

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

**Ist die präoperative Antiaggregation bei der Behandlung  
einer Karotisstenose effektiv und sinnvoll?**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae**

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Andrea Radicke  
aus Siegen

Münster 2011

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

Gutachter:

1. Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

2. Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2011

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Giovanni Torsello

Koreferent: Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

## **Zusammenfassung**

### **Ist die präoperative Antiaggregation bei der Behandlung einer Karotisstenose effektiv und sinnvoll?**

Andrea Radicke

Fragestellung: Arteriosklerotische Läsionen der Karotibifurkation verursachen 15-20% der Schlaganfälle. Um dies zu verhindern kann die Karotisstenose medikamentös, durch Stenteinlage oder durch Karotisendarteriektomie (CEA) behandelt werden. Die CEA als invasiver Eingriff muss für den Patienten möglichst risikoarm und unter Vermeidung von Komplikationen durchgeführt werden. In dieser Studie wird untersucht, ob Patienten von einer Operation unter ASS profitieren, und welche Komplikationen durch ASS reduziert werden können. Außerdem wird die Korrelation von bestimmten Risikofaktoren mit dem Auftreten von Komplikationen untersucht.

Methoden: Es wurden Daten von 540 Patienten gesammelt, die ohne ASS (n = 267) beziehungsweise unter einer ASS-Medikation (n = 273) an der Arteria carotis operiert worden sind, und im Hinblick auf vorhandene Risikofaktoren und aufgetretene Komplikationen ausgewertet.

Ergebnisse: In der ASS-Gruppe erlitten 5,2% der Patienten eine Komplikation, während in der Non-ASS-Gruppe 17,6 % betroffen waren. Patienten, die unter ASS operiert werden, weisen demnach signifikant weniger Komplikationen auf ( $p < 0,0001$ ). Besonders die Rate kardialer Komplikationen kann durch die präoperative Gabe von ASS reduziert werden ( $p = 0,012$ ). Blutungskomplikationen treten in der ASS-Gruppe nicht signifikant häufiger auf ( $p = 0,496$ ). Liegen die Risikofaktoren arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie vor, so können in der ASS-Gruppe vor allem die kardialen ( $p = 0,007$  und  $p = 0,042$ ) und neurologischen ( $p = 0,048$  und  $p = 0,049$ ) Komplikationen signifikant reduziert werden. Bei Diabetes mellitus und Nikotinabusus zeigt sich eine generelle Reduktion von Komplikationen ( $p = 0,002$  und  $p = 0,048$ ) unter ASS. Beim Vorliegen einer KHK können durch ASS vor allem kardiale Komplikationen reduziert werden ( $p = 0,042$ ).

Schlussfolgerungen: Durch den präoperativen Einsatz von ASS kann die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen im allgemeinen, besonders aber beim Vorliegen der genannten Risikofaktoren, gesenkt werden. Alle offenen Karotisoperationen sollten deshalb unter ASS durchgeführt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2011

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

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

Ist die präoperative Antiaggregation bei der Behandlung einer Karotisstenose effektiv und sinnvoll?

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.

Münster, den 25.05.2011

# **1. Inhaltsverzeichnis**

<b>2. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Abkürzungen .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
4.1. Karotisstenosen.....	9
4.2. Therapie der Karotisstenose .....	12
4.3. Aktueller Stand der perioperativen Antiaggregation.....	15
4.4. Acetylsalicylsäure.....	18
4.5. Ziel der Arbeit .....	23
<b>5. Methoden.....</b>	<b>24</b>
5.1. Patientenkollektiv .....	24
5.2. Erfasste Parameter .....	25
5.2.1. Einflussgrößen .....	25
5.2.2. Risikofaktoren .....	26
5.2.2.1. Arterielle Hypertonie.....	26
5.2.2.2. Diabetes mellitus .....	28
5.2.2.3. Koronare Herzkrankheit .....	30
5.2.2.4. Hyperlipidämie .....	30
5.2.2.5. Nikotinabusus .....	32
5.2.3. Komplikationen .....	33
5.2.3.1. Neurologische Ereignisse .....	33
5.2.3.2. Kardiologische Ereignisse .....	34
5.2.3.3. Blutungskomplikationen.....	34
5.2.3.4. Allgemeine Komplikationen .....	35
5.3. Demographie .....	35
5.4. Operationstechnik .....	38
5.4.1. Gemeinsames Vorgehen bei TEA und EEA .....	38
5.4.2. TEA .....	40
5.4.3. EEA .....	42
5.4.4. TEA versus EEA .....	44
5.5. Statistische Auswertung .....	45

<b>6. Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
6.1. Kollektiv ASS/Non-ASS im Vergleich bezüglich der Komplikationen .....	46
6.2. Korrelation von Risikofaktoren und Komplikationen .....	48
6.2.1. Arterielle Hypertonie.....	48
6.2.2. Diabetes mellitus .....	50
6.2.3. Koronare Herzkrankheit .....	51
6.2.4. Hyperlipidämie .....	53
6.2.5. Nikotinabusus .....	55
6.3. Kernaussagen und klinische Relevanz .....	56
<b>7. Diskussion.....</b>	<b>58</b>
7.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse im Vergleich zu den derzeitigen Leitlinien.....	58
7.2. Aktueller Stand in der Literatur .....	59
7.3. Limitationen der Arbeit .....	61
7.4. Schlussfolgerungen.....	62
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>

## **2. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schlaganfall Subtypen .....	9
Abbildung 2: Endotheliale Dysfunktion bei Diabetes-Patienten.....	10
Abbildung 3: Therapie der Arteriosklerose .....	11
Abbildung 4: Wirkweise von ASS .....	19
Abbildung 5: Offener Operationssitus mit angeschlungener Arteria carotis communis	38
Abbildung 6: Patch auf der ACI.....	40
Abbildung 7: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Hypertonie .....	49
Abbildung 8: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus	51
Abbildung 9: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit KHK.....	52
Abbildung 10: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Hyperlipidämie .	54
Abbildung 11: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Nikotinabusus ...	55
Abbildung 12: Darstellung der Ergebnisse.....	57



### **3. Abkürzungen**

ACAS = Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACC = Arteria carotis communis

ACC = American College of Cardiology

ACE = Arteria carotis externa

ACI = Arteria carotis interna

ACSRS = Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke

ACST = Asymptomatic Carotid Surgery Trial

AHA = American Heart Association

ASA = American Stroke Association

ASS = Acetylsalicylsäure

CABP = Coronary artery bypass procedure

CAS = Carotid artery stenting

CEA = Karotisendarteriektomie

COX = Cyclooxygenase

CREST = Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trail

ECST = European Carotid Surgery Trial

EEA = Eversionsendarteriektomie

EVEREST = Eversion carotid Endarterectomy versus Standard Trail

HDL = High Density Lipoprotein

KHK = Koronare Herzkrankheit

LDL = Low Density Lipoprotein

NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NNT = Number needed to treat

PTFE = Polytetrafluoroethylen

SSEP = somato-sensorisch evoziertes Potential

TCD = transkranialer Doppler

TEA = Thrombendarteriektomie

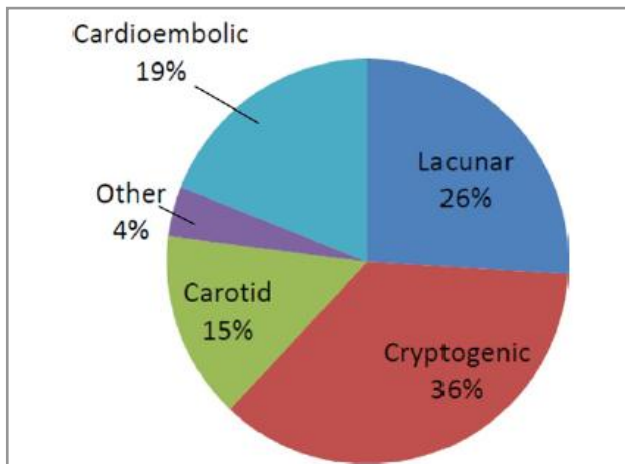
TIA = transiente ischämische Attacke

TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>

## 4. Einleitung

### 4.1. Karotisstenosen

In den Industrieländern ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache (12, 26, 43,



65) und der häufigste Grund für eine dauerhafte Behinderung. In 15-20% wird der Schlaganfall durch arteriosklerotische Läsionen der Karotisbifurkation ausgelöst (Abb.1) Generell nimmt die Inzidenz von Karotiserkrankungen und damit auch von Karotisstenosen mit dem Alter zu (26, 65).

**Abbildung 1: Schlaganfall Subtypen**

(aus: Marsh JD, Keyrouz SG (2010) Stroke prevention and treatment. J Am Coll Cardiol 56: 684)

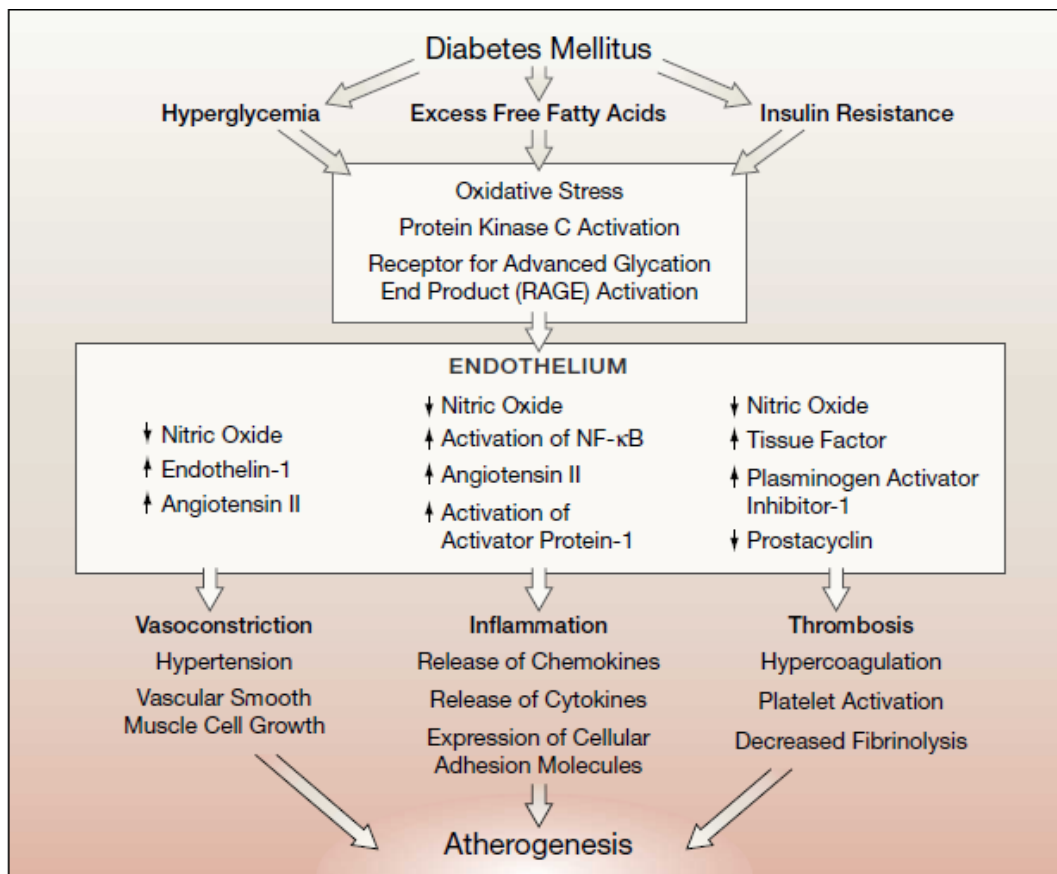
Karotisstenosen entstehen durch arteriosklerotische Plaques, die sich meist in der Karotisbifurkation oder am Beginn der Arteria carotis interna bilden.

Die zugrunde liegende Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung, die große und mittelgroße Arterien betrifft (63). Die Gefäße verhärten und verlieren ihre Elastizität aufgrund einer chronischen Entzündungsaktivität. Diese kann zum Beispiel durch Scherstress – verursacht durch einen dauerhaften Bluthochdruck – bedingt sein. Die chronische Entzündung führt zu einer endothelialen Dysfunktion. In den Intimazellen reichert sich LDL-Cholesterin an, wodurch weitere Entzündungszellen angezogen werden. Der entstehende Plaque vergrößert sich langsam, und glatte Muskelzellen, aktiviert durch das Endothel, wandern ein. Makrophagen werden zu lipidgeladenen Schaumzellen und akkumulieren ebenfalls im Bereich des sich bildenden Plaques. Sie werden untereinander durch Kollagen und Elastin zusammengehalten (5). Infolgedessen werden Thrombozyten aktiviert und binden sich an normalerweise nicht thrombogene Endothelzellen. Diese stellen nicht bloß eine Barriere zwischen Blut und umliegendem Gewebe dar, sondern haben auch para- und endokrine Funktionen. So regulieren sie den

Gefäßtonus, die Leukozytenadhäsion und das Wachstum glatter Muskelzellen sowie die Thrombozytenaggregation (74).

Plaques entwickeln sich über viele Jahre, können aber plötzlich rupturieren und zu einer Embolie und damit zu einem Infarkt führen. Außerdem werden auch durch die Ruptur selbst Thrombozyten aktiviert, was wiederum die Bildung von Thromben fördert (5).

Die Thrombozyten von Hypertonie-Patienten haben eine gesteigerte Neigung zu aggregieren (11). Dies macht die Hypertension – zusammen mit dem erhöhten Scherstress und der damit geförderten endothelialen Dysfunktion – zu einem der wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose und Schlaganfall.



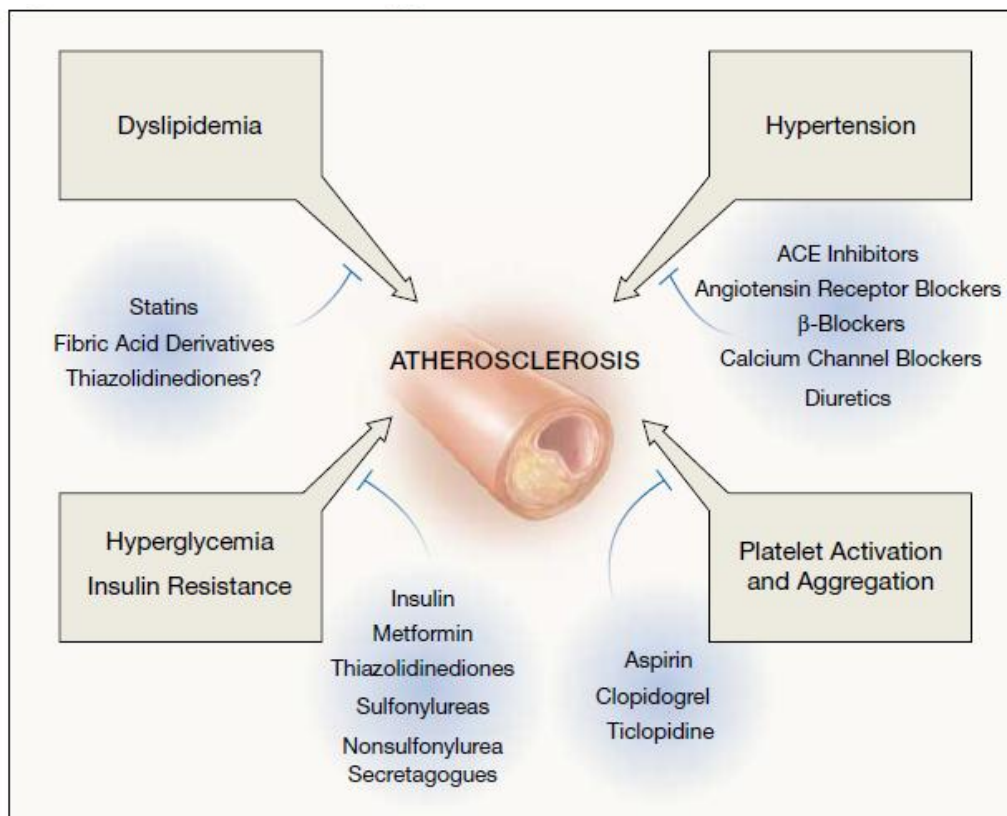
**Abbildung 2: Endotheliale Dysfunktion bei Diabetes-Patienten**

(aus: Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002) Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 287: 2572)

Wie in Abbildung 2 gezeigt führt auch ein Diabetes mellitus zu Entzündung und Schädigung des Endothels und ist somit neben Hyperlipidämie und Rauchen ein weiterer entscheidender Risikofaktor für Arteriosklerose.

Ziel der medikamentösen Therapie der Arteriosklerose ist also folglich die Senkung der Hyperlipidämie, der Hypertonie, der Hyperglykämie und der Hyperaggregabilität der Thrombozyten (Abb. 3) (9).

Im Fall einer Karotisstenose ist der arteriosklerotische Prozess oft bereits soweit fortgeschritten, dass die Stenose symptomatisch wird und spätestens jetzt auch ein chirurgisches Eingreifen erforderlich ist.



**Abbildung 3: Therapie der Arteriosklerose**

(aus: Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002) Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 287: 2574)

Eine symptomatische Karotisstenose äußert sich in einer transienten ischämischen Attacke (TIA) oder in einem ischämischen Insult (Schlaganfall). Eine TIA ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden zurückbildet. Bei einem Schlaganfall besteht das neurologische Defizit länger als 24 Stunden. Entweder erholt sich der Patient oder aber die Schädigung bleibt dauerhaft (26, 40,59, 66).

#### **4.2. Therapie der Karotisstenose**

Für eine extrakranielle Stenose der Arteria carotis interna stehen drei Behandlungsmethoden zur Verfügung – die medikamentöse Therapie, die Karotisendarterektomie (CEA) und die Karotisangioplastie mit Stenteinlage.

In den randomisierten kontrollierten klinischen Studien NASCET und ECST konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Karotisendarterektomie plus ASS-Gabe bei symptomatischen Karotisstenosen über 70% der alleinigen ASS-Gabe überlegen ist. Die alleinige ASS-Gabe wird nach McClelland für symptomatische Stenosen unter 50% empfohlen (64).

