

Diplomarbeit

**Die Frühoperation der symptomatischen Stenose der
Arteria Carotis interna**

eingereicht von

Klaus Hausegger

Mat.Nr.:

0433573

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt

an der Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Gefäßchirurgie

unter der Anleitung von

Dr. Georg Schramayer

und

Univ.- Prof. Dr. Kurt Tiesenhausen

Graz, Oktober 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Oktober 2011

Unterschrift

Anmerkung:

Um das Lesen dieser Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich sowohl auf weibliche als auch männliche Personen.

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei allen, die mich bei meiner Diplomarbeit unterstützt haben.
Im Speziellen bei:

Herrn OA Dr. Georg Schramayer für die Betreuung und Korrektur bei der Erstellung dieser Arbeit. Aufgrund seiner fachlichen Kompetenz war es für mich überhaupt erst möglich die Arbeit in dieser Form zu erstellen.

Herrn Prof. Dr. Kurt Tiesenhausen für die Durchsicht und Verbesserungsvorschläge, sowie für die Bewertung.

Herrn OA Dr. Peter Konstantiniuk für die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Herrn Georg „Schurli“ Tuppinger für die endlose Formatierungsarbeit.

Meinen Eltern die mich während meiner gesamten Ausbildung emotional und finanziell unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Noch vor einigen Jahren galt die Lehrmeinung nach dem Auftreten eines cerebralen-ischämischen Ereignisses, bedingt durch eine Stenose der Arteria Carotis interna, 4-6 Wochen mit der operativen Sanierung zu warten. Der Sinn dieser Überlegung war, eine Einblutung in das Infarktareal nach Revaskularisierung zu vermeiden. Während der Wartezeit traten jedoch immer wieder beeinträchtigende Insulte auf. Aus diesem Grund kam es zu einem Paradigmenwechsel. Man ging dazu über symptomatische Stenosen der Arteria Carotis interna frühzeitig, im Rahmen einer Thrombendarterektomie, zu operieren.

Methoden: Im Allgemeinen Teil werden, basierend auf literarischer Recherche, die Grundlagen und Pathologien der Arteria Carotis interna beschrieben. Die verschiedenen Operationsmöglichkeiten werden ebenfalls erörtert. Im speziellen Teil wird auf die Thematik des optimalen Operationszeitpunktes und die Operationsindikation eingegangen. Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluierung von insgesamt 56 Patienten im Zeitraum von 1.1.2009 bis 31.12.2009 an der gefäßchirurgischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse mit speziellem Schwerpunkt auf das Zeitintervall vom Auftreten der klinischen Symptomatik, der fachneurologischen Abklärung und der Vorstellung beim Gefäßchirurgen sowie der Operation.

Ergebnisse: Die Insultrate lag bei 3,6% und die postoperative Komplikationsrate bei 3,6%. Von einer frühzeitigen Operation einer Carotisstenose, innerhalb von 14 Tagen nach einem initialem Ereignis, profitieren vor allem Männer, Patienten >70 Jahre, Stenosegrad >70% und ein ASA Score >3. Verglichen mit der Auswertung der LKH 2009 Analyse kann eine Übereinstimmung mit der internationalen Literatur gezeigt werden: 66,1% sind männlich, das mittlere Alter beträgt 74 Jahre, in 76,6% der Fälle besteht ein Stenosegrad von >70% und in 91% liegt der ASA Score >3.

Schlussfolgerungen: Die frühzeitige operative Sanierung einer symptomatischen Stenose der Arteria Carotis interna stellt eine Behandlungsmethode mit einem vertretbaren peri- und postoperativen Risiko dar und repräsentiert somit den Goldstandard.

Key Words: Carotisstenose, frühzeitige Operation, Morbiditäts/ Mortalitätsrate

Abstract

Introduction: Several years ago, the doctrine after the appearance of a cerebral ischemic event, based on a stenosis of the Artery Carotis interna, was to wait 4-6 weeks before surgical intervention. The reason for this idea was to avoid hemorrhages in the stroke area, after revascularization. However, in this waiting period a significant number of disabling strokes have been observed. Therefore the opinion changed and a trend to early surgery evolved.

Nowadays the procedure is to intervene early, if a symptomatic stenosis of the internal carotid artery is detected.

Methods: The general chapter describes the basics of arterial vessels, the pathology of the internal carotid artery and the surgical methods, based on literature research. In the specific part of this paper the correct timing and indication of surgical intervention, in patients with a symptomatic carotid stenosis is discussed. The scientific part evaluates 56 patients, in the period from 1.1.2009 to 31.12.2009, treated at the department of vascular surgery of the medical university Graz. In this retrospective analysis we evaluated the time period between the first appearance of clinical symptoms, the neurological clarification, the first presentation at the vascular surgery, the time of operation and the early and late surgical results.

Results: The postoperative complications rate is 3,6% and the rate of postoperative strokes is 3,6%. The patient population who benefit most from an early surgical intervention, within 14 days, of a symptomatic stenosis of the carotid artery are males >70 years, grade of stenosis >70% and an ASA score >3. Compared to the international literature the evaluation of the data LKH 2009 shows an accordance: 66,1% are men, the average age is 74, in 76,6% the grade of the stenosis is >70% and in 91% there is an ASA Score >3.

Conclusion: The early surgical intervention in patients with symptomatic carotid stenosis has an acceptable complication rate and therefore early surgery of symptomatic carotid artery stenosis should be the new “golden standard”.

Key words: Stenosis of the internal carotid Artery, early surgical intervention, Morbidity/Mortality rate

1. Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
1. ALLGEMEINER TEIL.....	1
1.1. Allgemeine anatomische Verhältnisse der arteriellen Gefäße:.....	1
1.2. Aufbau der Gefäßwand	1
1.3. Spezielle Anatomie der Arteria Carotis.....	2
2. ARTERIOSKLEROSE.....	3
2.1. Epidemiologie der Arteriosklerose.....	3
2.2. Pathogenese der Arteriosklerose	3
3. URSACHEN EINER SYMPTOMATISCHEN CAROTIS STENOSE	7
3.1. Risikofaktoren der Arteriosklerose.....	8
3.1.1. Risikofaktoren erster Ordnung	8
3.1.2. Risikofaktoren zweiter Ordnung:.....	10
3.1.3. Unterschiede in der Epidemiologie.....	10
4. BILDGEBENDE DIAGNOSTIK VON STENOSEN DER ARTERIA CAROTIS.....	12
4.1. Sonographie.....	12
4.2. CT/CTA.....	14
4.3. MR/MRA	15
4.4. Digitale Subtraktionsangiographie	16
4.5. Präoperative Bildgebung	17
4.6. Graduierung der Stenose der Arteria Carotis interna anhand von Ultraschalldiagnostik	19
5. CEREBRO-VASKULÄRE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN	26
5.1. TIA	27
5.2. PRIND.....	27
5.3. Infarkt.....	28
6. OPERATIONSINDIKATION BEI STENOSEN DER ARTERIA CAROTIS INTERNA	
29	
6.1. Operativer Ablauf.....	31
6.2. Operative Techniken an der Arteria Carotis interna:.....	32
6.3. Komplikationen.....	35
6.4. Alternative Behandlungsmöglichkeiten	36
6.4.1. CREST Studie	37

6.4.2.	SPACE Studie	37
7.	SPEZIELLER TEIL	39
7.1.	The North American Symptomatic Carotis Endarterectomy Trial (=NASCET).....	40
7.1.1.	Operativer Nutzen bei Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Carotisstenose	42
7.1.2.	Operativer Nutzen bei Patienten mit mäßiger bis geringgradiger Carotisstenose	43
7.2.	European Carotid Surgery Trial (ECST).....	45
7.2.1.	Ergebnisse.....	45
7.3.	NASCET vs. ECST	47
7.4.	Zeitpunkt der Operation	49
8.	DATEN DER GEFÄßCHIRURGISCHEN ABTEILUNG DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR CHIRURGIE DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ 2009	57
8.1.	Methode.....	57
8.1.1.	Patienten.....	58
8.2.	Resultate	61
8.2.1.	Befunde und Diagnostik	61
8.2.2.	Operation	62
8.2.3.	Postoperativer Verlauf.....	62
8.4.	Diskussion	63
8.5.	Fazit.....	64
9.	REFERENZEN	65
10.	ANHANG-CURICULUM VITAE	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichtaufbau der Arterien.....	1
Abbildung 2: Anatomie der hirnversorgenden Gefäße.....	2
Abbildung 3: Arteriosklerose der Arteria carotis	3
Abbildung 4: initiale Phase.....	4
Abbildung 5: Inflammatorische Phase	5
Abbildung 6: Schaumzell Bildung	5
Abbildung 7: Bildung fibrinöser Plaques	6
Abbildung 8: Komplizierte Plaques	6
Abbildung 9: B-Scan Modus: Carotis Bulbus.....	12
Abbildung 10: farbcodierte Duplexsonographie	13
Abbildung 11: CT: coronare Darstellung einer multiplanaren Rekostruktion der rechten Carotisbifurkation.....	14
Abbildung 12: CT: sagitale Schnittebene.....	14
Abbildung 13: CTA: Drei dimensionale Darstellung der gleichen Gefäßstrukturen	14
Abbildung 14: Kontrastmittel verstärkte MRT	15
Abbildung 15: Die DSA der A. Carotis communis	16
Abbildung 16: Stenosegrad definition.....	19
Abbildung 17: Stenosegrad nach ECST und NASCET im Ultraschall.....	20
Abbildung 18: Carotisstenose.....	21
Abbildung 19: Angiogramm.....	28
Abbildung 20: CT Darstellung eines Insultes im Versorgungsgebiet der A. cerebri media	28
Abbildung 21: Trigonum Caroticum	31
Abbildung 22: intraluminaler Shunt.....	33
Abbildung 23: intraluminaler Shunt in situ	33
Abbildung 24: Patchplastik	33
Abbildung 25: Patchplastik in situ	33
Abbildung 26: Eversion TEA.....	34
Abbildung 27: Eversion TEA in situ	34
Abbildung 28: Carotisstenose.....	36
Abbildung 29: St. p. Stent PTA.....	36
Abbildung 30: Symptome.....	58

Abbildung 31: Risikofaktoren	59
Abbildung 32: Stenosegrad	61
Abbildung 33: OP-Kriterien	64

Anm.: Die intraoperativen Abbildungen wurden dankenswerterweise von der gefäßchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikum Graz zur Verfügung gestellt.

Andere Abbildungen – sofern nicht anders zitiert – stammen vom ZRI LKH Klagenfurt.

Auch dafür ein herzliches Dankeschön!

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cholesterinwerte.....	8
Tabelle 2: LDL-Werte	9
Tabelle 3: HDL-Werte.....	9
Tabelle 4: Übersicht der Risikofaktoren nach Soler EP et al.	11
Tabelle 5: Daten von Meta-Analyse von Wardlaw et al.	18
Tabelle 6: Vor/Nachteile der Untersuchungsmodi.....	18
Tabelle 7: Klassifizierung nach DEGUM	24
Tabelle 8: Schlaganfallrate bei NASCET	42
Tabelle 9: 30 Tages Mortalität/Morbiditätsrate	48
Tabelle 10: ABCD Kriterien	52
Tabelle 11: modifizierter Rankin Score	54
Tabelle 12: ASA- Klassifikation	55

1. Allgemeiner Teil

1.1. Allgemeine anatomische Verhältnisse der arteriellen Gefäße:

Da sich diese Arbeit meist mit arteriosklerotisch bedingten Stenosen des arteriellen Systems beschäftigt, wird anfänglich auf allgemeine Themen eingegangen.

1.2. Aufbau der Gefäßwand

Der Aufbau der Gefäßwand (Abbildung 1) besteht aus 3 Schichten:

1. Tunica intima, die innere Schicht: Sie stellt die epitheliale Innenauskleidung des Gefäßes dar. Diese Schicht besitzt eine dünne Membran aus Bindegewebsfasern, die als Stratum subendotheliale bezeichnet wird. Bei Arterien verdichtet sich das Stratum subendotheliale an der Grenzzone zur Tunica media zur Membrana elastica interna.

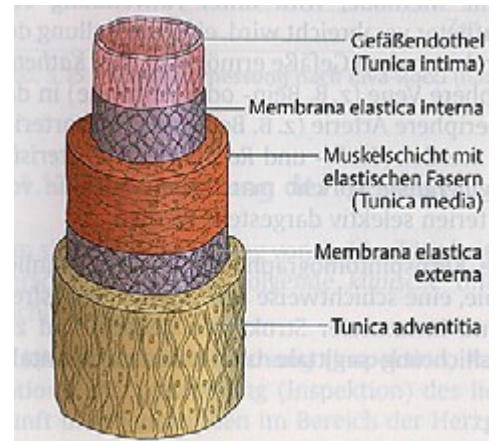


Abbildung 1: Schichtaufbau der Arterien (1)

2. Die mittlere Schicht wird als Tunica media oder Muscularis bezeichnet, sie enthält glatte Muskelzellen und elastische Fasern. An der Grenze zur Tunica Externa findet man, besonders bei größeren Gefäßen, eine Membrana elastica externa. Die Aufgabe dieser Wandschicht dient der Tonusregulation. Sie passt die Wandspannung den erforderlichen Druckverhältnissen und der Transportrichtung des Blutstroms an.
3. Tunica externa oder Adventitia, stellt die äußerste Gefäßschicht dar. In ihr kommen hauptsächlich lockeres Bindegewebe, kollagene und elastische Fasern vor. Die Tunica externa ist für den Einbau des Gefäßes in die Umgebung verantwortlich und stellt eine Verbindung zu den umliegenden Strukturen dar. Diese Funktion ist äußerst bedeutend für die Mechanik der Gefäße. (2)

1.3. Spezielle Anatomie der Arteria Carotis

Die Arteria carotis communis (Abbildung 2) entspringt typischer Weise auf der rechten Seite aus dem Truncus brachiocephalicus und links direkt aus dem Aortenbogen. Die Arteria carotis communis verläuft lateral der Trachea ohne Aastabgabe bis auf Höhe des 3. bis 4. Halswirbels. Das entspricht dem Oberrand des Schildknorpels. Dort teilt sie sich in die Arteria carotis externa und Arteria carotis interna.

Die Aufzweigungsstelle der Carotis communis, die Carotisgabel, kann unterschiedlich hoch gelegen sein. Sehr häufig befindet sie sich auf Höhe des 4. Halswirbels (C4), kann jedoch zwischen C2 und C6 variieren. Die Höhe der Teilung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Form der Carotisgabel: je höher die Teilung, desto bogenförmiger ist die Gabelung. Je tiefer die Teilung, desto spitzwinkliger fällt die Form der Gabelung aus. Meistens verlaufen die Carotiden gestreckt. Im höheren Alter können C- oder S-förmige Elongationen auftreten, die mitunter zu Knickstenosen führen.

Eine wichtige Grenze, in Bezug auf die Operation, stellt die gedachte Linie vom Processus mastoideus zum Kieferwinkel dar. Eine Operation cranial dieser von Blaisdell (3) beschriebenen Linie, ist ein technisch schwierigerer Eingriff als unter normalen anatomischen Verhältnissen.

Die Arteria Carotis externa unterliegt einer hohen, anatomischen Variabilität. Sie entspringt aus der Arteria carotis communis. Ihre ventralen Endäste sind die Arteria thyroidea, lingualis, facialis und maxillaris. Nach dorsal zieht die Arteria occipitalis.

Topographisch anatomisch liegt die Carotisbifurkation im sogenannten Trigonum caroticum. Dieses weist folgende anatomischen Begrenzungen auf: nach lateral den Musculus Sternocleidomastoideus, nach kranial den Musculi digastricus (Venter posterior) und nach kaudal den Musculus omohyoideus und sowohl nach medial die Mittellinie. (5)(6)

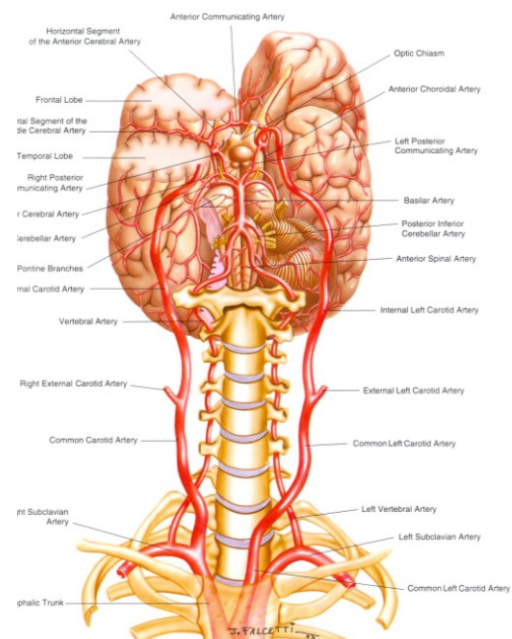


Abbildung 2: Anatomie der hirnversorgenden Gefäße (4)

2. Arteriosklerose

Bei der Arteriosklerose (Abbildung 3) handelt es sich um eine Erkrankung der mittleren bis großen Arterien. Es kommt zu Veränderungen der Tunica Intima durch Ablagerungen von Fettsubstanzen, Blutbestandteilen und Bindegewebe. Durch den jahrelangen, meist asymptomatischen Verlauf der Erkrankung kann es auch zu pathologischen Veränderungen der Tunica

Media kommen.



Abbildung 3:
Arteriosklerose der
Arteria carotis

2.1. *Epidemiologie der Arteriosklerose*

Die Arteriosklerose ist eine Ernährungs- bzw. eine Wohlstandskrankheit der westlichen Industrienationen. Vor allem bis zu den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts stieg die Zahl der Erkrankungen stetig an. In den letzten Jahren ist die Mortalität der Erkrankung allerdings leicht rückläufig. Dieser Rückgang lässt sich zum einen durch eine verbesserte Prävention im Rahmen von Aufklärung und Änderung der Lebensgewohnheiten und zum anderen auf verbesserte Behandlungsmethoden der Folgekrankheiten erklären.

Aus geographischer Sicht ist zu beobachten, dass in großen Teilen Asiens und Afrikas diese Erkrankung eine deutlich langsamere Progression zeigt, als in den westlichen Industrieländern. Dadurch reduzieren sich die Folgeerkrankungen und die Mortalität.

2.2. *Pathogenese der Arteriosklerose*

Bezüglich der Pathogenese der Arteriosklerose werden verschiedene Entstehungstheorien postuliert.

Im Folgenden beschäftige ich mich mit der **Response-to-Injury- Hypothese**.

