

**Perioperatives Management
der Thrombozytenaggregationshemmung
in der Carotischirurgie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lombardo, Mareike geb. Steger

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Hupp

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE DES ISCHÄMISCHEN INSULTS	1
1.2	DIE CAROTISSTENOSE	1
1.2.1	ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	1
1.2.2	DEFINITION	3
1.2.3	EPIDEMIOLOGIE	3
1.2.4	PATHOGENESE	3
1.2.5	RISIKOFAKTOREN	4
1.2.6	STADIENEINTEILUNG DER CAROTISSTENOSE	5
1.2.7	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	6
1.2.8	UNBEHANDELTEN VERLAUF	7
1.3	DIE THROMBOZYTENAGGREGATION	8
1.3.1	ACETYLSALICILSÄURE	8
1.3.2	CLOPIDOGREL	8
1.4	THERAPIEOPTIONEN	10
1.4.1	KONSERVATIVE THERAPIEOPTIONEN	10
1.4.2	OPERATIVE THERAPIEOPTIONEN	10
1.5	PROBLEME DES PERIOPERATIVEN MANAGERMENTS HINSICHTLICH DER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHemmung	12
1.6	ZIELSETZUNG	13
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	STUDIENDESIGN	14
2.2	GRUNDLAGEN DER DATENGEWINNUNG	14
2.2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	14
2.2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	15
2.2.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	15
2.2.4	GRUPPENEINTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	15
2.2.5	OP-TECHNIKEN	17
2.2.6	DATENANALYSE	22

2.3 STATISTIK	23
2.3.1 STATISTISCHE PROGRAMME	23
2.3.2 STATISTISCHE BERECHNUNG UND ANALYSEN	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 AUSGANGSBEFUNDE	25
3.1.1 BETROFFENE SEITE UND GRAD DER STENOSE	25
3.1.2 PRÄOPERATIVE STADIENEINTEILUNG	26
3.1.3 STATUS DES KÖRPERLICHEN ZUSTANDES	28
3.1.4 RISIKOPROFIL DER STUDIENTEILNEHMER	29
3.2 OP-VERLAUF	30
3.2.1 ANÄSTHESIEFORM	30
3.2.2 OP-DAUER	31
3.2.3 KLEMMZEIT	32
3.3 INTRA- UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	32
3.3.1 BLUTUNG MINOR	33
3.3.2 BLUTUNG MAJOR	34
3.3.3 AUFTRETEN EINER „BLUTUNG MINOR/MAJOR“ IN ABHÄNGIGKEIT VON EINER PERIOPERATIVEN BLUTDRUCKKRISE	36
3.3.4 APOPLEX	37
3.3.5 CARDIALES EVENT	39
3.3.6 TOD	41
3.4 WEITERE BEOBACHTUNGEN	41
3.4.1 ABHÄNGIGKEIT VOM MEDIKAMENT	41
3.4.2 ABHÄNGIGKEIT DER KOMPLIKATIONEN VON DER OP-TECHNIK	43
3.4.3 ERGEBNISSE DER KONTROLLUNTERSUCHUNG	44
4 DISKUSSION	45
4.1 ERGEBNISSE IM VERGLEICH ZU BISHERIGEN VERÖFFENTLICHUNGEN	45
4.1.1 BLUTUNG MINOR / MAJOR	45
4.1.2 APOPLEX UND TOD	47
4.1.3 CARDIALES EVENT	48
4.1.4 WEITERE BEOBACHTUNGEN	49
4.2 VERWENDUNG DES ERGEBNISSES IM ALLTAG	50
4.3 EINSCHRÄNKUNGEN UND MÖGLICHE FEHLERQUELLEN DIESER STUDIE	51

4.4	SCHLUSSFOLGERUNG	52
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATURVERZEICHNIS	56
7	ANHANG	60
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	61
7.3	ERFASSUNGSBOGEN – GRUNDLAGE DER DATENANALYSE	62
7.4	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	65
7.5	DANKSAGUNG	66

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ADP	Adenosindiphosphat
ASA	American Society of Anesthesiology
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EEA	Eversionsendarteriektomie
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera
FKDS	farbkodierte Dopplersonographie
ICSS	International Carotid Stenting Study
KHK	koronare Herzkrankheit
KV	Krankenversicherung
Max.	Maximal
Min.	Minute/ Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie

NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NSTEMI	Non - ST - elevation myocardial infarction
OP	Operation
p	Signifikanzwert
RR	Apparative Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
STEMI	ST - elevation myocardial infarction
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des ischämischen Insults

In Deutschland ereignen sich jährlich circa 200.000 Schlaganfälle [1]. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts zählt der Schlaganfall zu der sechsthäufigsten Todesursache in der Bundesrepublik [2]. Circa 85 Prozent aller Schlaganfälle werden durch zerebrale Ischämien verursacht, wobei circa 90 Prozent dieser ischämischen Schlaganfälle den vorderen Hirnkreislauf und damit das Stromgebiet der Arteria carotis betreffen. Etwa 20 Prozent davon sind Folge makroangiopathischer Stenosen oder Verschlüsse. Dies bedeutet, dass von jährlich 170.000 ischämischen Schlaganfällen in Deutschland bis zu 30.000 Carotis-assoziiert sind. [1]

Aufgrund des demographischen Wandels steigt die Anzahl von Patienten die wegen unterschiedlichster Erkrankungen und Risikofaktoren Thrombozytenaggregationshemmer verordnet bekommen. Dies muss speziell bei der operativen Therapie der Carotisstenose berücksichtigt werden.