Studie	Indikation	Perioperatives kardiovaskuläres Ereignis/Tod	Risiko-reduktion	P-Wert
NASCET	≥ 70%	5,80%	17,0%/2 Jahre	< 0,001
	50%-69%	6,70%	10,1%/5 Jahre	< 0,05
ECST	70%-99%	7,50%	9,6%/3 Jahre	< 0,01
ACAS	≥ 60%	2,30%	5,9%/5 Jahre	0,004
ACST	≥ 60%	3,10%	5,4%/5 Jahre	< 0,0001

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial; ECST: European Carotid Surgery Trialists; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

**Tab. 1: Randomisierte Studien im Überblick**

(modifiziert nach Roseborough S, Perler BA (2010) Benefit of Carotid Endarterectomy: Randomized Trials. Aus: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg) Rutherford's Vascular Surgery. Saunders Elsevier, Bd 2, 7. Aufl. S1443)

Zwei Jahre nach einer CEA kann laut den Ergebnissen der NASCET-Studie (72) eine absolute Risikoreduktion von 17% für ipsilateralen Schlaganfall nachgewiesen werden, wenn die präoperative Stenose 70-99% betrug (Tab. 1). Bei hochgradigen Stenosen sollte also eine operative Therapie erfolgen. Um das Risiko für den Patienten so gering wie möglich zu halten, ist es indessen wichtig, den Patienten mit einem Thrombozytenaggregationshemmer und gegebenenfalls mit einem Antihypertensivum oder/und einem Medikament zur Senkung des Blutlipid- und -glucosespiegels zu behandeln.

Die ECST-Studie (34) zeigt eine absolute Risikoreduktion für Schlaganfall oder Tod von 11,6% drei Jahre nach der Operation einer über 80%igen Stenose.

Ein direkter Vergleich der beiden Studien ist schwierig, da der Stenosegrad unterschiedlich gemessen und eingeteilt wurde. Eine Stenose von 50-70% in der NASCET-Studie entspricht einer Stenose von 65-82% in der ECST-Studie (83). Rothwell et al. (83) glichen deshalb die Stenosegradeinteilungen beider Studien einander an, um eine Vergleichbarkeit zu erreichen. In beiden Studien unterscheiden sich Outcome und Effektivität der Karotisendarteriektomie demgemäß nicht.

Die Ergebnisse beider Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Führt man bei Patienten mit einer Stenose von unter 30% eine CEA durch, so zeigt sich in den folgenden fünf Jahren eine erhöhte Rate von ipsilateralen Schlaganfällen. Hier ist die Operation also kontraindiziert. Bei einem Stenosegrad von 30-49% weist die Operation weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf. Erst bei einer Stenose von 50-69% ist ein geringer Benefit durch die CEA zu erkennen. Es wird eine NNT (Number needed to treat) von 13 angegeben, um einen Insult oder Tod in den nächsten fünf Jahren zu verhindern. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass in dieser Gruppe das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalls oder Todes in den ersten zwei Jahren nach Operation erhöht ist. Erst bei den Folgeuntersuchungen nach fünf Jahren konnte der eben erwähnte Benefit nachgewiesen werden. Die Situation der Patienten mit einer Stenose von über 70% verbessert sich demgegenüber bereits ein Jahr nach der Operation deutlich. Das Risiko von Schlaganfall oder Tod kann in dieser Gruppe durch CEA signifikant gesenkt werden. Um einen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall oder einen Todesfall zu verhindern, müssen sechs Patienten behandelt werden (NNT =

6). Durch die Behandlung von 14 Patienten kann ein Schlaganfall mit irreversiblen Folgen oder mit Todesfolge verhindert werden (NNT = 14). Bei Patienten mit einer fast vollständigen Okklusion der Arteria carotis interna zeigt sich nach zwei Jahren ein Benefit der Operation, welcher aber schon nach fünf Jahren nicht mehr zu erkennen ist. In dieser Gruppe soll deshalb laut Autoren die medikamentöse Therapie bevorzugt werden.

Die NASCET- und ECST-Studien zeigen also, dass die Patienten je nach Stenosegrad von einer operativen Therapie in Form der CEA profitieren, und dass Patienten mit einer Stenose von über 70% unbedingt operiert werden sollten (83).

Zahlreiche Studien sind durchgeführt worden um zu klären, ob mit dem Stenting der Arteria carotis (CAS) vergleichbare Ergebnisse zu erreichen sind.

In der randomisierten kontrollierten CREST-Studie (39) zeigt sich ein ähnliches Outcome nach CAS und CEA. Das Risiko eines Myokardinfarkts ist allerdings nach CEA gegenüber CAS signifikant erhöht, während 30 Tage nach der jeweiligen Behandlung in der gestenteten Gruppe signifikant mehr Schlaganfälle beobachtet wurden als in der CEA-Gruppe (39). Es ist allerdings zu bedenken, dass die Lebensqualität nach einem Schlaganfall oft geringer ist als diejenige nach einem Myokardinfarkt (59).

Auch Giles et al. (42) verglichen CEA und CAS. Sie geben ein erhöhtes Risiko der CAS gegenüber der CEA an – auch bei Beachtung des Symptomstatus und des Risikoprofils der einzelnen Patienten. Nur für Patienten nach CABP (coronary artery bypass procedure) besteht laut den Autoren kein erhöhtes Risiko nach Stenting. Dies wird durch den Einfluss zusätzlicher Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer und Antihypertensiva, die ein Großteil dieser Patienten einnehmen muss, erklärt.

Hochrisikopatienten, die sich einer CEA unterziehen, haben erwartungsgemäß auch ein höheres postoperatives Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko als Patienten mit normalem Risikoprofil (42). Deshalb muss hier individuell abgewogen werden, ob nicht möglicherweise der einzelne Patient eher von der Einlage eines Stents profitiert (59).

Ferner wird für asymptomatische Stenosen über 60% nach der ACAS-Studie eine Doppelbehandlung mit Karotisendarteriektomie und ASS empfohlen (13, 64).

Die CEA reduziert das absolute Risiko des perioperativen Todes unter asymptomatischen Patienten innerhalb von fünf Jahren um 6% im Vergleich zur ausschließlichen medikamentösen Therapie (16). Gerade bei asymptomatischen Patienten hat die perioperative Risikostratifizierung eine enorme Bedeutung. Die ACSRS- Studiengruppe schlägt eine Stratifizierung anhand der Klinik des Patienten und der Plaque-Analyse mittels Ultraschall vor (71).

Die aktuellen AHA/ASA-Leitlinien empfehlen die Durchführung einer CEA bei einer Stenose von 70-99% und bei Vorliegen einer TIA oder eines Schlaganfalls in den letzten sechs Monaten (Klasse I, Level A-Evidenz). Bei einer Stenose von 50-69% sollte eine CEA je nach Patient, Alter, Risikofaktoren und Komorbidität mit einer Klasse I, Level B-Evidenz erfolgen. (40, 59)

### **4.3. Aktueller Stand der perioperativen Antiaggregation**

Bei der präoperativen Antiaggregation ist stets das thrombembolische Risiko gegenüber dem hämorrhagischen Risiko abzuwägen. Die Blutungsneigung steigt mit dem Einsatz von Thrombozytenaggregationsinhibitoren, während die kardiovaskuläre Mortalitäts- und Morbiditätsrate ohne eine entsprechende Medikation steigt (30, 61, 67). Stoner et al. (90) stellen dar, dass die CEA eine risikoreduzierende Behandlung sei, und dass zur Verbesserung des operativen Outcomes und des kardiovaskulären Langzeitrisikos die Optimierung der perioperativen Medikation essentiell sei. Sie schildern weiter, dass durch die Gabe von Thrombozyteninhibitoren vaskuläre Komplikationen und nicht tödliche Schlaganfälle um ein Viertel und nicht tödliche Myokardinfarkte um ein Drittel reduziert werden könnten. Der Benefit sei somit größer als die Blutungsgefahr (90).

Auch wenn eine individuelle, an jeden einzelnen Patienten angepasste Behandlung wichtig und richtig ist, so ist doch ein einheitliches Management mit klaren Empfehlungen und Richtlinien für die Patientensicherheit und den Therapieerfolg von größter Bedeutung.



Einer 2008 durchgeführten Online-Befragung unter Gefäßchirurgen in Europa über ihr pharmakologisches Management von Patienten, die sich einer CEA unterziehen müssen, zufolge, haben 5% der Chirurgen bei symptomatischen Patienten ASS präoperativ abgesetzt, 12% setzten es bei asymptomatischen Patienten ab. Die Autoren dieser Studie beklagen das Fehlen Evidenz basierter Leitlinien (49).

Eine kürzlich in den Niederlanden durchgeführte Studie zeigt, dass nur 66% der Patienten, die sich einer CEA unterziehen mussten, präoperativ antiaggregatorische Substanzen erhalten haben (44).

Wie auch andere Studien verdeutlichen, fehlen Leitlinien für ein einheitliches Procedere (14). Zudem werden die Ergebnisse vieler Studien bedauerlicherweise in der allgemeinen Praxis oft nicht oder nur unzureichend umgesetzt (6, 13), und so existieren große Qualitätsunterschiede bei der Behandlung von kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen (38).

In einer 1993 durchgeführten Studie wurden die mit einer CEA behandelten Patienten in eine ASS und eine Placebogruppe randomisiert. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikant niedrigere Schlaganfallrate in der ASS-Gruppe (60). Auch Engelter et al. (32) untersuchten die antiaggregative Therapie zur Prävention von Schlaganfall und anderen vaskulären Komplikationen nach CEA und stellten fest, dass das Schlaganfallrisiko durch eine antiaggregative Therapie signifikant gesenkt werden konnte. Keinen signifikanten Unterschied beschreiben sie für das Auftreten von Myokardinfarkt, Blutungskomplikationen, Restenosen, TIA und Amaurosis fugax (32).

Trotz dieser Ergebnisse bleibt ein Drittel der Patienten präoperativ ohne Thrombozyteninhibitoren (6, 90).

Hermiz et al. (51) beschreiben in einer 2009 veröffentlichten Studie, dass ASS perioperativ in 55,3% der Fälle abgesetzt wurde – unabhängig davon, um welche Art von Operation es sich handelte. Nur 54,2% der Patienten bekamen eine genaue Anweisung bezüglich der Einnahme von Plättcheninhibitoren in der präoperativen Phase. Postoperativ wurden nur 37% über den genauen Zeitpunkt der Wiederaufnahme der thrombozyteninhibierenden Medikation informiert (51). Auch an diesem Beispiel zeigt sich, wie ungleich das Management der perioperativen Antiaggregation gehandhabt wird.

Wie Möllmann et al. (67) berichten, reduziert ASS die Rate von kardiovaskulären Komplikationen um 46% im Vergleich zur Gabe eines Placebos. Man sieht, dass besonders Patienten mit einem koronaren Risiko von ASS profitieren. Die Empfehlungen zum Management von Patienten nach einem Koronarstenting, die sich einer nichtkardialen Operation unterziehen müssen, sind daher sehr viel klarer als die Empfehlungen zum perioperativen Aggregationsmanagement anderer Patienten.

In einer gemeinsamen Empfehlung der Deutschen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chirurgie und Innere Medizin (41) wird dargelegt, dass Patienten, die einen Metallstent implantiert bekommen haben, ab 6 Wochen bis mindestens 3 Monate nach diesem Eingriff im Falle einer notwendigen, nicht aufschiebbaren Operation unter ASS operiert werden müssen. In den ersten sechs Wochen nach Stentimplantation sollte eine Operation wenn irgend möglich gänzlich vermieden werden. Wurde ein medikamentenfreisetzender Stent verwendet, so sollte der Patient in den ersten zwölf Monaten bestenfalls gar nicht operiert werden. Wenn nach diesen zwölf Monaten eine Operation notwendig ist, sollte sie unter ASS durchgeführt werden (41). Nach dem Einsetzen eines Koronarstents sollten also sämtliche operativen Eingriffe unter Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen.

Setzt man eine duale Plättchenhemmung zu früh ab, so multipliziert sich das Risiko für eine Stentthrombose um den Faktor 90. Oft ist eine fehlende Compliance des Patienten ein ausschlaggebender Faktor für das Therapieversagen und das Entstehen dieser oft vermeidbaren Komplikation (53).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aktuell verschiedene Varianten des perioperativen Antiaggregationsmanagements existieren, dass jedoch unter Chirurgen die Tendenz, ASS unter bestimmten Umständen beizubehalten und nicht abzusetzen, deutlich erkennbar ist.

#### 4.4. Acetylsalicylsäure

1897 entwickelte die Bayer Corporation den Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS), der unter dem Handelsnamen Aspirin<sup>®</sup> bekannt geworden ist. Bis 1971 war ASS ausschließlich als Schmerzmittel auf dem Markt; danach wurde es auch zur Prävention verschiedener Krebsarten gegeben.

Der analgetische Effekt beruht darauf, dass sowohl die Synthese von Prostaglandinen im verletzten peripheren Gewebe als auch zentrale Prostaglandinrezeptoren inhibiert werden (45).

Der antiaggregative Effekt der ASS ist auf die irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) zurückzuführen. Es existieren die Isoformen COX-1, welche in den meisten Geweben konstitutiv exprimiert wird, und COX-2, deren Expression bei Entzündungsreaktionen stark zunimmt. In niedriger Dosis blockiert ASS selektiv die COX-1, während sie in höherer Dosis auch die COX-2 inhibiert.

Die COX, eine Dioxygenase, katalysiert die Bildung von Prostaglandin H<sub>2</sub> aus Arachidonsäure.

Auf molekularer Ebene wirkt ASS durch ihre Fähigkeit, einen Serinrest der COX zu acetylieren. So wird der Kanal des COX-Dimers blockiert und das Substrat kann nicht mehr an das katalytische Zentrum des Enzyms binden.

Prostaglandin H<sub>2</sub> wird normalerweise durch zellspezifische Enzyme in andere Prostaglandine oder – vorwiegend in Thrombozyten – in Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) umgewandelt (Abb. 4). TXA<sub>2</sub> wirkt vasokonstriktorisch und fördert die Thrombozytenaggregation sowie deren Bindung an Kollagen und ihre Granulaentleerung. Kann es nicht mehr produziert werden, wird also unter anderem die Aggregation der Thrombozyten für ihre gesamte Lebenszeit von circa acht Tagen gehemmt (5, 23, 79). Dabei ist zu bedenken, dass alle 24 Stunden ungefähr 10-12% der Thrombozyten ersetzt werden, das heißt, dass etwa fünf Tage nach der ASS-Einnahme 50% der Thrombozyten wieder eine normale Funktion aufweisen (62, 75).

Für eine zufriedenstellende Hämostase ist nicht die Funktionsfähigkeit aller zirkulierenden Thrombozyten notwendig (58), sondern es ist ausreichend, wenn mindestens 20% der Blutplättchen eine normale Funktion aufzeigen (30).

Nach der oralen Aufnahme wird ASS rasch im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert. 30-40 Minuten nach Einnahme kann der maximale Plasmaspiegel gemessen werden. Eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung ist nach circa einer Stunde zu beobachten. Die orale Bioverfügbarkeit der ASS beträgt 40-50% (75, 78). Trotz einer nur kurzen Plasmahalbwertszeit von 15-20 Minuten ist die Wirkung des Medikaments durch die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase deutlich länger (62, 75).

ASS wird dosisunabhängig eliminiert, das heißt, es liegt eine Kinetik nullter Ordnung vor. Pro Zeiteinheit wird also eine konstante Menge des Medikaments abgebaut und ausgeschieden (78, 54). ASS wird durch Esterasen in Salizylsäure und Acetat gespalten. Die Salizylsäure wird entweder renal ausgeschieden oder in der Leber mit Glycin und Glucuronsäure konjugiert (54).

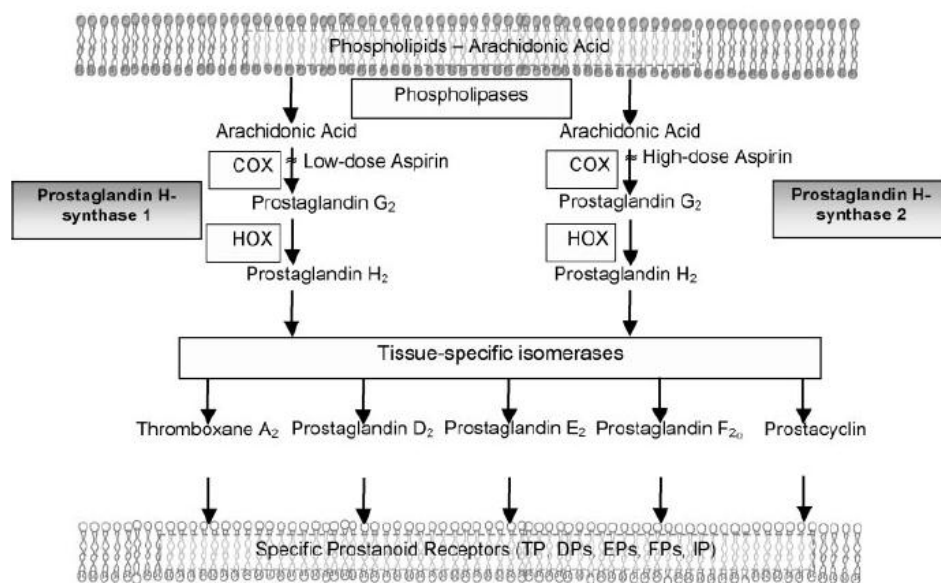


FIGURE 1. Arachidonic acid metabolism and mechanism of action of aspirin. Arachidonic acid, a 20-carbon fatty acid containing four double bonds, is liberated from the sn2 position in membrane phospholipids by several forms of phospholipase, which are activated by diverse stimuli. Arachidonic acid is converted by cytosolic PGH synthases, which have both COX and hydroperoxidase activity, to the unstable intermediate PGH<sub>2</sub>. The synthases are colloquially termed COXs and exist in two forms, COX-1 and COX-2. Low-dose aspirin selectively inhibits COX-1, and high-dose aspirin inhibits both COX-1 and COX-2. PGH<sub>2</sub> is converted by tissue-specific isomerases to multiple prostanoids. These bioactive lipids activate specific cell membrane receptors of the superfamily of G-protein-coupled receptors. DP = PGD<sub>2</sub> receptor; EP = PGE<sub>2</sub> receptor; FP = PGF<sub>2α</sub> receptor; IP = prostacyclin receptor; TP = TX receptor.

