

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse des Langzeitüberlebens
von über 80-Jährigen mit asymptomatischer Stenose
der Arteria carotis interna nach Ablehnung zur
chirurgischen Sanierung mit konservativer Behandlung**

eingereicht von

Sandra Maria Pietras, B.A.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gefäßchirurgie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peter Konstantiniuk

FA Dr.med.univ. Gregor Siegl

Graz, 28.05.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 28.05.2025 | Sandra Maria Pietras eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während des Entstehungsprozesses dieser Diplomarbeit, aber auch im Laufe meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, PD Dr. Peter Konstantiniuk und FA Dr. Gregor Siegl. Mit ihrer fachlichen Kompetenz, konstruktiven Kritik und ermutigenden Art haben sie mich durch den gesamten Arbeitsprozess begleitet. Besonders in entscheidenden Momenten gaben sie mir Orientierung – dafür danke ich ihnen sehr.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine liebe Freundin Caroline. Danke, dass du immer ein offenes Ohr für mich hattest. Ich bin sehr froh, dass wir dieses Studium gemeinsam gemeistert haben.

Ebenso möchte ich meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden für ihren Rückhalt und ihre stetige Unterstützung danken – ohne euch wäre vieles nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Die vorliegenden, großen randomisierten multizentrischen Studien zur Carotisoperation bei Patienten und Patientinnen mit asymptomatischen Carotisstenosen lassen keine Rückschlüsse über die Sinnhaftigkeit dieser Operation in höherem Alter zu. Es ist unklar, wie der weitere klinische Verlauf von Patienten und Patientinnen ist, bei welchen eine hochgradige Stenose der Arteria carotis interna (ACI) diagnostiziert wurde. Diese Untersuchung analysiert das Langzeitüberleben von Octogenarians mit hochgradiger asymptomatischer ACI-Stenose unter konservativer Behandlung und prüft, ob objektivierbare Selektionskriterien für die Indikationsstellung zur konservativen Therapie oder Intervention existieren. Zudem wird das insultfreie Langzeitüberleben ermittelt.

Methoden

Untersucht werden über 80-jährige Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von 2012 bis 2020 mit einer über 70 %igen asymptomatischen Stenose der ACI an der Klinischen Abteilung für Gefäßchirurgie der Medizinischen Universität Graz vorgestellt wurden. Die Hauptzielgröße ist das insultfreie Überleben. Mittels retrospektiver Analyse werden anamnestische Daten, Vorerkrankungen und Ausschlussgründe für die Operation erhoben und das insultfreie Überleben mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurden mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht.

Resultate

Im Zeitraum vom 1.1.2012 – 31.12.2020 wurden nach Selektion 99 Patienten- und Patientinnenfälle ausgewertet. Das durchschnittliche Alter betrug 84,7 (Spannweite 80,1 – 94,1) Jahre.

In unserer Studie waren mehr Männer mit 61,6 % (61/99) vertreten. Im Durchschnitt lag der Stenosegrad bei 76,5 %. Eine solitäre rechtsseitige Stenose hatten 45,5 %, eine solitäre linksseitige Stenose hatten 28,3 % und eine beidseitige Stenose hatten 26,3 % (7,1 % rechts > links; 10,1 % links > rechts; 9,1 % rechts = links). Ein arterieller Hypertonus fand sich in 87,9 % der Fälle wieder; 76,8 % der Patienten und Patientinnen erhielten eine antihypertensive Therapie. Bei 16,2 % wurde ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus und bei 7,1 % ein insulinabhängiger Diabetes mellitus diagnostiziert. 65,7 % (65/99) der Patienten und Patientinnen erhielten bereits eine lipidsenkende Therapie. Zu 51,5 % hatten die Patienten und Patientinnen einen Sinusrhythmus und zu

19,2 % eine Vorhofflimmerarrhythmie. Bereits 64,6 % der Patienten und Patientinnen nahmen Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer ein. Im Nachbeobachtungszeitraum erlitten von 99 Patienten und Patientinnen 7 einen Insult. Das insultfreie Überleben lag bei 63,0 Monaten (95 % Konfidenzintervall 53,9 – 72,2). Es zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied.

Bei Nicht-Vorliegen eines definierten Ablehnungsgrundes, aufgrund von Komorbiditäten, lag das insultfreie Überleben bei 75,4 Monaten (95 % Konfidenzintervall 62,0 – 88,8), bei Vorliegen eines solchen bei 51,4 Monate (95 % Konfidenzintervall 40,2 – 62,5). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,018$).

Schlussfolgerungen

In der Gruppe mit definierten Ablehnungsgründen lag das insultfreie Überleben mit 51,4 Monaten unter der, in den ESVS Guidelines, geforderten 5-Jahresgrenze als Mindestüberlebensdauer, somit deckte sich unsere Vorgangsweise mit dieser Empfehlung.

Abstract in English

Introduction.

The available large, randomised, multicentre trials of carotid surgery in asymptomatic patients do not allow conclusions to be drawn about the benefit of this procedure in advanced age. The clinical outcome of patients diagnosed with high-grade stenosis of the internal carotid artery (ICA) is unclear. This study analyses the long-term survival of octogenarians with asymptomatic high-grade ICA stenosis treated conservatively and examines whether there are objective selection criteria for the indication of conservative therapy or intervention. In addition, long-term stroke-free survival is determined.

Methods.

Patients over 80 years of age with > 70 % asymptomatic stenosis of the ICA between 2012 and 2020 with referral to the Division of Vascular Surgery, Department of Surgery of the Medical University of Graz were analysed. The main outcome measure was stroke-free survival. In a retrospective analysis, medical history, pre-existing conditions and reasons for exclusion from surgery were collected and stroke-free survival was calculated using the Kaplan-Meier method. Differences between groups were examined with Cox-Regression.

Results

In the period 1.1.2012 – 31.12.2020, 99 patient cases were analysed after selection. The mean age was 84.7 (range 80.1 – 94.1) years.

In our study, more men were represented with 61.6 % (61/99). The average degree of stenosis was 76.5 %. A solitary right-sided stenosis was found in 45.5 %, a solitary left-sided stenosis in 28.3 % and a bilateral stenosis in 26.3 % (7.1 % right > left; 10.1 % left > right; 9.1 % right = left). Arterial hypertension was found in 87.9 % of cases; 76.8 % of patients received antihypertensive therapy. Non-insulin-dependent diabetes mellitus was diagnosed in 16.2 % and insulin-dependent diabetes mellitus in 7.1 %. 65.7 % (65/99) of the patients were already receiving lipid-lowering therapy. 51.5 % of the patients had a sinus rhythm and 19.2 % had an atrial fibrillation arrhythmia. As many as 64.6 % of the patients were already taking acetylsalicylic acid as an antiplatelet agent. During the follow-up period, 7 out of 99 patients suffered an insult. Insult-free survival was 63.0 months (95 % confidence interval 53.9 – 72.2). There was no significant gender-specific difference.

In the absence of a defined reason for rejection due to comorbidities, stroke-free survival was 75.4 months (95% Confidence Interval 62.0 – 88.8), and in the presence of such a

reason it was 51.4 months (95% Confidence Interval 40.2 – 62.5). The difference was statistically significant ($p = 0.018$).

Conclusions

In the group with defined reasons for rejection, the insult-free survival of 51.4 months was below the 5-year limit required by the ESVS guidelines as a minimum survival period and was therefore in line with this recommendation.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Hinführung zum Thema.....	6
1.1.1. Anatomie.....	6
1.1.2. Gehirnversorgung	9
1.1.3. Carotisstenose	10
<i>1.1.3.1. Pathogenese</i>	10
<i>1.1.3.2. Asymptomatische und symptomatische Carotisstenose</i>	12
<i>1.1.3.3. Diagnostik</i>	12
<i>1.1.3.4. Einteilung des Stenosegrades</i>	14
<i>1.1.3.5. Therapie</i>	15
<i>1.1.3.5.1. Konservatives Prozedere</i>	17
<i>1.1.3.5.2. Invasives Prozedere</i>	21
<i>1.1.3.5.3. Verlaufskontrollen – Nachbehandlung</i>	22
1.2. Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke.....	23
1.3. Begründung der Fragestellung.....	24
1.4. Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen	24
2. Material und Methoden.....	25
2.1. Angabe des Ethikvotums	27
3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	28
3.1. Fälle und Zeitraum.....	28
3.2. Anamnestiche Daten	30
3.2.1. Demografische Daten.....	30
3.2.2. Klinische Befunde.....	31
3.2.3. Herz-Kreislauf-Funktion.....	34
3.2.4. Therapie & Medikation.....	35
3.2.5. Funktionelle & soziale Aspekte	37
3.3. Therapieausschluss	39
3.4. Langzeitverlauf und Prognose	40
3.5. Überleben.....	41

3.5.1. Gesamtüberleben.....	41
3.5.2. Überleben nach Geschlecht.....	41
3.6. Insultfreies Überleben.....	43
3.6.1. Gesamtes insultfreies Überleben.....	43
3.6.2. Insultfreies Überleben nach Geschlecht.....	43
3.6.3. Insultfreies Überleben nach Ablehnungsgründen.....	45
4. Diskussion.....	48
4.1. Antworten auf die Forschungsfragen.....	48
4.2. Vergleichende Erläuterungen	48
4.3. Schlussfolgerungen.....	56
4.4. Limitationen.....	57
4.5. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	58
4.6. Fazit	58
Literaturverzeichnis.....	59

Abkürzungen und deren Erklärung

ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACS	asymptomatic carotid stenoses
AHA	American Heart Association
ApoB	Apolipoprotein
ASS	Acetylsalicylsäure
BMT	best medical therapy
CAS	carotid artery stenting
CEA	Carotis-Endarteriektomie
CT	Computertomographie
CT-A	Computertomographie-Angiographie
DM	Diabetes mellitus
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ECG	Electrocardiogram
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESVS	European Society for Vascular Surgery
HU	Hounsfield-Unit (Hounsfield-Einheit)
ICA	internal carotid artery
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
INF- γ	Interferon-gamma
LDL	Low Density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-A	Magnetresonanz-Angiographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
NMH	niedermolekulares Heparin
OAK	orale Antikoagulantien
OR	odds ratio
PAG	The Physical Activity Guidelines for Americans

ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species)
SR	Sinus Rhythmus
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Zeichnung des Aortenbogens mit Abgängen Quelle: Sandra Pietras.....	6
Abbildung 2: Arterien des Kopfbereiches. Dargestellt sind die Hauptabgänge der A. carotis externa sowie ihr Verlauf auf dem Schädel Quelle: OpenAI, DALL-E (2024). Schädelzeichnung generiert durch KI; angepasst durch Sandra Pietras.....	7
Abbildung 3: Abschnitte der A. carotis interna Quelle: Sandra Pietras.....	8
Abbildung 4: Arterien an der Hirnbasis Quelle: Urheber – www.MedicalGraphics.de“ Lizenz – CC BY-ND 4.0 DE.....	10
Abbildung 5: Berechnung des Carotisstenosegrades Quelle: Sandra Pietras.....	14
Abbildung 6: Zeitpunkt, Dosis und Dauer der Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern aus den ESVS Leitlinien.....	20
Abbildung 7: Flowchart zur Selektion der 99 Patientenfälle	28
Abbildung 8: Verteilung der kategorisierten Ausschlussgründe	29
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung Mann und Frau	31
Abbildung 10: Einteilung der hochgradigen Stenosierung nach Körperseite.....	32
Abbildung 11: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Hypertonie	33
Abbildung 12: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Diabetes mellitus.....	33
Abbildung 13: Verteilung des LDL-Wertes.....	34
Abbildung 14: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Rhythmus.....	34
Abbildung 15: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Gerinnungsmedikation....	35
Abbildung 16: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach laufender antihypertensiver Therapie.....	36
Abbildung 17: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach bestehender LDL- Therapie	36
Abbildung 18: Mobilitätsgrad der Patienten und Patientinnen	37
Abbildung 19: Wohnsituation der Patienten und Patientinnen	37
Abbildung 20: Möglichkeit der Selbstversorgung der Patienten und Patientinnen	38
Abbildung 21: Kategorisierte Ablehnungsgründe.....	39
Abbildung 22: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Überlebensstatus	40
Abbildung 23: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Insult	40
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens nach Geschlecht	42

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum insultfreien Überleben nach Geschlecht.....	44
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum insultfreien Überleben nach Ablehnungsgrund.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für Atherosklerose.....	11
Tabelle 2: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (7)	15
Tabelle 3: Schlagworte zum Filtern der Ambulanzkarten.....	25
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten- und Patientinnenfälle	26
Tabelle 5: Patienten und Patientinnen spezifische Daten unterteilt in anamnestische Daten, Therapieausschluss, Langzeitverlauf und Prognose	27
Tabelle 6: Deskriptive Statistiken des Alters.....	30
Tabelle 7: Deskriptive Statistiken zum Stenosierungsgrad	31
Tabelle 8: Übersicht der Überlebensdaten nach Geschlecht	41
Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane des Überlebens nach Geschlecht.....	41
Tabelle 10: Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen nach Geschlecht.....	42
Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane des insultfreien Überlebens nach Geschlecht.....	43
Tabelle 12: Gesamtvergleich der insultfreien Überlebensverteilungen nach Geschlecht ...	44
Tabelle 13: Häufigkeit definierter und nicht definierter Ablehnungsgründe	45
Tabelle 14: Übersicht nach Ablehnungsgrund	45
Tabelle 15: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit nach Ablehnungsgrund	46
Tabelle 16: Gesamtvergleich der insultfreien Überlebensverteilungen nach Ablehnungsgrund.....	47

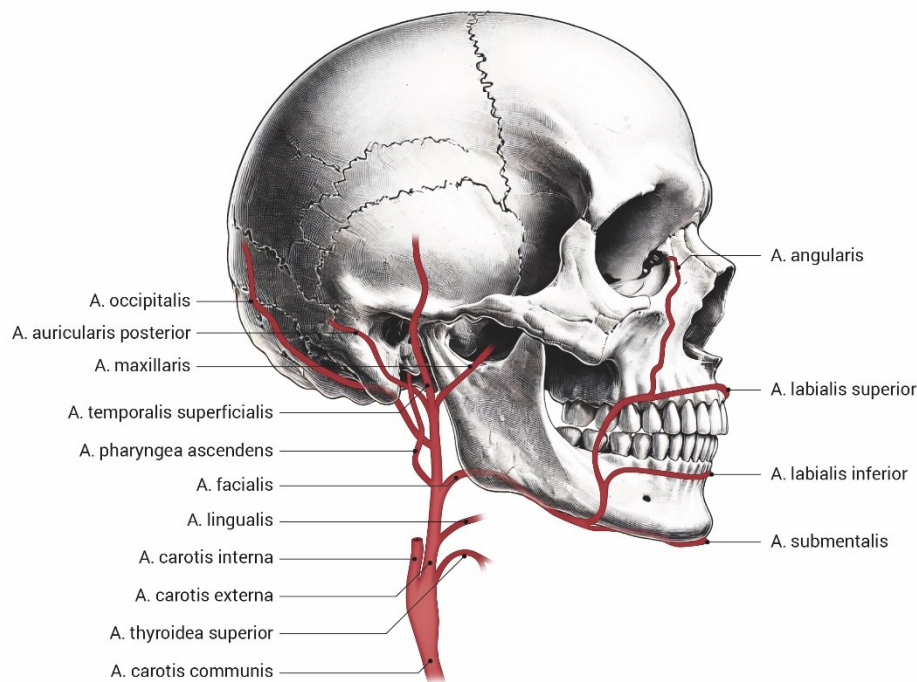


Abbildung 2: Arterien des Kopfbereiches. Dargestellt sind die Hauptabgänge der A. carotis externa sowie ihr Verlauf auf dem Schädel | Quelle: OpenAI, DALL-E (2024). Schädelzeichnung generiert durch KI; angepasst durch Sandra Pietras

Die beiden Hauptäste lassen sich klar unterscheiden. Bedingt durch ihre unterschiedlichen Versorgungsgebiete besitzt in der Regel lediglich die ACE extrakranielle Abgänge, während die ACI diese nicht hat.

„Die A. carotis externa versorgt mit ihren Ästen die Organe des Halses und des Kopfes, die Gesichtsregionen sowie den Schädelknochen mit der Dura mater.“(1) Die Abgänge der ACE lassen sich in vier Gruppen unterteilen: ventrale Gruppe (A. thyroidea superior, A. lingualis und A. facialis), mediale Gruppe (A. pharyngea ascendens), dorsale Gruppe (A. occipitalis und A. auricularis posterior), und Endäste (A. maxillaris und A. temporalis superficialis).(2)

Die Versorgung der oberen Anteile der Schilddrüse erfolgt durch die A. thyroidea superior, welche auch eine wichtige Rolle bei der Versorgung des Zungenbeins, der Zungenbeinmuskeln, des M. sternocleidomastoideus und des Kehlkopfes spielt. Die A. lingualis versorgt benachbarte Regionen wie die Zungenmuskulatur und den Zungenkörper, während die A. facialis eine bedeutende Rolle bei der Versorgung des Gesichts, des Gaumens und des Pharynx spielt.

Die A. pharyngea ascendens verläuft entlang der Wand des Pharynx und versorgt dessen Muskulatur sowie die Tuba auditiva, die Rachenmandeln, die Paukenhöhle und die hinteren Abschnitte der Dura mater. Die A. occipitalis zieht zum Hinterhaupt und versorgt

die Region des Hinterkopfes durch zahlreiche Äste. Die Versorgung von Ohrmuschel, Trommelfell und Ohrspeicheldrüse erfolgt durch die A. auricularis posterior.