Als zentralen Punkt für die Entstehung der Arteriosklerose bezeichnet diese Theorie eine Verletzung der Endothelschicht. Diese können äußerst vielfältig sein: Traumen, Viren, bakterielle Toxine oder mechanische Verletzungen.

Die Entstehung der Arteriosklerose wird in 5 Stadien aufgeteilt:

- Initiale Phase

- Inflammatorische Phase
- Schaumzellbildung
- Bildung fibrinöser Plaques
- Komplizierte Plaques

Initiale Phase:

Zu Beginn dieser Periode (Abbildung 4) steht die endotheliale Dysfunktion, ausgelöst durch verschiedenste Noxen, wie zum Beispiel Nikotinabusus, Hypertonie und Hyperlipidämie.

Durch die Störung des Endothels kommt es zu einem Einstrom von Lipoproteinen, hauptsächlich von Low-density-Lipoprotein (LDL). Dabei handelt es sich um ein Transportprotein für lipophile Substanzen. Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen erhöhten LDL- Werten und der Entstehung von Arteriosklerose.

Low- density Lipoproteine treten über interzelluläre Verbindungen mit der Endothelwand in Kontakt. Durch Sauerstoffaufnahme kann es im intimalen Bindegewebe zu einer Ablagerung von minimal oxidierten LDL (mo-LDL) kommen.



Abbildung 4: initiale Phase

Inflammatorische Phase

In diesem Stadium (Abbildung 5) kommt es zur Anhäufung von oben genanntem mo-LDL. In weiterer Folge produzieren die Endothelzellen der Tunica Intima Chemokine, die ihrerseits die Einwanderung von Monozyten und deren Umwandlung zu Makrophagen begünstigen. Somit fördert mo-LDL die Expression von Adhäsionsmolekülen, die als Anker-moleküle dienen und die Einwanderung von Monozyten und T-Lymphozyten erleichtern. Durch die Immigration der Makrophagen in die Intima kommt es zu einer lokalen unspezifischen inflammatorischen Antwort, die im Rahmen einer systemischen Reaktion mit einer CRP (c-reaktives Protein) Erhöhung einhergeht.

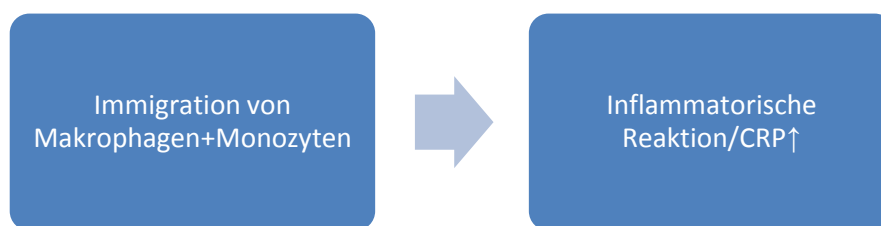


Abbildung 5: Inflammatorische Phase

Schaumzellbildung

Das LDL wird, mit Hilfe von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Makrophagen, oxidiert. Im Gegensatz zu nicht oxidiertem LDL kann dieses hoch oxidierte LDL viel leichter und schneller, unter der Bindung an die von den Makrophagen expremierten Scavenger Rezeptoren, aufgenommen werden. Durch diesen Vorgang entstehen aus Makrophagen Schaumzellen, die so genannten lipidspeichernden Makrophagen (Abbildung 6).

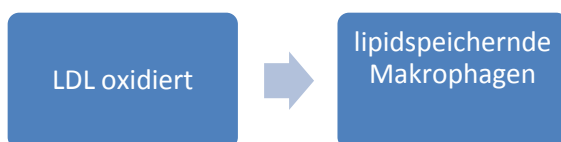


Abbildung 6: Schaumzell Bildung

Bildung fibrinöser Plaques

Durch die Veränderungen in der Intima kommt es zu einer Immigration zahlreicher Lymphozyten. Die Liganden an den T-Lymphozyten interagieren mit Makrophagen und es entsteht eine Stimulation von INF- γ (=Interferon γ), welche die entzündliche Reaktion im Plaque fördern. Diese entzündliche Reaktion hat zu Folge, dass Interleukin 6 (IL6) und basic- Fibroblast- Growth- Faktor ausgeschüttet werden. Beide Faktoren fördern die Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen (Abbildung 7).

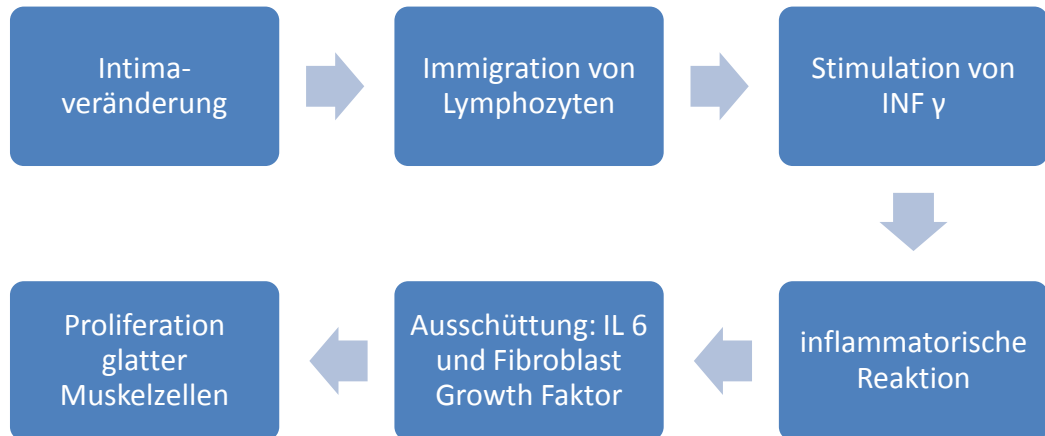


Abbildung 7: Bildung fibrinöser Plaques

Komplizierte Plaques

Das ausgeschüttete INF- γ hemmt die von den glatten Muskelzellen ausgehende, Produktion von extrazellulärer Matrix. Dieser Vorgang führt zu einer Matrixinstabilität und die Gefahr einer Ulzeration der Plaques steigt (Abbildung 8). Infektionen führen ebenfalls zu einer Plaqueinstabilität (7).

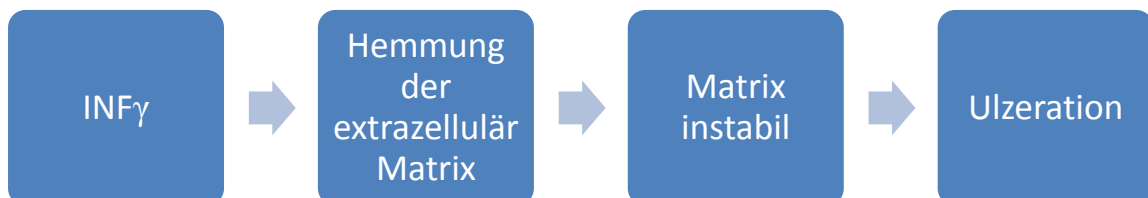


Abbildung 8: Komplizierte Plaques

3. Ursachen einer Symptomatischen Carotis Stenose

Die häufigste Ursache einer Carotis Stenose ist die Arteriosklerose. Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Systemerkrankung der Arterien. Aufgrund dieser Erkrankung kommt es zu einer Verdickung und Verfestigung der Arterienwand und dadurch zu einem Elastizitätsverlust und zu einer Einengung des Gefäßlumens.

Unterteilen lässt sich der Überbegriff der Arteriosklerose in drei Erkrankungsformen:

- Atherosklerose; die wichtigste Form. Diese zeichnet sich durch Ablagerungen von Lipiden in der Tunica intima und durch die Entstehung fibrinöser Plaques aus.
- Mediasklerose Mönckeberg; bei dieser Erkrankung kommt es einer Verkalkung und Verknöcherung der Tunica media. Diese Erkrankung tritt bei älteren Menschen auf und betrifft vor allem die muskulären Arterien der Extremitäten und des Genitaltrakts.
- Arteriolsklerose; Diese Erkrankung spielt sich im Bereich der Arteriolen ab. Anfänglich kommt es zu einer Verdickung der Tunica intima, die sich in weiterer Folge auf die gesamte Arteriolenwand ausbreiten kann.

Seltener kann eine Carotisstenose durch eine fibromuskuläre Dysplasie oder Dissektion hervorgerufen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit werde ich im Besonderen auf die arteriosklerotisch bedingte Carotisstenose eingehen (7).

3.1. Risikofaktoren der Arteriosklerose

Es werden Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung unterschieden. Diese Einteilung richtet sich nach deren Bedeutung auf die Progression der Erkrankung.

3.1.1. Risikofaktoren erster Ordnung

Alter: Zu ersten Lipideinlagerungen im Bereich der Aorta kann es bereits sehr früh, innerhalb der ersten Lebensdekade, kommen. In der folgenden Lebensdekade entstehen Ablagerungen in den Koronargefäßen und im fortgeschrittenen Alter sind auch die Hirnarterien betroffen. So nehmen mit dem Alter die Läsionen zu, die zu einer manifesten Arteriosklerose führen können.

Geschlecht: Männer sind häufiger und früher von arteriosklerotischen Veränderungen der Arterien betroffen als Frauen. Vor dem 55. Lebensjahr sterben deutlich mehr Männer an den Folgen derartig verursachter Erkrankungen. Bedingt durch eine protektive Wirkung von Östrogen, nehmen bei Frauen die Gefäßveränderungen erst nach der Menopause deutlich zu. In der Altersgruppe ab 60 Jahre gleicht sich die Mortalität bei Frauen und Männern an.

Arterielle Hypertonie: Eine arterielle Hypertonie verursacht Endothelschädigungen, die zu arteriosklerotischen Läsionen führen. Ein erhöhter Blutdruck ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls.

Hyperlipidämie: Bei einer familiären Hyperlipidämie ist die Anzahl der LDL- Rezeptoren deutlich reduziert. Dies hat zu Folge, dass weniger lipoproteingebundenes Cholesterin in die Zellen aufgenommen werden kann. Dadurch kann der Cholesterinspiegel im Blut auf 300-500 mg/dl steigen.

Normal Gesamt Cholesterin	bis 200 mg/dl (5,2 mmol/l)
Mäßiges Risiko	200-250 mg/dl (= 5,2-6,5 mmol/l)
Hohes Risiko	>250 mg/dl (= 6,5 mmol/l)

Tabelle 1: Cholesterinwerte

Die Vorhersagekraft des Gesamt- Cholesterinwertes ist allerdings gering. Wichtiger ist die Beurteilung der Einzelfractionen LDL (=low Density Lipoprotein) und HDL (high Density Lipoprotein).

Normal LDL	bis 155 mg/dl (=4 mmol/l)
Mäßiges Risiko LDL	155-190 mg/dl (=4 – 4,9 mmol/l)
Hohes Risiko LDL	> 190 mg/dl (= > 4,9 mmol/l)

Tabelle 2: LDL-Werte

Je höher der LDL-Wert, desto höher ist das Arterioskleroserisiko.

Normal HDL: Männer	35-55 mg/dl (= 0,9-1,4 mmol/l)
Normal HDL: Frauen	45-65 mg/dl (= 1,2-1,7 mmol/l)

Tabelle 3: HDL-Werte

Je geringer der HDL-Wert, desto höher ist das Arterioskleroserisiko.

Nikotinabusus: Ein regelmäßiger Nikotinabusus hat zur Folge, dass die Betroffenen früher an Arteriosklerose erkranken als Nichtraucher.

Diabetes Mellitus: Aufgrund des erhöhten Glucosespiegels kommt es zu einer Autoglycosylierung. Dies führt zu verstärkter Phagozytose mit konsekutiven Endothelschäden.

3.1.2. Risikofaktoren zweiter Ordnung:

Adipositas: Von Fettleibigkeit spricht man, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30% und bei Männern 20% übersteigt. Durch den Körpermasseindex (Body mass Index= BMI) kann indirekt die Fettmasse berechnet werden.

$$\text{BMI} = \text{KG (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Erhöhte Lipoprotein (a) Werte: Lipoprotein a (= LP(a)) hat Ähnlichkeiten mit dem LDL-Cholesterin. Besonders bei LDL-Cholesterinerhöhung kommt es zu einer gleichzeitigen Lp(a)- Erhöhung und damit zur Steigerung des Arteriosklerosisrisikos.

Bewegungsmangel: Dieser Faktor korreliert mit dem Risikofaktor „Adipositas“. Je weniger Bewegung, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit an Fettleibigkeit zu leiden (7).

3.1.3. Unterschiede in der Epidemiologie

Kannel WB et al. (8) haben sich in einer Arbeit bereits im Jahr 1965 mit der Epidemiologie des Schlaganfalls beschäftigt. Dabei wurden epidemiologische Faktoren eines thrombembolischen Schlaganfalls über zwölf Jahre an über 5000 Männern und Frauen untersucht. Als wesentliche Risikofaktoren beschrieben Kannel WB et al. Alter, Geschlecht, Blutdruck und Nikotinabusus. Es wurde herausgefunden, dass die Inzidenz sowohl für Schlaganfälle, als auch für Myocardinfarkte mit zunehmendem Alter ansteigt. Dem Cholesterinwert wurde eine geringe Bedeutung beigemessen.

Im Gegensatz dazu beschreiben Soler et al. (9) einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem Infarktereignis und erhöhten Cholesterin Werten. Eine Steigerung des Gesamtcholesterinwertes um 1,0 mmol/l war einem 25% erhöhtem Risiko, einen ischämischen Insult zu erleiden, vergesellschaftet.

Eine Metanalyse von Appelros P. et al (10) beschreibt, dass zwar der Schweregrad eines ischämischen Insultes unter den weiblichen Patientinnen deutlich ausgeprägter war, jedoch war bei Männern die Schlaganfallrate insgesamt höher.

Bei Blutdruckwerten von 140-160/90-94 ist das Schlaganfallrisiko 1,5fach und bei Werten von > 160/95 3-4fach erhöht. In unterschiedlichen Studien (11-13) wurde bei Schlaganfallpatienten in 53-68% ein erhöhter Blutdruck nachgewiesen.

Das erhöhte Schlaganfallrisiko aufgrund von Nikotinabusus wurde in einer Meta-Analyse von Shinton R. et al (14) untersucht. Dabei war das relative Risiko unter Nikotinabusus 1,9-mal höher als bei Nichtrauchern. Bei Rauchern jünger als 55 Jahre alt lag das relative Risiko bei 2,9, bei der Altersgruppe 55-74 bei 1,8 und bei Patienten älter als 74 bei 1,1 verglichen mit Normalwerten. Es ist zu erkennen, dass der Risikofaktor „Nikotin“ besonders bei jüngeren Patienten ein cerebrales Infarktgeschehen begünstigt.

Ein weiterer Risikofaktor ist Diabetes. Es konnte im Rahmen des Honolulu Heart Programm (56) nachgewiesen werden, dass Patienten mit bekanntem Diabetes und asymptomatischer Hyperlipidämie ein erhöhtes Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden haben; unabhängig von Faktoren wie Alter oder andere vasculären Risikofaktoren.

<u>Risikofaktor</u>	<u>Schlaganfallwahrscheinlichkeit</u>
Alter	+++
Geschlecht	++
Hypertonie	+++
Nikotinabusus	+++
Diabetes	++
Hyperlipidämie	++

Tabelle 4: Übersicht der Risikofaktoren nach Soler EP et al. (9)

4. Bildgebende Diagnostik von Stenosen der Arteria Carotis

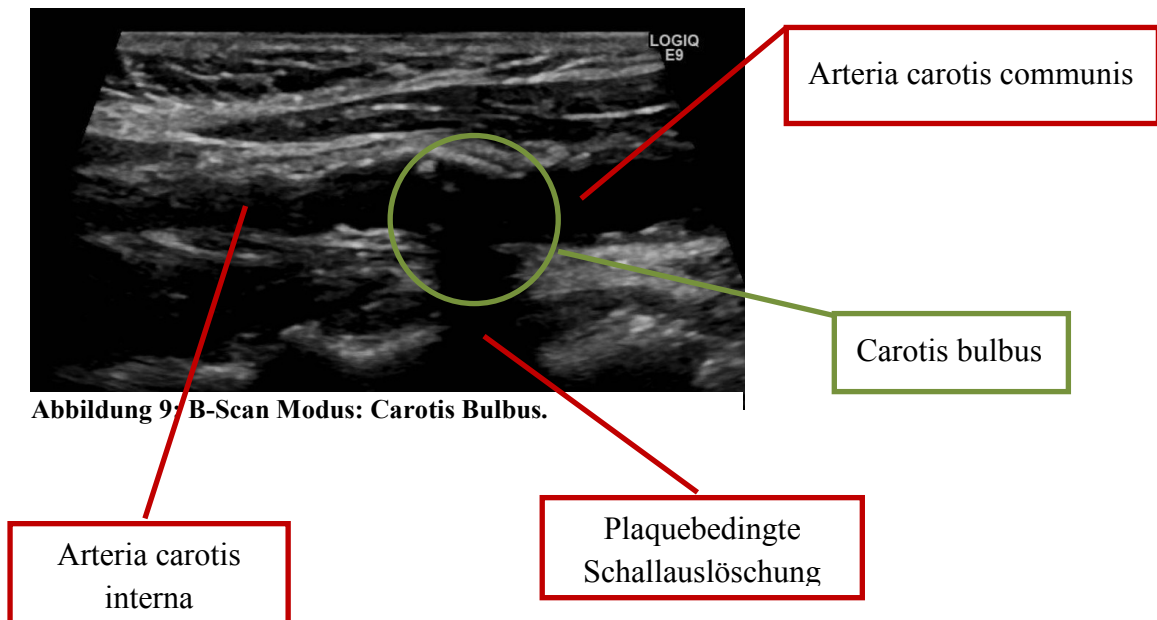
Zur Abklärung einer Carotis-Stenose können vier Untersuchungsmethoden zum Einsatz kommen:

- Sonographie
- Computertomographie (CT)/ CT-Angiographie (CTA)
- Magnetresonanztomographie (MRT)/ MR-Angiographie (MRA)
- Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

4.1. Sonographie

Bei der Sonographie handelt es sich um eine nicht invasive Untersuchungsmethode basierend auf der Aussendung von Schallwellen. Zur Bildentstehung kommt es aufgrund der unterschiedlichen Absorptions bzw. Reflexionseigenschaften von Geweben.

Im **B- Scan Modus** (Abbildung 9) werden der Verlauf und die Weite der Gefäße im Längs- und Querschnitt zweidimensional dargestellt. Es ist jedoch nicht möglich die Blutströmungsrichtung zu beurteilen.