#### Abbildung 4: Wirkweise von ASS

(Aus: Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G (2008) Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 133:S200)

Bei der Anwendung von ASS im zeitlichen Zusammenhang mit Operationen muss – wie bereits oben erläutert – das thrombotische gegenüber dem hämorrhagischen Risiko abgewogen werden. Durch Thrombozyteninhibitoren wird vor allem die primäre Hämostase direkt nach einer Ruptur oder Verletzung eines Gefäßes behindert. Zwar ist das Thromboserisiko geringer, doch damit gleichzeitig auch die hämostatische Kompetenz. Man muss bedenken, dass es allein durch die Operation an sich schon zu Störungen im hämostatischen System kommt. Sowohl das Risiko venöser als auch arterieller Thrombosen steigt (58).

Neben der Frage, ob ASS generell vor Operationen an der Karotis gegeben werden sollte, spielt die Frage der Dosis eine ebenso bedeutende Rolle.

Eine einmalige Gabe von 120mg ASS präoperativ bewirkte in einer randomisierten klinischen Studie keinen Benefit (45).

In einer weiteren randomisierten kontrollierten klinischen Studie (92) wurden Dosen von 81-1300mg untersucht. Nach 30 Tagen und drei Monaten wurden jeweils die Schlaganfall-, Myokardinfarkt- und Mortalitätsrate in den einzelnen Gruppen verglichen. In der Low-dose-Gruppe gab es weniger Vorfälle. Besonders das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls war niedriger, doch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz. Andere Blutungskomplikationen wie Hämatome, gastrointestinale Blutungen und spontane Blutungen ereigneten sich unabhängig von der Dosis. Diese Ergebnisse widersprechen denen des NASCET, wo gezeigt wurde, dass Patienten mit einer höheren Dosis ASS perioperativ weniger Schlaganfälle bekamen (92).

Bezüglich der Anwendung von Low-dose-ASS (75-120mg) findet man sowohl Studien mit negativen also auch solche mit positiven Ergebnissen (45).

A. J. Comerota (23) beschreibt in seinem Artikel eine höhere Effektivität von Low-dose-ASS (75-150 mg/d) mit einem geringeren Blutungsrisiko als bei höheren Dosen. Auch in anderen randomisierten kontrollierten Studien und Veröffentlichungen über Blutungskomplikationen und weitere Nebenwirkungen nach verschiedenen Dosen ASS werden bei niedrigerer Dosierung ein geringeres Blutungsrisiko und eine geringere Rate an Nebenwirkungen bei vergleichbarer therapeutischer Effektivität beschrieben (78, 85).

Dabei sei ASS im Vergleich zu anderen Thrombozyteninhibitoren eine "Goldene Balance" zwischen maximalem Nutzen und minimalen Komplikationen (85).

Unter der Gabe von ASS kommt es 1,5mal häufiger zu Blutungskomplikationen. Allerdings sind diese Blutungen nicht folgenreicher und führen nicht zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (14, 30, 36, 67, 78). Betrachtet man speziell den Bereich der Gefäßchirurgie, so nehmen die Blutungskomplikationen unter ASS dort um weniger als 2,5% zu (30, 67).

Durch das Fortführen einer Therapie mit Thrombozyteninhibitoren erhöht sich der intraoperative Blutverlust sowie die Transfusionsrate und die Zahl der intraoperativen nicht-tödlichen Myokardinfarkte abhängig davon, um was für eine Operation es sich handelt. Werden die Inhibitoren allerdings abgesetzt, so kommt es aufgrund einer Akute-Phase-Reaktion während der Operation zu einer Hyperkoagulabilität (30). Auch in der postoperativen Periode besteht eine Hyperaggregabilität der Thrombozyten (53, 70).

Dies ist dadurch zu erklären, dass es zum sogenannten Rebound-Phänomen kommt (14). Das Rebound-Phänomen ist dadurch gekennzeichnet, dass die Balance des Hämostasesystems zugunsten der prothrombotischen Komponenten verschoben ist. Die Thromboxan A<sub>2</sub>-Aktivität ist enorm gesteigert, während die Fibrinolyse äußerst herabgesetzt ist (21, 67).

Wird ASS zur Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Vorfall gegeben und setzt man es vor einer Operation ab, so erhöhen sich also das intraoperative kardiovaskuläre Risiko und damit die letalen Folgen, da der kardioprotektive Effekt der ASS wegfällt und es zum Rebound-Phänomen kommt (14).

Nach Einsetzen eines Stents erhöht sich, wie in Abschnitt 4.3. beschrieben, gerade in der Revaskularisierungsphase das Risiko für einen kardialen Tod und für Stentthrombosen, wenn ASS abgesetzt wird (30).

Nicht bei allen Patienten zeigt ASS die gewünschte Wirkung. Solche Patienten, bei denen eine bestimmte ASS-Dosis nicht zum erwarteten biologischen Effekt auf die Thrombozyten führt, werden deshalb als ASS-Non-Responder bezeichnet. Grundmann

et al. (46) geben an, dass dies bei 30-40% der Patienten mit rezidivierenden cerebrovaskulären Ischämien der Fall sei. Auch Assadian et al. (6) beschreiben bei 34% der Schlaganfallpatienten eine Resistenz gegenüber ASS. ASS-resistente Patienten haben ein 3,5fach höheres Risiko durch ein kardiovaskuläres Ereignis zu versterben (62). Besonders bei Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, ist die Thrombozytenantwort im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Dies liegt unter anderem daran, dass Glukose und ASS um ihre Bindungsstellen konkurrieren (siehe auch Abschnitt 5.2.2.2) (6).

Als weitere Gründe für die fehlende Wirksamkeit der ASS wird eine interindividuelle Variabilität im ASS-Metabolismus durch genetische Prädisposition angegeben. Auch komme es nach einer vorangegangenen cerebrovaskulären Ischämie zu einer Veränderung im Hämostasesystem – bedingt zum Beispiel durch die exzessive Ausschüttung von Katecholaminen infolge der Ischämie. Dazu könne es zu einer kompensatorischen Überexpression der COX-2 kommen (46, 62). Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Triggerung anderer Wege der Plättchenaggregation aufgrund der vorangegangenen Ischämie (46).

Es ist wichtig, die ASS-Non-Responder zu erkennen und diese statt mit ASS mit anderen Thrombozyteninhibitoren – wie zum Beispiel Clopidogrel – zu behandeln (21, 46).

#### **4.5. Ziel der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwieweit die präoperative Antiaggregation mit ASS unter der Diagnose einer Karotisstenose sinnvoll und effektiv ist.

Für die Verbesserung der postoperativen Ergebnisse der Patienten und ihres kardio- und cerebrovaskulären Langzeitrisikos nach einer CEA ist die Optimierung der perioperativen Medikation essentiell (90).

Hinderlich ist, dass in den meisten Studien Thrombozytenaggregationshemmer untereinander verglichen werden, dass aber nur selten ausschließlich ASS untersucht wird. Auch ist es ethisch nicht vertretbar, dass Patienten mit bestimmten bestehenden kardio- und cerebrovaskulären Vorerkrankungen kein ASS sondern Placebo bekommen, um eine randomisierte kontrollierte Studie mit ASS versus Placebo durchführen zu können.

Diese Analyse der durchgeführten Karotisoperationen vergleicht nach prospektiver Datenerhebung Patienten, die jeweils unter ASS-Gabe und unter ASS-Pause in zwei verschiedenen Zentren eine CEA erhielten.

Zur genaueren Differenzierung, wann bei der operativen Behandlung einer Karotisstenose die präoperative Antiaggregation mit ASS effektiv und sinnvoll ist, sollen in dieser Arbeit folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie unterscheiden sich Patienten, die mit beziehungsweise ohne ASS (ASS-Pause für mindestens fünf Tage) operiert wurden, in ihren Ergebnissen nach CEA im Rahmen des stationären Aufenthaltes?
2. Welche Komplikationen lassen sich durch die ASS-Gabe reduzieren?
3. Treten bestimmte Komplikationen, zum Beispiel Nachblutungen, bei der Operation unter ASS häufiger auf?
4. Gibt es Risikofaktoren, die die ASS-Gabe unabdingbar und essentiell wichtig machen?



## **5. Methoden**

### **5.1. Patientenkollektiv**

Für die Analyse wurde anhand von Krankenakten, Qualitätsmanagementbögen und Arztbriefen eine prospektive Datenerfassung bei 540 Patienten durchgeführt. Alle Patienten wurden offen-chirurgisch an der Arteria carotis interna bei ACI-Stenose operiert. Entweder wurde eine TEA oder eine EEA angewendet.

Die Operationen wurden in der gefäßchirurgischen Abteilung des St. Franziskus-Hospital Münster (n = 273) sowie in der Klinik für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikum Münster (n = 267) durchgeführt.

Die Zuordnung (Operation nach Absetzen von ASS versus unter ASS) erfolgte auf Grund der in den zwei Zentren üblichen Praxis beim Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern.

Zu den Einschlusskriterien zählten erstens eine Karotisstenose von  $\geq 70\%$  und zweitens eine operative Behandlung dieser Stenose durch eine TEA oder EEA.

Im Folgenden werden die beiden Patientenkollektive "ASS-Gruppe" beziehungsweise "Non-ASS-Gruppe" genannt.

## **5.2. Erfasste Parameter**

### **5.2.1. Einflussgrößen**

Für jeden Patienten wurde das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der Operation sowie der Schweregrad der Karotisstenose, eine eventuell vorliegende Symptomatik, die Operationsseite und -technik und bestehende Vorerkrankungen dokumentiert.

Die Karotisstenose ist in Schweregrade von  $\geq 70\% - 89\%$  und  $\geq 90\%$  unterteilt worden. Lag eine Symptomatik vor, so wurde differenziert, ob sich die Karotisstenose durch eine TIA oder einen Apoplex manifestiert hat.

Die Operationstechnik wurde in TEA und EEA unterschieden.

Bei den einzelnen Patienten wurde auf das Vorliegen der folgenden Risikofaktoren beziehungsweise Vorerkrankungen geachtet: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, koronare Herzerkrankung und Nikotinabusus. Die einzelnen Risikofaktoren werden im Folgenden näher erläutert.

Dokumentiert wurde ferner die Dauer des stationären Aufenthaltes jedes einzelnen Patienten.

## **5.2.2. Risikofaktoren**

### **5.2.2.1. Arterielle Hypertonie**

Arterielle Hypertonie ist definiert als ein systolischer Blutdruck über 140 mmHg, diastolischer Blutdruck über 90 mmHg oder durch die Einnahme antihypertensiver Medikamente (27).

Weltweit leiden immer mehr Menschen an arterieller Hypertonie. So sind laut Blann et al. (11) 15-20% der über 40-jährigen betroffen, wobei die Angaben von Quelle zu Quelle etwas differieren. Die Prävalenz steigt mit dem Alter.

Die europäische Bevölkerung hat im Durchschnitt einen etwas höheren Blutdruck als die Bevölkerung Kanadas und der USA. Durchgängig in allen Altersgruppen zeigt sich der höchste Blutdruck in Deutschland und der niedrigste in den USA. Zur Zeit sind in Deutschland nach Wolf-Maier et al. (95) circa 55,3% der Menschen betroffen. In ganz Europa liegt die Prävalenz bei 44,2% und in Nord Amerika bei 27,6%. Die Prävalenz ist steigend. In Deutschland und Europa stehen aber nur 26% der Hypertoniker unter einer antihypertensiven Therapie, während in Nord Amerika 44% der Betroffenen behandelt werden.

Wie häufig eine therapieresistente Hypertonie vorliegt ist ungewiss, doch konnte in einer Analyse von Teilnehmern der Framingham Heart Study gezeigt werden, dass weniger als 40% der älteren Patienten unter Medikation ihren Zielblutdruck erreicht haben, und dass nur 48% der therapierten Patienten einen Blutdruck von unter 140/90 mmHg aufwiesen (15).

Hypertonie ist der führende Risikofaktor für einen Insult. Epidemiologische Studien zeigen, dass das Risiko eines Schlaganfalls ab einem Blutdruck von 110/75 mmHg linear zunimmt. Hypertonie führt zu einer endothelialen Dysfunktion und zu einer durch Scherstress verursachten Verletzung der Gefäßwand (88).

Hypertonie bewirkt eine Erhöhung der Katecholamine im Blut, atherosklerotische Läsionen, Erhöhung der Blutviskosität und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. All diese Faktoren haben Einfluss auf die Thrombozytenaktivierung und man sieht, dass die Aggregation der Thrombozyten von Hypertonikern gesteigert ist. Es bilden sich

schneller Thromben und die atherosklerotischen Läsionen werden noch verstärkt. Auch strukturell weisen die Thrombozyten einige Veränderungen auf. So ist unter anderem ihr Volumen reduziert und ihre Lebenszeit verkürzt (11).

Wie in Abschnitt 4.1. beschrieben fördert der Bluthochdruck atherosklerotische Prozesse und damit die Plaquebildung in den Arterien. Es konnte eine Verlangsamung der Progression der Arteriosklerose in der Arteria carotis gezeigt werden, wenn der Blutdruck kontrolliert beziehungsweise gesenkt wird (91). Das Risiko eines Schlaganfalls kann schon durch eine geringe Senkung des Blutdrucks von 10-12 mmHg systolisch und 5-6 mmHg diastolisch um 38% vermindert werden (88).

Saito et al. (84) konnten nachweisen, dass Hypertension das Risiko für eine strukturelle Veränderung der Gefäßwand, vor allem dort, wo sich bereits atherosklerotische Plaques gebildet haben, mit einer Odds Ratio von 6,7 erhöht. Unter der Bezeichnung "strukturelle Veränderungen" werden hier vor allem Vergrößerungen und Aussackungen der Gefäßwand verstanden. Von diesem Remodelling ist ungefähr die Hälfte der Patienten betroffen, deren Karotisarterien eine atherosklerotische Stenose von 15-85% aufweisen (84).

Wie bereits erwähnt stellt der Bluthochdruck einen der bedeutendsten Risikofaktoren für die Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen der Arterien und somit für das Auftreten eines Schlaganfalls dar. Er ist aber gleichzeitig einer der Risikofaktoren, die relativ einfach erkannt und therapiert werden können (10, 88).

In dieser Arbeit wird nun untersucht, ob Patienten mit arterieller Hypertonie von der perioperativen ASS-Gabe profitieren.

### **5.2.2.2. Diabetes mellitus**

Die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus – der "Volkskrankheit Nummer eins" – steigt stetig. Laut Bundesgesundheitsurvey von 1997/1998 war zu diesem Zeitpunkt bei 4,7% der Männer und 5,6% der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren ein Diabetes mellitus diagnostiziert. Mit dem Alter nimmt die Prävalenz der Erkrankung zu. So konnte bei 40% der 55- bis 74-jährigen ein Diabetes mellitus festgestellt werden (28).

2005 lag die Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland bereits bei 7%, das heißt: Circa 6 Millionen Bundesbürger waren an Diabetes mellitus erkrankt (50)! In den USA waren 2004 7,8% der Bürger betroffen (87). Anfang 2011 wird die Prävalenz in den Vereinigten Staaten mit 8,3% angegeben (4).

Man muss beachten, dass ein Großteil der Diabeteserkrankungen nach wie vor nicht erkannt wird und dementsprechend die Dunkelziffer der an Diabetes Erkrankten enorm hoch ist.

Patienten mit Diabetes mellitus leiden schon in jungen Jahren an Arteriosklerose, und das Risiko für vaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt ist stark erhöht.

In der Literatur wird ein 3,7- bis 4-fach erhöhtes Risiko für koronare, cerebrovaskuläre und peripher arterielle Erkrankungen angegeben (8, 88).

Die Prävalenz von Erkrankungen der Arteria carotis ist bei Patienten mit Diabetes mellitus etwa 2,5mal höher als bei Patienten, die nicht an Diabetes mellitus leiden. Im Vergleich zu anderen Patienten mit einer Karotisstenose sind diabetische Patienten wesentlich jünger (8). Zudem weisen Diabetes-mellitus-Patienten überdurchschnittlich häufig auch andere Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie auf (8, 88).

Zum Einfluss von Diabetes mellitus auf das Outcome nach Karotisendarteriektomie (CEA) findet man in der Literatur sehr kontroverse Angaben. In der ACST-Studie (68) wurde bei asymptomatischen Patienten kein Unterschied zwischen denjenigen mit und denjenigen ohne Diabetes mellitus beobachtet, während in der ACAS-Studie, in der ebenfalls asymptomatische Patienten untersucht wurden, ein höheres perioperatives Risiko für neurologische Komplikationen für Diabetes-Patienten festgestellt wurde (8).

Während einige Autoren (8, 88) die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen bei Diabetes-Patienten als wesentlich erhöht gegenüber Nicht-Diabetes-Patienten angeben, sehen andere (81) keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in Bezug auf die Inzidenz perioperativer Myokardinfarkte. Auch die Aussagen über perioperative Schlaganfälle und Tod differieren erheblich. So beschreiben Dorigo et al. (31) ein dreifach erhöhtes Risiko des perioperativen Todes für Diabetes-Patienten nach CEA, während sie keinen Unterschied in der perioperativen Inzidenz von Schlaganfällen sehen. Dahingegen geben Shields et al. (88) den Diabetes mellitus als Risikofaktor für perioperativen Schlaganfall und Tod an. Andere Autoren beschreiben keinen signifikanten Unterschied in der perioperativen Mortalitäts- und Schlaganfallsrate bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (76, 81).

Man sieht, dass der Einfluss von Diabetes mellitus auf das Outcome von Patienten nach CEA sehr kontrovers diskutiert wird und noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Profitieren nun Patienten mit Diabetes mellitus von einer ASS-Gabe vor Karotisendarterektomie? Diese Frage soll in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden. Dabei muss man bedenken, dass die Wirkung von ASS auf Thrombozyten hyperglykämischer Patienten oft erniedrigt ist. Sie sind weniger sensitiv für ASS als solche normoglykämischer Patienten.

Dies ist dadurch zu erklären, dass Glukose und ASS miteinander konkurrieren. Proteine der Thrombozyten können durch eine nicht enzymatische chemische Reaktion glykosyliert beziehungsweise acetyliert werden. Ist zu viel freie Glukose im Blut, so werden mehr Proteine glykosyliert und weniger acetyliert. Mit steigender Glukosekonzentration im Blut reduziert sich also die Zahl der freien Aminogruppen von Proteinen auch in Thrombozyten, wodurch ASS wesentlich weniger Angriffspunkte für ihre Wirkung hat. Da ASS durch eine Acetylierung und damit irreversible Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase wirkt, verringert sich ihr Effekt folglich mit steigendem Blutglukosespiegel (93).

