

Aus der Klinik für Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Versorgungsrealität der extrakraniellen Carotisstenose am
Campus Benjamin Franklin der Charité von 1999 - 2013

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anita Marie Micheel, geb. Hoppe

aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 04.06.2021

Für Meine Eltern

Vorbemerkung

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2015 vorgestellt.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Zusammenfassung	14
1.1 Deutsche Fassung	14
1.2 Englische Fassung	15
2 Einleitung	17
2.1 Definition der Carotisstenose	17
2.2 Ätiologie der Carotisstenose	17
2.3 Epidemiologie von Carotisstenose und Schlaganfall	18
2.4 Neurologische Symptome der Carotisstenose	19
2.5 Klassifikation	20
2.5.1 Klassifikation der Carotisstenose und Einteilung der Stenosestadien	20
2.5.2 ASA-Klassifikation	22
2.6 Diagnostik der Carotisstenose	22
2.6.1 Sonographie der Carotisstenose	22
2.6.2 Transkranielle Dopplersonographie	23
2.6.3 Schnittbildgebung - MR-Angiographie und CT-Angiographie	24
2.6.4 Angiographie der Arteria carotis	24
2.7 Operative Therapie der extrakraniellen Carotisstenose	25
2.7.1 Indikation	25
2.7.1.1 <i>Asymptomatische Carotisstenose</i>	25
2.7.1.2 <i>Symptomatische Carotisstenose</i>	25
2.7.2 Operationsverfahren	26
2.7.2.1 <i>Eversionsendarteriektomie (EEA)</i>	26
2.7.2.2 <i>Thrombendarteriektomie (TEA) und Patchplastik</i>	27
2.7.2.3 <i>Stentimplantation (CAS)</i>	27
2.7.3 Zeitpunkt der Operation	29
2.7.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring	30
2.7.5 Intraoperative Beurteilung der Rekonstruktion	30

2.8	Spezifische Operationsrisiken	31
2.8.1	Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo	31
2.8.2	Perioperativer Schlaganfall	32
2.8.3	Hirnnervenläsionen	33
2.8.4	Wundheilungsstörung	33
2.8.5	Kardiovaskuläre Komplikationen	33
2.8.6	Weitere Komplikationen	34
2.9	Konservative Verfahren und Sekundärprävention der Carotisstenose	34
2.9.1	Thrombozytenaggregationshemmung	34
2.9.2	Senkung des Cholesterinspiegels	35
2.9.3	Antihypertensive Therapie	36
2.9.4	Weitere Risikofaktoren	36
2.10	Fragestellung	36
3	Material und Methoden	38
3.1	Allgemeine Bedingungen	38
3.2	Erhobene Parameter	38
3.3	Datenerfassung und statistische Analyse	38
4	Ergebnisse	41
4.1	Epidemiologische Basischarakteristik	41
4.1.1	Patientenanzahl, Alter und Geschlecht	41
4.1.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren	42
4.2	Klinik	47
4.2.1	Stenosegrad	47
4.2.2	Stenosestadium	48
4.2.3	Symptomatische Stenosen und Symptommhäufigkeit	51
4.2.4	Standardisierte Scoringsysteme, Skalen und Assessmenttests	51
4.2.4.1	<i>ASA-Klassifikation</i>	52
4.2.4.2	<i>Modified-Rankin-Scale</i>	54
4.2.4.3	<i>National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale</i>	55
4.3	Operationsmethodik	55
4.3.1	Eversionsendarteriektomie und Thrombendarteriektomie	55
4.3.2	Operationsdauer	56
4.3.3	Intraoperatives Monitoring mit SSEP	58
4.3.4	Shuntanlage	59

4.4	Postoperative Komplikationen	59
4.4.1	Erfasste Komplikationen	59
4.4.2	Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation	61
4.4.3	Univariate Risikofaktoranalyse	63
4.4.3.1	<i>Einfluss des Alters auf aufgetretene Komplikationen</i>	63
4.4.3.2	<i>Einfluss des Geschlechtes auf aufgetretene Komplikationen</i>	66
4.4.3.3	<i>Einfluss der Klinik auf aufgetretene Komplikationen</i>	67
4.4.3.4	<i>Einfluss des Stenosegrades auf aufgetretene Komplikationen</i>	69
4.4.3.5	<i>Einfluss der Operationsdauer auf aufgetretene Komplikationen</i>	71
4.4.3.6	<i>Einfluss des SSEP-Monitorings auf aufgetretene Komplikationen</i>	72
4.4.3.7	<i>Einfluss einer Shuntanlage auf aufgetretene operationsspezifische Komplikationen</i>	74
4.4.3.8	<i>Einfluss von Vorerkrankungen auf aufgetretene Komplikationen</i>	74
4.4.3.9	<i>Todesfälle</i>	77
4.4.4	Multivariate Risikofaktoranalyse	78
4.4.4.1	<i>Lineare Regression</i>	78
4.4.4.2	<i>Odds-Ratio</i>	80
5	Diskussion	84
5.1	Patientenkollektiv	84
5.1.1	Altersverteilung	84
5.1.2	Geschlechterverteilung	84
5.1.3	Komorbidität und Risikofaktoren	84
5.2	Klinik	87
5.2.1	Stenosestadium und Stenosegrad	87
5.2.1.1	<i>Asymptomatische Carotisstenose</i>	87
5.2.1.2	<i>Symptomatische Carotisstenose</i>	87
5.2.2	Symptomatik in Abhängigkeit des Stenosegrades	88
5.2.3	Standardisierte Scoringsysteme, Skalen und Assessmenttests	89
5.2.3.1	<i>ASA-Klassifikation</i>	89
5.2.3.2	<i>Modified-Rankin-Scale</i>	90
5.2.3.3	<i>National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale</i>	90
5.3	Operationsmethodik	91
5.3.1	Eversionsendarteriektomie und Thrombendarteriektomie	91
5.3.2	Operationsdauer und Klemmzeit	91

5.3.3	SSEP-Monitoring und Shuntanlage	92
5.4	Postoperative Komplikationen	93
5.4.1	Univariate Risikofaktoranalyse	93
5.4.1.1	<i>Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	93
5.4.1.2	<i>Komplikationen in Abhängigkeit des Alters</i>	93
5.4.1.3	<i>Komplikationen in Abhängigkeit des Geschlechtes</i>	96
5.4.1.4	<i>Komplikationen in Abhängigkeit der Klinik</i>	98
5.4.1.5	<i>Komplikationen in Abhängigkeit des Stenosegrades</i>	99
5.4.1.6	<i>Komplikationen in Abhängigkeit der Operationsdauer</i>	102
5.4.1.7	<i>Komplikationen in Abhängigkeit des SSEP-Monitorings</i>	102
5.4.1.8	<i>Komplikationen in Abhängigkeit der Shuntanlage</i>	103
5.4.1.9	<i>Komplikationen in Abhängigkeit der Komorbidität und Risikofaktoren</i>	103
5.4.2	Multivariate Risikofaktoranalyse	104
5.4.2.1	<i>Lineare Regression und Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod</i>	104
5.4.3	Todesfälle	107
5.4.4	Komplikationsrate am Klinikum Benjamin Franklin der Charité	107
5.5	Limitationen der Arbeit	109
5.5.1	Patientenauswahl	109
5.5.2	Diagnostik und Indikationsstellung	109
5.5.3	Operationstechnik	110
5.5.4	Komplikationen	110
6	Literaturverzeichnis	111
7	Eidesstattliche Versicherung	128
8	Anteilsklärung	129
9	Lebenslauf	130
10	Publikationsliste	131
11	Danksagung	132

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group
ACE	ASA and Carotid Endarterectomy
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
BMT	Best Medical Treatment
Bzw	Beziehungsweise
CAS	Carotisstenting
CEA	Carotisendarterektomie
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CT-A	Computertomographische Angiographie
dl	Deziliter
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EEA	Eversionsendarterektomie
ESC	European Society of Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVA-3-S	Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonographie
g	Gramm
ICSS	International Carotid Stenting Study
I.E.	Internationale Einheiten

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-A	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modified Rankin Scale
n	Anzahl
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NYCAS	New York Carotid Artery Surgery Study
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanz
SPACE	Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
Tab	Tabelle
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VA309	Veterans Administration 309

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1	Extrakranielle Arteria carotis mit Darstellung einer Stenose 23
Abb. 2	a) – d): Darstellung EEA Arteria carotis interna linksseitig 27
Abb. 3	Histogramm mit Altersverteilung der operierten Patienten 42
Abb. 4	Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten 43
Abb. 5	Histogramm der Nebendiagnosen 45
Abb. 6	Häufigkeit und prozentualer Anteil der Begleiterkrankungen 46
Abb. 7	Häufigkeit der Stenosegrade in % nach NASCET 47
Abb. 8	Anzahl der Patienten mit Stenosegraden

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1	Stadienabhängige Symptomatik der extrakraniellen Carotisstenosen unter Hinzunahme der mRS 21
Tab. 2	Einteilung der ASA-Klassifikation in Stadium I – V 22
Tab. 3	Clavien-Dindo-Klassifikation Grad I – V 31
Tab. 4	Verteilung der Patientenanzahl, der Geschlechterverteilung und des Alters der operierten Patienten 41
Tab. 5	Nebendiagnosen aller Patienten und deren Mittelwerte 44
Tab. 6	Nebendiagnosen der Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose 46
Tab. 7	Anzahl asymptomatischer und symptomatischer Patienten 49
Tab. 8	Aufstellung der Symptommhäufigkeit bei symptomatischen Patienten 52
Tab. 9	Häufigkeit von ischämischen Schlaganfällen und TIA 52
Tab. 10	Anzahl der Patienten gruppiert nach ASA-Klassifikation 53
Tab. 11	Anzahl der Patienten gruppiert nach mRS 54
Tab. 12	Mittelwert und Standardabweichung der NIHSS 55
Tab. 13	Anzahl der mittels EEA bzw. TEA operierten Patienten sowie Häufigkeit der Verwendung von Patch oder Shunt 56
Tab. 14	Mittelwerte und Standardabweichung der Schnitt-Nahtzeit, der 56
Tab. 15	Anzahl der Patienten mit SSEP-Monitoring 58
Tab. 16	Anzahl der Patienten mit intraoperativer Shuntanlage 59
Tab. 17	Häufigkeit der aufgetretenen gesamten Komplikationen 60
Tab. 18	Häufigkeit der 123 Komplikationen nach Clavien-Dindo (I-V) 62
Tab. 19	Anzahl der Patienten mit Komplikationen nach Clavien-Dindo gruppiert in < III III 62
Tab. 20	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei drei unterschiedlichen Altersgruppen 64

Tab. 21:	Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod in Abhängigkeit vom Patientenalter	66
Tab. 22	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen nach Geschlecht	67
Tab. 23	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen nach Klinik	68
Tab. 24	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen nach 70 % und > 70 %	69
Tab. 25	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen mit erfasster Operationsdauer	71
Tab. 26	a) und b) Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit und ohne SSEP-Monitoring	73
Tab. 27	a) und b) Häufigkeiten der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit und ohne Shuntanlage	74
Tab. 28	Häufigkeit der Nebendiagnosen und Anzahl an Komplikationen	75
Tab. 29	a) Patientenanzahl mit bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen Gesamtkomplikationen	76
	b) Patientenanzahl mit bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen operationsspezifischen Komplikationen	76
	c) Patientenanzahl mit bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen Todesfällen	77
Tab. 30	Komplikation und deren Häufigkeit bei verstorbenen Patienten	77
Tab. 31	Aufgetretene Komplikationen mit Schweregrad nach Clavien-Dindo in Abhängigkeit von der Anzahl der Nebendiagnosen	79
Tab. 32	a) Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod abhängig von Symptomatik, Stenosestadium und -grad, Risikofaktoren, ASS-Einnahme.....	80
	a) Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod abhängig von Vorerkrankungen...	81

Tab. 33	Verteilung Vorerkrankungen und Risikofaktoren dieser Arbeit verglichen mit internationalen Studien (NASCET, ECST, ACST, ACAS)	85
Tab. 34	Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Patientenalter in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien	95
Tab. 35	Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit des Geschlechtes in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien	97
Tab. 36	Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod und Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien	99
Tab. 37	Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Stenosegrad in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien	101

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

In dieser Arbeit wurde retrospektiv die operative Versorgung der Carotisstenose in den Jahren 1999 – 2013 am Campus Benjamin Franklin der Charité im Hinblick auf Versorgungsrealität und ihre Veränderung über die Zeit betrachtet. Hierbei wurden Faktoren ausgewertet, die das Carotisoperationsergebnis im Sinne von postoperativen Komplikationen beeinflussten. Außerdem wurden Risikofaktoren für postoperative Komplikationen identifiziert.

Die Datenerhebung erfolgte bei 420 Patienten, ausgeschlossen wurden 27 Patienten aufgrund mangelnder Datenlage. Die Parameter wurden retrospektiv aus klinischen Informationssystemen extrahiert und mit SPSS statistisch ausgewertet.

Insgesamt nahmen das mittlere Alter ($p = 0,01$), die Nebendiagnosenanzahl ($p < 0,05$), die ASA-Stadien ($p = 0,005$) und die Anzahl symptomatischer Patienten ($p < 0,001$) über die betrachteten Operationszeiträume signifikant zu. Dennoch konnte eine signifikante Abnahme der Operationsdauer über die Zeit verzeichnet werden ($p < 0,001$). Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Stenosestadium und Stenosegrad nach NASCET wurde festgestellt ($p = 0,433$).

Die univariate Risikofaktoranalyse zeigte, dass das Alter keinen Einfluss auf die Anzahl operationsspezifischer Komplikationen hatte. Frauen erlitten mehr Komplikationen als Männer ($p = 0,632$), jedoch weniger Schlaganfälle oder Todesfälle (3,03 % Frauen,

keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtkomplikationsanzahl (Klinik: $p = 0,637$; Stenosegrad: $p = 0,354$) und die operationsspezifische Komplikationsanzahl (Klinik: $p = 0,813$; Stenosegrad: $p = 0,224$). Dafür zeigten sich signifikant weniger perioperative Todesfälle bei Patienten mit SSEP-Monitoring (Fishers exakter Test: $p = 0,017$). Durch die multivariate Risikofaktoranalyse konnte ein signifikanter Einfluss der Vorerkrankungsanzahl auf die Häufigkeit und Schwere (nach Clavien-Dindo-Klassifikation) der Komplikationen nachgewiesen werden (Fishers exakter Test: $p < 0,001$). Parameter mit Einfluss auf die Komplikationshäufigkeit perioperativer Schlaganfall oder Tod waren: steigendes ASA-Stadium (95 % -KI 2,2 – 12,7; $p < 0,001$), steigendes Stenosestadium (95 % -KI 1,2 – 6,2; $p = 0,019$), Diabetes mellitus (95 % -KI 1,0 – 9,3; $p = 0,045$). Auch weitere Faktoren wie ansteigender Stenosegrad nach

NASCET, steigende Punktzahl auf der NIHSS, die koronare Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz sowie steigende Anzahl an Nebendiagnosen erhöhten das Komplikationsrisiko für Schlaganfall oder Tod.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die geforderten Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose eingehalten wurden. Bemerkenswert ist, dass die Komplikationshäufigkeit mit steigender Patientenzahl abnahm, trotz eines über die Zeit immer älter und kränker werdenden Patientenkollektivs mit zunehmender Häufigkeit symptomatischer Carotisstenosen. Des Weiteren konnten verschiedene Risikofaktoren für die Komplikation Schlaganfall oder Tod eruiert werden wie vor allem ein hohes ASA-Stadium, steigendes Stenosestadium sowie ein Diabetes mellitus.

1.2 Englische Fassung

This work presents a retrospective study of the surgical outcomes of the carotid stenosis on the Campus Benjamin Franklin – Charité from 1999 – 2013, with regard to the medical care situation and its changes over time. Therefore, impact-factors on the outcome with respect to postoperative complications were evaluated and risk factors were identified.

The data of 420 patients were collected. 27 patients were excluded due to incomplete data. The parameters were extracted from clinical information systems and statistically analysed using SPSS.

Overall, the mean age ($p = 0,01$), the number of relevant additional diagnoses ($p < 0,05$), the ASA-class ($p = 0,005$) and the number of symptomatic patients ($p < 0,001$) increased significantly over the time. However, surgery duration decreased significantly over time ($p < 0,001$). No significant relationship between stenosis stage and degree of stenosis (NASCET) was found ($p = 0,433$).

The univariate risk factor analyses showed that age had no influence on the number of operation-specific complications. Women suffered more complications than men ($p = 0,632$) but less strokes/death (3,03 % female, 3,83 % male). Symptoms and the degree or > 70 %) had no significant influence on overall complications (symptoms: $p = 0,637$; degree of stenosis: $p = 0,354$) and operative-specific complications (symptoms: $p = 0,813$; degree of stenosis: $p = 0,224$). Significantly less patients died perioperatively if somatosensory-evoked-potentials-monitoring was used (Fishers exact test: $p = 0,017$). Multivariate risk factor analysis showed significant influence of the number of additional diagnoses on the number (Fishers exact test: $p < 0,001$) and severity

(Clavien-Dindo-classification) of complications. The following parameters had an impact on perioperative strokes/death: increasing ASA-class (95 % -CI 2,2 – 12,7; $p < 0,001$), increasing stenosis stage (95 % -CI 1,2 – 6,2; $p = 0,019$), diabetes mellitus (95 % -CI 1,0 – 9,3; $p = 0,045$). Also, the rising degree of stenosis (NASCET), increasing score on the NIHSS, coronary heart disease, atrial fibrillation, heart failure or increasing number of additional diagnoses affected the strokes/death-rate.

In summary, the observed rates of stroke/death meet the actual German guideline for the diagnosis and treatment of the extracranial carotid stenosis. It is important that the number of complications decreased with rising number of patients even though patients were getting older and sicker and the number of symptomatic stenosis increased. Furthermore, different risk factors for stroke/death were determined, such as high ASA-class, increasing stenosis stage and diabetes mellitus.

2. Einleitung

2.1 Definition der Carotisstenose

Die Arteria carotis communis (ACC) entspringt auf der rechten Körperhälfte aus dem Truncus brachiocephalicus, auf der linken Körperhälfte aus dem Aortenbogen. Im weiteren Verlauf teilt sie sich im Bulbus caroticus, an der sogenannten Carotidgabel, in die Arteria carotis interna (ACI) und die Arteria carotis externa (ACE). Die Carotidgabel liegt meist auf der Höhe des vierten Halswirbels. 90 % aller Carotisstenosen betreffen die Carotidgabel. Seltener kommt es zu sogenannten Tandemstenosen. Dies bedeutet, dass zwei oder mehr serielle Stenosen der ACI in ihrem Verlauf auftreten.

Die Quantifizierung des Stenosegrades erfolgt heute nach hämodynamischen Kriterien nach dem *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) (1). Auch in dieser Arbeit wurde die Stenosegradquantifizierung nach NASCET genutzt. In der Vergangenheit erfolgte die Stenosegraduierung häufig anhand der Verhältnisse von intra- und poststenotischen Durchmessern beziehungsweise (bzw.) Querschnittsflächen nach dem *European Carotid Surgery Trial* (ECST) (2). Die Messmethodik wird in Kapitel 2.6.1 näher beschrieben. Stenosen werden je nach Ausprägung in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose (im Folgenden bezeichnet als „Deutsche Leitlinie“) sowie auch in dieser Arbeit in moderat (70 %) und hochgradig (> 70 %) unterteilt (3).

Nach der klinischen Symptomatik unterscheidet man die asymptomatische und die symptomatische Carotisstenose. Symptomatische Patienten/Patientinnen erleiden temporäre neurologische Defizite wie die transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder einen manifesten ischämischen Schlaganfall. Die Art der Symptomatik wird nach Vollmar (4), modifiziert nach Eckstein (5), eingeteilt. Näheres hierzu wird in Kapitel 2.5 beschrieben.

In der folgenden Arbeit wird zur besseren Übersichtlichkeit trotz Einbeziehung jedes Geschlechtes vorwiegend die männliche Form verwendet.

2.2 Ätiologie der Carotisstenose

Die Bifurkation der Arteria carotis ist bevorzugt von atherosklerotischen Prozessen betroffen und nimmt damit eine Sonderstellung im arteriellen Stromgebiet ein. Die Aufzweigung in ein Niedrigfluss-Hochwiderstandsgefäß, der ACE, und in ein Hochfluss-

Niedrigwiderstandsgefäß mit laminarem Fluss, der ACI, bewirkt eine besondere strömungsphysikalische Belastung durch Scherkräfte, die die Bildung von atherosklerotischen Plaques begünstigt (6).

Für den Übergang von einer asymptomatischen in eine symptomatische Carotisstenose sind vor allem die Plaquemorphologie und der Stenosegrad von Bedeutung, denn die Gefahr bei ausgeprägter Atherosklerose ist die Ruptur der fibrösen Plaquekappe: Dies geschieht vor allem bei vulnerablen, instabilen atherosklerotischen Plaques (7,8) welche auch als Fibroatherome mit dünner Plaquekappe beschrieben werden (9).

Die Instabilität eines atherosklerotischen Plaques wird durch Entzündungsprozesse begünstigt (10,11). Hierdurch kommt es unter anderem zur Ausschüttung von Proteasen durch Makrophagen, welche die fibröse Plaquekappe ausdünnen (10). Es konnte gezeigt werden, dass rupturierte Plaques die höchste Anzahl an Makrophagen und eine deutlich reduzierte Anzahl an glatten Muskelzellen in der fibrösen Kappe aufweisen (12). Des Weiteren gehen Plaquehämorrhagien durch unreife Gefäßneubildung um den Plaquekern mit einem erhöhten Rupturrisiko einher (13).

2.3 Epidemiologie von Carotisstenose und Schlaganfall

Die *Framingham*-Studie zeigte eine Prävalenz der Carotisstenose von 9,5 % bei Patienten ab 60 Jahren für moderate und höhergradige Stenosen (50 % nach NASCET) (14). Die Prävalenz höhergradiger Carotisstenosen (60 – 99 % nach NASCET) wird dabei auf 1 % geschätzt (15). Die Inzidenz steigt mit dem Alter und hängt vom Geschlecht ab. Laut einer Metaanalyse litten Männer < 70 Jahren in 4,8 % und 70 Jahren in 12,5 % aller Fälle an einer -igen Stenose, während Frauen deutlich seltener betroffen waren: Bei Frauen < 70 Jahren betrug die Prävalenz 2,2 %, bei Frauen 70 Jahren 6,9 % (16). Männer waren in jedem Alter häufiger betroffen (17).

Die Carotisstenose ist ein Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall (18). Risikofaktoren für eine Carotisstenose sind: Alter, Geschlecht, Adipositas, Ethnizität und Genetik, (kardio-)vaskuläre Vorerkrankungen, erhöhte Werte für Blutdruck und Cholesterinspiegel, Diabetes mellitus und aktiver Nikotinkonsum sowie eine bereits stattgehabte TIA (19,20).

Etwa 8 – 10 % aller ischämischen Schlaganfälle werden durch die extrakranielle Carotisstenose bedingt (21). Bei schätzungsweise 243000 – 260000 Schlaganfällen in Deutschland pro Jahr sind damit etwa 25000 Schlaganfälle jährlich durch die

Carotisstenose verursacht (22). In der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose wurde bei Stenosen von 50 – 80 % das jährliche Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit mit 2 – 5 % und für einen ipsilateralen Schlaganfall mit 0,8 – 2,4 % beschrieben. Bei Stenosen > 80 % beträgt das Risiko für ein neurologisches Defizit 1,7 – 18 %, für einen ipsilateralen Schlaganfall 1 – 5 % pro Jahr (3, 23).

Durch den demographischen Wandel steigt die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalles und gleichzeitig erleiden immer ältere Menschen einen Schlaganfall (24). In der *Oxford Vascular Study* zeigte sich beispielsweise im Zeitraum von 1981 – 2004 ein Anstieg der Schlaganfallinzidenz um 33 % in der englischen Bevölkerung > 75 Jahre (25). Zusätzlich traten in der *Oxford Vascular Study* 47 % der nicht tödlich verlaufenden Schlaganfälle bei Patienten > 75 Jahren ein (26). Die Mortalität des Schlaganfalles sinkt jedoch. Das bedeutet, dass die Zahl der überlebenden Patienten ansteigt (27). Die *American Heart Association* und die *American Stroke Association* sagen im Zeitraum von 2012 – 2030 einen Anstieg der Schlaganfallinzidenz um 3,4 Millionen in den USA aufgrund der beschriebenen Faktoren, wie der Alterung der Bevölkerung bei Abnahme der Mortalität, voraus (28).

2.4 Neurologische Symptome der Carotisstenose

Durch die Carotisstenose kann ein zunächst vorübergehendes neurologisches Ereignis entstehen, die TIA. Eine TIA ist als kurzzeitige Episode eines vollständig reversiblen neurologischen Funktionsverlustes definiert und dauert weniger als 24 Stunden an (29). Zu den typischen Symptomen der TIA gehören einseitige Sensibilitätsstörungen, Sprach- und Sprechstörungen (Dysarthrie), Sehstörungen wie Diplopie oder kurzzeitige einseitige Sehstörung bis zur Erblindung (Amaurosis fugax), einseitige Lähmungen (Paresen), ferner Taubheit und Gleichgewichtsstörungen (30). Bei Halbseiten-Symptomen ist die Gegenseite der ursächlichen Carotisstenose betroffen. Ursprünglich definierte ein fehlender Nachweis von ischämischer Gewebeschädigung in der Bildgebung die TIA. Mit moderner diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich jedoch bei 28 % der TIA-Patienten eine ischämische Gewebeschädigung im Sinne eines Infarktes nachweisen (31). Eine neue Definition wurde 2002 von Albers et al. vorgeschlagen, bei welcher die Dauer der Symptome (unter einer Stunde) und die Läsionen in der diffusionsgewichteten Sequenz des MRT berücksichtigt wurden (30).

Die Carotisstenose kann neben vorübergehenden Symptomen auch ein permanentes neurologisches Defizit verursachen, den ischämischen Schlaganfall. Die TIA kann auch

in Kombination mit einem Schlaganfall auftreten (32). Das Schlaganfallrisiko ist je nach Ursache der TIA unterschiedlich erhöht. Das größte Risiko für ein Rezidiv der TIA oder einen manifesten Schlaganfall haben Patienten mit einer durch eine symptomatische Carotisstenose bedingten TIA (33). Patienten mit abgelaufener TIA hatten zwei Tage nach dem Ereignis ein 3,5 – 10 %-iges Risiko für einen Schlaganfall, in den folgenden 90 Tage erlebten 9,2 – 17,3 % der Patienten einen Schlaganfall (34).

2.5 Klassifikation

2.5.1 Klassifikation der Carotisstenose und Einteilung der Stenosestadien

Nach dem Auftreten neurologischer Symptome wird die Carotisstenose in asymptomatisch und symptomatisch unterteilt. Die asymptomatische Carotisstenose wird definiert als atherosklerotische Stenose der extrakraniellen ACI, die keine neurologischen Symptome in den letzten sechs Monaten bewirkte (35). Die symptomatische Carotisstenose wird nach ECST und NASCET als Stenose mit cerebrovaskulärer Ischämie im Sinne einer TIA, eines Visusverlustes oder eines nichtbehindernden Schlaganfalles innerhalb der letzten vier (nach NASCET) bis sechs (nach ECST) Monate definiert (1,2,36). Eine weitere Manifestation der symptomatischen Carotisstenose ist nach aktueller Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose eine bildmorphologisch nachweisbare ipsilaterale Ischämie, die entweder frisch und klinisch stumm verlief, oder ausgeprägten Residuen verursachte (3).

Die Carotisstenose wurde 1974 durch Vollmar abhängig von ihrer Ausprägung oder der verursachten Symptomatik in vier Stadien unterteilt (4). Die Stadien wurden 2001 durch Eckstein et al. modifiziert und sind in Tabelle (Tab.) 1 dargestellt (37): In der modifizierten Variante wird das Stadium jeweils in A und B unterteilt. Im Stadium IV wird die modifizierte Rankin Skala, die *modified Rankin Scale* (mRS), für den klinischen Schweregrad des Schlaganfalles hinzugezogen. Um die klinische Ausprägung eines Schlaganfalles in einem funktionellen Wert auszudrücken, werden symptombezogene Skalen wie die mRS und der Barthel-Index genutzt. Die sechs Grade der mRS drücken das Ausmaß der Einschränkung über das Ausmaß der Unabhängigkeit des Patienten aus (5). Eingeführt wurde die mRS im Jahre 1957 von dem Schotten Rankin (38). Eine modifizierte Version wurde zunächst für die *United Kingdom-TIA-Studie* (39) erstellt und erstmalig von van Swieten et al. veröffentlicht (5). Sie beinhaltet unter anderem die Erweiterung um den Grad 0 (Abwesenheit von Symptomen).

Tabelle (Tab.) 1: Stadienabhängige Symptomatik der extrakraniellen Carotisstenosen nach Vollmar (4) modifiziert nach Eckstein et al. (37) unter Hinzunahme der *modified Rankin Scale* (mRS) nach van Swieten et al. (5).

Stadium	Symptomatik
I	Asymptomatische Carotisstenose
IA	Ohne hochgradige kontralaterale Carotisstenose oder kontralateralem Carotisverschluss
IB	Mit hochgradiger kontralateraler Carotisstenose oder kontralateralem Carotisverschluss
II	Reversible Symptomatik (TIA) bedingt durch Ischämie im ipsilateralen Stromgebiet
IIA	Amaurosis fugax
IIB	Transitorisch ischämische Attacke (Symptomatik reversibel innerhalb von 24 Stunden)
III	Manifester Schlaganfall im ipsilateralen Stromgebiet
IIIA	Crescendo-TIA
IIIB	Progredienter oder akuter Schlaganfall
IV	Abgelaufener Schlaganfall im ipsilateralen Stromgebiet mit Residuen
mRS 0	Vollständig reversible Symptomatik, kein bleibendes neurologisches Defizit
mRS 1	Keine relevante Einschränkung durch Symptomatik, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
mRS 2	Leichte Einschränkung, Versorgung ohne Hilfe möglich, Einschränkung bei Alltagsaktivitäten
mRS 3	Mittelschwere Einschränkung: benötigt Hilfe, Gehen ist ohne Hilfe möglich
mRS 4	Höhergradige Einschränkung: benötigt Hilfe bei Körperpflege, benötigt Hilfe beim Gehen
mRS 5	Schwere Einschränkung: Bettlägerigkeit, Inkontinenz bestehen und konstante Hilfe wird benötigt

2.5.2 ASA-Klassifikation

Die Schwere der Vorerkrankungen und somit das Risiko für perioperative Komplikationen eines Patienten kann durch die Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists*, der ASA-Klassifikation ausgedrückt werden (40). Die verschiedenen Klassen wurden in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2 Einteilung der ASA-Klassifikation nach Dripps et. al. in Stadium I – V (41) aktualisiert durch die *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (40).

ASA-Klasse	Klinik des Patienten
I	Gesunder Patient
II	Leichte Systemerkrankung
III	Schwere Systemerkrankung
IV	Schwere Systemerkrankung, konstante Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient, Überleben ohne Operation unwahrscheinlich
VI	Hirntoter Patient, Organspende

2.6 Diagnostik der Carotisstenosen

2.6.1 Sonographie der Carotisstenose

Die Farbduplex-Sonographie der Arteria carotis ist der Goldstandard in der Diagnostik der Carotisstenose. Sie ist ein nichtinvasives, hochsensitives (88 % Sensitivität, 76 % Spezifität) diagnostisches Mittel und die kosteneffizienteste Beurteilungsmöglichkeit (42). Zur Quantifizierung der Stenose anhand bildmorphologischer Kriterien gibt es zum einen die Definition nach ECST sowie nach NASCET. Nach NASCET wird die Stenoseausprägung in Bezug auf das distal der Stenose liegende Lumen berechnet, ECST hingegen berechnet die Ausprägung der Stenose unter Berücksichtigung des ursprünglichen Lumens an der Lokalisation der Stenose (2,43). Obwohl es verschiedene Graduierungssystematiken gibt, hat sich in Deutschland die Definition nach NASCET weitestgehend durchgesetzt und wurde auch in der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose verwendet sowie auch in den Ultraschallkriterien der DEGUM gefordert (3,44). Zuvor erfolgte die Angabe des Stenosegrades nach ECST [45]. Die Berechnung nach NASCET ist in Abbildung (Abb.) 1 dargestellt.

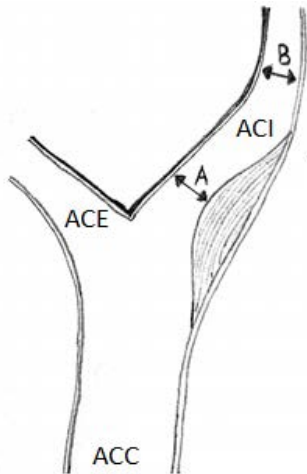


Abbildung (Abb.) 1: Extrakranielle Arteria carotis (ACC = Arteria carotis communis, ACI = Arteria carotis interna, ACE = Arteria carotis externa) mit Darstellung einer Stenose (A = Lumendurchmesser der ACI an der engsten Stelle der Carotisstenose, B = Lumendurchmesser der ACI distal der Stenose). Berechnung der prozentualen Lumeneinengung nach NASCET = $(1 - A/B) \times 100 \%$. Abbildung nach Eckstein et al. (3).

Neben der Ausprägung der Stenose ist aber auch die Plaquemorphologie entscheidend für das Risiko eines Schlaganfalles: Gupta et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Auswirkung der Plaquemorphologie auf das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose: Es konnte eine Korrelation zwischen echoarmer Plaquemorphologie und erhöhtem Schlaganfallrisiko unabhängig von der Ausprägung der Stenose festgestellt werden (durchschnittliches Beobachtungsintervall: 37,2 Monate; Relatives Risiko 2,31; $p < 0,001$) (45). 50 % hatten die Patienten ein 2,6-fach höheres Risiko für einen Schlaganfall: Es erlitten 10,3 % der Patienten mit echoarmen Stenosen und 4,1 % der Patienten mit echoreichen Stenosen einen Schlaganfall (45).

2.6.2 Transkranielle Dopplersonographie

Die transkranielle Dopplersonographie ist ein wichtiger Bestandteil der perioperativen Diagnostik in der Carotischirurgie (46). Sie ist ein schnell verfügbares, nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches dynamisch intrakranielle Embolien nachweisen kann (47). Topakian et al. konnte einen Zusammenhang zwischen dem Schlaganfallrisiko bei Carotisstenose und embolischen Signalen im transkraniellen Doppler in Kombination mit echoarmer Plaquemorphologie feststellen (48). Der Nachweis von zirkulierendem embolischen Material ist ein Risikofaktor für eine frühzeitige erneute TIA oder einen frühzeitigen erneuten Schlaganfall (49). Limitationen sind die Untersucherabhängigkeit (50) sowie anatomische Variationen wie zum Beispiel die Schädeldicke (51,52).