1.2 Die Carotisstenose

1.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Auf der rechten Körperhälfte zählt die Arteria carotis communis (ACC) zu einem von zwei Ästen des Truncus brachiocephalicus, welcher aus dem Aortenbogen stammt. Auf der linken Seite entspringt die ACC direkt aus dem Aortenbogen. Beide Arterien verlaufen jeweils lateral der Trachea unter dem Musculus sternocleidomastoideus und teilen sich in der sogenannten Carotisbifurkation (Carotisgabel) in die Arteria carotis interna (ACI) und externa (ACE) auf. Ein Großteil des Halses und Kopfes wird durch diese Gefäße mit arteriellem Blut versorgt.

Die Arterienwand besitzt grundsätzlich drei Schichten. Die innerste Schicht, die Intima, besteht aus Endothel und einer dünnen Bindegewebsschicht. Sie hat

neben der Barrierefunktion auch eine große Bedeutung hinsichtlich der Stoffaustauschvorgänge, vieler Gerinnungsprozesse und Entzündungsreaktionen. Die Membrana elastica interna grenzt die Intima von der Media ab, welche die starke muskuläre Schicht der Blutgefäße darstellt. Die Media wirkt regulatorisch auf den Blutdruck und nimmt somit direkten Einfluss auf die Sauerstoffversorgung nachgeschalteter Regionen. Die Adventitia stellt die äußerste Schicht der Gefäße dar und wird von der Membrana elastica externa gegen die Media abgegrenzt. Durch ihre stabilen kollagenen Fasersysteme wirkt die Adventitia Gefäßüberdehnungen entgegen und verankert das Gefäß mit Hilfe elastischer Fasern und freien Bindegewebszellen in der Umgebung [3].

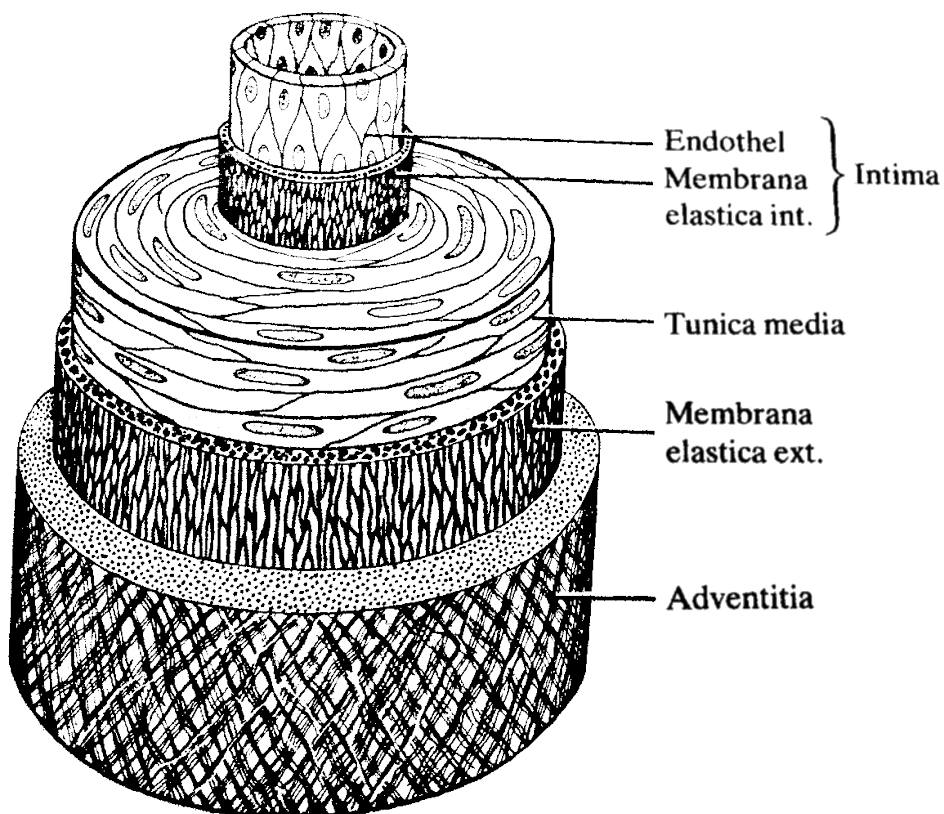


Abb.1.1: Schematische Darstellung der Gefäßwand [3]

1.2.2 Definition

Als Carotisstenose wird die Verengung der Arteria carotis durch Ablagerungen unterschiedlicher Blutbestandteile bezeichnet. Eine insuffiziente Sauerstoffversorgung intracranieller Gefäße oder die Gefahr einer arterio-arteriellen Thrombembolie ist dadurch potenziell möglich. Prädilektionsstellen für Stenosen sind die Carotisbifurkation und die ersten zwei bis drei Zentimeter nach dem Abgang der Arteria carotis interna. Aktuelle Erkenntnisse der medizinischen Forschung machen die besondere Gefäßanatomie der Bifurkation, welche zu einer Strömungsverwirbelung des Blutstroms führt, für die Stenoseanfälligkeit verantwortlich [4]. Nicht jede Stenose hat auch klinische Symptome zur Folge.