Eine Hyperglykämie sollte infolgedessen perioperativ unbedingt vermieden (65) und ein vorhandener Diabetes mellitus gut eingestellt werden.

### **5.2.2.3. Koronare Herzkrankheit**

Die Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) steigt mit dem Alter. In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen beträgt sie bei Männern 12% und bei Frauen 7%, während unter den 30- bis 39-Jährigen nur 2% der Männer und weniger als 1% der Frauen an einer KHK leiden (96). In einem 2005 im Deutschen Ärzteblatt erschienenen Artikel wird die Häufigkeit der KHK in Deutschland mit 4% der Gesamtbevölkerung angegeben (57). Die ischämische Herzerkrankung ist mit 10,9% die führende Todesursache in Deutschland (77).

Der Risikofaktor "Koronare Herzkrankheit" wird in der vorliegenden Arbeit den Patienten zugeordnet, die bereits einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten haben oder Symptome einer Angina pectoris aufweisen. Oftmals findet man bei diesen Patienten zahlreiche weitere Risikofaktoren, wobei sich diejenigen für eine KHK mit denjenigen für arteriosklerotische Erkrankungen anderer Gefäße in weiten Teilen überschneiden.

Die Frage ist nun, ob sich die Komplikationen in dieser Patientengruppe unterscheiden, wenn ASS während einer offenen Operation an der Karotis gegeben beziehungsweise nicht gegeben wird.

Der größte Teil der Patienten erhält aufgrund der KHK bereits ASS; hier stellt sich also die Frage nach dem Beibehalten oder dem Absetzen des Medikaments vor der Operation.

### **5.2.2.4. Hyperlipidämie**

Hyperlipidämie ist ein Risikofaktor für die Entstehung von Arteriosklerose. Folglich sind arteriosklerotische Veränderungen der Arteria carotis ebenso mit Hyperlipidämie assoziiert.

Der Schluss liegt nahe, dass durch erhöhte Blutfette auch das Risiko eines Schlaganfalls erhöht ist. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der totale Cholesterin- sowie der

HDL- und der Triglyceridgehalt des Blutes nicht signifikant mit dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert sind (12).

Allerdings ist noch nicht endgültig geklärt, ob erhöhte Blutfettwerte mit einer Erhöhung der Inzidenz von Schlaganfällen einhergehen (10).

Etliche Studien zeigen, dass die Senkung der Lipide im Blut zur Senkung des Risikos von Schlaganfällen beiträgt. So beschreiben Amarencio et al. (3) eine Reduktion des relativen Risikos für einen Schlaganfall um 21%, wenn der LDL-Cholesterinspiegel gesenkt wird. Präziser ausgedrückt verringerte sich das Schlaganfallrisiko laut diesen Autoren um 15%, wenn der LDL-Cholesterinspiegel um 10% gesenkt werde. Andere Autoren beschreiben eine Senkung der Inzidenz ischämischer Insulte um ein Viertel, während die Häufigkeit hämorrhagischer Infarkte auch unter Senkung der Blutfette unverändert bleibe (22).

Für ischämische Herzerkrankungen ist der Benefit von cholesterinsenkenden Medikamenten – also Statinen – unumstritten. Marsh et al. (63) geben zwar unter erniedrigtem HDL-Cholesterin eine höhere und unter reduziertem LDL- und Gesamtcholesterin eine niedrigere Schlaganfallsrate an, doch ist die Assoziation von Blutfettspiegeln zu Schlaganfällen anders als die zu koronaren Herzerkrankungen (86). Nicht nur das Schlaganfallrisiko sondern auch die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis lässt sich durch den LDL-Cholesterinspiegel beeinflussen. Eine Senkung des LDL-Cholesterins um 10% reduziert die Intima-Media-Dicke um 0,73% pro Jahr (3). Dies ist eine Erklärung dafür, dass ein erniedrigter LDL-Spiegel auch das Auftreten von TIA und die Notwendigkeit von CEA und Angioplastie senkt (22). Auch Nassief et al. (69) beschreiben, dass bei bestehender Karotisstenose das Risiko eines Schlaganfalls durch die Gabe eines Statins gesenkt werden und damit dementsprechend der ischämische Hirninfarkt als Komplikation der Karotisstenose verhindert werden könne.

Hyperlipidämie kann und muss also bei Karotisstenose als Risikofaktor angesehen werden. Nun ist die Frage, ob Patienten mit Hyperlipidämie von der präoperativen ASS-Medikation profitieren. Dies soll durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden.



### 5.2.2.5. Nikotinabusus

In den USA sind von 1997 bis 2001 jährlich 438.000 Menschen durch Rauchen zu Tode gekommen. Davon starben 17.400 infolge eines Schlaganfalls (56). Der Autor R. C. Shields (88) gibt sogar an, dass einer von fünf Todesfällen in den Vereinigten Staaten auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen sei.

In den letzten 10 Jahren hat die Prävalenz des Rauchens zwar abgenommen, aber noch immer raucht ein Fünftel der Amerikaner über 18 Jahren. Hierbei ist die Häufigkeit bei Männern mit 22,7% geringfügig höher als die bei Frauen mit 17,4 % (56).

25% aller Schlaganfälle werden durch Rauchen verursacht. Das relative Risiko eines ischämischen Insultes ist um den Faktor zwei erhöht, wobei die Angaben in der Literatur von 1,5 bis 2,2 schwanken (10, 43). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, erhöht sich abhängig von der Nikotindosis (43, 55, 88), wobei auch passives Rauchen dieses Risiko steigert (43).

Zigarettenrauchen ist nicht nur ein Risikofaktor für den Schlaganfall per se, sondern auch für Karotisstenosen und -restenosen (10). Vor allem die Dauer des Rauchens wurde mit der Entstehung von Arteriosklerose der Arteria carotis in Verbindung gebracht (88).

Hört man auf zu rauchen, so reduziert sich das Risiko neuer vaskulärer Komplikationen wieder. Allerdings dauert es je nach der Anzahl der vorher pro Tag gerauchten Zigaretten, nach dem Alter bei Beginn des Rauchens und nach dem Vorliegen anderer Risikofaktoren zwei bis vier Jahre, bis auch das Schlaganfallrisiko abnimmt (43, 55).

Nicht nur das Rauchen alleine, mehr noch die Kombination mit anderen Risikofaktoren – hier im Besonderen mit dem Diabetes mellitus – stellt einen signifikanten Faktor für das Auftreten von Arteriosklerose der Arteria carotis dar (52). Trotzdem rauchen nach wie vor 14-47% der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (43).

Auch dieser Risikofaktor ist daher nicht zu unterschätzen und betrifft einen Großteil der Patienten, die an der Arteria carotis operiert werden müssen. Deshalb soll in dieser Arbeit geklärt werden, ob Patienten, die rauchen, von der perioperativen ASS-Gabe profitieren.

### **5.2.3. Komplikationen**

#### **5.2.3.1. Neurologische Ereignisse**

Bei den neurologischen Ereignissen sind zentral-neurologische von peripher-neurologischen Komplikationen zu unterscheiden.

Zu zentral-neurologischen Komplikationen werden neurologische Defizite gezählt, die aufgrund eines intra- oder postoperativen Verschlusses einer Hirnarterie auftreten oder durch die Ischämie bestimmter Hirnareale zustande kommen. Sie manifestieren sich in motorischen und sensiblen Ausfällen sowie durch Zeichen einer Aphasie beziehungsweise kurzfristige psychosomatische Verlangsamung mit Einschränkungen der Sprache und/oder des Sprechens.

Als peripher-neurologisch werden Komplikationen charakterisiert, die sich zum Beispiel in Form von motorischen Ausfällen einer Extremität bei gleichzeitigem Ausschluss eines Infarktes oder einer Blutung manifestieren. Zudem werden hier direkte operationsbedingte Schädigungen an peripheren Nerven einbezogen. Besonders betroffen ist aufgrund der Nähe zum Operationsgebiet der Nervus hypoglossus und der Nervus vagus. Die Verletzungen des Nervus vagus zeigen sich durch einseitige Stimmbandschwäche und Heiserkeit, welche aber auch schwellungsbedingt durch Kompression des Nerven auftreten können.

Beobachtet werden auch rückbildungsfähige Nervus-facialis-Schädigungen mit einseitigen Paresen, Schluckstörungen und Musculus-orbicularis-oris-Teilparesen, welche ebenfalls zu den peripher-neurologischen Komplikationen gezählt werden.

### **5.2.3.2. Kardiologische Ereignisse**

In der Kategorie "Kardiologische Ereignisse" werden allgemeine kardiovaskuläre Komplikationen sowie kreislaufbeeinflussende Vorfälle zusammengefasst.

Hierzu zählen Herzrhythmusstörungen wie Tachykardien, Vorhof- und Kammerflimmern. Auch retrosternale Schmerzen und Angina-pectoris-Beschwerden sowie die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation fallen in diese Gruppe der Komplikationen. Es wird nicht weiter unterschieden, ob sich bei Angina-pectoris-Beschwerden eine Troponin-I-Erhöhung oder EKG-Veränderung zeigt oder nicht.

Ebenfalls werden zu den kardiologischen Ereignissen postoperative hypertensive Entgleisungen und hypertone Krisen gezählt. Sie manifestieren sich unter anderem durch extremen Kopfschmerz und verschwommenes Sehen beidseits, wobei hier zuvor alle neurologischen Ursachen ausgeschlossen werden müssen.

### **5.2.3.3. Blutungskomplikationen**

Operationspflichtige Nachblutungen und revisionsbedürftige Hämatome sowie nicht revisionsbedürftige, aber Beschwerden verursachende Hämatome werden als Blutungskomplikationen klassifiziert.

Aufgrund der Raumforderung durch ein Hämatom kann es zu Beeinträchtigungen des Nervus hypoglossus oder anderer Nerven kommen, welche dann nicht den peripher-neurologischen Komplikationen zugeordnet werden.

Auch Schluckbeschwerden und Einschränkungen des Stimmbandes mit dadurch bedingter Heiserkeit werden zu den Blutungskomplikationen gezählt, wenn sie durch ein Weichteilhämatom verursacht wurden.

#### **5.2.3.4. Allgemeine Komplikationen**

Unter die allgemeinen Komplikationen fallen solche, die keiner anderen Kategorie zugeordnet werden können.

Hierzu werden ein postoperatives Durchgangssyndrom und eine nach der Operation zu beobachtende delirante Symptomatik gezählt.

Im Gegensatz zu den zentral-neurologischen Komplikationen gibt es hier keinen Anhalt für ein ischämisches oder thrombembolisches Ereignis.

#### **5.3. Demographie**

Bei 267 Patienten (49,4% aller Patienten) wurde die TEA beziehungsweise EEA aufgrund einer Karotisstenose unter ASS durchgeführt, während 273 Patienten (50,6% aller Patienten) ohne ASS operiert wurden.

Das mittlere Alter beträgt 69,6 Jahre (Range 40-91 Jahre). Bezogen auf die einzelnen Gruppen entsprechen dem 70,0 Jahre (Range 46-91 Jahre) bei den ASS-Patienten und 69,2 Jahre (Range 40-91 Jahre) bei den Non-ASS-Patienten.

In der ASS-Gruppe sind 82 der 267 Patienten weiblich (30,7%) und 185 Patienten männlich (69,3%), während die Non-ASS-Gruppe aus 97 weiblichen (35,5%) und 176 männlichen Patienten (64,5%) besteht. Die weiblichen Patienten sind im Mittel  $70,4 \pm 8,8$  Jahre alt (Range 40-91 Jahre), die männlichen durchschnittlich  $69,2 \pm 8,2$  Jahre (Range 43-91 Jahre).

Die Patienten der ASS-Gruppe blieben im Mittel  $8,9 \pm 4,7$  Tage stationär (Range 4-34 Tage), die der Non-ASS-Gruppe  $9,3 \pm 4,6$  Tage (Range 1-34), wobei ein Patient nach einem Tag in eine andere Klinik verlegt wurde.

Von den ASS-Patienten haben 118 (44,2%) eine Karotisstenose  $> 70\%$  und 149 (55,8%) eine filiforme Karotisstenose, also eine Stenose von  $> 90\%$ . Von den Patienten, die kein ASS erhalten haben, haben 78 (28,6%) eine Stenose von  $> 70\%$ , während 195 Patienten (71,4%) eine Stenose  $> 90\%$  aufweisen.

Die Karotisstenose ist bei 132 (49,4%) der ASS-Patienten symptomatisch, bei den restlichen 135 Patienten (50,6%) asymptomatisch. Von den Non-ASS-Patienten zeigen 157 (57,5%) eine Symptomatik, während 116 Patienten (42,5%) keine Symptomatik aufweisen.

70 der ASS-Patienten (26,2%) erlitten eine TIA und 80 (30,0%) einen Apoplex, während 197 Patienten (73,8%) keine Symptome einer TIA und 187 Patienten (70,0%) keine Schlaganfallsymptomatik zeigten. In der Non-ASS-Gruppe traten bei 78 Patienten (28,6%) eine TIA und bei 72 Patienten (26,4%) ein Apoplex auf, während 195 Patienten (71,4%) keine TIA und 201 Patienten (73,6%) keinen Apoplex zeigten.

Von den Patienten der ASS-Gruppe wurden 133 (49,8%) auf der rechten und 134 (50,2%) auf der linken Seite operiert. In der Non-ASS-Gruppe wurde bei 127 Patienten (46,5%) die rechte Seite und bei 146 Patienten (53,5%) die linke Seite operiert.

Als Operationsmethode wurde bei 106 (39,7%) der ASS-Patienten die TEA und bei den restlichen 161 (60,3%) Patienten die EEA gewählt. Ebenfalls 106 (38,8%) Patienten der Non-ASS-Gruppe unterzogen sich einer TEA und 167 (61,2%) einer EEA.

In der ASS-Gruppe ist bei 215 Patienten (80,5%) eine arterielle Hypertonie, bei 60 Patienten (22,5%) ein Diabetes mellitus, bei 122 Patienten (45,6%) eine Hyperlipidämie und bei 96 Patienten (36,0%) eine KHK diagnostiziert. Von den Non-ASS-Patienten leiden 173 (63,4%) an einer arteriellen Hypertonie, 62 (22,7%) an einem Diabetes mellitus, 102 (37,4%) an einer Hyperlipidämie und 81 (29,7%) an einer KHK. (Tab. 1)

Ein metabolisches Syndrom – das gemeinsame Vorliegen von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie – wurde in der ASS-Gruppe bei 23 (8,6%) und in der Non-ASS-Gruppe bei 16 Patienten (5,9%) beobachtet. Ein Diabetes mellitus in Kombination mit einer Hyperlipidämie trat bei 25 (9,4%) der ASS-Patienten und bei 18 (6,6%) der Non-ASS-Patienten auf.

58 (21,7%) der ASS-Patienten und 34 (12,5%) der Non-ASS-Patienten gaben einen Nikotinabusus an.

	<b>ASS</b> n=267	<b>Non-ASS</b> n=273	<b>p-Wert</b>
Mittleres Alter ( <i>Jahre</i> )	70	69,2	> 0,05
<i>(% der jeweiligen Gruppen)</i>			
Geschlecht			
männlich	69,3	64,5	> 0,05
weiblich	30,7	35,5	> 0,05
Karotisstenose			
>70%	44,2	28,6	> 0,05
>90%	55,8	71,4	> 0,05
Symptomatik			
TIA	26,2	28,6	> 0,05
Schlaganfall	30,0	26,4	> 0,05
Operationsseite			
rechts	49,8	46,5	> 0,05
links	50,2	53,5	> 0,05
Operationstechnik			
TEA	39,7	38,8	> 0,05
EEA	60,3	61,2	> 0,05
Hypertonie	80,5	63,4	> 0,05
Diabetes mellitus	22,5	22,7	> 0,05
Koronare Herzkrankheit	36,0	29,7	> 0,05
Hyperlipidämie	45,6	37,4	> 0,05
Nikotinabusus	21,7	12,5	> 0,05
stationärer Aufenthalt in Tagen (Mittelwert)	8,9	9,3	> 0,05

**Tab. 2: Charakteristik der untersuchten Gruppen**

## 5.4. Operationstechnik

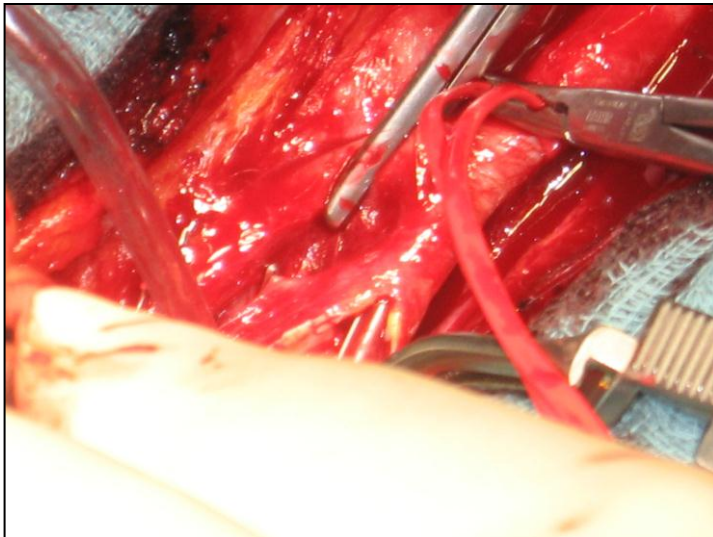
### 5.4.1. Gemeinsames Vorgehen bei TEA und EEA

Es versteht sich von selbst, dass für eine erfolgreiche Operation äußerst genaues, akkurates Arbeiten von höchster Priorität ist, gleich, um welche Operation es sich handelt – ganz besonders jedoch, wenn ein so wichtiges Gefäß wie die Arteria carotis betroffen ist. Insbesondere soll die Arteria carotis möglichst wenig manipuliert werden, um das Risiko intraoperativer Embolisationen zu minimieren.

Der Patient wird in Rückenlage mit rekliniertem und zur Gegenseite gedrehten Kopf gelagert.