Die A. maxillaris, ein Endast der ACE, gliedert sich in drei Abschnitte – Pars mandibularis, Pars pterygoidea und Pars pterygopalatina. Diese Arterie versorgt mit ihren vielen Ästen sowohl Teile des Oberkiefers, des Unterkiefers, des Mundes als auch des Schädels. Der andere Endast der ACE, die A. temporalis superficialis, versorgt unter anderem die Glandula parotidea, den vorderen Teil der Ohrmuschel, den äußeren Gehörgang, die Schläfe sowie die mimische Muskulatur.(3)

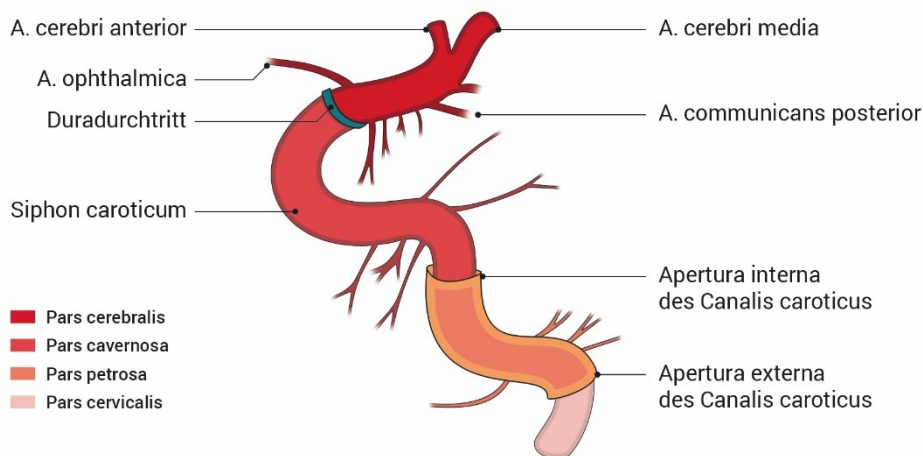


Abbildung 3: Abschnitte der A. carotis interna | Quelle: Sandra Pietras

Im Gegensatz dazu hat die ACI eine entscheidende Funktion bei der Versorgung des Gehirns und der Augen, ebenso versorgt sie die Stirn und vordere Abschnitte der Nasenhöhle. Ihr Verlauf hebt sie sich durch das Fehlen von extrakranial gelegenen Ästen im Vergleich zur ACE hervor. Die ACI liegt dorsal der ACE. Nach ihrem Eintritt in die Schädelhöhle durch den Canalis caroticus verläuft sie weiter durch den Sinus cavernosus und hat weiterhin einen S-förmigen Verlauf nach vorne oben (Siphon caroticum). Anschließend durchbricht die ACI die Dura mater, gelangt in den Subarachnoidalraum, gibt dort die A. ophthalmica und A. communicans posterior ab und verzweigt sich anschließend in die Endäste, die A. cerebri media und A. cerebri anterior auf. (Abbildung 3)

Die A. ophthalmica verläuft zur Orbita, zieht dabei durch den Canalis opticus und versorgt die Augenregion. Dort teilt sie sich zudem in ihre Endäste auf, welche zur Stirn und zum Nasenrücken ziehen und auch diese Regionen versorgt.(2)

Die A. communicans posterior bildet eine wichtige Verbindungsstelle zwischen der A. carotis interna und der A. cerebri posterior, welche aus der A. basilaris entspringt. Sie bildet mit ihrer Gegenseite einen wichtigen Bestandteil des Circulus arteriosus cerebri.(3)

1.1.2.Gehirnversorgung

Sowohl zwischen den jeweiligen ACI und ACE der kontralateralen Seite als auch zwischen den einzelnen Endästen der ipsilateralen ACI und ACE zeigt sich eine beeindruckende Anzahl von Anastomosen. Der Circulus arteriosus cerebri (Circulus arteriosus Willisii) ist das größte und wichtigste Beispiel für die Anastomosen im Gehirn. In bis zu 90 % ist dieser bei der Bevölkerung vorhanden. Dieser verbindet die ACI beider Seiten sowie die Arteria basilaris der hinteren Gehirnversorgung in einer kreisförmigen Anordnung, was eine konstante Blutversorgung aller Großhirnareale aus drei Hauptzuströmen gewährleistet. Diese drei Hauptströme sind die A. cerebri anterior, media und posterior.(Abbildung 4)

Die A. basilaris wird durch die Vereinigung in der Schädelhöhle beider Aa. vertebrales gebildet. Sie versorgt den Hirnstamm, das Kleinhirn sowie okzipitale und temporale Abschnitte des Großhirns. Weiters gibt die A. basilaris die Aa. cerebri posteriores ab, welche die mediobasale Fläche des Okzipitallappens versorgt – insbesondere das Sehzentrum in diesem Bereich. Die aus der ACI hervorgehenden Aa. cerebri mediae versorgen die Insula und fast die gesamte konvexe Hemisphärenfläche – hier wichtig das motorische (Broca) und sensorische (Wernicke) Sprachzentrum, sowie die Hörrinde. Besonders die A. cerebri media und ihr versorgendes Gebiet ist eine der häufigsten betroffenen Regionen von einem Insult. Die A. cerebri anterior dient der Versorgung der restlichen konvexen Hemisphäre, wie auch die mediale Hälfte der Facies orbitalis des Frontallappens, die mediale Fläche des Frontal- und des Parietallappens bis zum Sulcus parietooccipitalis – in diesem Versorgungsgebiet ist vor allem das somatomotorische und somatosensorische Zentrum der unteren Extremitäten wichtig.(2)

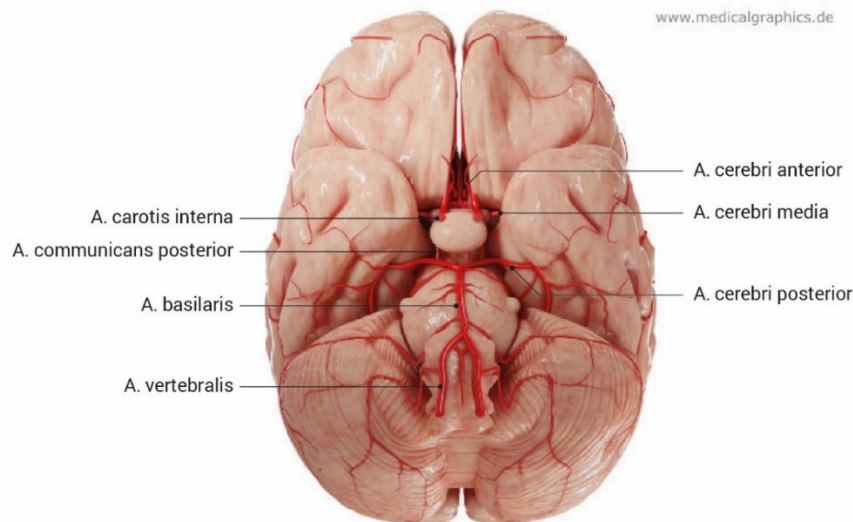


Abbildung 4: Arterien an der Hirnbasis | Quelle: Urheber – www.MedicalGraphics.de“ Lizenz – CC BY-ND 4.0 DE

1.1.3.Carotisstenose

Eine Stenose der Arteria carotis bedeutet eine Verengung dieser Halsarterie. Damit einher geht eine Einschränkung des Blutflusses in diesem Gefäß. Eine solche Verengung wird durch Ablagerungen von Plaque verursacht und begünstigt Schlaganfälle. Durch die Aufzweigung der ACC besteht eine prädisponierte Stelle für Plaquebildung. An jeder Gabelung kommt es automatisch zu Turbulenzen im Blutfluss, was zu Gefäßwandschädigungen, der Bildung kleiner Thromben und Ablagerungen führen kann. Die daraus resultierenden Stenosen bedingen wiederum – durch sich selbst verursachte Turbulenzen – ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Geschehen. Diese führen im Stromgebiet der ACI zu Insulten, die durch vielfältige Beeinträchtigungen der Hirnfunktion die Lebensqualität von betroffenen Patientinnen und Patienten erheblich einschränken und in einigen Fällen sogar tödlich verlaufen können.

1.1.3.1.Pathogenese

Der Stenose der A. carotis liegt meist eine arteriosklerotische Veränderung der Gefäßwand zugrunde. Die Entstehung einer solchen atherosklerotischen Stenose durchläuft mehrere Phasen.

1. Initiale Phase – Endothelschädigung: Häufig nimmt der Prozess seinen Anfang mit einer Schädigung des Endothels, also der innersten Schicht der Arterienwand. Dies kann durch Risikofaktoren (Tabelle 1) begünstigt werden. Durch die geschädigten

Areale dringt Cholesterin in die Arterienwand ein, und Low Density Lipoprotein (LDL) oxidiert zu minimal oxidiertem LDL (mo-LDL).(4)

2. Inflammatorische Phase – Entzündungsreaktion: Durch die Akkumulation von mo-LDL kann es zu einer Chemokinproduktion im Endothel kommen. Dadurch werden die Adhäsion und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten sowie Monozyten begünstigt. Zudem wird die Umwandlung der Monozyten in Makrophagen gefördert.(4)
3. Bildung von Schaumzellen: Bevor Makrophagen LDL aufnehmen können, wird dieses durch Reaktive Sauerstoffspezies (engl. reactive oxygen species, ROS) und andere Enzyme stark oxidiert (ho-LDL). Wenn größere Mengen an ho-LDL phagozytiert wurden, imponieren die Zellen unter dem Mikroskop schaumgefüllt, weshalb sie als Schaumzellen bezeichnet werden.(4)
4. Bildung fibröser Plaques: Die entstandene Veränderung in der Intima führt zu einer Einwanderung von zahlreichen Lymphozyten. Die Interaktion von CD40/CD40L auf T-Lymphozyten und Makrophagen stimuliert dabei die Produktion von Interferon-gamma (INF- γ) und unterhält damit die entzündliche Reaktion in der entstandenen Lipidplaque.(5) Diese entzündliche Reaktion mit Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren fördert die Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen. Es entsteht eine fibrotische Kappe über dem Plaque.(4)
5. Entstehung der komplexen Läsion und Thrombose: Das ausgeschüttete INF- γ hemmt die glatten Muskelzellen in der Produktion von extrazellulärer Matrix. Die Folge ist eine Matrixinstabilität, die durch ausgeschüttete Proteinase verstärkt wird. Instabile Plaques können reißen.(4) „Die Thrombusbildung (adhärente Thrombozyten und quervernetztes Fibrin) ist eine Folge der Plaqueruptur mit Freisetzung von Tissue-Factor und Exposition von freiem Kollagen.“(5)

Tabelle 1: Risikofaktoren für Atherosklerose

Risikofaktoren erster Ordnung	Risikofaktoren zweiter Ordnung
Hypertonie	Adipositas
Hyperlipidämie, Fettstoffwechselstörungen	Hyperurikämie
Nikotinabusus	Stress
Diabetes mellitus	Bewegungsmangel
Alter	Hormonelle Faktoren
Geschlecht	

1.1.3.2. Asymptomatische und symptomatische Carotisstenose

Die Carotisstenose wird klinisch in eine symptomatische oder asymptomatische Form unterteilt. Es erfolgt in den meisten Lehrbüchern und Leitfäden eine Einteilung wie zum Beispiel im leitlinienorientierten Lehrbuch „Gefäßmedizin in Klinik und Praxis“ eine klinische Stadieneinteilung des ischämischen Hirninfarktes bei ACI Stenosen in vier Stadien. Die asymptomatische Carotisstenose fällt in das Stadium I, während eine Symptomatische je nach Schweregrad in die Stadien II bis IV eingeteilt wird. Stadium II umfasst neurologische Ausfälle wie Aphasie, Amaurosis fugax oder brachiofasziale Hemiparese, welche sich innerhalb von 24 Stunden zurückbilden. Diese neurologische Symptomatik entspricht einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA). Im Stadium III wird der frühe Schlaganfall beschrieben, bei dem die Symptome länger als 24 Stunden anhalten und die Rückbildung möglicherweise nicht vollständig ist. Das Stadium IV umfasst alle Schlaganfälle mit bleibenden neurologischen Schädigungen, bei denen jedoch Teilrückbildungen möglich sein können.(6)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine solche Differenzierung mittels Anamnese und einer klinischen neurologischen Untersuchung vorgenommen wird. Eine Stenose der A. carotis gilt als symptomatisch, wenn sie in den letzten sechs Monaten klinische Symptome im Sinne von neurologischen Defiziten verursacht hat und als asymptomatisch, wenn in den letzten 6 Monaten keine Symptome auftraten.(7)

1.1.3.3. Diagnostik

Die Diagnose einer Carotisstenose erfolgt in der Regel durch zumindest eine, häufig jedoch durch eine Kombination von zwei verschiedenen bildgebenden Untersuchungen. Hierbei stellt die farbcodierte Doppler-Sonographie in aller Regel die erste Form der Diagnostik dar. Mit ihr können die Blutgefäße im Halsbereich nicht-invasiv dargestellt werden. Diese Untersuchung ermöglicht es, den Blutfluss und mögliche Stenosen sowie deren Grad genau zu beurteilen. Ebenso können die Beschaffenheiten von arteriosklerotischen Plaques und deren Oberflächen beurteilt werden.(8)

Weitere bildgebende Verfahren sind invasiv wie die Computertomographie-Angiographie (CT-A), Magnetresonanztomographie/-angiographie (MRT, MR-A) und digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Bei diesen Verfahren ist eine detaillierte und besser dokumentierte Darstellung der Blutgefäße möglich, es ist jedoch eine

Kontrastmittelapplikation notwendig. Die CT-A nutzt moderne Mehrzeilenscanner, die schnelle und hochauflösende Abbildungen generieren.

Die MR-A hat den Vorteil, dass sie ohne jegliche Strahlenbelastung durchgeführt werden kann und eine bessere Differenzierung der Weichteile erlaubt. Sie nutzt ein starkes Magnetfeld und Radiofrequenzimpulse, um durch Anregung von Wasserstoffatomkernen detaillierte Schnittbilder des Gewebes zu erzeugen. Durch das injizierte Kontrastmittel können Lumenveränderungen, insbesondere Stenosen gut und nachvollziehbar dargestellt werden. In einer Metaanalyse aus The Lancet von Wardlaw et al. (2006) wurde die Genauigkeit nicht-invasiver Bildgebungstechniken untersucht. Hierbei zeigte die kontrastverstärkte MR-A eine hohe Sensitivität und Spezifität für Stenosen von 70 – 99 %.(9)

Einen weiteren Vorteil bringt diese in der Differenzierung der Plaque-Morphologie. Während im CT mit Hounsfield-Einheiten (HU) gemessen wird, bei der ähnliche Dichtewerte bei verschiedenen Plaquearten vorliegen können, ist dies bei einem MR nicht der Fall. So können zum Beispiel lipidreiche Plaques, deren Kern nekrotische Anteile aufweisen, von diversen Plaquehämmorrhagien unterschieden werden.(10)

Eine Studie von Dakis et al. aus dem Jahr 2023 untersucht die Diagnostik der Carotisplaque-Vulnerabilität mittels CT-A im Vergleich zu MR-A. Dort zeigt sich, dass die CT-A ein vielsprechendes Potential in der Erkennung von vulnerablen Läsionen bietet, welche ein höheres Risiko von einem embolischen Ereignis aufweisen.(11)

Die intraarterielle DSA erfolgt meist über eine Punktion der A. femoralis, kann aber auch über die A. brachialis in Seldinger-Technik erfolgen. Durch eine Punktionskanüle wird ein Führungsdraht in die Arterie eingeführt und anschließend ein Katheter bis zum dazustellenden Gefäß vorgeschoben. Über diesen Katheter wird ein Kontrastmittel injiziert. Da das Kontrastmittel direkt in die gewünschte Region gelangt, kann es durch die Gefäßkontrastierung gut dargestellt werden. Während des Prozesses werden Bilder mit und ohne Kontrastierung erstellt. Anschließend werden die Bilder mit und ohne Kontrastierung voneinander subtrahiert, wodurch nur noch die mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße ohne die umgebenden Strukturen sichtbar werden. Dieses Verfahren wird meist in Echtzeit eingesetzt.(8, 12)

1.1.3.4. Einteilung des Stenosegrades

Der Stenosegrad wird mithilfe bildgebender Verfahren und spezifischen Messungen ermittelt. Die Graduierung erfolgt in der Regel nach der Berechnungsformel des North American Symptomatik Carotid Endarterectomy Trials (NASCET), die den Grad der Stenose in Relation zum distalen Lumen der ACI beurteilt. Als veraltet jedoch auch akzeptiert gilt die Graduierung nach dem European Carotid Surgery Trial (ECST), welche die Stenose im Verhältnis zum ursprünglichen Lumen beurteilt. (13) (Abbildung 5)

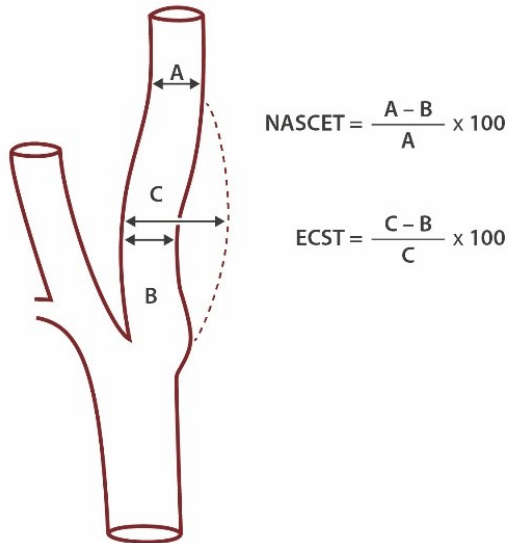


Abbildung 5: Berechnung des Carotisstenosegrades | Quelle: Sandra Pietras

Die Stenosen lassen sich grob in drei Grade einteilen: geringgradig (< 50 %), mittelgradig (50 – 69 %) und hochgradig (70 – 99 %). Eine Stenose von 100 % wird als Verschluss oder Okklusion bezeichnet. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach aktuellen DEGUM Kriterien (7)

Stenosegrad (NASCET-Definition) [%]		10	20 – 40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) [%]		45	50 – 60	70	75	80	90	95	Verschluss
Haupt- kriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s] ca.			200	250	300	350 – 400	100 – 500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch [cm/s]					> 50	< 50	< 30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien / ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatz- kriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s]			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen			(+)	++	++			
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Anmerkungen: ACA: A. cerebri anterior. ACC: A. carotis communis. ACI: A. carotis interna, Stenosegrad nach NASCET [%]: die Zahlenangaben betreffen jeweils einen 10 %-Bereich ($\pm 5\%$).

Ad 2: Nachweis der geringgradigen Stenose (lokal Alias-Effekt) in Abgrenzung zur nicht stenosierenden Plaque, Darstellung der Strömungsrichtung bei mittel- und hochgradigen Stenosen sowie Nachweis des Gefäßverschlusses

Ad 3: Kriterien gelten für Stenosen mit einer Länge von 1 – 2 cm und nur eingeschränkt bei Mehrgefäßprozessen

Ad 4: Messung weit distal, außerhalb der Zone mit Jetstrom und Strömungsstörungen

Ad 5: Evtl. ist nur eine der Kollateralverbindungen betroffen: wenn allein extracraniell untersucht wird, ist die Wertigkeit der Befunde geringer

Ad 9: Konfetti-Zeichen ist nur erkennbar bei niedrig eingestellter Pulsreplikationsfrequenz (PRF)

1.1.3.5. Therapie

Für eine Carotisstenose gibt es verschiedene Therapieoptionen, die sowohl operativ-invasiv als auch konservativ sein können. Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie sich aus den ESVS 2023 Guidelines erschließen lässt. Diese haben einen klaren Algorithmus entwickelt, welcher die passende Therapie für die Patienten und Patientinnen erschließen lässt. Dazu zählt zunächst die Einteilung, ob die Stenose bereits symptomatisch ist oder noch asymptomatisch. Ebenso ist der Schweregrad der Stenose relevant. Hierbei findet eine Kombination aus der Symptomatik und dem Stenosegrad in % statt. Asymptomatische Stenosen unter 60 %, ebenso wie komplette Verschlüsse sollten über BMT (best medical therapy) behandelt werden. Darunter fallen Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulantien, Lipidsenker, Blutdrucksenker und eine adäquate Einstellung eines Diabetes mellitus (DM).(14)

Eine prospektive Studie von Saeid Shahidi (2013) zeigt, dass eine medikamentöse Therapie mit Aspirin, Clopidogrel und Simvastatin das operative Risiko während einer akuten Carotis-Endarteriektomie (CEA) wie auch das präoperative Blutungsrisiko nicht erhöht und postoperativ das Risiko einer erneut auftretenden neurologischen Symptomatik reduzieren kann.(15)

Eine randomisierte Studie von Sutton-Tyrrell et al. (1994) bestätigt, dass eine Therapie der arteriellen Hypertonie zu einer verlangsamten Progression der Carotisstenose führt, wie auch das Schlaganfall-Risiko verringert.(16)

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2007 von Wilcox et al. zeigte auf, dass eine Behandlung des DM II, in diesem Fall mit Pioglitazon, zu einer signifikanten Reduktion von erneuten Schlaganfällen bei Hochrisikopatienten und -patientinnen führt.(17)

Besteht eine höhergradige Stenose 60 – 99 % (NASCET Kriterien) kann bereits über eine CEA oder auch Carotis Stent (carotid artery stenting – CAS) jeweils in Kombination mit BMT nachgedacht werden. Dies wird davon abhängig gemacht, ob ein Überleben von fünf Jahren wahrscheinlich ist, die Anatomie günstig ist und / oder ob ein Schlaganfallrisiko in Verbindung mit BMT vorliegt. Geht die Stenose mit einer Symptomatik einher, ist diese bei unter 50 % zunächst mit BMT zu behandeln. Sollten Symptome unter der Therapie wiederholt auftreten, ist eine CEA oder auch CAS in Kombination mit BMT anzustreben. Bei Stenosen von 50 – 69 % sollte eine CEA in Kombination mit BMT angestrebt werden. Und bei Stenosen von über 70 % ist eine CEA mit BMT die Therapie der ersten Wahl.(14) Nicht zu vernachlässigen sind auch individuelle Parameter der Patienten und Patientinnen. Dazu gehören Alter, der systolische Blutdruck, der Serum-Kreatininspiegel, Risikofaktoren wie Rauchen, Vorgeschichte mit TIAS, DM, andere Komorbiditäten und auch die Plaquemorphologie.