1.2.3 Epidemiologie

Die Carotisstenose zählt im Allgemeinen zu den Erkrankungen der zweiten Lebenshälfte. Die Prävalenz von Stenosen größer 50 Prozent liegt bei maximal drei Prozent im Erwachsenenalter. Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Prävalenz sogar auf acht Prozent [5]. Die „*Berliner Altersstudie*“ zeigte im Jahr 2000, dass bei den 70-100 jährigen Probanden mehr als 15 Prozent eine Carotisstenose über 50 Prozent besaßen [6]. In Deutschland leben interpoliert circa eine Million Menschen mit einer Carotisstenose von mehr als 50 Prozent [1].

1.2.4 Pathogenese

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist eine Verkalkung des Gefäßes aufgrund arteriosklerotischer Vorgänge für die Lumeneinengung verantwortlich. Hinter dem Begriff Arteriosklerose verbirgt sich ein langwährender entzündlicher Prozess, welcher durch die WHO als *variable Kombination aus Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, assoziiert mit Mediaveränderungen* beschrieben wurde [7]. Endothelschädigungen, verursacht durch verschiedene Auslöser

(z.B. Hypertonie, Nikotin, Hypercholesterinämie), führen zur endothelialen Dysfunktion. Monozyten können somit ungehindert in die Intima eindringen und konvertieren durch zytoplasmatische Ablagerung von Cholesterinen zu lipidbeladenen Makrophagen, den sogenannten Schaumzellen. Diese Zellen verursachen durch Freisetzung von Zytokinen kaskadenartige Entzündungsprozesse, welche eine Bindegewebssynthese und Revaskularisation zur Folge haben. Über mehrere Stadien hinweg entwickelt sich eine Plaque (herdförmige Gewebsveränderung) aus abgestorbenen Schaumzellen, Lipidteilchen und Bindegewebsresten. Dieser führt zur Lumeneinengung des Gefäßes und kann im ausgeprägtesten Fall Ursache für einen kompletten Gefäßverschluss sein. Die Plaquemorphologie ist variabel und ein entscheidendes Kriterium für die Prognose des betroffenen Patienten. Je nach Zusammensetzung der Plaquebestandteile werden stabile von instabilen Plaques unterschieden. Jene mit einem großen Lipidkern, einem hohen Anteil von Makrophagen und einer nur sehr dünnen Bindegewebskappe besitzen ein großes Rupturrisiko und werden als instabil bezeichnet. Diese instabilen Plaques lassen sich in Softplaques und ulceröse Plaques unterteilen. Ulcerös beschreibt eine klüftenartige Plaqueoberfläche, Softplaque eine extrem weiche Substanz, wobei beide Eigenschaften auch in einer Plaque vorkommen können. Weniger anfällig für Rupturen sind kalzifizierte Plaques oder jene mit hohen Bindegewebsanteilen. Sie werden als stabile Plaques angesehen [8].

1.2.5 Risikofaktoren

Arteriosklerotische Prozesse sind normale Alterungserscheinungen der Arterien. Multiple Faktoren können diese Vorgänge jedoch stark beschleunigen. Zahlreiche Studien haben belegt, dass vor allem arterielle Hypertonie [9], Hypercholesterinämie [10], Diabetes mellitus [11] und Nikotinabusus [12, 13] Risikofaktoren für die Arterioskleroseentstehung darstellen.

Darüber hinaus sind nach heutigem Wissensstand körperliche Inaktivität und Adipositas ebenfalls für die Entstehung von Arteriosklerose verantwortlich. Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren zählen neben der genetische

Veranlagung auch das männliche Geschlecht und das Lebensalter. Frauen über 55 Jahre und Männer über 45 Jahre leben mit einem höheren Arterioskleroserisiko [14].

1.2.6 Stadieneinteilung der Carotisstenose

Die aktualisierte Klassifikation extrakranieller Carotisstenosen nach Eckstein beinhaltet 4 Stadien. Asymptomatische Stenosen zählen zum Stadium I, symptomatische Carotisstenosen zum Stadium II. Das Stadium II beinhaltet reversible Ischämien mit vorübergehender Sehstörung (Amaurosis fugax, Stadium IIa) oder kurzzeitig auftretende hemisphärisch neurologische Defizite, die maximal 24 Stunden andauern (transitorische ischämische Attacke – TIA, Stadium IIb). In den Stadien III und IV werden die aktuellen und kürzlich aufgetretenen Folgen der Stenose genauer unterschieden. Das Stadium III beinhaltet Indikationen zur Notfall – Thrombarteriektomie. Dazu zählen sowohl mehrere aufeinanderfolgende TIA's, eine sogenannte Crescendo-TIA (Stadium IIIa), welche als unmittelbarer Vorbote eines Schlaganfalls gilt, als auch ein progredienter oder akuter Schlaganfall (Apoplex, Stadium IIIb). Im Stadium IV werden bereits erlittenen Schlaganfälle (in den letzten 6 Monaten) zusammengefasst, wobei eine weitere Metrik (die sogenannte Rankin-Skala) die Schwere der bleibenden Symptomatik quantifiziert [15].

