach Ablauf von 2 Wochen nimmt der Nutzen drastisch ab [15],[16].

Auch aus den Analysen von NASCET und ECST gehen Empfehlungen für eine frühe CEA hervor, um den größten Nutzen bezüglich eines verbesserten neurologischen Outcomes zu erhalten. Somit ergänzen sich Score, OXVASC und die beiden großen Trials. Das Risiko, einen erneuten, beziehungsweise einen manifesten Schlaganfall zu erleiden, kann man somit am besten minimieren, wenn die CEA innerhalb von 7 Tagen nach der letzten neurologischen Symptomatik durchgeführt wird [30],[72].

Capoccia et al. untersuchten das neurologische Outcome bei einer Verkürzung der Zeit bis zur Intervention von den empfohlenen  $\leq 2$  Wochen auf 6 Stunden beziehungsweise  $\geq 6$  Stunden. Dabei konnte eine Verringerung der *NIHSS Skala* festgestellt werden, die bei stationärer Aufnahme im Mittel bei  $7,05 \pm 3,41$  lag und sich dann bei Entlassung auf  $3,11 \pm 3,62$  verringerte ( $P < 0,01$ ). Dies konnte bei 93,5% der Patienten nachgewiesen werden. Die schnelle Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses kann den Untergang von neuronalem Gewebe verhindern. Somit schlussfolgerten die Autoren, dass eine frühzeitige Intervention nicht nur weitere, gegebenenfalls schwerwiegendere Schlaganfälle verhindern kann, sondern auch das neurologische Outcome verbessert [15].

Mit Hilfe der NIHSS-Skala (National Institut of Health Stroke Scale) ist eine umfassende neurologische Analyse möglich, mit dem der neurologische Zustand des Patienten bestimmt werden kann. Weiterhin dient er als Verlaufsparemeter, oder kann zum Abwägen einer möglichen Therapie nach Hirninfarkt verwendet werden. Zur Bestimmung der Punkte-Skala, werden bestimmte Aspekte, die auf eine Beeinträchtigung der neurologischen Funktionen hinweisen, abgehandelt. Dabei können aus den Fragen 1-13 maximal 42 Punkte erreicht werden [53]. Die Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung sind der *Tabelle 20* nach NIHSS zu entnehmen [57].

Das perioperative Risiko für einen Insult oder den Tod ist besonders hoch bei Patienten mit instabilen neurologischen Symptomen, wie ein Stroke-in-evolution (SIE) oder einer cTIA. Bei den Patienten, die instabile Symptome anzeigen ist bezüglich des frühen

Eingriffs Vorsicht geboten, dies belegen auch Barbetta et al. in einem retrospektiven Review, dabei garantieren sie jedoch auch keine besseren Prognosen, wenn Patienten mit instabilen Symptomen, konservativ behandelt werden [5]. Im Gegensatz dazu stehen Patienten mit stabilen neurologischen Symptomen [67]. Grund für das höhere chirurgische Risiko bei neurologisch instabilen Patienten ist zum einen die Instabilität der Plaques, die damit schwieriger sicher zu entfernen sind, und zum anderen die rezidivierenden Hirninsulte, was zu einer erhöhten Sensibilität und Vulnerabilität (Senken der Schwelle) des Hirngewebes führt. Weiterhin besteht die Gefahr der hämorrhagischen Transformation des ischämischen Areals im Hirn bei einer Inzidenz von 7% und/oder der Bildung von Ödemen [14] .

In einem Review von 2012, sprechen Bruls et al. die Empfehlung aus, dass eine frühe oder dringliche CEA innerhalb von 24-72 Stunden bei neurologisch instabilen Patienten mit cTIA oder SIE trotz des höheren perioperativen Risikos stattfinden sollte. Die frühe Indikation wird damit begründet, dass ein Hinauszögern der Operation die Entwicklung eines manifesten Schlaganfalls begünstigt. Die Möglichkeit der neurologisch instabilen Patienten auf eine vollständige oder zumindest partielle neurologische Genesung besteht in der frühen Phase 12-60 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Vorzugsweise wird die CEA bei Patienten mit einem „minor stroke“ innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Symptomatik durchgeführt [11] .