Zum Erreichen des Operationsfeldes für die Karotisoperation wird zuerst die Haut – eher schräg als longitudinal – eingeschnitten. Das Platysma wird durchtrennt und die mediale Seite des Musculus sternocleidomastoideus mobilisiert.

Die Präparation der Karotisscheide beginnt, indem die Vena jugularis interna gelöst und nach lateral gelegt wird. Die Vena facialis wird identifiziert und wie die anderen nach medial ziehenden Venenäste zwischen Ligaturen durchtrennt. Jetzt wird der Nervus vagus dargestellt, der sich in der Regel posterior zwischen Arterie und Vene befindet.



Der Chirurg präpariert nun weiter bis auf die ACC (Arteria carotis communis). Diese wird mit einem „vessel loop“ angeschlungen (Abb.5). Auch ACI (Arteria carotis interna) und ACE (Arteria carotis externa) werden frei präpariert aber nicht angeschlungen.

**Abbildung 5: Offener Operationssitus mit angeschlungener Arteria carotis communis**

Zur Vereinfachung der weiteren Präparation und um zu verhindern, dass der Nervus hypoglossus verletzt wird, wird zunächst die Ansa cervicalis medial der distalen ACC identifiziert. Darauf wird entlang der Ansa cervicalis nach kranial bis zum Nervus hypoglossus präpariert. Die Karotisbifurkation ist jetzt gut sichtbar. Die Arteria thyroidea superior, welche aus dem Beginn der ACE oder der Bifurkation entspringt, wird vorübergehend mit einem Clip verschlossen. Die Präparation erfolgt weiter in Richtung kranial, bis der Anfang der ACE dargestellt werden kann. Lateral aus der Bifurkation abgehend wird die ACI soweit freigelegt, bis die gesunde Gefäßwand kranial des Plaques sichtbar ist.

Vor Abklemmen der Arterien werden 5000 IE Heparin systemisch verabreicht. Drei Minuten nach der Heparinabgabe wird nun zuerst die ACI – kranial des Plaques – abgeklemmt. Erst danach wird der Bulbus frei präpariert, damit es durch Thromben, die sich eventuell gebildet haben, unter keinen Umständen zu einer Embolie im Stromgebiet der ACI kommt. Nach Abklemmung der ACE und ACI wird die Carotis eröffnet. Die Zeit des Abklemmens der ACI sowie die Shuntlaufzeit sollte genau dokumentiert werden.

Nach Plaquentfernung und Verschluss der Gefäße wird intraoperativ zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Gefäße und zur Kontrolle des Erfolgs der Operation eine Doppleruntersuchung durchgeführt. In den Zentren, wo ein Shunt nicht routinemäßig verwendet wird, werden entweder ein TCD (transkranieller Doppler) benutzt oder SSEPs (somato-sensorisch evozierte Potentiale) abgeleitet werden, um eine Minderperfusion des Gehirns sofort detektieren zu können.

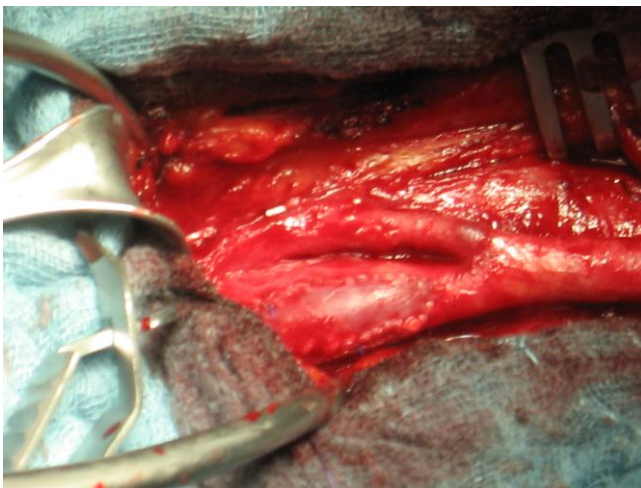
Bei einer TCD-Untersuchung wird ein Ultraschallkopf an der Schläfe über dem Stromgebiet der Arteria cerebri media angebracht und der Blutfluss gemessen. Zum Auslösen von SSEPs wird zum Beispiel der Nervus medianus am Handgelenk stimuliert und die Reaktion im Gehirn gemessen, welche bei fehlender oder verminderter Durchblutung ausbleibt oder sehr abgeschwächt ist. (2, 82)



### 5.4.2. TEA

Wird als Operationstechnik die Thrombendarteriektomie (TEA) gewählt, so erfolgt zunächst eine longitudinale Inzision von ACC und ACI mit anschließendem Verschluss durch Patchangioplastie. Wird ein Shunt eingelegt, so liegt dieser in der distalen ACI und mit seinem distalen Ende in der ACC. Heutzutage kann durch verbessertes Shuntmaterial die Arteriotomie fast vollständig wieder geschlossen werden, bevor der Shunt entfernt werden muss.

Bei der TEA beginnt man nun den Plaque in der ACC in der Höhe der Lamina elastica externa zu mobilisieren und zu entfernen und arbeitet sich bis zur ACE vor. Nun beginnt die Endarteriektomie der ACI. Der Chirurg muss das Ende des Plaques darstellen und dafür auch gegebenenfalls den Schnitt verlängern. Die Endarteriektomie wird nach kranial soweit fortgeführt, bis eine normale, gesunde Intima zu sehen ist. Der Verschluss der Arterie erfolgt durch einen Patch, der mit nichtresorbierbaren Fäden angenäht wird (Abb.6). Ohne Patch kommt es zu einer oft erheblichen Einengung des Gefäßlumens und somit zu einer schnellen Restenose der Karotisarterie. Es können sowohl synthetische als auch autologe Patches aus der Vena jugularis externa oder Vena



saphena verwendet werden.

Mit der Naht wird am oberen Ende der Arteriotomie der ACI begonnen. Hier befindet sich die kritischste Stelle der Anastomose. Ist die Naht fast komplett, so werden ACC und ACI abgeklemmt.

**Abbildung 6: Patch auf der ACI**

Die Klemmen werden proximal und distal des Patches beziehungsweise der Inzision aufgesetzt, damit sie die thrombogene Oberfläche der Endarteriektomie umfassen. Nun kann der Shunt entfernt werden. Nacheinander werden die Klemmen kurz geöffnet, damit gegebenenfalls Luft entweichen kann und eventuell noch vorhandene gelöste Gewebeteile ausgeschwemmt werden können. Die Karotisbifurkation wird mit heparinhaltiger Lösung gespült. Nach einer erneuten Inspektion auf noch vorhandenen Debris oder gelöste Intimaresten wird die Arterie vollständig verschlossen. Die Klemme auf der ACI wird nochmals kurz gelöst, um die Bifurkation mit Blut zu füllen. Es ist weniger gefährlich, wenn eventuell vorhandene Luft oder Gewebestücke in die Externa gelangen, als wenn sie in die Interna geraten. Daher werden zunächst die Klemmen der ACE und ACC gelöst; erst danach wird die Klemme der ACI entfernt.

Auch wenn der Chirurg eine Blutung durch die Naht beobachtet, sollte er ein erneutes Abklemmen der Arterien wenn irgend möglich vermeiden, denn die Oberfläche des endarteriektomierten Gebietes ist sehr thrombogen. Besonders bei Kontakt mit dem Patch weisen Thrombozyten eine erhöhte Aggregation auf, sodass sich schnell Thromben bilden (82). Auf längere Sicht kann es auf Höhe des Patches zu einer myointimalen Hyperplasie kommen, die das Risiko einer späteren Restenose verstärkt (89).

Das Risiko einer Thrombose oder Restenose hängt entscheidend von der Wahl des Patches ab. AbuRahma et al. (1) verglichen in einer randomisierten klinischen Studie Polytetrafluoroethylen-(PTFE-) Patches mit kollagen-imprägnierten Dacron-Patches. Die Studie zeigt, dass die Zeit bis zur Hämostase bei Anwendung von PTFE-Patches zwar länger ist, dass Dacron-Patches aber zu einer höheren Inzidenz von perioperativen Schlaganfällen, Karotisthrombosen und Restenosen nach Karotisendariektomie führen. Die Qualität der Dacron-Patches wurde nach dieser Studie allerdings vom Hersteller verbessert (82).

### 5.4.3. EEA

Die Eversionsendarteriektomie (EEA) wurde zum ersten Mal 1959 durch De Bakey beschrieben. Die Arteria carotis wird entweder auf Höhe der Bifurkation rundum eingeschnitten oder nur schräg an der anterioren Seite inzisiert (25). Etheredge (33) beschreibt schon 1970 den Vorteil einer kompletten Transsektion der Bifurkation. Bei diesem Vorgehen können ACI und ACE auf langer Strecke evertiert und von Plaques befreit werden.

Bei der EEA wird also die komplette Karotisarterie ringsum mobilisiert und auf Höhe der Karotibifurkation vollständig vertikal durchtrennt. Das Gefäß wird nun evertiert und nach kranial weiter mobilisiert, wobei der Plaque behutsam unter Spannung gehalten wird. Auch ACE und ACI werden evertiert und von dem Plaque befreit. Die geteilte Bifurkation kann mit einer einfachen End-zu-End-Anastomose wieder geschlossen werden. Der Vorteil ist, dass die Anastomose recht schnell hergestellt werden kann, kein Patch benötigt wird und die Arterie so weniger anfällig für eine Restenose ist. Andererseits ist oft eine invasivere Präparation nötig, um das Gefäß während der Eversion zu mobilisieren. Außerdem ist es nicht immer ganz einfach, das Ende des Plaques in der ACI zu sehen, da sich die Arterie nach dessen Entfernung oft zusammenzieht. Es ist somit also schwieriger das Gebiet der Endarteriektomie zu inspizieren, um eventuelle Reste des Plaques zu erkennen.

Eine Variante der EEA wurde 1985 von Kieney und Kollegen eingeführt. Die Modifikation der oben beschriebenen Technik besteht darin, dass der Ursprung der ACI von der Karotibifurkation abgetrennt und nicht die Bifurkation an sich durchtrennt wird. Es wird also mit der ACI ein wesentlich kleineres Gefäß durchgetrennt als bei der zuerst aufgeführten, ursprünglichen Verfahrenstechnik, bei der die Karotibifurkation durchtrennt wird. Die ACI kann so für sich evertiert werden.

Während die Eversion der ACI durch diese Technik wesentlich erleichtert wird, ist jedoch die Plaqueentfernung aus der ACC und ACI erschwert. (82)

Um dem Problem vorzubeugen, schlägt Sterpetti (89) eine kombinierte TEA und EEA vor. Hierbei soll die ACI von der Bifurkation abgetrennt, evertiert und der Plaque unter Sicht entfernt werden. Die ACC soll nun circa 3cm aufgeschnitten werden, sodass auch hier die Entfernung des Plaques problemlos möglich ist. Dieser Schnitt wird zugenäht,

bevor die posteriore Wand der ACI von intravasal und danach die anteriore Wand von extraluminal durch eine Naht geschlossen wird. Sterpetti betont, dass auch bei dieser Methode postoperative Komplikationen und Mortalität so gering wie möglich gehalten werden müssen, damit der Benefit dem Risiko des Eingriffs überlegen ist (89).

Nach Plaqueentfernung kann die ACI mit der Bifurkation reanastomosiert werden.

Bei dieser Technik besteht der Vorteil in einer schnellen Plaqueentfernung ohne den Gebrauch synthetischen Materials und in der geringeren Anfälligkeit für Restenosen. Außerdem kann eine zu lange, geknickte oder gewundene ACI korrigiert und gestrafft werden.

Um eine Klemmischämie zu vermeiden wird prinzipiell ein Shunt angelegt. In anderen Zentren wird die Verwendung eines Shuntes vom Neuromonitoring abhängig gemacht. In einer prospektiven Studie wurde das Outcome von Patienten nach EEA mit und ohne Shunteinlage verglichen. In Hinblick auf die perioperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate in beiden Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (7). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem einer zuvor durchgeführten Studie, in der gezeigt werden konnte, dass durch die Einlage eines Shunts im Rahmen einer EEA das Risiko von perioperativem Schlaganfall und Tod nicht erhöht ist (20).

#### **5.4.4. TEA versus EEA**

Ist nun die eine Operationstechnik der anderen überlegen? Zur Beantwortung dieser Frage wurde von Oktober 1994 bis März 1997 die EVEREST-Studie (19) durchgeführt, in der die Eversionsendarterektomie mit der Standardkarotisendarterektomie verglichen wurde. 30 Tage nach dem jeweiligen Eingriff zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Schlaganfall- und Todesrate noch in der Rate der erneuten Okklusionen der Arteria carotis. Ebenso konnten TIA, Verletzung von Hirnnerven, Hämatome und Myokardinfarkte bei keiner Patientengruppe signifikant häufiger beobachtet werden.

Auch in anderen Studien wurde kein Unterschied in der perioperativen Schlaganfall- und Mortalitätsrate oder im langfristigen Überleben festgestellt (17, 18, 24, 94). Es konnte bei der EEA lediglich ein gegenüber der TEA geringeres Risiko von Restenosen und Langzeitokklusionen der Karotis nachgewiesen werden, wenn die TEA ohne das Einnähen eines Patches durchgeführt wurde, oder wenn bei der TEA nicht unterschieden wurde, ob ein Patch benutzt worden ist oder nicht (17, 18). Genauso konnte eine im Jahr 2010 veröffentlichte Studie, in der der Übergang von der Durchführung der TEA zur Durchführung der EEA analysiert wurde, keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Techniken beziehungsweise keine signifikanten negativen Auswirkungen für die Patienten durch die Umstellung auf EEA aufzeigen (94).

Die Entscheidung für die eine oder die andere Technik sollte somit aufgrund der Erfahrung und Vorliebe des Operateurs gefällt werden (17).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in etlichen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden in Sicherheit und Outcome der Patienten festgestellt werden konnte. Dementsprechend wird in der vorliegenden Arbeit keine Differenzierung der Techniken in Bezug auf Komplikationen und Outcome der Patienten vorgenommen.

## **5.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde durch das Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik, hier durch Frau Dr. N. Osada mit der Software SPSS 18.0<sup>TM</sup> (IBM Cooperation, Somer, NY, USA) durchgeführt. Für qualitative Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise der Fisher-Exact-Test angewandt. Nichtnormalverteilte stetige Variablen wurden anhand des Mann-Whitney-Tests ausgewertet.

Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  werden als signifikant angesehen.

Die Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht explizit anders beschrieben, immer auf die Gesamtzahl der Patienten in der ASS-Gruppe beziehungsweise in der Non-ASS-Gruppe.

## **6. Ergebnisse**

### **6.1. Kollektiv ASS/Non-ASS im Vergleich bezüglich der Komplikationen**

In der ASS-Gruppe kam es insgesamt bei 14 Patienten (5,2%) zu Komplikationen, die sich wie folgt zusammensetzen: 2 Patienten (0,7%) erlitten eine kardiale, 2 (0,7%) eine zentral neurologische und 4 (1,5%) eine nicht zentral neurologische Komplikation, also eine allgemein (0,4%) oder peripher (1,1%) neurologische Komplikation. 6 Patienten (2,2%) entwickelten ein Hämatom. Bei zwei dieser 14 Patienten wurde das gemeinsame Auftreten von zwei Komplikationen festgestellt, sodass bei einem Patienten (0,4%) ein Hämatom und eine kardiale Komplikation und sowie bei einem weiteren (0,4%) ein Hämatom und eine zentral neurologische Komplikation zu beobachten war.

In der Non-ASS-Gruppe erlitten 48 Patienten (17,6%) eine Komplikation. So kam es im einzelnen bei 12 Patienten (4,4%) zu einer kardialen, bei 9 Patienten (3,3%) zu einer zentral neurologischen und bei 15 Patienten (5,5%) zu einer allgemein oder peripher neurologischen Komplikation – hier war bei 13 Patienten (4,8%) eine peripher neurologische und bei 2 Patienten (0,7%) eine allgemein neurologische Komplikation zu beobachten. 12 Patienten (4,4%) zeigten ein Hämatom.

Die Inzidenz von Komplikationen zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,0001$ ). Patienten ohne ASS haben ein 3,8fach höheres Risiko einer Komplikation (95% KI [2,1; 7,2]).

Die einzelnen Komplikationen wurden daraufhin gezielter kategorisiert:

Bei den kardialen Komplikationen ist ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,012$ ) zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Ohne ASS ist das Risiko, eine kardiale Komplikation zu erleiden, um das 6,1-fache erhöht (95% KI [1,4; 27,45]).

Der Unterschied in den zentral neurologischen Komplikationen erreicht keine statistische Signifikanz ( $p = 0,063$ ), eine Tendenz ist anhand der deskriptiven Statistik allerdings zu erkennen. Wie oben beschrieben erlitten 0,7% der ASS-Patienten und 3,3% der Non-ASS-Patienten eine neurologische Komplikation. Die Odds Ratio von 4,5

zeigt, dass Patienten, die keine ASS bekommen, ein um den Faktor 4,5 erhöhtes Risiko des Auftretens einer zentral neurologischen Komplikation haben.

<b>Komplikationen</b>	<b>ASS</b> n=267	<b>Non-ASS</b> n=273	<b>p-Wert</b>
	(% der jeweiligen Gruppen)		
zentral neurologisch	0,7	3,3	0,063
Allgemein/peripher neurologisch	1,5	5,5	0,017
Kardial	0,7	4,4	0,012
Blutung	2,2	4,4	0,496
revisionsbedürftige Nachblutungen	3,0	3,7	0,666
<b>Gesamt</b>	<b>5,2</b>	<b>17,6</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Tab. 3: Komplikationen in ASS- und Non-ASS-Gruppe**

Zwischen der ASS- und der Non-ASS-Gruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,017$ ) in Bezug auf die nicht-zentralen-neurologischen Komplikationen, also in Bezug auf das Auftreten von nicht-zentral-bedingten motorischen Ausfällen oder peripheren Nervenschädigungen und in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen deliranten Symptomatik. Non-ASS-Patienten haben ein um den Faktor 3,8 erhöhtes Risiko einer peripheren oder allgemein-neurologischen Komplikation (95% KI [1,3; 11,7]).

In der ASS-Gruppe trat bei acht Patienten (3,0%) eine revisionspflichtige Nachblutung auf, während in der Non-ASS-Gruppe zehn Patienten (3,7%) betroffen waren. Nach Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,666$ ).