Eine Studie von Nicolaidis et al. (2010) zeigte, dass insbesondere durch die Einbeziehung von Plaque-Merkmalen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko und damit auch eine Notwendigkeit der CEA eingeschätzt werden können. Eine der Erkenntnisse war, dass Patienten und Patientinnen, welche eine hochgradige Stenose aufwiesen, jedoch ein geringes Schlaganfallrisiko, keine CEA zu dem damaligen Zeitpunkt benötigten. Hingegen gab es Patienten und Patientinnen, welche lediglich eine mittelgradige Stenose aufwiesen, die Plaque-Morphologie jedoch für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko sprach, von einer CEA profitieren würden.(18)

Eine Studie von Kakkos et al. (2014) weist darauf hin, dass ein erhöhter Kreatininspiegel, ein größeres Plaqueareal und männliches Geschlecht mit einer Progression der Stenose assoziiert waren. Ebenso wurde aufgezeigt, dass eine eingeleitete lipidsenkende Therapie mit einer verlangsamten Progression assoziiert war.(19)

Betrachtet man nun die vielen individuellen Parameter, wird klar, dass eine ausführliche Anamnese, klinische Untersuchung und Beratung der Patienten und Patientinnen für eine bestmögliche Behandlung notwendig sind.

1.1.3.5.1.Konservatives Prozedere

Asymptomatische Carotisstenosen

Für asymptomatische Carotisstenosen empfehlen die Leitlinien der European Society for Vascular Surgery (ESVS) als ersten Schritt eine konservative Optimierung jeglicher Risikofaktoren.(14)

Diese betreffen sowohl den Lebensstil als auch medikamentöse Therapie nach dem bereits erläuterten BMT-Schema. Für viele Patienten und Patientinnen bedeutet dies eine Änderung des Lebensstils, wenn dieser noch nicht leitliniengerecht ist. Darunter fallen Ernährung, Bewegung, Raucherentwöhnung und Gewichtsabnahme.

Nach den Guidelines sollte eine gesunde Ernährung reich an Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen und Hülsenfrüchten sein und wenig verarbeitetes Fleisch, zuckerhaltige Getränke, raffinierte Getreide und Natrium enthalten.(14)

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 von D. Aune et al. untersuchte verschiedene Mengen an Obst- und Gemüsekonsum. Hierbei zeigte sich, dass es zu einer Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen durch einen erhöhten Konsum an Obst und Gemüse kommt. Interessanterweise zeigte sich eine Reduzierung des relativen Risikos für koronare Herzerkrankungen um 21 % für Obstkonsum um 750 – 800 g/Tag und eine Verringerung des relativen Risikos um 30 % bei bis zu 550 – 600 g/Tag Gemüsekonsum.(20)

Eine Studie von L. C. Del Gobbo et al. (2015) untersuchte den Effekt von verschiedenen Nüssen, wie Walnüsse, Pekannüsse, Mandeln und vielen mehr, auf die Blutfettwerte. Dabei zeigte sich, dass eine regelmäßige Einnahme von zum Beispiel 100g/Tag das Gesamtcholesterin, LDL, Apolipoprotein B (ApoB) und die Triglyceride senken kann.(21)

Rauchen erhöht die Prävalenz von asymptomatischen Carotisstenosen (ACS – asymptomatic carotid stenoses) um über 70 %, aber auch von Plaque-Progression und ischämischem Schlaganfall.(14)

In der Rotterdam Studie von I. M. van der Meer et al. (2003) wurde deutlich aufgezeigt, dass Rauchen den stärksten Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Carotisstenose hat im Vergleich zu anderen Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, erhöhter Blutdruck oder

erhöhte Cholesterinwerte. Dieser hat im Vergleich zu einem Nichtraucher eine odds ratio (OR) von 2,95 (95 % Konfidenzintervall 1,89 – 4,61), also fast das dreifach erhöhte Risiko.(22)

Regelmäßige Bewegung kann diese Prävalenz ebenso reduzieren, während im Gegensatz dazu Adipositas das Risiko erhöht.

In den amerikanischen Leitlinien zu physikalischer Bewegung (PAG – The Physical Activity Guidelines for Americans) wird empfohlen, dass Erwachsene sich mindestens 150 Minuten bis 300 Minuten pro Woche mit mittlerer Intensität oder 75 Minuten bis 150 Minuten pro Woche mit mittlerer und kräftiger Intensität bewegen sollen. Zudem ist eine Muskelstärkungsaktivität an zwei oder mehr Tagen in der Woche empfohlen.(23) Diese Empfehlung geht auch mit den WHO-Richtlinien für körperliche Aktivität und sitzendes Verhalten einher.(24)

Ein Review aus dem Jahr 2020 von O'Connor hat sich mit den verschiedenen Lifestyle Faktoren auseinandergesetzt und verschiedene Studienergebnisse aus zum Beispiel MEDLINE, PubMed und PsycINFO verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass eine Verhaltensberatung zur Förderung einer gesunden Ernährung und körperlicher Aktivität nachweislich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken kann, worunter die ACS fällt.(25)

Zusätzlich zur Beratung und Anpassung des Lebensstils sollte eine Kombination mit BMT erfolgen. Diese kann, wie bereits beschrieben, Thrombozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulantien, Lipidsenker, Blutdrucksenker und eine adäquate Einstellung eines Diabetes mellitus umfassen.

Eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie bei ACS ist nach den Guidelines der ESVS 2023 erst ab einer Stenose von > 50 % sinnvoll. Hierbei wird eine geringe Dosis Acetylsalicylsäure (ASS) von 75 – 325 mg täglich in oraler Tablettenform zur Vorbeugung eines potenziellen Myokardinfarkts oder anderer kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen. Ist der Patient oder die Patientin gegen ASS intolerant, kann alternativ Clopidogrel von 75 mg täglich verschrieben werden. Bei einer Intoleranz gegen beide Wirkstoffe sind 200 mg Dipyridamol zweimal täglich eine leitliniengerechte Alternative.(14)

Im Falle einer bevorstehenden CEA wird ebenfalls eine geringe Dosis ASS von 75 – 325 mg täglich empfohlen.(14)

Ist bei dem Patienten oder der Patientin ein CAS geplant, wird eine Kombination aus ASS von 75 – 325 mg täglich und Clopidogrel von 75 mg täglich empfohlen. Die Kombination von Clopidogrel sollte mindestens drei Tage vor der Stentimplantation gestartet werden.

Anschließend wird die Kombinationstherapie für vier Wochen nach Stentimplantation fortgeführt. Nach dieser Zeit bleibt ASS als Dauertherapie bestehen.(14)

Des Weiteren ist eine lipidsenkende Therapie in Form von Statinen (auch in Kombination mit Ezetimib möglich), alternativ mit PCSK9-Inhibitoren empfohlen. Die Reduktion des LDL-Cholesterins führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos eines Insults.(14)

Wie bereits beschrieben, ist Hypertonie ein Risikofaktor für Arteriosklerose, der die Entwicklung einer Stenose der Carotis begünstigt. Daher ist eine gezielte und adäquate Behandlung eines arteriellen Hypertonus wichtig.

Die ESC-European Society for Hypertension Guidelines (ESC-ESH) empfehlen Zielblutdruckwerte von unter 130/80 mmHg bei nicht-diabetischen Patienten und Patientinnen unter 65 Jahren und unter 140/80 mmHg bei nicht-diabetischen Patienten und Patientinnen über 65 Jahren. Für diabetische Patienten und Patientinnen werden Zielwerte von 120 – 129 mmHg für den systolischen Blutdruck und von 70 – 79 mmHg für den diastolischen Blutdruck in allen Altersgruppen empfohlen.(26)

Bei Menschen mit Diabetes mellitus (DM) ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besonders hoch. Daher gehört dieser auch zur Hauptgruppe der Risikofaktoren einer Carotisstenose. Des Weiteren ist DM mit einer höheren Inzidenz von Hypertonie und abnormen Blutfettwerten verbunden. Daher ist es wichtig, dass Patienten und Patientinnen mit DM eine gute Kontrolle ihres Blutzuckers gemäß den Richtlinien für die Behandlung von Diabetes anstreben. Hier gilt ein HbA1c-Zielwert von unter 7 % (< 53 mmol/mol), um das Risiko für Langzeitkomplikationen zu minimieren.(27)

Symptomatische Carotisstenosen

Für symptomatische Carotisstenosen empfehlen die Leitlinien der European Society for Vascular Surgery (ESVS) ebenfalls eine Anpassung des Lebensstils ident zu den Empfehlungen bei asymptomatischen Carotisstenosen.(14)

Die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erfolgt in verschiedenen Varianten, welche individuell für jeden Patienten und jede Patientin entschieden wird.

Als Monotherapie kann für einen Zeitraum von 1 – 14 Tage eine ASS Dosis von 300 mg täglich mit einer anschließenden Umstellung auf 75 – 325 mg täglich angestrebt werden.(14)

Bei Patienten und Patientinnen, bei denen kürzlich eine TIA oder ein leichter ischämischer Schlaganfall stattfand, gelten Kombinationstherapien. Hier richtet es sich nach Stenosegrad und möglicher CEA oder CAS. (Abbildung 6)

Patienten und Patientinnen, die nicht für eine CEA oder CAS infrage kommen und deren Carotisstenose < 50 % ist, erhalten eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel oder aus ASS und Dipyridamol. Wird eine CEA oder CAS nicht in Erwägung gezogen, doch die Stenose ist $\geq 50\%$, ist ebenfalls eine Kombinationstherapie in gleicher Dosierung und Zeitintervallen empfohlen. Lediglich bei einer akut geplanten CEA unterscheidet sich das Therapieschema in einer kurzfristigen höheren Dosierung bei der Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel.(14) (Abbildung 6)

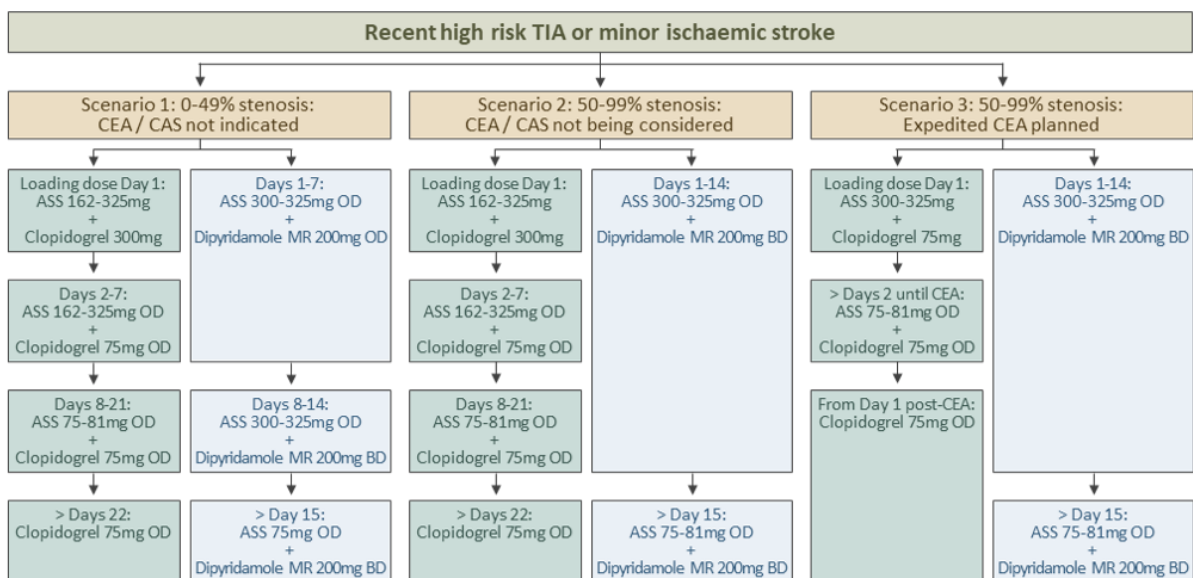


Abbildung 6: Zeitpunkt, Dosis und Dauer der Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern aus den ESVS Leitlinien

Die restliche Therapie nach BMT-Schema entspricht jener BMT-Therapie der ACS. Hier unterscheidet sich lediglich die lipidsenkende Therapie in dem Punkt, dass eine Statin-Therapie mit Ezetimib von 10 mg täglich kombiniert werden muss, wenn trotz maximaler Statin-Dosis das Therapieziel von < 55 mg/dl nicht erreicht wird.(14)

1.1.3.5.2. Invasives Prozedere

Ein invasiver Eingriff kann sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Carotisstenosen indiziert sein.

Eine genaue Abwägung zwischen dem Nutzen der Operation und möglichen Risiken ist stets erforderlich.

Offen-chirurgisch

Für Carotisstenosen kann eine konventionelle CEA in Betracht gezogen werden oder auch eine Eversions-CEA. Hierbei wird die Ablagerung in der Halsschlagader entfernt, um das Risiko eines zukünftigen Schlaganfalls zu verringern.

Sowohl bei der konventionellen CEA, als auch bei der Eversions-CEA erfolgt zunächst ein cervicaler Zugang über einen Längsschnitt am Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus. Dabei werden die Subkutis, wie auch das Platysma durchtrennt. Nun erfolgt das Freipräparieren der ACC mit anschließender Anschlingung dieser. Beim Präparieren ist auf die V. jugularis interna zu achten, welche parallel zur ACC verläuft. Es wird im weiteren Verlauf die V. facialis präpariert und durchtrennt. Dies kann mit einer Ligatur oder auch Durchstechungsligatur erfolgen. Weiter cranial werden die ACI und ACE freipräpariert. Dabei muss auf den Nervus vagus (N. vagus) geachtet werden. Dieser verläuft hinter der ACI und V. jugularis interna. Da die Ansa cervicalis, ein Nervengeflecht bestehend aus den ventralen Ästen der Halsnerven C1 bis C3, meist auf der ACI und ACC liegen bleibt, muss sie meist teilweise durchtrennt werden. Nun werden die ACI und ACE ebenfalls angeschlungen. Alle Arterien müssen soweit präpariert sein, dass ein komplikationsloses Abklemmen möglich ist.(1, 3, 28)

Bei der konventionellen CEA werden nun die Arterien abgeklemmt, in einem Längsschnitt die ACC wie auch im weiteren Verlauf die ACI eröffnet und es erfolgt die Shunteinlage. Die Klemmen werden wieder gelöst, um einen Blutfluss und arterielle Gehirnversorgung über das Shuntrohr zu gewährleisten. Intraluminale Thromben oder atherosklerotische Plaques werden mittels Dissektor ausgeschält. Anschließend wird der Schnitt mittels Patchplastik versorgt. Dieser Patch kann autoplastisch sein, wie von der V. saphena magna des Innenknöchels stammend, welche im Rahmen der CEA geborgen werden kann. Er kann auch alloplastisch sein, wie ein Kunststoffpatch aus Dacron oder PTFE. Oder der Patch kann auch xenoplastisch aus biologischem Material sein, wie aus Rinderperikard.(29)

Bei der Eversionsendarteriektomie wird – anders als bei der konventionellen CEA – die ACI schräg von der Carotis-Bifurkation abgesetzt. Anschließend fasst man die ACI und versucht mittels Dissektor den entstandenen Intima-Zylinder auszuschälen. Wird dann die äußere Wandschicht umgestülpt, kann dieser Zylinder vorsichtig abgezogen werden. Nach Säuberung der ACC von Plaque-Bestandteilen, erfolgt anschließend die Reinsertion der ACI in die ACC.(1, 30)

Carotis-Stenting

Bei Patienten und Patientinnen, die für eine Operation ein höheres Risiko haben oder bei denen die Anatomie der Halsschlagader eine Operation erschwert, kann eine Stent-Implantation in Erwägung gezogen werden. Dabei wird ein Stent in die stenosierte Arterie eingesetzt, um diese dauerhaft offen zu halten und somit den Blutfluss nachhaltig zu optimieren.

Bei der CAS wird die ACC oder ACI nicht eröffnet. Über eine Punktion der A. femoralis wird ein Führungsdraht eingeführt und für den Zugang rechtsseitig über den Truncus brachiocephalicus oder linksseitig direkt über den Aortenbogen in die ACC vorgeschoben. Die Positionierung des Stents in der ACI wird so gewählt, dass eine ausreichende Überbrückung der Stenose garantiert wird. Nach optimaler Lage wird die Stenose Stent-gestützt aufdilatiert, der Plaque wird dabei an die Wand gedrückt und mit dem Stent fixiert.(1, 31)

1.1.3.5.3. Verlaufskontrollen – Nachbehandlung

Im Rahmen einer diagnostizierten hochgradigen Carotisstenose sind jährliche Kontrollen indiziert. Bei invasiv behandelten Carotisstenosen ist sogar ein Follow-up in sechs-monatigem Rhythmus empfohlen. Bei fortlaufenden unauffälligen Befunden kann auf einen jährlichen Rhythmus umgestellt werden. Bei den Nachuntersuchungen wird über Ultraschalluntersuchungen auf eine mögliche Progredienz der Stenose oder eine mögliche Restenose geprüft.(29)

1.2. Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Die Behandlung hochgradiger ACS bei Personen über 80 Jahren gewinnt zunehmend an Bedeutung, da die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt und damit auch die Prävalenz dieser Erkrankung in höheren Altersgruppen.

Die Leitlinien der European Society of Vascular Surgery (ESVS) stellen fest, dass die Behandlung von Carotisstenosen bei älteren Patienten und Patientinnen mit einer asymptomatischen Stenose der A. carotis interna (ACI) von über 80 % eine Herausforderung darstellt. Während ein laut den Leitlinien „ausreichendes Langzeitüberleben von operierten Personen als gesichert gilt“⁽³²⁾, zeigt sich in all diesen Untersuchungen eine deutliche Beeinflussung der Ergebnisse durch starke Patienten- und Patientinnenselektion. Es fehlen objektive Parameter, die eine klare Entscheidung zwischen chirurgischer Intervention und konservativer Behandlung unterstützen. Dies birgt potenzielle Unsicherheiten bei der Indikationsstellung einer angemessenen Therapie. Eine der Hauptfragen in diesem Zusammenhang betrifft die Identifizierung von Patienten und Patientinnen, die von einer chirurgischen Intervention profitieren könnten, im Gegensatz zu jenen, bei denen nach gründlicher Nutzen-Risikoabwägung die konservative Behandlung mittels BMT die adäquate Therapie darstellt. Es besteht die Notwendigkeit, objektive Kriterien zu bestimmen, die eine fundierte und objektivierte, patientenbezogen individualisierte Entscheidungsfindung ermöglichen und somit die Behandlungsergebnisse verbessern könnten.