Eine Revaskularisierung ermöglicht die Verbesserung neurologisch instabiler Symptome, die am wahrscheinlichsten bei fluktuierender Symptomatik, im Sinne einer cTIA oder SIE vorliegen [9].

Insgesamt scheint das Risiko eine intrazerebrale Blutung zu entwickeln gering und somit akzeptabel zu sein, in Hinblick auf die Konsequenzen die aus einem frühen Schlaganfall resultieren und zudem vergleichbar sind mit dem Risiko eines verzögerten Eingriffs [1].

Den Vorteil einer frühen CEA, die einen erneuten Schlaganfall verhindern soll, beschreiben auch Ferrero et al. 2014 in einer retrospektiven Studie: die CEA wird hier innerhalb von 48 Stunden nach einer stattgefundenen TIA, cTIA oder einem Stroke in evolution durchgeführt. 176 Patienten wurden dazu in 3 Gruppen entsprechend der jeweiligen Symptomatik eingeteilt. Untersucht wurde die Inzidenz eines Schlaganfalls,

größere kardiale Ereignisse oder der Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Kumulativ lag die Rate für TIA/Stroke/Herzinfarkt und Tod bei 3,9% (7/176). Die Rate der Schlaganfälle lag in den Gruppen 1-3 bei 1,8%, 0% und 7,6%. Das Schlaganfallrisiko in der Gruppe 3 (7,6%) war höher als in den Gruppen 1 (1,8%) und 2 (0%), die Unterschiede in den 3 Gruppen sind jedoch statistisch nicht signifikant. Hämorrhagische Schlaganfälle, TIA's und größere kardiale Ereignisse konnten nicht verzeichnet werden. Die Autoren empfehlen eine CEA innerhalb von 48 Stunden, auch nach einer TIA oder einem Stroke in evolution, bei einem tragbaren Risiko und geeigneten Patienten [28].

**Tabelle 19**

*Prognose-Kriterien des ABCD-Modells für das 7-Tage-Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls nach einer TIA [73]*

<b>Risikofaktor</b>	<b>Score</b>
Alter $\geq$ 60 Jahre	<b>1</b>
Blutdruck systolisch $>$ 140 mmHg und/oder diastolisch $\geq$ 80 mmHg	<b>1</b>
<b>Klinische Aspekte</b>	
1. unilaterale Schwäche	<b>2</b>
2. sprachliche Beeinträchtigung	<b>1</b>
3. andere	<b>0</b>
<b>Dauer der Symptomatik in Minuten</b>	
1. $\geq$ 60Minuten	<b>2</b>
2. 10 - 59 Minuten	<b>1</b>
3. $<$ 10 Minuten	<b>0</b>

Tabelle 20

Aspekte zur Bestimmung des neurologischen Status nach NIHSS [57]

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	Wach, <b>unmittelbar antwortend</b>	0
		<b>Benommen</b> , aber auf Reiz hin in der Lage Aufforderungen zu befolgen, Antworten oder Reaktionen zu geben	1
		<b>Somnolent</b> , wiederholte Stimulation notwendig um aufmerksam zu sein, oder soporös, dabei starke oder gar schmerzhafte Stimulation erforderlich um Bewegungen zu erzielen	2
		<b>Koma</b> , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen, oder gar keine Reaktion. Bei Schläffheit und Reflexlosigkeit	3
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter:	
		beide Fragen richtig beantwortet	0
		eine Frage richtig beantwortet	1
		keine Frage richtig beantwortet	2
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen:	
		beide Aufforderungen richtig befolgt	0
		eine Aufforderung richtig befolgt	1
		keine Aufforderung richtig befolgt	2
2	Blickbewegungen (Okkulomotorik)	Normal	0
		partielle Blickparese= wenn Blickrichtung von einem/beider Augen abnormal ist	1
		forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese	2
3	Gesichtsfeld	keine Einschränkung	0
		partielle Hemianopsie	1
		komplette Hemianopsie	2
		bilaterale Hemianopsie	3
4	Facialisparese	Normal	0
		gering (abgeflachte Nasolabialfale, Asymmetrie beim Lächeln)	1
		partiell (fast oder vollständige Parese des unteren Gesichts)	2
		vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Beweglichkeit des oberen/unteren Gesichts)	3
5	Motorik Arme	kein Absinken (Arm wird über 10 sec. in der 90°/45° Position gehalten)	0
		Absinken (halten in o.g. Position, sinkt aber innerhalb von 10 sec ab)	1
		Anheben gegen die Schwerkraft möglich (Arm kann die 90°/45° nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden.	2
		kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft möglich, Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche	3
		keine Bewegung	4