## **6.2. Korrelation von Risikofaktoren und Komplikationen**

Im folgenden bezieht sich die Prozentangabe in Klammern auf die Gesamtheit der Patienten mit dem jeweils diskutierten Risikofaktor in der ASS- beziehungsweise in der Non-ASS-Gruppe.

### **6.2.1. Arterielle Hypertonie**

Der Vergleich der ASS- und Non-ASS-Gruppe mit dem Risikofaktor "arterielle Hypertonie" in Bezug auf die Komplikationen ergibt folgendes:

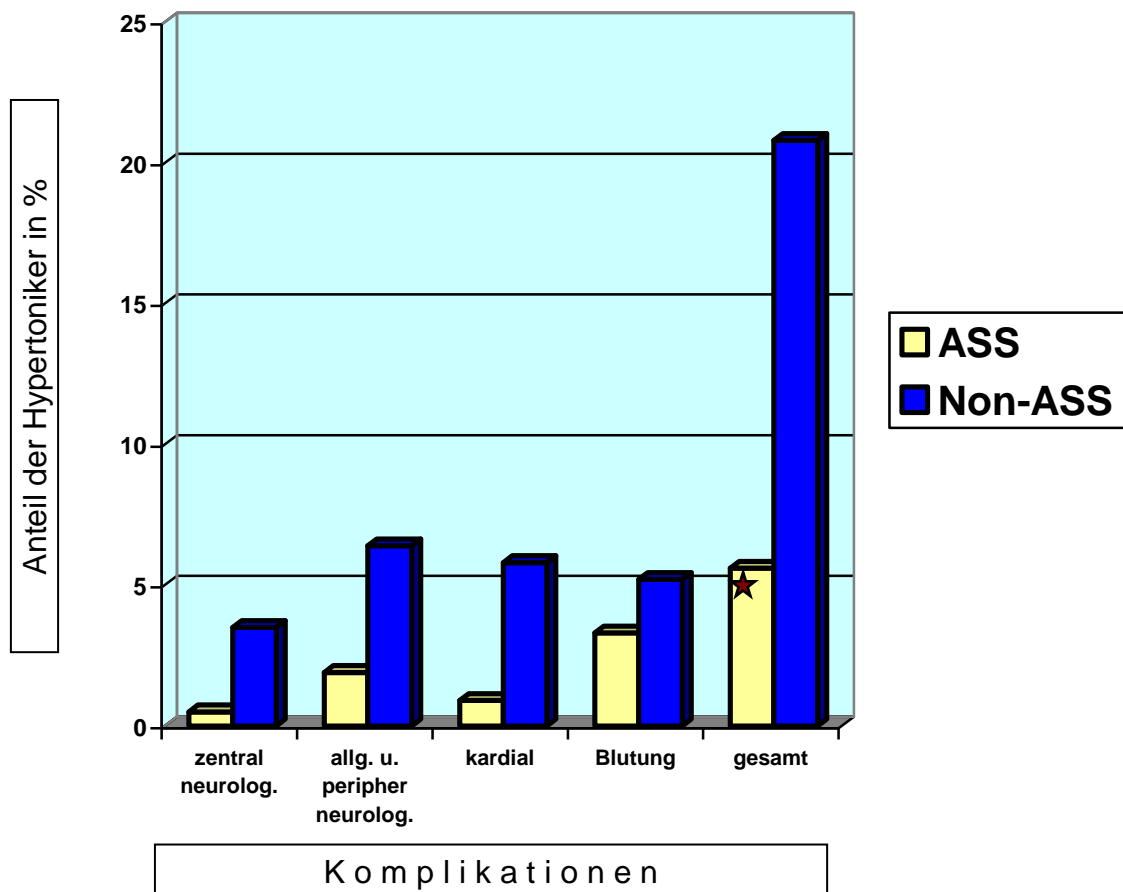
Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie treten in der ASS-Gruppe hochsignifikant weniger Komplikationen auf als in der Non-ASS-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Unter ASS zeigten sich bei zwölf Patienten (5,6%) Komplikationen, während in der Non-ASS-Gruppe 36 Patienten (20,8%) eine Komplikation erlitten. Mit einer Odds Ratio von 4,4 (95% KI [2,2; 8,8]) haben Hypertoniker, die kein ASS bekommen, ein 4,4fach höheres Risiko einer Komplikation.

Auch im Vergleich der kardialen Komplikationen findet sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,007$ ). Während nur zwei Hypertoniker (0,9%), die unter ASS operiert wurden, eine kardiale Komplikation zeigten, wiesen zehn der Non-ASS-Patienten (5,8%) eine solche Komplikation auf. Für Hypertoniker ohne ASS ist das Risiko einer kardialen Komplikation also um das 6,5fache erhöht (95% KI [1,4; 30,2]).

Der Unterschied des Auftretens zentral neurologischer Komplikationen zwischen Patienten mit Hypertonie in der ASS- und Non-ASS-Gruppe erreicht ebenfalls statistische Signifikanz ( $p = 0,048$ ). In der ASS-Gruppe trat bei nur einem Patient (0,5%) eine zentral neurologische Komplikation auf. Demgegenüber konnte bei sechs der Non-ASS-Patienten mit Hypertonie (3,5%) eine zentral neurologische Komplikation nachgewiesen werden. Ohne ASS ist das Risiko einer neurologischen Komplikation für Hypertoniker folglich um das 7,7fache im Gegensatz zu Hypertonikern mit ASS erhöht (95% KI [(0,9; 64,5)]).

Es zeigt sich bei Hypertonikern der ASS- und der Non-ASS-Gruppe weder im Hinblick auf eine revisionsbedürftige Nachblutung ( $p = 0,761$ ) noch beim Auftreten eines Hämatoms ( $p = 0,338$ ) ein signifikanter Unterschied.

Der Unterschied des Aufkommens allgemein und peripher neurologischer Komplikationen ist mit  $p = 0,032$  wiederum statistisch signifikant. Bei vier Patienten (1,9%) der unter ASS operierten und bei 11 Patienten (6,4%) der ohne ASS operierten waren Komplikationen dieses Typs zu beobachten. Das Risiko des Auftretens einer solchen Komplikation ist bei Hypertonikern, die kein ASS bekommen, um den Faktor 3,6 erhöht (95% KI [1,1; 11,5]).



**Abbildung 7: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Hypertonie**

★ Da zwei der Hypertonie-Patienten der ASS-Gruppe mehr als eine Komplikation aufwiesen, entspricht die Summe der Prozentsätze der Komplikationen nicht der Angabe der Gesamtprozentzahl.

### **6.2.2. Diabetes mellitus**

Auch bei Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ASS- und der Non-ASS-Gruppe mit Blick auf die Komplikationen auszumachen ( $p = 0,002$ ). Von den Diabetes-mellitus-Patienten der ASS-Gruppe wurde bei zwei (3,3%) eine Komplikation beobachtet. 14 Patienten (22,6%) mit dieser Vorerkrankung in der Non-ASS-Gruppe zeigten eine Komplikation. Diabetiker, die kein ASS bekommen, haben dementsprechend ein um den Faktor 8,5 (95% KI [1,8; 39,1]) erhöhtes Risiko einer Komplikation gegenüber solchen, die ASS bekommen.

Die Unterschiede des Auftretens eines Hämatoms ( $p = 0,365$ ), revisionsbedürftiger Nachblutungen ( $p = 0,619$ ), kardialer Komplikationen ( $p = 0,119$ ) und zentral-neurologischer Komplikationen ( $p = 0,244$ ) erreichen keine statistische Signifikanz.

Unter Diabetikern zeigt sich ebenso kein signifikanter Unterschied bei den peripheren und allgemeinen neurologischen Komplikationen ( $p = 0,619$ ). Doch bei allen Patienten *ohne* Diabetes mellitus ist der Unterschied mit  $p = 0,032$  signifikant. In dieser Gruppe ist das Risiko um den Faktor 4,1 erhöht (95% KI [1,1; 14,8]), wenn kein ASS eingenommen wird.

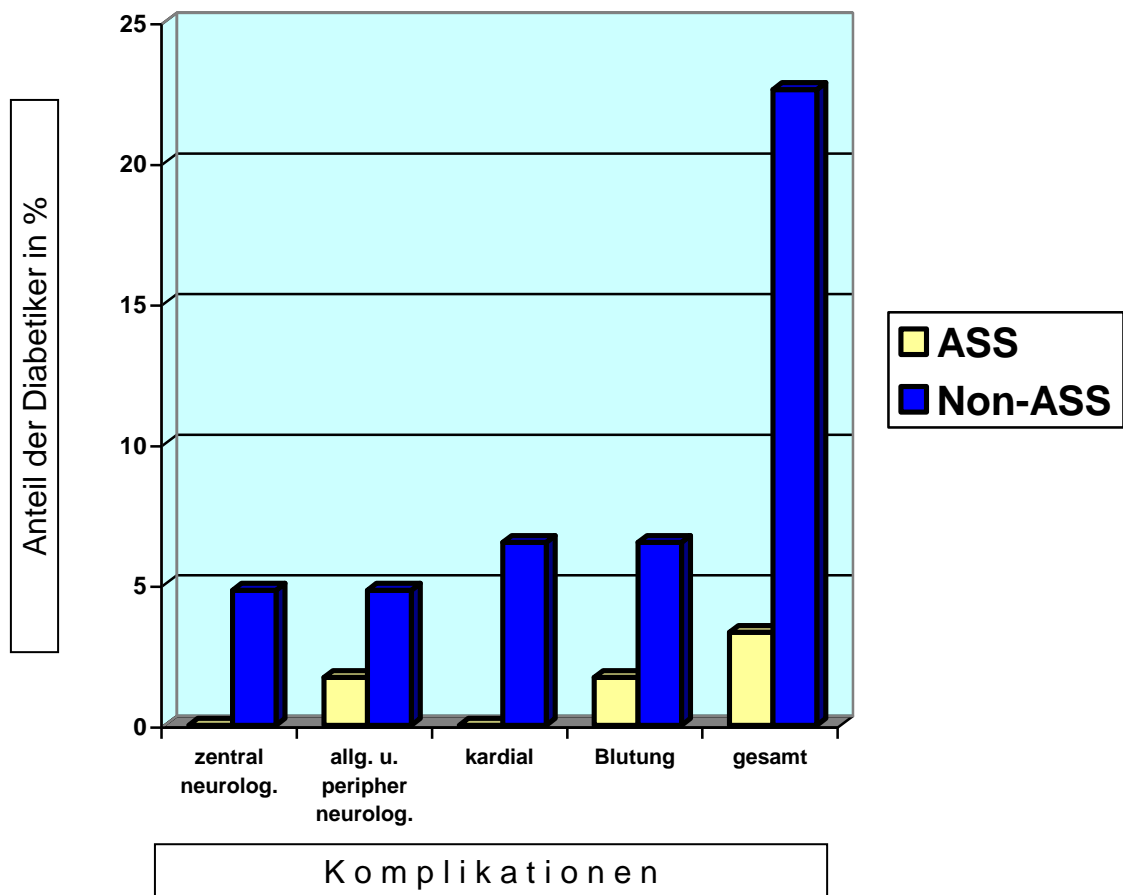
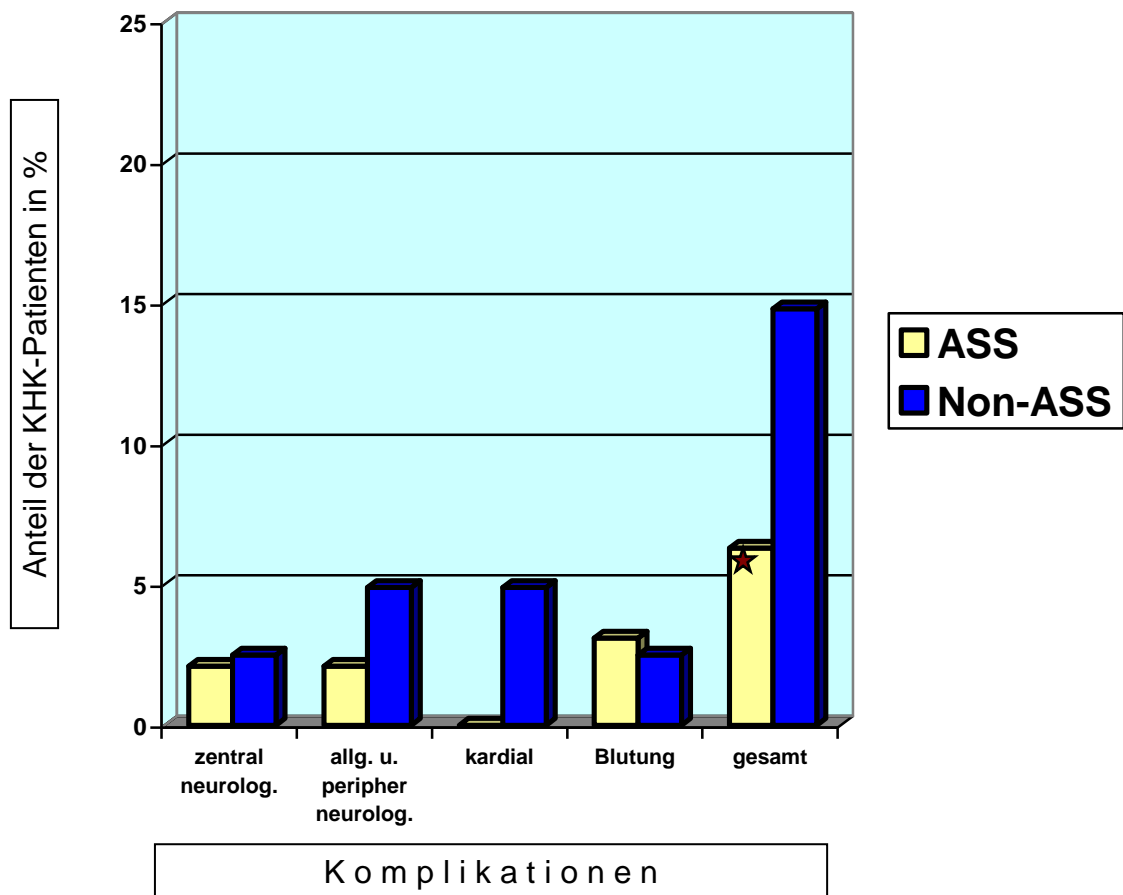


Abbildung 8: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus

### 6.2.3. Koronare Herzkrankheit

Unter Patienten, die an einer KHK leiden – also Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder mit bereits aufgetretener Angina-pectoris-Symptomatik –, ist kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Komplikationen zwischen der ASS- und der Non-ASS-Gruppe ( $p = 0,080$ ) auszumachen. Auch bei dem Auftreten revisionsbedürftiger Nachblutungen ( $p = 0,626$ ), zentral neurologischer Komplikationen ( $p = 1,000$ ), eines Hämatoms ( $p = 1,000$ ), sowie allgemeiner und peripherer neurologischer Komplikationen ( $p = 0,414$ ) kann kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 9: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit KHK**

★ Ein Patient erlitt eine zentral neurologische Komplikation und entwickelte gleichzeitig ein Hämatom, weshalb die Gesamtprozentzahl nicht der Summe der einzelnen Prozentzahlen entspricht.

Auffällig war der Unterschied bei den kardialen Komplikationen: Patienten mit KHK, die ASS bekommen, sind geschützter vor kardialen Ereignissen im Vergleich zu denen, die kein ASS bekommen ( $p = 0,042$ ). Während vier der KHK-Patienten der Non-ASS-Gruppe (4,9%) eine kardiale Komplikation erlitten, war kein Patient der ASS-Gruppe betroffen. Daran zeigt sich, dass das Risiko einer kardialen Komplikation bei Patienten mit KHK ohne die Gabe von ASS um den Faktor 11,2 erhöht ist im Gegensatz zu Patienten, bei denen eine KHK besteht und welche ASS bekommen (95% KI [0,6; 211,4]).

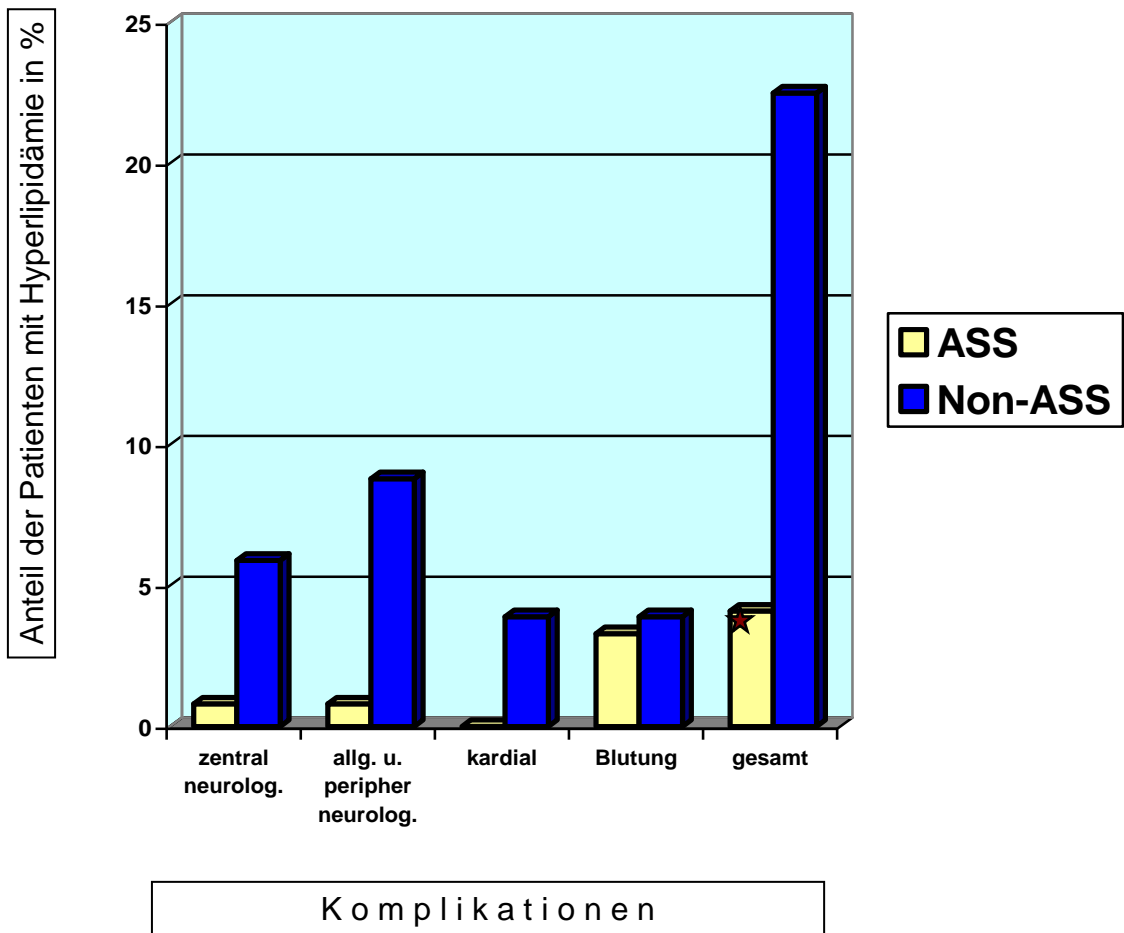
#### **6.2.4. Hyperlipidämie**

Bei den Komplikationen von Patienten mit einer Hyperlipidämie findet sich mit einem  $p < 0,001$  ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven. 23 Patienten der Non-ASS-Gruppe (22,5%), aber nur fünf Patienten (4,1%) der ASS-Gruppe erlitten eine Komplikation. Das Risiko einer Komplikation ist bei Patienten mit Hyperlipidämie, die kein ASS bekommen, demnach um den Faktor 6,8 erhöht im Vergleich zu Patienten mit Hyperlipidämie, die ASS bekommen (95% KI [2,5; 18,7]).