Im **Dopplerschall Modus** können Strömungsrichtung und Strömungsveränderung des Blutes bestimmt werden. Strömungsveränderungen zeigen sich in Form von Flussbeschleunigungen und poststenotischen Turbulenzen. Werden bei dieser Untersuchung die vorhandenen Flussinformationen farblich kodiert, so spricht man von einer **farbkodierten Duplexsonographie** (Abbildung 10).

Die Kombination aus diesen beiden Untersuchungsmethoden stellt die **Duplexsonographie** dar.

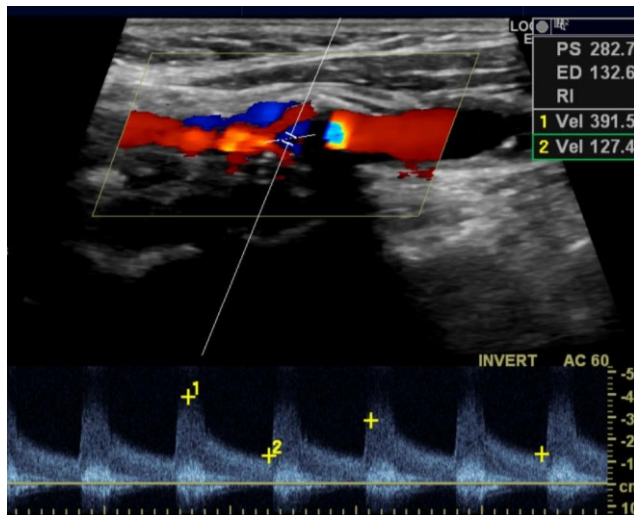


Abbildung 10: farbcodierte Duplexsonographie mit grafischer Darstellung der Strömungskurve

Da die Sonographie nicht invasiv, relativ einfach durchzuführen und kostengünstig ist, eignet sie sich gut als Screeningmethode.

Im anschließenden Kapitel wird ausführlich auf die Graduierung von Carotis- Stenosen basierend auf Ultraschallkriterien eingegangen.

4.2. CT/CTA

Die **Computertomographie** (Abbildung 12 und Abbildung 11) ist ein Schnittbildverfahren, mit dem, basierend auf Röntgenstrahlung, transversale zweidimensionale Schichten erzeugt werden. Die Summe der einzelnen Schichten ergeben ein dreidimensionales Bild.

Die Darstellung der Gefäße erfordert die intravenöse Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel, wodurch es zu einer Anhebung der Dichte in den Gefäßen kommt. Die **CT-Angiographie (=CTA)** (Abbildung 13) eignet sich besonders zur Darstellung und Beurteilung großer und mittlerer Gefäße. Diese können in beliebigen Ebenen oder dreidimensional dargestellt werden.

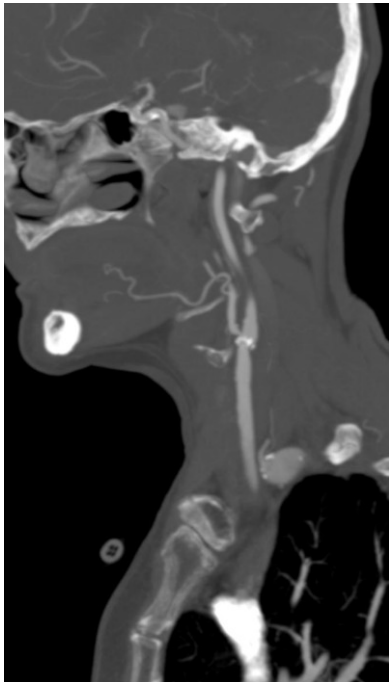


Abbildung 12: CT: sagittale Schnittebene.



Abbildung 13: CTA: Dreidimensionale Darstellung der gleichen Gefäßstrukturen

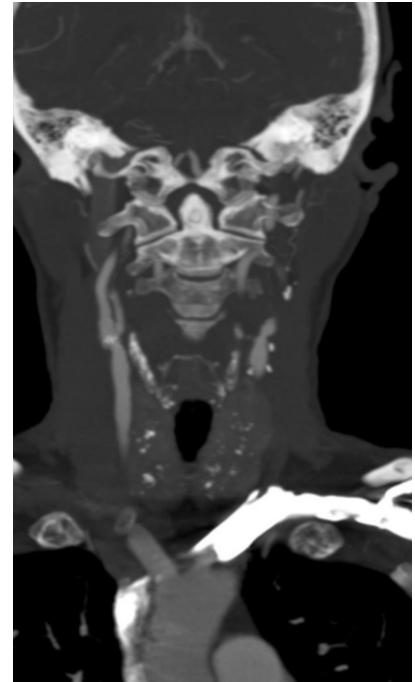


Abbildung 11: CT: coronare Darstellung einer multiplanaren Rekonstruktion der rechten Carotisbifurkation. Durch die starke Verkalkung des stenosierenden Plaques ist eine exakte Stenosegradgraduierung nicht möglich.

4.3. *MR/MRA*

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)**, auch Kernspintomographie genannt, ist ein Schnittbildverfahren bei dem keine Röntgenstrahlung verwendet wird. Die Grundlage dieser Untersuchungsmethode bilden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des menschlichen Gewebes.

Der Vorteil der MRT ist, dass die Schichtuntersuchung in jeder beliebigen Raumebene durchgeführt werden kann.

Bei der **Magnetresonanztomographie (MRA)** kommt es zu einer isolierten Darstellung der Gefäße. Bei der **Time of flight MRA (TOF-MRA)** handelt es sich um eine spezielle Untersuchungsmethode bei der die Gefäße ohne Verabreichung von Kontrastmittel dargestellt werden. Der Grund dafür ist, dass die anatomischen Strukturen ein schwächeres Signal als das frisch einströmende Blut geben.

Ein zweiter Untersuchungsmodus der MRA ist die **CE-MRA (Abbildung 14)**. Hierbei handelt es sich um eine durch Kontrastmittel verstärkte Untersuchung. Aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität wird diese Untersuchungsmethode der TOF-MRA vorgezogen.



Abbildung 14: Kontrastmittel verstärkte MRT

4.4. Digitale Subtraktionsangiographie

Bei der **DSA** (Abbildung 15) handelt es sich um ein invasives Verfahren, das sowohl zu diagnostischen, als auch zu interventionellen Zwecken verwendet werden kann. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht durch die Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel eine Darstellung des Gefäßsystems.

Meist erfolgt der Zugang transfemorale, wobei die Arteria femoralis communis punktiert wird. Über diesen Zugang werden ein Schleusensystem und ein Katheter in das arterielle Gefäßsystem eingeführt. Mit dem Katheter kann der Untersucher die jeweilige Organarterie selektiv sondieren und darstellen. Daher wird diese Untersuchung als **Katheterangiographie** bezeichnet (15).



Abbildung 15: Die DSA der A. Carotis communis zeigt eine hochgradige Stenose an der Carotisbifurkation.

4.5. Präoperative Bildgebung

Die Bandbreite der möglichen Untersuchungsoptionen ist sehr weit gefächert. Doch welche dieser Methoden ist präoperativ die am besten geeignete?

Mit dieser Fragestellung beschäftigen sich Gough MJ et al. (16) in einer 2011 erschienen evidenzbasierten Zusammenfassung und nehmen dabei auf die große Meta-Analyse von Wardlaw JM et al. (17) Bezug. Es werden Doppler-Ultraschall (DUS), MR Angiographie (MRA), CT Angiographie (CTA) und intraarterielle Angiographie (IAA=DSA) miteinander verglichen.

Die DUS Untersuchung wurde aufgrund der geringen Kosten und der hohen Sensitivität und Spezifität als optimale Untersuchungsmethode eingestuft

(Tabelle 5). Jedoch ist bei dieser Untersuchung die Qualität besonders vom Untersucher abhängig.

Die CTA hat zwar ein besseres räumliches Auflösungsvermögen im Vergleich zur CE-MRA, jedoch kommt es zur Ausbildung von Artefakten, wenn kalzifizierte Plaques vorliegen (Abbildung 11 und Abbildung 12).

Die TOF-MRA wurde großteils von der CE-MRA abgelöst. Die CE-MRA hat von all diesen Untersuchungsmethoden die höchste Sensitivität und Spezifität. Somit sollte auf die DUS Untersuchung eine CE-MRA folgen um die beste Selektionierung des Patientenguts zu ermöglichen.

Die DSA spielt als invasive Methode, aufgrund der hervorragenden Sensitivität und Spezifität der alternativen non-invasiven Verfahren, heutzutage eine untergeordnete Rolle.

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Untersuchungsmodalitäten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Bei hochgradigen (70-99%) Stenosen der Arteria Carotis interna weist die CE-MRA die höchste Spezifität und Sensitivität auf gefolgt von DUS und CTA. Es kommt zu einer Verschlechterung der Sensitivität bei all diesen Methoden, wenn der Stenosegrad unter 70% liegt. Als optimaler Abklärungsalgorithmus wird DUS gefolgt von einer CE-MRA empfohlen.

Untersuchungsmethode	Sensitivität	Spezifität
DUS	0,89 (0,85-0,92)	0,84 (0,77-0,89)
MRA	0,88 (0,82-0,92)	0,84 (0,76-0,97)
CE-MRA	0,94 (0,88-0,97)	0,93 (0,89-0,96)
CTA	0,77 (0,68-0,86)	0,93 (0,91-0,97)

Tabelle 5: Daten von Meta-Analyse von Wardlaw et al (18)

	DUS	CTA	MRA	DSA
Flussdarstellung	+++	-	-	+
Darstellung der Gefäßwand	++	++	-	-
Darstellung von Gefäßkalk	+	+++	-	++
Invasivität	-	-	-	+++
KM (=Kontrastmittel)	-	+++	++	+++
Belastung				
Strahlenbelastung	-	+++	-	++

Tabelle 6: Vor/Nachteile der Untersuchungsmodi

4.6. *Graduierung der Stenose der Arteria Carotis interna anhand von Ultraschalldiagnostik*

Die Untersuchung mittels Ultraschall ist eine der wichtigsten, diagnostischen Maßnahmen zur Sicherung einer Stenose der Arteria Carotis interna. Daher wird im folgenden Kapitel auf die Ultraschallgraduierung der Carotis Stenose anhand der Einteilung der DEGUM (=Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) (19) Kriterien eingegangen.

ECST und NASCET haben unterschiedliche Definitionen der Graduierung von Stenosen. Nach ECST wird der lokale

Stenosegrad auf den ursprünglichen Durchmesser des Gefäßes bezogen, wogegen nach NASCET der Stenosegrad in Relation zum distalen Lumen des Gefäßes gesetzt wird (Abbildung 16).

Rothwell et al. (20) haben sich mit dieser Problematik auseinandergesetzt und eine Formel für die Umrechnung der Stenosegrade in Prozent entworfen:

$$\text{ECST\%} = 40 + 0,6 \times \text{NASCET\%} \text{ oder } \text{NASCET\%} = (\text{ECST} - 40) / 0,6$$

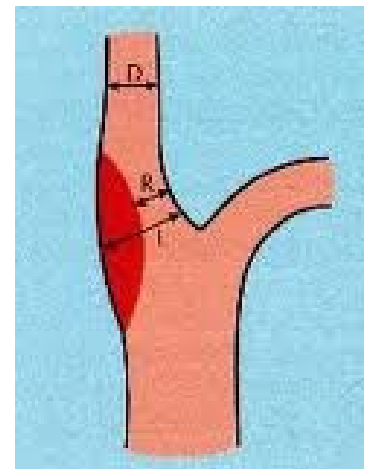


Abbildung 16: Stenosegrad definition: Der lokale Stenosegrad, nach ECST bezieht sich auf das ursprüngliche Lumen. Im Gegensatz dazu bezieht sich der Stenosegrad nach NASCET auf das distale Lumen des Gefäßes (21)

Im Sinne einer einheitlichen Definition der Carotisstenose empfiehlt die DEGUM ausschließlich die Kriterien nach NASCET zu verwenden. Es wurde ein multiparametrischer Ansatz zur Stenosegraduierung in 10-Prozent-Schritten eingeführt.

Anhand von Dopplersonographischen und Ultraschall Kriterien werden hämodynamische Strömungsveränderungen beschrieben. Die ersten Strömungsveränderungen können ab einem Stenosegrades von ca. 20% nach NASCET nachgewiesen werden. Ab einem Stenosegrad von 70% kann eine Strömungsvolumenabnahme im betroffenen Gefäß beobachtet werden.

Hier ein Beispiel für die unterschiedliche Ausprägung des Stenosegrades nach ECST bzw. NASCET (Abbildung 17):

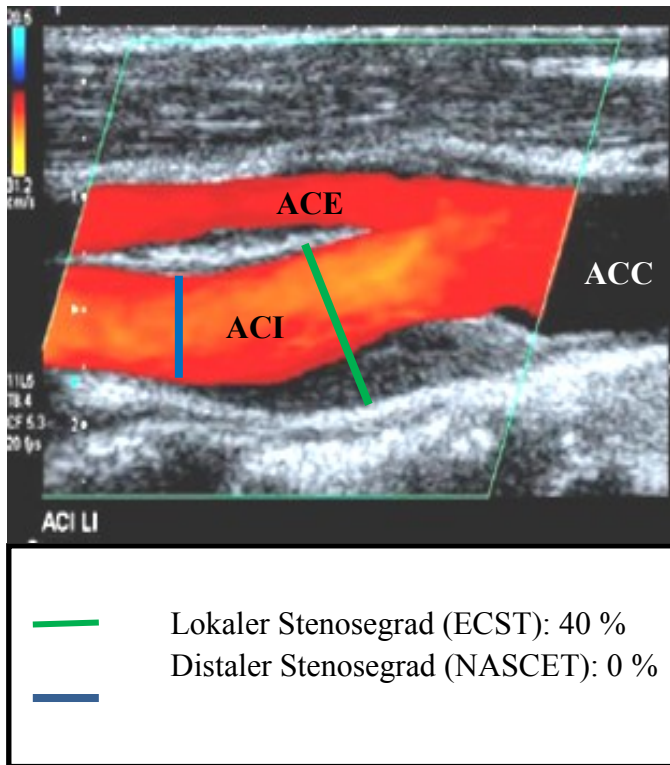


Abbildung 17: Stenosegrad nach ECST und NASCET im Ultraschall (power Doppler).

ACC: Arteria Carotis communis

ACE: Arteria Carotis externa

ACI: Arteria Carotis interna

Die DEGUM hat jeweils 5 Hauptkriterien und 5 Nebenkriterien zur Einteilung von Stenosen gewählt. Zu den 5 Hauptkriterien zählen:

- Darstellung des Befundes im B-Bild: Dieses Kriterium ist vor allem bei nicht stenosierenden Plaques anzuwenden. Plaques bis zu einem Stenosegrad von 10% nach NASCET bzw. 45% nach ECST werden im B-Bild dargestellt. Der Befund des B-Bildes ist wesentlich für die Verlaufskontrolle.
- Darstellung des Stenosebefundes im Farbdoppler-Bild (Abbildung 18): Vor allem bei geringgradigen Stenosen, 20%-40% nach NASCET, kommt es zu einer lokalen Strömungsbeschleunigung, die anhand von Farbdoppler Bilder sichtbar gemacht werden können. Wichtig sind die Einstellung und die korrekte Bedienung des Gerätes. Der Schallwinkel von 60° sollte nicht überschritten werden und eine sorgfältige Einstellung der Pulsrepetitionsfrequenz muss gegeben sein. Dies soll individuell erfolgen, damit die lokale Strömungsbeschleunigung sichtbar gemacht werden kann. Bei der Unterscheidung zwischen Stenose und Verschluss kommt die Farbdoppler Untersuchung ebenfalls zum Einsatz.

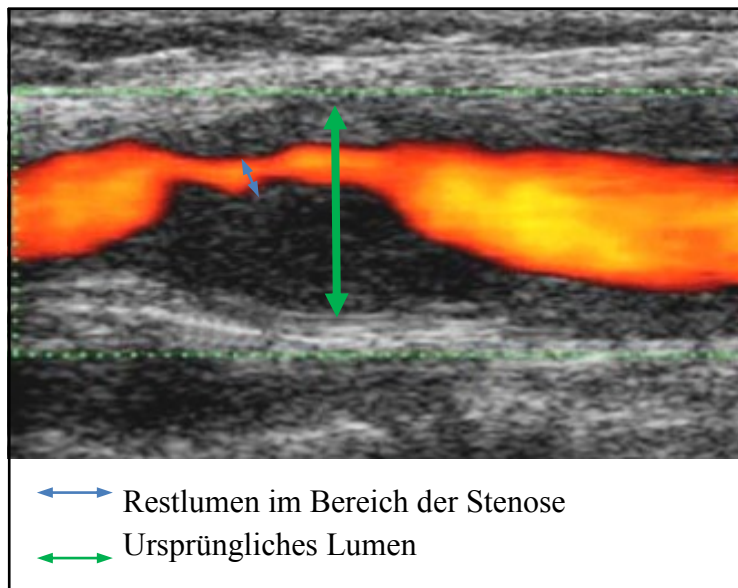


Abbildung 18: Carotisstenose

- Messung der systolischen Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum: Es gibt einen engen Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad und der Spitzenflussgeschwindigkeit im Stenosemaximum: Je hochgradiger die Stenose, desto höher ist die Spitzengeschwindigkeit. Bei Stenosen, die eine extreme Stenosierung aufweisen, trifft dies jedoch nicht zu. Hier kann die

Spitzengeschwindigkeit, aufgrund der reduzierten Stromstärke erniedrigt sein. Ein weiteres Kriterium, welches die Spitzengeschwindigkeit beeinflusst, ist die Länge der Stenose. Je kurzstreckiger die Stenose, desto höher sind die Werte der Geschwindigkeit. Bei langstreckigen Stenosen verhält es sich genau umgekehrt, die Spitzengeschwindigkeit ist verlangsamt. Aufgrund der variablen Punkte kann man das Kriterium der systolischen Spitzengeschwindigkeit nicht als alleinigen verlässlichen Wert zur Graduierung einer Stenose verwenden.

- Messung der poststenotischen Strömungsgeschwindigkeit: Die Messstelle sollte möglichst weit kranial der Stenose liegen. Bei einer Stenose bis circa 70% kommt es zu Werten von über 50cm/s. Im Gegensatz dazu wird bei einer Stenose von 80% ein Wert unter 50cm/s und bei einer Stenose von 90%, ein Wert unter 30cm/s gemessen.
- Nachweis von Kollateralen: Es kommt zu einem erhöhte Blutfluss über eine Arteria communicans anterior, posterior oder über die Arteria ophtalmica. Zur exakten Beurteilung der Kollateralen ist zusätzlich eine transkraniale Doppler-Untersuchung notwendig und hierbei ist ein sogenannter Cross-flow zu beobachten.