<b>6</b>	<b>Motorik Beine</b>	kein Absinken (Bein bleibt >5 sec. in 30° Position)	<b>0</b>
		Absinken (Bein sinkt am Ende der 5 sec., berührt aber die Liegefläche nicht)	<b>1</b>
		aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (Bein sinkt binnen 5 sec. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)	<b>2</b>
		kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche	<b>3</b>
		keine Bewegung	<b>4</b>
<b>7</b>	<b>Extremitätenataxie</b>	Fehlend	<b>0</b>
		in einer Extremität vorhanden	<b>1</b>
		in zwei Extremitäten vorhanden	<b>2</b>
<b>8</b>	<b>Sensibilität</b>	Normal	<b>0</b>
		leichter – mittelschwerer Sensibilitätsverlust (z. B werden Nadelstiche auf betroffener Seite als stumpf oder als Berührung empfunden)	<b>1</b>
		schwerer – vollständiger Sensibilitätsverlust (Berührungen in Gesicht, Arme, Beine werden nicht mehr wahrgenommen)	<b>2</b>
<b>9</b>	<b>Sprache</b>	normal; keine Aphasie	<b>0</b>
		leichte – mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkungen der Wortflüssigkeit/Sprachverständnis; keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks; Unterhaltung jedoch schwierig – unmöglich	<b>1</b>
		schwere Aphasie; Unterhaltung findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt	<b>2</b>
		stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion/Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma)	<b>3</b>
<b>10</b>	<b>Dysarthrie</b>	Normal	<b>0</b>
		leicht – mittelschwer; der Patient spricht einige Worte verwaschen, unverständlich	<b>1</b>
		schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie	<b>2</b>
<b>11</b>	<b>Negelect</b>	keine Abnormalität	<b>0</b>
		visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von zweizeitig bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.	<b>1</b>
		schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	<b>2</b>

### 8.3. Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Studie bringt Limitationen mit sich. Primär basiert die Datenevaluation auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv von 198 Patienten, wenn man die den Leitlinien zugrunde gelegten Kollektive betrachtet: OXVASC = 1278 Patienten, insgesamt 6092 Patienten, die auf die hiesigen randomisierten ESCT (3024 Patienten), NASCET (1415 Patienten) und Veterans Affairs Trial verteilt waren. Weiterhin wurden die Daten retrospektiv analysiert und stammen nur aus einem Zentrum. Eine größere Kohorte und eine multizentrische Analyse, möglicherweise in einem prospektiv randomisierten Studienrahmen würde mehr Aussagekraft bieten, ist aber ethisch aufgrund der allgemeinen Empfehlungen schon nicht mehr gefordert.

Die Entscheidung bezüglich des Operationszeitpunktes wurde durch den jeweiligen Neurologen veranlasst, in Abhängigkeit von den Befunden, dem Schweregrad und der Symptomatik. Das beinhaltet jedoch auch die individuelle Entscheidung, aufgrund des Gesamtbildes eines Patienten, und entspricht somit den gewünschten Empfehlungen.