Die kardialen Komplikationen zeigen einen Unterschied der beiden Gruppen mit einem  $p$  von 0,042. Während kein Patient der ASS-Gruppe eine solche Komplikation aufweist, sind vier Patienten der Non-ASS-Gruppe (3,9%) betroffen. Patienten, die kein ASS bekommen, aber eine Hyperlipidämie aufweisen, haben ein 11,2faches Risiko einer kardialen Komplikation (95% KI [0,6; 210,4]).

Auch bei den zentral neurologischen ( $p = 0,049$ ) und den allgemein und peripher neurologischen Komplikationen ( $p = 0,006$ ) ist eine Signifikanz im Unterschied zwischen Patienten mit Hyperlipidämie der ASS- und der Non-ASS-Gruppe zu erkennen. Bei jeweils einem Hyperlipidämie-Patienten (0,8%) der ASS-Gruppe trat eine zentral neurologische beziehungsweise eine allgemein oder peripher neurologische Komplikation auf. In der Non-ASS-Gruppe zeigte sich bei sechs Patienten (5,9%) eine zentral neurologische und bei neun Patienten (8,8%) eine allgemein oder peripher neurologische Komplikation. Ohne ASS ist das Risiko, eine zentral neurologische Komplikation zu erleiden, für Patienten mit Hyperlipidämie folglich um den Faktor 7,6 erhöht (95% KI [0,9; 63,9]). Das Risiko einer allgemein oder peripher neurologischen Komplikation steigt um den Faktor 11,7 (95% KI [1,5; 94,1]).

Kein signifikanter Unterschied ist im Hinblick auf die revisionsbedürftigen Nachblutungen und das Auftreten eines Hämatoms zu beobachten ( $p$  jeweils = 1,000).



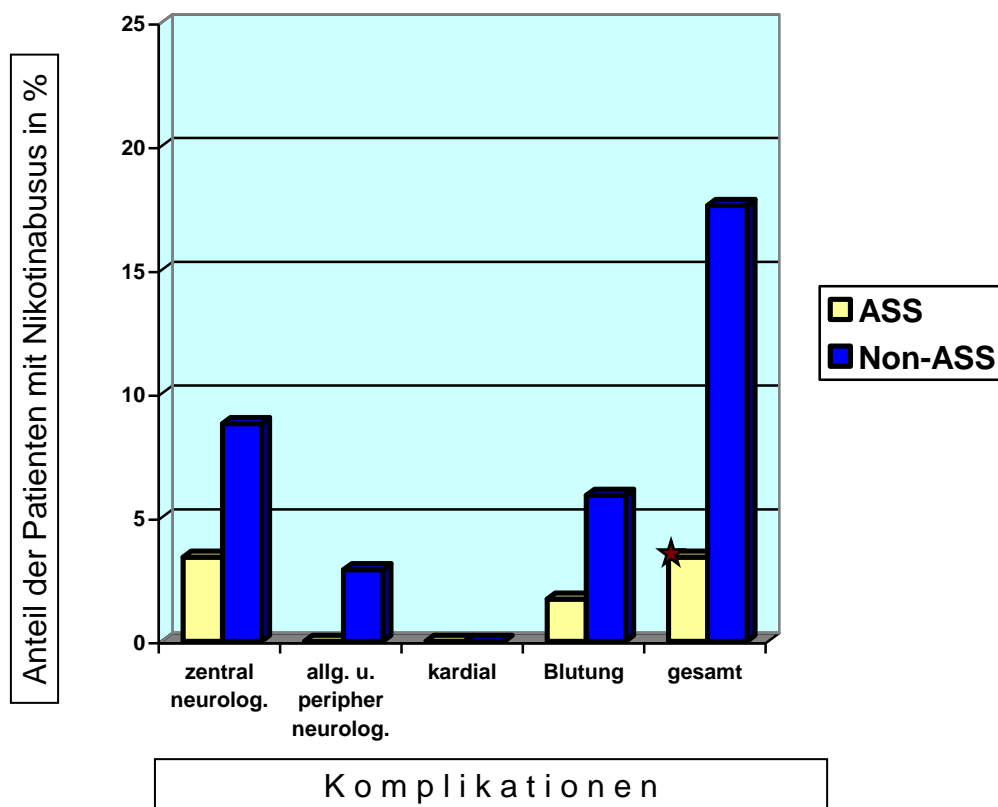
**Abbildung 10: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Hyperlipidämie**

★ Auch hier entspricht der Prozentsatz der Gesamtkomplikationen der ASS-Gruppe nicht der Summe der anderen Prozentzahlen, da bei einigen Hyperlipidämie-Patienten mehr als eine Komplikation zu beobachten war.

### 6.2.5. Nikotinabusus

Bei Patienten mit Nikotinabusus ist die Differenz der Inzidenz von Komplikationen insgesamt mit einem p von 0,048 signifikant. Zwei Patienten (3,4%) der ASS-Gruppe und sechs Patienten (17,6%) der Non-ASS-Gruppe wiesen eine Komplikation auf. Bei Nikotinabusus haben die Patienten also ein 6,0fach höheres Risiko einer Komplikation, wenn sie kein ASS bekommen (95% KI[1,1; 31,7]).

In der Analyse der einzelnen Komplikationen weisen die Unterschiede allerdings keine statistische Signifikanz auf (revisionsbedürftige Nachblutung  $p = 0,552$ , zentral-neurologische Komplikationen  $p = 0,355$ , Hämatom  $p = 0,552$ , allgemeine und periphere neurologische Komplikationen  $p = 0,370$ ). Da keiner der 92 Patienten mit gesichertem Nikotinabusus eine kardiale Komplikation erlitt, konnten hier die Daten nicht in die Analyse aufgenommen und folglich der p-Wert nicht berechnet werden.



**Abbildung 11: Das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit Nikotinabusus**

★ Weil ein Patient der ASS-Gruppe sowohl eine zentral neurologische als auch eine Blutungskomplikation erlitt, entspricht der Gesamtprozentsatz nicht der Summe der Einzelprozentsätze.



### **6.3. Kernaussagen und klinische Relevanz**

Anhand der durchgeführten Analyse ist festzustellen, dass bei Patienten, die unter ASS operiert werden, signifikant weniger Komplikationen, auch Nachblutungen seltener auftreten als bei Patienten, bei denen ASS pausiert wird.

Kardiale Komplikationen treten unter ASS signifikant seltener auf. Hier soll auf Patienten mit KHK hingewiesen werden, die von der ASS-Protektion in Bezug auf kardiale, ischämische Ereignisse besonders profitieren.

Patienten mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus profitieren besonders von der ASS-Gabe. Vor allem das Auftreten kardialer und zentral neurologischer Komplikationen sowie das Auftreten allgemeiner und peripherer neurologischer Komplikationen kann bei Hypertonikern durch die perioperative Gabe von ASS signifikant reduziert werden.

Ein signifikanter Unterschied stellte sich auch bei der Vordiagnose "Hyperlipidämie" heraus. Hier erleiden Patienten, die ASS bekommen, wesentlich seltener Komplikationen als Patienten, die nicht unter ASS operiert werden. Besonders der Unterschied im Auftreten kardialer Komplikationen ist signifikant. Auch zentral sowie peripher und allgemein neurologische Komplikationen treten in der Non-ASS-Gruppe signifikant häufiger auf als in der ASS-Gruppe.

Für Patienten mit Nikotinabusus ist eine Operation unter ASS ebenfalls von Vorteil.

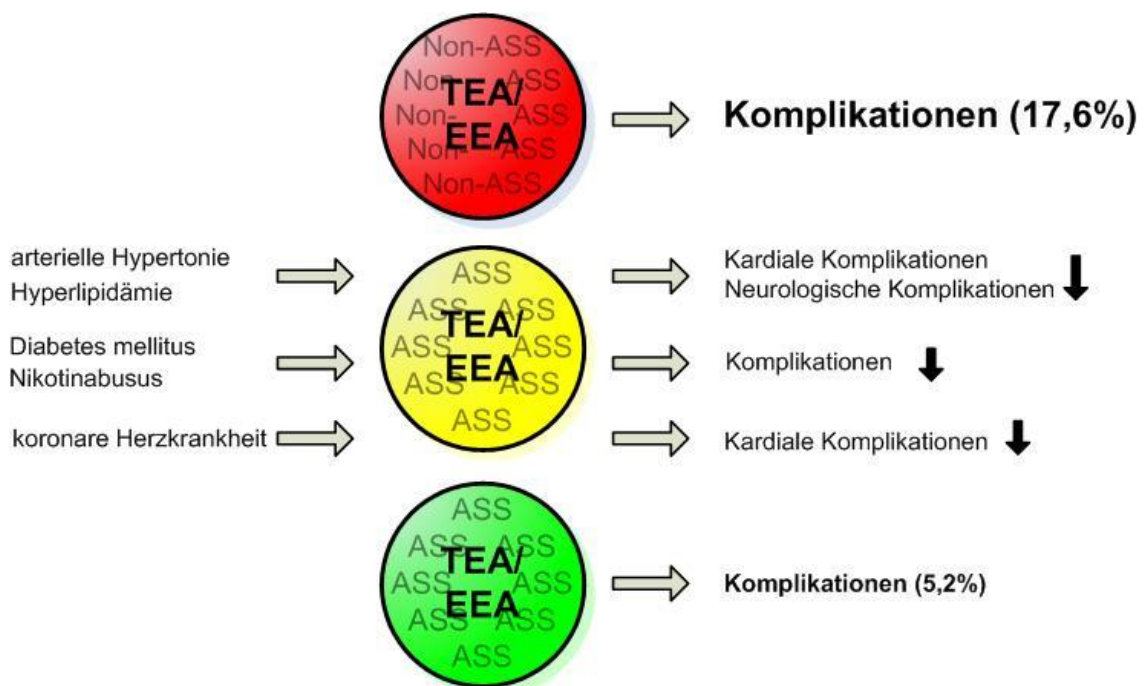
Lediglich bei Patienten mit einer KHK zeigt sich generell kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dennoch ist festzustellen, dass kardiale Komplikationen auch in dieser Subgruppe unter ASS weniger häufig zu beobachten sind.

Entgegen allgemeiner Annahmen, dass ASS Blutungskomplikationen ansteigen lässt, konnte nachgewiesen werden, dass es nach einer Operation unter ASS nicht zu vermehrtem Auftreten von revisionsbedürftigen Blutungen und Hämatombildung kommt – weder beim Vergleich der ASS- und Non-ASS-Gruppe insgesamt noch beim Vergleich der Gruppen gemäß der Einteilung nach vorliegenden Risikofaktoren.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass Patienten generell von der perioperativen ASS-Gabe profitieren und folglich unter ASS operiert werden sollten, insbesondere, wenn sie bereits an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK oder Hyperlipidämie leiden, oder wenn in ihrer Vorgeschichte ein Nikotinabusus bekannt ist.

Die ASS-Gabe reduziert vor allem die kardialen Komplikationen und je nach Vorliegen von Risikofaktoren auch die neurologischen Komplikationen.

Im folgenden Schaubild sind die Ergebnisse der Analyse schematisch dargestellt.



**Abbildung 12: Darstellung der Ergebnisse**

Dieses Ampelschema verdeutlicht nochmals, dass keine TEA oder EEA ohne ASS durchgeführt werden sollte. Doch besonders bei den dargestellten Risikofaktoren muss auf eine ASS-Medikation geachtet werden. Wird standardmäßig ASS gegeben, so kann eine generelle Reduktion der Komplikationen erreicht werden.

## **7. Diskussion**

### **7.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse im Vergleich zu den derzeitigen Leitlinien**

Zur Zeit findet man in den Leitlinien kaum Daten bezüglich des Risikos oder des Benefits der perioperativen ASS-Gabe bei nichtkardiochirurgischen Operationen (37).

Die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin betont, dass eine ASS-Gabe perioperativ nicht unterbrochen werden *muss* (29), doch wird auch hier nicht näher auf den Umgang mit ASS bei Operationen der Arteria carotis eingegangen.

In den ACC/AHA Leitlinien von 2007 (37) wird aufgezeigt, dass Patienten unter ASS bei nichtkardiochirurgischen Operationen mehr Blut verlören als Patienten ohne ASS. Andere, ebenfalls in diesen Leitlinien erwähnte Studien, konnten solch einen Unterschied nicht nachweisen. Auch die vorliegende Arbeit widerspricht dieser Beobachtung und bestätigt, dass Patienten, die unter ASS operiert werden, nicht an vermehrten Blutungskomplikationen oder Blutverlust leiden.

Die American Stroke Association betont in ihren Leitlinien von 2011 (40) die Wichtigkeit der optimalen medikamentösen Therapie für Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose. Doch auch hier wird nur allgemein formuliert, dass Thrombozytenaggregationshemmer sowie Statine und andere Medikamente zur Reduktion von Risikofaktoren in die Behandlung mit eingeschlossen werden sollten.

Man sieht, dass die unterschiedlichen derzeitigen Leitlinien wenig klare Empfehlungen zu einer optimalen, individuell angepassten Antiaggregation bieten, und keine explizit auf die perioperative Antiaggregation bei einer Karotisoperation eingeht.

Es werden zwei wichtige Fragen nicht thematisiert:

1. Beeinflusst das eventuelle Vorliegen von Risikofaktoren die Therapie mit ASS?
2. Sollte im Falle des Vorliegens oder auch ohne Vorliegen eines solchen Risikofaktors ASS gegebenenfalls neu angesetzt werden, wenn es bis dato noch nicht zur Standardmedikation des Patienten gehört?

Die Studienergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ASS nicht zu einem vermehrten Risiko von Blutungen führt, und dass das Medikament besonders bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Hyperlipidämie und Nikotinabusus wesentlich zur Verringerung des Risikos postoperativer Komplikationen beiträgt.

## **7.2. Aktueller Stand in der Literatur**

Die Analyse von Komplikationen, welche bei Patienten der NASCET-Studie aufgetreten sind, zeigt, dass die CEA neben sicheren Vorteilen auch Risiken birgt. So schreiben Paciaroni et al. (73), dass Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten, mehr kardiovaskuläre Komplikationen aufwiesen als Patienten, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden. Diese Beurteilung weist deutlich auf die Relevanz einer definierten perioperativen Antiaggregation hin. Es konnte in der vorliegenden Arbeit dargestellt werden, dass die perioperative Gabe von ASS ein wichtiger Schritt zur Senkung des Risikos dieser Komplikationen ist.

Betrachtet man die Risikofaktoren, so stellten die Autoren Paciaroni et al. (73) fest, dass das Risiko des Auftretens einer Komplikation um den Faktor 1,5 erhöht war, wenn arterielle Hypertonie, Angina-pectoris-Beschwerden oder ein vorangegangener Myokardinfarkt vorliegen. Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren laufen eher Gefahr, eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden. Reed et al. (80) beschreiben hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz von perioperativem Schlaganfall und Tod zwischen Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren oder keinem Risikofaktor. Beim Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren schildern sie allerdings nach 30 Tagen und nach fünf Jahren eine höhere Mortalitätsrate als ohne das Vorhandensein eines Risikofaktors.

Die Analyse der operativen Ergebnisse der Patienten der NASCET-Studie zeigt jedoch, dass vaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertension, Hyperlipidämie oder eine Raucheranamnese das operative Risiko der Patienten nicht signifikant erhöhen (35). Weiter beschreiben Ferguson et al. (35), dass 3,3% der Patienten aufgrund eines

postoperativen Wundhämatoms operativ revidiert werden mussten. Mit 3,0% operativer Revisionen in der ASS- und 3,7% in der Non-ASS-Gruppe liegen in dieser Arbeit ähnliche Ergebnisse vor.

Eine Ende 2010 erschienene Studie (47) befasst sich mit den Risikofaktoren für Schlaganfall nach einer CEA. Hier konnten unter den symptomatischen Patienten folgende signifikante Risikofaktoren identifiziert werden: Dialyse, chronische offene Wunden und Pflegebedürftigkeit/Behinderung. Unter asymptomatischen Patienten wurden akutes Nierenversagen, die Einnahme von Kortikoiden, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Paraplegie und Pflegebedürftigkeit/Behinderung mit  $p < 0,05$  als signifikante Risikofaktoren angegeben (47).

Diese Komorbiditäten als Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit nicht evaluiert. Hier wäre eine anschließende Studie sinnvoll, um den Einfluss von ASS bei Vorhandensein solcher und weiterer Risikofaktoren untersuchen zu können.

Auch die ACST-Studie (48) belegt, dass Patienten unter einer optimalen medikamentösen Therapie weniger Schlaganfälle erleiden. Hier wird besonders die antithrombotische, antihypertensive und lipidsenkende Behandlung hervorgehoben.