Die 5 Zusatzkriterien werden ergänzend zu den 5 Hauptkriterien herangezogen und dienen der genaueren, gesamten Befunderhebung. In den folgenden Punkten werden die 5 Zusatzkriterien näher erklärt:

- Diastolische Strömungsverlangsamung der Arteria Carotis communis: Wie bereits erwähnt, kommt es bei hochgradigen Stenosen zu einer Abnahme des Strömungsvolumens und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit. Diese Strömungsverlangsamung kann, seitenvergleichend, gemessen werden. Wichtig bei diesem Kriterium ist, bei der Strömungsmessung auf die Kollateralisation der Arteria Carotis communis zu achten.
- Strömungsstörungen: Anhand dieses Kriteriums lassen sich keine verlässlichen Rückschlüsse auf den Stenosegrad schließen. Bei Strömungsstörungen, welche die Reynold-Zahl überschreiten, lassen sich Ablösungsprozesse und plötzliche Gefäßerweiterungen beobachten. Ablösephänomene können allerdings auch ganz spontan auftreten. Somit ist dieser Punkt vor allem als ein ergänzendes Kriterium zu werten.

- Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum: Dieses Zusatzkriterium kommt vor allem bei Stenosen ab 70% zum Einsatz. Jahromi et al. und Grant EG et al. (22,23) haben beschrieben, dass ab diesem Stenosegrad eine enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit von $> 100\text{cm/s}$ vorliegt.
- Perivaskuläre Gewebsvibrationen (Konfetti Zeichen): Dieses Zeichen tritt aufgrund von Vibrationen der perivaskulären Weichteile auf. Der Grund dafür liegt in den stark beschleunigten Jet-Strömungen, welche durch die Stenose verursacht werden. Vor allem ab einem Stenosegrad von $> 70\%$ tritt dieses Zusatzkriterium auf (24).
- Stenoseindex ACI/ACC: Bei diesem Zusatzkriterium wird der Quotient der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit der Arteria Carotis interna und der Arteria Carotis communis gebildet.

Tabelle 7: Klassifizierung nach DEGUM (19)

Nicht stenosierende Plaques (Stenosegrad bis 10%)	Im Farbdoppler-Mode keine lokalen Strömungsbeschleunigungen; im B-Mode sind Plaques nachweisbar.
Geringgradige Stenose (20-40%)	Im Farbdoppler lokale Strömungsbeschleunigung; systolische Maximalgeschwindigkeit erhöht.
Mittelgradige Stenose (50%)	Lokale Strömungsbeschleunigung; systolische Maximalgeschwindigkeit erhöht (ca. 200 cm/s); enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit < 100 cm/s; ACC/ACI Index ≥ 2 .
Mittel- bis hochgradige Stenose (60%)	Lokale Strömungsbeschleunigung; systolische Maximalgeschwindigkeit erhöht (ca. 250 cm/s); enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit noch < 100 cm/s; Stenoseindex ACC/ACI ≥ 2
Hochgradige Stenose (70%)	Lokale Strömungsbeschleunigung; systolische Spitzengeschwindigkeit stark erhöht (300 cm/s); enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit > 100 cm/s; Konfetti- Zeichen oft positiv
Sehr hochgradige Stenose (80%)	Lokale Strömungsbeschleunigung; systolische Maximalgeschwindigkeit stark erhöht (350-400 cm/s); poststenotische Strömungsgeschwindigkeit ist reduziert (30-50 cm/s); ausgeprägte poststenotische Strömungsstörungen; Kollateralen nachweisbar; Konfetti- Zeichen oft positiv
Höchstgradige Stenose (90%)	Systolische Maximalgeschwindigkeit variabel (100-500 cm/s); poststenotische Strömungsgeschwindigkeit stark reduziert (< 30 cm/s); poststenotische Strömungsgeschwindigkeit geringer als bei 80%igen Stenosen; Kollateralen nachweisbar; Konfetti- Zeichen nicht vorhanden
Verschluss	Kein Strömungssignal nachweisbar; Kollateralen nachweisbar; Strömungsverlangsamung der Arteria Carotis communis

Diese empfohlene Graduierung trägt einerseits zur genaueren Beurteilung in 10% Schritten von Stenosen bei, andererseits führt diese Graduierung zu einer einheitlichen Verwendung der NASCET Definition.

Einer der wichtigsten Unterschiede im Vergleich mit anderen Graduierungsverfahren ist der multiparametrische Ansatz. Anhand der Einteilung in Haupt und Zusatzkriterien können sich somit die Stenosegrade genauer definieren lassen.

Im Gegensatz dazu wählt die Radiological Society of North America (RSNA) nur einen hämodynamischen Parameter (23).

5. Cerebro-vaskuläre Durchblutungsstörungen

Durchblutungsstörungen des Gehirns zählen zu den häufigsten Ursachen neurologischer Symptome. Man unterscheidet zwischen einem ischämischen (85%) und dem hämorrhagischen Insult. Wenn die Blutversorgung einer Hirnregion zum Teil oder komplett unterbrochen ist, spricht man von einem ischämischen Infarkt.

Bei einem hämorrhagischen Infarkt kommt es zu einer primären Einblutung in cerebrales Gewebe.

Von einem sekundären hämorrhagischen Infarkt spricht man, wenn es nach einem primären ischämischen Insult zu einer Einblutung kommt.

Ischämische Infarkte können folgende Ursachen haben

- Arterio- arterielle Embolie (Carotisstenose)
- Cardiogene Embolie bedingt (häufigster Ursprung ist das linke Herzohr)
- Entzündliche Gefäßerkrankungen
- Gefäßtraumata

Hämorrhagische Infarkte

- SAB (= Subarachnoidalblutung)
- Intracerebrales Hämatom

Im Rahmen dieser Arbeit beschränke ich mich auf ischämische Infarkte.

Zu einer cerebralen Ischämie kommt es aufgrund von Perfusionstörungen durch stenosierte oder verschlossene Hirngefäße. Häufigste Ursachen hierfür sind arteriosklerotische bedingte Angiopathien. Je nach Schweregrad unterscheidet man TIA (= transitorische ischämische Attacke), PRIND (= prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit) und Infarkt.

5.1. TIA

Die **transitorische ischämische Attacke** ist definiert durch das Vorliegen neurologischer Symptome, die sich innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden wieder zurückbilden. Symptome können Sensibilitätsstörungen, Aphasie oder Amaurosis fugax sein. Zugrunde liegen meist Mikroembolien, ausgehend von ulzerierten atheromatösen Plaques.

5.2. PRIND

Das **prolongierte reversible ischämische neurologische Defizit** bezeichnet das Vorhandensein neurologischer Symptome, die sich innerhalb weniger Tage bis maximal drei Wochen zurückbilden.

5.3. Infarkt

Beim Vorliegen eines Infarktes setzen die neurologischen Symptome meist schlagartig ein und bilden sich nicht mehr oder nur unvollständig zurück. Oftmals gehen einem kompletten Infarkt eine TIA oder ein PRIND voraus. Makroangiopathien, wie zum Beispiel eine Thromboembolie sind die häufigsten Ursachen eines Territorrealinfarktes. Das häufigste betroffene Infarktgebiet ist das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (Abbildung 20 und Abbildung 19)

Bei einem kompletten ischämischen Infarkt kommt es zu einer Kolliquationsnekrose.

Bei hämodynamisch verursachten Infarkten unterscheidet man zwischen einem Endstrominfarkt und einem Grenzzoneninfarkt.

Von einem Endstrominfarkt spricht man, wenn aufgrund der Infarzierung der Perfusionsdruck in den Markarterien, die keine Kollateralen besitzen, abfällt.

Bei einem Grenzzoneninfarkt ist das Gebiet zwischen zwei Gefäßen betroffen.

Diagnostiziert wird ein Infarkt aufgrund von (fremd)anamnestischen Angaben und dem Vorhandensein von Symptomen. Als wichtigste apparative Untersuchung kommt das CT zum Einsatz. Eine DSA eignet sich zur Darstellung eines arteriellen Verschlusses, und im gleichen Eingriff kann eine lokale Rekanalisation durchgeführt werden (25,26).

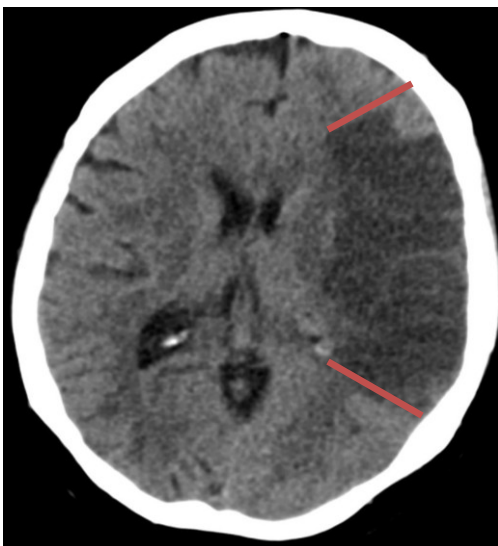


Abbildung 20: CT Darstellung eines Insultes im Versorgungsgebiet der A. cerebri media

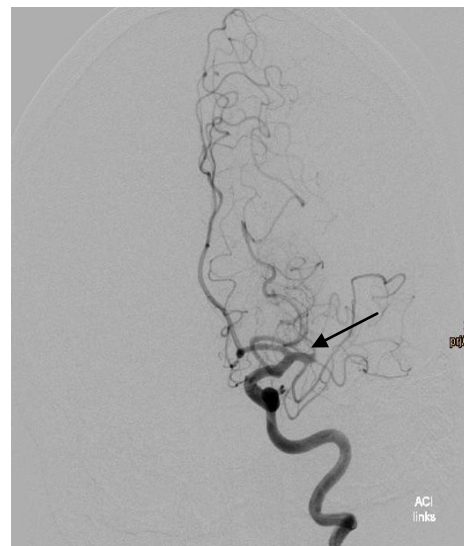


Abbildung 19: korrespondierendes Angiogramm; thrombembolischer Verschluss der A. cerebri media (Pfeil)

6. Operationsindikation bei Stenosen der Arteria carotis interna

Die operative Sanierung der A. carotis interna dient der primären und sekundären Prophylaxe eines Schlaganfalls und wird sowohl bei symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten durchgeführt. Die umfassende Diskussion der Sanierung einer Carotisstenose bei asymptomatischen Patienten ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Im Folgenden wird lediglich auf die Behandlung von Stenosen bei symptomatischen Patienten eingegangen.

Die Klinik der Carotisstenose kann in 4 Stadien eingeteilt werden:

- ✓ Stadium I: asymptomatisch; in diesem Stadium ist die Erkennung der Stenose ein Zufallsbefund.
- ✓ Stadium IIa: intermittierende Insuffizienzen; transitorisch-ischämische Attacken (TIA), Amaurosis fugax, Synkopen und andere, auf eine Stenose der A. carotis interna bezogene Symptome, die sich innerhalb von 24h zurückbilden.
- ✓ Stadium IIb: Andauern des neurologischen Defizits länger als 24 Stunden, definiert als ein prolongiertes, reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND). Die auftretenden Hirnfunktionsstörungen können bis zu einer Woche bestehen bleiben. Ab dem Stadium II ist eine operative Intervention indiziert. Das Computertomogramm (CT) kann bereits Teile kleiner Infarktareale anzeigen.
- ✓ Stadium III: Progressive Stroke- frischer Schlaganfall; In diesem Stadium ist die Unterscheidung oftmals schwierig, ob die Läsion den Funktionsstoffwechsel oder den Strukturstoffwechsel betrifft. Die Gefahr einer operativen Sanierung besteht darin, dass es nach einem ischämischen Infarkt zu hämorrhagischen Einblutungen kommen kann. In diesem Stadium ist anhand eines Computertomogramm (CT) innerhalb der ersten 6-8 Stunden keine sichere Aussage zu erwarten.

- ✓ Stadium IV: manifester Insult; dieses Stadium bezeichnet den Endzustand nach einem bereits stattgefundenen Schlaganfall mit bleibenden neurologischen Defiziten. Die operative Sanierung in diesem Stadium spielt nur mehr eine palliative Rolle. Es kann einem erneuten Schlaganfall vorgebeugt werden und somit das neurologische Defizit begrenzt gehalten werden. Das Computertomogramm (CT) zeigt die Größe der bereits vorhandenen Defekte und hilft bei der Einschätzung, ob eine Operation überhaupt noch sinnvoll ist.(5)

Die Differentialdiagnose des Schlaganfalls umfasst alle Erkrankungsformen, die zu einem fokalen neurologischen Defizit führen können:

- Intracranielle Tumore
- Neurodegenerative Erkrankungen (z. B.: multiple Sklerose)
- Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems (Encephalitis, Hirnabszess)
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes Mellitus)
- Krampfanfälle
- Funktionelle Störungen (Migräne)
- Psychische Störungen

Die nachfolgenden Kapitel widmen sich speziell der operativen Technik, der Indikation und dem richtigen Zeitpunkt (Timing) der operativen Sanierung.

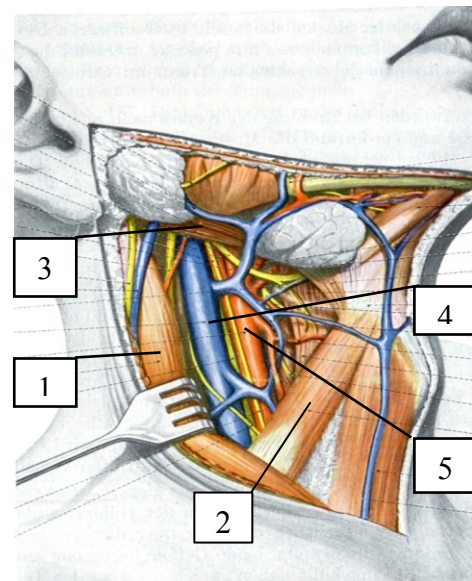
6.1. Operativer Ablauf

Die Operation findet in Rückenlage mit erhöhtem Oberkörper statt. Der Kopf wird überstreckt zur Gegenseite gedreht, die zu operierende Seite muss für den Operateur gut zugänglich und einsehbar sein. Zu diesem Zwecke wird der Operationstisch etwas vom Operateur weggekippt.

Das Desinfektionsgebiet erstreckt sich über die gesamte zu operierende Halsseite, einschließlich des Unterkieferastes, inklusive Ohrläppchen und kaudal bis unter die Clavicula. Das Ohrläppchen bleibt frei und dient als Orientierungspunkt für den Operateur.

Als Leitstruktur für die Schnittführung dient der Musculus Sternocleidomastoideus (Abbildung 21). An seinem Vorderrand führt man eine 6-8 cm lange Inzision, bis in Höhe des Unterrandes des Ohrläppchens durch. Es ist zu vermeiden, den Schnitt ventral des Ohrläppchens fortzusetzen, da man Gefahr läuft, den Gesichtsast des Nervus Facialis zu schädigen.

In weiterer Folge kommt es zur Durchtrennung des Platysma, sowie der vorderen und hinteren Halsfascie und das Operationsgebiet wird frei präpariert. Die nächste Leitstruktur ist die Vena Jugularis interna, die nach lateral gehalten wird. Dazu müssen nach medial ziehenden Ästen ligiert werden. Medial der V. Jugularis interna werden die A. Carotis communis, die Carotisgabel, die



Arteria Carotis interna (ACI) und die Arteria Carotis externa (ACE) sorgfältig, unter exakter Schonung des Nervus Hypoglossus und des Nervus Vagus, frei präpariert. Die Topographie des Nervus Vagus ist zum Teil uneinheitlich. Gelegentlich kann er weiter ventral und in seltenen Fällen vor der A. Carotis communis verlaufen.

Im nächsten Schritt werden A. carotis communis und Arteria carotis externa angeschlungen.

Abbildung 21: Trigonum caroticum

1...M. sternocleidomastoideus

2...M. omohyoideus

3...M. digastricus

4... V. jugularis interna

5... A. Carotis (27)

Nach systemischer Heparin-gabe und Anhebung des arteriellen Druckes erfolgt das Ausklemmen der GefäÙe. Die A. Carotis interna wird als erstes geklemmt und zwar möglichst weit kranial in einem intakten, arteriosklerosefreien Segment. Danach folgt die Klemmung der A. Carotis externa und zuletzt die der A. carotis communis. Diese Reihenfolge ist von Bedeutung, um das Ausschwemmen von Gerinnseln oder thrombembolischem Material in die Peripherie zu verhindern. (5)

6.2. Operative Techniken an der Arteria Carotis interna:

Thrombendarteriektomie (TEA) + Patch Plastik: Nach einer systemischen Heparinisierung und Klemmung der Carotiden erfolgt eine Stichinzision in die A. Carotis communis. Diese Inzision wird in die A. Carotis interna verlängert bis ein arteriosklerosefreies Segment erreicht wird. Der nächste Schritt ist die sogenannte TEA (=Thrombendarteriektomie), eine Ausschälung des arteriosklerotischen Plaques. Eine geeignete Schicht findet sich im Bereich der Tunica Media oder in der Grenzzone zwischen Tunica Media und Tunica Adventitia. Bei transmuralen Verkalkungen kann es vorkommen, dass nur mehr die Adventitia übrigbleibt. In jedem Fall geschieht die Ausschälung unter der Mitnahme der Gefäßinnenwand (Tunica Intima). Es sollte darauf geachtet werden, dass der Stenosezylinder stufenlos abgesetzt wird. Ist dies nicht möglich, muss diese Stufe fixiert werden, damit es nicht zu einer Dissektion mit konsekutivem Verschluss kommt. Damit während der weiteren vaskulären Rekonstruktion die ipsilaterale cerebrale Durchblutung wieder hergestellt ist, wird ein Shuntrohr temporär zwischen die ACC und ACI eingelegt (Abbildung 22 und Abbildung 23).

Die Arteriotomie der A. Carotis interna sollte mit einer Patch-Plastik (=Streifenplastik) verschlossen werden (Abbildung 24 und Abbildung 25). Bei sämtlichen Patienten in unserer Analyse wurden Kunststoffpatches verwendet. Alternativ zum Einsatz kommt ein Venenpatch, gewonnen von der distalen Vena saphena magna im Bereich des medialen Knöchels. Der Shunt wird vor Beendigung der Naht entfernt. Es ist darauf zu achten, dass der Patch das Gefäßlumen weder ausweitet noch einengt. Bevor alle Klemmen geöffnet werden, erfolgt eine Spülung der GefäÙe mit einem Gemisch aus Kochsalz, Aspirin und Heparin. Ein Flushmanöver verhindert eine Luftembolie. Dabei werden Thromben und Luftblasen aus den GefäÙen entfernt und der Gefahr einer Embolie vorgebeugt.