Weiterhin lagen keine genauen Angaben über die tatsächliche Infarktgröße im CT beziehungsweise MRT vor und auch konnte die genaue Plaquemorphologie im Einzelfall nicht evaluiert werden, sodass der Einfluss dieser beiden Faktoren auf die Symptomatik nicht untersucht werden konnte.

Trotz der Ausdehnung der Follow-up Zeit auf insgesamt 5 Jahre wären Langzeitergebnisse auf 10 Jahre gesehen von Interesse.

Eine weitere Limitation ergibt sich im Endpunkt Stroke. Im Rahmen der Endpunktanalyse wurde dieser Endpunkt in seinem Schweregrad nicht weiter unterteilt, Insgesamt jedoch entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, auch wenn diese nicht signifikant sind, den meisten retrospektiven Analysen, bezüglich des optimalen Zeitfensters für eine Karotisendarteriektomie bei symptomatischer Karotisstenose und sprechen für das Verfahren einer Karotisendarteriektomie aufgrund akzeptabler Komplikationsraten.



**Tabelle 21*****Übersicht der aktuellen und bisherigen randomisierten Studien zu Karotisstenosen***

<b>Trial</b>	<b>Pges</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Untersuchung</b>	<b>Status</b>
<b>SPACE-2</b>	503	2009-2014	Vergleich BMT vs. CEA & BMT vs. CAS	Abbruch
<b>ACST-2</b>	3600	2008-2019	Vergleich CEA vs. CAS	Rekrutierung
<b>ECST-2</b>	2000	2012-2020	Vergleich BMT vs. Revaskularisierung (CEA oder CAS)	Rekrutierung
<b>CREST-2</b>	2480	2014-2020	BMT vs. CEA + BMT vs. CAS + BMT	Rekrutierung
<b>EVA-3s</b>	900	2000-2009	CAS vs. CEA	Abgeschlossen

Pges = gesamte Studienteilnehmerzahl die erreicht werden soll

#### **8.4. Schlussfolgerung**

Die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für eine Karotisendarteriektomie bei symptomatischer Karotisstenose bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema. Folgt man den aktuellsten Leitlinien und Empfehlungen, so scheint die Karotisendarteriektomie innerhalb von 2 Wochen nach letztem neurologischen Ereignis ein sicheres und effektives Verfahren zu sein, die stenosierenden Plaques zu entfernen und eine neurologische Symptomatik nicht zu aggravieren.

Dabei ist der Nutzen der CEA und der Profit für den Patienten am größten, sofern die CEA innerhalb von 2 Wochen durchgeführt wird, bei weiterer Verzögerung reduziert sich dieser Nutzen [15],[18]. Die präsentierten Ergebnisse spiegeln den derzeitigen Empfehlungsstand wider. Zudem zeigen die Ergebnisse eine verhältnismäßig geringe Komplikationsrate peri- als auch postoperativ. Todesfälle sind im Bereich der perioperativen Komplikationen nicht zu verzeichnen. Die Rate der Komplikationsfreiheit zeigt auf, dass die Karotisendarteriektomie ein sicheres und effektives Verfahren ist. Unerwünschte Ereignisse können zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten, unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die CEA durchgeführt wird. Hier ist das individuelle Risiko welches der Patient als Einzelner mit sich bringt abzuwägen, wobei hier auch noch die unterschiedlichen Komorbiditäten einfließen und zu berücksichtigen sind. Bei der Bestimmung des Zeitfensters sind weiterhin die präoperativen Befunde zu eruieren, die sich aus der fachneurologischen Untersuchung ergeben, sowie die Bildgebung (CT, MRT und Duplexsonographie).