Aktuell fehlen Studiendaten zu Krankheitsverläufen, allgemeinem Gesundheitszustand und Überleben von Patienten und Patientinnen die im Rahmen ihrer Erstvorstellung eine konservative Therapie erhielten. Dabei fehlen auch jene Daten, welche als Entscheidungsgrundlage dienen, wie zum Beispiel spezifische Patienten- und Patientinneninformationen. Diese Forschungslücke erschwert eine umfassende Bewertung der Langzeitprognose und des Behandlungsergebnisses, da keine zuverlässigen Vergleichsdaten vorliegen.

Zudem besteht eine Kenntnislücke betreffend der Inzidenz an Insulten bei konservativ behandelten Patienten- und Patientinnen. Eine systematische Untersuchung ihrer Häufigkeit könnte dazu beitragen, die Risiken der konservativen Behandlung genauer zu bewerten und Behandlungsrichtlinien zu optimieren.

1.3.Begründung der Fragestellung

Der Neuigkeitswert dieser Studie liegt in der detaillierten Untersuchung des Gesamtüberlebens und des insultfreien Langzeitüberlebens von über 80-jährigen Patienten und Patientinnen mit konservativ behandelten hochgradigen ACS. Das Fehlen von Follow-Up-Daten, insbesondere des insultfreien Langzeitüberlebens, stellt eine Forschungslücke dar, die es zu schließen gilt.

Ein zentrales Ziel dieser Studie ist die Erfassung potenzieller prädiktiver Parameter für das Langzeitüberleben, die zur Indikationsstellung für eine Operation oder eine konservative Therapie herangezogen werden könnten. Es fehlt bisher an objektiven Kriterien, welche eine fundierte Entscheidung zwischen diesen beiden Optionen unterstützen. Die Identifizierung prädiktiver Parameter könnte dabei helfen, Risiken besser zu erkennen und eine individualisierte Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Die Auswertung von prädiktiven Parametern für das Langzeitüberleben nicht operierter Patienten und Patientinnen könnte einen bedeutenden Beitrag zur Optimierung der Behandlungsentscheidungen bei Patienten und Patientinnen von über 80 Jahren mit einer hochgradigen ACS leisten.

Insgesamt soll diese Studie dazu beitragen, die bestehenden Forschungslücken zu schließen und bei der Verbesserung in der Behandlung älterer Patienten und Patientinnen mit konservativ behandelten hochgradigen ACS mitzuwirken.

1.4.Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen

Diese Untersuchung hat zum Ziel, die Überlebensdauer ab Erstzuweisung zu einer Fachabteilung sowie die Prävalenz von Insulten bei über 80-jährigen Patienten und Patientinnen mit hochgradigen ACS unter konservativer Therapie zu erfassen. Dabei werden über 80-jährige Patienten und Patientinnen untersucht, die an der Abteilung für Gefäßchirurgie des LKH-Universitätsklinikum Graz von 2012 bis 2020 aufgrund einer über 80 %igen asymptomatischen Stenose der ACI vorgestellt, jedoch nicht operiert wurden.

Zusätzlich soll durch Sichtung der Fachbefunde erhoben und kategorisiert werden, welche Faktoren zu einer konservativen Therapie führten.

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Patienten- und Patientinnen-Daten der Jahre 2012 bis 2021. Die Erhebung der in Frage kommenden Patienten und Patientinnen erfolgt durch das Informations- und Prozessmanagement der KAGes. Es werden hierfür die Ambulanzbefunde aller ambulant vorgestellten Patienten und Patientinnen von 1.1.2012 bis 31.12.2020 nach relevanten Schlagworten zur asymptomatischen Stenose der ACI und konservativer Behandlung automatisiert durchsucht. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Schlagworte zum Filtern der Ambulanzkarten

Suchwörter	Ausschluss-Schlagworte
Carotis	Symptomatische Stenose „symptomatisch“ “Symptomatisch“ “sympt.“ Und nicht „asymptomatisch“
Carotis	Status Post St. p. Carotis St.p Carotis St.p. Carotis Status post Carotis Status p. Carotis St. post Carotis St. p. ACI St.p ACI St.p. ACI Status post ACI Status p. ACI St. post ACI St. p. Verschluss St.p Verschluss St.p. Verschluss Status post Verschluss Status p. Verschluss St. post Verschluss St. p. Stenose St.p Stenose St.p. Stenose Status post Stenose Status p. Stenose St. post Stenose St. p. TEA ACI Zust. n. Carotis-TEA St.p. Carotis TEA Z.n. Carotis-TEA Zust. n. Carotis-TEA Restenose
ACI	

Zusätzlich wurden für den gleichen Zeitraum alle über 80-jährigen Patienten und Patientinnen mit einer asymptomatischen Stenose der ACI erfasst, sofern zwar eine stationäre Aufnahme zur operativen Sanierung stattgefunden hatte, aber keine chirurgische Therapie durchgeführt wurde. Die zutreffenden Befunde wurden gesichtet und kategorisiert.

Aus den vorliegenden Datensätzen wurden über das Krankenhausinformationsprogramm MEDOCS Ambulanzbefunde, Laborwerte, ärztliche Entlassungsbriefe wie auch konsiliarische Befunde gesichtet und zunächst Patienten und Patientinnen aussortiert, welche nicht in die Rahmenbedingungen fielen. Darunter gehörten zum Beispiel Personen, welche bereits vor 2012 eine von der klinischen Abteilung für Gefäßchirurgie des LKH-Universitätsklinikum Graz diagnostizierte hochgradige ACI-Stenose hatten. Zudem fielen Patienten und Patientinnen aus dem Schema heraus, die keine signifikante oder nur eine mittelgradige Stenose oder bereits einen kompletten Verschluss hatten. Auch Patienten und

Patientinnen, welche im konservativen Behandlungsverlauf eine operative Intervention bei einer noch asymptomatischen ACI-Stenose enthielten, wurden in der Auswertung nicht beachtet. Ebenso Personen, die unter 80 Jahre alt waren, wurden ausgeschlossen. Für eine bessere Nachvollziehbarkeit wurden die Ein- und Ausschlussgründe in tabellarischer Form aufgearbeitet. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten- und Patientinnenfälle

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 80 Jahre	Alter $<$ 80 Jahre
\geq 70 %ige Stenose	$<$ 70 %ige Stenose
asymptomatisch	symptomatisch
Zeitraum von 2012 bis 2020	außerhalb des Zeitraums
	Verschluss
	keine Stenose
	Wiedervorstellung

Für die Analyse wurden Daten zu Alter und Geschlecht erhoben. Ebenso wurden spezifischere Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer hochgradigen ACI-Stenose, Grad der Stenose, Seite der Stenose, Gerinnungsmedikation, EKG, Grund der konservativen Therapie, Insult nach der Erstvorstellung, letzte Lebendmeldung und Todesdatum ausgewertet. Soweit möglich wurden Daten zu Mobilitätsgrad, Wohnsituation und Selbstversorgungsfähigkeit erhoben. (Tabelle 5)

Um diese Daten zu finden wurden ebenfalls Befunde, CT- und MR-Bilder, Ambulanzbefunde und ärztliche Entlassungsbriefe aus dem MEDOCS extrahiert. Des Weiteren wurden Patienten und Patientinnen, falls notwendig telefonisch kontaktiert und auch online Todesanzeigen nach betroffenen Personen durchsucht.

Tabelle 5: Patienten und Patientinnen spezifische Daten unterteilt in anamnestische Daten, Therapieausschluss, Langzeitverlauf und Prognose

Anamnestische Daten	Therapieausschluss	Langzeitverlauf und Prognose
Demografische Daten Alter Geschlecht	Ablehnungsgrund	Verstorben
Klinische Befunde Stenosierung in Prozent Körperseite Hypertonie DM LDL		Insult
Herz-Kreislauf-Funktion Rhythmus		
Therapie & Medikation Thromboseprophylaxe Hypertonie Therapie LDL-Therapie		
Funktionelle & soziale Aspekte Mobilität Wohnsituation Selbstversorgung		

Die Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 29. Ein wesentlicher Bestandteil der Analyse war die Berechnung des insultfreien Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode. Diese Methode eignet sich zur Schätzung der Überlebenszeiten und zur Erstellung von Überlebenskurven, die wichtige Einblicke in die Verteilung der Ereignisse im Zeitverlauf bieten. Ebenso wurden dabei die Abhängigkeit zum insultfreien Überleben, aber auch zum Gesamtüberleben, zu den Faktoren Geschlecht und Ablehnungsgründen untersucht. Für stetige Daten wurden – abhängig von der Verteilung – entweder Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane berechnet. Die Alternativhypothese besagt, dass das Langzeitüberleben von konservativ behandelten über 80-jährigen Patienten und Patientinnen mit asymptomatischer Stenose der ACI signifikant kleiner als fünf Jahre ist. Die Nullhypothese nimmt an, dass das Langzeitüberleben nicht signifikant kleiner als fünf Jahre ist. Ein p-Wert von 0,05 oder kleiner wurde als signifikant bezeichnet. Der p-Wert gibt Auskunft über die Stärke der Evidenz gegen die Nullhypothese und hilft so, die Aussagekraft der Testergebnisse besser einzuordnen.(33)

2.1. Angabe des Ethikvotums

Zur Beantwortung der Forschungsfrage war ein Ethikkommissionsvotum erforderlich. Hierfür wurde ein Ethikantrag an der Medizinischen Universität Graz eingereicht (EK-Nummer 35-164 ex 22/23). Der Ethikantrag wurde positiv beurteilt.

3. Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1. Fälle und Zeitraum

Im Zeitraum vom 1.1.2012 – 31.12.2019 wurden 330 Daten zu konservativ behandelten Carotisstenosen durch das Informations- und Prozessmanagement der KAGes übermittelt. Davon sind nach Selektion 99 Patientenfälle ausgewertet worden. (Abbildung 7)

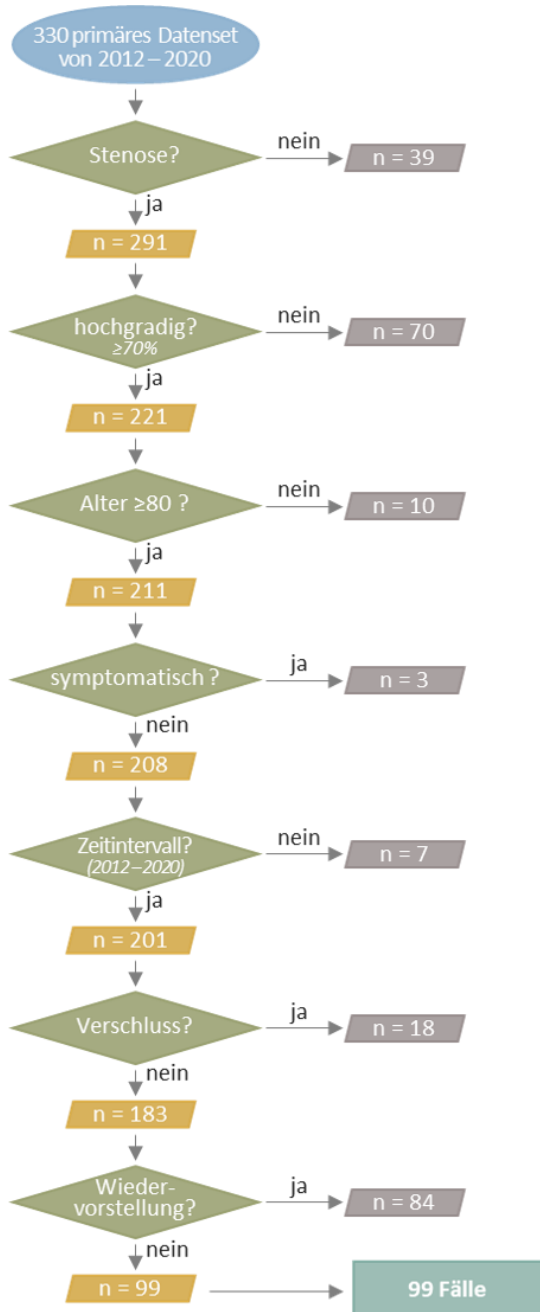


Abbildung 7: Flowchart zur Selektion der 99 Patientenfälle

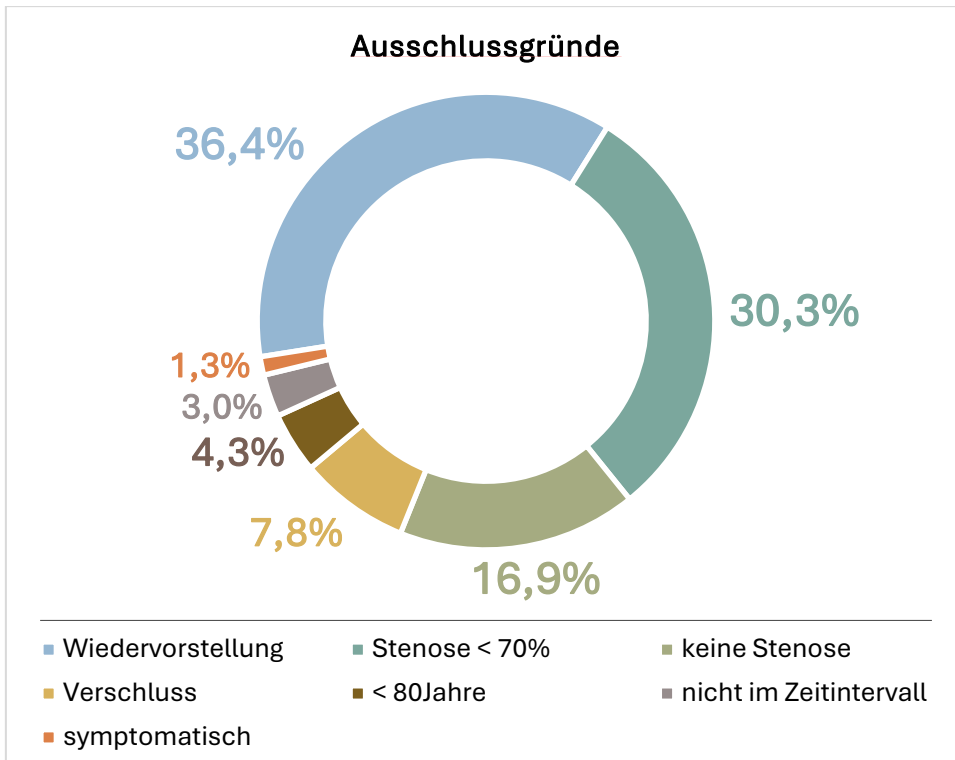


Abbildung 8: Verteilung der kategorisierten Ausschlussgründe

Die häufigsten Ausschlussgründe waren in 36,4 % (84 von 231) Wiederholungs-
vorstellungen und in 30,3 % (70 von 231) eine nicht hochgradige ACI-Stenose.

3.2. Anamnestische Daten

3.2.1. Demografische Daten

Alter

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken des Alters

Deskriptive Statistik				
		Statistik	Standard Fehler	
Alter	Mittelwert	84,7	,3249	
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	84,0	
		Obergrenze	85,3	
	5 % getrimmtes Mittel	84,5		
	Median	83,9		
	Varianz	10,5		
	Standard Abweichung	3,2		
	Minimum	80,1		
	Maximum	94,1		
	Spannweite	14,0		
	Interquartilbereich	5,2		
	Schiefe	,598	,243	
	Kurtosis	-,507	,481	

Das durchschnittliche Alter betrug 84,7 Jahre. Die Range in der sich das Patienten- und Patientinnenalter bewegte, betrug 80,1 – 94,1 Jahre.

Geschlecht

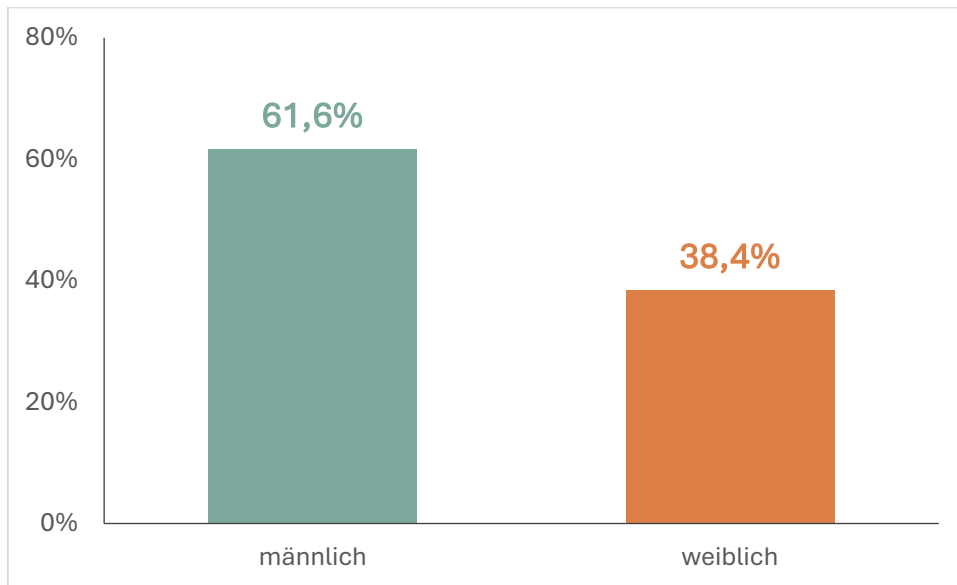


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung Mann und Frau

Mit einem Wert von 61,6 % (61 von 99) waren die meisten Patienten männlich.

3.2.2. Klinische Befunde

Stenosierung in Prozent

Tabelle 7: Deskriptive Statistiken zum Stenosierungsgrad

Deskriptive Statistik				
		Statistik	Standard Fehler	
Grad der Stenose	Mittelwert	76,5 %	0,68622 %	
	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	75,2 %	
		Obergrenze	77,9 %	
	5 % getrimmtes Mittel	76,1 %		
	Median	80,0 %		
	Varianz	46,6		
	Standard Abweichung	6,8 %		
	Minimum	70,0 %		
	Maximum	95,0 %		
	Spannweite	25,0 %		
	Interquartilbereich	10,0 %		
	Schiefe	,679	,243	
	Kurtosis	-,423	,481	

Die vorgestellten hochgradig diagnostizierten Patienten und Patientinnen hatten im Durchschnitt eine Stenose von 76,5 %. Das Minimum betrug dabei 70 % und das Maximum 95 %.