Abbildung 25: intraluminaler Shunt (28)

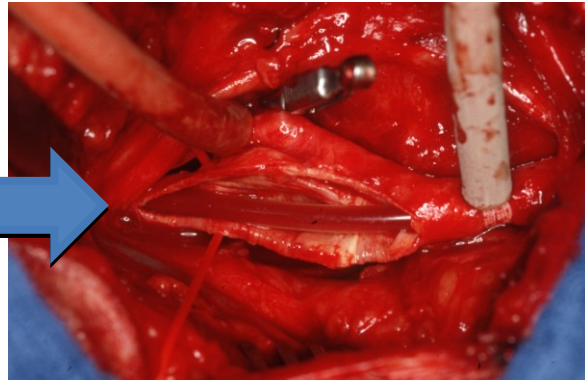


Abbildung 22: intraluminaler Shunt in situ

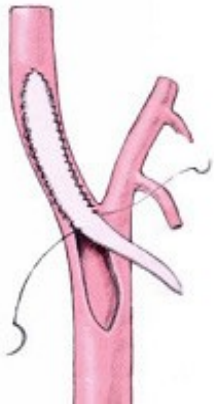


Abbildung 24: Patchplastik (29)

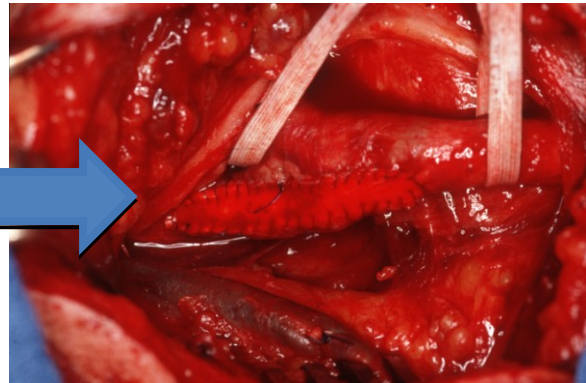


Abbildung 23: Patchplastik in situ

Eversions TEA: Bei dieser Technik wird die ACI, nach Klemmung, an der Carotisbifurkation abgesetzt (Abbildung 26 und Abbildung 27). Mit einem Dissektor, einem spatelähnlichen Instrument, werden die pathologisch veränderten, inneren Wandschichten von der Adventitia getrennt und der Stenosezylinder zentralwärts gehalten, während die zurückbleibende Adventitia peripherwärts gezogen wird. Dies erfolgt so lange, bis der Stenosezylinder sich stufenlos von der Adventitia löst. Nun erfolgt die Ausschälung der ACC und ACE. Nach ausgiebiger Spülung wird ein Shuntrohr temporär eingelegt, ehe die Replantation der ACI in fortlaufender Nahttechnik vorgenommen wird. Dabei lässt sich eine eventuell vorhandene Elongation sehr gut korrigieren, wodurch hämodynamisch bessere Resultate erzielt werden. Weitere Vorteile dieser Technik sind eine kürzere Operationszeit und die Vermeidung von Fremdmaterial. Insgesamt ist diese Technik allerdings anspruchsvoller.

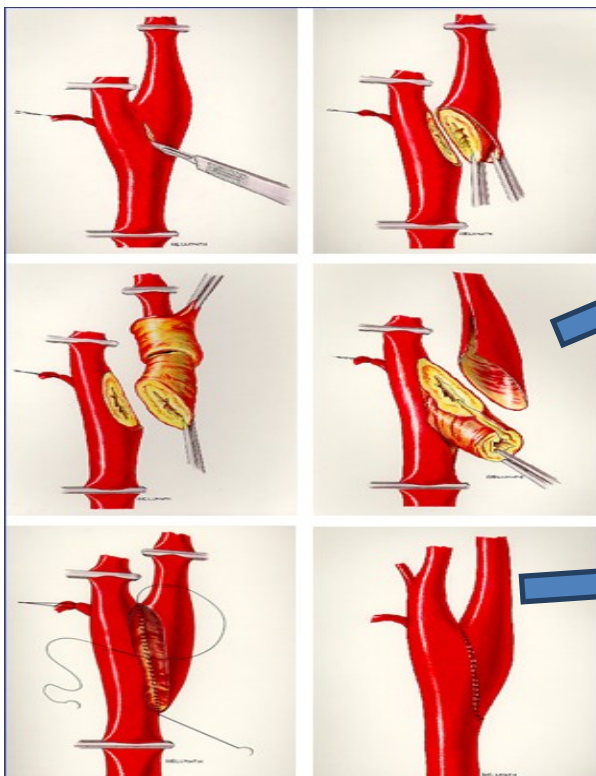


Abbildung 26: Eversion TEA (30)

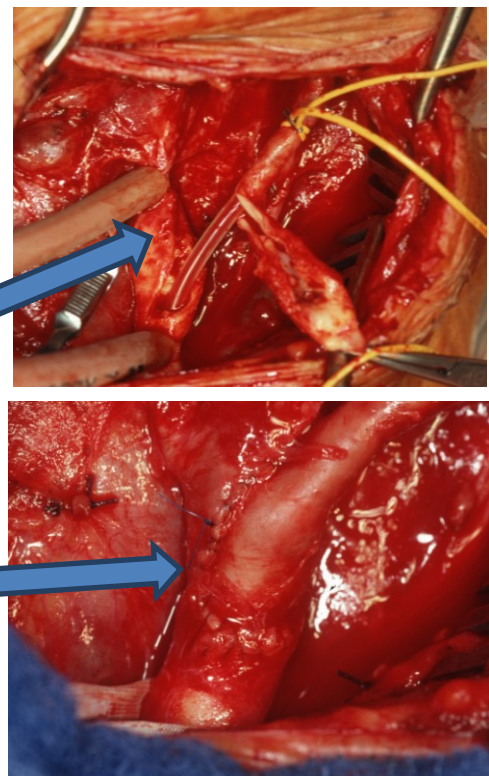


Abbildung 27: Eversion TEA in situ

6.3. Komplikationen

- I. Blutungen:** Eine der häufigsten Komplikationen nach operativen Rekonstruktionen der Carotiden ist die Blutung. Mitunter treten postoperativ hypertensive Krisen auf, die in Verbindung mit der medikamentösen Beeinflussung der Gerinnung zu Nachblutungen führen können. Daher sollte postoperativ eine Intensivüberwachung gewährleistet sein. Ein größeres Hämatom führt zu Dyspnoe und kann eine Reintubation, durch eine Verlagerung der Halsweichteile und der Trachea, erschweren. Eine rechtzeitige operative Revision, bei Verdacht auf Nachblutungen, sollte immer in Betracht gezogen werden.

- II. Nervenschäden:** Nervenschäden werden in bis zu 8,6% der Fälle beobachtet. Permanente schwerwiegende Nervenläsionen sind jedoch selten und werden in weniger als 1% der Fälle beobachtet (31). Die häufigste postoperative Nervenläsion betrifft den Nervus laryngeus recurrens, die eine einseitige Stimmbandlähmung zur Folge haben kann. Weiters kann es zu einer Schädigung des Nervus Hypoglossus kommen und in weiterer Folge zu einer ipsilateralen motorischen Lähmung der Zunge. Weiter sind vorübergehende Nervenschäden aufgrund von Hakenzug mit Kompression des Nervus Facialis möglich. Solche Läsionen bilden sich jedoch meistens im Laufe von Wochen bis Monaten zurück.

- III. Infektionen:** Infektionen werden in bis zu 2% der Fälle beobachtet (31). Selten kann es aufgrund einer Infektion zu einer Nahtdehiszens mit schwerwiegender Einblutung ins Operationsareal kommen.

- IV. Cerebrale Defizite:** Das neurologische Defizit stellt eine der gefürchtetsten Komplikationen bei operativen Sanierungen der Carotiden dar. Wenn ein neurologisches Defizit direkt postoperativ auftritt, sollte man in erster Linie an einen technischen Fehler denken. In diesem Fall können eine sofortige CT-Angiographie, eine Untersuchung mittels Doppler-Ultraschall oder eine angiographische Darstellung zur Diagnostik herangezogen werden. Besteht jedoch der Verdacht auf einen postoperativen Gefäßverschluss ist das sofortige Wiederfreilegen des betroffenen Gebietes, ohne vorangegangene Bilddiagnostik, gerechtfertigt. Sollte eine Frühthrombose die Ursache des cerebralen Defizits sein,

müssen der Thrombus im Ganzen entfernt und die normalen Strömungsverhältnisse wieder hergestellt werden. (5)

6.4. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Als eine Alternative zum operativen Eingriff (CEA = Carotid Endarterectomy) kommt eine minimal-invasive Variante (CAS = Carotid-Artery Stenting), in Form einer Angioplastie inklusive Stenting zum Einsatz (Abbildung 28 und Abbildung 29). Diese Methode kam erst in den 1980er Jahren zur Anwendung (32). Um den Stellenwert der CAS gegenüber der CEA zu definieren wurden zahlreiche Vergleichsstudien durchgeführt. Besonders repräsentativ sind die nordamerikanische CREST-Studie (=The Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) und die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführte SPACE-Studie (=Stentprotected Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy).



Abbildung 28: Carotisstenose

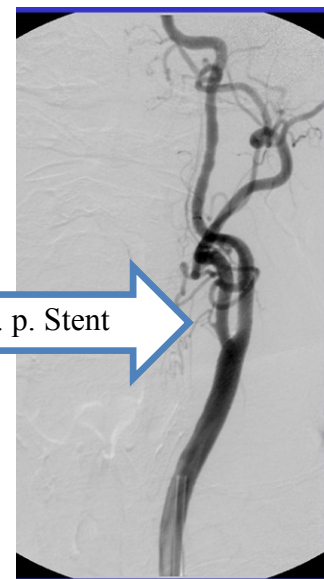


Abbildung 29: St. p. Stent PTA

6.4.1. CREST Studie

Bei der CREST Studie (33) handelt es sich um eine multizentrische Studie mit insgesamt 2502 Patienten, mit sowohl symptomatische, als auch asymptomatische Carotisstenosen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war jeglicher Schlaganfall, Myocardinfarkt oder tödliches Ereignis während der periprozeduralen Periode und die ipsilaterale Schlaganfallrate 4 Jahre nach Randomisierung. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der primären Endpunkte zwischen der Stenting-Gruppe (CAS) und der Operation- Gruppe (CEA) (7,2% vs. 6,8%) gefunden werden. Wenn man die Ergebnisse genauer betrachtet, so ist eine Überlegenheit der Operation, bezogen auf die reine Schlaganfallrate, gegenüber dem minimal-invasiven Eingriff zu erkennen (2,3% vs. 4,1%). Umgekehrt überwiegen die positiven Effekte der CAS in Bezug auf die postoperative Myocardinfarktrate (1,1% vs. 2,3%).

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass jüngere Patienten mehr von einer CAS profitieren, als ältere Menschen. Überraschend deshalb, weil man anfänglich glaubte, dass gerade bei älteren Patienten ein minimal invasiver Eingriff, aufgrund der geringeren Belastung, einen Vorteil bringen könnte.

6.4.2. SPACE Studie

Bei der SPACE Studie (34) handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, die ein Kollektiv von 1214 Patienten untersuchte. Diese Studie wurde im Non- inferiority Design angelegt. Untersucht wurde ob die CAS der CEA in der Behandlung von symptomatischen Carotisstenosen gleichwertig ist. Als primäre Endpunkte wurden ipsilaterale Schlaganfälle, mit Symptombdauer länger als 24h und jedes tödliche Ereignis zwischen der Randomisierung und 30 Tage nach Intervention, bestimmt. Auch diese Studie zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmethoden gab. Die primären Endpunkte traten zu 6,92% in der CAS Gruppe und zu 6,45% in der CEA Gruppe auf. Allerdings konnte die Nichtunterlegenheit der CAS im statistischen Ansatz nicht bewiesen werden. In einer Subgruppenanalyse dieser Studie ist zu erkennen, dass bei Frauen und bei Patienten mit einem höheren Alter eine höhere Komplikationsrate bei einer CAS Behandlung besteht.

Zusammenfassend kann aus diesen beiden Studien geschlossen werden, dass die minimal-invasive Intervention weder effizienter, noch sicherer ist als die operative Sanierung. Wird

die CAS jedoch von einem erfahrenen Interventionalisten durchgeführt, stellt diese Form der Therapie, bei einem sorgfältigen selektierten Patientengut, eine Alternative zur herkömmlichen CEA dar.

7. Spezieller Teil

Der Prädilektionsstelle einer arteriosklerotischen Veränderung der Arteria Carotis liegt auf Höhe der Bifurkation der ACC (= Arteria Carotis communis) und der proximalen ACI (=Arteria Carotis interna).

Carotisstenosen werden in zwei Gruppen unterteilt: die symptomatische und die asymptomatische. Bei einer symptomatischen Stenose kommt es im Versorgungsgebiet der betroffenen ACI zu einem passageren oder permanenten neurologischen Defizit (35).

Obwohl die Endarteriektomie der Carotis zur Vermeidung eines ischämischen Insultes bereits 1954 eingeführt wurde (35)(36) erfolgte die profunde wissenschaftliche Evaluation dieses Behandlungskonzeptes erst 30 Jahre später durch 2 große randomisierte Studien; die NASCET (=The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und die ECST (= The European Carotid Surgery Trial).

Die Ergebnisse der operativen Sanierung und des postoperativen Verlaufs von symptomatischen Carotisstenosen werde ich in den zwei großen, publizierten Studien näher beschreiben: Auf der einen Seite NASCET (=The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und auf der anderen Seite ECST (= The European Carotid Surgery Trial).

7.1. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (=NASCET)

Bei der NASCET Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie, deren Ziel es war, den Vorteil der operativen Sanierung einer symptomatischen Stenose der Arteria Carotis interna zu evaluieren.

Gestartet wurde diese Studie am 27. Dezember 1987.

Als Einschlusskriterium wurden folgende, klinischen Punkte gewählt: Alle Patienten hatten eine angiographisch nachgewiesene 30-99%ige Stenose der ACI auf der Seite des neurologischen Ereignisses. Der Patient musste innerhalb der letzten 120 Tage eine oder mehrere transient ischämische Attacken, einen nicht -beeinträchtigenden Schlaganfall, mit einer Persistenz der Symptome von über 24 Stunden, oder eine monookulare Blindheit (mit Rückbildung der Symptome innerhalb von 24 Stunden) erlitten haben. Die Angiographie musste im Zeitraum von 120 Tagen, durchgeführt werden.

Die Stenosen wurden in zwei Subgruppen unterteilt:

- Geringgradige Stenosen 30%-69%
- Hochgradige Stenosen 70%-99%

Die geeigneten Patienten wurden durch Randomisierung in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt: In einer Gruppe wurde eine operative Sanierung, im Rahmen einer Endarteriektomie **kombiniert mit** der bestmöglichen medikamentösen Therapie durchgeführt. In der zweiten Gruppe kam ausschließlich die bestmögliche medikamentöse Therapie zum Einsatz. Dabei bestand die medikamentöse Therapie in einer Behandlung und / oder Optimierung sämtlicher Risikofaktoren, wie Blutdruck, Cholesterinspiegel oder Ähnliches. Für alle Patienten wurde eine Dosis von 1300mg/Tag Aspirin empfohlen.

Diese Unterteilung des Patientengutes dient zur Klärung der 3 Kernfragen:

- Reduziert die Endarteriektomie der Arteria Carotis das Risiko eines Schlaganfalls oder ein tödliches Ereignis zu erleiden?
- Welche Patienten mit welchem Stenosegrad profitieren am meisten von einer Endarteriektomie?
- Verbessert eine Endarteriektomie die Lebensqualität der Patienten?

Im Zuge der Nachsorge wurden alle Patienten, die dem „operativen Arm“ zugeteilt waren, 30 Tage nach der Operation kontrolliert. Dieser Zeitraum wird auch als perioperative

Phase bezeichnet. Patienten des „konservativen Armes“ wurden 32 Tage nach Randomisierung untersucht. Im Rahmen der weiteren Kontrollen wurden die Patienten alle 3 Monate innerhalb des ersten Jahres und danach alle 4 Monate untersucht.

Es konnten 659 Patienten eingeschlossen werden, der Beobachtungszeitraum betrug 4 Jahre (37).

7.1.1. Operativer Nutzen bei Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Carotisstenose

Perioperative Mortalität und Morbidität: Als perioperative Phase wurden der Zeitraum 30 Tage nach der Operation, für die Operations-Gruppe, bzw. 32 Tage nach Randomisierung für die konservativ behandelte Gruppe gewählt. Innerhalb der operativ sanierten Gruppe kam es zu 18 Schlaganfällen und Todesfällen (12 geringgradige, 5 schwerwiegende und ein fataler Schlaganfall). Dies ergibt ein perioperatives Risiko von 5,5%.

In der medikamentösen Vergleichsgruppe kam es im Zeitraum von 32 Tagen nach Randomisierung zu weniger Vorfällen. Es traten 11 Ereignisse auf (8 geringgradige, 2 schwerwiegende und ein fataler Schlaganfall). In dieser Gruppe lag die 30 Tage Morbidität und Mortalität bei 3,3%.

Aufgrund dieser Zahlen sieht man, dass es innerhalb der ersten 30 Tage keinen großen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt.

Das Ergebnis dieser Studie wirft natürlich die Frage auf, warum man das Risiko der Operation eingehen soll, ohne einen entsprechenden Vorteil daraus zu ziehen.

Für die Klärung dieser Frage muss man sich die Langzeitergebnisse dieser Studie genauer anschauen:

Langzeitergebnisse: Bei den Langzeitergebnissen ist sehr wohl ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden oben genannten Gruppen zu erkennen.

24 Monate nach Randomisierung bzw. nach einer Operation liegt das Risiko, einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden, bei 26% in der medikamentös behandelten Gruppe, und bei 9% in der operativ sanierten Gruppe. Dies bedeutet eine absolute Reduktion des Risikos von 17%.

	Medikamentöse Patienten (n=331)	Operative Patienten (n=328)
	%	%
Ipsilateraler Schlaganfall	26 (61 Pat.)	9 (26 Pat.)

Tabelle 8: Schlaganfallrate bei NASCET (38)

Bei 100 Patienten die operativ saniert wurden, konnte in 17 Fällen ein Schlaganfall verhindert werden.