2.6.3 Schnittbildgebung - MR-Angiographie und CT-Angiographie

Die Magnetresonanztomographie (MR-A) und computertomographische Angiographie (CT-A) sind weitere diagnostische Medien zur Beurteilung der ACI und werden von der *European Society of Cardiology* (ESC) zusammen mit der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) zur Diagnostik der extrakraniellen Carotisstenose auf höchstem Niveau empfohlen (53). Bei der MR-A kann die Kontrastierung mittels Gadolinium aber auch ohne Kontrastmittel (Time-of-Flight MR-A) erfolgen. Im Gegensatz zur CT-A ist das Ergebnis nicht beeinflusst durch den Kalzifikationsgrad der Stenose. Die CT-Angiographie (CT-A) kann Verschlüsse der ACI besser diagnostizieren als die MR-A oder die FKDS (54). Ein Nachteil der CT-A ist die benötigte Kontrastmittelapplikation. Hierfür ist die eingeschränkte Nierenfunktion eine relative Kontraindikation.

2.6.4 Angiographie der Arteria carotis

Die Angiographie der Arteria carotis durch transfemorale Katheter oder Direktpunktion und Kontrastmitteldarstellung war vor Sonographie und Schnittbildgebung in der Vergangenheit die einzige bildgebende Methode. Wenn sie bei besonderen Indikationen noch Anwendung findet, dann als digitale Subtraktionsangiographie (DSA), bei der durch digitale Bildverarbeitung ein Subtraktionsbild der Angiographie ohne störendes Knochen- und Weichgewebe erzeugt wird. Die DSA erlaubt ebenfalls die Beurteilung intraluminaler Stenosen und Verschlüsse, ist jedoch heutzutage nicht mehr die erste Wahl zur Diagnostik der Carotisstenose. Sie wird vor allem zur intraoperativen Qualitätskontrolle genutzt. In der aktuellen Leitlinie zur Versorgung der extrakraniellen Carotisstenose wird die DSA vornehmlich bei abweichenden Ergebnissen des Stenosegrades der Carotisstenose bei anderen apparativen Untersuchungen empfohlen und die maximale Komplikationsrate sollte unter 0,5% liegen (3). Eine seltene Komplikation der DSA ist nämlich die Auslösung eines Schlaganfalles durch Lösung eines Embolus bei der Manipulation durch den Katheter.

2.7 Operative Therapie der extrakraniellen Carotisstenose

2.7.1 Indikation

Die Indikationsstellung zur operativen Versorgung einer Carotisstenose stellt eine wichtige Entscheidung dar: Die Entwicklung eines Schlaganfalles soll verhindert, der Patient soll jedoch nur bei nachgewiesenem Nutzen den mit einer Operation verbundenen Risiken ausgesetzt werden. So muss beispielsweise der optimale Zeitraum der Operation sowie der Stenosegrad im Zusammenhang mit der Symptomatik beachtet werden. Aber auch epidemiologische Aspekte wie das Alter oder das Geschlecht müssen berücksichtigt werden.

2.7.1.1 *Asymptomatische Carotisstenose*

Bei asymptomatischen Carotisstenosen sind vor allem der Stenosegrad sowie die perioperative Komplikationsrate des durchführenden Zentrums relevant. So wird in der Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose die operative Therapie - unter Verweis auf zahlreiche weitere nationale und internationale Leitlinien - bei Stenosen von 60 – 99 %-igen Stenosen empfohlen, solange klinische oder bildmorphologische Hinweise auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko vorliegen und das Operationsrisiko des Patienten nicht erhöht ist (3). Die Komplikationsrate (Schlaganfall oder Tod) sollte im stationären Aufenthalt bei maximal 2 % liegen (3). Des Weiteren

von Acetylsalicylsäure (ASS) und eines Statins empfohlen (3). Bei einer Carotisstenose 70 % senkt eine Carotisendarteriektomie (CEA) bei < 75-jährigen asymptomatischen Patienten das Schlaganfallrisiko in fünf Jahren von 12 % auf 6 % (55). Frauen haben im Vergleich zu Männern ein höheres Operationsrisiko und profitieren bei asymptomatischer Carotisstenose erst nach zehn Jahren signifikant von einer Operation (56).

2.7.1.2 *Symptomatische Carotisstenose*

Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose haben ein höheres Risiko für perioperative Schlaganfälle und Todesfälle als asymptomatische Patienten (3). Nach deutscher Leitlinie wird die CEA bei 70 – 99% symptomatischen Stenosen stark empfohlen, bei symptomatischen Stenosen zwischen 50 und 69 % sollte die CEA durchgeführt werden, wenn kein erhöhtes Operationsrisiko vorliegt (3). Die perioperative Komplikation Schlaganfall oder Tod sollte bei maximal bei 4 % der Patienten im

stationären Aufenthalt auftreten (3). Die europäische Leitlinie fordert eine Häufigkeit von Schlaganfall oder Tod $< 6\%$ (57).

Bei symptomatischen Patienten mit 50 – 69 % Carotisstenose ist eine CEA innerhalb von zwei Wochen nach aufgetretener Symptomatik von klinischem Vorteil, Frauen profitieren generell weniger als Männer (58). Der Operationszeitpunkt sollte so früh wie möglich nach der entsprechenden Symptomatik erfolgen, da das Risiko für Schlaganfall und Tod perioperativ durch eine frühere CEA nicht erhöht ist (3,32). Die gepoolte Auswertung der NASCET-Studie und ECST-Studie zeigte folgendes: bei Männern mit $< 50\%$ -igem Stenosegrad und Frauen mit einer Stenoseausprägung von $< 70\%$ ergab sich kein Vorteil einer CEA gegenüber einer konservativen Therapie (59).

2.7.2 Operationsverfahren

Bei dem chirurgischen Vorgehen unterscheidet man zwei wesentliche Operationsverfahren, die Thrombendarteriektomie (TEA) und die Eversionsendarteriektomie (EEA). Beide Operationsverfahren zeigten in bisherigen Studien ein ähnliches Risikoprofil hinsichtlich der Endpunkte Schlaganfall und Tod sowie in der Notwendigkeit einer Reintervention (60,61). Daher ist - wie auch in der deutschen Leitlinie empfohlen - die Verfahrensauswahl durch den jeweiligen Chirurgen anhand der persönlichen Erfahrungen zu treffen (3). Die Operation kann in Intubationsnarkose sowie auch in Regionalanästhesie durchgeführt werden. Der Hautschnitt erfolgt vertikal schräg am Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus. Nach Durchtrennung von Subkutis und des Platysma gelangt man auf die tiefen Halsvenen. Die Vena facialis wird in der Regel durchtrennt, die Vena jugularis interna nach hinten abgedrängt. Anschließend wird die Carotidgabel freigelegt, unter Schonung des Nervus hypoglossus und möglichst auch der Ansa cervicalis. Nach systemischer Heparinisierung werden die ACI, ACE und ACC abgeklemmt.

2.7.2.1 Eversionsendarteriektomie (EEA)

Bei der EEA wird die ACI an der Gabel abgetrennt. Anschließend wird die Gefäßwand umgestülpt, sodass sich der atherosklerotische Plaquezylinder von der Gefäßinnenwand löst und entfernt werden kann. Danach erfolgt die Entfernung feiner Plaquereste und anschließend die End-zu-End-Anastomosierung der Gefäßstümpfe. In Abbildung 2 a) - d) ist die EEA der ACI dargestellt. In einer Metaanalyse konnte bei $> 50\%$ -igen Stenosen eine geringere Rezidivstenose-Rate gegenüber der TEA nachgewiesen werden (60).

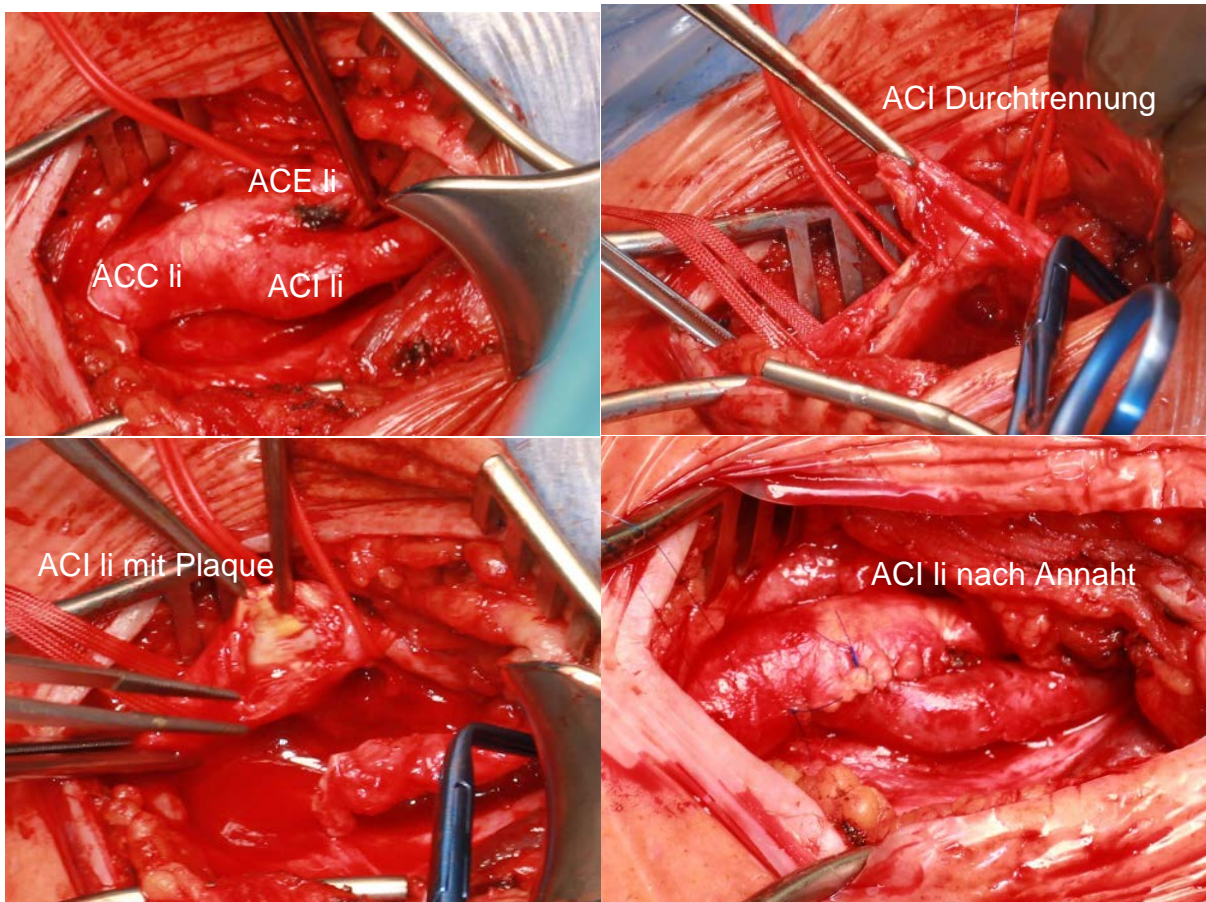


Abbildung (Abb.) 2 a) – d): Darstellung EEA Arteria carotis interna linksseitig

a) Darstellung des Bulbus caroticus; Arteria carotis communis (ACC) links mit Abgängen der Arteria carotis interna (ACI) und externa (ACE), b) Darstellung ACI bei Durchtrennung, c) Darstellung Carotisplaque mit Beginn der Auslösung, d) ACI links nach EEA und erfolgter Annahrt an den Bulbus caroticus.

2.7.2.2 Thrombendarteriektomie (TEA) und Patchplastik

Bei der TEA der ACI werden die Plaques nach einer Längsinzision der ACI ausgeschält. Der Verschluss des Schnittes erfolgt nach TEA durch Erweiterungsplastik mit einem Patch oder als Direktnaht. Dabei weist die Patchplastik zahlreiche Vorteile im Vergleich zur direkten Naht auf: Es zeigte sich nicht nur eine deutliche Reduktion des perioperativen Schlaganfallrisikos auf der ipsilateralen Seite (Odds Ratio 0,31; $p = 0,001$), sondern auch die deutliche Reduktion der Rezidivstenosen (Odds Ratio 0,24; $p < 0,00001$) (62). Der Patch besteht meist aus gewirktem Polyester (Dacron) oder aus xenogenem denaturiertem Rinderperikard.

2.7.2.3 Stentimplantation (CAS)

Neben den oben beschriebenen operativen Versorgungsformen der Carotisstenose ist außerdem ein endovaskuläres Therapieverfahren mittels Ballondilatation und

anschließender Stentimplantation (*Carotid Artery Stenting* = CAS) möglich. In der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose kann die CAS sowohl bei asymptomatischen Patienten als auch bei symptomatischen Patienten mit einer Carotisstenose von 60 – 99% erwogen werden (3). Bei asymptomatischen Patienten soll die Komplikationshäufigkeit Schlaganfall/Tod – wie auch bei der CEA – bei maximal 2 % liegen (3). In der SPACE-2-Studie (*Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*) wurden CEA und CAS (jeweils + *Best Medical Treatment* [BMT]) mit alleiniger medikamentöser Therapie (BMT) bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose verglichen. Aufgrund unzureichender Patientenrekrutierung wurde die Studie vorzeitig beendet (63). Die Ein-Jahres-Daten ergeben keine signifikanten Vorteile der CAS gegenüber der CEA. Der Endpunkt Schlaganfall/Tod wurde innerhalb von 30 Tagen bei 2,5% der Patienten in beiden Gruppen (CAS und CEA) festgestellt (64). Auch die Metaanalyse von Cui et al. beschrieb 2018 bei dem Vergleich asymptomatischer Patienten nach CAS und CEA keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit periprozeduraler schwerer Schlaganfälle (CAS: 0,5 %; CEA: 0,3 %), ipsilateraler Schlaganfälle (CAS: 2,2 %; CEA: 1,2 %) sowie Todesfälle (CAS: 0,1 %; CEA: 0,2 %), jedoch bei Patienten mit CAS eine signifikant Häufung der Schlaganfälle der Kategorie „kleiner Schlaganfall“ (CAS: 2,2 %; CEA 1,0 %; Odds-Ratio 0,5, 95 % - Konfidenzintervall [KI] 0,25 – 1) (65).

Bei symptomatischen Carotisstenosen fordert die aktuelle Leitlinie bei Durchführung einer elektiven CAS ein normales Operationsrisiko sowie – wie auch bei der CEA – ein periprozedurales Risiko für die Komplikation Schlaganfall oder Tod von maximal 4 % (3). In der SPACE-1 Studie wurde die interventionelle und operative Therapie bei symptomatischen Patienten verglichen. Mit dieser Studie konnte keine Überlegenheit der CAS im Vergleich zur CEA gezeigt werden, da die CEA bei den meisten Komplikationsendpunkten nach 30 Tagen überlegen war, nicht jedoch bei der Häufigkeit der Komplikation Schlaganfall/Tod (66). Innerhalb von 30 Tagen nach Eingriff erlitten 6,84 % der CAS-Kohorte und 6,34 % der CEA-Kohorte einen Schlaganfall oder verstarben (67). Die gepoolte Analyse aus EVA-3-S (*Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*), SPACE, CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial*) und ICSS (*International Carotid Stenting Study*) ergab ein signifikant höheres Risiko für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod innerhalb eines Tages nach Prozedur bei CAS im Vergleich zur CEA (4,7 % CAS; 1,9 % CEA; Odds

Ratio 2,64), jedoch nicht innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff (2,5 % CAS; 2,0 % CEA, Odds Ratio 1,26) (68).

Im langfristigen Vergleich konnte bezüglich des Endpunktes „ipsilateraler Schlaganfall“ kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren beobachtet werden: Die CREST-Studie bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten beschrieb innerhalb von zehn Jahren bei 6,9 % nach CAS und 5,6 % CEA einen Schlaganfall (69).

2.7.3 Zeitpunkt der Operation

Während bei der asymptomatischen Carotisstenose die CEA bei einem Stenosegrad von 60 – 99 % empfohlen wird, solange klinische oder bildmorphologische Hinweise auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko vorliegen und das Operationsrisiko des Patienten nicht erhöht ist (3), spielt bei der symptomatischen Carotisstenose der Zeitpunkt der Operation nach Symptomatik eine wichtige Rolle: Bei einer zeitnahen Operation nach Indexereignis bei symptomatischer Carotisstenose (innerhalb von 14 Tagen) kann das Schlaganfallrisiko innerhalb der folgenden fünf Jahre um 30,2 % (Absolute Risikoreduktion) gesenkt werden. Dies trifft zu, wenn die Carotisstenose mindestens 70 % beträgt und es sich nicht um einen „Beinahe-Verschluss“ des Gefäßes handelt (58). Die perioperativen Komplikationen nach CEA sind jedoch nicht abhängig von der Zeitspanne zwischen Symptomatik und Operation (70). 2018 veröffentlichten Kragsterman et al. eine populationsbasierte Studie und konnten zeigen, dass die Verkürzung des Intervalls zwischen Symptomatik und Operation über die Zeit eine signifikante Reduktion eines wiederkehrenden ischämischen Ereignisses erbrachte (2008 – 2009 31 %, 2014 – 2015 21 %, $p < 0,01$) (71). Durch die Verkürzung des Zeitintervalls von Symptomatik bis Operation von 13 auf sieben Tage reduzierten sich die präoperativ wiederkehrenden Schlaganfälle von 25 % auf 18 % ($p < 0,01$), während sich das perioperative Risiko für einen Schlaganfall und/oder Tod unbeeinflusst zeigte (3,6 %) (71).

Nach der deutschen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose ist eine Operation nach der erstmaligen Symptomatik frühestmöglich anzustreben (innerhalb von drei – 14 Tagen) (3). 88 % von 33 aktuellen Leitlinien zur Carotisstenose aus dem Jahr 2015 - unter anderem auch die *American Heart Association* - empfehlen daher die Durchführung einer CEA der symptomatischen Carotisstenose innerhalb von zwei Wochen nach Symptombeginn, sofern keine Kontraindikationen bestehen (32).

2.7.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring

Während der Klemmphase der Operation kann es bei nicht ausreichender Kollateralperfusion zu einer cerebralen Ischämie kommen. Bei einer CEA in Vollnarkose kann die cerebrale Durchblutung nicht anhand des Bewusstseinszustandes des Patienten überwacht werden. Daher kann ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring mittels somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) genutzt werden. Ziel der Messung ist das Feststellen intraoperativer Komplikationen wie der kritischen cerebralen Ischämie, zum Beispiel durch Embolien. Bei cerebraler Ischämie ist die Einlage eines temporären arterio-arteriellen Shunts indiziert. In der Literatur wurde als Grenze für ein kritisches Abfallen der SSEP auf 50 % des Ausgangswertes beschrieben (72). Ein Abfall der Amplitude auf 50 % beschreibt die Abnahme des Blutflusses im Gehirn unter 14 Milliliter (ml)/ 100 Gramm (g)/ Minute (73). Eine weitere Methode stellt die Ableitung einer Elektroenzephalographie dar, welche jedoch in der klinischen Realität nur eine untergeordnete Rolle spielt. Auch das hämodynamische Monitoring mittels Stumpfdruckmessung der ACI besitzt heute nur noch geringen Stellenwert in der klinischen Verwendung. Außerdem kommen intraoperativ die transkranielle Dopplersonographie oder das Monitoring der cerebralen Oxygenierung mittels Nahfeldinfrarotspektrometrie in Frage (3).

2.7.5 Intraoperative Beurteilung der Rekonstruktion

Zur Qualitätskontrolle kann nach abgeschlossener Rekonstruktion der Arteria carotis eine intraoperative Diagnostik mittels Angiographie oder FKDS mit Flussmessung durchgeführt werden. Notwendige Korrekturen bei insuffizientem operativem Ergebnis können so direkt durchgeführt werden. Problematisch sind gelegentlich aufgestellte Intima-Anteile, Plaquereste, Thromben oder Stenosen (74). Routinemäßig durchgeführte postoperative Kontrollangiographien sind nicht empfohlen. Die Indikation sollte vom Operateur individuell gestellt werden (75).

2.8 Spezifische Operationsrisiken

2.8.1 Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

In den letzten Jahren hat sich die Klassifikation von Clavien und Dindo (76,77) zur einheitlichen Beschreibung des Schweregrades einer postoperativen Komplikation in vielen unterschiedlichen chirurgischen Fachdisziplinen durchgesetzt (Tab. 3) (78).

Auch in der Carotischirurgie wird die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet. In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Clavien-Dindo-Wert und dem schlaganfallfreien Überleben. Clavien-Dindo-Werte von I und II wurden als leichte Komplikationen gewertet, Clavien-Dindo-Werte von III oder größer wurden als schwere Komplikation gewertet. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme im langfristigen schlaganfallfreiem Überleben bei zunehmenden Schweregraden der Komplikation nach Clavien-Dindo ($p = 0,016$) (79).

Tab. 3: Clavien-Dindo-Klassifikation Grad I-V nach *Classification of Surgical Complications* (77).

Grad		Definition
I		Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, keine pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Therapie erforderlich (erlaubt: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie)
II		Komplikation, welche eine pharmakologische Therapie erforderlich macht (erlaubt: alle unter I genannten, Bluttransfusionen, totale parenterale Ernährung)
III	IIIa	Komplikation, welche einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff erforderlich macht, Vollnarkose nicht erforderlich
	IIIb	Komplikation, welche einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff erforderlich macht, Vollnarkose erforderlich
IV	IVa	Lebensbedrohliche Komplikation, Aufenthalt auf Intensivstation erforderlich, Organversagen von einem Organ (inklusive Dialyse)
	IVb	Lebensbedrohliche Komplikation, Aufenthalt auf Intensivstation erforderlich, Multiorganversagen
V		Tod

2.8.2 Perioperativer Schlaganfall

Bei der CEA asymptomatischer Patienten wird in der aktuellen deutschen Leitlinie eine Häufigkeit von Schlaganfall oder Letalität unter 2 % im Krankenhausaufenthalt gefordert (3). Bei symptomatischen Patienten mit CEA sollte die Komplikationshäufigkeit von Schlaganfall oder Tod im Krankenhaus unter 4 % liegen (3). Die aktuelle europäische Leitlinie der *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) zum Management atherosklerotischer Erkrankungen der Arteria Carotis und Arteria Vertebralis fordert eine maximale Häufigkeit von Schlaganfall oder Tod bei 6 % der operierten Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen (ab 50 %). Bei asymptomatischen Carotisstenosen (60 – 99 %) ist eine Komplikationshäufigkeit unter 3% gefordert (57). Eckstein et al. wertete in der deutschen Qualitätssicherung das Komplikationsprofil bei 142074 Patienten mit CEA in den Jahren 2009 – 2014 aus und beschrieb bei asymptomatischen Patienten eine Häufigkeit von 1,4 % und bei symptomatischen Patienten eine Häufigkeit von 2,5 % für Schlaganfall oder Tod (80). In der SPACE-2-Studie zur Therapie der asymptomatischen Carotisstenose erlitten 2,5 % der operierten und der interventionell mittels CAS behandelten Patienten innerhalb von 30 Tagen einen Schlaganfall oder Tod (64). Die SPACE-1-Studie zur Therapie der symptomatischen Carotisstenose beschrieb im Jahr 2006 eine Häufigkeit von 6,3 % für Schlaganfall oder Tod bei Patienten, die eine CEA erhielten (67). Somit wurden in beiden SPACE-Studien die aktuell geforderten Komplikationsraten bei asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen nach CEA überschritten.

Eine mögliche Ursache für perioperative Schlaganfälle ist die cerebrale Ischämie bei insuffizienter Kollateralperfusion, die durch das vorübergehende Abklemmen der Carotis verursacht wird. Diese macht etwa 15 % aller perioperativen Schlaganfälle aus (81). Perioperative Schlaganfälle werden am häufigsten nach der Wiedereröffnung des Blutstromes durch freigeschwemmte Thromben oder Plaque-Bestandteile ausgelöst. Es wird zwischen asymptomatischen Mikroembolien und klinisch symptomatischen Embolien unterschieden. Mikroembolien sind bildmorphologisch im diffusionsgewichteten MRT bei 10 % der Patienten nach CEA nachweisbar (82).

Ursächlich für einen perioperativen Schlaganfall kann auch eine intracerebrale Blutung sein oder ein von der Operation unabhängiger Schlaganfall (81).

2.8.3 Hirnnervenläsionen

Die Häufigkeit perioperativer peripherer Nervenschädigungen wurde nach der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose zwischen 5,1 % und 11,5 % angegeben (3). In der ECST-Studie konnte bei initialem Vorkommen einer Hirnnervenläsion von 5,1 % nach vier Monaten in nur 0,5 % der Fälle eine bleibende Schädigung nachgewiesen werden (2). Nervenschädigungen betreffen vor allem den Nervus hypoglossus, Äste der Ansa cervicalis und den Nervus laryngeus superior, seltener den Nervus vagus oder den Nervus laryngeus recurrens. Eine postoperative Hirnnervenschädigung ist mit einem erhöhten perioperativen Schlaganfallrisiko assoziiert (83).

2.8.4 Wundheilungsstörung

In der Komplikationsanalyse der NASCET-Studie wurde bei 9,3 % der betrachteten Patienten (Anzahl [n] = 1415) Wundkomplikationen festgestellt, darunter zählten das Wundhämatom (7,1 %), die Wundinfektion (2,0 %) sowie andere Wundkomplikationen (0,1 %) (84). Ferguson et al. beschrieb für Patienten mit Wundhämatom ein erhöhtes Risiko für perioperative Schlaganfälle und Todesfälle (14,9 % mit Wundhämatom; 5,9 % ohne Wundhämatom; relatives Risiko 2,5; $p < 0,001$) (84). Auch in der *New York Carotid Artery Surgery* (NYCAS) Studie war das Risiko für die Komplikation Schlaganfall und Tod bei Patienten mit Wundhämatom 3 - bis 4 - fach erhöht ($p < 0,0001$). Bei Patienten, die von einer Wundinfektionen betroffenen waren (0,2 %), ergab sich kein erhöhtes Risiko für den Komplikationsendpunkt Schlaganfall und Tod (Odds-Ratio 2,48; 95 %-KI 0,56 – 10,94) (83).

2.8.5 Kardiovaskuläre Komplikationen

Die Korrelation zwischen der Carotisstenose und kardiovaskulärer Arteriosklerose wurde in zahlreichen Studien beschrieben (85). Die häufigste Todesursache ist - auch bei nicht an der Carotis operierten Patienten - die koronare Herzkrankheit und ihre Folgen (86). In der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose wurde die Häufigkeit tödlicher kardiovaskulärer Komplikationen nach CEA zwischen 0,3 % und 0,5 % angegeben (3). Die Häufigkeit des perioperativen Myokardinfarktes liegt bei etwa 1 % (83,87). Weitere Komplikationen der NYCAS - Studie sind die instabile Angina pectoris (0,9 %), das Lungenödem (2,1 %) und die ventrikuläre Tachykardie (0,8 %) (83).

2.8.6 Weitere Komplikationen

Zusammengenommen machen weitere postoperative Komplikationen, welche nicht operationsspezifisch oder kardial assoziiert sind, 3,2 % aus: Hierzu zählen die postoperative verlängerte Beatmungspflichtigkeit (2,3 %) und die Pneumonie (0,8%) (88). In der NASCET-Studie wurde die Häufigkeit aller respiratorischer Komplikationen (wie Pneumonie) mit 0,4 % angegeben (87).

Weitere nicht-kardial bedingte Komplikationen wurden von Press et. al mit folgender Häufigkeit angegeben: Sepsis (0,2 %), Nierenversagen (0,5 %), gastrointestinale Blutungen (0,2 %), thrombogene Komplikationen wie die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenarterienembolie (0,2 %) (88).

2.9 Konservative Verfahren und Sekundärprävention der Carotisstenose

Es gibt medikamentöse und Lebensstil beeinflussende Maßnahmen, die bei Patienten mit asymptomatischer oder symptomatischer Carotisstenose - unabhängig von der erfolgten invasiven Therapie - im Sinne einer Risikoprofiloptimierung empfohlen werden. Die konservative Therapie hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Während bei Studien über die asymptomatische Carotisstenose mit Patientenrekrutierung vor 2000 das Risiko für einen hierdurch bedingten Schlaganfall 2,3 % pro Jahr lag, erlitten bei einem gleichartigen Kollektiv von Patienten zwischen 2000 und 2010 nur 1 % der Patienten pro Jahr einen durch die Carotisstenose bedingten Schlaganfall ($p < 0,001$) (89). Die SPACE-2-Studie konnte nach einem Jahr bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Schlaganfall oder Tod (jeder Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen + ipsilateraler ischämischer Schlaganfall innerhalb von einem Jahr) nach CEA, CAS oder BMT feststellen (CEA 2,5 %, CAS 3 %, BMT 0,9 %; $p = 0,530$) (64). Allerdings ist aufgrund der geringen Patientenanzahl die Aussagekraft dieser Studie limitiert (64).

2.9.1 Thrombozytenaggregationshemmung

Nach aktueller Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose wird Patienten mit
Milligramm (mg)
ASS empfohlen (3). Nach operativer Versorgung der asymptomatischen Carotisstenose sollte die lebenslange Plättchenaggregationshemmung mit ASS durchgeführt werden, da hierdurch die Anzahl von Schlaganfällen signifikant gesenkt wird (3,90).

Bei der symptomatischen Carotisstenose ist die medikamentöse Begleittherapie nach Schlaganfall oder TIA unverzichtbar. Prinzipiell profitieren nach ischämiebedingtem Schlaganfall oder TIA alle Patienten von der Thrombozytenaggregationshemmung zur Sekundärprophylaxe (91). Dabei werden in der aktuellen Leitlinie zur Sekundärprophylaxe nach ischämischen Schlaganfall ASS (Empfehlungsstärke A) oder Clopidogrel (Empfehlungsstärke A) als Monotherapie sowie die Kombination von ASS und Dipyridamol oder Clopidogrel (Empfehlungsstärke B) empfohlen (3). ASS in Kombination mit Clopidogrel sollte nicht zur langfristigen Sekundärprävention verwendet werden (92). In der Subgruppenanalyse der COMPASS-Studie (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) konnte nun ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie von ASS und Rivaroxaban, einem direktem Faktor-Xa-Inhibitor, bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalles im Vergleich zur Monotherapie mit ASS gezeigt werden: Dabei wurde die Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle sowie Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie über den Beobachtungszeitraum von 23 Monaten annähernd halbiert (0,7 % versus 1,4 % pro Jahr; Hazard Ratio 0,51; 95 %-KI 0,38 – 0,68; $p < 0,0001$) (93).

2.9.2 Senkung des Cholesterinspiegels

Die Behandlung mit Statinen kann innerhalb der ersten Woche nach TIA eine deutliche Senkung des Schlaganfallrisikos bei Carotisstenose bewirken (94). Der Einfluss von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegel (LDL-Cholesterin) auf das Schlaganfallrisiko wurde ausführlich in der *Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels*-Studie (SPARCL) beschrieben: bei Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden Schlaganfall oder TIA konnte das Schlaganfallrisiko um 31 % gesenkt werden, wenn das LDL-
(95). Amarenco et al. beschrieb 2019 einen Nutzen für Patienten nach ischämischem Schlaganfall bei einer Senkung des LDL-Cholesterins < 70 mg/Deziliter (dl): Hierbei wurde eine Risikoreduktion von 22 % für Folgeschlaganfälle gezeigt (96). Der LDL-Cholesterinspiegel sollte bei Carotisstenose nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für die Sekundärprophylaxe von ischämischem Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke aus dem Jahr 2015 auf < 100 mg/dl gesenkt werden (92). Andere Fachgesellschaften empfehlen bereits einen weitaus niedrigeren LDL-Zielwert, so werden in den ESC/EAS-Fettstoffwechsel-Leitlinien LDL-Zielwerte < 55 mg/dl zur Primär- und Sekundärprävention

bei Hochrisikopatienten empfohlen (97). Die Einnahme von Statinen vor elektiven CEA senkt die Anzahl an perioperativen Schlaganfällen und kognitiver Dysfunktion (98).

2.9.3 Antihypertensive Therapie

Der Blutdruck sollte nach aktueller Empfehlung der DGN nach Schlaganfall oder TIA im Bereich zwischen 120/70 und 140/90 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) liegen (92). In einer Metaanalyse von 2004 ging eine Senkung des systolischen Blutdruckes um zehn mmHg mit einer Senkung der Rezidivrate für einen Schlaganfall um 31 % einher (99). Daher sollte eine blutdrucksenkende Therapie innerhalb der ersten Tage nach Schlaganfall oder TIA bei Patienten mit ≥ 140 mmHg systolisch (≥ 90 mmHg diastolisch) eingeleitet oder bei bereits bestehender antihypertensiver Therapie fortgeführt werden (91).

2.9.4 Weitere Risikofaktoren

Über 80 % aller Schlaganfälle werden durch fünf modifizierbare Risikofaktoren bedingt. Hierzu zählen der arterielle Hypertonus, der aktuelle Nikotinkonsum, Übergewicht, ungesunde Ernährung und Inaktivität (100). Aktive Raucher haben im Vergleich zu Nicht- oder ehemaligen Rauchern ein 2- bis 4-faches Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Das Risiko für einen erneuten Schlaganfall bei Nikotinkonsum ist bei älteren Patienten mehr als 100 % erhöht (Hazard Ratio 2,06; 95 %-KI 1,39 – 3,56) (101). Durch Optimierung der modifizierbaren Risikofaktoren konnte das Risiko eines erneuten Schlaganfalles innerhalb von 90 Tagen um 80 % gesenkt werden (102).

2.10 Fragestellung

Das primäre Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Versorgungsrealität der CEA und die Beschreibung des Patientenkollektives im Zeitraum von 1999 – 2013 im Klinikum Benjamin-Franklin der Charité. Daraus sollen Faktoren identifiziert werden, die sich positiv und negativ auf die Ergebnisqualität der CEA auswirken, mit dem Ziel, diese weiter zu verbessern. Dazu wurden die folgenden Merkmale des Patientenkollektives durch die beschreibende Statistik den drei Untersuchungszeiträumen zugeordnet: Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen und Risikofaktoren, initiale Symptomatik, Stenosegrad und Stenosestadium. Weiterhin wurden die Operationsparameter und die postoperativen Komplikationen in den drei Zeiträumen analysiert. Dabei wurde insbesondere auf

Veränderungen in den einzelnen Zeiträumen geachtet und Parameter prä- und postoperativ und in Bezug auf den klinischen Erfolg des Eingriffes untersucht.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, ist die Auswertung des Erfolges der CEA unter Beachtung der postoperativen Komplikationen an einer Klinik mit niedrigen Operationszahlen. Diese wird in der Literatur nicht klar definiert, jedoch in renommierten Studien als Zentrum mit weniger als 80 Operationen pro Jahr beschrieben (103–105). In dem untersuchten Kollektiv wurden sowohl elektive als auch notfallmäßige Operationen durchgeführt. Anhand der erhobenen Ergebnisse sollte eine Einschätzung erfolgen, ob die CEA in der betrachteten Klinik mit dem durch aktuelle Studien und der Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose geforderten Qualitätsstandard und Komplikationsraten durchgeführt werden kann. Die Patientenfälle wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 15 Jahren betrachtet. So konnten Kenntnisse über einen epidemiologischen Wandel in der Patientenkohorte gewonnen werden und Veränderungen des Operationsergebnisses an einem Zentrum exemplarisch dargestellt werden. Anhand der erheblichen Patientenzahl (420 Fälle) ist eine genaue statistische Auswertung möglich, um so Zusammenhänge zwischen verschiedenen Faktoren und eingetretenen Komplikationen festzustellen.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeine Bedingungen

Das Patientenkollektiv umfasste 420 operierte Patienten im Zeitraum vom 15.01.1999 bis zum 21.05.2013. Elektronisch wurden die Operationen anhand des Prozedurencodes für eine CEA identifiziert, die in dem benannten Zeitraum durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 393 Operationen in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen. 27 Patienten wurden aufgrund unten genannter Aspekte ausgeschlossen. Die Ergebnisse wurden an der Datenquelle anonymisiert, d.h. eine Zuordnung zum individuellen Patienten ist nicht möglich. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki von 1975 und allen Änderungen durch den Weltärztebund durchgeführt. Es erfolgte die Beratung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/239/20).