Körperseite

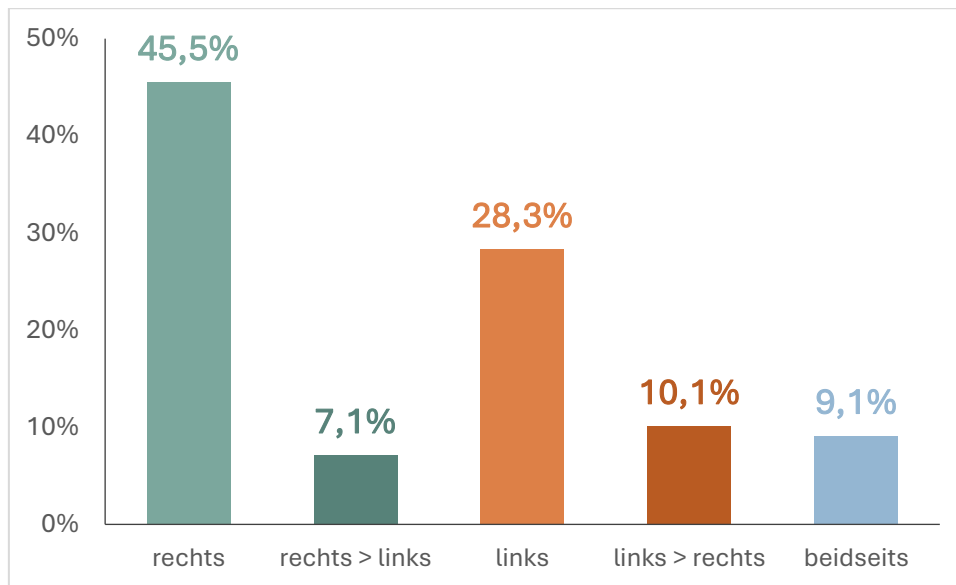


Abbildung 10: Einteilung der hochgradigen Stenosierung nach Körperseite

Zu 45,5 % (45 von 99) hatten die vorgestellten Patienten und Patientinnen eine rechtsseitige hochgradige Stenosierung. Dazu kamen 7,1 % (7 von 99) hinzu, welche eine beidseitige Stenose, jedoch rechts > links hatten, wie auch 9,1 % (9 von 99), welche eine beidseitige Stenose hatten. Zu 28,3 % (28 von 99) hatten die vorgestellten Patienten und Patientinnen eine linksseitige Stenose und zu 10,1 % (10 von 99) eine beidseitige Stenose, jedoch links > rechts.

Hypertonie

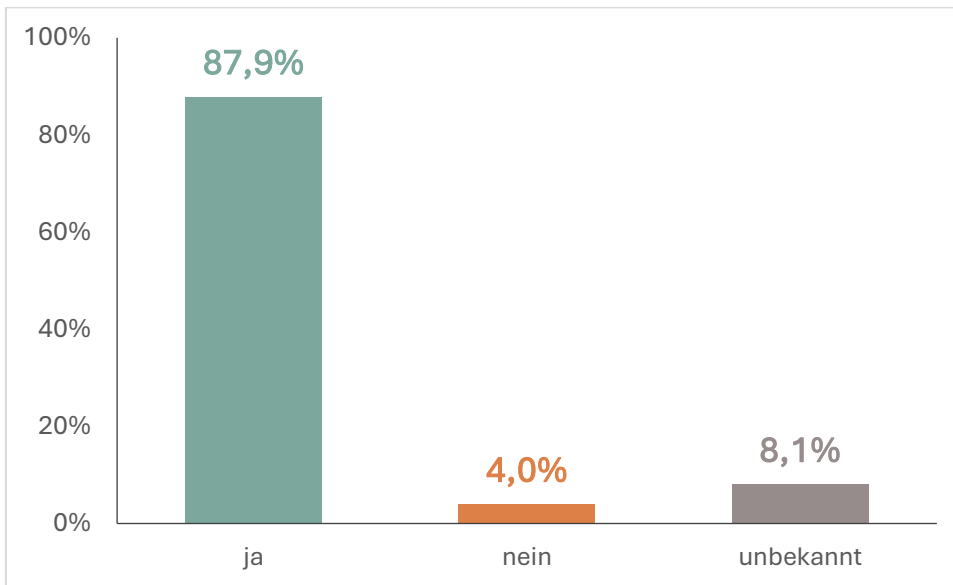


Abbildung 11: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Hypertonie

87,9 % (87 von 99) waren bei Vorstellung bereits mit arterieller Hypertonie diagnostiziert.

Diabetes mellitus

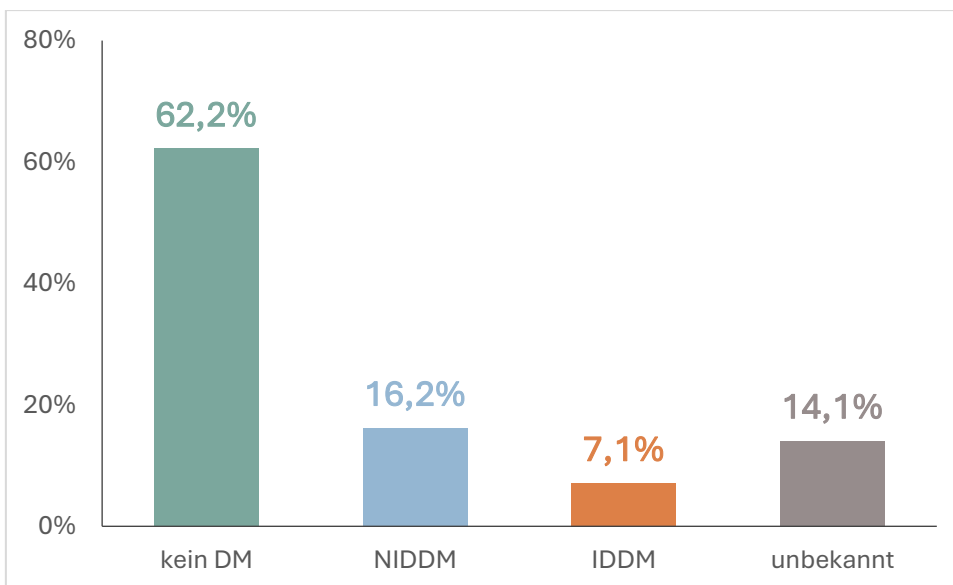


Abbildung 12: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Diabetes mellitus

Legende: DM – Diabetes mellitus | NIDDM – non insulin dependent diabetes mellitus (nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus) | IDDM – insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus)

Bei 62,6 % (62 von 99) wurde kein Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Vorstellung diagnostiziert.

LDL

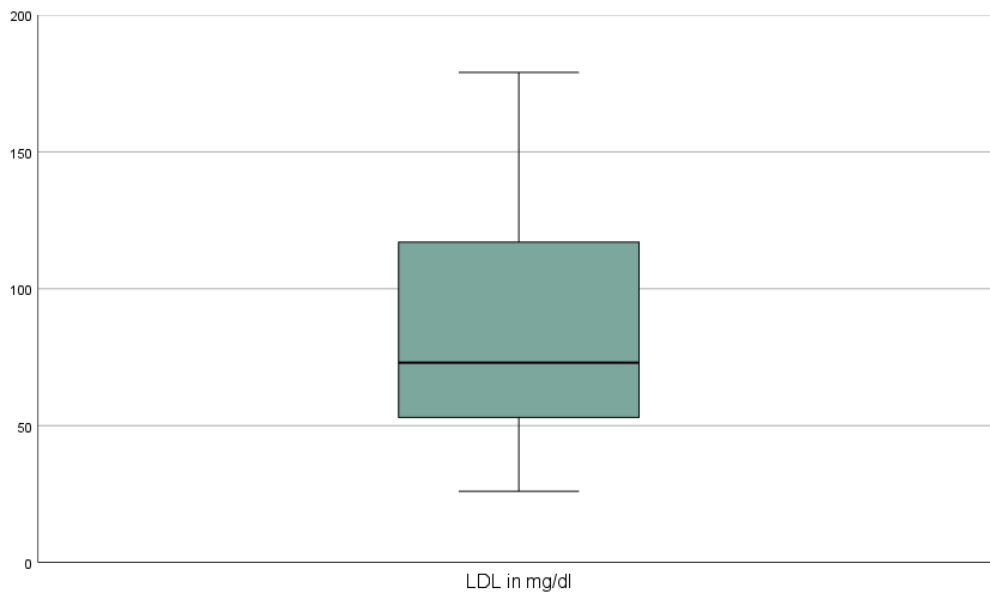


Abbildung 13: Verteilung des LDL-Wertes

Es lagen von 99 Patienten und Patientinnen 49 Messungen der LDL-Werte vor. Der LDL-Werte der Patienten und Patientinnen lag durchschnittlich bei 86 mg/dL. Das Minimum betrug 26 mg/dL und das Maximum 179 mg/dL.

3.2.3. Herz-Kreislauf-Funktion

Rhythmus

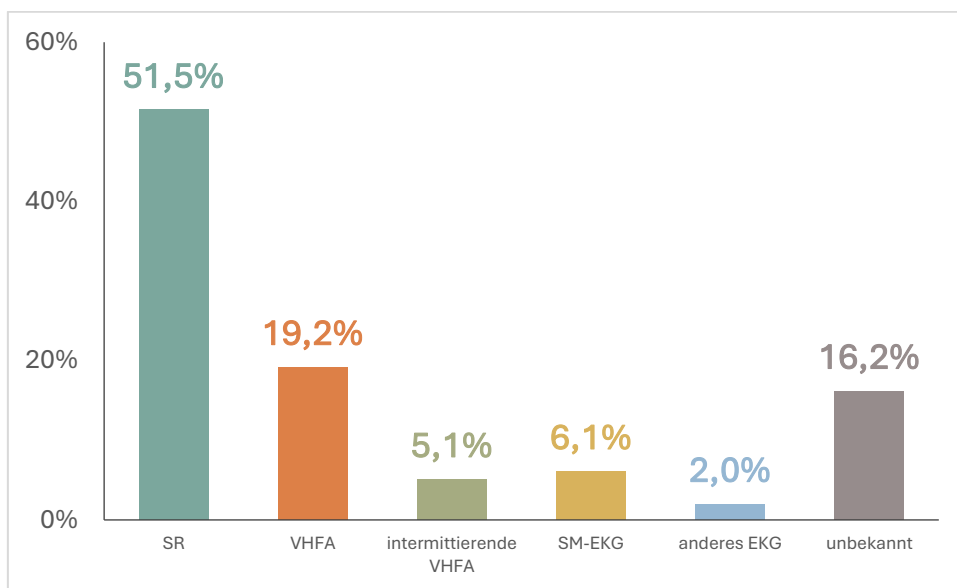


Abbildung 14: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Rhythmus

Legende: SR – Sinus Rhythm | VHFA – Vorhofflimmerarrhythmie | SM-EKG – Schrittmacher-Elektrokardiogramm | EKG – Elektrokardiogramm

In 51,5 % (51 von 99) der Patienten und Patientinnen lag ein Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Vorstellung vor; am zweithäufigsten präsentierten sich die Patienten und Patientinnen mit einer Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA).

3.2.4. Therapie & Medikation

Gerinnungsmedikation

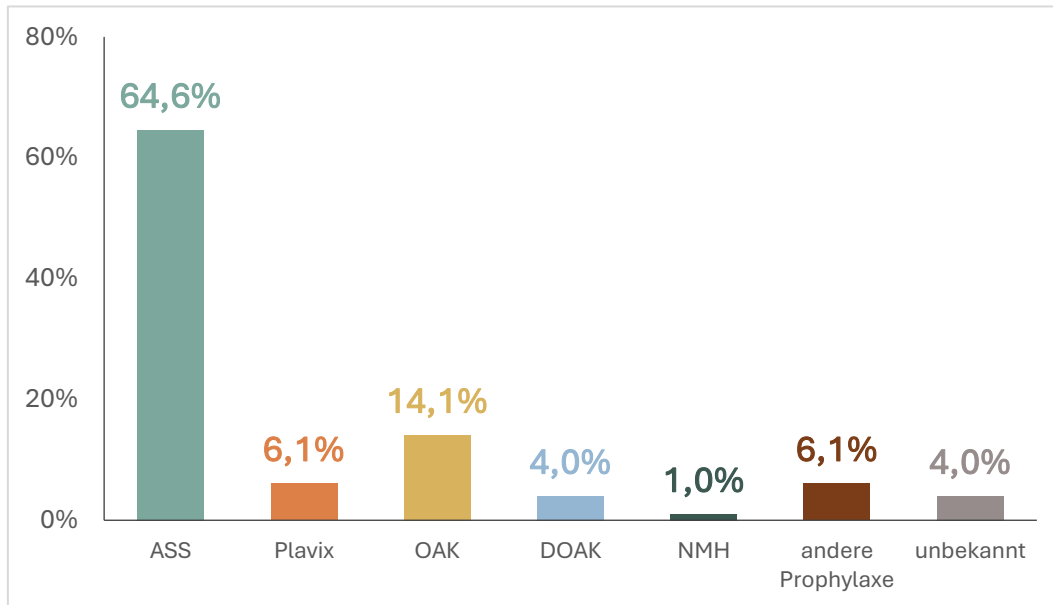


Abbildung 15: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Gerinnungsmedikation

Legende: ASS – Acetylsalicylsäure | OAK – orale Antikoagulantien | DOAK – direkte orale Antikoagulantien | NMH – niedermolekulares Heparin

64,6 % der Patienten und Patientinnen nutzten einen Thrombozytenaggregationshemmer mittels ASS.

Antihypertensive Therapie

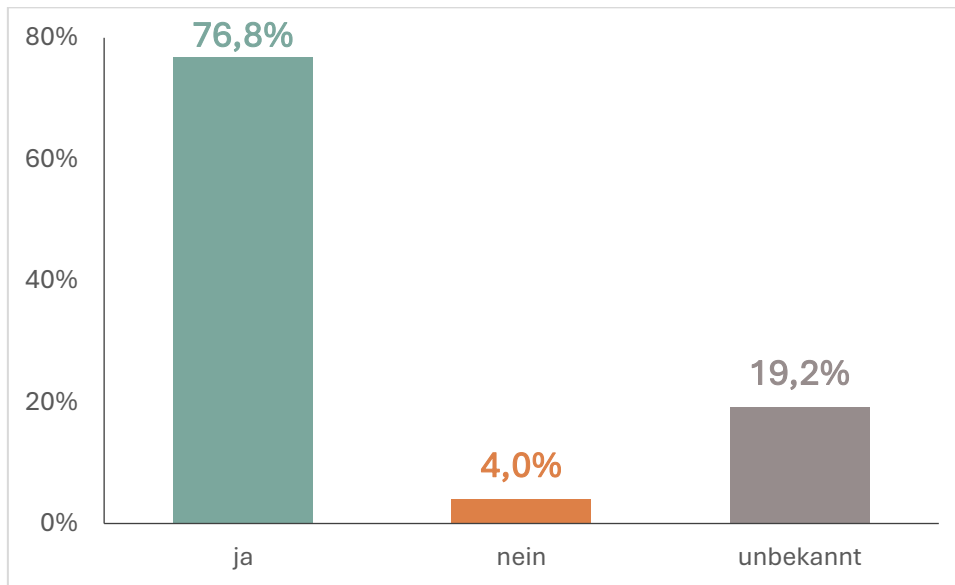


Abbildung 16: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach laufender antihypertensiver Therapie

Bereits 76,8 % (76 von 99) erhielten bei Vorstellung eine Therapie gegen arterielle Hypertonie.

LDL-Therapie

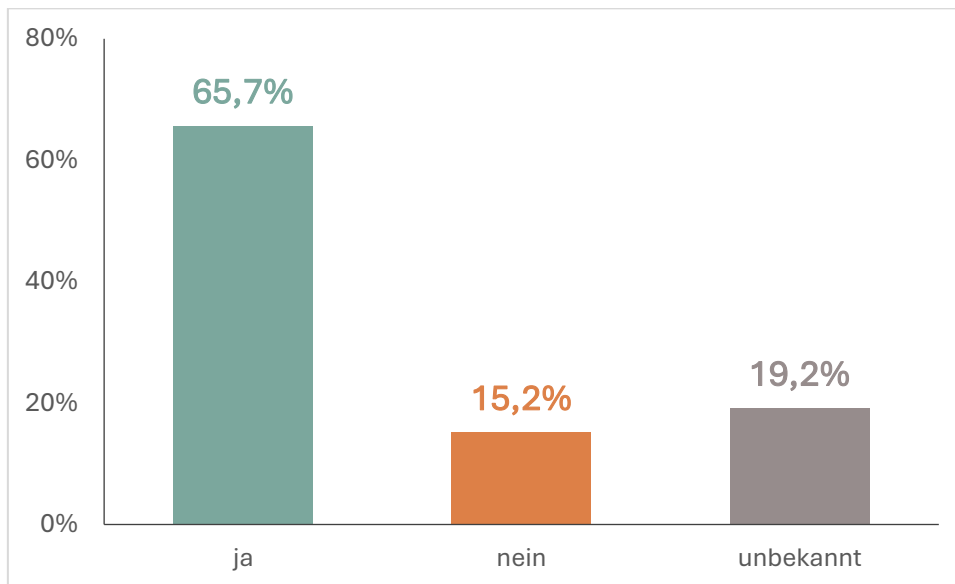


Abbildung 17: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach bestehender LDL-Therapie

65 Patienten und Patientinnen (65 von 99) erhielten zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits eine lipidsenkende Therapie.

3.2.5. Funktionelle & soziale Aspekte

Mobilität

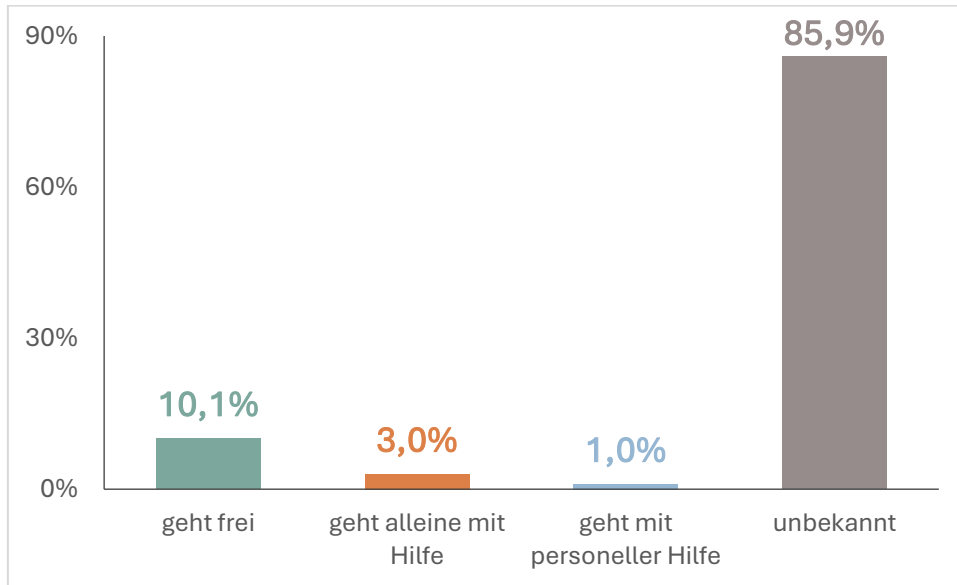


Abbildung 18: Mobilitätsgrad der Patienten und Patientinnen

Bei 85,9 % (85 von 99) waren keine Daten zum Mobilitätsgrad der Patienten und Patientinnen vorhanden. Am zweithäufigsten zeigten sich 10,1 % der Patienten und Patientinnen frei gehfähig.