So muss der Operationszeitpunkt individuell, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptomatik und Grad der Stenosierung, vom Vitalitätszustand des Patienten bestimmt werden, um eine Risikominimierung bezogen auf die peri- beziehungsweise postoperative Komplikationsrate zu erzielen.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Aleksic M, Rueger MA, Lehnhardt FG, Sobesky J, Matoussevitch V, Neveling M, Heiss WD, Brunkwall J, Jacobs AH (2006) Primary stroke unit treatment followed by very early carotid endarterectomy for carotid artery stenosis after acute stroke. *Cerebrovascular diseases* 22:276-281
2. Annambhotla S, Park MS, Keldahl ML, Morasch MD, Rodriguez HE, Pearce WH, Kibbe MR, Eskandari MK (2012) Early versus delayed Carotid Endarterectomy in symptomatic Patients. *J Vasc Surg* 56:1296-1302
3. Arning C, von Reutern G, Stiegler H, Görtler M (2010) Revision of DEGUM Ultrasound Criteria for Grading Internal Carotid Artery Stenoses and Transfer to NASCET Measurement. *Ultraschall in Med* 31:251-257
4. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C, Abbruzzese E, Saladini M, Meneghetti G (2002) Early versus delayed carotid endarterectomy after a nondisabling ischemic stroke: a prospective randomized study. *Surgery* 131:287-293
5. Barbeta I, Carmo M, Giulio M, Lattuada P, Mazzaccaro D, Settembrini AM, Dallatana R, Settembrini PG (2014) Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg* 59: 440-446
6. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD (1998) Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *The New England journal of medicine* 339:1415-1425
7. Bekelis K, Bakhoun SF, Desai A, Mackenzie TA, Goodney P, Labropoulos N (2013) A risk factor-based predictive model of outcomes in carotid endarterectomy: the National Surgical Quality Improvement Program 2005-2010. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44:1085-1090
8. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM (2003) Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34:2290-2301
9. Brauer RB, Barone MDO, Heider P, Wolf O, R. B (2003) Die notfallmäßige Karotis-TEA bei neurologisch instabilen Patienten. *Gefäßchirurgie* 8:14-21
10. Brott T (2013) SVIN: Update on CREST-2 Trial [Online im Internet:] URL: [www.svin.org/files/Brott.pdf](http://www.svin.org/files/Brott.pdf) [Stand: 20.11.2013]
11. Bruls S, Van Damme H, Defraigne JO (2012) Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review. *Acta chirurgica Belgica* 112:3-7

12. Bulbulia R, Halliday A (2013) ACST-2 – ein Update. *Gefäßchirurgie* 18:626-632
13. Cao P, De Rango P, Cieri E, Giordano G (2004) Eversion versus conventional endarterectomy. *Seminars in vascular surgery* 17:236-242
14. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Biello A, Montelione N, Fiorani P (2012) The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack. *Journal of vascular surgery* 55:1611-1617
15. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P (2011) Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events. *Journal of vascular surgery* 53:622-627; discussion 627-628
16. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J, Therapeutics, Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of N (2005) Carotid endarterectomy-an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 65:794-801
17. Chisci E, Pigozzi C, Troisi N, Tramacere L, Zaccara G, Cincotta M, Ercolini L, Michelagnoli S (2015) Thirty-Day Neurologic Improvement Associated with Early versus Delayed Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients. *Ann Vasc Surg* 29:435-442
18. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular S (2004) Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *Bmj* 328:326
19. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP (2007) Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery* 46:41-48
20. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)- Arbeitskreis vaskulärer Ultraschall- und - Sektion Neurologie-(2009) Empfehlungen zur Sonographie zerebrovaskulärer Notfälle (zerebrovaskuläre Notfallsonographie)  
[Online im Internet:] URL:  
[http://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/neurologie/Empfehlungen\\_zur\\_zerebrovaskul\\_ren\\_Notfallsonographie\\_SekN-205.pdf](http://www.degum.de/fileadmin/dokumente/sektionen/neurologie/Empfehlungen_zur_zerebrovaskul_ren_Notfallsonographie_SekN-205.pdf) [Stand: 24.06.2013]
21. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.(2012) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis

[Online im Internet: ] URL: [http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com\\_content&task=view&id=22&Itemid=51#1\\_1](http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#1_1)  
[Stand: 14.05.2013]