3.2 Erhobene Parameter

Es wurden folgende Patientendaten erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Dauer des stationären Aufenthaltes, zur Aufnahme führende Symptomatik, Assessmenttests, durchgeführte Diagnostik, Stenosegrad, Operationsdaten, Labor- und Vitalparameter, der postoperative obligatorische neurologische Untersuchungsbefund, der in der Regel am zweiten postoperativen Tag fachärztlich erhoben wurde, postoperative Komplikationen, und Daten über die postoperative Nachsorge.

3.3 Datenerfassung und statistische Analyse

Die Datenerhebung erfolgte durch Einsicht in die Patientenakten und durch Extraktion aus den klinischen Informationssystemen Pegasus und SAP in verschiedenen Programmversionen (zuletzt 7400.3.19.1141). Berücksichtigt wurden die Parameter der prä-, intra- und postoperativen Dokumentation sowie die bei der Nachsorge erhobenen Daten. Die Patienten- und Operationsdaten stammen bis zum Jahr 2000 aus dem Programm PEGASUS. Die Daten nach 2000 wurden aus dem Programm SAP ermittelt. Alle Informationen stammen aus Operationsberichten, Anästhesieprotokollen, Arztbriefen und Pflegedokumenten. Des Weiteren konnten in den Programmen auch Daten der Nachsorge ermittelt werden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei welchen weder ein Operationsbericht noch ein Arztbrief vorlag, und somit die einzige Dokumentation über die Operation in dem verwendeten Prozedurencode lag. Auch bei den eingeschlossenen 393 Patienten gab es fehlende Daten bei Klassifikationssystemen, die in dem frühen Studienzeitraum noch nicht konsequent verwendet wurden, wie bei der modified Rankin Scale (mRS) oder dem erst später eingeführten Komplikations-Score nach Clavien-Dindo. Hier führte der retrospektive Charakter der Arbeit zu Limitationen, die in Kapitel 5.5 genauer erläutert werden.

Alle Daten wurden pseudonymisiert, mittels Excel Version 1903 tabellarisch eingetragen und anschließend in das Statistikprogramm SPSS Version 22 exportiert und statistisch ausgewertet. Bei jedem Patienten wurden insgesamt 172 Merkmale erfasst, die aus Anamnesedaten, Diagnose(n), Operationsverlauf und Nachsorge extrahiert wurden. Damit lagen $393 \times 172 = 67596$ Merkmalseinträge als Datenbasis vor. Der Datentyp bestimmte, welche statistischen Methoden zur Anwendung kommen konnten. Nominale Merkmale sind ungeordnete Kategorien (zum Beispiel männlich/weiblich), ordinale Daten sind geordnete Kategorien (zum Beispiel Stenosegrad I, II, III, IV). Metrische Merkmale sind durch Zahlenwerte charakterisiert (zum Beispiel Alter). Um weiterhin zu erkennen, inwieweit verschiedene Merkmale sich im Verlauf des betrachteten Zeitintervalls änderten, wurden die Patienten je nach Operationsdatum in drei 5-Jahresgruppen eingeteilt: 1999 – 2003, 2004 – 2008, 2009 – 2013. Ihre Merkmale wurden ebenfalls gruppiert und für die verschiedenen Zeiträume miteinander statistisch verglichen. Hierzu wurde ein Statistiker der Charité – Universitätsmedizin Berlin konsultiert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch sowie mittels Kreis-, Linien- und Balkendiagrammen. Die Signifikanz wurde stets mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ bestimmt. Dabei fanden folgende Testverfahren Anwendung:

t-Test und Spaltenmittelwerttests

Um Mittelwerte einer kontinuierlichen Messgröße in zwei Stichproben zu vergleichen, wurde der t-Test eingesetzt. Die Stichproben können dabei verbunden oder nicht verbunden sein. Verbundene Stichproben liegen beispielsweise bei Messwiederholungen vor. Bei nicht verbundenen Stichproben sind die Werte der Messgröße in beiden Stichproben unabhängig voneinander, zum Beispiel das Alter der Patienten in zwei unterschiedlichen Zeitintervallen. Spaltenmittelwerttests vergleichen

die interessierende Messgröße bei mehr als zwei Stichproben paarweise. In diesem Fall sind die Signifikanzniveaus mit der Bonferroni-Korrektur anzupassen.

Unabhängigkeitstest (Pearson Chi-Quadrat-Test)

Dieser Test prüft bei Häufigkeiten von bestimmten kategorialen Merkmalen die statistische Unabhängigkeit von zwei Merkmalen in zwei Stichproben voneinander, zum Beispiel Nikotinabusus bei Männern und Frauen. Die Häufigkeiten der Merkmale werden in eine 2 x 2-Tabelle (Kontingenztafel) eingetragen. Dann werden die Einträge gegeneinander verrechnet, sodass sich eine Testgröße ergibt, die mit der Chi-Quadrat-Verteilung verglichen wird.

Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein sogenannter parameterfreier Vergleich mehrerer Beobachtungsreihen. Parameterfrei bedeutet, dass die Daten sich nicht mit einer Standardverteilung der Statistik auch nur näherungsweise beschreiben lassen, wie z.B. der durch Mittelwert und Varianz gekennzeichneten Normalverteilung, die beim t-Test oder Chi-Quadrat-Test vorausgesetzt wird. Der Kruskal-Wallis-Test eignet sich auch für mehr als zwei Stichproben und ist ein Rangsummentest. Die Nullhypothese ist hier, dass die wie immer geartete Verteilung der Messgrößen in beiden Stichproben gleich ist.

Odds-Ratio

Odds-Ratios sind Chancenverhältnisse, mit denen eine Abhängigkeit zwischen Merkmalen in zwei Gruppen untersucht werden kann. Odds Verhältnisse wurden bei Häufigkeiten von dichotomen Merkmalen wieder aus Kontingenztafeln berechnet. Wenn jedoch die Auswirkung von kontinuierlichen oder kategorialen Merkmalen auf ein dichotomes Ereignis untersucht werden sollte, zum Beispiel das ASA-Stadium und seine Auswirkung auf das Auftreten eines Todesfalles, wurde die binär logistische Regression verwendet. Die Odds-Verhältnisse folgen hier aus den Regressionsparametern.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Basischarakteristik

4.1.1 Patientenanzahl, Alter und Geschlecht

Die Tab. 4 zeigt die Anzahl, Alter und Geschlecht der 393 operierten Patienten innerhalb der drei Operationszeiträume von jeweils fünf Jahren. Die Patientenanzahl veränderte sich nicht signifikant ($p = 0,632$). Das mittlere Alter bei Operation betrug $67,8 \pm 9,9$ Jahre. Zur gleichmäßigen Verteilung der Patientenanzahl erfolgte die Einteilung in drei Altersklassen (< 60 Jahre, 60 – 70 Jahre). Das mittlere Alter der operierten Patienten nahm über die drei Zeitintervalle signifikant zu ($p = 0,01$).

Tab. 4: Verteilung der Patientenanzahl, der Geschlechter und des Alters der operierten Patienten in den drei Zeitintervallen sowie der p-Werte. Die Prozentzahlen in den drei Zeitintervallen geben den Anteil der Patienten im jeweiligen Zeitraum sowie den Anteil an der entsprechenden Summe (ges.) an.

Anzahl		Operationszeitraum				p-Wert
		1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	Summe (%)	
Patienten		122	129	142	393	0,623
Geschlecht	Männlich	84 (68,9; 32,2 ges.)	86 (66,7; 33 ges.)	91 (64,1; 34,9 ges.)	261 (66,4)	0,714
	Weiblich	38 (31,1; 32,2 ges.)	43 (33,3; 32,6 ges.)	51 (35,9; 38,6 ges.)	132 (33,6)	0,714
Alter in Jahren	< 60	38 (31,1; 44,7 ges.)	27 (20,9; 31,8 ges.)	20 (14,1; 23,5 ges.)	85 (21,6)	0,010
	60 - 69	45 (36,9; 30,6 ges.)	49 (37,9; 33,3 ges.)	53 (37,2; 36,1 ges.)	147 (37,4)	0,010
	70	39 (32; 24,2 ges.)	53 (41,1; 32,9 ges.)	69 (48,6; 42,9 ges.)	161 (41)	0,010
Altersdurchschnitt \pm Standardabweichung		65 \pm 9,7	67 \pm 10	70,3 \pm 9,3		< 0,05

Die Altersverteilung des Patientenkollektives zeigt Abb. 3. Der Chi-Quadrat-Test bestätigte für die Operationszeiträume signifikante Unterschiede in der Zahl der Patienten in den drei Alterskohorten: Der Vergleich der Spaltenmittelwerte mit paarweisen t-Tests zeigte, dass die Patienten im dritten Zeitintervall (2009 – 2013) im Mittel signifikant älter waren als im ersten Zeitraum (1999 – 2003) (Bonferroni-Korrektur bei paarweisen Vergleichen: $p < 0,05$).

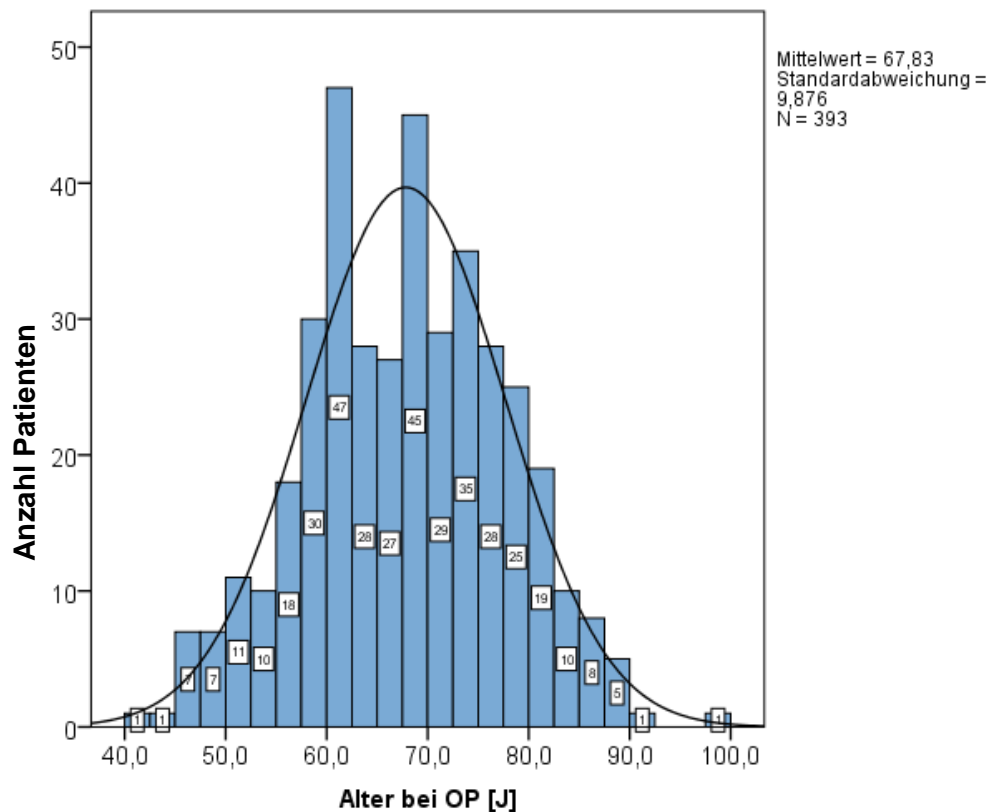


Abb. 3: Histogramm mit Altersverteilung der operierten Patienten mit Normalverteilungskurve.

Insgesamt wurden 261 männliche (66,4 %) und 132 weibliche (33,6 %) Patienten operiert (Abb. 4). Es wurden in allen drei Zeiträumen mehr Männer als Frauen operiert, die Anzahl nahm jedoch in den drei Operationszeiträumen nicht signifikant zu ($p = 0,623$). Die Anzahl an operierten weiblichen Patienten stieg mit Fortschreiten der Zeitachse. Obwohl die absolute Anzahl der Frauen zunahm, veränderte sich der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtzahl der operierten Patienten nicht signifikant (Chi-Quadrat-Homogenitätstest: $p = 0,714$).

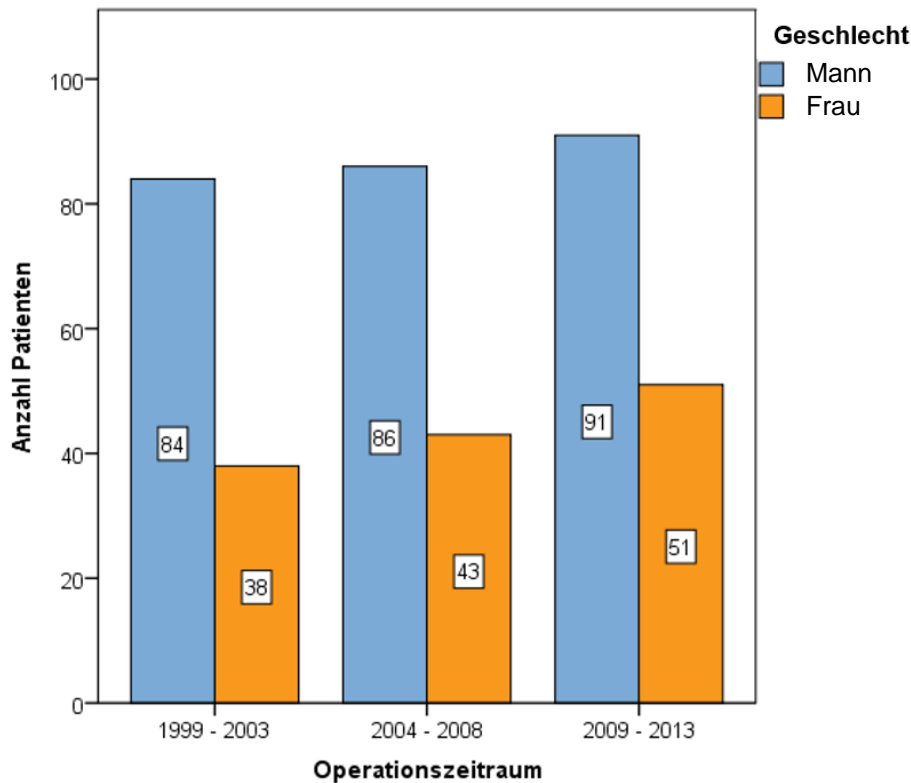


Abb. 4: Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten in den drei Operationszeiträumen (393 Patienten).

4.1.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Begleiterkrankungen stellen möglicherweise ein Risiko für postoperative Komplikationen dar. Die folgenden dokumentierten Begleiterkrankungen wurden in dieser Arbeit erfasst: KHK, peripher arterielle Gefäßkrankheit (pAVK), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, obstruktive Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, Tumorerkrankungen und sonstige Erkrankungen sowie der Risikofaktor Nikotinabusus. Die Ausprägung der Herzinsuffizienz wurde nach subjektiver Symptomatik nach der *New York Heart Association* (NYHA) in die Stadien I – IV eingeteilt. Dabei repräsentiert das Stadium I keine körperliche Einschränkung, Stadium II Beschwerden bei mittelschwerer körperlicher Belastung, Stadium III Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung und Stadium IV Beschwerden in Ruhe (106). Unter neurologischen Erkrankungen wurden der Morbus Parkinson, der Morbus Alzheimer sowie Schlaganfälle in der Vorgeschichte zusammengefasst. Tumorerkrankungen wurden bei akuter oder nicht in Remission befindlicher chronischer onkologischer oder hämatologischer, maligner Erkrankung erfasst. Unter sonstigen Erkrankungen wurden alle übrigen Systemerkrankungen eingeteilt. Nikotinabusus wurde bei bestehendem oder ehemaligem Konsum erfasst. Insgesamt waren 387 Patienten von mindestens einer

Komorbidität betroffen. Es gab 1578 Komorbiditäten und im Mittel waren die Patienten von 4,02 Begleiterkrankungen betroffen (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Nebendiagnosen aller Patienten in den drei Operationszeiträumen mit p-Werten der Chi-Quadrat-Homogenitätstests. Die Prozentangabe für die jeweilige Nebendiagnose ist bezogen auf die Gesamtpatientenzahl (393). In der letzten Zeile sind die Mittelwerte der Anzahl der Nebendiagnosen angegeben mit p-Wert für den Mittelwertvergleich mit Bonferroni-Korrektur.

Vorerkrankung/ Risikofaktor	Operationszeitraum				p-Wert
	1999 – 2003	2004 – 2008	2009 – 2013	Summe (%)	
KHK	38	50	36	124 (31,6)	0,06
pAVK	28	21	26	75 (19,1)	0,388
Arterieller Hypertonie	82	103	125	310 (79)	< 0,001
Diabetes mellitus	30	43	39	112 (28,5)	0,291
Hyperlipidämie	60	81	75	216 (55)	0,098
Nikotinabusus	64	58	62	184 (47)	0,281
Niereninsuffizienz	11	13	26	50 (12,7)	0,043
Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)	16	22	8	46 (11,7)	< 0,001
Vorhofflimmern	11	15	21	47 (12)	0,351
Lungenerkrankung	9	19	25	53 (13,5)	0,046
Neurologische Nebendiagnosen	34	34	56	124 (31,7)	0,039
Tumorerkrankungen	28	22	21	71 (18,1)	0,214
Sonstige Nebendiagnosen	36	76	94	206 (52,4)	< 0,001
Mittlere Anzahl Nebendiagnosen pro Patient ± Standardabweichung	3,58 ± 1,83	4,15 ± 1,76	4,27 ± 1,83	/	p < 0,05

Im Chi-Quadrat-Homogenitätstest ergab sich eine signifikante Zunahme über die drei Operationszeiträume für arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Lungenerkrankungen, neurologische Erkrankungen und sonstige Nebendiagnosen (Tab. 5). Weiterhin zeigte der Vergleich der Spaltenmittel mit t-Tests, dass die mittlere Anzahl von Nebendiagnosen pro Patient im ersten Operationszeitraum signifikant niedriger war als in den beiden folgenden Zeiträumen (2004 – 2013) (Bonferroni Korrektur: $p < 0,05$). In Abb. 5 wird die Häufigkeitsverteilung der von Nebendiagnosen betroffenen Patienten aufgezeigt. 95 % der Patienten litten zwischen 2,2 und 5,8 Nebendiagnosen. Der größte Patientenanteil hatte drei Nebendiagnosen ($n = 89$, 22,6 %). Abb. 6 zeigt die prozentuale Verteilung der einzelnen Vorerkrankungen. Für einige Nebendiagnosen, die einen Risikofaktor zur Entstehung einer Carotisstenose darstellen, erfolgte die tabellarische Aufteilung nach den betroffenen Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose (Tab. 6).

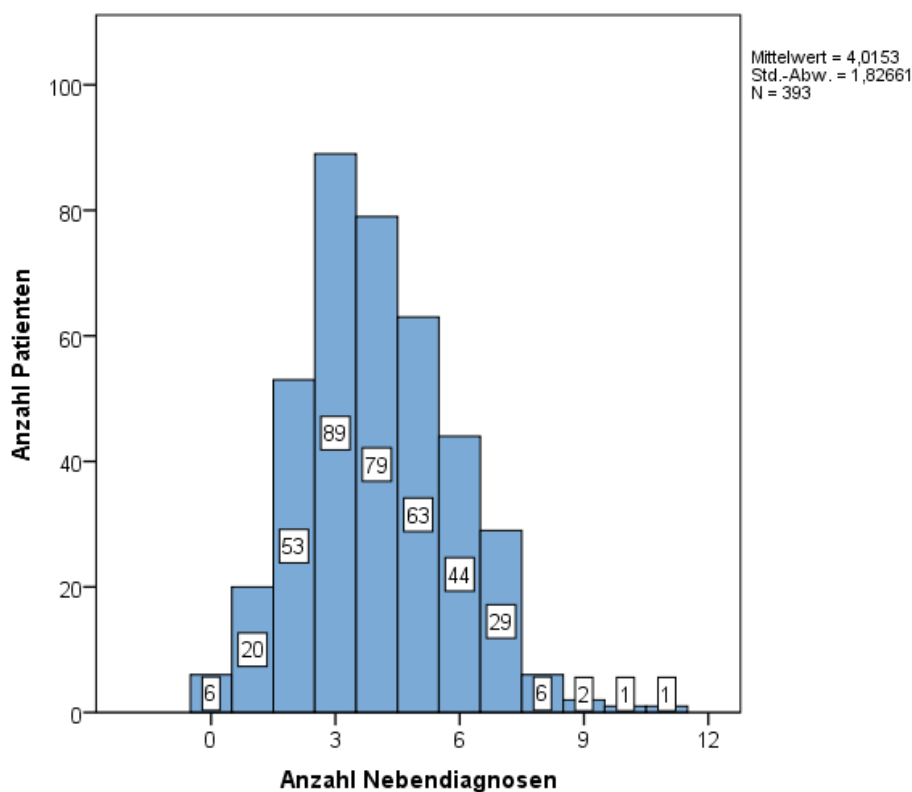


Abb. 5: Histogramm der Nebendiagnosen mit eingetragener Normalverteilungskurve (Mittelwert 4,02; Standardabweichung $\pm 1,827$), Verteilung der Patienten mit Anzahl der Nebendiagnosen.

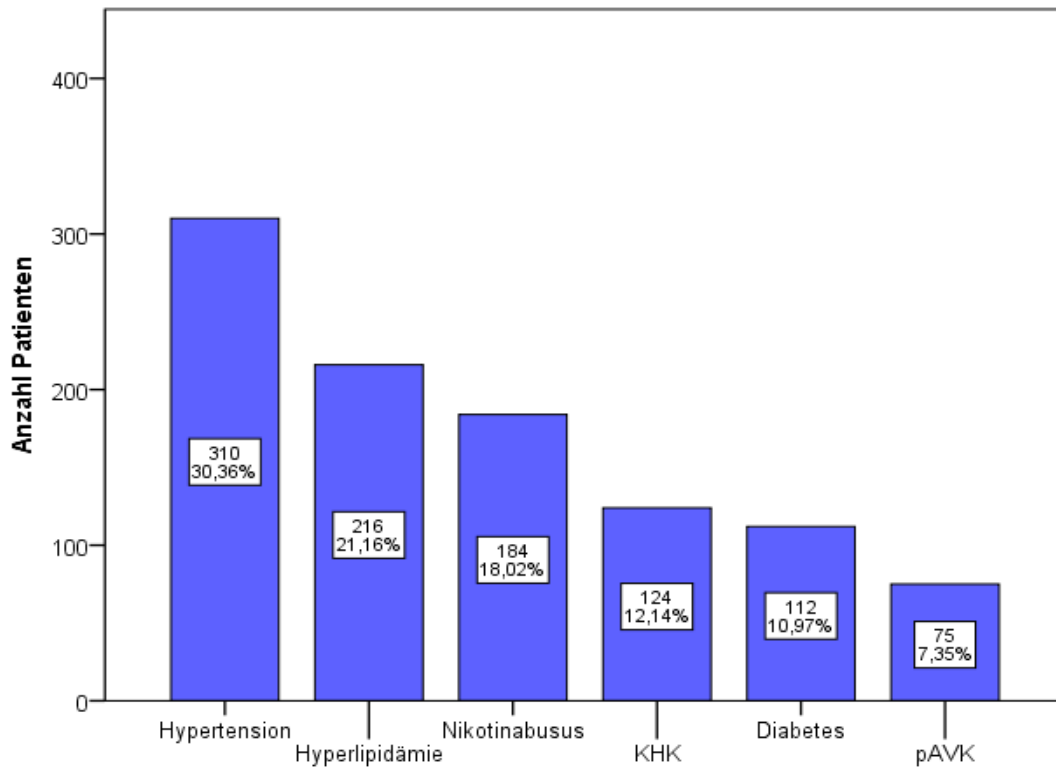


Abb. 6: Häufigkeit und prozentualer Anteil der Begleiterkrankungen bei den operierten Patienten, Prozentzahl bezogen auf die Gesamtzahl der Vorerkrankungen.

Tab. 6: Nebendiagnosen der Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose sowie p-Werte. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf die jeweilige Symptomatik bzw. der spezifischen Nebendiagnose.

Vorerkrankung/ Risikofaktor	Klinik			p-Wert
	Asymptomatisch (%)	Symptomatisch (%)	Summe (%)	
KHK	25 (33,3)	99 (31,1)	124 (31,6)	0,712
pAVK	22 (29,3)	53 (16,7)	75 (19,1)	0,012
Arterielle Hypertonie	58 (77,3)	252 (79,3)	310 (78,9)	0,715
Diabetes mellitus	20 (26,7)	92 (28,9)	112 (28,5)	0,696
Hyperlipidämie	35 (46,7)	181 (56,9)	216 (55)	0,127
Nikotinabusus	38 (50,7)	146 (45,9)	184 (46,8)	0,472
Herzinsuffizienz (NHYA II – IV)	12 (16)	34 (10,7)	46 (11,7)	0,002
Patientenanzahl	75	318	393	

Patienten mit symptomatischer Carotisstenose litten am häufigsten an arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p = 0,100$). Die pAVK trat gehäuft bei asymptomatischen Patienten ($p = 0,012$) auf. Von der Herzinsuffizienz (NYHA II – IV) waren signifikant mehr symptomatische als asymptomatische Patienten betroffen ($p = 0,002$).

4.2 Klinik

4.2.1 Stenosegrad

Der ipsilaterale Stenosegrad der ACI wurde bildmorphologisch präoperativ nach NASCET ermittelt. Dabei erfolgte die diagnostische Bemessung des Stenosegrades mittels präoperativer farbkodierter Duplexsonographie. Die Häufigkeiten der Stenosegrade nach NASCET ist in Abb. 7 aufgezeigt. Abb. 8 stellt die Verteilung der Stenosegrade nach NASCET gruppiert in Stenosen Operationszeiträume dar.

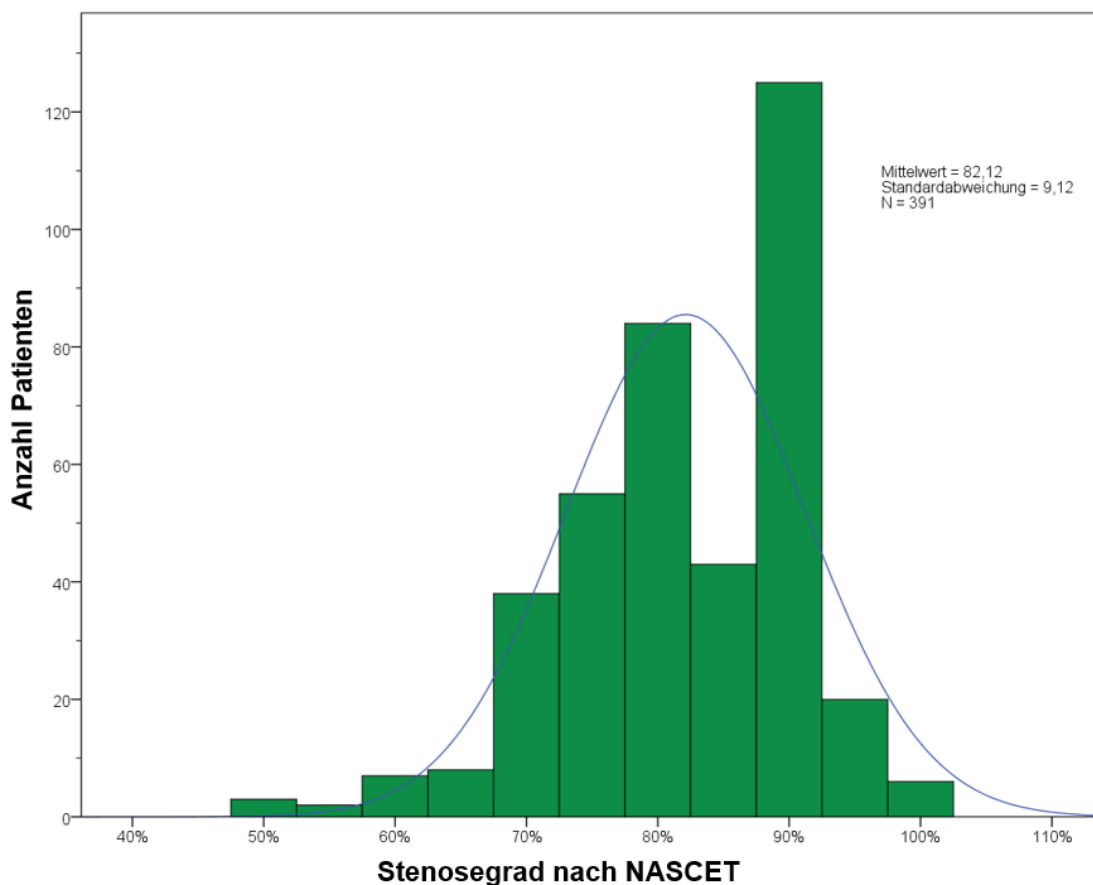


Abb. 7: Häufigkeit der Stenosegrade in % nach NASCET über die drei Operationszeiträume.

Ergebnisse

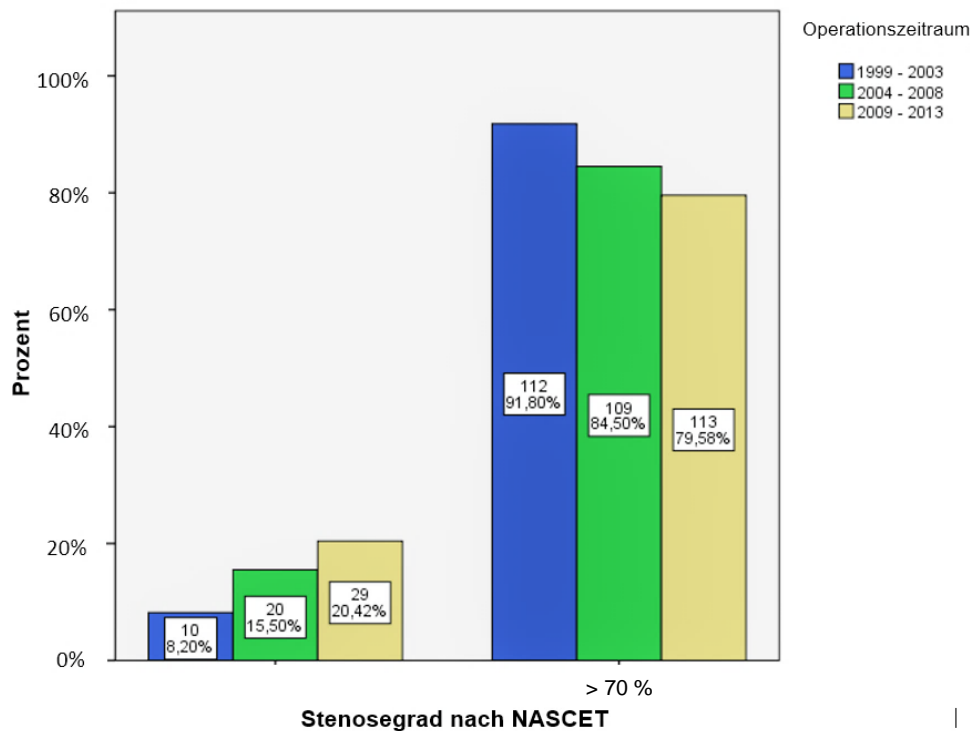


Abb. 8: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Stenosegraden < 70 % und > 70 % in den drei Operationszeiträumen.

Es zeigte sich, dass der Stenosegrad der operierten Patienten im Mittel $82 (\pm 10,06) \%$ betrug und dass im Verlauf der Zeitachse die Anzahl an operierten Patienten mit niedrigem Stenosegrad (< 70 %) signifikant nach Prüfung der Unabhängigkeit im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest zunahm, während der Anteil an operierten Patienten mit Stenosegrad > 70 % über die drei Zeiträume gleich blieb ($p = 0,021$).

4.2.2 Stenosestadium

Bei den operierten Patienten lag das Stenosestadium I, also eine asymptomatische Carotisstenose, bei 75 Patienten (19,1 %) des Gesamtkollektives vor. Stadium II, ein reversibles neurologisches Defizit, kam im untersuchten Patientenkollektiv bei 110 Patienten (28 %) vor. Stadium III (16 Patienten) und IV (192 Patienten) beschreibt Patienten mit manifestem Schlaganfall. Im Patientenkollektiv betrafen diese Stadien 208 Patienten (52,9 %). Sieben Patienten erlitten zunächst eine TIA und im weiteren Verlauf einen Schlaganfall. Die Häufigkeit symptomatischer und asymptomatischer Patienten ist in Abb. 9 und Tab. 7 für die drei Operationszeiträume dargestellt. Die Verteilung der Stenosegrade und der Stenosestadien ist in Abb. 10 und Abb.11 gezeigt.

Der Mittelwert der Stenosestadien betrug $2,83 \pm 1,22$. Während im ersten Zeitraum mehr asymptomatische Patienten (Stenosestadium I) operiert wurden, stieg der Anteil der operierten symptomatischen Patienten im Verlauf der Zeitachse signifikant an ($p < 0,001$). Die Häufigkeiten der verschiedenen Stenosestadien waren über den Gesamtzeitraum nicht gleich, der Chi-Quadrat-Homogenitätstest bestätigte signifikante Unterschiede: Besonders große Abweichungen von der Gleichverteilung gab es bei Stadium IV im Sinne einer positiven und bei Stadium III im Sinne einer negativen Abweichung ($p < 0,001$).