Wohnsituation

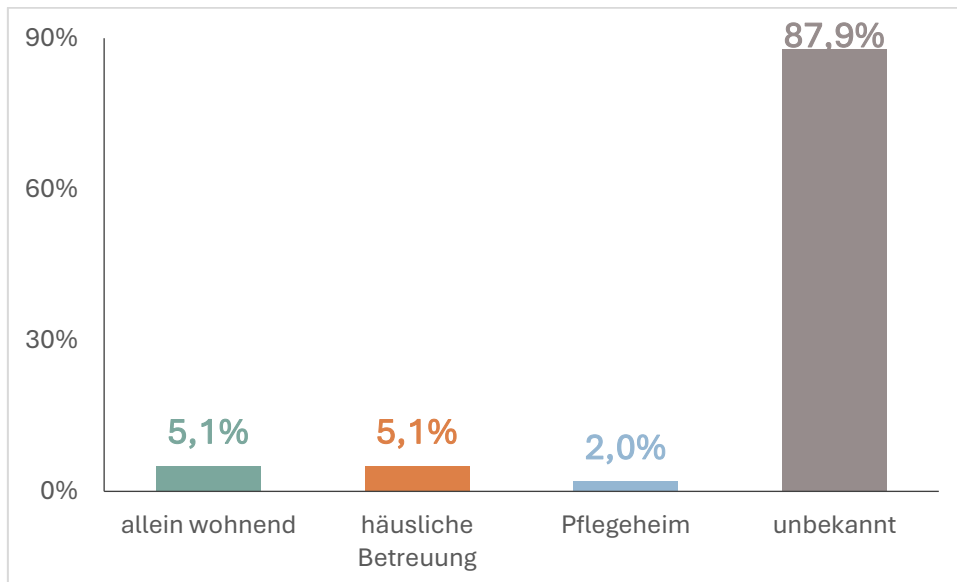


Abbildung 19: Wohnsituation der Patienten und Patientinnen

Bei 87,9 % (87 von 99) waren keine Daten zur Wohnsituation der Patienten und Patientinnen vorhanden. Am zweithäufigsten zeigten sich jeweils zu 5,1 % eine häusliche Betreuung, wie auch eine Versorgung im Pflegeheim.

Selbstversorgung

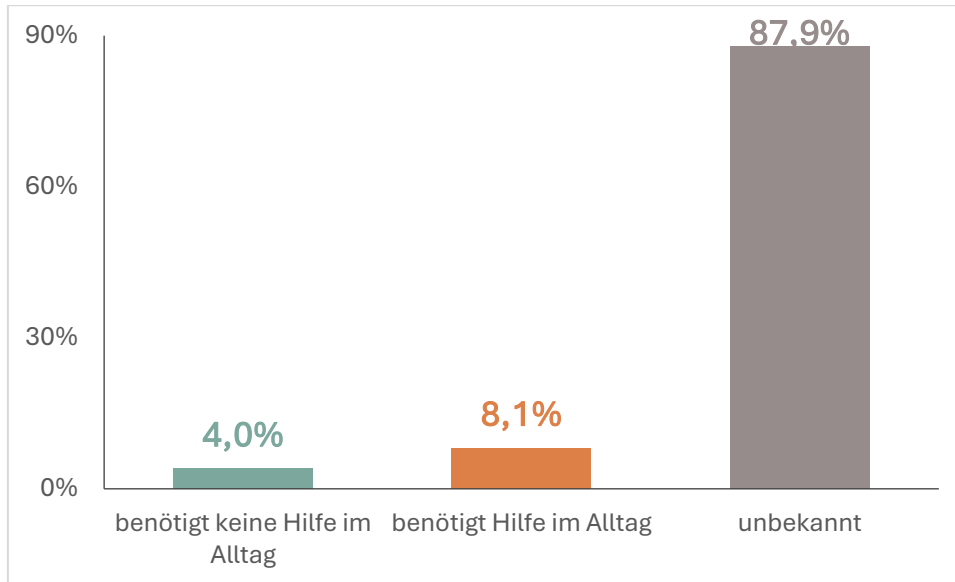


Abbildung 20: Möglichkeit der Selbstversorgung der Patienten und Patientinnen

Bei 87,9 % (87 von 99) waren keine Daten zur Selbstversorgung der Patienten und Patientinnen vorhanden. Am zweithäufigsten zeigte sich zu 8,1 %, dass die vorgestellten Patienten und Patientinnen Hilfe im Alltag benötigten.

3.3. Therapieausschluss

Ablehnungsgrund

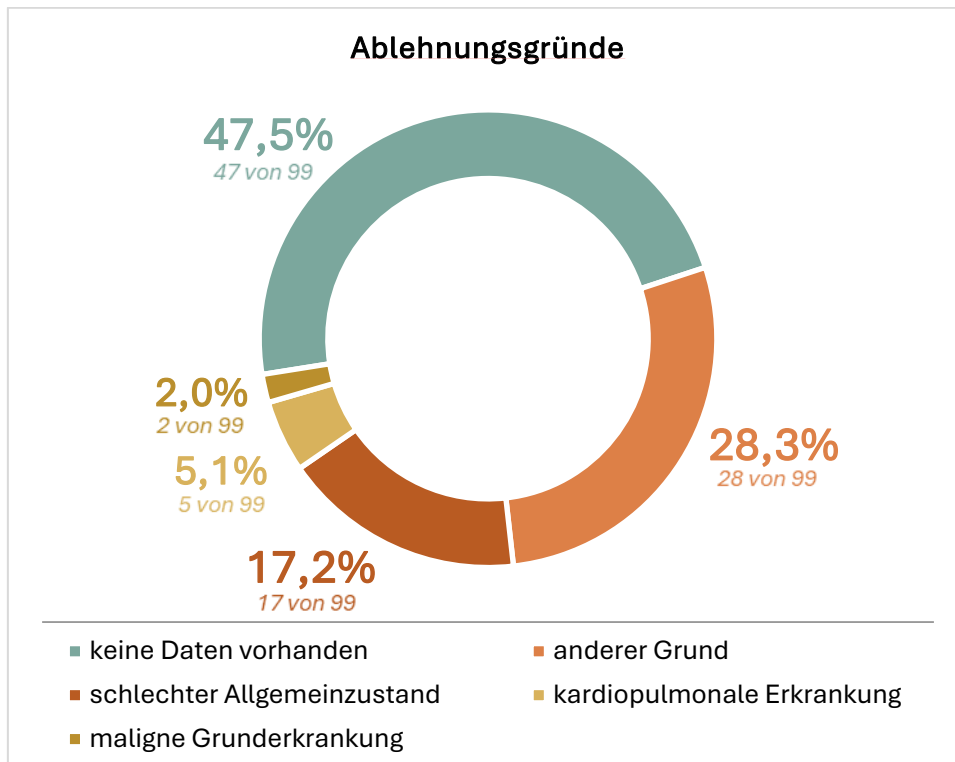


Abbildung 21: Kategorisierte Ablehnungsgründe

Zum größten Teil, lagen zum Ablehnungsgrund mit 47,5 % keine Daten vor. Der zweithäufigste spezifische Grund war zu 17,2 % ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten oder der Patientin.

3.4.Langzeitverlauf und Prognose

Verstorben

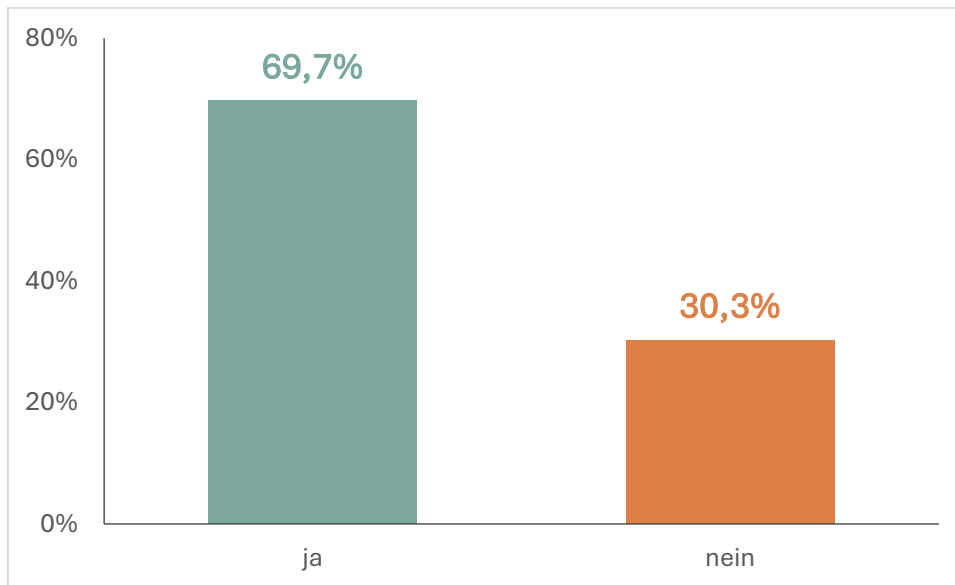


Abbildung 22: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Überlebensstatus

Von den vorgestellten Patienten und Patientinnen waren nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren bereits 69,7 % (69 von 99) verstorben.

Insult

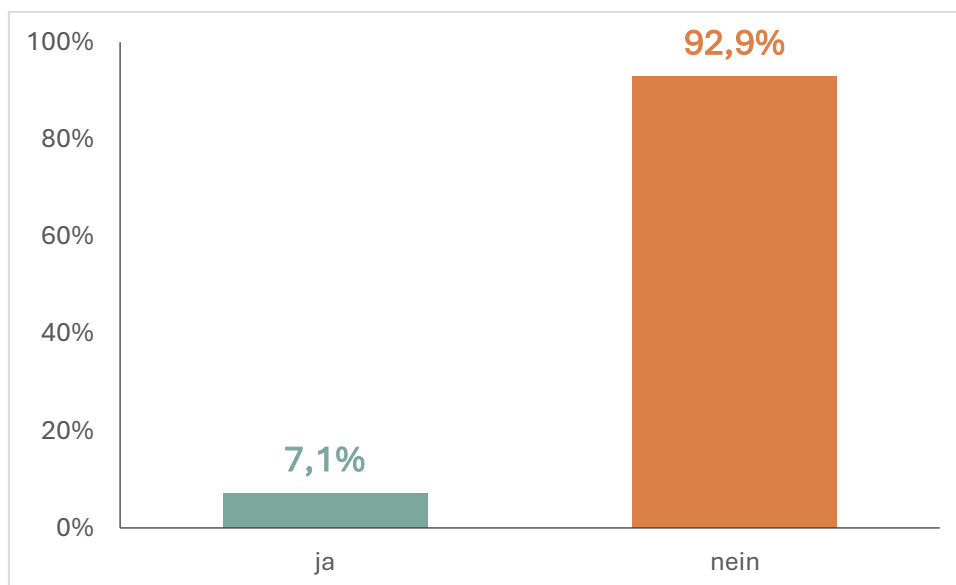


Abbildung 23: Einteilung der Patienten und Patientinnen nach Insult

Von den 99 Patienten und Patientinnen erlitten 7 (7,1 %) einen Insult.

3.5.Überleben

3.5.1.Gesamtüberleben

Das nach Kaplan Meier geschätzte durchschnittliche Gesamtüberleben lag bei einem Mittelwert von 65,6 Monaten mit einer Standard Abweichung von 4,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 56,3 – 74,9 Monaten. (Tabelle 9)

Die Mortalität im 5-jahres-Follow-up betrug 46,5 % (46/99) mit 15 Patienten und Patientinnen lost to follow-up.

3.5.2.Überleben nach Geschlecht

Tabelle 8: Übersicht der Überlebensdaten nach Geschlecht

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
männlich	61	40	21	34,4 %
weiblich	38	29	9	23,7 %
Gesamt	99	69	30	30,3 %

Von 99 Patienten und Patientinnen sind 61 männlich und 38 weiblich. Von den 61 männlichen Patienten sind bereits 40 verstorben, bei den 38 Patientinnen sind es 29.

Tabelle 9: Mittelwerte und Mediane des Überlebens nach Geschlecht

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Geschlecht	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard-fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Ober-grenze	Unter-grenze			Ober-grenze	Unter-grenze
männlich	65,6	6,7	52,4	78,9	54,1	6,7	40,9	67,2
weiblich	66,7	6,1	54,8	78,6	68,5	7,7	53,5	83,5
Gesamt	65,6	4,7	56,3	74,9	62,6	7,9	47,1	78,2

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das nach Kaplan Meier geschätzte Überleben bei den Männern lag bei einem Mittelwert von 65,6 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 52,4 – 78,9 Monaten. Bei Frauen lag der Mittelwert bei 66,7 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,0 Monaten und einem

95 %-Konfidenzintervall von 54,8 – 78,6 Monaten. Es zeigte sich, dass die untersuchten Frauen im Mittelwert 1,1 Monate länger lebten als die untersuchten Männer.

Die Mortalität im 5-jahres-Follow-up liegt bei ♂ 49,2 % (30/61) mit 11 lost to follow-up und bei ♀ 42,1 % (16/38) mit 4 lost to follow-up.

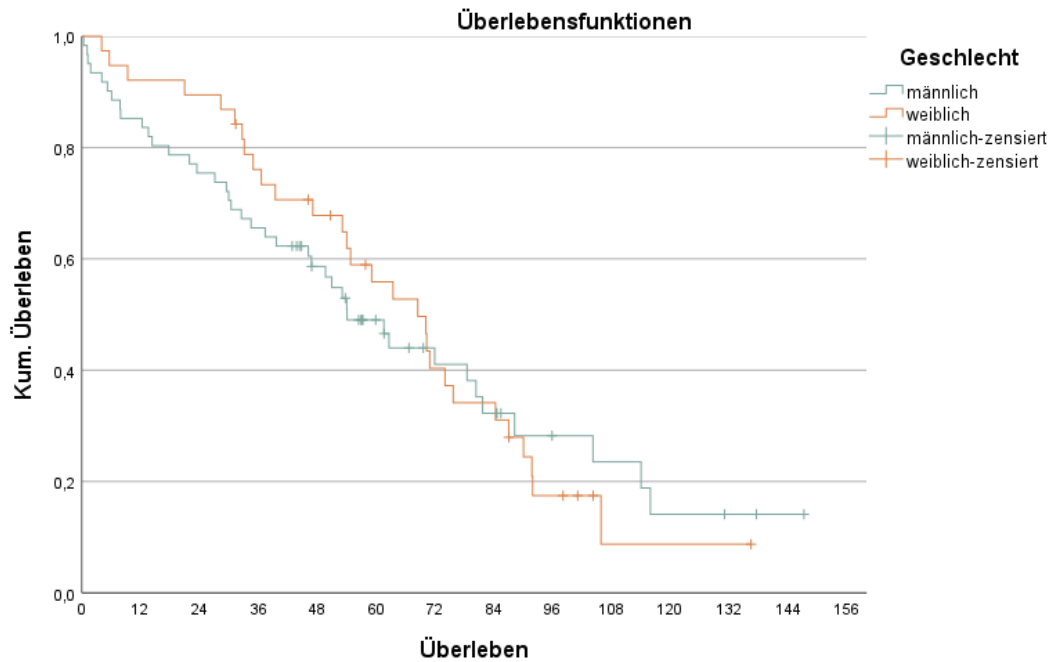


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens nach Geschlecht

Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Frauen und Männern betrug 1,1 Monate, dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,874$).

Tabelle 10: Gesamtvergleich der Überlebensverteilungen nach Geschlecht

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,025	1	,874
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen vom Geschlecht.			

3.6. Insultfreies Überleben

3.6.1. Gesamtes insultfreies Überleben

Das nach Kaplan Meier geschätzte mittlere insultfreie Gesamtüberleben lag bei 63,0 Monaten mit einer Standard Abweichung von 4,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 53,9 – 72,2 Monaten. (Tabelle 11)

Im 5-Jahres-Follow-up hatten 48,5 % (48/99) der Patienten und Patientinnen den kombinierten Endpunkt aus Insult und / oder Tod erreicht (14 lost to follow up).

3.6.2. Insultfreies Überleben nach Geschlecht

Wie bereits beschrieben waren von 99 Patienten und Patientinnen 61 männlich und 38 weiblich. Von den 61 männlichen Patienten sind bereits 43 verstorben, bei den 38 Patientinnen sind es 29.

Tabelle 11: Mittelwerte und Mediane des insultfreien Überlebens nach Geschlecht

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Geschlecht	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Ober- grenze	Unter- grenze			Ober- grenze	Unter- grenze
männlich	60,9	6,5	48,2	73,7	53,1	8,1	37,1	69,0
weiblich	66,7	6,1	54,8	78,6	68,5	7,7	53,5	83,5
Gesamt	63,0	4,7	53,9	72,2	59,1	6,9	45,5	72,7

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das durchschnittliche insultfreie Überleben bei den Männern lag bei einem Mittelwert von 60,9 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,6 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 48,2 – 73,7 Monaten.

Bei den Frauen lag der Mittelwert bei 66,7 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,0 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 54,8 – 78,6 Monaten. Es zeigte sich, dass das insultfreie Überleben der untersuchten Frauen ca. 6 Monate länger ist als das der Männer.

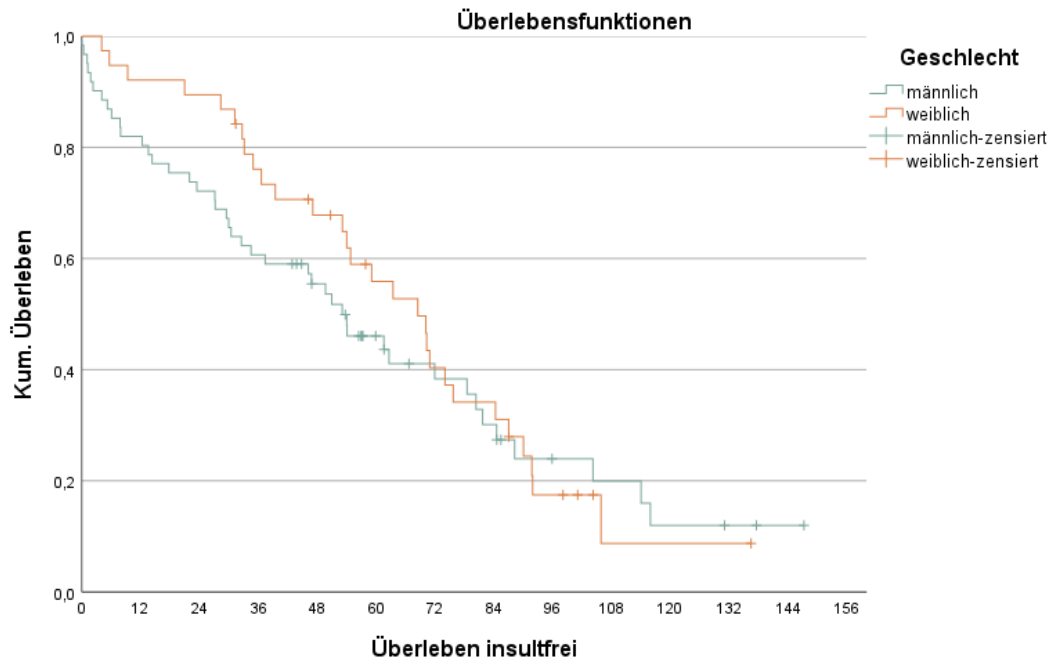


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum insultfreien Überleben nach Geschlecht

Der Unterschied im insultfreien Überleben zwischen Frauen und Männern betrug 5,9 Monate, dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,545$).

Im 5-Jahres-Follow-up hatten ♂ 52,5 % (32/61) mit 10 lost to follow-up und ♀ 42,1 % (16/38) mit 4 lost to follow-up den kombinierten Endpunkt aus Insult und / oder Tod erreicht.

Tabelle 12: Gesamtvergleich der insultfreien Überlebensverteilungen nach Geschlecht

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,366	1	,545
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen vom Geschlecht.			

3.6.3. Insultfreies Überleben nach Ablehnungsgründen

Tabelle 13: Häufigkeit definierter und nicht definierter Ablehnungsgründe

Ablehnungsgründe					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ohne definierten Ablehnungsgrund	47	47,5	47,5	47,5
	mit definiertem Ablehnungsgrund	52	52,5	52,5	100,0
	Gesamt	99	100,0	100,0	

Von den 99 Patienten und Patientinnen wurden 47 von diesen ohne einen klar definierten Grund aus einer möglichen operativen Sanierung ausgeschlossen; 52 Patienten und Patientinnen hatten hingegen einen klar definierten Grund.