22. Eckstein H (2013) Weitere randomisierte Studien zur asymptomatischen Karotisstenose - Ein Muss! *Gefäßchirurgie* 18:618-620
23. Eckstein H, AJ (2001) Einfluss evidenzbasierter Indikationen zur Karotis TEA auf die Stadieneinteilung extrakranieller Karotisstenosen - Notwendigkeit einer aktualisierten Klassifikation. *Gefäßchirurgie* 6:91-97
24. Eckstein HH, Ringleb P, Dorfler A, Klemm K, Muller BT, Zegelman M, Bardenheuer H, Hacke W, Bruckner T, Sandmann W, Allenberg JR (2002) The Carotid Surgery for Ischemic Stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. *Journal of vascular surgery* 36:997-1004
25. Fagerberg B, Ryndel M, Kjell Dahl J, Akyurek LM, Rosengren L, Karlstrom L, Bergstrom G, Olson FJ (2010) Differences in lesion severity and cellular composition between in vivo assessed upstream and downstream sides of human symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *Journal of vascular research* 47:221-230
26. Feng H, Wang TL, Cai B (2013) Ischemic Stroke Predicts Myocardial Injury After Carotid Endarterectomy for Symptomatic Severe Carotid Artery Stenosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 20:422-426
27. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ (1999) The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 30:1751-1758
28. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Labate C, Berardi G, Pecchio A, Piazza S, Ripepi M, Nesi F (2014) A retrospective study on early carotid endarterectomy within 48 hours after transient ischemic attack and stroke in evolution. *Annals of Vascular Surgery* 28: 227-238
29. Fink M, Preiss P, Kapsch G, Hiatky P, Wandschneider W (2009) Senkung des Schlaganfallrisikos - Protektiver Effekt durch Endarteriektomie bei Karotisstenose. Springer Verlag (Hrsg.), *Wiener Klinisches Magazin* 12:8-18
30. Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ (1994) Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Journal of vascular surgery* 20:288-295

31. Giles MF, Rothwell PM (2007) Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 6:1063-1072
32. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Alegiani SS, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E, Group DAIS (2007) Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 38:1154-1160
33. Gysan (2002) Primäre und sekundäre Prävention der Arteriosklerose – Stellenwert der arteriellen Hypertonie. *Zeitschrift für Kardiologie* 91:777-785
34. Hacke W, Ringleb P, Jansen O, Eckstein HH (2015) Asymptomatische Karotisstenosen: Eine verpasste Chance. *Dtsch Arztebl* 7: 272-273
35. Hankey (1996) Impact of Treatment of People with Transient Ischaemic Attacks on Stroke Incidence and Public Health. *Cerebrovascular diseases* 6:26–33
36. den Hartog AG, Moll FL, van der Worp HB, Hoff RG, Kappelle LJ, de Borst GJ (2014) Delay to Endarterectomy in Patients with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Eur J Vasc Surg* 47: 233-239
37. Hauner H. KI, von Ferber L. (2003) Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998–2001. *Dtsch med Wochenschr* 50:2632-2638
38. Ivkošić A, Trajbar T, Budinčević H, Antolić S, Lojo N, Oberhofer D (2014) Early carotid endarterectomy in symptomatic patients - our experience. *Acta med Croatica* 68:289-93
39. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S (2007) Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369:283-292
40. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR (2009) Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 37:279-288
41. Kennedy F, Featherstone R, Brown M (2013) Aktueller Status von ECST-2. *Gefäßchirurgie* 18:633-637
42. Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H (2001) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus [Online im Internet: ]  
URL: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGDef.pdf> [Stand: 13.05.2013]
43. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, Kissela BM (2013) Diabetes mellitus: a

- risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44:1500-1504
44. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L (2001) Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood pressure* 10:190-192
  45. Larsen (2012) *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax -und Gefäßchirurgie*. Springer 8. Aufl. S: 469-470
  46. Leseche G, Alsac JM, Houbalah R, Castier Y, Fady F, Mazighi M, Amarenco P (2012) Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients. *Journal of vascular surgery* 55:701-707
  47. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913
  48. Löwel H (2006) *Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt*. Robert Koch Institut (Hrsg) *Gesundberichterstattung des Bundes*, 33:7-31
  49. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765-774
  50. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 34:2159-2219