Stadium	Beschreibung
Stadium I	asymptomatische Stenose / Elektive OP
Stadium Ia	ohne kontralateraler Stenose / Verschluss
Stadium Ib	mit kontralateraler Stenose / Verschluss
Stadium II	symptomatische Stenose / Dringliche OP-Indikation
Stadium IIa	Amaurosis Fugax
Stadium IIb	transitorische ischämische Attacke
Stadium III	symptomatische Stenose / Indikationen zur Notfall-Thrombarteriektomie
Stadium IIIa	Crescendo – TIA

Stadium IIIb	akuter bzw. progredienter Apoplex
Stadium IV	ipsilateraler Apoplex (< 6 Monaten)
Rankin 0	vollständig reversibles neurologisches Defizit
Rankin I	funktionell irrelevantes neurologisches Defizit
Rankin II	funktionell geringgradiges Defizit
Rankin III	deutliches Defizit, Gehfähigkeit erhalten
Rankin IV	schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe, Aphasie
Rankin V	bettlägeriger, rollstuhlpflichtiger Patient

**Tab. 1.1: Gefäßchirurgische Stadien der Carotisstenose
(nach Eckstein) [16]**

1.2.7 Diagnostische Verfahren

Sowohl eine ausführliche Anamnese als auch eine körperliche Untersuchung gehen in der Regel einer bildgebenden Diagnostik voraus. Um das Risiko des Patienten genauer einschätzen zu können, werden mit Hilfe bildgebender Verfahren sowohl der Stenosegrad als auch die Plaquemorphologie beurteilt. Bis Mitte der 90er Jahre stellte die Angiographie (intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie = DSA) das diagnostische Standardverfahren bei der Carotisstenose dar. Neben der Bestimmung des Stenosegrades, der Morphologie und Ausdehnung des Plaques erlaubt sie zudem eine Beurteilung der nachfolgenden Gefäße. In den letzten Jahren etablierten sich zunehmend die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS), die Magnetresonanztomographie (MRA) und die Computertomographische Angiographie (CTA). Der große Vorteil der FKDS gegenüber der DSA ist die nicht-invasive Durchführbarkeit und die beliebige risikofreie Wiederholbarkeit der Untersuchung. Das Risiko für neurologische Ausfallerscheinungen nach einer Angiographie liegt bei 0,2 – 2,4 Prozent [17]. In einer Studie wurde 1996 die Aussagekraft der FKDS hinsichtlich der DSA und MRA überprüft. Dabei stellte sich heraus, dass bei Patienten mit einer Übereinstimmung von klinischer Symptomatik und FKDS-

Ergebnis in nur 3 Prozent der Fälle eine DSA zu einer Änderung des vorher geplanten Therapieablaufes (konservativ oder operativ) führte. Entsprechend dem FKDS-Befund nicht dem klinischen Befund, war bei 1/3 der Patienten das Ergebnis der DSA therapieentscheidend. Die MR-Angiographie war den beiden vorher erläuterten Verfahren in diagnostischer Hinsicht unterlegen. Zusammenfassend bedeutet dies, wenn ein aussagekräftiges Duplexergebnis dem klinischen Befund entspricht, kann auf eine zusätzliche DSA verzichtet werden. Nur im Falle eines zum klinischen Befund unplausiblen Duplexsonographieergebnisses sollte eine DSA angestrebt werden [18]. Bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose empfiehlt sich zusätzlich eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes, um intracranielle Blutungen auszuschließen [19].

Trotz einiger Nachteile zählt die DSA weiterhin zum „Goldstandard“ in der Carotis-Diagnostik [20].

1.2.8 Unbehandelter Verlauf

Hochgradige Stenosen können sich ohne Therapie zu einem Gefäßverschluss entwickeln. Eine arterio-arterielle Thrombembolie aufgrund einer Plaqueruptur (vor allem bei instabilen Plaques) kann ebenfalls zum sogenannten ischämischen Schlaganfall führen [21]. Zu geringe Sauerstoff- und Glukosekonzentrationen im Hirngewebe der Nachstrombahn sind die Folge. Zu Beginn kommen elektrisch neuronale Funktionen zum Stillstand, welche sich in einem klinisch deutlich sichtbaren Defizit der betroffenen Hirnregion widerspiegeln. Anhaltende Minderperfusion führen innerhalb von Minuten bis Stunden zu irreversiblen strukturellen Schäden [22]. Zelluntergang und Verschiebung des intra- und extrazellulären Elektrolythaushaltes können ein Hirnödem verursachen, welches wiederum den Hirndruck pathologisch erhöht. Das Ausmaß der resultierenden neurologischen Störungen ist abhängig von der Lokalisation der Stenose, der Größe des ischämischen Hirnareals und der Präsenz von Anastomosen [23].

1.3 Die Thrombozytenaggregation

Die Thrombozytenaggregation ist ein wichtiger physiologischer Mechanismus des menschlichen Körpers, welcher unter pathologischen Bedingungen jedoch Schäden verursachen kann. Für die Aggregation der Thrombozyten sind zwei antagonistische Systeme verantwortlich. Thromboxan A_2 fördert die Aggregation der Blutplättchen, Prostacyclin (auch Prostaglandin I_2 genannt) hemmt sie. Thromboxan wird zum größten Teil in den Thrombozyten und Prostacyclin im Endothel gebildet. Beide Stoffe werden aus der Arachidonsäure mit Hilfe der Cyclooxygenase synthetisiert. Wobei für den letzten Schritt die Thromboxan- und Prostacyclin-Synthetase verantwortlich sind. Medikamente, die diesen Vorgang hemmen, werden als Thrombozytenaggregationshemmer (TAH's) bezeichnet. Dazu zählen unter anderem Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Dipyridamol [19]. Da die folgenden Abschnitte fast ausschließlich die beiden erst genannten Arzneimitteln behandeln, werden nur diese folgend genauer betrachtet.