McKinsey (66) und Goodney et al. (44) betonen in ihren Publikationen bereits die Wichtigkeit der antiaggregativen Therapie bei CEA. Der präoperative Gebrauch von Thrombozytenaggregationsinhibitoren senke das Risiko für Schlaganfall oder Tod nach 30 Tagen um 50% (44). Doch auch diese Autoren bemängeln das Fehlen von klaren Leitlinien und die Tatsache, dass viele Ergebnisse von Studien in großen Teilen der allgemeinen Praxis nicht umgesetzt werden.

Die Wichtigkeit, Risikofaktoren zu identifizieren und das Risiko von Komplikationen nach CEA durch optimale medikamentöse Therapie zu reduzieren, ist evident. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren konnte ein eindeutiger Benefit durch die perioperative ASS-Gabe, besonders im Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, nachgewiesen werden. Doch dieser Benefit von ASS muss in weiteren Studien auch beim Vorliegen anderer Risikofaktoren untersucht

werden. In der Literatur erkennt man deutliche Tendenzen, eine CEA zur Risikoreduktion unter ASS durchzuführen. Die vorliegende Arbeit präzisiert und bestätigt den Gebrauch von ASS.

### **7.3. Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende Studie bezieht sich auf das kurzfristige Outcome der Patienten nach CEA, da alle Komplikationen aufgenommen wurden, die noch während des stationären Aufenthaltes des Patienten auftraten. Mit einem Follow-up über mehrere Wochen und Monate könnten also auch später auftretende Komplikationen mitberücksichtigt werden.

In dieser Studie erfolgte keine Randomisierung. Die Zuordnung erfolgte aufgrund der in den zwei Zentren üblichen Praxis beim Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern. Die operierenden Chirurgen führten den Eingriff mit der selben Strategie und Technik durch. Somit wurden die Patienten in beiden Zentren unter vergleichbaren Umständen behandelt. Eine Randomisierung in eine ASS- und eine Placebo-Gruppe wäre statistisch korrekter, aber medizinisch-ethisch nicht vertretbar, da ASS auch bei symptomatischen und koronar vorgeschädigten Patienten hätte abgesetzt werden müssen.

Als Limitation der Studie kann angemerkt werden, dass bei der Auswertung der Ergebnisse nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden wurde. Doch waren alle vier Kollektive (symptomatische und asymptomatische ASS- und Non-ASS-Gruppen) in der Verteilung homogen und vergleichbar anhand des Chi-Quadrat- Tests.

Ein jedoch nicht signifikanter Gruppenunterschied bestand bei den morphologisch filiformen Stenosen:

In der Non-ASS-Gruppe lagen mit 71,4% wesentlich mehr filiforme Karotisstenosen vor als in der ASS-Gruppe mit 55,8%. Dieser Unterschied könnte zum vermehrten

Auftreten von Komplikationen in der Non-ASS-Gruppe beigetragen haben, war aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht weiter auswertbar.

Des Weiteren wurden in dieser Studie keine Kombinationen von Risikofaktoren untersucht.

Als Limitation ist ferner zu bedenken, dass einige der 95% Konfidenzintervalle eine sehr große Spannweite aufweisen.

#### **7.4. Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass Patienten, die sich einer offenen Operation der Arteria carotis unterziehen müssen, grundsätzlich von einer prä- und perioperativen ASS-Gabe profitieren. Die Fragestellungen lassen sich somit klar beantworten:

Ad 1 und 2 „Wie unterscheiden sich Patienten, die mit beziehungsweise ohne ASS (ASS-Pause für mindestens fünf Tage) operiert wurden, in ihren Ergebnissen nach CEA im Rahmen des stationären Aufenthaltes?“ und „Welche Komplikationen lassen sich durch die ASS-Gabe reduzieren?“ (siehe Kapitel 4.5.): Patienten, die unter ASS operiert wurden, zeigen insgesamt bessere Ergebnisse nach CEA. Besonders kardiovaskuläre und – beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren – zentral neurologische Komplikationen lassen sich durch die ASS-Gabe signifikant reduzieren.

Ad 3 „Treten bestimmte Komplikationen, zum Beispiel Nachblutungen, bei der Operation unter ASS häufiger auf?“ (siehe Kapitel 4.5.): Keine Komplikation, auch keine Blutungskomplikation, tritt unter ASS signifikant häufiger auf als ohne ASS.

Die vorliegenden Ergebnisse widersprechen der in den ACC/AHA Leitlinien von 2007 (37) genannten These, dass Patienten unter ASS bei nichtkardiochirurgischen Operationen eine erhöhte Blutungsneigung aufweisen würden gegenüber Patienten, die ohne ASS operiert werden.

Ad 4 „Gibt es Risikofaktoren, die die ASS-Gabe unabdingbar und essentiell wichtig machen?“ (siehe Kapitel 4.5.): Durch die Gabe von ASS kann bei bestehender arterieller Hypertonie oder Hyperlipidämie das Auftreten kardialer und zentral neurologischer Komplikationen signifikant reduziert werden. Beim Vorliegen von Diabetes mellitus oder Nikotinabusus verringert ASS insgesamt die Komplikationsrate. Bei KHK kann durch ASS das Auftreten von kardialen Komplikationen signifikant vermindert werden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine klinische Relevanz: Durch die einfache und kostengünstige Gabe von ASS kann während und nach CEA eine signifikante Reduktion des Risikos von perioperativen Komplikationen erzielt werden. Im klinischen Alltag ist somit für alle Patienten vor CEA die ASS-Gabe vor allem bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren dringend empfehlenswert.

Zukünftig ist es wichtig, die Gabe von ASS auch beim Vorliegen anderer Risikofaktoren und bei bestimmten Kombinationen von Risikofaktoren zu evaluieren. Außerdem ist im Hinblick auf die erstrebenswerte Risikoreduktion zu überlegen und in Studien zu überprüfen, ob es nicht sinnvoll wäre, auch andere Operationen, besonders gefäßchirurgische, standardmäßig unter ASS durchzuführen.



## **8. Literaturverzeichnis**

1. AbuRahma AF, Hannay RS, Kahn JH, Robinson PA, Hudson JK, Davis EA (2002) Prospective randomized study of carotid endarterectomy with PTFE versus collagen impregnated Dacron (Hemashield) patching: perioperative (30-day) results. *J Vasc Surg* 35: 125-130
2. Akademie für Gesundheitsberufe Heidelberg  
<http://www.afg-heidelberg.de/fileadmin/FwbOP/Referate/Carotis-TEA.pdf>  
(Stand 09.03.2011)
3. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ (2004) Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35: 2902-2909
4. American Diabetes Association  
[http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/?utm\\_source=WWW&utm\\_medium=DropDownDB&utm\\_content=Statistics&utm\\_campaign=CON](http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/?utm_source=WWW&utm_medium=DropDownDB&utm_content=Statistics&utm_campaign=CON) (Stand 07.03.2011)
5. Ansara AJ, Nisly SA, Arif SA, Koehler JM, Nordmeyer ST (2010) Aspirin dosing for the prevention and treatment of ischemic stroke: an indication-specific review of the literature. *Ann Pharmacother* 44:851-862
6. Assadian A, Eidher U, Senekowitsch C, Rotter R, Löchli S, Hagmüller GW, Knöbl P (2006) Antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy – still room for improvement. *Vasa* 35: 96-100
7. Ballotta E, Da Giau G (2003) Selective shunting with eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 38: 1045-1050
8. Ballotta E, Manara R, Meneghetti G, Ermani M, Da Giau G, Baracchini C (2008) Diabetes and asymptomatic carotid stenosis: does diabetic disease influence the outcome of carotid endarterectomy? A 10-year single center experience. *Surgery* 143: 519-525
9. Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002) Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287: 2570-2581
10. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF, Easton JD, Adams HP Jr, Brass LM, Hobson RW 2nd, Brott TG, Sternau L (1998) Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 97: 501-509

11. Blann AD, Nadar S, Lip GY (2003) Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension* 42: 1-7
12. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, Gaziano JM (2003) Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 34: 2930-2934
13. Bunch CT, Kresowik TF (2004) Can randomized trial outcomes for carotid endarterectomy be achieved in community-wide practice? *Semin Vasc Surg* 17: 209-213
14. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G (2005) Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 257: 399-414
15. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117: e510-e526
16. Calvillo-King L, Xuan L, Zhang S, Tuhim S, Halm EA (2010) Predicting risk of perioperative death and stroke after carotid endarterectomy in asymptomatic patients: derivation and validation of a clinical risk score. *Stroke* 41: 2786-2794
17. Cao P, De Rango P, Cieri E, Giordano G (2004) Eversion versus conventional endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 17: 236-242
18. Cao P, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG (2000) Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 10.1002/14651858.CD001921
19. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E (1998) A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial. *J Vasc Surg* 27: 595-605
20. Chang BB, Darling RC 3rd, Patel M, Roddy SP, Paty PS, Kreienberg PB, Lloyd WE, Shah DM (2000) Use of shunts with eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 32: 655-662
21. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR (2007) Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 99: 316-328

22. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R (2004) Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363: 757-767
23. Comerota AJ, Thakur S (2008) Antiplatelet therapy for vascular interventions. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 20: 28-35
24. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP (2007) Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 46: 41-48
25. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr (1959) Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg* 149: 690-710
26. De Fabritiis A, Conti E, Coccheri S (2002) Management of patients with carotid stenosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32: 381-385
27. DeLoach SS, Mohler E 3rd (2010) Atherosclerotic Risk Factors: Hypertension. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg.) *Rutherford's Vascular Surgery*. Saunders Elsevier, Philadelphia, Bd. 1, 7. Aufl. S 451
28. Deutsche Diabetes Gesellschaft  
[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf) (Stand 09.03.2011)
29. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin  
<http://www.gefaesschirurgie.de/index.php?id=leitlinien> (Stand 02.03.2011)
30. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, Mastronardi P, Massa S, Di Minno G (2009) Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med* 4: 279-288
31. Dorigo W, Pulli R, Pratesi G, Fargion A, Marek J, Innocenti AA, Pratesi C (2011) Early and long-term results of carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 53: 44-52
32. Engelter S, Lyrer P (2004) Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke* 35:1227-1228
33. Etheredge SN (1970) A simple technic for carotid endarterectomy. *Am J Surg* 120: 275-278
34. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1379-1387

35. 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* 30: 1751-1758
36. Ferrandis R, Llau JV, Mugarra A (2009) Perioperative management of antiplatelet-drugs in cardiac surgery. *Curr Cardiol Rev* 5: 125-132
37. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 116: e418-e499
38. Fonarow GC, Gregory T, Driskill M, Stewart MD, Beam C, Butler J, Jacobs AK, Meltzer NM, Peterson ED, Schwamm LH, Spertus JA, Yancy CW, Tomaselli GF, Sacco RL (2010) Hospital certification for optimizing cardiovascular disease and stroke quality of care and outcomes. *Circulation* 122: 2459-2469
39. Forbes TL (2010) Preliminary results of carotid revascularization endarterectomy vs stenting trial (CREST). *J Vasc Surg* 51: 1300-1301
40. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D (2011) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42: 227-276
41. Geldner G, Kelm M, Leschke M, Mertens E, Meyer C, Mössner J, Obertacke U, Schwenk W, Wappler F, Zwißler B (2010) Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiologischen Eingriffen. Eine gemeinsame Empfehlung der Deutschen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chirurgie und Innere Medizin. In: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie Mitteilungen. Karl Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart 4/2010: 295-303

42. Giles KA, Hamdan AD, Pomposelli FB, Wyers MC, Schermerhorn ML (2010) Stroke and death after carotid endarterectomy and carotid artery stenting with and without high risk criteria. *J Vasc Surg* 52: 1497-1504
43. Girot M (2009) Rôle du tabagisme dans la pathologie vasculaire cérébrale. *Presse Med* 38: 1120-1125
44. Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL (2008) Factors associated with stroke or death after carotid endarterectomy in Northern New England. *J Vasc Surg* 48: 1139-1145
45. Gortler D, Maloney S, Rutland R, Westvik T, Muto A, Kudo FA, Dardik A (2006) Adjunctive pharmacologic use in carotid endarterectomy: a review. *Vascular* 14: 93-102
46. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H (2003) Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 250: 63-66
47. Gupta PK, Pipinos II, Miller WJ, Gupta H, Shetty S, Johanning JM, Longo GM, Lynch TG (2010) A Population-Based Study of Risk Factors for Stroke After Carotid Endarterectomy Using the ACS NSQIP Database. *J Surg Res* doi:10.1016/j.jss.2010.10.010
48. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D (2010) 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 376: 1074-1084
49. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH (2009) Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38: 402-407
50. Hauner H (2005) Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr* 130: S64-S65
51. Hermiz S, Larsen P, Galletly DC, Harding SA (2009) Peri-operative management of anti-platelet agents. *ANZ J Surg* 79: 521-525
52. Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr, Kottke BA, O'Fallon WM, Whisnant JP (1991) Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48: 687-691
53. Jámbor C, Spannagl M, Zwissler B (2009) Perioperatives Management von Patienten mit Koronarstents bei nichtherzchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 58: 971-985

54. Karow T, Lang-Roth R (2010) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 18. Aufl. S 28-29; S 578-580
55. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1993) Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232-236
56. Kim ESH, Gornik HL (2010) Atherosclerotic Risk Factors: Smoking. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg.) *Rutherford's Vascular Surgery*. Saunders Elsevier, Philadelphia, Bd. 1, 7. Aufl. S 409
57. Laufs U, Böhm M (2005) Die Grippeimpfung – eine kosteneffiziente Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit. *Dtsch Arztebl* 102: 2715-2719
58. Lecompte T, Hardy JF (2006) Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anaesth* 53: S103-S112
59. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ 3rd, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, Latchaw R, Likosky W, Ogilvy C, Qureshi AI, Summers D, Sung GY, Williams LS, Zorowitz R (2011). Metrics for Measuring Quality of Care in Comprehensive Stroke Centers: Detailed Follow-Up to Brain Attack Coalition Comprehensive Stroke Center Recommendations: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: DOI: 10.1161/STR.0b013e318208eb99
60. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D (1993) Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 24: 1125-1128
61. Llau JV, Lopez-Forte C, Sapena L, Ferrandis R (2009) Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 26: 181-187
62. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V (2004) Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 295-301
63. Marsh JD, Keyrouz SG (2010) Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 56: 683-691
64. McClelland S 3rd (2007) Multimodality management of carotid artery stenosis: reviewing the class-I evidence. *J Natl Med Assoc* 99: 1235-1242

65. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ, Perler BA (2006) Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 58: 1066-1073
66. McKinsey JF (2008) Symptomatic carotid stenosis: endarterectomy, stenting, or best medical management? *Semin Vasc Surg* 21: 108-114
67. Möllmann H, Nef HM, Hamm CW, Elsässer A (2008) How to manage patients with need for antiplatelet therapy in the setting of (un-)planned surgery. *Clin Res Cardiol* 98: 8-15
68. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1491-1502
69. Nassief A, Marsh JD (2008) Statin therapy for stroke prevention. *Stroke* 39: 1042-1048
70. Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G (2001) The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 93: 573-580
71. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Doré CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACRSRS) Study Group (2010) Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 52: 1486-1496
72. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453
73. Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ (1999) Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke* 30: 1759-1763
74. Palomo I, Toro C, Alarcon M (2008) The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis (Review) *Molecular Medicine Reports* 1: 179-184
75. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G (2008) Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:S199-S233

76. Pistolese GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E (2001) Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 33: 148-154
77. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl\\_khk\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl_khk_lang.pdf) (Stand 07.03.2011)
78. Rasche S, Schön S, Koch T (2010) Der Patient nach Koronarintervention in der perioperativen Medizin. *Anästh Intensivmed* 51: 623-636
79. Rasso J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2006) Eikosanoide. In: Bob A, Bob K (Hrsg) *Duale Reihe Biochemie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart S 627-633
80. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, Conte MS (2003) Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. *J Vasc Surg* 37:1191-1199
81. Rockman CB, Saltzberg SS, Maldonado TS, Adelman MA, Cayne NS, Lamparello PJ, Riles TS (2005) The safety of carotid endarterectomy in diabetic patients: clinical predictors of adverse outcome. *J Vasc Surg* 42: 878-883
82. Roseborough GS, Perler BA (2010) Carotid Artery Disease: Endarterectomy. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg) *Rutherford's Vascular Surgery*. Saunders Elsevier, Philadelphia, Bd 2, 7. Aufl. S 1443-1454
83. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ (2003) Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 361: 107-116
84. Saito D, Oka T, Kajiyama A, Ohnishi N, Shiraki T (2002) Factors predicting compensatory vascular remodelling of the carotid artery affected by atherosclerosis. *Heart* 87:136-139
85. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ (2005) Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 95: 1218-1222
86. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR (2003) Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 34: 623-631
87. Sheehan P (2010) Atherosclerotic Risk Factors: Diabetes. In: Cronenwett JL, Johnston KW (Hrsg.) *Rutherford's Vascular Surgery*. Saunders Elsevier, Philadelphia, Bd. 1, 7. Aufl. S 421



88. Shields RC (2010) Medical management of carotid stenosis. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 22: 18-27
89. Sterpetti AV (2010) Eversion endarterectomy of the internal carotid artery combined with open endarterectomy of the common carotid artery. *Am J Surg* 200: e44-e47
90. Stoner MC, Defreitas DJ (2010) Process of care for carotid endarterectomy: perioperative medical management. *J Vasc Surg* 52: 223-231
91. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK Jr, Kuller LH (1994) Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke* 25: 44-50
92. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 2179-2184
93. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, Drzewoski J (2005) Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 83: 148-158
94. Wistrand J, Mätzsch T, Gonçalves I, Riva L, Dias NV (2010) Changing from conventional to eversion endarterectomy in carotid artery disease – a safe transition process in the short and long term. *Vasc Endovascular Surg* 44: 539-544
95. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F (2003) Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289: 2363-2369
96. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland  
<https://www.zi-dmp.de/DMP/KH/Default.aspx> (Stand 07.03.2011)

## **Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. Torsello danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, wie auch für die Anregungen und Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner hervorragenden Betreuerin, Dr. med. E. Schönefeld, die mir jederzeit bei Fragen weiterhalf und mir das wissenschaftliche Arbeiten näher brachte. Des Weiteren bedanke ich mich sehr bei Frau Dr. rer. medic. N. Osada, die mich durch die statistische Auswertung meiner Daten maßgeblich unterstützt hat.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Abteilungen für Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Münster und im Sankt Franziskus Hospital Münster für ihre freundliche Hilfe bei der Vervollständigung der Daten für diese Arbeit.