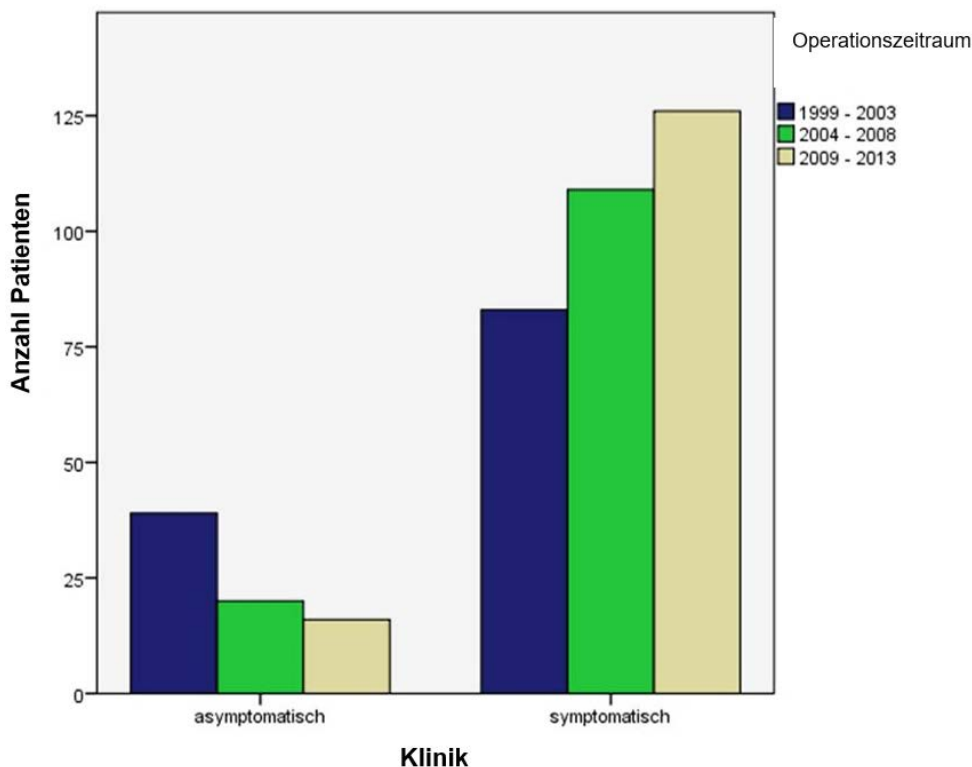


Abb. 9: Häufigkeit symptomatischer und asymptomatischer Patienten in den drei Operationszeiträumen.

Tab. 7: Anzahl asymptomatischer (Stenosestadium I) und symptomatischer Patienten (Stenosestadium II-IV) in den drei Operationszeiträumen. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf den jeweiligen Operationszeitraum.

Klinik	Operationszeitraum				p-Wert
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	Summe (%)	
Asymptomatisch (Stadium I)	39 (32)	20 (15,5)	16 (11,3)	75 (19,1)	< 0,001
Symptomatisch (Stadium II-IV)	83 (68)	109 (84,5)	126 (88,7)	318 (80,9)	< 0,001
Patientenanzahl	122	129	142	393	

Statistisch konnte mittels Kruskal-Wallis-Test ein Zusammenhang zwischen den drei Operationszeiträumen und der Verteilung der Stenosestadien nachgewiesen werden: Im Post-Hoc-Test zeigte sich, dass sich lediglich die Operationszeiträume 1999 – 2003 und 2004 – 2008 sowie 1999 – 2004 und 2009 – 2013 signifikant unterschieden ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen 2004 – 2008 und 2009 – 2013 bestand kein signifikanter Unterschied der zentralen Tendenzen. Somit ergibt sich, dass im Zeitraum von 2004 – 2013 höhergradige Stenosestadien - also mehr symptomatische als asymptomatische Carotisstenosen - operiert wurden. Gleichzeitig nahmen die Operationen von Patienten mit einem Stenosegrad mit $> 70\%$ über die Zeitachse zu. Insgesamt gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stenosestadium und dem Stenosegrad nach NASCET ($p = 0,433$).

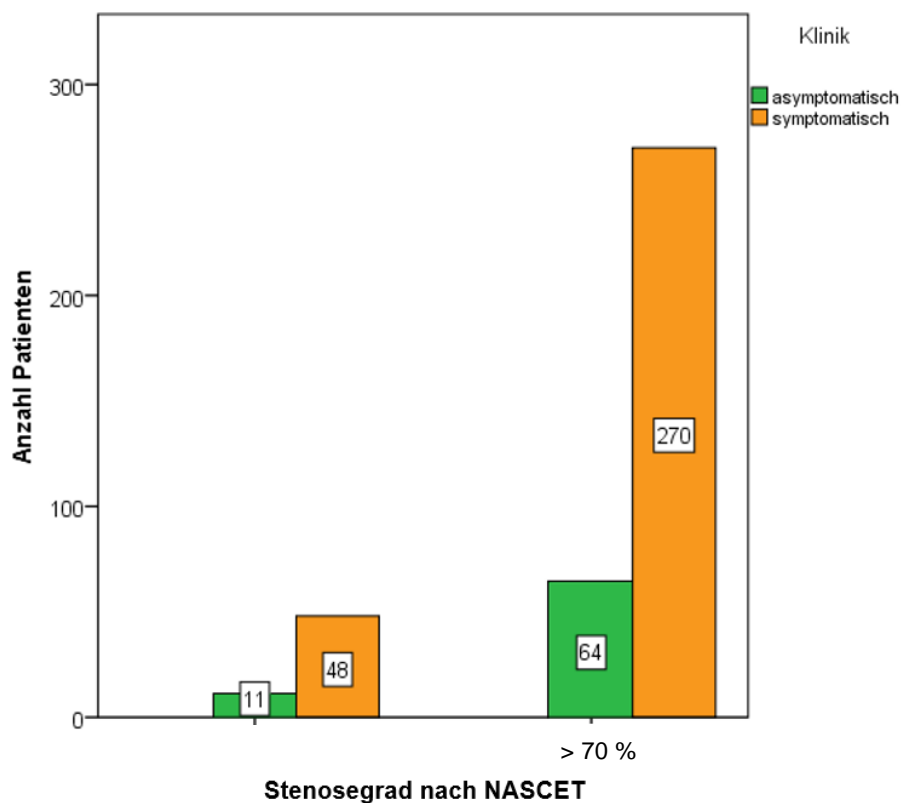


Abb. 10: Häufigkeit der Stenosegrade nach NASCET gruppiert ($> 70\%$ und $> 70\%$) für die Stenosestadien I (asymptomatisch) und Stenosestadien II – IV (symptomatisch).

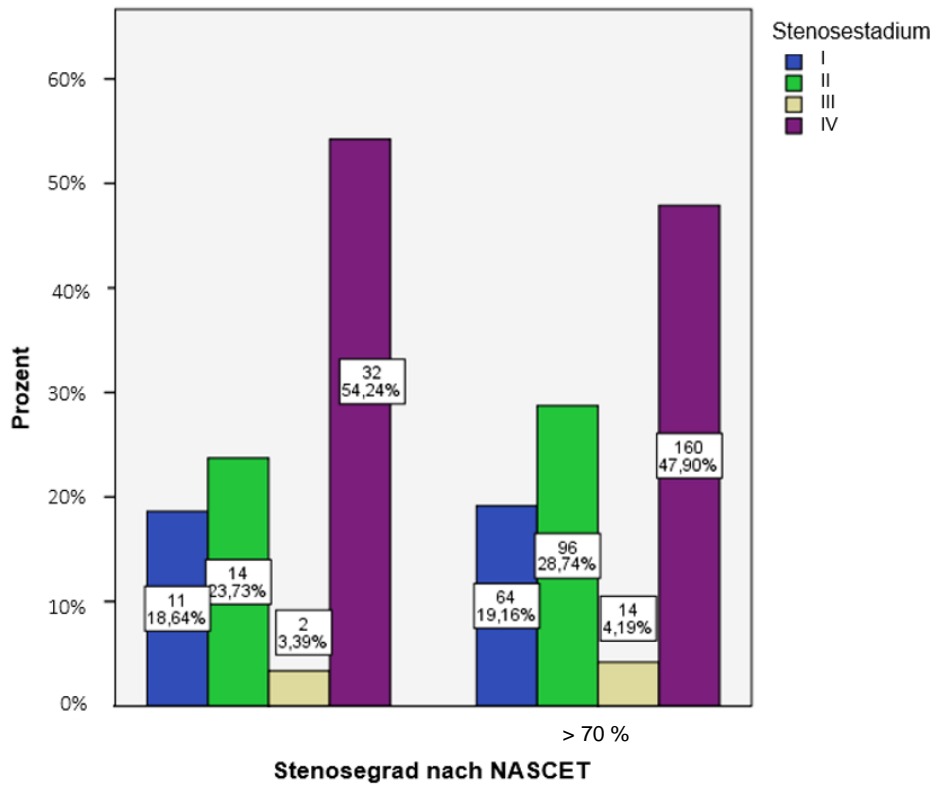


Abb. 11: Häufigkeit der Stenosestadien I – IV kategorisiert nach dem Stenosegrad (< 70 % und > 70 %).

4.2.3 Symptomatische Stenosen und Symptomhäufigkeit

Mit dem Fortschreiten der Zeitachse nahm die Anzahl und der Anteil der Operationen signifikant bei asymptomatischen Stenosen ab und bei symptomatischen Stenosen zu (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,001$). Insgesamt wurden 318 symptomatische Patienten und 75 asymptomatische Patienten operiert. Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose wurden die Symptome in Paresen der Extremitäten, Sensibilitätsstörungen, Dysarthrie und Amaurosis fugax eingeteilt. In der Auswertung der dokumentierten Klinik bei symptomatischen Patienten zeigt sich folgendes: Bei 100 Patienten manifestierte sich eine Sensibilitätsstörung. 191 Patienten erlitt eine Parese. 102 Patienten litten präoperativ an einer Dysarthrie und 76 Patienten an einer Amaurosis fugax. Die Auflistung der Klinik sowie deren Häufigkeitsverteilung unter den symptomatischen Patienten zeigt Tab. 8. Die Häufigkeit von ischämischem Schlaganfall und TIA im symptomatischen Patientenkollektiv ist in Tab. 9 aufgezeigt.

Tab. 8: Aufstellung der Symptomhäufigkeit bei symptomatischen Patienten sowie dem prozentualen Anteil an symptomatischen Patienten (n = 318).

Symptomatik	Summe (%)
Dysarthrie	102 (32,1)
Amaurosis	76 (23,9)
Parese	191 (60,1)
Sensibilitätsstörung	100 (31,4)

Tab. 9: Häufigkeit von ischämischen Schlaganfällen und TIA bei symptomatischen Patienten sowie dem prozentualen Anteil an symptomatischen Patienten (n = 318).

Symptomatik	Anzahl (%)
TIA (Stadium II)	110 (34,6)
Ischämischer Schlaganfall (Stadien III + IV)	208 (65,4)

Im Pearson-Chi-Quadrat-Homogenitätstest zeigte sich keine signifikante Änderung der Häufigkeitsverteilung einer aufgetretenen TIA ($p = 0,057$), während der Anteil der Schlaganfälle über die drei Operationszeiträume signifikant zunahm ($p = 0,004$). Dieses Ergebnis bestätigt, dass über den betrachteten Verlauf zunehmend höhere Stenosestadien operiert wurden.

4.2.4 Standardisierte Scoringsysteme, Skalen und Assessmenttests

Die Abschätzung der neurologischen Symptomatik der Patienten bei Aufnahme erfolgte mit standardisierten Bewertungsskalen und Scoringsystemen. Hierzu zählt die *National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale* (NIHSS) und die *Modified Rankin Scale* (mRS). Zur Bewertung des Schweregrades der Begleiterkrankungen des Kollektivs wurde die Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists*, die ASA-Klassifikation verwendet.

4.2.4.1 ASA-Klassifikation

Die 393 Patienten wurden nach der ASA-Klassifikation eingeteilt (Tab. 10, Abb. 12). Die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte eine signifikante Zunahme der Kategorien III und IV der ASA-Klassifikation im Vergleich zu den Kategorien I und II ($p = 0,005$). Letztere nahmen über die Zeit ab. Der Anstieg der ASA-Stadien in den letzten

beiden Zeiträumen bedeutete eine Zunahme an Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und somit Patienten mit erhöhtem Risikoprofil für die Operation und den postoperativen Verlauf.

Tab. 10: Anzahl der Patienten gruppiert in fünf Kategorien der ASA-Klassifikation in den drei Operationszeiträumen. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf den jeweiligen Operationszeitraum.

ASA-Stadium	Operationszeitraum			
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	Summe (%)
I	5 (4,1)	3 (2,3)	2 (1,4)	10 (2,5)
II	53 (43,4)	64 (49,6)	39 (27,5)	156 (39,7)
III	59 (48,4)	52 (40,3)	90 (63,4)	201 (51,1)
IV	5 (4,1)	9 (7,0)	11 (7,7)	25 (6,4)
V	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)
Patientenanzahl	122	129	142	393

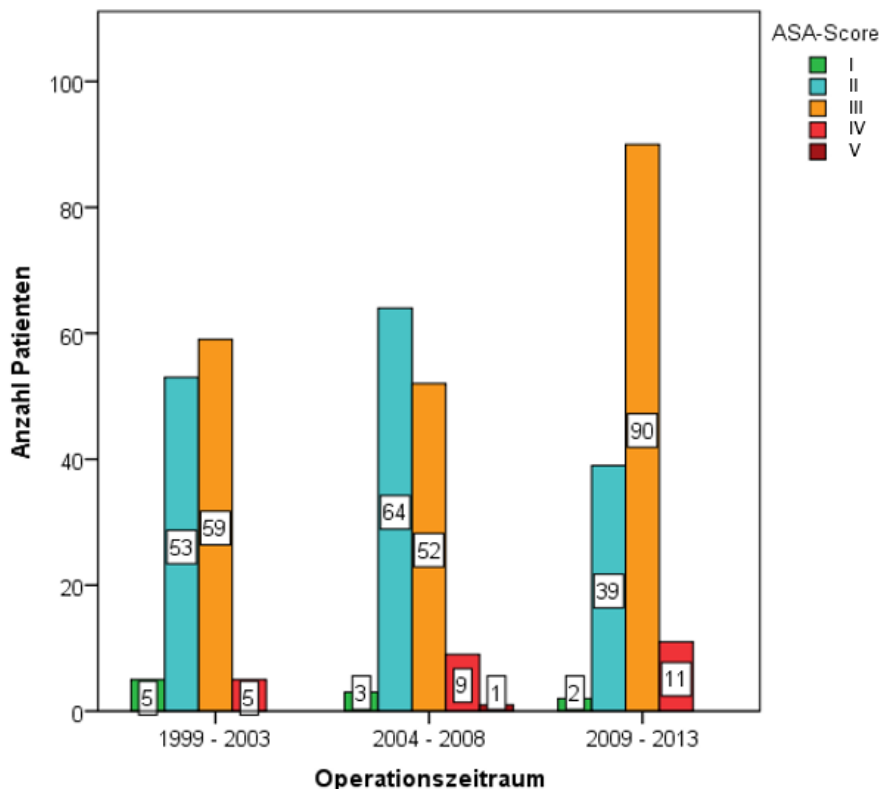


Abb. 12: Anzahl der Patienten gruppiert in fünf Kategorien der ASA-Klassifikation in den drei Operationszeiträumen.

4.2.4.2 *Modified-Rankin-Scale*

Die Punktzahl der mRS wurde bei 224 Patienten erhoben (Tab. 11, Abb. 13). Dabei wurden nur symptomatische Patienten (ab mRS 1) berücksichtigt. 75 Patienten waren symptomlos bei Aufnahme. Bei 94 Patienten wurde kein mRS-Wert erfasst.

Tab. 11: Anzahl der Patienten gruppiert in fünf Kategorien der *Modified Rankin Scale* (mRS) in den drei Operationszeiträumen. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf den jeweiligen Operationszeitraum.

*In der Kategorie 5 kann aufgrund der zu kleinen Stichprobe kein p-Wert erhoben werden.

mRS	Operationszeitraum				p-Wert
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	Summe (%)	
1	1 (2,9)	9 (23)	17 (17,2)	27 (12,1)	< 0,001
2	11 (31,4)	27 (29)	22 (22,2)	60 (26,8)	< 0,001
3	5 (14,3)	24 (25,8)	45 (45,5)	74 (33)	< 0,001
4	18 (51,4)	29 (31,2)	14 (14,1)	61 (27,2)	< 0,001
5	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (0,9)	*
Patientenanzahl	35	93	99	224	

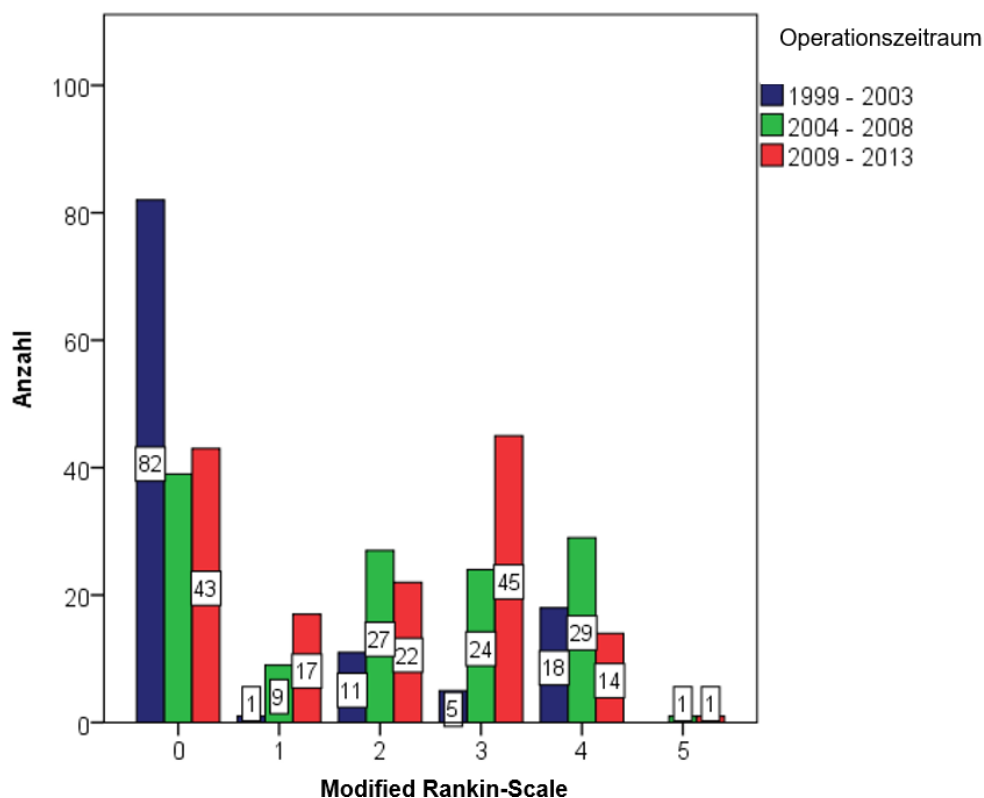


Abb. 13: Anzahl der Patienten gruppiert in fünf Kategorien der *Modified Rankin Scale* (mRS) in den drei Operationszeiträumen.

Die Häufigkeiten der mRS-Werte in den drei Operationszeiträumen weichen im Chi-Quadrat-Test Homogenitätstest signifikant voneinander ab: Die Fälle mit leichten und mittleren Behinderungen (mRS 1 – 3) nahmen über die Zeit signifikant zu ($p < 0,001$). Die schweren Fälle (mRS 4 und 5) zeigten starke Schwankungen und es war keine klare Tendenz erkennbar ($p < 0,001$).

4.2.4.3 *National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale*

Die NIHSS wurde nur bei 157 Patienten in den beiden Operationszeiträumen 2004-2008 und 2009-2013 erhoben. Mittelwerte und Standardabweichung der NIHSS sind in Tab. 12 aufgezeigt. Der NIHSS-Wert betrug im Mittel $6,1 \pm 3,6$ bei Aufnahme. Die statistische Auswertung (Vergleich der Spaltenmittel) zeigte, dass sich die NIHSS-Werte in den beiden Zeiträumen nicht signifikant veränderten ($p = 0,301$). Der mittlere NIHSS-Wert deutet auf geringfügige Behinderungen hin.

Tab. 12: Mittelwert und Standardabweichung der *National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale* (NIHSS) in den drei Operationszeiträumen.

NIHSS	Operationszeitraum			
	1999 – 2003	2004 – 2008	2009 – 2013	Gesamt
Mittelwert mit Standardabweichung	Nicht erhoben	$6,5 \pm 4,47$	$5,8 \pm 2,9$	$6,1 \pm 3,6$

4.3 Operationsmethodik

4.3.1 Eversionsendarteriektomie (EEA) und Thrombendarteriektomie (TEA)

Tab. 13 zeigt die Häufigkeit der eingesetzten Operationstechniken. Insgesamt wurden von den 393 Patienten 351 mittels EEA und 42 Patienten mittels TEA operiert. Shunts und Patches wurden selten verwendet. Fast alle Operationen wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Bei einer Vielzahl von Patienten erfolgte ein Eingriff an mehreren Gefäßabschnitten (zusätzlich zur ACI auch an der ACC und der ACE). In diesen Fällen wurde das Operationsverfahren aufgelistet, welches bei der ACI angewandt wurde. Bei 69 Patienten wurde an der ACI und der ACE operiert, bei 178 an ACI und ACC, bei jeweils 59 Patienten an ACE und ACC bzw. an allen drei Gefäßabschnitten. Alle Patienten erhielten intraoperativ 5000 Internationale Einheiten (I.E) unfraktioniertes Heparin.

Tab. 13: Anzahl der mittels EEA bzw. TEA (oder einer Kombination) operierten Patienten (Prozentangabe bezogen auf das Gesamtkollektiv) sowie Häufigkeit der Verwendung von Patch oder Shunt (Prozentangabe bezogen auf jeweiliges Operationsverfahren).

	Operationsverfahren		
	EEA (%)	TEA (%)	Summe (%)
Patienten (%)	351 (89,3)	42 (10,7)	393 (100)
mit Patch	0 (0)	23 (54,8)	23 (5,9)
mit Shunt	8 (2,3)	10 (23,8)	18 (4,6)

4.3.2 Operationsdauer

Die Operationsdauer, gemessen als das Zeitintervall zwischen Schnitt und Naht (Schnitt - Nahtzeit), wurde in den drei Operationszeiträumen bei 302 Patienten dokumentiert (Tab. 14). Hier zeigte sich eine Verringerung der Operationsdauer von durchschnittlich 106,4 Minuten im ersten Zeitraum (1999 – 2003) zu durchschnittlich 62,6 Minuten im dritten Zeitraum (2009 – 2013). Parallel hierzu nahm entsprechend auch die Klemmzeit ab.

Tab. 14: Mittelwerte und Standardabweichung der Schnitt-Nahtzeit, der Klemmzeit sowie Anzahl der Operationen und > 60 Minuten und Angabe der p-Werte der Spaltenmitteltests über die drei Operationszeiträume. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf die Anzahl der Patienten mit dokumentierter Operationsdauer im jeweiligen Operationszeitraum.

Zeitintervall	Operationszeitraum			p-Wert
	1999 – 2003	2004 – 2008	2009 – 2013	
Schnitt-Nahtzeit	106,4 ± 36	84,2 ± 29,4	62,6 ± 21,5	< 0,05
Klemmzeit	37,5 ± 16,7	26,0 ± 7,5	22,5 ± 9,4	< 0,05
Operationsdauer 60 Minuten	2 (2,9%)	23 (24,2%)	78 (56,9)	< 0,001
Operationsdauer > 60 Minuten	68 (97,1%)	72 (75,8%)	59 (43,1%)	< 0,001
Patientenanzahl	70	95	137	

Die Abnahme der Operationsdauer war im Vergleich der Spaltenmittel mit paarweisen t-Tests statistisch signifikant. Die Dauer verkürzt sich vom ersten zu den beiden folgenden Operationszeiträumen. Auch im dritten Zeitraum sank die Operationsdauer

signifikant im Vergleich zum zweiten Zeitraum ab (erster und zweiter Zeitraum $p < 0,05$, zweiter und dritter Zeitraum $p < 0,05$). Insgesamt nahm die Operationsdauer von durchschnittlich $106,4 \pm 36$ Minuten über $84,2 \pm 29,4$ Minuten auf $62,6 \pm 21,5$ Minuten im letzten Intervall ab. Die längste Operation dauerte 225 Minuten und die kürzeste war nach 19 Minuten beendet. Bei der Klemmzeit zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Zeitraum, aber nicht vom zweiten zum dritten Operationszeitraum ($p < 0,05$ nach Bonferroni-Korrektur). Die Entwicklung von Operationsdauer und Klemmzeit über die drei Operationszeiträume sind in Abb. 14 dargestellt.

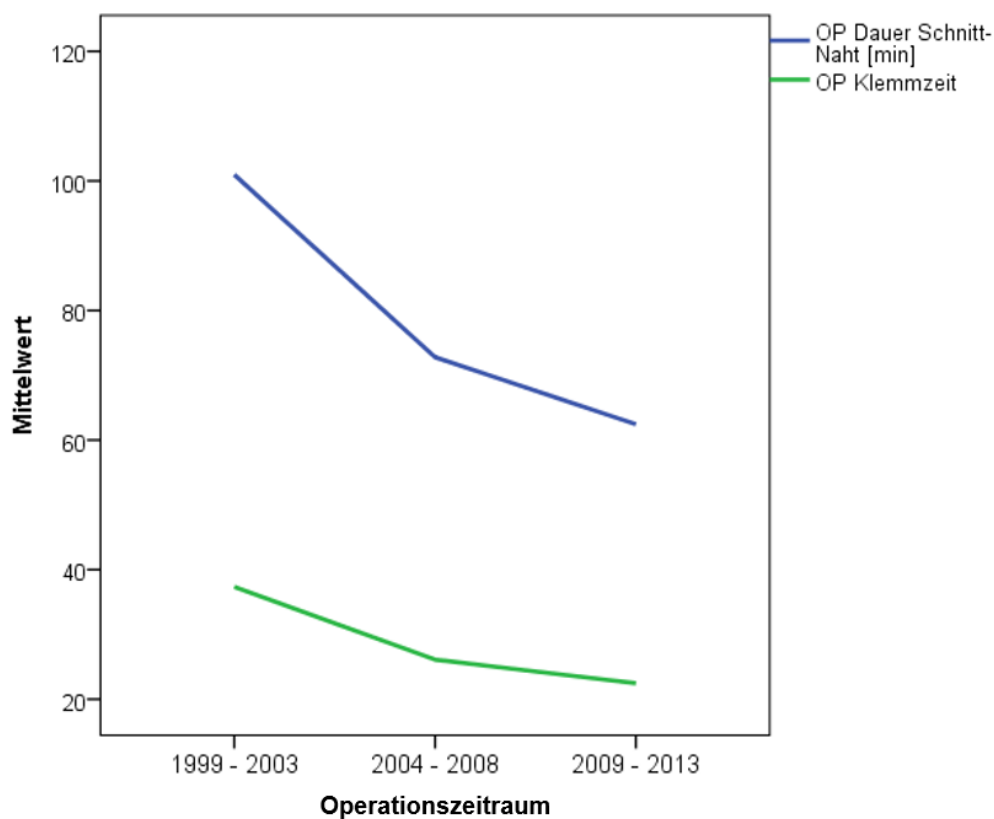


Abb. 14: Entwicklung der Mittelwerte der Klemmzeit und der Operationsdauer (Schnitt - Nahtzeit) in den drei Operationszeiträumen, OP = Operation.

Der Richtwert für die Operationsdauer wurde mit 60 Minuten bestimmt. Nach Einteilung der Anzahl an Operationen welche unter- bzw. oberhalb dieser Richtzeit durchgeführt wurden, erfolgte die statistische Auswertung der Entwicklung der Operationszeit über die drei Operationszeiträume: Der Chi-Quadrat-Test der Häufigkeiten bestätigt die signifikante Verkürzung der Operationszeit über die drei Operationszeiträume ($p < 0,001$).

4.3.3 Intraoperatives Monitoring mit SSEP

Die Anwendung des SSEP-Neuromonitorings erfolgte in 352 von 393 Fällen. Der Anteil an nicht überwachten Patienten nahm mit Fortschreiten der Zeitachse signifikant ab ($p < 0,001$). Bezogen auf die Patientenzahl wurden im letzten Operationszeitraum (2009 – 2013) 97,9 % der Patienten überwacht, im ersten Operationszeitraum (1999 – 2003) nur 77 % (Tab. 15, Abb. 15).

Tab. 15: Anzahl der Patienten mit SSEP-Monitoring in den drei Operationszeiträumen und Angabe des p-Wertes des Chi-Quadrat-Tests. Die Angabe der Häufigkeit in Prozent ist bezogen auf die Anzahl der Patienten im jeweiligen Operationszeitraum.

Intraoperatives Monitoring	Operationszeitraum			p-Wert
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	
SSEP-Monitoring	94 (77)	119 (92,2)	139 (97,9)	< 0,001
Patientenanzahl	122	129	142	

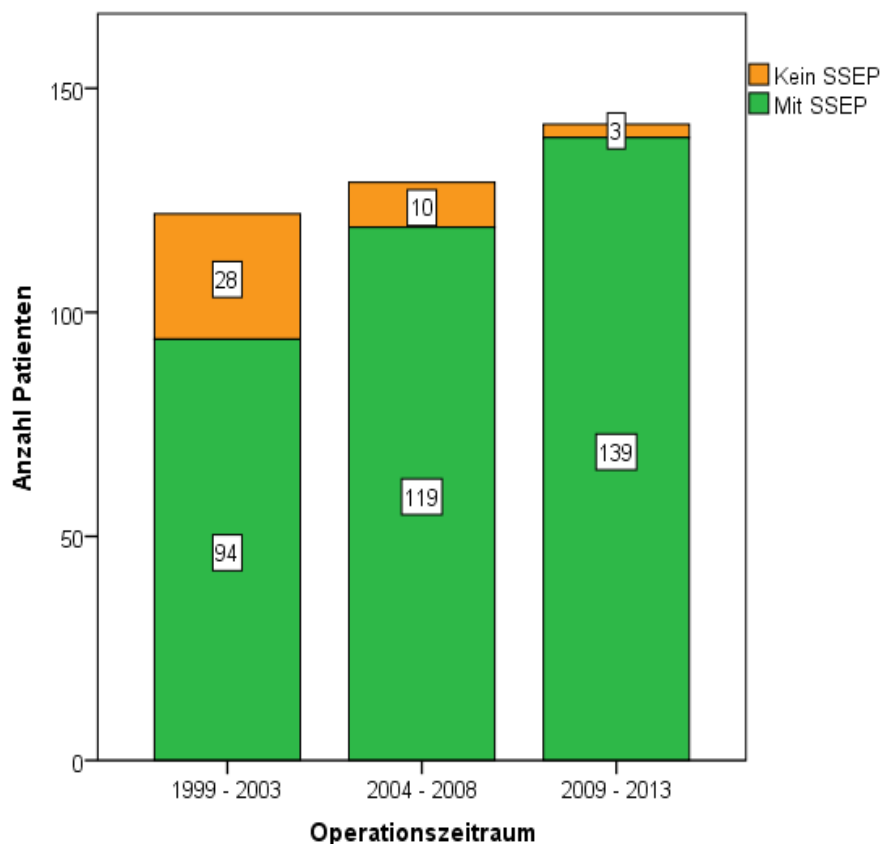


Abb. 15: Anzahl der Patienten der mit SSEP-Monitoring (Somato-sensibel evozierte Potentiale) überwachten (grün) und nicht überwachten (orange) Patienten in den drei Operationszeiträumen.

4.3.4 Shuntanlage

Eine intraoperative Shuntanlage erfolgte bei 18 Patienten, die bis auf einen Patienten mittels SSEP-überwacht wurden. Die Verteilung über die drei Operationszeiträume ist in Tab. 16 aufgezeigt. Bei Patienten mit Shuntanlage traten bei 13 Patienten keine und bei fünf Patienten sechs Komplikationen auf: zwei Hirnnervenverletzungen, eine Thrombose, eine pulmonale Komplikation und drei sonstige neurologische Komplikationen. Todesfälle mit Shunt wurden nicht beobachtet. Die Anzahl an Shuntanlagen zeigte über die drei Operationszeiträume keine signifikante Veränderung ($p = 0,581$).

Tab. 16: Anzahl der Patienten mit intraoperativer Shuntanlage in den drei Operationszeiträumen und Angabe des p-Wertes des Chi-Quadrat-Homogenitätstests. Angabe der Häufigkeit in Prozent bezogen auf die Anzahl der Patienten im jeweiligen Operationszeitraum.

	Operationszeitraum			p-Wert
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	
Shuntanlage	7 (5,7)	4 (3,1)	7 (4,9)	0,581
Patientenanzahl	122	129	142	

4.4 Postoperative Komplikationen

4.4.1 Erfasste Komplikationen

Insgesamt waren 92 (23,4 %) Patienten von 117 Komplikationen (123 mit Todesfällen) betroffen. Dies bedeutet, dass 76,6 % aller Patienten komplikationslos operiert wurden. Operationsspezifische Komplikationen (Hirnnervenschädigung, Schlaganfall, Tod) wurden gesondert betrachtet. Allgemeine Komplikationen waren Wundinfektionen (aufgeteilt in oberflächige und tiefe Wundinfektionen), Hämatome im Operationsgebiet, Nachblutungen, Thrombosen, pulmonale Komplikationen (Pneumonie, respiratorische Insuffizienz mit protrahiertem Weaning), kardiale Komplikationen (akutes Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz), renale Komplikationen (Harnwegsinfekt, akutes Nierenversagen) und sonstige neurologische Komplikationen (Delir, neurologische Symptomatik ohne bildmorphologisches Korrelat, epileptischer Anfall, postoperative Hirndrucksteigerung). Von den aufgetretenen 47 operationsspezifischen Komplikationen (hier einschließlich Todesfällen) waren - aufgrund Mehrfachkomplikationen - 45 Patienten betroffen. Komplikationen oder

Komplikationskombinationen führten in sechs Fällen zum Tode (1,52 %). Todesfälle wurden daher gesondert betrachtet.

Tab. 17 zeigt die Entwicklung aller Komplikationen in den drei Operationszeiträumen. Die allgemeine Komplikationsrate war über die drei Operationszeiträume ähnlich verteilt und zeigte über die Zeiträume keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tab. 17: Häufigkeiten der aufgetretenen Komplikationen über die drei Operationszeiträume sowie Angabe der p-Werte. Prozentangabe bezogen auf Anteil an spezifischen Komplikationen pro Zeitraum sowie dem Anteil an Gesamtkomplikationen. Insgesamt waren 92 Patienten von 117 Komplikationen (123 mit Todesfällen) betroffen.