Tabelle 14: Übersicht nach Ablehnungsgrund

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
Ablehnungsgrund	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
ohne definierten Ablehnungsgrund	47	30	17	36,2 %
mit definiertem Ablehnungsgrund	52	42	10	19,2 %
Gesamt	99	72	27	27,3 %

Von den 47 Patienten und Patientinnen ohne definierten Ablehnungsgrund waren im Beobachtungszeitraum bereits 30 verstorben. Von den 52 Patienten und Patientinnen mit definiertem Ablehnungsgrund waren im Beobachtungszeitraum bereits 42 verstorben.

Tabelle 15: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit nach Ablehnungsgrund

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Ablehnungsgrund	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Obergrenze	Untergrenze			Obergrenze	Untergrenze
ohne definierten Ablehnungsgrund	75,4	6,8	62,0	88,8	70,3	6,9	56,7	83,9
mit definiertem Ablehnungsgrund	51,4	5,7	40,2	62,5	47,1	9,1	29,2	64,9
Gesamt	63,0	4,7	53,9	72,2	59,1	6,9	45,5	72,7

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das durchschnittliche insultfreie Überleben bei Patienten und Patientinnen ohne Ablehnungsgrund lag bei einem Mittelwert von 75,4 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,8 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 62,0 – 88,8 Monaten. Bei Patienten und Patientinnen ohne Ablehnungsgrund lag der Mittelwert bei 51,4 Monaten mit einer Standard Abweichung von 5,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 40,2 – 62,5 Monaten. Es zeigt sich, dass Patienten und Patientinnen mit einem definierten Ablehnungsgrund ein um ca. 24 Monate verkürztes Überleben hatten.

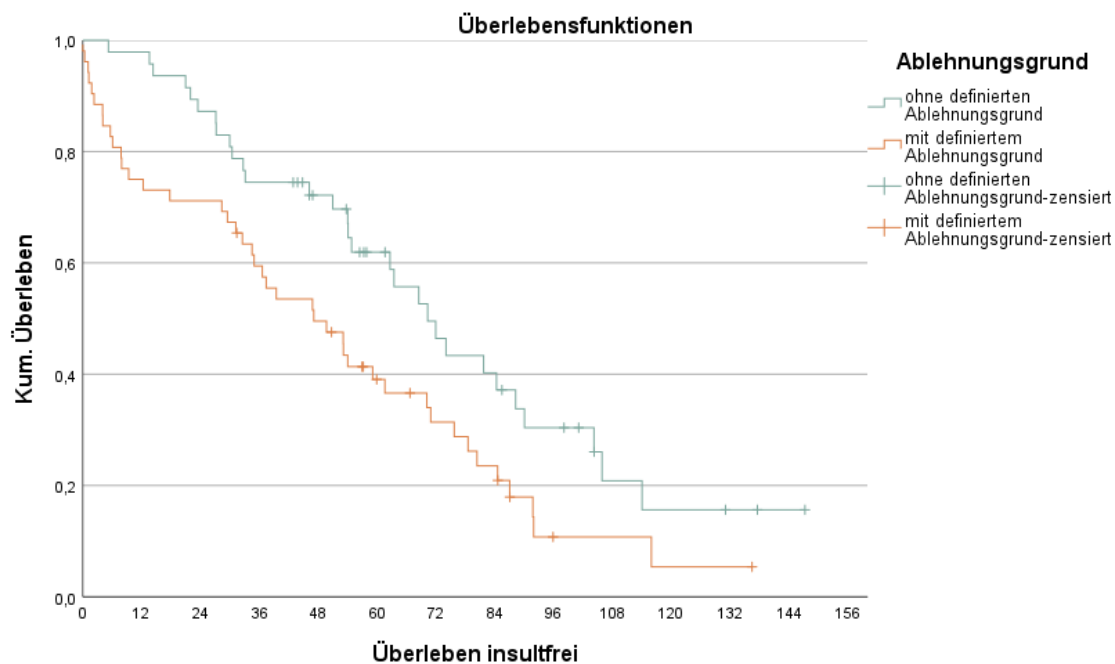


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum insultfreien Überleben nach Ablehnungsgrund

Der Unterschied im insultfreien Überleben zwischen definiertem und nicht definiertem Ablehnungsgrund betrug 24,0 Monate, dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,018$). Im 5-Jahres-Follow-up hatten in der Gruppe ohne Ablehnungsgrund bei 36,2 % (17/47) mit 9 lost to follow-up und in der Gruppe mit definiertem Ablehnungsgrund bei 59,6 % (31/52) mit 5 lost to follow-up den kombinierten Endpunkt aus Insult und / oder Tod erreicht.

Tabelle 16: Gesamtvergleich der insultfreien Überlebensverteilungen nach Ablehnungsgrund

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,6	1	,018
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen vom Ablehnungsgrund.			

4. Diskussion

4.1. Antworten auf die Forschungsfragen

In dieser retrospektiven Studie zeigte sich, dass das Gesamtüberleben von über 80-Jährigen mit einer asymptomatischen, hochgradigen Stenose der ACI, welche konservativ behandelt werden, durchschnittlich bei 5,5 Jahren (65,6 Monaten) und das insultfreie Langzeitüberleben durchschnittlich bei 5,3 Jahren (63,0 Monaten) lag. Die Ergebnisse sprechen gegen die Alternativhypothese, dass das Überleben signifikant unter 5 Jahren liegt und sie konnte damit nicht bestätigt werden. Dabei zeigten Männer und Frauen keinen signifikanten Unterschied.

Wenn wir jedoch das insultfreie Überleben nach Ablehnungsgrund genauer betrachten, ist zu erkennen, dass das Überleben durch diesen maßgeblich beeinflusst wird. Bei klar definierten Ablehnungsgründen lag das insultfreie Überleben durchschnittlich bei 4,3 Jahren (51,4 Monaten). Lagen jedoch keine klar definierten Ablehnungsgründe vor, war dieses bei 6,3 Jahren (75,4 Monaten). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,018$).

4.2. Vergleichende Erläuterungen

Im Vergleich mit anderen Publikationen liegt der Fokus auf der Betrachtung zum einen der demografischen Merkmale, bestehenden Vorerkrankungen, bereits laufenden Therapieansätze und zum anderen der Endpunkte wie das Gesamtüberleben, wie auch das insultfreie Überleben. Der zentrale Vergleichspunkt ist unsere eigene Studie, in der Patienten und Patientinnen mit hochgradiger ACI-Stenose über einen Zeitraum von acht Jahren untersucht wurden. Die Ergebnisse von dieser werden den Daten mehrerer internationaler Studien gegenübergestellt.

In der Studie von Luebke und Brunkwall (2016) wurde mittels eines Monte-Carlo-Mikrosimulationsmodells untersucht, wie sich sowohl die chirurgische Intervention mittels CEA, als auch BMT – mit guter und schlechter Adhärenz – auf das Risiko eines Insults, wie auch die Mortalität bei über 80-jährigen Patienten und Patientinnen auswirken.(34)

In der retrospektiven Studie von T. W. Cheng et al. (2020) wurde der klinische Verlauf von Patienten und Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Carotisstenose untersucht. Der Fokus der aufgezeigten Studie lag insbesondere bei der Stenoseprogression und auftretenden ipsilateralen Insulten / TIAs.(35)

In der Space-2 Studie wurde von T. Reiff et al. (2023) das invasive Prozedere, darunter die CEA plus BMT und CAS plus BMT, mit einer alleinigen BMT im Zeitraum von fünf Jahren untersucht. Diese Studie war eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie in 36 Studienzentren in Österreich, Deutschland und der Schweiz und wurde aufgrund von mangelnden Probanden- und Probandinnenanzahl vorzeitig abgebrochen. Der primäre zu untersuchende Endpunkt war definiert als die kumulative Inzidenz eines Insults, eines Todes innerhalb von 30 Tagen oder einem ipsilateralen ischämischen Insult innerhalb von fünf Jahren.(36)

In einer retrospektiven Studie von Chang et al. (2023) wurde die langfristige Wirksamkeit der CEA mit zusätzlicher BMT im Vergleich zur alleinigen BMT untersucht. Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche das Auftreten eines ipsilateralen Insults als den primären Endpunkt definierten.(37)

Rekrutierung

In unserer Studie wurde in einem Zeitraum von acht Jahren (2012 – 2020) 99 Patienten und Patientinnen untersucht.

Bei der Studie von Luebke und Brunkwall wurden auf Basis von existierenden Studiendaten über einen Zeitraum von 14 Jahren mit Daten Outcomes über 10.000 simuliert und lief damit nicht nur länger, sondern hatten auch durch die Simulationen viel mehr Fälle.(34)

In der Studie von T. W. Cheng et al. (2020) wurden 182 Patienten und Patientinnen mit einer ACS in einem Zeitraum von 2003 – 2018 (15 Jahre) untersucht. Das sind knapp doppelt so viele Patienten und Patientinnen wie in unserer Studie (99) und lief mit einer Differenz von 7 Jahren fast doppelt so lang.(35)

In der Space-2 Studie T. Reiff et al. wurde mit 3640 rekrutiert Patienten und Patientinnen geplant, letztendlich wurden 513 Patienten und Patientinnen untersucht. Darunter fielen 113 in die reine BMT-Untersuchung, 203 in die CEA plus BMT-Untersuchung und 197 in die CAS plus BMT-Untersuchung. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass nur 70 Patienten und Patientinnen in der alleinigen BMT-Gruppe bis zum Ende der 5-Jahres-Follow-up befragt werden konnten.(36)

In der Studie von Chang et al. war die Anzahl an möglichen Fällen 3824, wobei von diesen nur 2297 rein konservativ behandelt wurden. Dabei wurden hochgradige Stenosen von 70 – 99 % in einem Zeitraum von 2008 – 2018 untersucht und war somit im Vergleich zwei Jahre länger als unsere Studie.(37)

Alter

In unseren Daten zeigte sich ein durchschnittliches Alter von 84,7 Jahren mit einer Standard Abweichung von 0,32 Jahren und einem 95 %-Konfidenzintervall von 84,0 – 85,3 Jahren.

Die Simulation von Luebke und Brunkwall unterscheidet zwei Altersgruppen (80 – 85 Jahre, 86 – 90 Jahre).(34)

Das durchschnittliche Alter in der Studie von T. W. Cheng et al. lag bei 71,5 Jahren ($\pm 8,7$), detaillierte Altersgruppen waren keine definiert. Somit sind die Patienten und Patientinnen im Vergleich ca. 13 Jahre jünger als in unserer Studie (durchschnittliches Alter 84,7 Jahre).(35)

Das mediane Alter der Patienten und Patientinnen der alleinigen BMT-Gruppe in der Space-2 Studie betrug 68 Jahre (Interquartilbereich 64 – 74 Jahre). Auch in dieser vergleichenden Studie liegt das Alter deutlich unter unserem untersuchten Kollektiv (Differenz 16 Jahre) mit einer viel größeren Altersspanne.(36)

Das durchschnittliche Alter in der Studie von Chang et al. lag bei 75,1 Jahre und war geringer als in unserer Untersuchung (Differenz ca. 9 Jahre).(37)

Geschlechtsverteilung

In unserer Studie waren mehr Männer mit 61,6 % (61 von 99) vertreten.

In der Studie von Luebke und Brunkwall erlitten 545 der 10.000 simulierten Patienten und Patientinnen in der BMT-Gruppe über den simulierten Zeitraum von 14 Jahren einen Schlaganfall, davon waren 63% Frauen und 37% der Männer. Da in der genannten Studie keine Informationen über die Geschlechtsverteilung innerhalb der 10.000 Patienten und Patientinnen zu finden ist, sind diese Zahlen nicht sinnvoll verwertbar.(34)

In der Studie von Cheng et al. lag ein größerer Männeranteil vor (57,7 %).(35)

Und ebenso war der männliche Anteil in der Space-2 Studie bei 77 %, was sogar 20 % höher war, als in unserer Studie.(36)

Der größere Anteil in der rein konservativen Untersuchung von Chang et al. war männlich mit 54,1 %.(37)

Stenosegrad

In unseren Daten ergaben, dass der durchschnittliche Stenosegrad bei 76,5 % mit einer Standard Abweichung von 0,67 % und einem 95 %-Konfidenzintervall 75,2 % – 77,9 %.

In der Studie von Luebke und Brunkwall wurde die Untersuchung ab einer Stenose > 60 % durchgeführt. Jedoch lagen kein Median und Mittelwert vor, wodurch ein Vergleich mit unserer Studie nicht möglich ist.(34)

In der Studie von T. W. Cheng et al wurde der Stenosegrad lediglich von 70 – 80 % definiert, aber nicht im Median und Mittelwert berechnet. Dennoch zeigt sich ein ähnliches Spektrum am Stenosegrad, da unser Wert bei durchschnittlich 76,5 % lag und sich somit in einer vergleichbaren Range bewegte.(35)

In der Space-2 Studie war das Einschlusskriterium der Stenose, wie auch von uns definiert, ab 70 % mit einem Interquartilbereich von 75 – 85 % und einem Median von 80 %. Unsere untersuchte Range war zwar mit 70 – 95 % weiter, doch der durchschnittliche Wert war niedriger (76,5 %).(36)

In der Studie von Studie von Chang et al. wurde hochgradige Stenosen von 70 – 99 % untersucht. Auch hier wurde kein Median und Mittelwert berechnet.(37)

Patientenparameter

In unserer Studie hatten bereits 87,9 % (87 von 99) arterielle Hypertonie. Ebenso hatten in unserer Studie 62,6 % (62 von 99) keinen Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Vorstellung, 16,2 % NIDDM und 7,1 % IDDM. Der LDL-Wert der Patienten und Patientinnen unserer Studie lag durchschnittlich bei 86 mg/dL. Das Minimum betrug 26 mg/dL und das Maximum 179 mg/dL. Zudem präsentierten sich 51,5 % (51 von 99) der Patienten und Patientinnen mit einem Sinusrhythmus und 19,2 % mit VHFA. In unserer Studie nutzten bereits 64,6 % der Patienten und Patientinnen einen Thrombozytenaggregationshemmer mittels ASS, 76,8 % (76 von 99) eine antihypertensive Therapie und 65,7 % (65 von 99) eine lipidsenkende Therapie.

In der Studie von Luebke und Brunkwall wurden keine konkreten Angaben zu möglichen Vorerkrankungen und Therapien gemacht.

Viele der untersuchten Parameter in der Studie von T. W. Cheng et al. deckten sich mit jenen unserer Studie. Zum Beispiel Hypertonie (93,4 %), VHFA (11,5 %), ASS (84,5 %) oder die Einnahme von Statinen (86,7 %). Auch die bestehenden Erkrankungen, wie Erkrankungen der Koronararterien oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung wurden abgefragt. Jedoch waren bei unserer Studie die Erkrankungen als klarer Ablehnungsgrund (kardiopulmonaler Erkrankung) einer möglichen chirurgischen Intervention definiert.

Interessant war, dass die untersuchten Patienten und Patientinnen aus der Studie von Cheng et al. einen deutlich höheren Anteil an Einnahmen von ASS (Differenz ca. 8 %) und

Statinen (Differenz ca. 21 %) hatten. Zudem wurden, anders als bei unserer Studie, Parameter wie Rauchen und BMI abgefragt.(35)

In der Space-2 Studie wurden ebenfalls Parameter untersucht, welche auch wir im Fokus hatten. Dazu zählten Hypertonie (90,0 %), DM (35 %), LDL (Median 2,5 mmol/L; Interquartilbereich 2,1 – 3,0 mmol/L → 97,1 mg/dL (80,1 – 117,2 mg/dL)). Die Ergebnisse sind mit unseren gut vergleichbar. Hier zeigte sich eine bestehende Hypertonie von 90,0 %. Zudem wiesen 62,2 % unserer Patienten und Patientinnen keinen DM auf (16,2 % mit NIDDM und 7,1 % mit IDDM), was den Zahlen der Space-2 Studie entspricht. Interessant ist, dass der durchschnittliche LDL-Wert bei uns mit einem Durchschnitt von 86 mg/dL und einer Range von 26 – 179 mg/dL geringer war. Dies lag wahrscheinlich daran, dass bereits 65,7 % unserer Patienten und Patientinnen eine Statin-Therapie erhielten. Zusätzlich wurden bei der Space-2 Studie Erkrankungen der Koronararterien, Rauchen und der BMI abgefragt.(36)

Auch in der Studie von Chang et al. wurden Parameter untersucht, welche wir definiert hatten. Dazu zählten Hypertonie (90,0 %), DM (35 %), LDL mit durchschnittlich 91,5 mg/dL (\pm 32,2 mg/dL), VHFA (2,5 %), aktive Statintherapie (34,4 %), jegliche Statintherapien (75,5 %), aktive Antikoagulation (2,5 %), jegliche Antikoagulation (11,7 %), wie auch aktive Antihypertensiva (74,6 %), jegliche Antihypertensiva (89,1 %). Es zeigt sich, dass der untersuchte LDL-Wert unseren Ergebnissen sehr nahe kommt (86 mg/dL). Dies liegt vermutlich an der beim Großteil der Patienten und Patientinnen laufenden Statin-Therapie. Bereits 65,7 % unserer untersuchten Patienten und Patientinnen wurden mit einer lipidsenkenden Therapie betreut. In der Studie von Chang et al. hatten 76,7 % der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt des Studienbeginns keinen diagnostizierten DM. Dieser Trend geht mit unseren Daten einher (kein DM 62,2 % + unbekannt 14,1 % → 76,1 %). Auch in dieser Studie wurden Komorbiditäten wie Lebererkrankungen, Erkrankungen der Koronararterien, COPD und vieles mehr untersucht. Summiert man diese Zahlen, zeigt sich, dass bei über 50 % der untersuchten Patienten und Patientinnen eine Vorerkrankung diagnostiziert wurde. Vergleich man dies mit unseren Ablehnungsgründen, ergibt dies ein recht identes Spektrum an Vorerkrankungen. In der Studie von Chang et al. wurde ebenfalls Rauchen abgefragt. Im Durchschnitt haben 12,3 % der Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung geraucht. Zusätzlich wurden noch BMI, Blutdruck, Kreatinin, GFR, Hämatokrit, Hämoglobin, HDL und noch weiteres abgefragt und analysiert.(37)

Gesamtüberleben

In unserer Studie lag das durchschnittliche Gesamtüberleben bei einem Mittelwert von 65,6 Monaten mit einer Standard Abweichung von 4,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 56,3 – 74,9 Monaten. Die Mortalität im 5-jahres-Follow-up betrug 46,5 % (46/99) mit 15 Patienten und Patientinnen lost to follow-up. Dabei war das durchschnittliche Überleben bei den Männern bei einem Mittelwert von 65,6 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 52,4 – 78,9 Monaten. Bei Frauen lag der Mittelwert bei 66,7 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,0 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 54,8 – 78,6 Monaten.