1.3.1 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS), hemmt sowohl in den Thrombozyten als auch im Endothel die Cyclooxygenase (COX) durch Acetylierung und somit die Prostacyclin- und Thromboxansynthese irreversibel. Dadurch verlieren die betroffenen Thrombozyten ihre Aggregationsfähigkeit [24]. ASS stellt das Mittel der Wahl bei der Sekundärprophylaxe von Myokardinfarkten, bei ischämischen Insulten sowie beim akuten Koronarsyndrom dar [25]. Zur Langzeittherapie werden in der Regel 100 mg täglich substituiert [26] [27].

1.3.2 Clopidogrel

Die Aggregation der Blutplättchen ist ein energieverbrauchender Prozess, bei dem der für Zellen typische Energieträger, das Adenosindiphosphat (ADP), verbraucht wird. Um die Energie verfügbar zu machen, muss sich das ADP an bestimmten Rezeptoren der Thrombozytenmembran binden. Genau hier

befindet sich der Schlüsselpunkt für die Wirkungsweise von Clopidogrel. Die Abbauprodukte des Clopidogrels konkurrieren mit dem ADP um den Platz am ADP- (P_2Y_1)-Rezeptor der Blutplättchen und verhindern somit die für die Thrombozytenaggregation benötigte Energiezufuhr. Bei ASS-Unverträglichkeit werden ADP-Hemmstoffe zum Beispiel bei KHK eingesetzt. Eine Einzeldosis von 75 mg täglich stellt einen effektiven Schutz vor thrombotischen Ereignissen dar. Indikationen für die Kombinationsgabe von Clopidogrel plus ASS sind akutes Koronarsyndrom und Zustand nach Stentimplantation [26] [27] [28] [29].

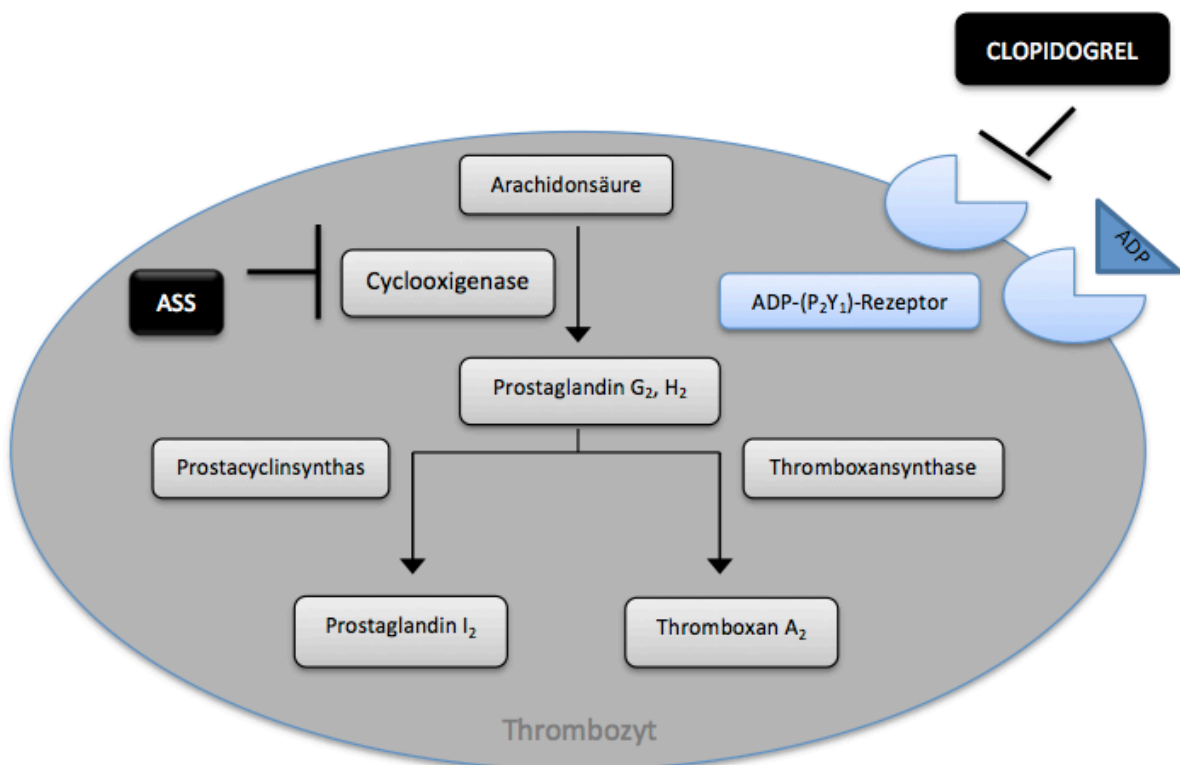


Abb.1.2: Schematische Darstellung der pharmakologischen Angriffspunkte von ASS und Clopidogrel