Komplikation		Operationszeitraum			Gesamt (%)	p-Wert
		1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)		
Wundinfekt	tief	1 (14,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	7 (5,6)	0,621
	superfiziell	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (0,8)	0,358
Hämatom		6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)	11 (8,9)	0,114
Postoperative Blutung		4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	9 (7,3)	0,598
Thrombose		1 (50)	0 (0)	1 (50)	2 (1,6)	0,607
Pulmonal		2 (14,3)	7 (50)	5 (35,7)	14 (11,4)	0,270
Renal		0 (0)	1 (25)	3 (75)	4 (3,3)	0,221
Kardial		1 (9,1)	2 (18,2)	8 (72,7)	11 (8,9)	0,035
Sonstige neurologische Komplikationen		4 (23,5)	2 (11,8)	11 (64,7)	17 (13,8)	0,034
Schlaganfall		1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0)	8 (6,5)	0,004
Hirnnervenverletzung		10 (30,3)	13 (39,3)	10 (30,3)	33 (26,8)	0,664
Tod		1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	6 (4,9)	0,205
Summe		31	47	45	123 (100)	
Patienten pro Kohorte		122	129	142	393	

Signifikante Unterschiede finden sich in drei Fällen, wenn einzelne Komplikationen über die drei Zeiträume separat betrachtet werden: Schlaganfall (Fishers exakter Test: $p = 0,004$), sonstige neurologischen Komplikationen ($p = 0,034$) und kardiale Komplikationen (Fishers exakter Test: $p = 0,035$). Sonstige neurologische Komplikationen und

kardiale Komplikationen nahmen über die drei Intervalle zu. Im zweiten Intervall wurden sieben Schlaganfälle gezählt, während im dritten Intervall (kein Schlaganfall) wieder eine ähnlich geringe Rate wie im ersten Intervall (ein Schlaganfall) beobachtet wurde. Das Intervall von 2004 – 2008 war also auffällig: Hier traten nicht nur die meisten perioperativen Schlaganfälle auf. Wenn man die Komplikationen Schlaganfall oder Tod betrachtete (bei insgesamt 13 Patienten), so zeigte sich hier eine weitere statistische Signifikanz (Fishers exakter Test: $p = 0,002$).

Mehrere Patienten ($n = 92$) erlitten mehrere Komplikationen: Bei zwölf Patienten (13 %) wurden gleichzeitig zwei, bei fünf Patienten (5,4 %) drei und bei einem Patienten (1,1 %) vier Komplikationsarten festgestellt. 45 Patienten erlitten – aufgrund von zwei Fällen von Mehrfachkomplika­tionen – 47 operationsspezifische Komplikationen.

Die Anzahl der Patienten mit allgemeinen Komplikationen (ohne Tod) änderte sich über die drei Operationszeiträume nicht signifikant ($p = 0,794$). Die Patientenzahl mit operationsspezifischen Komplikationen hingegen zeigt signifikante Abhängigkeiten über die drei Zeiträume ($p = 0,020$). Dies hängt mit den erwähnten signifikanten Unterschieden bei der Schlaganfallhäufigkeit in den drei Operationszeiträumen zusammen.

4.4.2 Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Die 123 Komplikationen (Todesfälle eingeschlossen) bei den 92 Patienten wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert (Tab. 18). Dabei wurde bei Mehrfachkomplika­tionen immer die schwerste Komplikation berücksichtigt. 63 Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo $< III$ (Minorkomplikation) und 54 Fälle nach Clavien-III (Majorkomplikation) eingestuft. Minorkomplikationen betrafen somit 55 Patienten, Majorkomplikationen 37 Patienten. Sechs Patienten verstarben (Clavien-Dindo V). Minorkomplikationen traten statistisch nicht signifikant, jedoch auffällig häufiger als Majorkomplikationen auf (Binominaltest: $p = 0,076$). Aufgrund der Mehrfachkomplika­tionen bei den verstorbenen sechs Patienten wurde die Clavien-Dindo-Kategorie V insgesamt in 16-mal vergeben.

Tab. 18: Häufigkeiten der 123 Komplikationen (Todesfälle eingeschlossen) nach Clavien-Dindo-Klassifikation (I – V) sowie der Anzahl an betroffenen Patienten.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Clavien-Dindo-Klassifikation				
	I	II	III	IV	V
Wundinfektion	0	2	5	1	0
Hämatom	0	3	8	0	0
Nachblutung	0	5	4	0	0
Thrombose	0	0	0	1	1
Pulmonal	0	3	3	5	3
Renal	0	2	0	1	1
Kardial	0	4	0	4	3
Sonstige neurologische Komplikationen	1	12	1	2	1
Schlaganfall	0	3	1	3	1
Hirnnervenverletzung	18	10	3	2	0
Tod ¹	(0)	(0)	(0)	(0)	(6)
Summe (n = 123)	19	44	25	19	10 (16)
Zahl der betroffenen Patienten (n = 92)	19	36	18	13	6

In Tab. 19 sind die Komplikationshäufigkeiten nach Clavien-Dindo-Klassifikation über die drei Operationszeiträume aufgelistet.

Tab. 19: Anzahl der Patienten mit Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation gruppiert in < III und III in den drei Operationszeiträumen. Prozentwert bezogen auf die Anzahl der Patienten pro Operationszeitraum.

Clavien-Dindo-Klassifikation	Operationszeitraum			
	1999 – 2003 (%)	2004 – 2008 (%)	2009 – 2013 (%)	Summe (%)
< III (Patienten)	16 (61,5)	17 (53,1)	22 (64,7)	55 (59,8)
III (Patienten)	10 (38,5)	15 (46,9)	12 (35,3)	37 (40,2)
Summe	26	32	34	92

Die statistische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der von schweren Komplikationen betroffenen Patienten über die drei Operationszeiträume (Pearson Chi-Quadrat Test: $p = 0,617$). Da die Häufigkeit von schweren und leichten Komplikationen in den Operationszeiträumen nicht statistisch signifikant vom Operationszeitraum abhing, bestand also im gesamten Zeitraum ein Risiko von 9,4 % eine schwere Komplikation (Clavien-Dindo \geq III) und ein Risiko von 14 % eine leichte Komplikation (Clavien-Dindo $<$ III) zu erleiden.

Die oben diskutierten Auffälligkeiten in den Jahren 2007 und 2008, in denen auffallend viele Schlaganfälle und Todesfälle dokumentiert wurden, wurden durch die betrachteten Fünfjahreszeiträume weggemittelt. Glättend wirkte außerdem, dass zehn Komplikationsformen betrachtet wurden, deren individuelle Häufigkeitsverteilung ebenfalls schwankte.

4.4.3 Univariate Risikofaktorenanalyse

Die sechs Todesfälle wurden als eigenständige Komplikation behandelt, weil dadurch die Schwere der zusätzlich vorhandenen anderen Komplikationen dieser sechs Patienten statistisch zum Tragen kommt. Es gab 92 Patienten mit 117 Komplikationen, mit den sechs Todesfällen waren es also 123 Komplikationen. Die 47 operationsspezifischen Komplikationen wurden entsprechend bei 45 Patienten festgestellt.

4.4.3.1 Einfluss des Alters auf aufgetretene Komplikationen

Die Altersverteilung der operierten Patienten wurde bereits in Abb. 3 dargestellt. Der Altersmittelwert betrug $67,83 \pm 9,88$ Jahre. Um den Einfluss des Alters auf die postoperativen Komplikationen zu ermitteln, erfolgte zunächst die Einteilung des Patientenkollektives in drei Altersgruppen (< 60 Jahre, $60 - 70$ Jahre). Danach erfolgte die statistische Auswertung (Tab. 20, Abb. 16, Abb. 17).

Ergebnisse

Tab. 20 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei drei unterschiedlichen Altersgruppen. Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) in der entsprechenden Altersgruppe.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Alter (in Jahren)			Summe
	< 60 (%)	60 – 69 (%)	70 (%)	
Wundinfektion	3 (10,3)	3 (9,1)	2 (3,6)	8
Hämatom	2 (6,9)	3 (9,1)	6 (10,9)	11
Nachblutung	2 (6,9)	2 (6,1)	5 (9,1)	9
Thrombose	1 (3,4)	1 (3)	0 (0)	2
Pulmonal	5 (17,2)	2 (6,1)	7 (12,7)	14
Renal	0 (0)	1 (3)	3 (5,5)	4
Kardial	1 (3,4)	5 (15,2)	5 (9,1)	11
Sonstige neurologische Komplikationen	4 (13,8)	5 (15,2)	8 (14,5)	17
Schlaganfall	3 (10,3)	1 (3)	4 (7,3)	8
Hirnnervenverletzung	8 (27,6)	10 (30,3)	15 (27,3)	33
Tod ¹	(1)	(4)	(1)	(6)

Tab. 20 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen bei drei unterschiedlichen Altersgruppen. Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	Alter (in Jahren)			Summe
	< 60	60 – 69	70	
Patienten pro Kohorte (%)	85 (21,6)	147 (37,4)	161 (41)	393
Summe allgemeine Komplikationen ohne Tod (%)	29 (24,8)	33 (28,2)	55 (47)	117
Operationsspezifische Komplikationen (%)	12 (25,5)	15 (31,9)	20 (42,6)	47

Ergebnisse

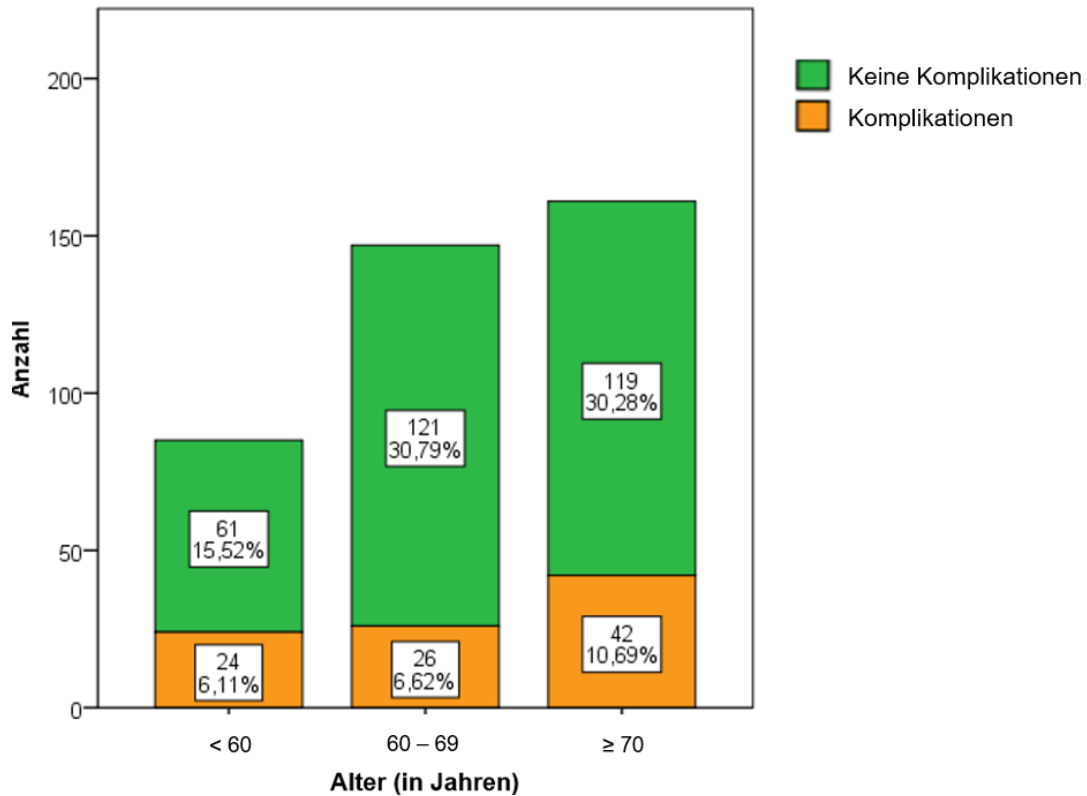


Abb. 16: Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten mit (orange) und ohne (grün) Komplikationen (ohne Todesfälle) in drei klassierten Altersgruppen bei 92 Patienten.

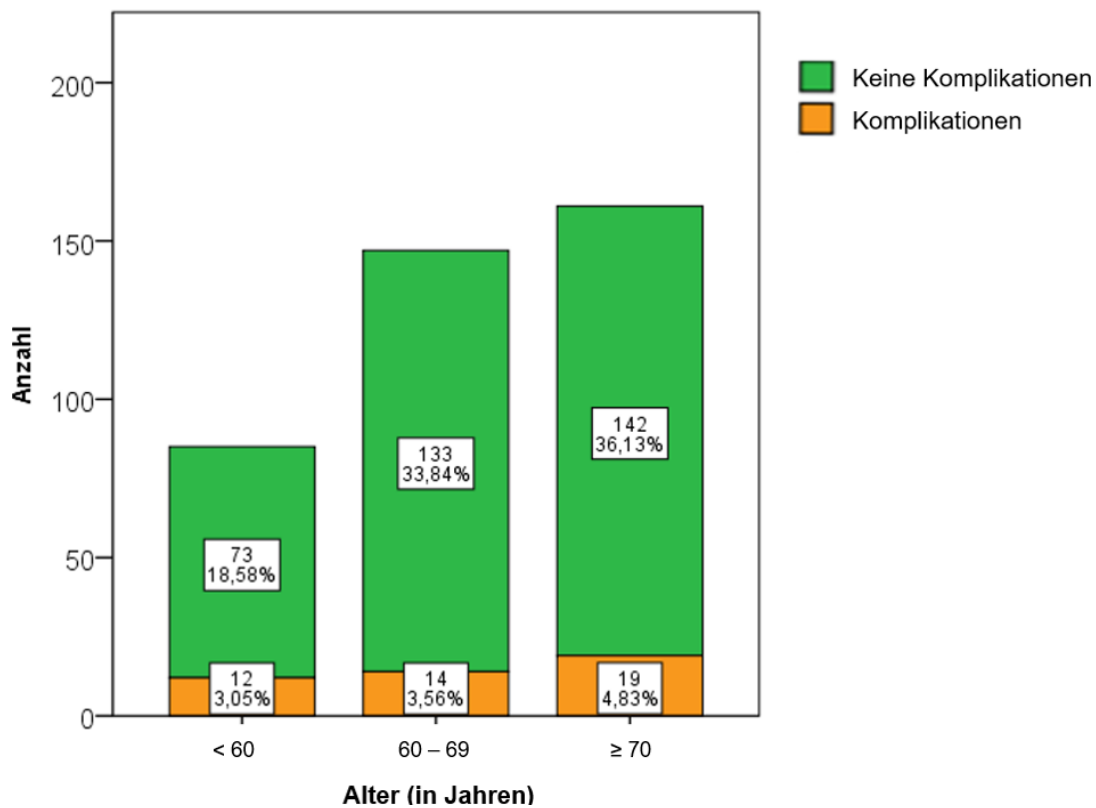


Abb. 17: Anzahl und prozentualer Anteil von Patienten mit (orange) und ohne (grün) operationsspezifische Komplikationen in drei klassierten Altersgruppen bei 45 Patienten.

Statistisch zeigte sich patientenbezogen und komplikationsbezogen im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bezüglich der aufgetretenen Komplikationen, weder bei den operationsspezifischen Komplikationen ($p = 0,562$), noch in der Gesamtbetrachtung ($p = 0,782$). Die Häufigkeit von Schlaganfall oder Tod in Abhängigkeit vom Patientenalter zeigt Tab. 21.

Tab. 21: Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod in Abhängigkeit vom Patientenalter.

Alter (in Jahren)	Schlaganfall (%)	Tod (%)
< 60	3,5	1,2
60 – 69	0,7	2,7
70	2,5	0,6

4.4.3.2 Einfluss des Geschlechtes auf aufgetretene Komplikationen

Die geschlechtsbezogene Altersverteilung zeigte, dass die operierten Männer mit $67,3 \pm 9,6$ Jahren und die operierten Frauen mit $68,9 \pm 10,4$ Jahren im Mittel annähernd gleich alt waren. Ein t-Test schließt signifikante Altersunterschiede aus ($p = 0,113$). Wie Tab. 22 b) zeigt, waren 261 (66,4 %) der Patienten männlich und 132 (33,6 %) weiblich. Der Frauenanteil nahm bei den Patienten mit 70 Jahren zu, dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,211$).

Tab. 22 zeigt die Aufteilung der Komplikationen (allgemein und operationsspezifisch) nach Geschlecht. Frauen erlitten prozentual einen deutlich höheren Anteil der erfassten Komplikationen. Bei allen Komplikationen ließ sich mittels Chi-Quadrat-Test keine signifikante Häufung der Komplikationsanzahl bei Frauen im Vergleich zu Männern feststellen (alle Komplikationen $p = 0,632$; operationsspezifische Komplikationen $p = 0,766$). Allerdings waren weniger Frauen als Männer vom Komplikationsendpunkt Schlaganfall oder Tod betroffen: Insgesamt 3,8 % der männlichen Patienten und 3,0 % der weiblichen Patienten erlitten einen Schlaganfall oder Tod.

Tab. 22 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen nach Geschlecht. Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) des entsprechenden Geschlechtes.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Geschlecht		Summe
	Männlich (%)	Weiblich (%)	
Wundinfektion	8 (11)	0 (0)	8
Hämatom	8 (11)	3 (6,8)	11
Nachblutung	6 (8,2)	3 (6,8)	9
Thrombose	1 (1,4)	1 (2,3)	2
Pulmonal	7 (9,6)	7 (15,9)	14
Renal	1 (1,4)	3 (6,8)	4
Kardial	7 (9,6)	4 (9,1)	11
Sonstige neurologische Komplikationen	10 (13,7)	7 (15,9)	17
Schlaganfall	5 (6,8)	3 (6,8)	8
Hirnnervenverletzung	20 (27,4)	13 (29,5)	33
Tod ¹	(5)	(1)	(6)

Tab. 22 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen nach Geschlecht. Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	Geschlecht		Summe
	Männlich	Weiblich	
Patienten pro Kohorte (%)	261 (66,4)	132 (33,6)	393
Summe Komplikationen ohne Tod (%)	73 (62,4)	44 (37,6)	117
Operationsspezifische Komplikationen (%)	30 (63,8)	17 (36,2)	47

4.4.3.3 Einfluss der Klinik auf aufgetretene Komplikationen

Als nächstes wurde untersucht, ob die Klinik der Carotisstenose (asymptomatisch oder symptomatisch) einen Einfluss auf das Auftreten von operationsspezifischen Komplikationen bei der Operation ausübte (Tab. 23).

Tab. 23 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen nach Klinik (asymptomatisch und symptomatisch). Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Klinik		Summe
	Asymptomatisch (%)	Symptomatisch (%)	
Wundinfektion	1 (5,6)	7 (7,1)	8
Hämatom	0 (0)	11 (11,1)	11
Nachblutung	4 (22,2)	5 (5,1)	9
Thrombose	0 (0)	2 (2)	2
Pulmonal	1 (5,6)	13 (13,1)	14
Renal	0 (0)	4 (4)	4
Kardial	2 (11,1)	9 (9,1)	11
Sonstige neurologische Komplikationen	2 (11,1)	15 (15,2)	17
Schlaganfall	1 (5,6)	7 (7,1)	8
Hirnnervenverletzung	7 (38,9)	26 (26,3)	33
Tod ¹	(0)	(6)	(6)

Tab. 23 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen nach Klinik (asymptomatisch und symptomatisch). Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	Klinik		Summe
	Asymptomatisch	Symptomatisch	
Patienten pro Kohorte (%)	75 (19,1)	318 (80,9)	393
Summe Komplikationen ohne Tod (%)	18 (15,4)	99 (84,6)	117
Operationsspezifische Komplikationen (%)	8 (17)	39 (83)	47

Statistisch gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der dokumentierten Komplikationen in Abhängigkeit von der Klinik. Dies gilt auch für die Anzahl der Patienten mit Komplikationen (Chi-Quadrat-Test). Dies traf sowohl auf alle dokumentierten ($p = 0,637$) sowie auf die operationsspezifischen ($p = 0,813$) Komplikationen zu. Somit hatten

asymptomatische und symptomatische Patienten statistisch das gleiche Komplikationsrisiko. Von den dokumentierten Todesfällen waren keine asymptomatischen Patienten betroffen.

4.4.3.4 Einfluss des Stenosegrades auf aufgetretene Komplikationen

Auch der Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Operationskomplikationen wurde untersucht, indem die Komplikationsraten von Patienten mit einem Stenosegrad $\leq 70\%$ und Patienten mit einem Stenosegrad $> 70\%$ verglichen wurden (Tab. 24).

Bei der zweiseitigen Aufteilung der Stenosegrade ($\leq 70\%$ zu $> 70\%$) war die Chi-Quadrat-Testung sowohl bei den Häufigkeiten der festgestellten Komplikationen (alle bzw. operationsspezifische) sowie die Anzahl der betroffenen Patienten nicht signifikant (Gesamtkomplikationen ohne Tod [92 Patienten]: $p = 0,354$; operationsspezifische Komplikationen [45 Patienten]: $p = 0,224$).

Tab. 24 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit $\leq 70\%$ und $> 70\%$. Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) beider Patientengruppen.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Stenosegrad nach NASCET		Summe
	$\leq 70\%$ (%)	$> 70\%$ (%)	
Wundinfektion	2 (16,7)	6 (5,7)	8
Hämatom	1 (8,3)	10 (9,5)	11
Nachblutung	1 (8,3)	8 (7,6)	9
Thrombose	0 (0)	2 (1,9)	2
Pulmonal	1 (8,3)	13 (12,4)	14
Renal	1 (8,3)	3 (2,9)	4
Kardial	1 (8,3)	10 (9,5)	11
Sonstige neurologische Komplikationen	1 (8,3)	16 (15,2)	17
Schlaganfall	0 (0)	8 (7,6)	8
Hirnnervenverletzung	4 (33,3)	29 (27,6)	33
Tod ¹	(0)	(6)	(6)

Tab. 24 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen 70 % und > 70 %. Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	Stenosegrad nach NASCET		Summe
	70 % (%)	> 70 % (%)	
Patienten pro Kohorte	59 (15)	334 (85)	393
Summe Komplikationen ohne Tod (%)	12 (10,3)	105 (89,7)	117
Operationsspezifische Komplikationen (%)	4 (8,5)	43 (91,5)	47

Bei der Analyse der Stenosegrade nach Aufteilung in fünfprozentigen Stenosegradschritten (Abb. 18), zeigten sich folgende Auffälligkeiten: Besonders häufig waren Patienten mit Stenosegraden zwischen 80 und 85 % von Komplikationen betroffen, wohingegen Patienten mit Stenosegraden zwischen 85 und 90 % weniger Komplikationen erlitten. Statistisch signifikant waren die Unterschiede aber nicht ($p = 0,413$).

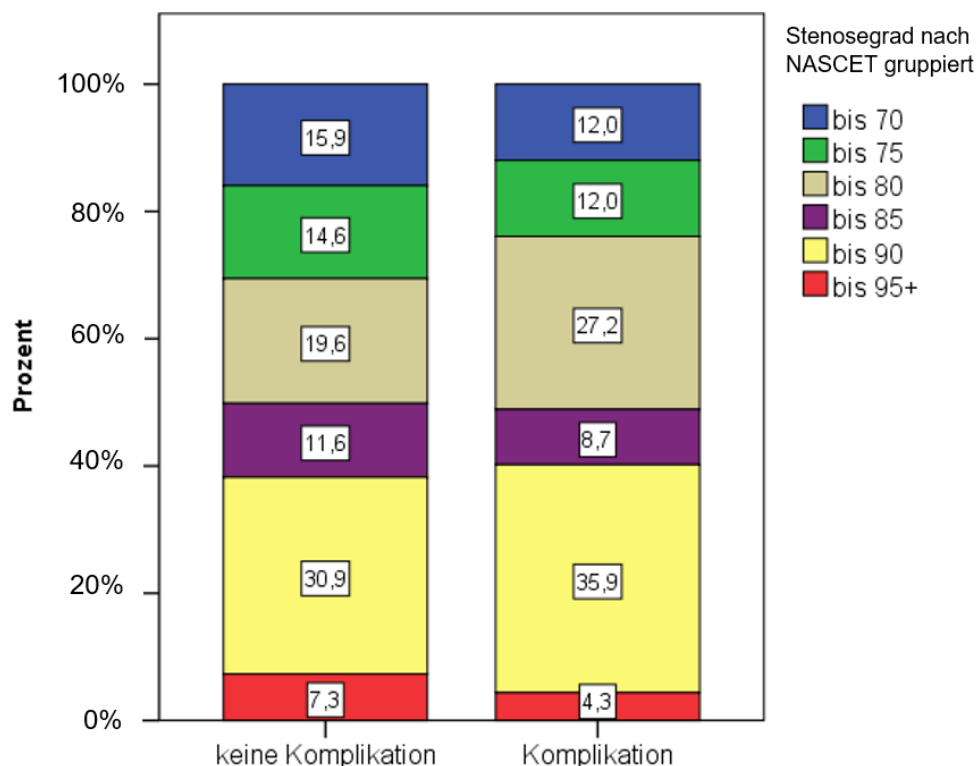


Abb. 18: Prozentuale Häufigkeit des Auftretens aller Komplikationen (ohne Todesfälle) nach in 5 % - Schritten aufgeschlüsselten Stenosegraden.

4.4.3.6 Einfluss der Operationsdauer auf aufgetretene Komplikationen

Obwohl die mittlere Operationsdauer sich kaum bei Patienten mit und ohne Komplikationen unterschied, wurde der Einfluss einer kurzen Operationsdauer (≤ 60 Minuten) und einer längeren Operationsdauer (> 60 Minuten) auf die Häufigkeiten der dokumentierten Komplikationen erfasst. Dabei muss beachtet werden, dass bei 91 Patienten keine Operationszeit erfasst wurde.

Wie Tab. 25 zeigt, traten bei einer Operationszeit ≤ 60 Minuten 30 Komplikationen bei 24 Patienten auf, davon waren acht Komplikationen bei acht Patienten operationsspezifisch. Bei der längeren Operationsdauer traten 49 Komplikationen bei 41 Patienten auf, davon waren 23 Patienten von 23 operationsspezifischen Komplikationen betroffen.

Die Operationsdauer hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der von Komplikationen betroffenen Patienten (Fishers exakter Test für alle Komplikationen: $p = 0,658$).

Tab. 25 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei 302 Patienten mit erfasster Operationsdauer (Dauer ≤ 60 Minuten und > 60 Minuten). Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) bei Operationsdauer ≤ 60 Minuten und > 60 Minuten.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	Operationsdauer		Summe
	60 Minuten (%)	> 60 Minuten (%)	
Wundinfektion	3 (10)	4 (8,2)	7
Hämatom	2 (6,7)	2 (4,1)	4
Nachblutung	2 (6,7)	5 (10,2)	7
Thrombose	1 (3,3)	0 (0)	1
Pulmonal	2 (6,7)	5 (10,2)	7
Renal	2 (6,7)	1 (2)	3
Kardial	4 (13,3)	5 (10,2)	9
Sonstige neurologische	7 (23,3)	5 (10,2)	12
Schlaganfall	2 (6,7)	1 (2)	3
Hirnnervenverletzung	5 (16,7)	21 (42,9)	26
Tod ¹	(1)	(1)	(2)

Tab. 25 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen bei 302 Patienten mit erfasster Operationsdauer (Dauer \leq 60 Minuten und $>$ 60 Minuten), prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	Operationsdauer		Summe
	60 Minuten (%)	> 60 Minuten (%)	
Patienten pro Kohorte (%)	103 (34,1)	199 (65,9)	302
Summe Komplikationen ohne Tod (%)	30 (38)	49 (62)	79
Operationsspezifische Komplikationen mit Tod (%)	8 (25,8)	23 (74,2)	31

Die spezifische Betrachtung der Häufigkeiten operationsspezifischer Komplikationen sowie die Anzahl der davon betroffenen Patienten zeigte ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit von der Operationsdauer (Fishers exakter Test: $p = 0,327$). Die mittlere Operationsdauer war bei Patienten mit Komplikationen (Gesamtkomplikationen ohne Tod) und ohne Komplikationen nicht signifikant unterschiedlich (t-Test der Mittelwerte: $p = 0,781$).

4.4.3.7 Einfluss des SSEP-Monitorings auf aufgetretene Komplikationen

Das SSEP-Neuromonitoring wurde in 352 Fällen angewendet. 41 Patienten wurden nicht mittels SSEP überwacht. Der Verteilung der Komplikationen bei Patienten mit und ohne erfolgtem SSEP-Monitoring sind in Tab. 26 dargestellt. Patienten mit und ohne SSEP-Monitoring waren unterschiedlich stark von Komplikationen betroffen ($p = 0,035$): 77 Patienten mit und 15 Patienten ohne Monitoring erlitten Komplikationen. Bei Patienten mit SSEP-Monitoring traten insbesondere signifikant weniger postoperative Todesfälle auf: Es verstarben in jeder Gruppe jeweils drei Patienten. Weil nur 41 von 393 Patienten nicht überwacht wurden, ist dieses Ergebnis signifikant (Fishers exakter Test: $p = 0,017$). Betrachtet man die operationsspezifischen Komplikationen wie perioperativer Schlaganfall, Tod und Hirnnervenverletzungen, so zeigte sich folgendes: 45 Patienten (11,5 %) erlitten mindestens eine operationsspezifische Komplikation. Davon wurden 38 Patienten mittels SSEP überwacht und sieben Patienten nicht. Hier konnte im Chi-Quadrat-Test asymptotisch sowie in Fishers Exaktem Test kein signifikanter Unterschied festgestellt

werden ($p = 0,232$). Die Häufigkeit von Patienten mit operationsspezifischen Komplikationen war somit statistisch gesehen vom SSEP-Monitoring unabhängig.

Tab. 26 a): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit und ohne SSEP-Monitoring. Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der Gesamtkomplikationen (ohne Tod) abhängig vom SSEP-Monitoring.

¹ Todesfälle aufgrund von zusätzlichen anderen Komplikationen in Klammern angegeben.

Komplikation	SSEP-Monitoring		Summe
	erfolgt (%)	nicht erfolgt (%)	
Wundinfektion	8 (8,3)	0 (0)	8
Hämatom	5 (5,2)	6 (28,6)	11
Nachblutung	9 (9,4)	0 (0)	9
Thrombose	1 (1)	1 (4,8)	2
Pulmonal	10 (10,4)	4 (19)	14
Renal	2 (2,1)	2 (9,5)	4
Kardial	9 (9,4)	2 (9,5)	11
Sonstige neurologische Komplikationen	15 (15,6)	2 (9,5)	17
Schlaganfall	8 (8,3)	0 (0)	8
Hirnnervenverletzung	29 (30,2)	4 (19)	33
Tod ¹	(3)	(3)	(6)

Tab. 26 b): Häufigkeiten der gesamten und der operationsspezifischen (mit Todesfällen) Komplikationen bei Patienten mit und ohne SSEP-Monitoring. Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Einteilung	SSEP-Monitoring		Summe
	erfolgt	nicht erfolgt	
Patienten pro Kohorte (%)	352 (89,6)	41 (10,4)	393
Summe Komplikationen ohne Tod (%)	96 (82,1)	21 (17,9)	117
Operationsspezifische Komplikationen mit Tod (%)	40 (85,1)	7 (14,9)	47

4.4.3.8 Einfluss einer Shuntanlage auf aufgetretene operationsspezifische Komplikationen

Es wurde nur in 18 Fällen ein intraoperativer Shunt verwendet. Bei sechs Patienten mit intraoperativem Shunt wurden sieben Komplikationen dokumentiert. Ein Patient mit intraoperativ verwendetem Shunt wurde nicht mittels SSEP-Monitoring überwacht. Es wurden fünf neurologische Komplikationen dokumentiert: zwei Hirnnervenverletzung und drei sonstige neurologische Komplikationen. Todesfälle bei Patienten mit Shunt wurden nicht beobachtet. Die Häufigkeit der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit und ohne Shunt-Anlage wurde in Tab. 27 dargestellt. Die Shunt-Anlage hatte weder bei allen Komplikationen noch bei den operationsspezifischen Komplikationen einen signifikanten Einfluss ($p = 0,656$ bzw. $p = 0,49$).

Tab. 27 a): Häufigkeiten der operationsspezifischen Komplikationen (Hirnnervenverletzung, Schlaganfall, Tod) bei Patienten mit und ohne Shuntanlage. Prozentuale Angabe bezogen auf die Häufigkeit der operationsspezifischen Komplikationen bei Patienten mit und ohne Shuntanlage.

Komplikation	Shuntanlage		Summe
	Nein (%)	Ja (%)	
Schlaganfall	8 (17,8)	0 (0)	8
Hirnnervenverletzung	31 (68,9)	2 (100)	33
Tod	6 (13,3)	0 (0)	6

Tab. 27 b): Häufigkeiten der operationsspezifischen (Hirnnervenverletzung, Schlaganfall, Tod), Komplikationen bei Patienten mit und ohne Shuntanlage. Prozentuale Häufigkeit bezogen auf die jeweilige Summe.

Komplikation	Shuntanlage		Summe
	Nein	Ja	
Patienten pro Kohorte (%)	375 (95,4)	18 (4,6)	393
Summe Komplikationen (%)	45 (95,7)	2 (4,3)	47

4.4.3.9 Einfluss von Vorerkrankungen auf aufgetretene Komplikationen

Der Einfluss der Vorerkrankung auf die Operationskomplikationen ist in Tab. 28 gezeigt. Die arterielle Hypertonie war die häufigste Nebendiagnose und trat bei 310 Patienten auf (79 %). Diese Vorerkrankung war am häufigsten an Komplikationen beteiligt (95-mal bei allen Komplikationen bzw. 40mal bei operationsspezifischen Komplikationen).

Betrachtet man die 92 Patienten, bei denen Komplikationen (ohne Todesfälle) aufgetreten sind, so hatten 75 Patienten eine arterielle Hypertonie und 17 Patienten nicht. Dieser Befund war statistisch nicht signifikant ($p = 0,478$), da 235 Patienten mit und 66 Patienten ohne arterielle Hypertonie keine Komplikation erlitten. Die arterielle Hypertonie war bei fünf der sechs Todesfälle beteiligt, aber statistisch nicht auffällig ($p = 0,788$).

Tab. 28: Nebendiagnose, deren Häufigkeit sowie die Anzahl an Komplikationen (Operationsspezifisch, Gesamt ohne Todesfälle und Todesfälle), Angabe des prozentualen Anteils an Komplikationen (mit Todesfällen) bei Patienten mit entsprechender Vorerkrankung.

Nebendiagnose (Summe)	Komplikationen		
	Operations-spezifisch (%)	Gesamt (ohne Tod) (%)	Todesfälle (%)
KHK (124)	16 (12,9)	39 (31,5)	3 (2,4)
pAVK (75)	9 (12)	22 (29,3)	2 (2,7)
Diabetes mellitus (112)	16 (14,3)	42 (37,5)	3 (2,7)
Hyperlipidämie (216)	27 (12,5)	60 (27,8)	3 (1,4)
Arterielle Hypertonie (310)	40 (12,9)	95 (30,6)	5 (1,6)
Nikotinabusus (184)	22 (12)	49 (26,6)	3 (1,6)
Herzinsuffizienz (NYHA II – IV) (46)	5 (10,9)	14 (30,4)	1 (2,2)

An der zweithäufigsten Nebendiagnose, Hyperlipidämie, litten 55 % der Patienten. Es folgten in der Häufigkeit der Nikotinabusus und KHK. Die Komplikationshäufigkeit bei Patienten mit diesen drei Vorerkrankungen war jedoch geringer als bei den Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Patientenbezogen ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der arteriellen Hypertonie: Sowohl bei den Todesfällen als auch bei allen anderen Komplikationen führten die Nebendiagnosen nicht zu einer signifikanten Häufung der Komplikationen. Zusammenfassend sind die Patienten nach bestehender oder nicht bestehender Nebendiagnose und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen Komplikationen in Tab. 29 dargestellt.