51. Mas JL, Arquizan C, Calvet D., Viguer A., Albucher JF, Piquet P, Garnier P, Viader F, Giroud M, Hosseini H, Hinzelin G, Favrole P, Hénon H, Neau JP, Ducroq X, Padovani R, Milandre L, Rouanet F, Wolff V, Saudeau D, Mahagne MH, Sablot D, Amarenco P, Larrue V, Beyssen B, Leys D, Moulin T, Lièvre M, Chatellier G, EVA-3S Investigators (2014) Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 45: 2750-6
52. Mead GE, O'Neill PA, McCollum CN (1997) Is there a role for carotid surgery in acute stroke? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 13:112-121
53. Mediscope (2004) National Institute of Health Stroke Scale NIHSS [Online im Internet] URL: [http://www.tellmed.ch/tellmed/Tools/Diagnostische\\_Scores\\_Berechnungen/National\\_Institute\\_of\\_Health\\_Stroke\\_Scale\\_NIHSSphp](http://www.tellmed.ch/tellmed/Tools/Diagnostische_Scores_Berechnungen/National_Institute_of_Health_Stroke_Scale_NIHSSphp) [Stand: 16.05.2013]
54. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, Voeks JH, Howard G, Brott TG (2015) Time from Symptoms to Carotid Endarterectomy or Stenting and perioperative Risk. *Stroke* 46: 3540-2
55. Mono ML, Steiger I, Findling O, Jung S, Reinert M, Galimanis A, Kuhlen D, Beck J, El-Koussy M, Brekenfeld C, Schroth G, Fischer U, Nedeltchev K, Mattle HP, Arnold M (2013) Risk of very early recurrent cerebrovascular events in symptomatic carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 119:1620-6
56. Naylor AR (2015) Time is brain: an update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 13: 1111-1126
57. Neurologie Wittlich (2013) Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung [Online im Internet:] URL: <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>[Stand: 11.06.2013]
58. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR (2016) Stroke/Death Rates following Carotid artery Stenting and Carotid Endarterectomy in contemporary administrative Dataset Registries: A systematic Review. *Eur J Vasc Surg* 51:3-12
59. Paty PS, Darling RC, 3rd, Feustel PJ, Bernardini GL, Mehta M, Ozsvath KJ, Choi D, Roddy SP, Chang BB, Kreienberg PB, Shah DM (2004) Early carotid endarterectomy after acute stroke. *Journal of vascular surgery* 39:148-154
60. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DP, de Vries JP, Moll FL, Vink A, Pasterkamp G (2009) Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29:128-133



61. Peters SA, Huxley RR, Woodward M (2013) Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44:2821-2828
62. Rango De P, Brown MM, Seemant C, Howard VJ, Tudor J, Mazya MV, Paciaroni M, Manzone A, Farchioni L, Caso V (2015) Summary of Evidence on early Carotid Intervention for recently symptomatic Stenosis based on Meta-Analysis of current Risks. *Stroke* 46: 3423-3436
63. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G, for the Carotid Stenting Trialists Collaboration (2013) The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 57:619-26
64. Rantner B, Kollerits B, Schmidauer C, Willeit J, Thauerer M, Rieger M, Fraedrich G (2011) Carotid endarterectomy within seven days after the neurological index event is safe and effective in stroke prevention. *Eur J vasc Endovasc Surg* 42:732-739
65. Rantner B, Schmidauer C, Knoflach M, Fraedrich G (2015) Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 49:129-36
66. Reiff T, Amiri H, Ringleb P, Jansen O, Hacke W, Eckstein H (2013) Therapie asymptomatischer Karotisstenosen. Notwendige Klärung der Evidenz mit neuem SPACE-2-Design. . *Gefäßchirurgie* 18:621-625
67. Rerkasem K, Rothwell PM (2009) Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 40:e564-572
68. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK, Society for Vascular S (2011) Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *Journal of vascular surgery* 54:832-836
69. Ringleb P. BJ, Eckstein H. (2012) Wann und zu welchem Zeitpunkt besteht die Indikation zur Operation oder zur Intervention einer asymptomatischen/symptomatischen Stenose (einschließlich Notfallindikation), inkl. Subgruppen eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren? *Gefäßchirurgie* 17:522-542
70. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS (2006) Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *Journal of vascular surgery* 44:480-487