In dieser Studie wird auch ein enger Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad und der Risikoreduktion beschrieben. Je höher der Stenosegrad, desto höher ist die Risikoreduktion. Die höchste Risikoreduktion betrug 26% und wurde in der Gruppe im 90-99%igen Stenosen innerhalb der ersten 2 Jahre beobachtet.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die operative Sanierung von hochgradigen Carotisstenosen als eine Investition in die Zukunft ist, da dadurch im Langzeitverlauf das Schlaganfallrisiko signifikant reduziert werden kann. (38).

7.1.2. Operativer Nutzen bei Patienten mit mäßiger bis geringgradiger Carotisstenose

Es blieb nach der ersten Studienphase unklar, ob bei mäßigen Carotisstenosen (30-69%) ein Nutzen der Operation besteht. Daher wurde die NASCET für Patienten mit einer mäßiggradigen, symptomatischen Carotisstenose fortgesetzt, und es wurden weitere 1608 Patienten mit geringgradige bis mäßiger Carotisstenose inkludiert (39).

Als mäßige Stenosegrade werden alle Stenosen unter 70% definiert. Hier hat man die Stenosegrade noch einmal unterteilt in mäßige Stenosen (50%-69%) und in geringgradige Stenosen (unter 50%).

Das gesamte untersuchte Patientengut umfasst 2267 Personen, die annähernd gleichmäßig auf beide Studiengruppen aufgeteilt wurden: 1118 Personen in der konservativ behandelten Gruppe und 1108 in der operativen Gruppe.

Postoperative Mortalität und Morbidität: Die 30 Tage Morbidität und Mortalität betrug in der operativen Gruppe 6,7% und in der konservativen Gruppe 2,4%.

Langzeitergebnisse: Das 5-Jahres Schlaganfall Risiko bei mäßiger Carotisstenose betrug in der konservativen Gruppe 22,2% im Gegensatz zu 15,7% in der operativ behandelten Gruppe. Die absolute Risikoreduktion betrug somit 6,5%, entsprechend einer relativen Risiko Reduktion von 29%. Es mussten somit 15 Patienten behandelt werden um einem ipsilateralen Schlaganfall vorzubeugen.

Bei geringgradigen Stenosen stehen sich, bezogen auf das 5-Jahres Schlaganfall Risiko, 18,7% in der „Medikamenten“ Gruppe und 14,9% in der „Operationsgruppe“ gegenüber, es konnte kein Vorteil für die operative Gruppe nachgewiesen werden.

Vergleicht man nun sämtliche Stenosegrade miteinander, so kann man zusammenfassen: Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose von 70% oder mehr, profitieren am meisten von einer Endarteriektomie. Liegt der Stenosegrad zwischen 50%-69%, besteht nur mehr ein geringer Vorteil und bei Stenosegraden von unter 50% bringt eine operative Sanierung keinen Nutzen.

7.2. *European Carotid Surgery Trial (ECST)*

Die ECST (40) Studie ist das europäische Pendant zur NASCET Studie. Sie vergleicht ebenfalls die operative Sanierung von Carotisstenosen mit der konservativen Therapie. Das Patientengut wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die eine wurde möglichst rasch einer Endarteriektomie unterzogen. Bei den Patienten der zweiten Gruppe, die primär konservativ behandelt wurden, ist die operative Sanierung so lange wie möglich hinausgezögert worden.

Im Zeitraum zwischen 1981 und 1994 wurden 3024 Patienten inkludiert. Es erfolgte eine 2:1 Randomisierung, 60% der Patienten (n=1811) wurden operiert und die restlichen 40%, (n=1213) wurden konservativ behandelt. Es wurde versucht, Nachsorgeinformationen nach 4, 12 Monaten und anschließend jährlich bis 1995 zu erhalten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 6,1 Jahren.

Zu den Einschlusskriterien zählten die von der Carotis ausgehenden, ischämischen Ereignisse der vorangegangenen 6 Monate. Diese konnten sowohl das Gehirn als auch das Auge betreffen und in ihrer Dauer transient oder permanent sein. Es durfte jedoch kein schwerwiegendes, neurologisches Defizit vorliegen. Cardioembolische Ereignisse waren ein Ausschlusskriterium.

Zur Graduierung der Stenose setzt ECST die Stenose in Relation zu dem ursprünglichen Gefäßlumen, auf diese Thematik wurde bereits im vorherigen Kapitel eingegangen.

In der operativen Gruppe wurden 50% der Patienten innerhalb von 14 Tagen, nach Randomisierung operiert. Die Bandbreite der symptomatischen Stenosen war sehr weit gefächert.

7.2.1. Ergebnisse

Das Risiko in der „Operations-Gruppe“ innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff einen Schlaganfall oder ein tödliches Ereignis zu erleiden, lag bei 7% und in der konservativen Gruppe bei 4,8%.

Das scheinbar erhöhte 30 Tage Risiko in der Operationsgruppe wird im Langzeitverlauf über 3 Jahre aufgehoben.

In diesem Zeitraum traten Schlaganfälle oder tödliche Ereignisse in der konservativen Kontrollgruppe bei 26,5% und die Operations-Gruppe bei 14,9% auf,

einem absoluten Benefit der Operation von 11,6% entsprechend. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass von 1000 Patienten, die operativ behandelt wurden in 116 Fällen ein Schlaganfall verhindert werden konnte.

Das Risiko der Kontrollgruppe, innerhalb der ersten 2-3 Jahre einen Schlaganfall zu erleiden, korrelierte mit dem Stenosegrad.

Dabei zeigte sich ein deutlicher Trend: Je höhergradiger die Stenose, desto größer ist der Vorteil einer Operation. In dieser Studie wurde ein durchschnittlicher Stenosegrad von 70%-79% empfohlen, ab dem eine operative Sanierung sinnvoll ist.

Weitere Variablen waren Alter und Geschlecht. Höheres Alter war mit einem höheren Schlaganfallsrisiko nach einer TIA behaftet. Frauen zeigten ein deutlich geringeres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Jedoch wurde beobachtet, dass Frauen nach einer Operation ein höheres Schlaganfallrisiko hatten. Somit profitieren vor allem jüngere Männer, mit einer Stenose ab 80% von einer operativen Sanierung. Als Empfehlung für weibliche Patienten gilt ein Stenosegrad ab 90%.

Bei geringgradigen Stenosen sollte eine operative Sanierung vermieden werden.

7.3. *NASCET vs. ECST*

In den vorangegangenen Punkten wurden die wichtigsten Ergebnisse der zwei großen Studien bezüglich symptomatischer Carotisstenosen behandelt. Sind nun diese Ergebnisse der beiden Studien vergleichbar und wo liegen die Unterschiede?

Im folgenden Kapitel wird auf die Gemeinsamkeiten eingegangen und die Unterschiede der Studien aufgezeigt.

Gemeinsamkeiten:

Beide Studien sind multizentrisch randomisiert prospektiv durchgeführte Untersuchungen. Es wurden nur Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen eingeschlossen. Ziel beider Studien war es, den möglichen Nutzen der chirurgischen Sanierung einer Carotisstenose im Vergleich zur bestmöglichen konservativen Therapie nachzuweisen.

Unterschiede:

Ein wesentlicher Unterschied besteht in der Definition einer Stenose. Da diesem Thema ein extra Kapitel (siehe Kapitel: Graduierung der Carotisstenose) gewidmet wurde, wird in diesem Punkt nicht nochmals auf diese Problematik eingegangen.

Die Randomisierung erfolgte ungleich: in der ECST Studie 60% zu 40% (Operation vs. Konservativ), in der NASCET Studie 50/50%.

Im Rahmen der Nachsorge untersucht NASCET die Patienten alle drei Monate innerhalb des ersten Jahres und danach alle 4 Monate. ECST untersucht seine Patienten nach 4 und 12 Monaten und danach jährlich.

In der NASCET Studie wurden nur Patienten mit einem Stenosegrad von $> 30\%$ untersucht, da es, nach den entsprechenden Kriterien, erst ab einem Stenosegrad von 20-30% zu relevanten Strömungsveränderungen kommt. Bei ECST wurden auch Patienten mit einem Stenosegrad unter 30% in die Studie aufgenommen.

Bezüglich der Zeitspanne des letzten cerebralen Ereignisses und dem Zeitpunkt der Randomisierung gibt es folgende Unterschiede: NASCET legte für diesen Zeitraum ein Zeitintervall von 4 Monaten fest, bei ECST hingegen musste das cerebrale Event innerhalb der letzten 6 Monate aufgetreten sein.

Die Definition eines Schlaganfalls nach NASCET und ECST fällt unterschiedlich aus: Nach NASCET liegt ein Schlaganfall vor, wenn cerebrale Symptome länger als 24 Stunden andauern; ECST definierte anhaltende Symptome innerhalb der ersten 7 Tage, als Schlaganfall.

Die Grundaussage bei ECST ist, dass der Vorteil einer operativen Sanierung bei männlichen Patienten mit einem Stenosegrad von 80% und bei Frauen ab einem Stenosegrad von 90%, vorliegt (40).

NASCET empfiehlt eine Behandlung ab einem Stenosegrad von 50% (39).

Rothwell PM et al. (41) haben in ihrer Arbeit versucht, diese beiden Studien miteinander zu kombinieren und zu einem Gesamtergebnis zu gelangen.

Zusätzlich zu NASCET und ECST wurde noch der Veteran Affairs trail (VA309) als dritte Studie mit in die Auswertung genommen (42). Diese Untersuchung umfasst 189 männliche Patienten.

Alle drei Studien schließen insgesamt 6092 Patienten ein.

Bei Betrachtung sämtlicher Ergebnisse dieser Analyse können keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studien festgestellt werden.

Bezogen auf das gesamte Patientengut beträgt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation einen Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben 7,1%. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studien (Tabelle 9).

Studie	Insult innerhalb 30 Tage nach OP
ECST	7,0%
NASCET	6,5%
VA309	7,7%

Tabelle 9: 30 Tages Mortalität/Morbiditätsrate (41)

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen:

- Bei Patienten mit einer 30-49%igen Stenose zeigt sich kein Vorteil in der operativen Therapie.
- Ab einem Stenosegrad von 50% besteht ein Benefit einer operativen Sanierung; jedoch nicht sofort. Erst zwei Jahren nach der Operation kommt es zu weniger cerebralen Vorfällen im Vergleich zu der konservativ behandelten Gruppe.
- Ab einem Stenosegrad von 70% profitieren die Patienten auf jeden Fall von einer Operation.

7.4. Zeitpunkt der Operation

Noch vor einigen Jahren galt die allgemeine Lehrmeinung, nach einem ischämisch-cerebralen Ereignis (TIA, PRIND, Insult) verursacht durch eine Stenose im Bereich der Arteria carotis interna, ungefähr 4-6 Wochen mit der operativen Sanierung zuzuwarten.

Hintergrund dieser Überlegung war, die Einblutungsgefahr nach Revaskularisierung in das zu Grunde gegangene cerebrale Areal zu verringern. Im Zeitfenster bis zur geplanten Operation traten jedoch immer wieder invalidisierende Insulte auf, sodaß eine operative Sanierung nicht mehr möglich war.

Während der letzten kam es Jahre zu einem Paradigmenwechsel, wobei in diesem Zusammenhang die Lehrmeinung dazu überging, symptomatische Stenosen einer Arteria carotis interna innerhalb der ersten 14 Tage nach dem cerebralen Ereignis operativ zu sanieren.

In den vorangegangenen Kapiteln wurde vor allem die Operation in Assoziation mit dem Stenosegrad betrachtet.

Doch welche Faktoren sind wichtig für den richtigen Zeitpunkt einer Operation:

- Wann ist das Risiko am höchsten bzw. am geringsten?
- Ist es tatsächlich sinnvoll, früh zu intervenieren?

Im folgenden Themenblock werde ich diese Fragen bearbeiten.

Eine der ersten Arbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigte, wurde schon im Jahre 1963 publiziert. Wylie et al. (43) untersuchten 179 Patienten nach einer operativen Sanierung der Arteria Carotis interna.

Neun dieser Patienten hatten einen frischen Schlaganfall. Vier dieser neun Patienten wurden 3 bis 10 Tage, und ein Patient innerhalb von 22 Tagen nach dem akuten cerebralen Ereignisses operiert. Bei fünf dieser Patienten kam es innerhalb von zwei bis drei Stunden nach der Operation zu einer letalen, intracerebralen Hämorrhagie. Die Mortalitätsrate betrug über 50% bezogen auf diese neun Patienten die einen postoperativen Schlaganfall erlitten haben.

Im Gegensatz dazu lag bei den restlichen 170 Eingriffen eine deutlich geringere cerebrale Beeinträchtigung vor. Die Symptome dieser Gruppe waren TIA's und chronische cerebrale Insuffizienzen- also keine akuten Ereignisse. Diese Patienten wurden bezogen auf das neurologische Ereignis später operiert. Hier lag die Mortalitätsrate bei 5%. Die Autoren

kamen zum Schluss, dass ein frischer cerebraler Infarkt eine Kontraindikation für eine frühzeitige operative Sanierung darstellte.

Rosenthal et al. (44) beobachteten bei ihrem Patientengut in 22% der Fälle einen Rezidivinsult während der Wartezeit auf die Operation innerhalb von der 4-6 Wochen.

Um diese Zahl zu verringern, entwarfen Dosick et al. (45) einen Selektionsalgorithmus der für eine Operation in Frage kommenden Patienten. Eine wesentliche Rolle spielte dabei die Computertomographie (= CT). Untersucht wurde ein Patientengut mit milden bis mäßigen neurologischen Defiziten. Ein und fünf Tage nach Eintritt in die Studie wurde bei jedem Patienten ein CCT (craniales CT) angefertigt. Bei 70% der Patienten ergaben die Untersuchungen einen negativen Befund. Diese Gruppe wurde innerhalb von 14 Tagen operiert. Die Morbiditätsrate lag bei 0,9% und es gab keinen Todesfall. Bei der Gruppe mit positivem CT Befund wurde die 4-6 Wochen Wartezeit eingehalten und die Mortalitäts-Morbiditätsrate lag bei 9,5%. Dosick et al. gelangten zu der Ansicht, dass Patienten mit einem klinischen Bild eines Schlaganfalls, aber negativem CCT Befund, durchaus frühzeitig, also innerhalb von 14 Tagen, mit einem geringen Risiko operiert werden können.

In einer Arbeit von Meyer et al. (46) wird beschrieben, dass bei selektionierten Patienten mit hochgradigen neurologischen Defiziten und akutem Verschluss der Arteria Carotis interna, eine frühzeitige Endarteriektomie durchaus sinnvoll ist. In dieser Arbeit kam es bei 67,7% der operierten Patienten zu einer Verbesserung der Symptome. Meyer führte zwei wichtige prognostische Faktoren an, die dafür verantwortlich sind. Einerseits der erhöhte Blutfluss in Kollateralkreisläufen; je höher der Kollateral Flow, desto deutlicher verbessern sich die Symptome. Andererseits ist das Ergebnis abhängig von einem möglichen embolischen Geschehen; Patienten mit einem Embolus der Arteria Cerebri media haben eine deutlich schlechtere Prognose. Trotz der hohen Zahl von Patienten, bei denen eine Verbesserung der Symptome aufgetreten ist, darf man nicht übersehen, dass eine Mortalitätsrate von 20,6% vorlag. Laut Meyer et. al entspricht dies etwa dem Wert, der zu erwarten wäre, wenn diese Patienten mit ihrer schweren Symptomatik nicht operiert worden wären. Anhand dieser unterschiedlichen Arbeiten kann man erkennen, dass es äußerst schwierig ist genaue Richtlinien zu erstellen, um den richtigen Zeitpunkt einer Operation zu definieren.

Wie sieht nun die aktuelle Lehrmeinung bezüglich des richtigen Zeitpunktes einer Operation aus? Gibt es eine einheitliche Lösung für diese Fragestellung oder divergieren die Behandlungstaktiken sehr stark?

Diese Fragen werde ich in den folgenden Punkten erörtern.

Im Rahmen eines großen, systematischen Reviews befassten sich Rerkasem K. et al. (47) mit der Thematik des richtigen Operationszeitpunktes bei Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose. Zu diesem Zweck wurden Publikationen von 1980 bis 2008 verwendet und miteinander verglichen. Von 494 publizierten Serien erfolgte in lediglich 49 eine Stratifizierung entsprechend des Operationszeitpunktes in Abhängigkeit zum neurologischen Ereignis. Die Operation erfolgte 1 Tag bis 6 Wochen nach dem neurologischen Ereignis. Aus den gesammelten Daten waren deutliche Unterschiede zu erkennen, wann und bei welchen neurologischen Symptomen operativ interveniert wurde. In den gepoolten Daten fand sich bei Patienten mit den Symptomen eines beginnenden Schlaganfalls (Stroke in evolution) nach einer frühzeitigen TEA (Thrombendarteriektomie) eine Mortalitäts- und Morbiditätsrate von 20,2%. Bei Patienten mit einer sogenannten Crescendo TIA betrug die Mortalitäts- und Morbiditätsrate 11,4%. Es zeigte sich somit, dass Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von Patienten mit einer instabilen neurologischen Symptomatik im Falle einer frühzeitigen Operation beträchtlich waren.

Bei Patienten, mit Stabilisierung der Symptome (Stable disease) war keine Abhängigkeit der Morbiditäts- und Mortalitätsrate vom Operationszeitpunkt zu beobachten.

Aus diesen Gründen ist es wichtig, die richtige Balance zwischen dem Risiko, das eine Operation in der Akutphase birgt und dem Risiko, das eine Verzögerung mit sich bringt, zu finden.

Eine weitere Arbeit von Naylor et al. (48) beschäftigt sich mit folgender Fragestellung: Eine Verzögerung birgt zwar ein reduziertes operatives Risiko, doch welchen Preis muss der Patient dafür zahlen? Im Rahmen dieser Arbeit werden die alten mit den neuen Lehrmeinungen verglichen. Eine dieser Meinungen, die der Autor zu widerlegen versucht ist, dass das frühe Schlaganfallrisiko nach einer TIA oder minor Stroke innerhalb der ersten sieben Tage nur 1-2% und innerhalb der ersten 30 Tage 3-4% beträgt. Dieser Aussage widersprechen jedoch laut Naylor die Ergebnisse von einem systematic Review und einer Metaanalyse, in denen das 7 Tages Risiko eines Schlaganfalls nach TIA mit 5,2% bzw. 10,4% angegeben wird (49). Anhand dieser Zahlen ist ersichtlich, dass das Risiko, nach dem Indexereignis, einen Schlaganfall zu erleiden, in den ersten 30 Tagen und hier besonders innerhalb der ersten Woche, besonders hoch ist.