1.4 Therapieoptionen

1.4.1 Konservative Therapieoptionen

Die konservative Therapie der Carotisstenose beinhaltet die Prävention des Schlaganfalls. Dementsprechend steht die konsequente Behandlung bzw. Beseitigung von Risikofaktoren der Arteriosklerose im Vordergrund. Eine Normalisierung erhöhter Blutdruckwerte ist neben der Nikotinkarenz anzustreben. Zusätzlich sollten zu hohe Blutfettwerte mit Hilfe sogenannter Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer (auch Statine genannt) gesenkt werden [30]. Um normoglykämische Werte bei Diabetikern zu erzielen, empfiehlt sich eine Behandlung bestehend aus Diät, regelmäßiger Bewegung, Antidiabetika und Insulin bei Bedarf. Eine gesunde Lebensweise mit einer ausgewogenen obst- und gemüsereichen Ernährung sowie mindestens 3 Mal wöchentlich Sport verringern das Insultrisiko ebenfalls. Als Sekundärprophylaxe (z.B. nach stattgefundenener TIA) wird die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Die tägliche Substitution von Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel bei ASS-Unverträglichkeit vermindert das Schlaganfallrisiko um circa 25 Prozent [23].

Alle genannten konservativen Therapieoptionen sind sowohl bei symptomatischen als auch bei nicht-symptomatischen Carotisstenosen indiziert.

1.4.2 Operative Therapieoptionen

Die aktuelle Indikation für eine Operation bei Carotisstenose ist auf die Ergebnisse dreier großer multizentrischer Studien zurückzuführen. Dabei wurden randomisiert und prospektiv operative und konservative Therapieoptionen verglichen. Sowohl aus der europäischen Studie (*European Carotid Surgery Trial = ECST*, 1991) als auch aus der nordamerikanischen Studie (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial = NASCET*, 1991) geht hervor, dass Patienten mit einer hochgradigen Carotisstenose (70 - 99 Prozent) und einer Amaurosis Fugax, einer TIA oder einem nicht behindernden Schlaganfall von einer Operation profitieren, sofern die

Desobliteration innerhalb von 6 Monaten (*ECST*) bzw. 120 Tagen (*NASCET*) durchgeführt wird. Desobliteration wird die invasive Eröffnung eines Blutgefäßabschnitts genannt, welches z.B. durch eine Stenose verlegt wurde. Patienten mit einem niedrigeren Stenosegrad erzielten keinen signifikanten Nutzen durch eine Carotis-OP [31] [32]. In der dritten Studie (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study = ACAS*, 1995) wurden im Gegensatz zu den anderen beiden Studien nur asymptotische Patienten mit einer Carotisstenose randomisiert betrachtet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit einer hochgradigen asymptotischen Stenose nicht signifikant von einer Operation profitieren [33]. Eine europäische Studie, die *Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)* belegte 2004 allerdings das Gegenteil. Die Ergebnisse zeigen, dass durch eine entsprechende Operation asymptotische Patienten (mit einer Stenose ≥ 70 Prozent) von einer signifikante Schlaganfallrisikoreduktion profitieren [34]. In der 2012 veröffentlichten „*S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose*“ wird bei einer 60 bis 99-prozentigen asymptotischen Carotisstenose ebenfalls die operative Versorgung empfohlen. [35]

Jeder Patient, ob symptomatisch oder nicht, muss jedoch stets individuell angesehen und das jeweilige Risikoprofil genauestens betrachtet werden. Das resultierende Ergebnis ist unter anderem von der Komplikationsrate des Zentrums, der Plaquemorphologie, von Nebenerkrankungen, dem Alter und weiteren Risikofaktoren abhängig [36].

1.4.2.1 Carotisendarteriektomie

Es haben sich zwei OP-Techniken zur Behandlung der Carotisstenose etabliert. Die Thrombendarteriektomie (TEA) stellt eine der beiden Verfahren dar. Durch eine Längsarteriotomie, die von der ACC bis in arteriosklerosefreie Areale der ACI reicht, wird der Thrombus ausgeschält. Es folgt in der Regel eine Direktnaht der Arteriotomie oder eine Patchplastik. Bei der zweiten Technik, der Eversionsendarteriektomie (EEA), wird die ACI in der Carotisbifurkation komplett abgetrennt und der Thrombus entfernt, indem die ACI kranialwärts

über den Stenosezylinder gestülpt wird, bis eine unauffällige intimale Gewebsschicht erreicht ist. Anschließend folgt die Reimplantation des Gefäßes an die Bifurkation [37]. Dies stellt sozusagen eine „biologische“ Rekonstruktion ohne Fremdmaterial dar.