71. Rothwell PM (2008) Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: the high-risk period and the high-risk patient. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 35:255-263
72. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363:915-924
73. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z (2005) A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 366:29-36
74. Rothwell PM, Warlow CP (2005) Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 64:817-820
75. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T, American Heart A, American Stroke Association Council on S, Council on Cardiovascular R, Intervention, American Academy of N (2006) Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37:577-617
76. Salem MK, Sayers RD, Bown MJ, Eveson DJ, Robinson TG, Naylor AR (2011) Rapid access carotid endarterectomy can be performed in the hyperacute period without a significant increase in procedural risks. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 41:222-228
77. Shields RC (2010) Medical management of carotid stenosis. *Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy* 22:18-27
78. Strömberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K, Swedish Vascular Registry Steering C (2012) Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 43:1331-1335
79. Strömberg S, Nordanstig A, Bentzel T, Österberg K, Bergström GM (2015) Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 49: 137-44

80. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 19:604-607
81. Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, Zimmermann A, Eckstein HH (2015) Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. *J Cardiovasc Surg* 56: 845-52
82. Villwock MR, Singla A, Padalino DJ, Ramaswamy R, Deshaies EM (2014) Optimum timing of revascularization for emergent admissions of carotid artery stenosis with infarction. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 127: 128-133
83. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP et al. (1996) Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*; 94: 3026-3049
84. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA (2007) Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* 167:2417-2422
85. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE (1964) Intracranial Hemorrhage Following Surgical Revascularization for Treatment of Acute Strokes. *Journal of neurosurgery* 21:212-215
86. Yoshida K, Miyamoto S (2015) Evidence for Management of Carotid Artery Stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 230-240
87. Zeller T. CT, Gray W., Kröger K (Hrsg.) (2013) *Gefäßmedizin Therapie und Praxis*. ABW Wissenschaftsverlag 2. Auflage: S 18-21, 56-62, 225-231

## **Danksagung**

Geschrieben habe ich diese Arbeit alleine, jedoch ist eine wissenschaftliche Arbeit nicht das Ergebnis einer einzelnen Person. Für das gute Gelingen, möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni B. Torsello bedanken, der es mir mit der Überlassung des Themas ermöglicht hat diese vorliegende Dissertation zu verfassen, Zeit investiert hat dieses Werk zu lesen und dieses durch gute Ratschläge und Anregungen zu vollenden.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen beiden hervorragenden Betreuerinnen aussprechen: Frau Dr. med. E. Schönefeld und Frau Dr. rer. nat. M. Herten. Sie gaben mir stets geistige Anregungen und Inspiration, ehrliche und offene Kritik, lehrten mich das wissenschaftliche Arbeiten, haben mir bei Fragen jederzeit weitergeholfen und unterstützten mich mit ihren Erfahrungen tatkräftig in jeder Hinsicht. Herzlichen Dank!

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. rer. medic. N. Osada, für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten für die wertvollen Erklärungen und die wertvolle Zeit die sie mir entgegen gebracht hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem gesamten Team der Abteilungen für Gefäßchirurgie im Sankt Franziskus Hospital Münster und im Universitätsklinikum Münster für alle Bemühungen und für die Hilfe bei der Komplettierung der Daten für dieses Werk.

Abschließend danke ich meiner Familie ganz besonders. Sie motivierten mich stets und unterstützen mich in jedem Augenblick. Danke für eure unendliche Geduld.

Zeit ist das wertvollste Gut - ich bedanke mich hiermit nochmals herzlich bei allen Personen die mich mit ihrer Zeit - in jeder Hinsicht - bei der Vollendung dieser Arbeit unterstützt haben.