Rothwell et al. (50) haben versucht, das Schlaganfallrisiko anhand eines Scores einzuteilen, dem sogenannten ABCD- Score. Die Autoren haben anhand dieser Bewertung ein Risikoschema festgelegt, welches sich auf das Alter (**A**ge), den Blutdruck (**B**lood pressure), die klinischen Symptome (**C**linical features) und die Dauer der Symptome (**D**uration of symptoms) bezieht.

		Score
A	Alter > 60 Jahre	1
	Alter < 60 Jahre	0
B	RR: systolisch > 140 mmHg oder diastolisch > 90 mmHG	1
	Normaler RR	0
C	Klinische Symptome: Unilaterale Schwäche	2
	Sprachstörung	1
	andere	0
D	Symptombdauer: >60 min	2
	59-10 min	1
	< 10 min	0

Tabelle 10: ABCD Kriterien (50)

Bei Patienten, die anhand dieser Bewertung einen Wert von 3 hatten, lag das 7 Tage Schlaganfallrisiko bei 0%, bei 4 lag das Risiko bei 2,2%, bei 5 bei 16,3%. Bei einem Wert von 6 Punkten lag das Risiko eines Schlaganfalls bereits bei 35%. Betrachtet man diese Ergebnisse, ist es sicherlich sinnvoll, frühzeitig nach dem Auftreten einer TIA zu intervenieren. Je nach Symptomen bzw. ABCD Punkte Score kann das Risiko, innerhalb der ersten 7 Tagen einen Schlaganfall zu erleiden, nach Auftreten eines initialen Ereignisses, erhöht sein.

Deutliche Unterschiede in Bezug auf die frühzeitige, operative Sanierung sind zwischen den Geschlechtern zu erkennen. Den größten Vorteil haben Männer mit einer 70-99%

Stenose und einer operativen Sanierung innerhalb von 2 Wochen. Allerdings profitieren Männer auch bei späterer Operation.

Anders gestaltet sich die Situation bei Frauen. Hier ist zu erkennen, dass der Vorteil einer Operation sowohl bei hochgradigen (70-99%), als auch bei mittelgradigen Stenosen (50-69%) hauptsächlich innerhalb der ersten zwei Wochen gewährleistet ist. Es ist sogar zu erkennen, dass bei einer Verzögerung von über zwei Wochen eine operative Sanierung kontraproduktiv ist (51).

Rantner et al. (52) beschäftigten sich in ihrer Arbeit mit dem Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Operation und einer Wartezeit nach einem stattgefundenen ischämischen Schlaganfall. Zu diesem Zweck vergleichen sie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen operiert wurden mit Patienten, die einer verzögerten Operation nach 4 Wochen unterzogen wurden. Die perioperative Komplikationsrate war bei beiden Gruppen annähernd gleich, 3,4% bei der Gruppe, die innerhalb von 4 Wochen operiert wurde und 4,8% in der anderen Gruppe. Allerdings kam es bei 11,8% der Patienten, die später operiert wurden, zu einem erneuten cerebralen Geschehen. Der Großteil dieser Vorfälle trat in der dritten und vierten Woche nach dem initialen Ereignis auf. Somit stellt sich folgende Frage: Hätten diese 11,8% durch eine vorzeitige Operation verhindert werden können, wenn das perioperative Risiko annähernd gleich ist?

In einer anderen Arbeit fassen PM Rothwell et al. (53) die Daten der ECST und der NASCET Studie zusammen und analysieren den Einfluss des Operationszeitpunktes auf den weiteren Verlauf. Einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren war der Stenosegrad, wie bereits in den vorangegangenen Kapitel ausführlich behandelt. Bezüglich des richtigen Interventionszeitpunktes wird empfohlen, bei neurologisch stabilen Patienten, innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem initialen Ereignis die Operation durchzuführen.

Eine weitere Arbeit mit speziellem Bezug auf die NASCET Studie wurde von Gasecki AP et al. (54) verfasst. Dabei wurde im Besonderen auf die frühzeitige, operative Sanierung von hochgradigen Carotisstenosen in Verbindung mit einem nicht beeinträchtigendem Schlaganfall eingegangen. Das Patientengut wurde in zwei Gruppen unterteilt: Bei einer Gruppe wurde die Operation innerhalb von 30 Tagen, nach dem Auftreten der Erstsymptomatik durchgeführt, bei der anderen wurde ein Zeitraum länger als 30 Tage bis zur Operation festgesetzt. In der Gruppe mit frühzeitiger Operation betrug die postoperative Schlaganfallsrate 4,8% und in der anderen Gruppe 5,2%, es bestand somit kein wesentlicher Unterschied. Nach 18 Monaten betrug die Mortalitäts- und Morbiditätsrate 11,9% in der Frühoperationsgruppe und 10,3% in der anderen Gruppe. Es

fand sich ein gleiches Operationsrisiko in beiden Gruppen, eine frühzeitige Operation war also nicht mit einem erhöhten Operationsrisiko behaftet.

Mit den gleichen Selektionskriterien beschäftigt sich eine Arbeit von Wölfle KD et al. Wiederum wurden Patienten mit einem nicht beeinträchtigenden Schlaganfall und einer Carotisstenose von mindestens 50% analysiert. In dieser Arbeit wurden prä- und postoperativen Veränderungen anhand des modifizierten Rankin Scores (mRS) dokumentiert.

Rankin 0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
Rankin 1	Apoplex mit irrelevantem neurologischen Defizit
Rankin 2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
Rankin 3	Mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
Rankin 4	Schwerer Apoplex; Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
Rankin 5	Invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
Rankin 6	Apoplex mit tödlichem Ausgang

Tabelle 11: modifizierter Rankin Score

Im Vergleich zur vorherigen Arbeit von Gasecki AP et. al gab es keine Vergleichsgruppe. Sämtliche Operationen fanden innerhalb von 4 Wochen statt. Als ein nicht beeinträchtigender Schlaganfall wurden Symptome bis zu eine Rankin Score von 4 definiert. Die perioperative Letalität betrug 0%. Eine postoperative Verschlechterung der Symptomatik war bei 8 Patienten zu beobachten (12,1%). Sieben Mal bildete sich die neurologische Verschlechterung wieder zurück, in keinem Fall kam es zu einer intracerebralen Blutung. Ein Ergebnis sticht besonders heraus: Je geringer der mRS bei der Aufnahme der Patienten war, desto besser waren die postoperativen Ergebnisse. Bei Patienten mit einem initialen mRS < 2 kam es in 4,6% zu einer postoperativen Progression der neurologischen Symptome, wogegen es bei Patienten mit mRS>3 in 26% zu einer Verschlechterung kam.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass eine frühzeitige Carotisoperation bei Patienten mit einem mRS < 2 sinnvoll ist.

Sowohl Gaseki et al. als auch Wölfle et al. sprechen sich für einen frühzeitigen Operationszeitpunkt aus. Wichtig in beiden Arbeiten ist jedoch die genaue Auswahl der Patienten.

In der CASIS Studie (= Carotid Surgery for ischemic Stroke Trial) beschäftigten sich Eckstein HH et al. mit dem Einfluss des peroperativen Risikos, ausgedrückt durch die ASA Klassifikation (American Society of Anesthesiology) auf die Ergebnisse der frühzeitigen Carotisoperation (55). Der operative Eingriff fand innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem initialen Event statt.

Die 30 Tages Mortalitäts/Morbiditätsrate lag bei 6,7%.

ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung im täglichen Leben
ASA III	Patient mit Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung im täglichen Leben
ASA IV	Patient mit inaktiver Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA V	Moribunder Patient, der die nächsten 24h nicht überlebt, sei es mit oder ohne Operation

Tabelle 12: ASA- Klassifikation

Wurde die Operation innerhalb von 21 Tagen durchgeführt und der ASA Score lag bei III oder IV, so betrug das perioperative Risiko, einen erneuten Insult zu erleiden 14,6%. Vergleicht man dazu den gleichen Zeitraum und es lag ein ASA Score von I oder II vor, dann reduzierte sich das perioperative Risiko auf 3,4%.

Anhand der Arbeiten von Wölfele et al und Eckstein et al lässt sich erkennen, dass es sich bei der ASA und mRS Klassifizierung um zwei Variablen handelt, die sehr aussagekräftig bezüglich des operativen Ergebnisses sind. Je höher diese beide Werte (ASA und mRS Score) sind desto größer ist das perioperative Risiko, vor allem, wenn der operative Eingriff innerhalb der ersten 3 Wochen nach Auftreten der Erstsymptomatik erfolgt.

All diese Ausführungen zeigen, wie schwierig die Definition des optimalen Operationszeitpunktes ist. Zahlreiche Variablen, wie der Stenosegrad, das Alter, das

Geschlecht, die klinisch neurologische Symptomatik (mRS) und das allgemein perioperative Risiko (ASA Score) müssen berücksichtigt werden.

Man muss die richtige Balance zwischen dem operativen Risiko und dem Nutzen, den der Patient aus diesem Eingriff ziehen sollte, finden. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine frühzeitige Operation bei Patienten mit den Symptomen einer TIA und stabiler neurologischer Verfassung, mit keinem höheren Risiko, verglichen mit einer verzögerten Operation, vergesellschaftet ist.

8. Daten der gefäßchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Graz 2009

In diesem Teil der Arbeit wird eine Analyse beschrieben, die sich mit der frühzeitigen, operativen Sanierung von symptomatischen Carotisstenosen an der gefäßchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz beschäftigt.

Es wurde untersucht, ob es sinnvoll ist, nach einem vorangegangenen cerebralen Ereignis, frühzeitig operativ zu intervenieren.

8.1. Methode

Es wurden die Daten von Patienten mit symptomatischen Carotisstenosen, die im Zeitraum von 1.1.2009 bis 31.12.2009 an der gefäßchirurgischen Abteilung der Medizinischen Universität Graz operiert wurden, retrospektiv analysiert. Ein spezieller Schwerpunkt wurde auf die Zeitleiste vom Auftreten der klinischen Symptomatik, der fachneurologischen Abklärung und der Vorstellung beim Gefäßchirurgen sowie der Operation gelegt.

Die Datenquelle stellte das klinikinterne Krankenhausinformationssystem und eine lokale gefäßchirurgische Datenbank DATA EASE dar. Sämtliche Daten wurden in eine elektronische Datenbank eingetragen und über diese analysiert.

Folgende Punkte wurden untersucht: Art des neurologischen Defizits, die Abstände zwischen dem Auftreten der initialen Symptome und der Operation und die postoperative Komplikations-, Mortalitäts- und Morbiditätsrate.

8.1.1. Patienten

Das Patientenkollektiv umfasst 56 Patienten. Davon waren 37 (66,1%) männlich und 19 (33,9%) weiblich. Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 41 und 89 Jahren, dies ergibt ein Mittel von 74 Jahren.

Präoperativ wurden die Symptome in vier Gruppen unterteilt (Abbildung 30): Paresen, Sensibilitätsstörungen, Aphasie und Amaurosis fugax.

Der Großteil der Patienten, 39 (69,6%) litt unter Paresen. Die Lokalisation der Paresen wurde nicht genauer definiert. Bei 20 Patienten (35,7%) bestanden Sensibilitätsstörungen. Eine Aphasie lag bei 19 Fällen (33,9%) vor und 11 Patienten (19,6%) gaben an, unter einer Amaurosis fugax zu leiden. Die neurologische Symptomatik wurde in 47 Fällen (72,3%) durch einen präoperativen fachneurologischen Befund bestätigt.

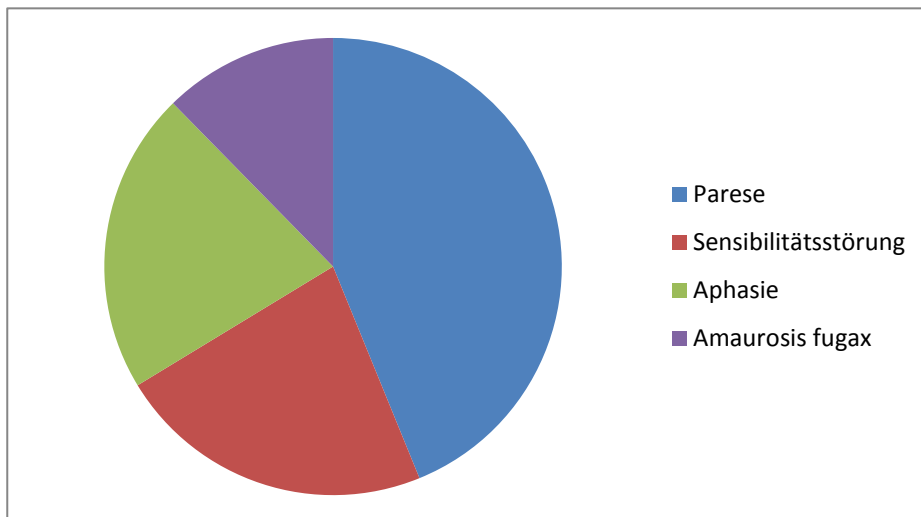


Abbildung 30: Symptome

Bezüglich des Risikoprofils (Abbildung 31) wurde das Patientengut nach folgenden Erkrankungen untersucht: intracerebrales Aneurysma, Diabetes, Adipositas, das Vorliegen eines Tumors, cardiale, pulmonale, renale oder hepatische Erkrankungen.

In keinem der Fälle lag ein ipsi- oder contralaterales Aneurysma der Arteria Carotis vor.

Bei 26 Patienten (46,4%) bestand ein erhöhtes cardiales Risiko, in Form einer coronaren Herzerkrankung (KHK). An Adipositas litten 22 Patienten (39,3%), in 17 Fällen (30,3%) lag ein renales Risiko, in Form von eingeschränkter Nierenfunktion, definiert durch die Erhöhung des Kreatininwertes, vor. Ein erhöhtes pulmonales Risiko fand sich bei 14 Patienten (25%), gefolgt von Diabetes bei 12 Patienten (21,4%). 9 Patienten (16%) litten unter einer Tumorerkrankung und in 4 Fällen (7,1%) bestand ein erhöhtes hepatales Risiko.

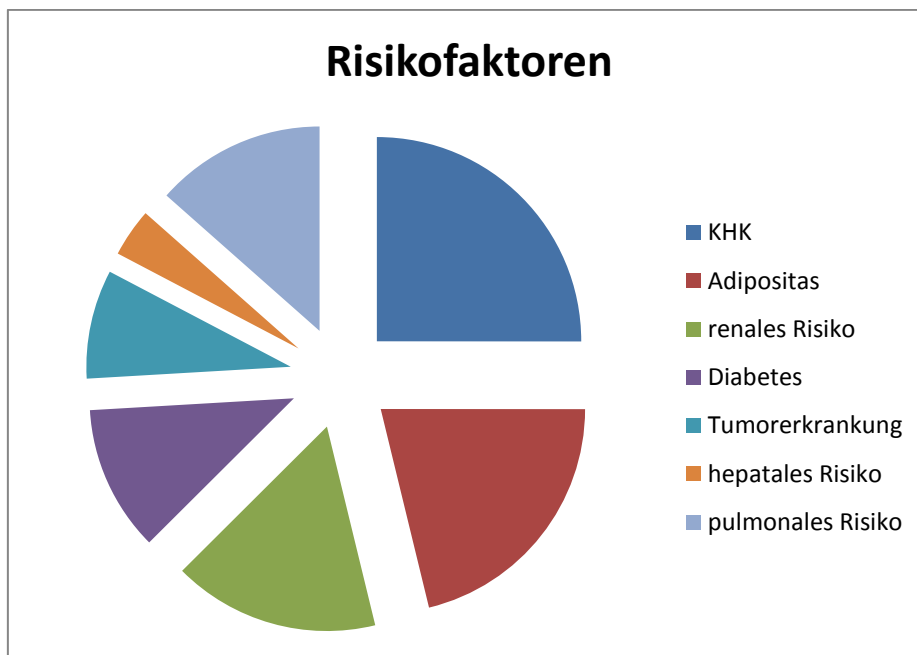


Abbildung 31: Risikofaktoren

Voreingriffe an der Arteria Carotis, sowohl der ipsi- als auch contralarteralen Seite wurden ebenfalls analysiert. Einerseits wurden Voreingriffe im Rahmen einer Thrombendarteriektomie, andererseits im Rahmen einer percutanen-transluminalen Angioplastie (PTA) und Stentimplantation untersucht.

In nur einem Fall (1,8%) gab es einen operativen Voreingriff im Rahmen einer TEA an der ipsilateralen Seite.

Es lag jeweils eine ipsilaterale und eine contralaterale Carotis Stent-PTA und als Voreingriff vor (jeweils 1,8%).

Weiter erfolgte die präoperative Einteilung des Patientguts anhand des ASA- Score.

Bei 51 Patienten (91%) lag ein präoperativer ASA Score von über 3 vor. Bei 3 Patienten wurde kein ASA Score bestimmt.

Der Abstand vom Auftreten der Erstsymptomatik bis zur neurologischen Vorstellung erfolgte bei 25 Patienten (53,2%) innerhalb von 48 Stunden. Innerhalb der ersten 14 Tage wurden 40 Betroffenen (85,1%) neurologisch vorstellig.

Nach der neurologischen Vorstellung wurden 22 Patienten (48,9%) innerhalb von 96 Stunden und 40 (88,9%) wurden innerhalb der ersten 10 Tage an die chirurgische Abteilung für Gefäßchirurgie überwiesen. In 2 Fällen kam es primär zu einer gefäßchirurgischen und erst sekundär zu einer neurologischen Vorstellung.

Das Zeitintervall auf der Gefäßchirurgie von der Vorstellung bis zur Operation lag in 32 Fällen (57,1%) unter 24 Stunden, innerhalb der erste 48 Stunden wurden 43 Patienten (76,8%) und innerhalb der ersten 10 Tage 55 Patienten (98,2%) operativ saniert. Ein Patient wurde innerhalb von 3 Wochen nach der gefäßchirurgischen Vorstellung operativ saniert.

Bei 40 Patienten (71,4%) lag ein aktueller Insult vor. Die restlichen 16 Patienten (28,6%) zeigten Symptome einer TIA: 3 Fälle (5,3%) crescendo TIA, 6 Fälle (10,7%) rezidivierende TIA und 7 Fälle (12,5%) mit dem Vollbild einer TIA.