1.4.2.2 Stenting

Alternativ zur Operation besteht die Möglichkeit Stents in die Carotisstenose einzusetzen. Dies stellt als endovaskuläres Katheter gestütztes Verfahren eine weniger invasive Alternative zur TEA und EEA dar. Der Gefäßzugang erfolgt interventionell über die A. femoralis. Nach einer DSA des Aortenbogens wird mit Hilfe eines Ballonkatheters das Gefäß an der Stenoseregion aufgedehnt, um anschließend oder primär ohne Vordilatation den selbstexpandierenden Stent einzubringen. Im darauffolgenden Schritt wird die Gefäßstütze mit einem etwas größeren Ballon nachdilatiert. Vermeintliche Vorteile dieser Alternative wurden in bisherigen Studienergebnissen sehr kontrovers diskutiert. Bei der *International Carotid Stenting Study (ICSS)* zum Beispiel wurde das intraoperative Risiko des Stentings gegenüber der Endarteriektomie der A. carotis randomisiert betrachtet. Die Ergebnisse deuteten daraufhin, dass ein erhöhtes periprozedurales Risiko (z.B. erhöhtes Insultrisiko) beim Stenting existiert [38]. Laut aktueller *S3-Leitlinie* ist die endovaskuläre Stentimplantation als Alternative bei erschwerten anatomisch-chirurgischen Bedingungen oder bei einem erhöhtem Operationsrisikos anzusehen. [39]

1.5 Probleme des Perioperativen Managements hinsichtlich der Thrombozytenaggregationshemmung

Die TEA oder die EEA an der A. carotis interna zählen mittlerweile zu den häufigsten Operationen in der Gefäßchirurgie. Da zunehmend ältere und multimorbide Patienten betroffen sind, die zum Teil wegen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen TAH's als Primär- oder Sekundärprophylaxe einnehmen müssen, stellt sich die Frage wie perioperativ die

Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt werden soll. Zu den am häufigsten verordneten Thrombozytenaggregationshemmer zählen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Vor den meisten Operationen werden diese Medikamente in der Regel abgesetzt, um postoperative Komplikationen, wie starke Nachblutungen und Hämatome, zu verhindern. Allerdings wird mit dem Absetzen der Medikamente ein erhöhtes Thromboserisiko der Patienten in Kauf genommen. 2005 belegte eine Studie, dass Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch das Absetzen von ASS ein signifikant erhöhtes Risiko für ein akutes Coronarsyndrom aufwiesen [40]. Wobei der chirurgische Eingriff an sich aufgrund einer erhöhten Katecholamin-Ausschüttung, vermehrter Thrombozytenaggregation und verminderter Fibrinolyse schon ein erhöhtes Risiko für thrombotische Komplikationen darstellt. Somit ist das routinemäßige Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer vor operativen Eingriffen nicht risikofrei.

1.6 Zielsetzung

Mit dieser Arbeit wird geprüft, ob hinsichtlich des perioperativen Blutungsrisikos ein signifikanter Nachteil für Patienten besteht, wenn unter Berücksichtigung des Thromboserisikos die Thrombozytenaggregationshemmung nicht bzw. nur kurzfristig im Rahmen einer Carotis-Operation perioperativ abgesetzt wird.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die retrospektive Datenanalyse aller konsekutiven Patienten basiert auf bereits prospektiv erhobenen, digital archivierten Patientendaten der Klinik für Gefäßchirurgie im Katharinenhospital des Klinikum Stuttgart. Die verarbeiteten Daten der Krankengeschichten stammen sowohl aus den Ambulanz-Unterlagen, aus Aufzeichnungen von Mitarbeitern des pflegerischen Dienstes der Gefäß-Stationen, als auch aus den jeweiligen OP-Berichten und Anästhesie-Protokollen. Erfasst wurden Patienten mit der Diagnose „Carotisstenose“, welche im Zeitraum von 2007 bis 2009 operativ behandelt wurden. Die Diagnose „Carotisstenose“ stellten zum überwiegenden Teil niedergelassene Fachärzten, welche ihre Patienten daraufhin in die Klinik für Gefäßchirurgie ins Katharinenhospital Stuttgart überwiesen. Hier erfolgte präoperativ die Überprüfung der Diagnose mittels einer FKDS-Untersuchung durch Fachärzte der Gefäßchirurgie und entsprechend des Ergebnisses die Indikationsstellung zur Carotis-Operation. Bei zweifelhaften Befunden wurde eine weitere Bildgebung zur Objektivierung angewandt (z.B. MRA oder CTA). Entsprechend der allgemeinen Empfehlungen sind symptomatische Carotisstenosen sowie hochgradige asymptomatische Stenosen (> 70%) operationspflichtig [41] [32] [34]. Vor der Entlassung der Patienten erfolgte eine Ultraschalluntersuchung zur Therapiekontrolle. Eine erneute Kontrolluntersuchung wurde im Klinikum nach 3 Monaten empfohlen.

2.2 Grundlagen der Datengewinnung

2.2.1 Patientenkollektiv

Innerhalb von 3 Jahren (2007 bis 2009) wurden 702 Patienten aufgrund einer Carotisstenose im Katharinenhospital Stuttgart operativ behandelt. Unter ihnen waren 213 (30,3%) Frauen und 489 (69,7%) Männer. Das Alter der Patienten reichte von 29 bis 93 Jahren (Median = 71 Jahre) und lag im Durchschnitt bei

71,1 Jahren (\pm 8,61 Jahre). In 63,4 % der Fälle wurde eine EEA, in 36,6 % eine TEA durchgeführt.