Tab. 29 a): Aufschlüsselung der Patientenzahl nach bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen (Ja/Nein) und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen (Ja/Nein) Gesamtkomplikationen ohne Todesfälle sowie Angabe der p-Werte.

	Patienten mit Komplikationen (ohne Todesfälle)		
	Ja	Nein	
Nebendiagnose	Ja/Nein	Ja/Nein	p-Wert
KHK	31/61	93/208	0,613
pAVK	17/75	58/243	0,866
Diabetes mellitus	29/63	83/218	0,463
Hyperlipidämie	48/43	168/132	0,585
Arterielle Hypertonie	75/17	235/66	0,478
Nikotinabusus	42/49	142/159	0,846
Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)	10/82	36/265	0,776

Tab. 29 b): Aufschlüsselung der Patientenzahl nach bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen (Ja/Nein) und aufgetretenen oder nicht aufgetretenen (Ja/Nein) operationsspezifischen Komplikationen sowie Angabe der p-Werte.

	Patienten mit operationsspezifischen Komplikationen		
	Ja	Nein	
Nebendiagnose	Ja/Nein	Ja/Nein	p-Wert
KHK	15/30	109/239	0,785
pAVK	8/37	67/281	0,813
Diabetes mellitus	14/31	98/250	0,680
Hyperlipidämie	26/19	190/156	0,716
Arterielle Hypertonie	38/7	272/76	0,331
Nikotinabusus	21/24	163/184	0,969
Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)	5/40	41/307	0,895

Tab. 29 c): Aufschlüsselung der Patientenanzahl nach bestehenden oder nicht bestehenden Nebendiagnosen (Ja/Nein) und Todesfällen sowie Angabe der p-Werte (exakt nach Fisher).

Nebendiagnose	Todesfälle	
	Ja/Nein	p-Wert
KHK	3/3	0,327
pAVK	2/4	0,322
Diabetes mellitus	3/3	0,359
Hyperlipidämie	3/3	1,000
Arterielle Hypertonie	5/1	1,000
Nikotin	3/3	1,000
Herzinsuffizienz (NYHA II – IV)	1/5	0,539

4.4.3.10 Todesfälle

Es gab insgesamt sechs Todesfälle (1,53 %). Von den 92 Patienten, die von Komplikationen betroffenen waren, verstarben sechs Patienten postoperativ an denen in Tab. 30 aufgelisteten Komplikationen. Drei Patienten hatten hierbei mehrere Komplikationen vor dem Tod: Ein Patient erlitt eine pulmonale Komplikation sowie eine Thrombose, ein anderer Patient hatte einen Schlaganfall sowie eine kardiale Komplikation, ein dritter Patient erlitt pulmonale, renale und kardiale Komplikationen. Die anderen drei verstorbenen Fälle hatten entweder eine renale, eine pulmonale oder eine sonstige neurologische Komplikation. Ein perioperativer Schlaganfall trat bei einem der verstorbenen Patienten auf. Ob dieser zum Tode führte, ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht festzustellen.

Tab. 30: Komplikation und deren Häufigkeit bei verstorbenen Patienten (n = 6).

Komplikation	Verstorbener Patient betroffen
Thrombose	1
Pulmonal	3
Nephrologisch	1
Kardial	3
Schlaganfall	1
Sonstige neurologische Komplikationen	1

4.4.4 Multivariate Risikofaktoranalyse

4.4.4.1 Lineare Regression

Abb. 19 zeigt die Zahl der Komplikationen als Regressionsgerade in Abhängigkeit der Vorerkrankungsanzahl, wobei die einzelnen Erkrankungen als Werte in der Kurve abgebildet sind.

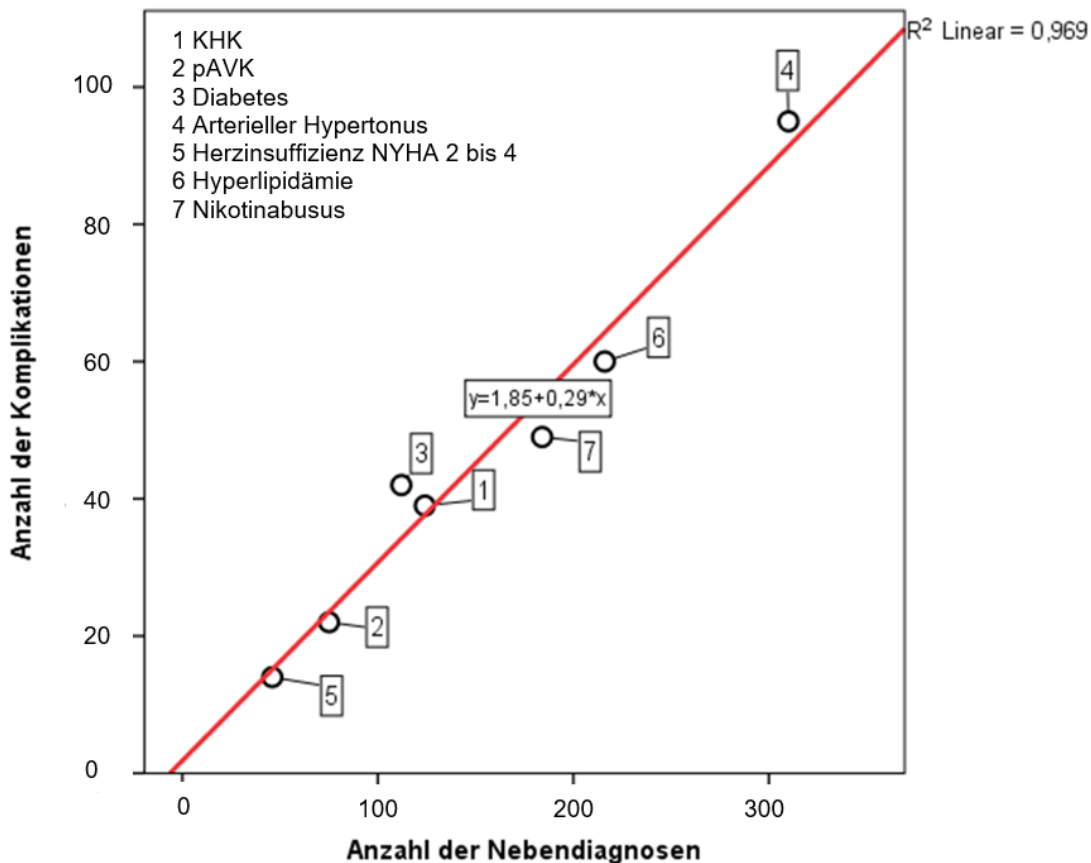


Abb. 19: Anzahl der Komplikationen aufgetragen gegen die Häufigkeit der Nebendiagnosen. Die Punkte oberhalb der Geraden (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie) haben ein höheres, die unterhalb der Geraden liegenden Erkrankungen ein geringeres Komplikationsrisiko.

Die Abweichung der Einzelwerte von der Regressionsgeraden war geringfügig. Die Steigung der Geraden zeigt, dass das Auftreten von Komplikationen mit der Zahl der Vorerkrankungen anstieg. Somit hatte die Häufigkeit der Vorerkrankungen - wie die lineare Regression zeigt - einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Operationskomplikationen (Fishers exakter Test: $p < 0,001$). Das bedeutet, dass jede zusätzliche Nebendiagnose die Komplikationsanzahl um den Faktor 0,226 erhöhte, welcher der Steigung der Geraden entspricht. Die Korrelation zwischen Anzahl der Komplikationen

und Anzahl der Nebendiagnosen war signifikant mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,984 im Pearsons-Korrelationstest ($p < 0,001$).

Die Schwere der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation bei den Patienten hing auch von der Anzahl der Nebendiagnosen ab. In Tab. 31 ist die Anzahl der Nebendiagnosen pro Patient zusammen mit dem Schweregrad der Komplikation (nach Clavien-Dindo) dargestellt. Das Risiko einer Komplikation bestand insbesondere bei Patienten mit mehr als vier Nebendiagnosen. Thrombosen, Hirnnervenverletzungen und Nachblutungen traten auch bei weniger als vier Nebendiagnosen auf, waren aber in der Regel von geringerer klinischer Auswirkung. Renale Komplikationen und Wundinfektionen traten ebenfalls bei weniger als vier Nebendiagnosen auf, hatten aber einen schwereren Verlauf (Clavien-Dindo III).

Tab. 31: Aufgetretene Komplikationen mit Schweregrad nach Clavien-Dindo-Klassifikation in Abhängigkeit von der Anzahl der Nebendiagnosen.

Komplikation	Schweregrad nach Clavien-Dindo		Anzahl der Nebendiagnosen
	< III	III	
Wundinfektion	2	6	4,4
Nachblutung	5	4	3,9
Thrombose	0	2	3,0
Kardial	4	7	4,8
Pulmonal	3	11	4,6
Nephrologisch	2	2	4,3
Schlaganfall	3	5	5,0
Hirnnervenverletzung	28	5	3,9
Sonstige Neurologische	13	4	4,2
Tod	0	6	5,33

4.4.4.2 Odds-Ratio

Mithilfe der Odds-Ratios (Chancenverhältnisse) konnten protektive Faktoren sowie Risikofaktoren für die Komplikation Tod oder Schlaganfall quantifiziert werden.

Das Chancenverhältnis der einzelnen Risikofaktoren für Schlaganfall oder Tod sind in Tab. 32 sowie in Abb. 20 dargestellt.

Tab. 32 a): Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod abhängig von bestehender oder abwesender Symptomatik, Stenosestadium und - grad, Risikofaktoren, Medikamenten, Operation; (exp(B)): Odds-Verhältnis, welches mit einer binär logistischen Regression berechnet wurde. Signifikante p-Werte wurden fett markiert.

Gruppen	Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod	Signifikanz Chi-Quadrat-Test (einseitig)	Methode
Mann/Frau	1,143	0,544	2 x 2
Alter (reelle Werte, ungruppiert)	0,998 (exp(B))	0,940	Binär Logistisch
ASA-Stadium (1 - 5)	5,257 (exp(B))	< 0,001	Binär Logistisch
NIHSS (1er Stufen: 1 - 31)	1,113 (exp(B))	0,082	Binär Logistisch
symptomatisch/ asymptomatisch	2,902	0,254	2 x 2
Stenosestadium I-IV	2,693 (exp(B))	0,019	Binär Logistisch
Stenosegrad NASCET (50 % -100 % in 12 5 % -Stufen)	1,074 (exp(B))	0,060	Binär Logistisch
ASS bei Operation (ja/nein)	0,466	0,218	2 x 2
ASS Dosis bei Operation	0,995 (exp(B))	0,335	Binär Logistisch

Tab. 32 b): Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod abhängig von bestehender oder abwesender Vorerkrankung; (exp(B)): Odds-Verhältnis, welches mit einer binär logistischen Regression berechnet wurde. Signifikante p-Werte wurden fett markiert.

Gruppen	Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod	Signifikanz Chi-Quadrat-Test (einseitig)	Methode
Arterielle Hypertonie (ja/nein)	0,889	0,514	2 x 2
Diabetes mellitus (ja/nein)	3,056	0,045	2 x 2
Vorhofflimmern (ja/nein)	2,291	0,195	2 x 2
Hyperlipidämie (ja/nein)	0,943	0,568	2 x 2
KHK (ja/nein)	2,623	0,076	2 x 2
pAVK (ja/nein)	0,765	0,534	2 x 2
Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) (ja/nein)	2,350	0,186	2 x 2
Nikotinabusus (ja/nein)	0,698	0,369	2 x 2
Anzahl der Nebendiagnosen	1,246 (expB))	0,132	Binär Logistisch

Der Einfluss von unterschiedlichen, für den Operationserfolg relevanten Parametern auf das Komplikationsrisiko kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Die Chance für die Komplikation perioperativer Schlaganfall oder Tod stieg signifikant mit dem ASA-Stadium und dem Stenosestadium sowie bei Vorliegen eines Diabetes mellitus an. Pro Erhöhung des Stenosestadiums um einen Punkt stieg das Risiko für die Komplikation Schlaganfall oder Tod um den Faktor 2,693 ($p = 0,019$). Für die Erhöhung des ASA-Stadiums pro Punkt stieg das Risiko für Schlaganfall oder Tod um den Faktor 5,257 ($p < 0,001$). Der Diabetes mellitus erhöhte die Chance für die Komplikation Schlaganfall oder Tod um den Faktor 3,056 ($p = 0,045$).

Bei den statistisch signifikanten Risikofaktoren ASA-Stadium und Stenosestadium sowie Diabetes mellitus schloss das 95 % -Intervall für das logistische Odds-Verhältnis den

Wert 1 nicht ein, weshalb der signifikante Einfluss zusätzlich bestätigt wurde (95 % -KI des Odds-Verhältnisses: ASA-Stadium 2,172 – 12,723; Stenosestadium 1,176 – 6,168; Diabetes mellitus 1,004 – 9,303).

Statistisch auffällig ($p < 0,2$) waren die Chancenerhöhungen für die Komplikationen Schlaganfall oder Tod für steigenden Stenosegrad nach NASCET, steigende Punktzahl auf der NIHSS-Skala sowie bei Vorliegen einer KHK, einer Herzinsuffizienz oder eines Vorhofflimmerns. Mit steigendem Stenosegrad nach NASCET um 5 % erhöhte sich das relative Risiko beispielsweise um 7,4 %.

Protektiv erschienen das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, einer pAVK und insbesondere die ASS-Gabe zum Operationszeitpunkt. ASS reduzierte das Risiko Schlaganfall oder Tod im Vergleich zu einer Operation ohne ASS-Gabe um 46,6 %. Diese Wirkung zeigte sich dosisunabhängig. 68 % der Patienten erhielten 100 mg, 12 % 200 mg und 12,5 % nahmen kein ASS ein. Die übrigen 8 % der Patienten erhielten eine andere oder nicht dokumentierte ASS-Dosis.

Frauen hatten insgesamt ein niedrigeres Risiko für eine Komplikation als Männer, das Alter hatte jedoch keinen Einfluss auf das Komplikationsrisiko. Auch hatten Patienten mit Nikotinabusus und Hyperlipidämie ein geringeres Risiko für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod. Symptomatische Patienten hatten ein 2,9 -fach erhöhtes Risiko für die Komplikation Schlaganfall oder Tod. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht relevant.

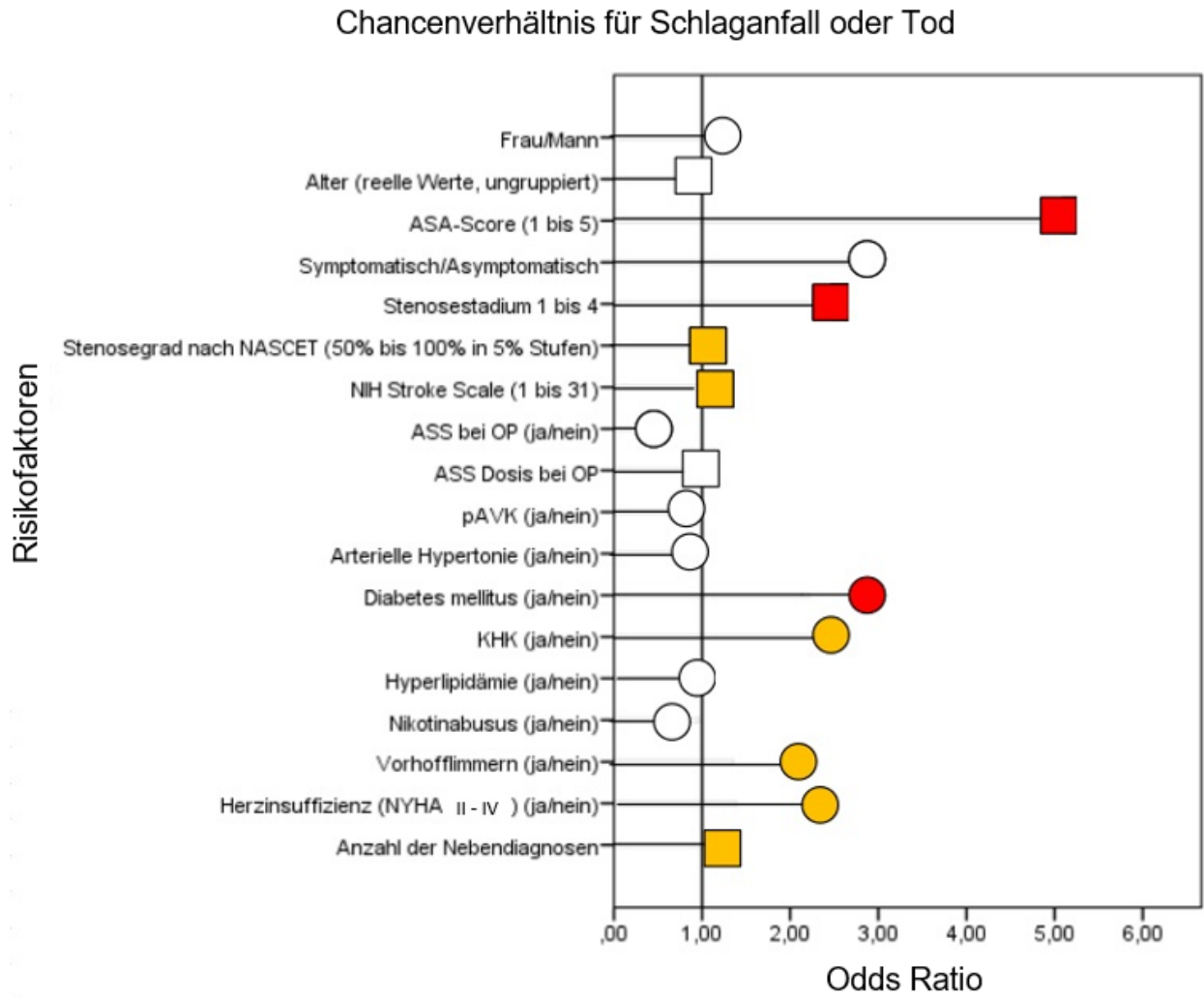


Abb. 20: Odds-Ratio für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod; Quadrate für Binär-Logistische Auswertung, Kreise für 2 x 2 Tabellen, rote Füllung für Signifikanz ($p < 0,05$), gelbe Füllung für Auffälligkeit ($p < 0,2$).

5. Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten, welche eine CEA erhielten, erhöhte sich von 1980 bis heute von 60 auf 70 Jahre (3). Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Arbeit betrug $67,83 \pm 9,9$ Jahre. Auch hier zeigte sich eine signifikante Zunahme des Durchschnittsalters über die drei Zeiträume (1999 – 2003: $65 \pm 9,7$, 2004 – 2008: 67 ± 10 Jahre, 2009 – 2013: $70,3 \pm 9,3$ Jahre). Bereits einleitend wurde der Zusammenhang zwischen steigendem Alter und dem Auftreten einer Carotisstenose beschrieben, wie ihn zum Beispiel die erwähnte Framingham-Studie zeigte (14). Eine Auswertung demographischer Daten und Risikofaktoren von fast drei Millionen amerikanischen Patienten, welche mittels FKDS untersucht wurden, ergab eine Häufigkeit von 2,4 % für eine Carotisstenose > 50 %, wobei auch hier das Alter als wichtiger Risikofaktor beschrieben wurde (107).

5.1.2 Geschlechterverteilung

Männer sind häufiger von der extrakraniellen Carotisstenose betroffen: De Weerd et al. beschrieb beim männlichen Geschlecht in allen Altersgruppen eine signifikant höhere Prävalenz moderater Stenosen (< 70 Jahren: Männer 4,8 %; Frauen 2,2 %), dabei stieg die Anzahl an moderaten Stenosen auch signifikant mit zunehmendem Alter (17). Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv gab es mehr männliche (66,4 %) als weibliche (33,6 %) Patienten. Die Altersverteilung bei Männern und Frauen verläuft dabei annähernd gleich (Mittleres Alter: Männer 67,3 Jahre, Frauen 68,9 Jahre). Eine ähnliche Geschlechterverteilung ergab sich auch in der NASCET-Studie von 1991, in der ECST-Studie sowie in der *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group* (ACAS) und in der *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) - Studie. Zwischen 66 – 72 % der Patienten waren hier männlich und 28 – 34 % weiblich (1,55,108,109).

5.1.3 Komorbidität und Risikofaktoren

Zusammenfassend lässt sich neben nicht beeinflussbaren Risikofaktoren wie der Zunahme der Carotisstenose im Alter und der Abhängigkeit vom Geschlecht, feststellen,

dass die Carotisstenose vor allem bei Vorliegen der folgenden Risikofaktoren auftritt: die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, die Hyperlipidämie, der Nikotinabusus und andere Manifestationen von Atherosklerose im Sinne einer KHK oder einer pAVK (19). Beim Vergleich der Vorerkrankungen und Risikofaktoren des hier untersuchten Kollektivs mit internationalen relevanten Studien ergab sich eine ähnliche Verteilung der Häufigkeiten (Tab. 33).

Tab. 33: Verteilung von Vorerkrankungen und Risikofaktoren in dieser Arbeit verglichen mit internationalen Studien für symptomatische (NASCET, ECST) und asymptomatische (ACST, ACAS) Carotisstenosen;

*Angina pectoris, † Myokardinfarkt, ° aktuell bestehender Nikotinabusus.

Studie		Häufigkeit Vorerkrankung / Risikofaktor in %					
		Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	Hyperlipidämie	Nikotinabusus	KHK	pAVK
Symptomatisch	NASCET (1)	54,7	21,6	34,4	42,4	26,9* 19,8 †	15
	ECST (109)	38,7 11,7	8,5	46,3	16,8*	12 †	17
	Micheel	79,3	28,9	56,9	45,9	31,1	16,7
Asymptomatisch	ACST (55)	65	20	X	X	X	X
	ACAS (108)	64	23	X	26°	69	X
	Micheel	77,3	26,7	46,7	50,7	33,3	29,3

In der ECST- sowie in der NASCET-Studie zeigte sich im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ein deutlich geringerer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus, bei ähnlicher Häufigkeit von Nikotinabusus und pAVK. In der Aufschlüsselung der Vorerkrankungen und Risikofaktoren ergab sich in dieser Arbeit zunächst keine signifikant erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie, der Hyperlipidämie und des Nikotinabusus bei Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen im Vergleich zu Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen.

Unterschiede in den Häufigkeiten bedingen sich meist durch unterschiedliche Einschlusskriterien: Die diagnostizierte KHK wurde in dieser Arbeit definiert als bestehende Beschwerden im Sinne einer Angina pectoris sowie einem bereits stattgefundenen Myokardinfarkt.

Bei den Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose waren die Vorerkrankungen in dieser Arbeit ähnlich verteilt wie in der ACAS- und ACST-Studie (55,108). In der ACAS-Studie fiel jedoch ein deutlich geringerer Nikotinkonsum der Probanden auf. Dies ist aber eher dadurch bedingt, dass in der ACAS-Studie nur Patienten mit zum Operationszeitpunkt bestehendem Nikotinabusus erfasst wurden. Auffällig war ebenfalls in der ACAS-Studie eine deutlich höhere Patientenzahl mit KHK: Eingeschlossen wurden hier jedoch alle Patienten mit auffälligen EKG-Veränderungen (108).

Dass sich in dieser Arbeit die Häufigkeiten für arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Nikotinabusus bei symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose nicht signifikant unterschied, könnte implizieren, dass die genannten Risikofaktoren zwar zur Genese der Carotisstenose beitragen könnten, jedoch nicht die klinische Manifestation im Sinne einer bestehenden oder abwesenden Symptomatik bedingen. Kontrovers dazu wurde in der Literatur ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und symptomatischer Carotisstenose im Sinne eines Schlaganfalles dargestellt: Patienten mit Normotension (< 120/80 mmHg) waren hier nur halb so oft von Schlaganfällen in der Lebenszeit betroffen als 140/90 mmHg). Eine Limitation in dieser Arbeit war die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Schwere eines arteriellen Hypertonus bei kurzem Beobachtungszeitraum (110).

Auch eine Beeinflussung der Symptomatik durch Diabetes mellitus und Hyperlipidämie wurde in der Literatur behandelt: Inzitari et al. fand in einer Auswertung der Daten der NASCET-Studie eine erhöhte Inzidenz von lakunären Infarkten bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (111).

Bei Patienten mit Nikotinabusus wurde ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Carotisstenose bezüglich des Endpunktes Schlaganfall beschrieben. Dies zeigte eine Metaanalyse von Mons et al. aus dem Jahr 2015. In dieser Arbeit bestand die Limitation in Bezug auf die Angabe des Nikotinabusus: die Angabe erfolgte lediglich als bestehender oder nicht bestehender Nikotinkonsum. Es gab keine Angaben zur Schwere des Nikotinabusus sowie von früherem Nikotinkonsum bei aktuellen Nichtrauchern (112).

5.2 Klinik

5.2.1 Stenosestadium und Stenosegrad

Die Einteilung der Stenosestadien erfolgte nach der Einteilung von Vollmar für cerebrovaskuläre Insuffizienz (4), welche 2001 durch Eckstein et al. modifiziert wurde (37). Das mittlere Stenosestadium betrug 2,8. Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose machten nur einen geringen Anteil der operierten Patienten aus (75 Patienten, 19,1 % des Gesamtkollektivs). 318 Patienten waren symptomatisch und machten 80,9 % des Gesamtkollektivs aus. Die Verteilung von symptomatischen und asymptomatischen Patienten fällt ähnlich aus wie in einer großen Metaanalyse von Biller et al. aus dem Jahr 1998, in der insgesamt 220 Studien ausgewertet wurden: Insgesamt waren hier 26,7 % der 49767 operierten Patienten asymptomatisch, somit wurden 73,3 % mit symptomatischer Carotisstenose operiert (113).

5.2.1.1 *Asymptomatische Carotisstenose*

Wie einleitend bereits beschrieben, profitieren Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose 60 % von einer CEA, vorausgesetzt es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (klinisch oder bildmorphologisch) und die Komplikationsrate für Schlaganfall oder Tod im stationären Aufenthalt beträgt < 2 % (3). Asymptomatische Patienten waren in dieser Arbeit in 72 Fällen von einer 60 % betroffen, sodass die Indikationsstellung zur CEA leitliniengerecht erfolgte. In drei Fällen waren Patienten von einer Carotisstenose < 60 % betroffen, die Operationsindikation dieser Patienten konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht eruiert werden. In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich eine Komplikationsrate für Schlaganfall oder Tod von 1,3 % bei asymptomatischen Patienten. Somit wurde die in der deutschen Leitlinie geforderte Komplikationsrate von < 2 % im stationären Aufenthalt eingehalten (3).

5.2.1.2 *Symptomatische Carotisstenose*

Bei der Untersuchung des Kollektivs fiel mit fortschreitender Zeitachse eine signifikante Zunahme der Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und Abnahme der Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose auf. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass über die Hälfte (60,1 %) der symptomatischen Patienten eine Parese erlitt. 32,1 % der

Patienten litten an einer Dysarthrie und 32,1 % an einer Amaurosis fugax. In einer randomisierten Studie von Bonati et al. waren im operativen Arm der Studie 17 % von einer Amaurosis fugax betroffen. Die Aufschlüsselung der Symptome in Dysarthrie und Parese erfolgte in der zitierten Arbeit nicht (114). Der Vergleich der Symptommhäufigkeiten der vorliegenden Arbeit mit der Literatur war nur eingeschränkt möglich. Meist erfolgte in der Literatur nur die Einteilung in Stenosestadien beziehungsweise in die Kategorien TIA oder Schlaganfall.

In der vorliegenden Arbeit wurden symptomatische Patienten in die Stenosestadien von II – IV eingeteilt. 28 % der Patienten befanden sich im Stadium II. Unter den symptomatischen Patienten hatte der Großteil der Patienten (208 Patienten, 52,9 % des Gesamtkollektivs) bereits einen Schlaganfall erlitten und befand sich im Stadium III oder Stadium IV. Auch in der Arbeit von Bonati et al. waren bereits 44 % der Patienten von einem Schlaganfall betroffen (114). Wie auch in anderen Studien erfolgte die Einteilung in das Stadium III selten (4,1 %), da diese Gruppe eine Indikation zur Notfalloperation darstellt und daher nicht elektiv zur Operation geplant wird. Die geringe Zahl an Patienten im Stadium III könnte außerdem auf die klinisch schwierige Abgrenzung zum Stadium IV zurückzuführen sein. Auch in weiteren Arbeiten, bei welchen die Einteilung in die Stenosestadien erfolgte, zeigte sich dieses Stadium unterrepräsentiert: Eckstein et. al teilte 2001 in der Arbeit zur Aktualisierung der Stadieneinteilung bei extrakraniellen Carotisstenosen nur 4,5 % des Patientenkollektivs in das Stenosestadium III ein (37).

5.2.2 Symptomatik in Abhängigkeit des Stenosegrades

In dieser Arbeit zeigte sich, dass auch symptomatische Patienten mit Stenosestadium IV oftmals nur einen verhältnismäßig geringen Stenosegrad aufwiesen. Für das Beispiel Schlaganfall ist dies hier exemplarisch dargestellt: Es erlitten 34 von 59 Patienten mit 70 % einen Schlaganfall (Stenosestadium III und IV). Allerdings zeigte sich in dieser Arbeit auch, dass Patienten mit einer Stenose > 80 % meist von einer symptomatischen Carotisstenose betroffen waren. Ein Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass sich bei mehr als 4/5 aller hochgradigen Carotisstenosen – unabhängig, ob symptomatisch oder asymptomatisch – Oberflächenunregelmäßigkeiten, Ulzerationen oder Thrombosen finden (115). In der Literatur wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Plaquemorphologie und der klinischen Manifestation der Carotisstenose beschrieben: Die Plaquemorphologie – insbesondere hämorrhagische und ulcerierte

Plaquesbeschaffenheit – spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung einer cerebralen Ischämie (116). Auch Rothwell et al. beschrieb im Jahr 2000, dass die Oberflächenirregularitäten des Plaques in der Angiographie mit einer Risikozunahme eines Schlaganfalles im betroffenen Stromgebiet einhergeht (117). In der Sonographie waren vor allem echoarme Stenosen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert (48). Es gab bisher wenige Studien, die die Ausprägung des Stenosegrades in Zusammenhang mit der Symptomatik der Carotisstenose untersucht haben. Dennoch zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen Stenosegrad und der Risikoreduktion eines ipsilateralen Schlaganfalles durch eine CEA: operierte Patienten mit einer 70 % Stenose hatten eine absolute Risikoreduktion eines ipsilateralen Schlaganfalles $> 15\%$ ($p < 0,001$), wohingegen Patienten mit Stenosen zwischen 50 und 69 % nur mit einer absoluten Risikoreduktion von 6,5% profitierten ($p = 0,045$) (36).

5.2.3 Standardisierte Scoringsysteme, Skalen und Assessmenttests

5.2.3.1 ASA-Klassifikation

In dem hier untersuchten Kollektiv nahm der Anteil an Patienten mit ASA-Klassifikation III und IV über die drei Operationszeiträume signifikant zu (ASA-Stadium III: 48,4 % von 1999 – 2003; 40,3 % von 2004 – 2008; 63,4 % von 2009 – 2013; ASA-Stadium IV: 4,1 % von 1999 – 2003; 7,0 % von 2004 – 2008, 7,7 % von 2009 – 2013), während die Patientenanzahl mit wenigen Begleiterkrankungen, also Stadium I und II, abnahm. Auffällig war, dass mit Fortschreiten der Zeit und Zunahme der Patienten mit ASA-Stadium III und IV, eine gleichbleibende postoperative Gesamtmortalität beobachtet wurde.

Wolters et al. beschrieb 1996 den Einfluss des ASA-Stadiums auf die postoperative Ergebnis. Hierbei wurden nicht nur Patienten mit CEA, sondern prospektiv 6301 Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie betrachtet. Patienten im ASA-Stadium IV hatten ein 4,26-fach höheres Risiko für eine postoperative Komplikation als Patienten im Stadium I (118). Auch in dieser Arbeit wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für den Komplikationsendpunkt Schlaganfall oder Tod mit steigendem ASA-Stadium festgestellt (Odds-Ratio 5,257; 95 %-KI 2,172 – 12,723, $p < 0,001$). Näheres hierzu wird im Kapitel 5.4.2.1 beschrieben.

Während Wolters et al. außerdem eine Korrelation zwischen ASA-Stadium und Operationsdauer ($p < 0,05$) feststellt (118), wurde in dieser Arbeit mit Zunahme von

Stadium III und IV eine Abnahme der Operationsdauer über die drei Zeiträume verzeichnet. Die Veränderung der Operationsdauer in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit wird in Kapitel 5.3.2 diskutiert.

5.2.3.2 *Modified-Rankin-Scale*

Wie bereits einleitend erläutert, beschreibt die mRS die Eigenständigkeit von Patienten, die nicht an besondere Aktivitäten geknüpft ist. Dabei beschreibt 0 vollständige Autonomie, während Patienten mit einer mRS von 5 in ihrer Eigenständigkeit sehr stark eingeschränkt sind (5). Rantner et al. beschrieb in einem Review mit 226 symptomatischen Patienten einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle und der initial erhobenen mRS. Hierzu wurde zusätzlich die Einteilung nach ASA-Klassifikation genutzt. Das höchste Risiko hatten Patienten, welche Skalenwerte auf der mRS > 2 und nach ASA-Klassifikation $> II$ erreichten (Odds Ratio: 4,4, $p = 0,01$) (119). In dieser Arbeit ließ sich über die drei Zeiträume eine Zunahme an leichten und mittleren Beeinträchtigungen (mRS 1 – 3) feststellen. Obwohl die Verteilungsunterschiede der Patienten mit einer mRS von 4 nicht signifikant waren, unterschied sich die Häufigkeit von perioperativen Schlaganfällen und Todesfällen im zweiten Zeitraum (2004 – 2008) signifikant von den Verläufen in den anderen Zeiträumen. In zweiten Zeitraum waren 31,2 % aller klassifizierten Patienten in die mRS-Gruppe 4 eingeteilt, während im dritten Zeitraum (2009 – 2013) nur 14,1 % in diese Gruppe fielen. Im ersten Zeitraum (1999 – 2003) war eine genauere Beurteilung nur eingeschränkt möglich, da hier lediglich bei 35 von 122 Patienten die Einteilung nach der mRS vorgenommen wurde. Insgesamt fehlte die Klassifizierung nach mRS bei 94 Patienten. Dies limitierte die Bewertung der Korrelation zwischen mRS-Werten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen.

5.2.3.3 *National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale*

Der NIHSS-Wert betrug im Mittel $6,1 \pm 3,6$ und veränderte sich über die drei Zeiträume nicht signifikant. Insgesamt entsprach der mittlere NIHSS-Wert einer geringfügigen klinischen Einschränkung. Ein ähnlicher mittlerer NIHSS-Wert ($7,05 \pm 3,41$) wurde in einer Studie von Cappocia et al. aus dem Jahr 2011 beschrieben, in welcher allerdings nur symptomatische Patienten mit extrakranieller Carotisstenose mit milder bis moderater (120).