In der Studie von Luebke und Brunkwall lag das simulierte Langzeitüberleben bei den Patienten und Patientinnen unter nicht adhärenter BMT bei ♂ 5,9 Jahren (Standard Abweichung 1,7) und ♀ 6,8 Jahren (Standard Abweichung 2,7) mit $p < 0,0001$. Bei den Patienten und Patientinnen unter adhärenter BMT bei ♂ 6,7 Jahren (Standard Abweichung 2,6) und ♀ 8,0 Jahren (Standard Abweichung 3,6) mit $p < 0,0001$. Und bei den Patienten und Patientinnen mit einer CEA bei ♂ 6,7 Jahren (Standard Abweichung 2,6) und ♀ 8,0 Jahren (Standard Abweichung 3,6) mit $p < 0,0001$. Die Ergebnisse der Simulation zeigten, dass Frauen in allen Gruppen ein signifikant längeres Überleben haben. Anders als bei unserer Studie, in der kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen im Überleben festgestellt werden konnte ($p = 0,87$).⁽³⁴⁾

Die Studien von T. W. Cheng et al. und Chang et al. untersuchten das Gesamtüberleben nicht.

In der Space-2 Studie von T. Reiff et al. betrug die Mortalität im 5-jahres-Follow-up der Gruppe mit alleiniger BMT 8 (8,0% [4,1 – 15,4]) und bei der CEA plus BMT-Gruppe 13 (7,6 % [4,5 – 12,8]). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant mit $p = 0,88$. Die Mortalität der alleinigen BMT-Gruppe ist damit geringer als jene in unserer Studie, welche 46,5 % betrug. Dies könnte zum einen am niedrigeren Alter der Patienten und Patientinnen aus der Space-2 Studie (68 Jahre (Interquartilbereich 64 – 74 Jahre)) im Vergleich zu unserer Studie (durchschnittliches Alter von 84,7 Jahren) liegen.⁽³⁶⁾

Insulte

In unserer Studie erlitten von 99 Patienten und Patientinnen 7 (7,1 %) einen Insult.

In der Studie von Luebke und Brunkwall traten in der Gruppe 80 – 85jährigen mit 974 Erst-Insulten (aus beiden Geschlechtsgruppen summiert) signifikant mehr Insulte im Vergleich zur Gruppe der 86 – 90jährigen und 132 Erst-Insulten ($p < 0,0001$) auf. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, denn jüngere Patienten und Patientinnen leben länger und haben somit mehr Zeit, Schlaganfälle zu erleiden. Zudem zeigte sich, dass in dieser Gruppe die Patienten und Patientinnen mit CEA (141 Insulte) signifikant weniger erstmalige Insulte, verglichen zu nicht adhärenter (472 Insulte) und adhärenter (361 Insulte) BMT, erlitten ($p < 0,0001$). Interessant ist, dass sich in jener CEA simulierten Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen zeigte ($p = 0,2367$). Weiters zeigten die simulierten Daten, dass in einem Zeitraum von 14 Jahren bei 10.000 Simulationen 545 (5,5 %) Patienten und Patientinnen unter nicht adhärenter BMT erstmalig einen Insult erlitten. Dabei waren 63 % Frauen ($p < 0,0001$). Bei adhärenter BMT erlitten bei 10.000 Simulationen 407 (4,1%) Patienten und Patientinnen erstmalig einen Insult, dabei 68 % Frauen ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse unserer Studie sind ähnlich, aber mit 7,1 % doch etwas höher. Bei der CEA Untersuchung erlitten bei 10.000 Simulationen 176 (1,8 %) Patienten und Patientinnen erstmalig einen Insult, davon 59 % Frauen ($p = 0,0189$).⁽³⁴⁾

In der Studie von T. W. Cheng et al. erlitten während des Follow ups 7,5 % einen Insult (14 von 187). Diese Insultrate ist mit unseren Daten (7,1 %) fast ident.⁽³⁵⁾

In der Space-2 Studie erlitten im Verlauf der fünf Jahre in der untersuchten Gruppe mit alleiniger BMT 5 Patienten und Patientinnen (5,5 % [2,3 – 12,7]) einen ischämischen Insult und bei der Gruppe CEA plus BMT kam es bei 10 Patienten und Patientinnen (5,3 % [2,9 – 9,6]) zu einem solchen Ereignis. Dieses Ergebnis war nicht signifikant mit $p = 0,29$. Das Ergebnis der alleinigen BMT-Gruppe entspricht fast unseren Studienzahlen mit 7,1 %. Doch das so große Konfidenzintervall zeigt, wie niedrig jene Fallzahl ist und spiegelt sich mit unserer Studie.⁽³⁶⁾

In der Studie von Chang et al. erlitten 4,1 % der Patienten und Patientinnen einen ipsilateralen Insult. Diese Zahl ist um 3 % geringer, als jene in unserer Studie (7,1 %).⁽³⁷⁾ Es gibt verschiedene mögliche Gründe, weshalb unsere Insultrate im Vergleich zu den anderen Studien höher ist. Zum einen zeigt sich, dass das Alter der untersuchten Patienten und Patientinnen in den anderen Studien, wie von Cheng et al., Space-2 und Chang et al.

geringer ist, als jenes unserer Patienten und Patientinnen. Ebenso haben mehr Patienten und Patientinnen in den anderen Studien bereits eine Statin-Therapie wie auch antihypertensive Therapie erhalten. So erhielten ca. 21% mehr Patienten und Patientinnen in der Studie von Cheng et al. eine Statin-Therapie als in unserer Studie. In der Studie von Chang et al. betrug die Differenz der Statin-Therapie zu unseren Daten 9,8 %. In der Studie von Chang et al. nahmen zudem bereits 89,1 % jegliche Antihypertensiva ein, was in unserer Studie nur 76,8 % taten. Eine mögliche Begründung dafür könnte sein, dass die Patienten und Patientinnen in den erwähnten Studien mit BMT bereits gut eingestellt waren und damit das Risiko eines Insults senkten – anders als bei den untersuchten Patienten und Patientinnen aus unserer Studie.

Insultfreies Überleben

Das nach Kaplan Meier geschätzte mittlere insultfreie Gesamtüberleben lag in unserer Studie bei 63,0 Monaten mit einer Standard Abweichung von 4,7 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 53,9 – 72,2 Monaten. Dabei hatten die Männer einen Mittelwert von 60,9 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,6 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 48,2 – 73,7 Monaten. Bei den Frauen lag der Mittelwert bei 66,7 Monaten mit einer Standard Abweichung von 6,0 Monaten und einem 95 %-Konfidenzintervall von 54,8 – 78,6 Monaten. Der Unterschied im insultfreien Überleben zwischen Frauen und Männern betrug 5,9 Monate, dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,545$).

Ein spezifisches insultfreies Langzeitüberleben wurde in den Studien von Luebke und Brunkwall, Space-2 und Chang et al. nicht vorgestellt.

In der Studie von T. W. Cheng et al. lag die insultfreie 5-Jahresüberlebensrate bei 83,7 %. Vergleicht man dies mit den Daten aus unserer Studie hatten im 5-Jahres-Follow-up 48,5% (48/99) der Patienten und Patientinnen den kombinierten Endpunkt aus Insult und / oder Tod erreicht (14 lost to follow up); davon ♂ 52,5 % (32/61) mit 10 lost to follow-up und ♀ 42,1 % (16/38) mit 4 lost to follow-up.

Diese starke Differenz der insultfreien Überlebensrate der Studie von Cheng et al. liegt wahrscheinlich vor allem am stark abweichenden Durchschnittsalter in Höhe von 71,5 Jahren ($\pm 8,7$), welches um 13 Jahre jünger ist, als in unserer Studie.(35)

4.3.Schlussfolgerungen

Die in der Studie zustande kommenden Ergebnisse decken sich, wie bereits erwähnt, mit der aktuellen Studienlage, welche sich mit der Nutzen-Risiko-Abschätzung von invasiven Prozedere der ACS bei Octogenarians befassen.

Im Vergleich zu bestehenden Studien, welche sich generell mit BMT von ACS Patienten und Patientinnen befassen, deckten sich die erhaltenen Ergebnisse hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Komorbiditäten und bestehender Medikation mit diesen. Lediglich beim Alter und damit einhergehend beim insultfreien Langzeitüberleben, waren starke Differenzen zu erkennen. Das zeigt, dass auf jenes Patienten- und Patientinnenkollektiv, welches über 80 Jahre alt ist, noch kein genauer Fokus im Zusammenhang mit BMT gelegt wurde und unterstreicht den damit den Neuigkeitswert dieser durchgeführten retrospektiven Studie. Interessant ist, dass sich die Insultrate nicht wesentlich mit steigendem Durchschnittsalter verändert. Dies deutet darauf hin, dass die Insultrate altersunabhängig ist.

Die erhaltenen Ergebnisse liefern wertvolle Erkenntnisse für eine individualisierte Therapieentscheidung. Denn eine konservative Therapie kann eine vertretbare Behandlungsstrategie darstellen, vorausgesetzt, es liegen keine klar definierten Ablehnungsgründe vor, welche die Prognose bereits wesentlich beeinflussen können.

In einer hauseigenen Studie Siegl et al. (2023) wurde aufgezeigt, dass „das durchschnittliche insultfreie Überleben von operierten ACS 6,3 Jahre (95 % Konfidenzintervall, 5,8 – 6,8) betrug“(38). Vergleicht man dieses Überleben mit den Daten von den konservativ Behandelten, weisen die operierten Patienten und Patientinnen ein um knapp ein Jahr längeres Überleben auf.(38) Fokussiert man sich nun auf die konservativ behandelten Patienten und Patientinnen, welche einen klar definierten Ausschlussgrund haben, liegt sogar eine Differenz von zwei Jahren vor. Betrachtet man nun die Patienten und Patientinnen ohne klaren Ausschlussgrund liegt das insultfreie Überleben ebenfalls bei 6,3 Jahren. Dies lässt darauf schließen, dass die klar definierten Ausschlussgründe – wie maligne Grunderkrankungen oder kardiopulmonale Erkrankungen – gerechtfertigt erscheint, da diese mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert sind. Bei einer strukturierten Selektion der zu operierenden Patienten und Patientinnen liegt bei den klar definierten Ablehnungsgründen ein signifikant geringeres Überleben vor.

4.4.Limitationen

Es gibt eine Reihe an Limitationen, die in dieser Diplomarbeit nicht außer Acht gelassen werden sollten.

Messungen

Die Messungen wurden zum einen in der Ambulanz der Gefäßchirurgie am LKH-Universitätsklinikum Graz mittels Ultraschall vorgenommen, aber auch bereits erstellte Bildgebungen anderer Institute wurden zur Diagnostik genutzt. Dadurch ist mit einer gewissen Varianz innerhalb der Messwerte zu rechnen. Ebenso kann nicht garantiert werden, dass alle Ultraschallgeräte ohne technische Defizite funktionieren. Hier könnte es ebenfalls zu Abweichungen in den Messungen gekommen sein. Ein weiterer Punkt, der in mögliche Limitationen einbezogen werden sollte, ist die Interobserver-Variabilität. Hier können sich Ärzte und Ärztinnen in der Erfahrung, Kompetenz und Expertise unterscheiden.

Stenose-Einteilung

Eine weitere mögliche Limitation ist die Einteilung der hochgradigen Stenose und ab wann bei dieser eine OP-Indikation besteht. In dieser Diplomarbeit wurde die hochgradige Stenose als $> 70\%$ definiert. Eine OP-Indikation am LKH-Universitätsklinikum Graz wird meist erst bei einer Stenose ab $> 80\%$ indiziert. Hierdurch können die Gruppen zwischen den operierten ACS und den SCS (symptomatischen Carotisstenosen) nur schwer verglichen werden.

Daten

Ebenso wie Fehler im Diagnostikprozess können auch Fehler beim ursprünglichen Aufzeichnen der Daten auftreten. Der Systemnutzer oder auch die Systemnutzerin könnten Daten falsch eintragen, die im Verlauf nicht korrigiert wurden. Zum Beispiel können Zahlen vertauscht werden, und dadurch eine hochgradige Stenose zu einer Mittelgradigen gemacht werden ($75\% \rightarrow 57\%$). Ebenso kann der Fehler auch bei Übertragen der Daten im Rahmen der Diplomarbeit aufkommen. Hierbei werden die Daten in Microsoft Access übertragen, wobei ebenso Zahlendreher oder andere Fehler auftreten können.

4.5.Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Wieso nun Patienten ohne konkreten Ablehnungsgrund eine höhere insultfreie Überlebensrate haben, kann durch die kleine Fallzahl (49 von 99) nicht konkret beurteilt werden. Eine Theorie könnte sein, dass die konservativ behandelten Patienten und Patientinnen bereits mit einem geringeren Stenosegrad oder einer anderen atherosklerotisch assoziierten Erkrankung diagnostiziert wurden und daher seit Jahren ein BMT erhielten. Durch die bereits bestehende Therapie könnte die Progredienz der Erkrankung verlangsamt werden. Diese Theorie wird vor allem durch den Fakt gestützt, dass bereits am Tag der Diagnosestellung der hochgradigen Stenose ein Großteil der Patienten und Patientinnen ein BMT erhielten. Um für eine bessere Vergleichbarkeit eine größere Fallzahl zu erhalten, könnte eine retrospektive Studie zentrenübergreifend stattfinden oder Zeitintervall verlängert werden. Je größer dann die Fallzahl, desto konkreter könnten die definierten Ausschlussgründe untersucht und verglichen werden. Aus diesen Ergebnissen könnte durchaus eine präzisere Indikationsstellung für ein operatives oder konservatives Management ermöglicht werden.

4.6.Fazit

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass bei den Patienten und Patientinnen mit definierten Ausschlussgrund ein konservatives Management vertretbar ist. Ebenso lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass in der Gruppe mit definierten Ablehnungsgründen das insultfreie Überleben unter 5 Jahren lag und somit unter dem für eine Carotisoperation geforderten Mindestüberleben liegt. Dies deckt sich mit den ESVS Guidelines bezüglich des Ablehnens dieser Patienten- und Patientinnengruppe.

Literaturverzeichnis

- 1.E. S. Debus WG-FH. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
- 2.Benninghoff. Taschenbuch Anatomie. Deutschland: Elsevier GmbH; 2020.
- 3.Pschyrembel Klinisches Wörterbuch Online: De Gruyter; 2024 [Available from: www.pschyrembel.de].
- 4.Werner Böcker HD, Philipp U Heitz, Holger Moch, Gerald Höfler, Hans Kreipe. Pathologie. München: Urban & Fischer in Elsevier (Verlag); 2012.
- 5.Höfler GH, Kreipe, Hans (Herausgeber), Moch, Holger (Herausgeber). Lehrbuch Pathologie. 7 ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2024. 1096 p.
- 6.Ludwig MR, Johannes; Ruppert, Volker. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 442 p.
- 7.H.-H. Eckstein AK, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. 2020 03. Februar 2020.
- 8.Pureber J. Gefäßchirurgie. Stuttgart, Germany: Schattauer GmbH; 2010.
- 9.Wardlaw JM CF, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9521):1503-12.
- 10.Saba L, Scicolone R, Johansson E, Nardi V, Lanzino G, Kakkos SK, et al. Quantifying Carotid Stenosis: History, Current Applications, Limitations, and Potential: How Imaging Is Changing the Scenario. *Life*. 2024;14(1):73.
- 11.Dakis K, Nana P, Athanasios C, Spanos K, Konstantinos B, Giannoukas A, et al. Carotid Plaque Vulnerability Diagnosis by CTA versus MRA: A Systematic Review. *Diagnostics*. 2023;13(4):646.
- 12.Thomas J. Vogl WR, Ernst J. Rummeny. Diagnostische und interventionelle Radiologie. Heidelberg: Springer Berlin; 2011. XII, 1280 p.

13. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *Journal of Ultrasound*. 2016;19(2):83-90.
14. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, De Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2023;65(1):7-111.
15. Shahidi S, Owen-Falkenberg A, Hjerpsted U, Rai A, Ellemann K. Urgent Best Medical Therapy May Obviate the Need for Urgent Surgery in Patients With Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2013;44(8):2220-5.
16. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK, Kuller LH. Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1994;25(1):44-50.
17. Wilcox R, Bousser M-G, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke*. 2007;38(3):865-73.
18. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *Journal of Vascular Surgery*. 2010;52(6):1486-96.e5.
19. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(4):956-67.e1.
20. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(3):1029-56.
21. Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, Lewis K, Mozaffarian D. Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1347-56.

22. Van Der Meer IM, Iglesias Del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk Factors for Progression of Atherosclerosis Measured at Multiple Sites in the Arterial Tree. *Stroke*. 2003;34(10):2374-9.
23. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020.
24. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2020.
25. O'Connor EOC, Elizabeth A.; Evans, CV (Evans, Corinne V.); Rushkin, MC (Rushkin, Megan C.); Redmond, N (Redmond, Nadia); Lin, JS (Lin, Jennifer S.). Behavioral Counseling to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors
Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*. 2020;324(20):2076-94.
26. Mcevoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*. 2024;45(38):3912-4018.
27. Elsayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Supplement_1):S111-S25.
28. Kogel PDmH. Offene TEA Carotisbifurkation links Patcherweiterungsplastik - Offene TEA der Carotisbifurkation links mit Patcherweiterungsplastik und temporärer intraluminärer Shuntanlage www.webop.de: webop GmbH; 2020 [Available from: www.webop.de/gefaesschirurgie/supraaortische-eingriffe/offene-tea-der-carotisbifurkation-links-mit-patcherweiterungsplastik-und-temporaerer-intraluminaerer-shuntanlage].
29. Luther B. *Kompaktwissen Gefäßchirurgie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2 ed: Springer-Verlag; 2011.

- 30.Kogel PDmH. Offene TEA der Carotisbifurkation links mit Eversions-Endarteriektomie (EEA) der A. carotis interna bei symptomatischer Carotisbifurkationsstenose
www.webop.de: webop GmbH; 2019 [Available from:
www.webop.de/gefaesschirurgie/supraaortische-eingriffe/offene-tea-der-carotisbifurkation-links-mit-eversions-endarteriektomie-eea-der-a.-carotis-interna-bei-symptomatischer-carotisbifurkationsstenose].
- 31.Kogel PDmH. Perkutane transluminale Angioplastie und Stenting der A. carotis interna rechts bei Rezidivstenose www.webop.de: webop GmbH; 2019 [Available from:
www.webop.de/gefaesschirurgie/supraaortische-eingriffe/perkutane-transluminale-angioplastie-und-stenting-der-a.-carotis-interna-rechts-bei-rezidivstenose].
- 32.Glousman BN, Sebastian R, Macsata R, Kuang X, Yang A, Patel D, et al. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis is safe in octogenarians. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;71(2):518-24.
- 33.Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg: Springer Berlin. XVIII, 331 p.
- 34.Luebke T, Brunkwall J. Development of a Microsimulation Model to Predict Stroke and Long-Term Mortality in Adherent and Nonadherent Medically Managed and Surgically Treated Octogenarians with Asymptomatic Significant Carotid Artery Stenosis. *World Neurosurg*. 2016;92:513-20 e2.
- 35.Cheng TW, Pointer KE, Gopal M, Farber A, Jones DW, Eberhardt RT, et al. Natural History of Non-operative Management in Asymptomatic Patients with 70%-80% Internal Carotid Artery Stenosis by Duplex Criteria. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(3):339-46.
- 36.Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, Jansen O, Fraedrich G, Mudra H, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):877-88.
- 37.Chang RW, Pimentel N, Tucker LY, Rothenberg KA, Avins AL, Flint AC, et al. A comparative effectiveness study of carotid intervention for long-term stroke prevention in patients with severe asymptomatic stenosis from a large integrated health system. *J Vasc Surg*. 2023;78(5):1239-47 e4.

38.Siegl G, Cohnert T, Konstantiniuk P. Long-Term Outcome in Internal Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Octogenarians. *Journal of Vascular Surgery*. 2023;77(4):21S-2S.