8.2. Resultate

8.2.1. Befunde und Diagnostik

In 51 Fällen (91,1%) war keine Stenose der Arteria Carotis interna (ACI) vorbekannt. In 52 Fällen wurde präoperativ eine Duplexsonographie durchgeführt. Dabei wurde bei 5 Patienten (8,9%) eine geringgradige bis mittelgradige (0%-69%) Stenose diagnostiziert. Bei allen anderen 43 Patienten, (76,7%), lag eine hochgradige Stenose (70%-99%) der Arteria Carotis interna vor (Abbildung 32). Lediglich in einem Fall war sonographisch ein Verschluss vorhanden, dabei handelte es sich um eine Pseudoklusion (Abbildung 32).

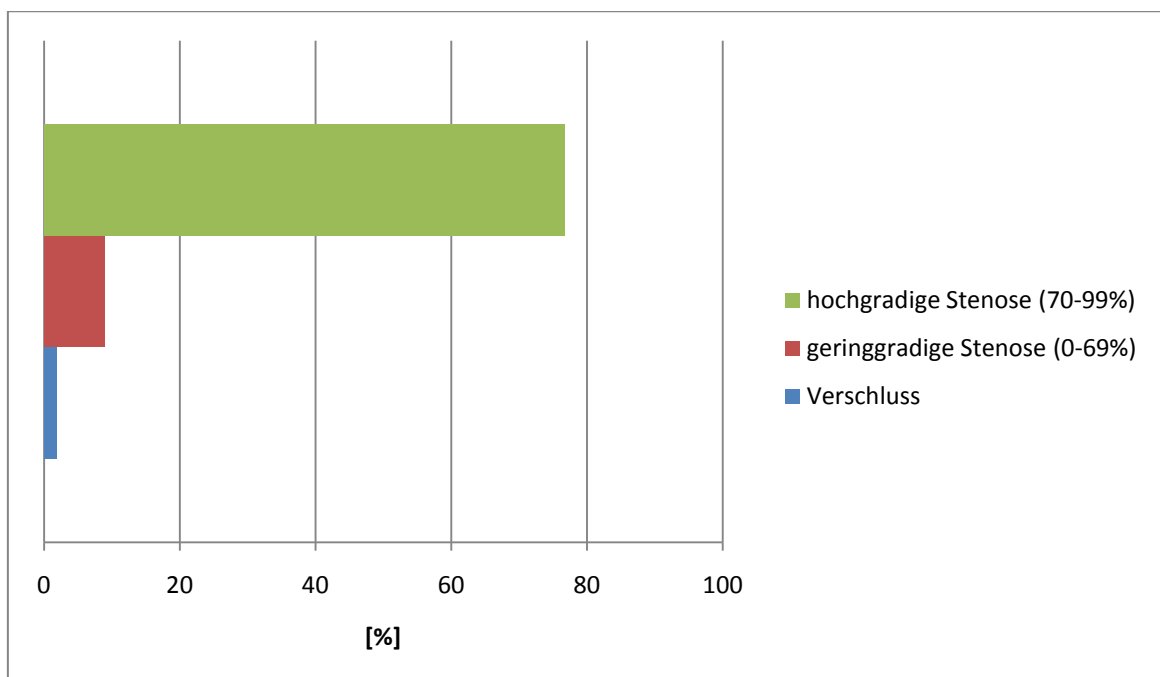


Abbildung 32: Stenosegrad

In vier Fällen wurde keine Duplex Untersuchung durchgeführt, dies erklärt sich durch die Zuweisung mit extramuraler Bildgebung ohne Duplex Sonographie und in drei Fällen war die Sonographie nicht konklusiv.

Contralateral fand sich bei 29 Patienten (51,7%) eine leicht bis mittelgradige Stenose. Bei 8 Patienten (14,3%) wurde eine hochgradige Stenose diagnostiziert und in 2 Fällen (3,6%) konnte ein Verschluss festgestellt werden. In 17 Fälle (30,3%), wurde die contralaterale Seite sonographisch nicht beurteilt.

Des Weiteren wurde bei einem Großteil der Patienten präoperativ eine Magnetresonanztomographie (MRA) und oder eine Craniale Computer Tomographie (CCT) durchgeführt.

8.2.2. Operation

Bei den durchgeführten operativen Eingriffen wurde in 26 Fällen (46,4%) eine Eversions TEA und in den restlichen Fällen (53,5%) eine offene TEA mit Patchplastik durchgeführt. In dem untersuchten Kollektiv wurden ausschließlich Polyurethan- Patches verwendet. Bezüglich der operierten Seite herrscht annähernd Gleichgewicht: 27 Eingriffe links und 29 Eingriffe rechts.

Die durchschnittliche Dauer der Operation betrug 68 Minuten. Alle Eingriffe wurden in Vollnarkose durchgeführt und eine systemische Heparinisierung, mit der Dosierung von 30IE/kgKG verabreicht. Für die Klemmzeiten besteht ein Mittelwert von 5,2 Minuten für die erste bzw. 1,9 Minuten für die zweite Klemmzeit.

Intraoperativ kam es zu keinen Komplikationen. In einem Fall wurde eine Blutkonserve sowohl intraoperativ, als auch im Aufwachraum verabreicht. Grund dafür war ein schlechtes Ausgangsblutbild, jedoch keine intraoperative Blutung.

8.2.3. Postoperativer Verlauf

Der postoperative Aufenthalt auf der Intensiv- bzw. Überwachungsstation betrug 18,1 Stunden. In einem Fall kam es zu einem neu aufgetretenen temporären ipsilateralen neurologischen Defizit. Bei einem anderen Patienten trat ein revisionsbedürftiges Hämatom auf. Somit entsprechen diese 2 Fälle einer postoperativen Komplikationsrate von 3,6%. Die Schlaganfallsrate beträgt 1,8%, wobei es sich hierbei um ein temporäres, neurologisches Defizit mit vollständiger Remission handelt.

Im Durchschnitt verbrachten die Patienten etwas mehr als 4 Tage ($4,4d \pm 2,1d$) auf der Abteilung für Gefäßchirurgie. Dieses Ergebnis umfasst den gesamten Zeitraum von der Aufnahme bis zur Entlassung. Der postoperative Aufenthalt betrug im Mittel etwas mehr als 3 Tage ($3,4d \pm 1,9d$).

Im Langzeitverlauf kam es bei 2 Patienten zu ipsilateralen Insulten. In einem Fall trat 3,6 Monate nach der Operation ein ischämischer Insult mit sekundärer Einblutung auf. Im zweiten Fall kam es 18,9 Monate nach der Operation zu einem ischämischen Reinsult auf Seite der Operation. Die Insultrate beträgt somit 3,6%.

8.4. Diskussion

Vergleicht man die Zahlen der Grazer Klinik mit der aktuellen Literatur ist zu erkennen, dass die Ergebnisse dem internationalen Standard entsprechen.

Der Großteil der operierten Patienten hatte eine Stenose der Arteria Carotis interna von über 70%. Dieser Umstand deckt sich mit den großen Studien, ECST und NASCET, bei denen eine operative Sanierung hochgradiger Stenosen der Arteria Carotis interna empfohlen wird.

Bei 5 Patienten lag ein Stenosegrad <70% vor. In diesen Fällen kam es zu einer operativen Sanierung, da sich neurologische Symptome zeigten.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ist zu erkennen, dass hauptsächlich Männer in fortgeschrittenem Alter (70+) operiert wurden. Genau dieses Patientengut profitiert am meisten von einer frühzeitigen Sanierung. Bei weiblichen Patientinnen ist das Vorgehen ebenfalls durchaus positiv zu bewerten. Rothwell PM et al. (51) haben in ihrer Arbeit herausgefunden, dass eine Sanierung nach zwei Wochen bei Frauen mit einer symptomatischen Carotisstenose kontraproduktiv ist. Betrachtet man die Zeitabstände an der Grazer Klinik so ist zu erkennen, dass bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv dieser Zeitraum von zwei Wochen nicht überschritten wurde.

Wenn man die Datenlage der LKH 2009 Analyse betrachtet ist festzustellen, dass 91% der Patienten ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko mit einem ASA Score > 3 hatten. Bei dieser Patientengruppe wurden von Eckstein et al. ein erhöhtes perioperatives Risiko von 14,6% nachgewiesen (55). Erfreulicher Weise beträgt in unserer Analyse die perioperative Schlaganfallsrate und Mortalitätsrate lediglich 1,7% bzw. 0%. Auch die postoperative Komplikationsrate von 3,6% liegt im tolerierbaren Bereich.

Das Auftreten von nur zwei ipsilateralen Insulten im Langzeitverlauf (3,6%) und keinem Todesfall ist im Vergleich zu anderen Analysen ebenfalls ein sehr gutes Ergebnis.

Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass unser Patientengut relativ klein und daher nur bedingt repräsentativ ist. Außerdem handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Dennoch kann klar dokumentiert werden, dass unsere Ergebnisse dem internationalen Standard gerecht werden und in Teilaspekten sogar besser sind.

8.5. *Fazit*

Betrachtet man die Zahlen der Grazer Gefäßchirurgie, so hat die frühzeitige Operation von symptomatischen Carotisstenosen durchaus seine Berechtigung. Es ist zu erkennen, dass ein Großteil der Patienten genau jene Kriterien aufweisen, die der internationalen Lehrmeinung entsprechen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass beim Vorliegen folgender Kriterien, die Indikation zur frühzeitigen operativen Sanierung einer symptomatischen Carotisstenose gegeben ist: Männlich, > 70%ige Stenose, älter als 70 Jahre und präoperativer ASA Score > 3 (Abbildung 33).

Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit internationalen Daten dass die frühzeitige Operation einer symptomatischen Carotisstenose, das Behandlungsprinzip der Wahl darstellt.

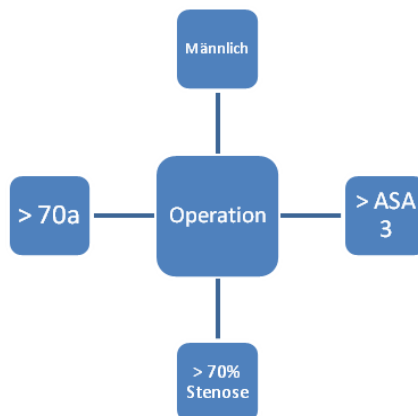


Abbildung 33: OP-Kriterien

9. Referenzen

- (1) Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen. 15th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
- (2) Benninghoff A, Goertler K. Wandstruktur der Blutgefäße. In: Ferner H, Staubesand J., editors. Lehrbuch der Anatomie des Menschen; Band 2: Eingeweide und Kreislauf. 11th ed. München: Urban & schwarzenberg; 1977. p. 432-436.
- (3) Blaisdell FW, Hall AD, Thomas AN. Surgical treatment of chronic internal carotid artery occlusion by saline endarterectomy. *Ann Surg* 1966 Jan;163(1):103-111.
- (4) Lippincott Williams & Wilkins. Atlas of vascular Anatomy. 1997.
- (5) Heberer G, van Dongen RJAM et al. Verschlussprozesse an den supraaortalen Ästen. In: Heberer G, van Dongen RJAM et al., editors. Gefäßchirurgie. 1st ed. Berlin: Springer; 1987. p. 477-491.
- (6) Fanghänel J. Pera F. Anderhuber F. Nitsch R. et al. Arterien des Kopfes und Halses. In: Fanghänel J. Pera F. Anderhuber F. Nitsch R., editor. Waldeyer: Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin: de Gruyter; 2003. p. 244-249.
- (7) Böcker W. Denk H. Heitz U. Wiestler OD. Kiessling M. Aguzzi A. et al. Arteriosklerose. In: Böcker W. Denk H. Heitz U., editor. Pathologie. 3rd ed. München: Urban & Fischer; 2004. p. 484-496.
- (8) KANNEL WB, DAWBER TR, COHEN ME, MCNAMARA PM. Vascular Disease of the Brain--Epidemiologic Aspects: the Farmingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1965 Sep;55:1355-1366.
- (9) Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev* 2010 Aug;6(3):138-149.
- (10) Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009 Apr;40(4):1082-1090.
- (11) Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997;38(1):10-20.
- (12) Marti-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 1999;41(3):135-142.
- (13) Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2000 Mar-Apr;10(2):133-141.

- (14) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989 Mar 25;298(6676):789-794.
- (15) Reiser M, Kuhn FP, Debus J, et al. Gefäßsystem und interventionelle Radiologie . In: Reihenherausgeber Alexander und Konstantin Bob, editor. *Radiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme: Duale Reihe; 2006. p. 386-397.
- (16) Gough MJ. Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011 Oct;54(4):1215-1218.
- (17) Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006 Aug;10(30):iii-iv, ix-x, 1-182.
- (18) Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006 May 6;367(9521):1503-1512.
- (19) Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Gortler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med* 2010 Jun;31(3):251-257.
- (20) 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 Dec;25(12):2435-2439.
- (21) Widder B, von Reutern GM, Neuerburg-Heusler D. Morphologic and Doppler sonographic criteria for determining the degree of stenosis of the internal carotid artery. *Ultraschall Med* 1986 Apr;7(2):70-75.
- (22) Jahromi AS, Cina CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005 Jun;41(6):962-972.
- (23) Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003 Nov;229(2):340-346.
- (24) Gortler M, Niethammer R, Widder B. Differentiating subtotal carotid artery stenoses from occlusions by colour-coded duplex sonography. *J Neurol* 1994 Mar;241(5):301-305.

- (25) Böcker W, Denk H, Heitz U, Wiestler OD, Kiessling M, Aguzzi A, et al. Cerebrovaskuläre Erkrankungen. In: Böcker W, Denk H, Heitz U, editor. Pathologie. 3rd ed. München: Urban & Fischer; 2004. p. 254-262.
- (26) Masuhr KF, Neumann M. Durchblutungsstörungen des Gehirn und Rückenmarks. In: Reihenherausgeber Alexander und Konstantin Bob, editor. Neurologie. 6th ed. Stuttgart: Thieme: Duale Reihe; 2007. p. 388-429.
- (27) Hafferl A, Thiel W. Lehrbuch der topographischen Anatomie. 3rd ed. Berlin: Springer; 1969.
- (28) Available at: <http://gefaesszentrum-bremen.de/therapie/carotis/>. Accessed 10/27, 2011.
- (29) Available at: <http://gefaesszentrum-bremen.de/therapie/carotis/tea/>. Accessed 10/27, 2011.
- (30) Available at: <http://www.gefaesschirurgie-dachau.de/gefaesschirurgie-glossar/>. Accessed 10/27, 2011.
- (31) Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. Stroke 1999 Sep;30(9):1751-1758.
- (32) Mathias K, Gospos C, Thron A, Ahmadi A, Mittermayer C. Percutaneous transluminal treatment of supraaortic artery obstruction. Ann Radiol (Paris) 1980 Apr-May;23(4):281-282.
- (33) Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010 Jul 1;363(1):11-23.
- (34) Ringleb PA, Hacke W. Stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. SPACE study results. Nervenarzt 2007 Oct;78(10):1130-1137.
- (35) Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Kasper DC, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Cerebrovaskuläre Erkrankungen. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, editor. Harrisons innere Medizin. 16th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005. p. 2553-2576.
- (36) EASTCOTT HH, PICKERING GW, ROB CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 1954 Nov 13;267(6846):994-996.
- (37) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke 1991 Jun;22(6):711-720.

- (38) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991 Aug 15;325(7):445-453.
- (39) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998 Nov 12;339(20):1415-1425.
- (40) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 May 9;351(9113):1379-1387.
- (41) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003 Jan 11;361(9352):107-116.
- (42) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 Dec 18;266(23):3289-3294.
- (43) WYLIE EJ, HEIN MF, ADAMS JE. Intracranial Hemorrhage Following Surgical Revascularization for Treatment of Acute Strokes. *J Neurosurg* 1964 Mar;21:212-215.
- (44) Rosenthal D, Stanton PE, Jr, Lamis PA. Carotid endarterectomy. The unreliability of intraoperative monitoring in patients having had stroke or reversible ischemic neurologic deficit. *Arch Surg* 1981 Dec;116(12):1569-1575.
- (45) Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, Brown OW. Carotid endarterectomy in the stroke patient: computerized axial tomography to determine timing. *J Vasc Surg* 1985 Jan;2(1):214-219.
- (46) Meyer FB, Sundt TM, Jr, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg* 1986 Jan;203(1):82-89.
- (47) Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009 Oct;40(10):e564-72.
- (48) Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 Apr;35(4):383-391.

- (49) Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007 Dec;6(12):1063-1072.
- (50) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005 Jul 2-8;366(9479):29-36.
- (51) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004 Dec;35(12):2855-2861.
- (52) Rantner B, Pavelka M, Posch L, Schmidauer C, Fraedrich G. Carotid endarterectomy after ischemic stroke--is there a justification for delayed surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005 Jul;30(1):36-40.
- (53) 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 Mar 20;363(9413):915-924.
- (54) Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hachinski V, et al. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 1994 Aug;20(2):288-295.
- (55) Eckstein HH, Ringleb P, Dorfler A, Klemm K, Muller BT, Zegelman M, et al. The Carotid Surgery for Ischemic Stroke trial: a prospective observational study on carotid endarterectomy in the early period after ischemic stroke. *J Vasc Surg* 2002 Nov;36(5):997-1004.
- (56) Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994 May;25(5):951-957.

10. Anhang-Curriculum vitae

Geburtsdatum: 14. Februar 1985

Geburtsort: Graz

Staatsbürgerschaft: Österreich

Bildungsgang: 1991 – 1995 VS St. Peter
1995 – 2003 Gymnasium Sacre Cour
13. Juni 2003 Reifeprüfung

Wehrdienst: 1. Oktober 2003–Juni 2004 (Jägerbataillon 17)

Studium der Humanmedizin: seit Oktober 2004

Famulaturen/Praktika:

- 4-wöchiges Stationspraktikum LKH-Graz (Neurologie)
- Hospitation (Pflegeheim Kainbach)
- 4-wöchige Famulatur (München; intervent. Radiologie)
- 2-wöchige Famulatur (Klagenfurt allgem. Chirurgie)
- 3-wöchige Famulatur (Klagenfurt Herz/Thoraxchirurgie)
- 2-wöchige Famulatur (Bruck/Mur Cardiologie)
- 3-wöchige Famulatur (Klagenfurt Unfallchirurgie)
- 4-wöchige Famulatur (UKE Hamburg allgem. Radiologie)

Praktisches Jahr:

- 4-wöchiges Praktikum an der päd. Hämato/Onkologie (LKH Graz)
- 4-wöchiges Praktikum bei einem Allgemein Mediziner
- 6-wöchiges Praktikum an der Allgemein Chirurgie (UKE Hamburg)
- 6-wöchiges Praktikum am Deutschen Herzzentrum München