Eine Limitation der Aussagekraft der NIHSS-Auswertung in Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen in der vorliegenden Arbeit war die fehlende Einteilung von 51 Patienten mit Stenosestadium III und IV. Außerdem erfolgte auch hier die Einteilung retrospektiv, sodass nur eingeschränkte Aussagen aufgrund von in einigen Fällen nur unzureichend dokumentierten klinischen Angaben möglich waren.

5.3 Operationsmethodik

5.3.1 Eversionsendarteriektomie (EEA) und Thrombendarteriektomie (TEA)

Die operative Versorgung im Patientenkollektiv erfolgte mittels TEA mit oder ohne Patchanlage oder mittels EEA. Der Vorteil einer EEA liegt in einer kürzeren Operationsdauer und somit einer kürzeren Klemmzeit (121), in einer größeren visuellen Kontrolle des Operationsgebietes und der Möglichkeit einer Endarteriektomie der Arteria carotis externa und des Bulbus carotis. In der Arbeit wurden von 393 Patienten 351 mit dem EEA- und 42 Patienten mit dem TEA-Verfahren operiert. Bei zahlreichen Patienten erfolgte die TEA von mehreren Abschnitten der Arteria carotis. Bei insgesamt 23 Patienten wurde ein Patch angelegt, bei 18 Patienten ein Shunt. Eine genaue Aufschlüsselung der verschiedenen Operationsverfahren erfolgte in den großen Studien zur Carotisstenose (NASCET, ECST, ACST, ACAS) nicht, daher ist ein Vergleich nicht möglich (1,55,108,109).

5.3.2 Operationsdauer und Klemmzeit

In der Literatur wurde die durchschnittliche Dauer einer EEA mit 90 Minuten und die der TEA mit 114 Minuten angegeben (61). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine deutliche Abnahme der Operationszeit über den untersuchten Gesamtzeitraum. Insgesamt nahm die Schnitt-Nahtzeit über die Zeiträume von durchschnittlich 106 Minuten (1999 – 2003) über 84 Minuten (2004 – 2008) auf 63 Minuten (2009 – 2013) ab. Dies hing wesentlich mit der vermehrten Anwendung des kürzeren EEA-Verfahrens im Verlauf der Zeit zusammen. Daher reduzierte sich auch die Klemmzeit. Außerdem wirkte sich bei einer geringen Anzahl von deshalb häufig eingesetzten Operateuren eine Verbesserung der Abläufe und der Operationstechnik günstig auf die Operationszeit aus. Aber auch andere Faktoren könnten hier eine Rolle gespielt haben, wie zum Beispiel die Modernisierung von Geräten sowie die Verbesserung der Operationsvorbereitung. Auch patientenbezogene Faktoren haben Einfluss auf die Operationsdauer: Neben dem

Geschlecht (längere Operationsdauer bei Männern) wirken ein Alter < 65 Jahren sowie die Vorgeschichte eines Myokardinfarktes verlängernd (122). In dieser Arbeit konnte jedoch insgesamt eine Zunahme männlicher Patienten verzeichnet werden und somit dieser spezifische Zusammenhang nicht festgestellt werden. Allerdings nahm das durchschnittliche Patientenalter über die Jahre zu, welches ein unterstützender Befund für die festgestellte Verkürzung der Operationszeit sein könnte.

5.3.3 SSEP-Monitoring und Shuntanlage

Die Beurteilung der cerebralen Blutversorgung über die kontralaterale Seite kann mittels SSEP-Monitorings durchgeführt werden. In der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose wird das Neuromonitoring intraoperativ zum Beispiel mittels SSEP empfohlen, weil sich so eine mögliche cerebrovaskuläre Insuffizienz während der Klemmphase detektieren lässt. In diesem Fall wäre eine Shuntanlage zu empfehlen (3). Bereits 1986 wurde in einer Serie von 141 Endarteriektomien an der Carotis gezeigt, dass eine Klemmzeit von 15 Minuten in der Regel ohne Neuromonitoring toleriert werden kann (123). In der vorliegenden Arbeit wurde die Mehrzahl der Patienten mittels SSEP während der Operation überwacht. Die Klemmzeit überschritt im Mittel auch - trotz Abnahme der Klemmzeit über die drei Zeiträume - die 15-Minuten-Grenze.

In der Literatur wird ein Abfall der SSEP unter 50 % des Ausgangswertes als kritische Grenze beschrieben (72). In der vorliegenden Arbeit wurde bei insgesamt 18 Patienten (4,6 %) ein Shunt eingelegt. Bei diesen Patienten wurde bei sechs Patienten kein SSEP-Abfall dokumentiert, ein Patient wurde nicht mit SSEP überwacht und bei den weiteren elf Patienten wurde ein SSEP-Abfall zwischen 50 und 100 % verzeichnet. Im Laufe der Zeit kam es in der vorliegenden Arbeit zu einer signifikanten Zunahme an Patienten mit SSEP-Neuromonitoring. Im Mittel wurden in dieser Arbeit 89,6 % der Patienten mithilfe von SSEP überwacht. Im letzten Zeitraum 2009 – 2013 waren es dann 97,9 % der Patienten. Bei Patienten mit Shuntanlage traten in der Arbeit keine Schlaganfälle und keine Todesfälle auf.

5.4 Postoperative Komplikationen

5.4.1 Univariate Risikofaktoranalyse

Bei 393 operierten Patienten in dieser Arbeit ereigneten sich bei 92 Patienten (23,4 % des Gesamtkollektives) 123 Komplikationen (mit Todesfällen). Als operationsspezifische Komplikationen wurden Schlaganfälle, Hirnnervenverletzungen und Todesfälle gesondert untersucht. Außerdem wurden bei dem Kollektiv auch sonstige neurologische Komplikationen erfasst, diese wurden jedoch nicht als operationsspezifisch gewertet. Insgesamt waren 45 Patienten (11,5 %) von operationsspezifischen Komplikationen betroffen. Sechs Patienten (1,5 %) verstarben und acht Patienten (2 %) erlitten einen Schlaganfall. Dies bedeutet, dass 3,6 % des Patientenkollektivs von Schlaganfall oder Tod betroffen waren, allerdings waren insgesamt nur 13 Patienten von diesen 14 Komplikationen betroffen, da ein Patient einen Schlaganfall erlitt und verstarb (0,3 %). Dieser Patient war von einer symptomatischen Carotisstenose Von der Hirnnervenverletzung waren 33 Patienten (8,4 %) betroffen.

5.4.1.1 Schweregrad der Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Zur standardisierten Beschreibung und Klassifizierung postoperativer Komplikationen wird heute häufig die Einteilung nach Clavien-Dindo verwendet. In dieser Arbeit erlitten 14 % Minorkomplikationen (Clavien-Dindo < III) und 9,4 % der Patienten Majorkomplikationen (Clavien-Dindo III). Die Häufigkeiten von schweren und leichten Komplikationen waren nicht statistisch signifikant vom Operationszeitraum abhängig. Dass die Clavien-Dindo-Klassifikation mit der Prognose nach CEA korreliert, wurde kürzlich in einer Studie von Inaraja-Pérez et al. gezeigt. Dabei wurde das Komplikationsprofil von 248 Patienten mit asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen mit Stenosegrad > 70 % über einen Zeitraum von 36 Monaten ausgewertet (79).

5.4.1.2 Komplikationen in Abhängigkeit des Alters

In dieser Arbeit zeigte sich bei den von Komplikationen betroffenen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen. Dies betraf die allgemeinen postoperativen Komplikationen ($p = 0,782$) sowie auch die operationsspezifischen Komplikationen ($p = 0,562$).

Bereits in der Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose aus dem Jahr 2012 ist eine ansteigende Häufigkeit der perioperativen Letalität bei nicht erhöhter perioperativer Schlaganfallhäufigkeit mit zunehmendem Alter beschrieben (23). Dabei bezieht sich die Leitlinie auf ein von Bond et al. publiziertes systematisches Review, welches den Anstieg der Letalität mit zunehmendem Alter feststellte, jedoch keine steigende perioperative

-Ratio 1,36; 95 %-KI 1,07 – 1,68,

-Ratio 1,80; 95 %-KI 1,26 – 2,45) (124). Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Schlaganfallhäufigkeit nicht mit zunehmendem Alter systematisch ansteigt: Sie sank zunächst von 3,5 % bei Patienten < 60 Jahren auf 0,7 % bei den Patienten zwischen 60 und 69 Jahren und stieg dann wieder auf 2,5 % bei den

an. Die Letalität stieg zunächst von 1,2 % bei Patienten < 60 Jahren auf 2,7 % bei Patienten im Alter von 60 – 69 Jahren, sank jedoch dann bei

Im Folgenden wurde das Risikoprofil in den verschiedenen Altersgruppen dieser Arbeit mit internationalen Studien zur operativen Therapie bei Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenose verglichen. Die Häufigkeit der Komplikationen Schlaganfall und Tod in Abhängigkeit vom Alter wurde in Kapitel 4.4.3.1 in Tab. 20 dargestellt. Zum Vergleich der Komplikationshäufigkeit von Schlaganfall oder Tod im Vergleich mit internationalen Studien in Tab. 34 wurde eine modifizierte Altersverteilung gewählt. Wenn die Komplikationsverteilung für Schlaganfall oder Tod bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose betrachtet wird (oberer Teil der Tabelle), dann steigt das Risiko für das Auftreten der Komplikation Schlaganfall oder Tod mit zunehmenden Alter in den zitierten Studien generell an. In der ACAS-Studie erfolgte die Auswertung in

er

Tod betroffen (108). In der ACST-Studie zeigte sich eine effiziente Reduktion der carotisassozierten Schlaganfälle bei Patienten bis 75 Jahren. Patienten < 65 Jahren erlitten hier in 1,3 % einen perioperativen Schlaganfall, Patienten zwischen 65 und 74 Jahren in 1

(55).

In der vorliegenden Arbeit erlitt hingegen kein Patient < 75 Jahren mit asymptomatischer

gab es jedoch

einen solchen Fall (8,3 %). Dieser Patient erlitt einen Schlaganfall. Der hohe Prozentwert (8,3 %) hing mit der geringen Kollektivgröße mit einer Gesamtzahl von nur zwölf

Tab 34: Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom vorliegenden Alter in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien; † NASCET: Schlaganfall und Tod; *ACST: nur Schlaganfall.

Klinik	Studie	Alter (in Jahren)	Komplikation Schlaganfall oder Tod (%)
Asymptomatisch	ACST (55)	< 65	1,3*
		65 – 74	1,5*
			3,6*
	ACAS (108)	< 68	1,5
			3,1
	Micheel	< 65	0
		65 – 74	0
		8,3	
Symptomatisch	ECST, NASCET (58)	< 65	7,9
		65 – 74	7,1
			6,7
	NASCET (125) †	< 65	7,9†
		65 – 74	5,5†
			5,2†
	Micheel	< 65	5,4
		65 – 74	2,9
			3,5

Die Altersgruppen in der Subgruppenanalyse der ECST- und NASCET-Studie durch Rothwell et al. zur symptomatischen Carotisstenose für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod zeigten bei Patienten < 65 Jahre ein 7,9 %-iges Risiko, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren lag das Risiko bei 7,1 % und bei Patienten > 75 Jahren bei 6,7 %. Somit lag das Risiko bei > 75-jährigen Patienten bei fünf und bei < 65-jährigen Patienten bei 18 (58).

Alamowich et al. fasste die Vorzüge der CEA bei symptomatischen Patienten nach Altersgruppen wie folgt zusammen: Je älter der Patient bei der Operation war, desto mehr profitierte er von dieser, unabhängig vom Stenosegrad. Dies zeigte sich in der Subgruppenanalyse der NASCET-Studie, bei welcher das Risiko für den Endpunkt

Schlaganfall und Tod bei Patienten < 65 Jahren 7,9 %, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren 5,5 % und bei Patienten > 75 Jahren 5,2 % betrug (125).

In der vorliegenden Arbeit kam die Komplikation Schlaganfall oder Tod deutlich seltener vor. Jedoch kam es auch hier zu einer Abnahme der Komplikationen bei symptomatischen Patienten mit zunehmendem Alter: Bei Patienten < 65 Jahren waren 5,4 % mit symptomatischer Carotisstenose von der Komplikation Schlaganfall oder Tod betroffen, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren 2,9 % und bei Patienten > 75 Jahren 3,5 %. Somit nahm die Häufigkeit der Komplikation Schlaganfall oder Tod bei der Kohorte „65 – 74 Jahre“ zunächst deutlich ab, bevor sie in der ältesten Kohorte (> 75 Jahre) wieder leicht anstieg.

5.4.1.3 *Komplikationen in Abhängigkeit des Geschlechtes*

In dieser Arbeit zeigte sich beim weiblichen Geschlecht ein deutlich höherer Anteil an erfassten Komplikationen. Die Anzahl weiblicher Patienten mit Komplikationen war im Vergleich zu den männlichen Patienten nicht signifikant erhöht, allerdings traten bei Frauen signifikant häufiger Mehrfachkomplikationen auf (Tab. 22 in Kapitel 4.4.3.2). Männer waren in dieser Arbeit jedoch häufiger von der Komplikation Schlaganfall oder Tod betroffen (Männer: 3,8 %; Frauen: 3 %). Um das Ergebnis mit internationalen Studien zu vergleichen, wurden Fälle in Tab. 35 mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose getrennt betrachtet. So trat die Komplikation Schlaganfall oder Tod bei den 28 asymptomatischen Patientinnen in keinem Fall auf, während bei den symptomatischen Patientinnen die Komplikationshäufigkeit bei 3,8 % (vier von 104 Patientinnen) lag. Bei den asymptomatischen, männlichen Patienten lag die Häufigkeit der Komplikation Schlaganfall oder Tod bei 2,1 % (einmal bei 47 Patienten) und bei den symptomatischen Männern bei 4,2 % (neunmal bei 214 Patienten). Aufgrund des symptomatischen Patienten, welcher einen Schlaganfall erlitt und verstarb, sind jedoch nur 3,7 % der männlichen Patienten betroffen. Auch die Sekundäranalyse der Daten des deutschen Qualitätssicherungsregister sämtlicher Carotisoperationen (asymptomatischer und symptomatischer Patienten) zeigte bei Frauen bei Routineeingriffen kein erhöhtes Risiko für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod während des Krankenhausaufenthaltes (Männer 1,9 %; Frauen 1,8 %) (126).

Die ACAS- sowie die ACST-Studie zur asymptomatischen Carotisstenose beschrieben hingegen ein erhöhtes Komplikationsprofil bei Frauen; in beiden Studien erlitten Männer

weniger Komplikationen. In der ACST-Studie erlitten 2,2 % der Frauen und 1,8 % der Männer einen Schlaganfall (55). Auch in der ACAS-Studie zeigten operierte Frauen ein erhöhtes Komplikationsauftreten: während Frauen in 3,6 % eine perioperative Komplikation (Schlaganfall oder Tod) erlitten, waren nur 1,7 % der Männer betroffen (108). Nach Ausschluss der perioperativen Komplikationen und Risiken durch Angiographie beträgt die Risikoreduktion bei mindestens 60 %-igen Stenosen für Männer 79 % und für Frauen 56 % (108).

Tab. 35: Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit des Geschlechtes in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien; *ACST: nur Schlaganfall; † NASCET + ACE: Schlaganfall und Tod.

Klinik	Studie	Komplikation Schlaganfall oder Tod (%)	
		Männer	Frauen
Symptomatisch	NASCET + ACE (127) †	1,9†	2,9†
	Micheel	4,2	3,8
Asymptomatisch	ACAS (108)	1,7	3,6
	ACST (55) *	1,8*	2,2*
	Micheel	2,1	0

Bei symptomatischen Carotisstenosen wurde in der internationalen Literatur folgende Komplikationsverteilung beschrieben: während die ECST-Studie eine 29 % geringeres Risiko für Frauen für einen Schlaganfall oder Tod beschreibt, konnten in der NASCET-Studie kein Geschlechterunterschied bei den jeweils definierten Endpunkten verzeichnet werden (2). In einer Auswertung der geschlechterbezogenen Komplikationen der NASCET-Studie und der *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE)* – Studie durch Alamowitch et al. zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Komplikationshäufigkeit Tod bei Frauen und Männern (Frauen: 2,3 %; Männer: 0,8 %, $p = 0,002$) (127). Auch Schlaganfälle traten häufiger bei Frauen auf (Frauen: 2,1 % versus Männer: 1,5 %, $p = 0,26$), das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (127).

Bond et al. beschrieb in einem systematischen Review ein deutlich erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen bei Frauen mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose bezüglich des Endpunktes Schlaganfall sowie Schlaganfall und Tod, der Endpunktes Tod wies eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zwischen Männern und Frauen auf (124). In einer großen Analyse der Daten aus der ECST-, NASCET- sowie der ACE-Studie zeigte sich dennoch 70 %) unabhängig von der bestehenden Symptomatik von einer Operation profitieren (128). Der im Vergleich zu Männern geringere Nutzen einer CEA für Frauen könnte sich durch die unterschiedlichen Plaquemorphologie bei den beiden Geschlechtern erklären: Frauen haben häufiger stabilere Plaques (129).

5.4.1.4 *Komplikationen in Abhängigkeit der Klinik*

Bereits in vorangehenden Kapiteln wurden die Komplikationen in Hinblick auf Alter und Geschlecht bezogen auf die entsprechende Klinik ausgewertet. Wenn man die Komplikationen aufgeschlüsselt nach symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenosen betrachtete, zeigte sich, dass unter den symptomatischen Patienten alle Todesfälle (1,9 % der symptomatischen Patienten; 1,5 % des Gesamtkollektivs) und bei 3,6 % des Gesamtkollektivs die Komplikation Schlaganfall oder Tod auftraten. Bei den Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose gab es keinen Todesfall und nur ein Patient erlitt einen perioperativen Schlaganfall.

Bei dem Vergleich der hier erhobenen Komplikationen mit den internationalen Studien zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster bezüglich des Endpunktes Tod. In der kombinierten Analyse der ECST-, NASCET- und *Veterans Administration 309 (VA309)* - Studie bei symptomatischen Patienten erlitten 7,1 % den Tod oder einen Schlaganfall und 1,1 % der Patienten verstarben (59). Die Komplikation Schlaganfall oder Tod trat in der Analyse von Rothwell et al. bei symptomatischen Patienten deutlich häufiger auf als in dieser Arbeit (7,1 % versus 4,1 % bei den hier symptomatischen Patienten).

Auch bei dem Vergleich der Komplikationshäufigkeiten von Schlaganfall oder Tod asymptomatischer Patienten in dieser Arbeit mit internationalen Studien fiel ein häufigeres Auftreten von Schlaganfall oder Tod auf: Während in dieser Arbeit 1,3 % der operierten Patienten betroffen waren, lag die Häufigkeit in der ACAS-Studie bei 2,3 % und in der ACST-Studie bei 3,1 % (55,108). Die Komplikationsraten für Schlaganfall oder

Tod und Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten sind in Tab. 36 aufgezeigt.

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die Komplikation Schlaganfall oder Tod in der Literatur deutlich häufiger beschrieben wurde als in der vorliegenden Arbeit. Eine Ursache könnte sein, dass es sich in der hier vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelte. Somit wurden nicht alle Komplikationen bis zum 30. postoperativen Tag erfasst, da zahlreiche Patienten frühzeitig nach Operation zur Rehabilitation verlegt wurden. Eine weitere Ursache könnte die einkalkulierte Komplikationsrate von 1,2 % für einen Schlaganfall durch arteriographische Komplikationen sein, die zum Beispiel in der ACAS-Studie berücksichtigt wurde.

Tab. 36: Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod und Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien.

Klinik	Studie	Komplikation	
		Schlaganfall oder Tod (%)	Tod (%)
Symptomatisch	ECST, NASCET, VA309 (59)	7,1	1,1
	Micheel	4,1	1,9
Asymptomatisch	ACAS (108)	2,3	-
	ACST (55)	3,1	1
	Micheel	1,3	0

5.4.1.5 Komplikationen in Abhängigkeit des Stenosegrades

Die Häufigkeit der vorliegenden Klinik in Abhängigkeit vom Stenosegrad in dieser Arbeit wurde in Kapitel 5.2.2 beschrieben. Betrachtet man die Komplikationen in Abhängigkeit vom Stenosegrad, so zeigte sich ein höherer Anteil an Patienten mit Komplikationen bei höhergradigen Carotisstenosen (definiert ab einer Stenose > 70 %). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.4.3.4 dargestellt. Für die statistische Analyse wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt: Patienten mit einem Stenosegrad 70 % und > 70 %. Zusammenfassend zeigten sich in der Gruppe mit geringgradigeren Stenosen 20,3 % der Komplikationen, davon waren 6,8 % operationsspezifisch (Hirnnervenverletzungen). Bei den höhergradigen Stenosen

erlitten 33,2 % der Patienten Komplikationen, davon waren 12,9 % operationsspezifisch. In der feineren Aufgliederung der Stenosegrade in fünfprozentigen Schritten zeigte sich bei Patienten mit einem Stenosegrad zwischen 80 – 85 % eine nicht signifikante Häufung perioperativer Komplikationen ($p = 0,413$).

Schlüsselte man die Komplikationen Schlaganfall oder Tod nach Stenosegrad bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose auf, so zeigte sich folgendes: Die Komplikation Schlaganfall oder Tod trat in dieser Arbeit bei 2,4% der Patienten mit einem Stenosegrad zwischen 70 und 89 % auf. Patienten mit einem Stenosegrad < 70 % und 90 % waren in keinem Fall betroffen. Ein ähnliches perioperatives Risikoprofil zeigte sich in der SPACE-

Nach der CEA (+ BMT) erlitten 2,4 % der Patienten die Komplikation Schlaganfall oder Tod. Die dort betrachtete Kohorte umfasste jedoch aufgrund von unzureichendem Patienteneinschluss nur 203 Patienten (130). Gegensätzlich zu den Daten in dieser Arbeit wurde in der ACAS-Studie ein Abfall der Komplikationshäufigkeit Schlaganfall oder Tod mit zunehmender Stenose beschrieben: In der ACAS-Studie zeigte sich ein Abfall der Komplikationen Schlaganfall oder Tod bei Stenosen < 70 % von 2,9 % auf circa 1 % 70 % (108). Dieser Unterschied zwischen dem Ergebnis der ACAS-Studie und dieser Arbeit könnte in der deutlich kleineren Patientenkohorte der hier vorliegenden Arbeit begründet sein. Insgesamt wurden lediglich 75 asymptomatische Patienten operiert und nur ein Patient erlitt die Komplikation Schlaganfall oder Tod. Daher ist die Aussagekraft bezüglich der Komplikationshäufigkeit bei asymptomatischen Patienten eingeschränkt.

Bei den Patienten mit symptomatischer Carotisstenosen zeigte sich in dieser Arbeit folgendes: Patienten mit einer Carotisstenose < 70 % erlitten keinen Schlaganfall oder Tod, bei Patienten mit einer Carotisstenose zwischen 70 und 89 % trat diese Komplikation in 2,8 % und bei 90 %-igen Stenosen bei 7 % auf. Auch hier wird kontrovers zu diesem Ergebnis in der Literatur über Patienten mit symptomatischer Carotisstenose (ECST, NASCET) ein abfallendes Risiko für die Komplikation Schlaganfall oder Tod mit zunehmendem Stenosegrad beschrieben (7,1 – 10 % bei 50 – 69% Stenose, 5,4 – 6,8% 70 % Stenose, 3,8 – 7,1 % bei höchstgradigen Stenosen) (59). Die Ergebnisse sind in Tab. 37 dargestellt. Auffällig war die große Schwankungsbreite der Komplikationen bei höchstgradigen Carotisstenosen zwischen 3,8 und 7,1 % in den Studien zur symptomatischen Carotisstenose. Die große Varianz kann auch hier durch den geringen Anteil an diesen Patienten bedingt sein (78 Patienten von insgesamt 3018 Patienten in

ECST-Studie, 70 Patienten von insgesamt 2885 Patienten in NASCET-Studie) (59). Die in dieser Arbeit ermittelte Häufigkeit für Schlaganfall oder Tod von 7 % bei Patienten mit 90 %-iger Carotisstenose lag innerhalb dieser in internationalen Studien beschriebenen Bandbreite.

Tab. 37: Komplikationsraten für Schlaganfall oder Tod bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten in Abhängigkeit von dem vorliegendem Stenosegrad in dieser Arbeit sowie in internationalen Studien.

Klinik	Studie	Stenosegrad (%)	Komplikation Schlaganfall oder Tod (%)	
Symptomatisch	NASCET (59)	50 – 69	7,1	
		70	5,4	5,74
		höchstgradig	7,1	
	ECST (59)	50 – 69	10	
		70	6,8	6,12
		höchstgradig	3,8	
	Micheel	< 70	0	
		70 – 89	2,8	4,8
		90	7	
Asymptomatisch	ACAS (108)	60 – 69	2,9	
		70 – 79	1,1	
		80 – 99	1,0	
	Micheel	< 70	0	
		70 – 89	2,4	1,6
		90	0	

Zusammengefasst zeigte sich in der NASCET- und ECST-Studie für die Komplikation 70 % folgendes Ergebnis:

In der ECST-Studie waren 6,12 % der Patienten und in der NASCET-Studie 5,74 % von der Komplikation Schlaganfall oder Tod betroffen. Im Vergleich mit der Anzahl der Komplikation Schlaganfall oder Tod in dieser Arbeit zeigte sich, dass diese Komplikation in dieser Arbeit prozentual (4,8 %) seltener auftrat. Wieder muss beachtet werden, dass in diesen Studien deutlich mehr Patienten betrachtet wurden (NASCET 2885 Patienten; ECST 3018 Patienten). Daher ist die statistische Aussagekraft dieser Studien höher.

5.4.1.6 *Komplikationen in Abhängigkeit der Operationsdauer*

Aziz et al. beobachtete bei Zunahme der Operationsdauer der CEA (> 140 Minuten) eine erhöhte postoperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen (1,3 % > 140 Minuten versus 0,7 % bei < 140 Minuten, $p = 0,013$) (122). Das in dieser Arbeit betrachtete Kollektiv wurde nach der Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit) in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten mit Minuten. Bei 91 Patienten wurde die Dauer der Operation nicht erfasst, darunter auch bei vier der verstorbenen Patienten. Eine Aussage über den Einfluss der Operationsdauer auf die Anzahl der Todesfälle in dieser Arbeit ist aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen (zwei Patienten mit dokumentierter Operationsdauer) nicht möglich. Insgesamt fanden sich bei der Operationsgruppe mit Dauer acht Patienten, die von typischen operationsspezifischen Komplikationen betroffen waren, hierunter zwei Schlaganfälle und ein Todesfall. Dies entsprach einer Häufigkeit für die Komplikation Schlaganfall oder Tod von 3 %. In der zweiten Gruppe mit längerer Operationsdauer zeigten sich hingegen nur in zwei Fällen, also bei 1 % der Patientengruppe, die Komplikation Schlaganfall oder Tod.

5.4.1.7 *Komplikationen in Abhängigkeit des SSEP-Monitorings*

Anzahl und Verteilung der aufgetretenen Komplikationen bei Patienten mit und ohne durchgeführtem SSEP-Monitoring unterschieden sich statistisch nicht. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei durchgeführtem SSEP-Monitoring signifikant weniger Todesfälle auftraten (0,9 % mit Monitoring versus 7,3 % ohne Monitoring). Allerdings betrafen alle acht perioperativen Schlaganfälle Patienten mit erfolgtem SSEP-Monitoring. Wieder wird die Aussagekraft der Auswertung durch die sehr geringe Anzahl an Patienten ohne SSEP-Monitoring reduziert. Nwachuku et al. zeigte, dass die Veränderungen der SSEP-Amplitude nicht nur aktiv zur Evaluation der cerebralen Blutversorgung sondern auch als prädiktiver Marker für perioperative neurologische Defizite genutzt werden kann: Patienten mit irreversiblen intraoperativen SSEP-Veränderungen hatten eine 97 %-ige Wahrscheinlichkeit für ein perioperativen ischämischen Schlaganfall (72). In der hier vorliegenden Arbeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kritischem SSEP-Abfall und stabilen SSEP bezüglich der Komplikation Schlaganfall oder Tod: In 23 Fällen wurde ein kritischer SSEP-Abfall beschrieben. Von diesen Patienten verstarb ein Patient (4,3 % der Kohorte).

5.4.1.8 *Komplikationen in Abhängigkeit der Shuntanlage*

Von den 18 Patienten mit Shunting waren zwei Patienten (11,1 %) von einer operationsspezifischen Komplikation betroffen. Hierbei handelte es sich bei beiden Patienten um eine Hirnnervenschädigung. Kein Patient mit intraoperativem Shunting erlitt einen Schlaganfall oder verstarb. 12 % der Patienten ohne Shunting erlitten eine operationsspezifische Komplikation, darunter auch alle acht Schlaganfälle und alle sechs Todesfälle. Auch bei dieser Auswertung ist die geringe Anzahl an Patienten mit intraoperativer Shuntanlage problematisch. Daher konnte auch keine valide Aussage zur Prävention eines Todesfalles durch Shuntanlage getroffen werden. Es bleibt zu unterstreichen, dass kein Patient mit Shuntanlage einen Schlaganfall erlitt. Ein Vergleich zu internationalen Studien ist nicht möglich. Hierzu bedarf es einer deutlich höheren Patientenanzahl. In einer Cochrane-Metaanalyse erbrachte das routinemäßige Shunting bezüglich des Endpunktes Schlaganfall oder Tod im Vergleich zu keinem Shunting keinen Vorteil (131). Ein weiterer Review von Abu Rhama et al. verglich das routinemäßige Shunting mit dem selektiven Shunting mithilfe von Neuromonitoring. Hier zeigte sich ein ähnliches perioperatives Schlaganfallrisiko (1,4 %: Routinemäßiges Shunting, 1,8 %: Selektives Shunting unter Neuromonitoring mittels SSEP) (132).

5.4.1.9 *Komplikationen in Abhängigkeit von Komorbidität und Risikofaktoren*

Die häufigsten Vorerkrankungen in dieser Arbeit waren folgende in abnehmender Häufigkeit: arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, KHK, pAVK und schließlich Herzinsuffizienz. Die höchste Komplikationshäufigkeit hatten Patienten mit Diabetes mellitus, KHK, arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, pAVK, Hyperlipidämie und Nikotinabusus. In der aktuellen Leitlinie zur extrakraniellen Carotisstenose werden unter Verweis auf weitere internationale Studien bis auf Hyperlipidämie dieselben Begleiterkrankungen wie in dieser Arbeit sowie die schwere Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Behandlungsrisiko benannt, dabei wurden der perioperative Schlaganfall, Myokardinfarkt und die Mortalität betrachtet (3,133–136).

In dieser Arbeit zeigte sich, dass vor allem Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung ein besonderes Risiko für perioperative Komplikationen hatten. Das erhöhte Komplikationsrisiko für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wurde auch in der Literatur vorbeschrieben: Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Komplikationen Schlaganfall oder Tod wurde von Rothwell et al. im Jahr 2004 untersucht. In der

Auswertung zeigte sich neben bestehender Symptomatik (TIA oder Schlaganfall) ($p < 0,0001$) und bereits vorangegangene Symptomatik (TIA oder Schlaganfall) ($p = 0,001$) eine bestehende Angina pectoris ($p = 0,03$) als signifikanter Einflussfaktor auf perioperative Komplikationen (58). In der retrospektiven Kohortenstudie von Bekelis et al. wurden bei 35698 Patienten Risikofaktoren für den perioperativen Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt analysiert: ein bereits stattgefundenener Myokardinfarkt sowie eine Angina pectoris, aber auch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte sowie Dialyse erhöhten das Risiko für den genannten Endpunkt (134).

5.4.2 Multivariate Risikofaktoranalyse

5.4.2.1 Lineare Regression und Odds-Ratio für Schlaganfall oder Tod

Wie bereits in vorhergehenden Kapiteln diskutiert wurde, konnte auch in dieser Arbeit ein klarer Zusammenhang zwischen steigendem Stenosestadium und einem erhöhten Risiko für Schlaganfall oder Tod gezeigt werden (Odds-Ratio 2,693; $p = 0,019$). Dies zeigte sich auch in der Risikozunahme für Schlaganfall oder Tod mit zunehmenden NIHSS-Werten. Diese Zunahme war jedoch nicht signifikant ($p = 0,082$).

Auch ein steigender Stenosegrad nach NASCET führte in dieser Arbeit zu einem höheren Risiko für Schlaganfall oder Tod (Odds-Ratio 1,074; $p = 0,06$). Wie bereits in Kapitel 5.4.1.5 erläutert, beschrieben sowohl die ACAS-Studie bei asymptomatischer als auch die ECST- und NASCET-Studie bei symptomatischer Carotisstenose - kontrovers zu dieser Arbeit - einen Abfall der Komplikationshäufigkeit Schlaganfall oder Tod mit zunehmender Stenose (59,108). Da das oben angegebene Odds-Verhältnis sehr nah bei eins lag, sollte diese Diskrepanz nicht überbewertet werden.

Außerdem stieg nach den hier vorliegenden Daten das Risiko für einen perioperativen Schlaganfall oder Tod mit Zunahme der Schwere der begleitenden Vorerkrankungen gemäß ASA-Stadium (Odds-Ratio 5,257; $p < 0,001$). Hierzu kongruent wurde festgestellt, dass auch die Anzahl an Nebendiagnosen das Risiko für Schlaganfall oder Tod erhöhte (Odds-Ratio 1,246; $p = 0,132$). Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. In der linearen Regression wurde der signifikante Einfluss der festgestellten Nebendiagnosen auf die perioperativ aufgetretenen Komplikationen deutlich (Fishers exakter Test: $p < 0,001$). In der Literatur wurde gezeigt, dass vor allem die ASA-Stadien III und IV die Risikorate beeinflussen (ASA-Stadium III: Odds-Ratio 2,2; ASA-Stadium IV: Odds-Ratio 4,2).

Dabei wurden kardiologische und pulmonologische Komplikationen sowie die Pneumonie- und Mortalitätsrate untersucht (118).

Patienten mit Diabetes mellitus hatten ebenfalls ein höheres Risiko für einen perioperativen Schlaganfall oder Tod (Odds-Ratio 3,056; $p = 0,045$). Dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen ist, wurde hinreichend in der Literatur beschrieben. Es wird ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen angegeben: die Hazard Ratio für ischämische Schlaganfälle lag in der „Emerging Risk Factors Collaboration“ bei 2,27 (137). Visser et al. beschrieb 2017 bei Patienten mit Diabetes mellitus nach CEA perioperativ signifikant mehr ipsilaterale Schlaganfälle oder TIAs ($p = 0,001$) (138).

Kardiale Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz (NYHA II – IV) oder eine KHK erhöhte bei den Patienten in dieser Arbeit ebenfalls das perioperative Risiko für Schlaganfall oder Tod (Vorhofflimmern: Odds-Ratio 2,291; $p = 0,195$; Herzinsuffizienz: Odds-Ratio 2,35; $p = 0,186$; KHK: Odds-Ratio 2,62; $p = 0,076$). Auch Harthun et al. beschrieb ein erhöhtes Risiko für den Endpunkt Schlaganfall und Tod bei Patienten mit Vorhofflimmern (Odds-Ratio 2,45; $p < 0,0001$) (139). Wie bereits in Kapitel 5.4.1.9 erläutert, haben Patienten mit Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion $< 30\%$ oder pathologischer Stresstest) oder KHK ein erhöhtes perioperatives Schlaganfall- und Todesrisiko sowie ein erhöhtes Risiko für einen perioperativen Myokardinfarkt (3,133–136). Aufgrund der systemischen Manifestation der Arteriosklerose ist zu bedenken, dass zahlreiche Patienten mit einer Carotisstenose auch an einer KHK leiden. Eine israelische Studie aus dem Jahr 2011 konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der KHK und der Ausprägung der Carotisstenose aufzeigen ($p = 0,001$): Insgesamt litten 12,8 % an einer moderaten und 4,6 % an einer schweren Carotisstenose (140). Somit ist es wahrscheinlich, dass es auch in dieser Arbeit zahlreiche Patienten an einer nicht diagnostizierten KHK litten. Untersucht man Patienten mit einem hohen Risiko für eine extrakranielle Carotisstenose (unter anderem Patienten mit KHK), so liegt das Risiko für die tatsächliche Manifestation bei bis zu 30 % (141).

Protektiv für den Endpunkt Schlaganfall oder Tod wirkte sich die ASS-Gabe zum Operationszeitpunkt aus (Odds-Ratio 0,466; $p = 0,218$). Die Acetylsalicylsäure hat einen wichtigen Stellenwert in der heutigen perioperativen Therapie der Carotisstenose. Die Anzahl an Schlaganfällen konnte in einem Review von Engeler et al. zwar signifikant durch ASS gesenkt werden, einen Einfluss auf die Mortalität perioperativ ergab sich nicht (90).

Obwohl die arterielle Hypertonie wie oben beschrieben mit einem erhöhten perioperativen Risiko nach CEA assoziiert ist (3,133–136), zeigte sich in dieser Arbeit eine protektive Wirkung durch eine intraoperativ bestehende arterielle Hypertonie bezüglich des Endpunktes Schlaganfall oder Tod (Odds-Ratio 0,889; $p = 0,514$). Auch in der Literatur wurde dieser protektive Effekt eines intraoperativ erhöhten Blutdruckes beschrieben. Dabei schien der Blutdruck während der Klemmphase eine Rolle zu spielen: Heyer et al. konnte eine geringere perioperative Häufigkeit von neurologischen (20 %)

intraoperativ während der Klemmphase feststellen (142). Eine mögliche Erklärung für den prädiktiven Effekt von moderat erhöhtem systolischem Blutdruck ist die stärkere cerebrale Durchblutung, welche direkt von den systolischen Blutdruckwerten abhängig ist. In der Auswertung der ACST-Daten wurde hingegen dargestellt, dass erhöhte diastolische Blutdruckwerte mit einem erhöhten perioperativen Schlaganfall- und Todesrisiko einhergingen (Odds-Ratio 1,34 pro 10 mmHg; $p = 0,02$) (143). Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass Patienten, welche vor der Operation trotz der bevorstehenden Stresssituation normotensiv oder leicht hypotensiv waren, womöglich eine schlechtere kardiovaskuläre Ausgangsposition hatten.

Patienten mit pAVK waren in dieser Arbeit seltener von der Komplikation Schlaganfall oder Tod betroffen (Odds-Ratio 0,765; $p = 0,534$). Die pAVK erhöht das Risiko für das Auftreten einer Carotisstenose (50 %) auf circa 33 % (144,145). Auch Patienten mit einer Hyperlipidämie waren seltener von der Komplikation Schlaganfall oder Tod betroffen (Odds-Ratio 0,943). Wie auch bei der pAVK war dieser Effekt nicht statistisch signifikant ($p = 0,568$). Dies könnte durch eine bereits bestehende Statintherapie bei Patienten mit pAVK oder Hyperlipidämie bedingt sein. Die Wirkung von Statinen auf Plaque der Carotiden wurde durch Crispy et al. beschrieben: bei Patienten, die drei Monate vor einer CEA Pravastatin erhielten, wies der entfernte Plaque einen signifikant höheren Anteil an Kollagen und weniger Entzündung auf (146). Brinjikji et al. zeigte eine signifikante Volumenverkleinerung des lipidreichen, nekrotischen Kerns der Carotisstenose nach einer durchgeführten Statintherapie über ein Jahr, allerdings zeigte die Therapie keinen Einfluss auf das Gesamtvolumen des Plaques (147).

5.4.3 Todesfälle

Insgesamt traten in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit sechs Todesfälle auf. Wesentlich war hier, dass nur einer der verstorbenen Patienten perioperativ einen Schlaganfall erlitt. Insgesamt waren drei Patienten von mehreren Komplikationen betroffen. Vergleicht man die Mortalität von 1,5 % in dieser Arbeit mit Werten in internationalen Studien zur CEA, so zeigten sich ähnliche Mortalitätsraten: die ACST-Studie zur asymptomatischen Carotisstenose verzeichnete eine Mortalitätsrate von 1 % (55). Bei symptomatischen Carotisstenosen zeigte sich eine Mortalität von 1 % in der ECST-Studie und 1,1 % in der NASCET-Studie (59).

5.4.4 Komplikationsrate am Klinikum Benjamin Franklin der Charité

Die retrospektiv erfassten Ergebnisse am Klinikum Benjamin Franklin von 1999 – 2013 mit geringen Fallzahlen wurden mit der internationalen Literatur verglichen. Zunächst bleibt zu betonen, dass es keine einheitliche Definition für Zentren mit hohen und geringen Fallzahlen gibt. Betrachtet man den Endpunkt Todesfall und/oder Schlaganfall in Abhängigkeit von der Operationszahl, so finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse: In einem aktuellen europäischen systematischen Review von 2017 beschrieb Phillips et al. den signifikanten Zusammenhang zwischen Operationsanzahl pro Jahr und der Mortalität in europäischen Krankenhäusern (104). Kuehnl et al. untersuchte in der Analyse der *deutschen Qualitätssicherungsdaten* ebenfalls den Endpunkt Schlaganfall oder Tod bei Krankenhäusern mit < 80 CEAs pro Jahr. Die Gruppe der operierten Patienten aus Kliniken mit geringerer Fallzahl waren in 4,2 % (95 %-KI, 3,6 % – 4,9 %) von Schlaganfall oder Tod betroffen, während die operierten Patienten aus den Kliniken mit höheren Fallzahlen nur in 2,1 % (2,0 – 2,2 %) von diesen Komplikationen betroffen waren. Ab einer Anzahl von 80 Operationen pro Jahr sank die Komplikationsrate bezüglich des beschriebenen Endpunktes nicht weiter ab (103). Holt et al. stellte in einer Metaanalyse mit > 800000 Fällen von asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen fest, dass die geringere perioperative Komplikationsrate in Kliniken mit höheren Fallzahlen (perioperativer Schlaganfall 0,84, 95 % - KI 0,79 – 0,88; perioperativer Tod: Odds-Ratio 0,77; 95 %-KI 0,74 – 0,81) mit der besseren Krankenhausinfrastruktur und den optimaleren intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten zusammenhängen könnte und führte weiterhin an, dass die Operateure in diesen Kliniken höhere Fallzahlen und eine

spezifischere Spezialisierung aufwiesen (105). Die Grenze zwischen Kliniken mit hoher und niedriger jährlicher Fallzahl wurde bei 79 Operationen gezogen. Abweichend zu den oben genannten Studien konnte Peck et al. kein unterschiedliches Komplikationsprofil innerhalb von 30 Tagen nach CEA zwischen Kliniken mit hohen und Kliniken mit niedrigen Fallzahlen feststellen und stellte die Hypothese auf, dass weniger die Operationszahlen des Zentrums als vielmehr die Erfahrung des Operateurs maßgebend für die Anzahl der Komplikationen ist (148).

In dieser Arbeit zeigte sich bei einer Operationszahl von durchschnittlich 26,2 pro Jahr (24,4 Operationen/Jahr 1999 – 2003, 25,8 Operationen/Jahr 2004 – 2008, 28,4 Operationen/Jahr 2009 – 2013) folgende Häufigkeitsverteilung bezüglich des Endpunktes Schlaganfall oder Tod: insgesamt waren von diesen Komplikationen 14 Patienten betroffen, dies entsprach 3,6 % des Gesamtkollektives (1,6 % 1999 – 2003, 8,5 % 2004 – 2008 und 0,7 % 2009 – 2013). Dabei waren vom perioperativen Schlaganfall 0,8 % im ersten Zeitraum, 5,4 % im zweiten Zeitraum und 0 % im letzten Zeitraum betroffen. Im ersten Zeitraum verstarben 0,8 % (1999 – 2003), im zweiten Zeitraum 3,1 % (2004 – 2008) und im letzten Zeitraum 0,7 % (2009 – 2013). Auffällig in der Verteilung der Komplikationen war die hohe Komplikationszahl von Schlaganfall oder Tod im zweiten Zeitraum (2004 – 2008). Im dritten Zeitraum (2009 – 2013) wurden die meisten Operationen durchgeführt und es gab die geringste Komplikationsanzahl (ein Todesfall, kein Schlaganfall). Die erhobenen Ergebnisse zeigten, dass generell eine geringere Komplikationsrate in den Jahren mit höheren Operationszahlen verzeichnet wurde. Allerdings variierten die Operationszahlen nur um durchschnittlich 1,3 – 2,6 Operationen pro Jahr.

5.5 Limitationen der Arbeit

Die Daten der 393 Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Hierbei erfolgte die Auswertung durch Nutzung verschiedener Programme zur Archivierung von Patientendaten. Bei Patienten des ersten Operationsabschnittes (1999 – 2003) konnten aufgrund teilweise fehlender Digitalisierung und Ablauf von Aufbewahrungsfristen relativ gesehen weniger Daten gewonnen werden.

5.5.1 *Patientenauswahl*

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelte, gab es zum Einschluss der Patienten keine definierten Kriterien, die erfüllt werden mussten. Die Verteilung von asymptomatischen und symptomatischen Patienten kann durch krankenhaushängige Variablen beeinflusst worden sein: So werden Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose meist über die Sprechstunde zur Operation eingeplant, während für symptomatische Stenosen meist die Notaufnahme der Zuweiser ist. Aus den erhobenen Daten konnte nicht entnommen werden, zu welchem Zeitpunkt die medikamentöse Therapie mit ASS und/oder Clopidogrel begonnen wurde. Somit ist unklar, ob die Patienten unter der thrombozytenaggregationshemmenden Medikation operiert wurden, oder ob die Therapie erst nach der Operation begonnen wurde. Bei den symptomatischen Patienten wurde das Schlaganfall- und TIA-Management nicht betrachtet. Da nur Daten von einem Zentrum verwendet wurden, war eine Verfälschung der Häufigkeit von asymptomatischen und symptomatischen Carotisstenosen sowie der Häufigkeit von männlichen und weiblichen Patienten durch Ortsfaktoren und die lokal gegebene Einweiserstruktur möglich.

5.5.2 *Diagnostik und Indikationsstellung*

In der Literatur werden häufig Zusammenhänge zwischen der Plaquebeschaffenheit und der bestehenden oder fehlenden Symptomatik der Carotisstenose beschrieben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war eine Auswertung dieses Endpunktes in der Arbeit nicht möglich und stellt einen Ansatz für weitere Untersuchungen dar.

Eine weitere Limitation der Arbeit – ebenfalls durch den retrospektiven Charakter bedingt – ergab sich durch unterschiedliche Methoden der Ausmessung des Stenosegrades: Bei der Mehrzahl der Patienten wurde der Stenosegrad präoperativ mittels FKDS bestimmt. Bei weiteren Patienten, vor allem in der am weitesten zurückliegenden Operations-

periode, wurde der Stenosegrad mittels DSA bemessen. Unterschiedliche Messmethoden erschwerten auch den Vergleich mit anderen Studien (149).

5.5.3 *Operationstechnik*

Die Operationstechnik (TEA und EEA) wurde häufig aus den Operationsprotokollen entnommen. Bei fehlendem Protokoll stammten die Angaben aus dem Arztbrief oder aus dem Anästhesieprotokoll. Sekundäre Informationsquellen stellen eine mögliche Fehlerquelle dar. Außerdem wurde bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und CEA nicht ausgewertet. Regulär erfolgte die Aufnahme dieser Patienten über die „Stroke-Unit“ der Neurologie. Die CEA wurde nach abgeschlossener Diagnostik in der Regel am zweiten Tag nach Aufnahme durchgeführt.

5.5.4 *Komplikationen*

In dieser Arbeit wurden Komplikationen beachtet, die bis zum Entlassungszeitpunkt aufgetreten sind und die eine ambulante Behandlung in der Hochschulambulanz oder eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen erforderten. Komplikationen bei Patienten, die vor Ablauf der 30-Tages-Grenze entlassen oder in einer anderen medizinischen Einrichtung weiter behandelt wurden, ohne dass die Berichte übermittelt wurden, konnten nicht vollständig erfasst werden.

Auch die Clavien-Dindo-Klassifikation ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nur eingeschränkt verwendbar: Bei der genutzten Klassifikation zur Charakterisierung der postoperativen Komplikationen beschreibt Clavien-Dindo < III Minorkomplikationen, die keine Therapie (Clavien-Dindo I) oder eine abweichende pharmakologische Therapie (Clavien-Dindo II) erforderlich machen. Hierdurch besteht das Risiko, dass es bei der Einteilung durch fehlende Erwähnung im Entlassungsbericht zur unvollständigen Erfassung dieser Stadien kam.

6. Literaturverzeichnis

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445–53.
2. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379–87.
3. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M, Czerny M, Engelhard K, Fraedrich G, Fründ A, George S, Görtz H, Gross-Fengels W, Hanl J, Hörstgen A, Huppert P, Litz R, Lüdeking C, Mudra H, Navabi DG, Ploenes Ch, Rantner B, Rittig K, Schamberger R, Schnell O, Schulte S, Schwerdtfeger K, Steinbauer M, Stingele R, Zeller T. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. 2020.
4. Vollmar J. Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten bei zerebrovaskulärer Insuffizienz. *Dtsch med Wschr.* 1974;99:465–8.
5. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604–7.
6. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112(10):1018-31.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801–9.
8. Muller JE, Tofler GH. Triggering and hourly variation of onset of arterial thrombosis. *Ann Epidemiol.* 1992;2(4):393–405.
9. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262–75.
10. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation.* 1994;89(1):503–5.
11. Van Der Wal AC, Becker AE, Van Der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or

- erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36–44.
12. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(5):285-92.
 13. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2054-61.
 14. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, Riles TS. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg*. 2003;38(4):705–9.
 15. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):860-70.
 16. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(6):1294–7.
 17. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis According to Age and Sex: Systematic Review and Metaregression Analysis. *Stroke*. 2009;40(4):1105–13.
 18. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet*. 1987;1(8538):888-90.
 19. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, de Borst GJ, Buskens E, Bots ML. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: Identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366–71.
 20. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-495.
 21. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Khatri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid Artery Stenosis as a Cause of Stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36–41.

22. Kohler M, Deutschbein J, Peschke D, Schenk L. Schlaganfallgeschehen in Deutschland - Zur Vergleichbarkeit von Krankenkassen-, Register- und DRG-Daten: Ergebnisse der Analyse von Daten der Deutschen BKK. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2014;82(11):627–33.
23. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M, Antoniadis G, Arning C, Brückmann H, Diehm C, Flessenkämper I, Fraedrich G, Fründ A, George S, Görtler MW, Görtz H, Gross-Fengels W, Hennerici M, Hoffmann U, Hörstgen A, Huppert P, Jansen O, Litz R, Mudra H, Nabavi DG, Neugebauer E, Niedermeier H, Ploenes Ch, Stingele R, Rantner B, Tacke J, Schnell O, Schulte KL, Schwerdtfeger K, Vorwerk D, Walluschek KP, Walter-Busch G. S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotistenosen. 2012.
24. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: Forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1268(1):14–20.
25. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2004;363(9425):1925–33.
26. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z; Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet.* 2005;366(9499):1773–83.
27. Broderick JP. Stroke trends in Rochester, Minnesota, during 1945 to 1984. *Ann Epidemiol.* 1993;3(5):476–9.
28. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the Future of Stroke in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(8):2361–75.
29. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke.* 1990;21(4):637–76.

30. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack- proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1713–6.
31. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, Arsava MM, Asimos A, Ay H, Calvet D, Coutts S, Cucchiara BL, Demchuk AM, Johnston SC, Kelly PJ, Kim AS, Labreuche J, Lavalley PC, Mas JL, Merwick A, Olivot JM, Purroy F, Rosamond WD, Scioffa R, Rothwell PM. Addition of brain infarction to the ABCD2 score (ABCD 2I): A collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients. *Stroke.* 2010;41(9):1907–13.
32. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, Cao L, Fu Q, Wijeratne T, Leung TW, Montero-Baker M, Lee BC, Pircher S, Bosch M, Dennekamp M, Ringleb P. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke.* 2015;46(11):3288–301.
33. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ.* 2004;170(7):1105–9.
34. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2417–22.
35. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(4):1–19.
36. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1415–25.
37. Eckstein H-H, Allenberg J-R. Einfluss evidenzbasierter Indikationen zur Karotis-TEA auf die Stadieneinteilung extrakranieller Karotisstenosen – Notwendigkeit einer aktualisierten Klassifikation. *Gefässchirurgie.* 2001;6(2):91–7.
38. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. *Scott Med J.* 1957;2(6):254-68.

39. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044–54.
40. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System. 2014 <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Accessed February 27, 2019.
41. Dripps RD. New Classification of Physical Status. *Anesthesiology*. 1963;24(1):111.
42. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, Mali WP, Kappelle LJ, Eikelboom BC, Van Der Graaf Y, Hunink MG. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology*. 2004;233(1):101–12.
43. Choi JW, Lee YH, Kim YH. Performance analysis of forward link DS-CDMA systems using random and orthogonal spreading sequences. *IEICE Trans Commun*. 2004;5:2195–202.
44. Arning C, Widder B, Von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. Carotis Interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall der Medizin*. 2010;31(3):251–7.
45. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(1):91–7.
46. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):683–9.
47. Russell D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke*. 1991;22(2):253–8.
48. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS; ACES Investigators. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2011;77(8):751–8.
49. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke*. 2005;36(5):971–5.
50. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med*.

- 2013;2013:629378.
51. Halsey JH. Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke*. 1990;21(11):1573–8.
 52. Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, Johnston SC, Gress D. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):139–42.
 53. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–906.
 54. Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004;35(10):2306–12.
 55. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491–502.
 56. 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; Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074–84.
 57. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Esvs Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery

- Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(1):3–81.
58. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363(9413):915–24.
 59. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet.* 2003;361(9352):107–116.
 60. Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001921.
 61. Schneider JR, Helenowski IB, Jackson CR, Verta MJ, Zamor KC, Patel NH, Kim S, Hoel AW; Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative and the Mid-America Vascular Study Group. A comparison of results with eversion versus conventional carotid endarterectomy from the Vascular Quality Initiative and the Mid-America Vascular Study Group. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1216–22.
 62. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(4):CD000160.
 63. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, Fraedrich G, Jansen O, Mudra H, Mansmann U, Hacke W, Ringleb P; SPACE2-Study Group. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke.* 2009;4(4):294-9.
 64. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, Böckler D, Böhm M, Brückmann H, Debus ES, Fiehler J, Lang W, Mathias K, Ringelstein EB, Schmidli J, Stingele R, Zahn R, Zeller T, Hetzel A, Bodechtel U, Binder A, Glahn J, Hacke W, Ringleb PA. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke.* 2019;15(6):638–49.
 65. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J. Safety of Stenting and Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(5):614-24.
 66. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici

- M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):893–902.
67. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368(9543):1239–47.
68. Müller MD, von Felten S, Algra A, Becquemin JP, Brown M, Bulbulia R, Calvet D, Eckstein HH, Fraedrich G, Halliday A, Hendrikse J, Gregson J, Howard G, Jansen O, Mas JL, Brott TG, Ringleb PA, Bonati LH; Carotid Stenosis Trialists' Collaboration. Immediate and delayed procedural stroke or death in stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2018;49(11):2715–22.
69. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd; CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1021–31.
70. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Time From Symptoms to Carotid Endarterectomy or Stenting and Perioperative Risk. *Stroke.* 2015;46(12):3540–2.
71. Kragsterman B, Nordanstig A, Lindström D, Strömberg S, Thuresson M, Nordanstig J. Editor's Choice - Effect of More Expedited Carotid Intervention on Recurrent Ischaemic Event Rate: A National Audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:467–74.
72. Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):73-80.
73. Symon L. The relationship between CBF, evoked potentials and the clinical features in cerebral ischaemia. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1980;78:175–90.
74. Weinstein S, Mabray MC, Aslam R, Hope T, Yee J, Owens C. Intraoperative

- sonography during carotid endarterectomy: Normal appearance and spectrum of complications. *J Ultrasound Med.* 2015;34(5):885–94.
75. Pratesi C, Dorigo W, Troisi N, Fargion A, Innocenti AA, Pratesi G, Barbanti E, Pulli R. Routine Completion Angiography during Carotid Endarterectomy is not Mandatory. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(4):369–73.
76. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518–26.
77. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
78. Bolliger M, Kroehnert JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg.* 2018;50(6):256–61.
79. Inaraja-Pérez G-C, Júlvez-Blancas M. Usefulness of the Clavien-Dindo Classification to Rate Complications after Carotid Endarterectomy and Its Implications in Patient Prognosis. *Ann Vasc Surg.* 2019;55:232–8.
80. Eckstein HH, Tsantilas P, Kühnl A, Haller B, Breitzkreuz T, Zimmermann A, Kallmayer M. Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(43):729-736.
81. Riles TS, Imparato AM, Jacobowitz GR, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Landis R. The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1994;19(2):206–16.
82. Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke.* 2008;39(6):1911–9.
83. Greenstein AJ, Chassin MR, Wang J, Rockman CB, Riles TS, Tuhim S, Halm EA. Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: Results of the New York Carotid Artery Surgery study. *J Vasc Surg.* 2007;46(6):1138–46.
84. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical results in 1415 patients. *Stroke.* 1999;30(9):1751–8.

85. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, Taubert KA; Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association; American Stroke Association. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2003;108(10):1278-90.
86. Mätzsch T, Bergqvist D, Lindh M, Maly P, Takolander R. Natural history of patients with unoperated atherosclerotic carotid artery disease--results from a retrospective study. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(2):166-70.
87. Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). *Stroke*. 1999;30(9):1759-63.
88. Press MJ, Chassin MR, Wang J, Tuhim S, Halm EA. Predicting medical and surgical complications of carotid endarterectomy: Comparing the risk indexes. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):914-20.
89. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: Temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):163-73.
90. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(3):CD001458.
91. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2014;45(7):2160-236.
92. Endres M, Diener HC, Behnke M, Röther J, Daniels W, Dichgans M, Deuschl G, Döhner W, Eckstein HH, Fiehler J, Gerloff C, Grond M, Heuschmann PU, Hohlfeld

- T, Hohnloser S, Jauß M, Kessler K, Kolloch R, Kopp I, Laufs U, Lenz G, Lobmann R, Lyrer P, Moser M, Muche-Burowski C, Nau R, Neumann-Haefelin T, Olma MC, Püllen R, Ringelstein EB, Ringleb P, Schrader J, Veltkamp R, Wagner M, Weiss N, Wellwood I, Willeit J. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. AWMF Leitlinie. 2015;1:1–60.
93. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, Catanese L, Keltai K, Aboyans V, Alings M, Ha JW, Varigos J, Tonkin A, O'Donnell M, Bhatt DL, Fox K, Maggioni A, Berkowitz SD, Bruns NC, Yusuf S, Eikelboom JW. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45.
94. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsivgoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke*. 2013;44(10):2814–20.
95. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, Hennerici M, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38(12):3198–204.
96. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaut É, Yelles N, Bruckert E; Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9–19.
97. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
98. Heyer EJ, Mergeche JL, Bruce SS, Ward JT, Stern Y, Anastasian ZH, Quest DO, Solomon RA, Todd GJ, Benvenisty AI, McKinsey JF, Nowygrod R, Morrissey NJ,

- Connolly ES. Statins Reduce Neurologic Injury in Asymptomatic Carotid Endarterectomy Patients. *Stroke*. 2013;44(4):1150–2.
99. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(3):776-85.
100. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
101. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, El-Saed A, Psaty BM. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):835–42. Erratum in: *Neurology*. 2006;66(4):493.
102. Bangalore S, Schwamm L, Smith EE, Singh IM, Liang L, Fonarow GC, Bhatt DL; Get With the Guidelines-Stroke Steering Committee and Investigators. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Med*. 2014;127(8):728–38.
103. Kuehnl A, Tsantilas P, Knappich C, Schmid S, König T, Breitkreuz T, Zimmermann A, Mansmann U, Eckstein HH. Significant Association of Annual Hospital Volume With the Risk of Inhospital Stroke or Death Following Carotid Endarterectomy but Likely Not After Carotid Stenting. Secondary Data Analysis of the Statutory German Carotid Quality Assurance Database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):e004171.
104. Phillips P, Poku E, Essat M, Woods HB, Goka EA, Kaltenthaler EC, Shackley P, Walters S, Michaels JA. Systematic review of carotid artery procedures and the volume-outcome relationship in Europe. *Br J Surg*. 2017;104(10):1273–83.
105. Holt PJE, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Meta-Analysis and Systematic Review of the Relationship between Hospital Volume and Outcome Following Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(6):645–51.
106. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 1. Auflage. Version 7. 2009, zuletzt geändert: August 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Accessed January

- 14, 2020.
107. Greco G, Egorova NN, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Kent KC, Manganaro AJ, Zwolak RM, Riles TS. A model for predicting the risk of carotid artery disease. *Ann Surg.* 2013;257(6):1168–73.
 108. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA.* 1995;273(18):1421–8.
 109. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337(8752):1235–43.
 110. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: Estimates from the framingham study. *Stroke.* 2006;37(2):345–50.
 111. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology.* 2000;54(3):660–6.
 112. Mons U, Müezzinger A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H; CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ.* 2015;350:h1551.
 113. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whitemore 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. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1998;29(2):554–62.
 114. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9967):529–38.

115. Bassiouny HS, Davis H, Massawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenoses: Morphologic and chemical similarity between symptomatic and asymptomatic plaques. *J Vasc Surg.* 1989;9(2):202–12.
116. Van Damme H, Vivario M. Pathologic aspects of carotid plaques: surgical and clinical significance. *Int Angiol.* 1993;12(4):299–311.
117. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke.* 2000;31(3):615–21.
118. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996;77(2):217–22.
119. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, Woelfle KD, Bruijnen H, Schmidauer C, Fraedrich G. American Society of Anesthesiology and Rankin as Predictive Parameters for the Outcome of Carotid Endarterectomy Within 28 Days After an Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(3):114–20.
120. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events. *J Vasc Surg.* 2011;53(3):622–8.
121. Peiper C, Nowack J, Ktenidis K, Reifenhäuser W, Keresztury G, Horsch S. Eversion Endarterectomy versus Open Thromboendarterectomy and Patch Plasty for the Treatment of Internal Carotid Artery Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;18(4):339–43.
122. Aziz F, Lehman EB, Reed AB. Increased Duration of Operating Time for Carotid Endarterectomy Is Associated with Increased Mortality. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:166–74.
123. Collice M, Arena O, Fontana RA, Mola M, Galbiati N. Role of EEG monitoring and cross-clamping duration in carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1986;65(6):815–9.
124. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(2):69-77.
125. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and

- prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet*. 2001;357(9263):1154-60.
126. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, Kallmayer M, König T, Breitzkreuz T, Zimmermann A, Kuehnl A, Eckstein HH. Risk of in-hospital stroke or death is associated with age but not sex in patients treated with carotid endarterectomy for asymptomatic or symptomatic stenosis in routine practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database from 2009 to 2014. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e004764.
127. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJM, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), ASA Trial Group, Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Group. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke*. 2005;36(1):27–31.
128. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ*. 2002;166(9):1169-79.
129. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, van den Broek T, Moll FL. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2007;45(2):289-96; discussion 296-7.
130. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, Böckler D, Böhm M, Brückmann H, Debus ES, Fiehler J, Lang W, Mathias K, Ringelstein EB, Schmidli J, Stingele R, Zahn R, Zeller T, Hetzel A, Bodechtel U, Binder A, Glahn J, Hacke W, Ringleb PA. Angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy compared to best medical treatment: One-year interim results of SPACE-2. *Int J Stroke*. 2019;15(6):1747493019833017.
131. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD000190.
132. AbuRahma AF, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2011;54(5):1502–10.
133. Schermerhorn ML, Fokkema M, Goodney P, Dillavou ED, Jim J, Kenwood CT, Siami FS, White RA; SVS Outcomes Committee. The impact of Centers for Medicare and Medicaid Services high-risk criteria on outcome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the SVS Vascular Registry. *J Vasc*

- Surg. 2013;57(5):1318–24.
134. Bekelis K, Bakhoun SF, Desai A, Mackenzie TA, Goodney P, Labropoulos N. A risk factor-based predictive model of outcomes in carotid endarterectomy: The national surgical quality improvement program 2005-2010. *Stroke*. 2013;44(4):1085–90.
 135. Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, Scali ST, Goodney PP, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett JL; Vascular Quality Initiative. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2016;64(5):1411-1421.e4.
 136. Gupta PK, Ramanan B, Mactaggart JN, Sundaram A, Fang X, Gupta H, Johanning JM, Pipinos II. Risk index for predicting perioperative stroke, myocardial infarction, or death risk in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2013;57(2):318–26.
 137. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
 138. Visser L, Wallis de Vries BM, Mulder DJ, Uyttenboogaart M, Veen SV, Zeebregts CJ, Pol RA. The Influence of the Metabolic Syndrome on the Short- and Long-Term Outcome After Carotid Endarterectomy. *Angiology*. 2017;68(4):306–14.
 139. Harthun NL, Stukenborg GJ. Atrial fibrillation is associated with increased risk of perioperative stroke and death from carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2010;51(2):330–6.
 140. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and Predictors of Concomitant Carotid and Coronary Artery Atherosclerotic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):779–83.
 141. Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, Hobson RW 2nd, Dennis Baker J, Hopkins LN; American Society of Neuroimaging; Society of Vascular and Interventional Neurology. Guidelines for Screening of Extracranial Carotid Artery Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the Multidisciplinary Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging; Cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging*.

- 2007;17(1):19–47.
142. Heyer EJ, Mergeche JL, Anastasian ZH, Kim M, Mallon KA, Connolly ES. Arterial blood pressure management during carotid endarterectomy and early cognitive dysfunction. *Neurosurgery*. 2014;74(3):245-51; discussion 251-3.
143. de Waard DD, de Borst GJ, Bulbulia R, Huibers A, Halliday A, Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1 Collaborative Group. Diastolic Blood Pressure is a Risk Factor for Peri-procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(5):626–31.
144. Cinà CS, Safar HA, Maggisano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2002;36(1):75–82.
145. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke*. 1981;12(6):750–8.
146. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103(7):926–33.
147. Brinjikji W, Lehman VT, Kallmes DF, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Mulvagh S, Klaas J, Graff-Radford J, DeMarco KJ, Huston Iii J. The effects of statin therapy on carotid plaque composition and volume: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroradiol*. 2017;44(4):234–40.
148. Peck C, Peck J, Peck A. Comparison of carotid endarterectomy at high- and low-volume hospitals. *Am J Surg*. 2001;181(5):450–3.
149. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 1994;25(12):2435–9.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anita Marie Micheel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Versorgungsrealität der extrakraniellen Carotisstenose am Campus Benjamin Franklin der Charité von 1999 – 2013, *The service reality of the extracranial carotid stenosis at the Campus Benjamin Franklin – Charité 1999 – 2013*, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Anteilerklärung

Anita Marie Micheel, geb. Hoppe, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Vortrag:

Hoppe A, Lützenberg M, Kreis ME, Frese JP. Die Versorgungsrealität der Carotisendarteriektomie an einem Low-Volume-Center 1999 – 2013. 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, Deutschland, 2015

Beitrag im Einzelnen: Erhebung der Daten, Auswertung der Daten, Literaturrecherche, Erstellung der Vortragsfolien inklusive Tabellen und Abbildungen und dessen Präsentation

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Paper: **Micheel A**, Aigner F, Henke O. Histologische Vollremission nach neoadjuvanter Immuntherapie bei einem Patienten mit Lynch-Syndrom und primär inoperablem Rezidiv eines Rektumkarzinoms [Histologic Remission following Neoadjuvant Immunotherapy in a Patient with Lynch-Syndrome and Primarily Unresectable Relapse of Rectum Carcinoma]. Dtsch Med Wochenschr. 2017;142(11):842-846.

Paper: Frese JP, Passaloglou IT, **Micheel A**, Gratl A, Franzen EL, Omran S, Greiner A. Aortic Foreign Body Caused by Rupture of Endobag after EVAS Using the Nellix Aneurysm Sealing System-A Case Report. Ann Vasc Surg. 2017;43:315

Vortrag: **Hoppe A**, Lützenberg M, Kreis ME, Frese JP. Die Versorgungsrealität der Carotisendarterektomie an einem Low-Volume-Center 1999 – 2013. 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, Deutschland, 2015

11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir diese Promotionsarbeit ermöglicht haben.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Andreas Greiner, Direktor für Gefäßchirurgie der Charité, für die Überlassung des Themas und für die Betreuung.

Für die flexible und geduldige Unterstützung geht ein besonderer Dank an meinen Betreuer Dr. Jan Paul-Bernhard Frese, Oberarzt und Standortleiter der Klinik für Gefäßchirurgie Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der mich zu jeder Zeit hervorragend betreut hat. Insbesondere der konstruktive Austausch und die stetige Motivation haben zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen.

Außerdem gilt mein Dank der „Klinik für Gefäßchirurgie“ des Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Johannes Gladitz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich Clara Thomas und Judith Mahlig für die aufmerksame und liebevolle Unterstützung im Allgemeinen sowie die kontinuierliche Motivation im Besonderen danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Prof. Dr. Bernhard Hoppe und Dr. Dr. Annette Hoppe, die mit konstruktivem Austausch und unermüdlicher Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Ebenso möchte ich mich bei meinem Ehemann Volker Micheel und meiner Tochter Carla Micheel bedanken, die jederzeit ein großer Rückhalt für mich sind und mehr oder weniger geduldige Zeitgenossen während der Fertigstellung dieser Arbeit waren. Für emotionalen Rückhalt und wichtige Vorbildfunktion während meines ganzen Lebens möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Schwestern, Dr. Katja Chandna-Hoppe und Monika Hoppe, bedanken. Nicht zuletzt möchte ich meiner Großmutter, Lisbeth Hoppe, größten Dank für ihren positiven Einfluss durch ihren liebevollen, verständnisvollen und immerwährend freundlichen Charakter danken, den ich so beneide.

Ohne diesen Rückhalt wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.