2.2.2 Einschlusskriterien

Es wurden ausschließlich Patienten der Gefäßchirurgie des Katharinenhospital Stuttgart in die Studie mit einbezogen. Alle Patienten wurden operativ behandelt und erfüllten folgende Kriterien:

- Diagnose: Carotisstenose
- Therapie: Mindestens eine TEA oder EEA im Zeitraum von 2007 bis 2009
- Vollständige Dokumentation

2.2.3 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden folgenden Patienten:

- Patienten mit unvollständiger Akte (> 5 fehlende statistisch relevante Merkmale)
- Patienten bei denen eine TEA oder EEA aufgrund anderer Diagnosen durchgeführt wurde (z.B. Glomustumor)

2.2.4 Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Die Studienteilnehmer wurden primär in sieben verschiedene Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bilden Patienten die während des OP-Zeitraums eine kontinuierliche Gabe von ASS erhielten. Dazu gehören auch die Patienten, die nur am OP Tag kein ASS substituierten. Zur zweiten Gruppe „ASS pausiert“ zählen alle Patienten bei denen ASS an 2 bis 5 Tagen präoperativ abgesetzt wurde. Nach dem gleichen Prinzip wurden die Gruppen 3 und 4 erstellt, wobei hier das Medikament Clopidogrel verabreicht wurde. Da auch eine kombinierte Gabe von ASS und Clopidogrel üblich ist wurden Patienten mit diesem Einnahmeschema der Gruppe 5 zugeteilt. Bei der Kombinationsgruppe wurde aufgrund der wenigen Patientenzahlen vorerst keine Unterteilung in kontinuierliche Gabe und pausiert vorgenommen. Diese Gruppe lässt zwar

durch die gewählte Aggregation keine direkte Aussage hinsichtlich der Fragestellung zu, jedoch dient sie als Referenz um eine etwaige Ausprägung zu belegen. Auch Patienten, welche andere TAH's (z.B. Dipyridamol) substituierten wurden im oben genannten Untersuchungszeitraum operiert. Die Anzahl dieser Studienteilnehmer ist ebenfalls so gering, dass es statistisch nicht zielführend ist, viele Extragruppen aus ihnen zu bilden. Dementsprechend wurden diese Patienten der Gruppe 6 „andere Medikamente“ hinzugefügt. Experten gehen davon aus, dass der Schutz von Thrombozytenaggregationshemmern beim Absetzen täglich kontinuierlich abnimmt und nach mehr als 5 Tagen faktisch nicht mehr vorhanden ist [42] [43] [44]. Vor diesem Hintergrund wurden die Patienten, die TAH's mehr als 5 Tage absetzten, in einer Kontrollgruppe zusammengefasst.

Gruppe	Gruppen-Name	Absetzen des Medikaments präoperativ	Anzahl der Patienten
1	ASS kontinuierliche Gabe	max. 1 Tag	365
2	ASS pausiert	≥ 2 Tage ≤ 5 Tage	121
3	Clopidogrel kontinuierliche Gabe	max. 1 Tag	19
4	Clopidogrel pausiert	≥ 2 Tage ≤ 5 Tage	28
5	ASS + Clopidogrel (Kombinationsgruppe)	≤ 5 Tage	20
6	Andere Medikamente	≥ 1 Tage ≤ 5 Tage	64
7	Kontrollgruppe	> 5 Tage	85
	Gesamt		702

Tab. 1.2: Einteilung und Definition der Studiengruppen

2.2.5 OP-Techniken

2.2.5.1 Thrombendarteriektomie

Präoperativ erfolgt eine prophylaktische Antibiotikagabe (z.B. Cephazolin 2g intravenös). Nach erfolgreicher, ultraschallgesteuerter, lokaler Regionalanästhesie des Plexus cervicalis superficialis und profundus mit Scandicain (Wirkstoff Mepivacain®) wird der Patient halbsitzend gelagert. Der Kopf wird leicht rekliniert und zur Gegenseite gedreht. Anschließend wird, mit Hilfe eines schrägverlaufenden Hautschnitts am lateralen Hals das Platysma mit einem elektrischen Messer durchtrennt. Nach der Präparation der Carotis-Gefäße erfolgt die intravenöse Gabe eines niedermolekularen Heparins in gewichtsadaptierter Dosis. Zunächst wird die ACC freigelegt und mit einem Tourniquet-Zügel angeschlungen. Im Anschluss werden die ACE sowie die A. thyroidea präpariert und ebenfalls angezügelt. Danach wird der distale Anteil der ACI aus dem Bindegewebbett befreit. Dies geschieht unter Schonung des Nervus vagus und des Nervus hypoglossus cranial. Bei Bedarf wird ein Lokalanästhetikum auf die Adventitia der Carotisgabelgefäße geträufelt oder in den Carotisglomus eingespritzt. Bei normotonom bis mild hypertonom systolischen Druck (RR max. \leq 160 mmHg) werden nun die Carotisgabelgefäße abgeklemmt. Anschließend werden die Carotisbifurkation und der proximale Teil der A. carotis interna freipräpariert. Es folgt primär eine Längsinzision mit dem Skalpell in der A. carotis communis, welche mit der *POTTSCHE*N-Schere in die A. carotis interna bis oberhalb der stenosierenden Plaque erweitert wird. Der Patient wird nun fortlaufend neurologisch kontrolliert. Um die cerebrale Durchblutung zu gewährleisten werden bei Bedarf (wenn der Patient neurologisch auffällig wird) intraluminale Shunts (z.B. Bard® carotid Bypass Shunt) eingesetzt, über die der Blutfluss ins Gehirn aufrechterhalten wird. Dann erfolgt die Desobliteration der arteriosklerotischen Plaque bei der die Plaque stufenlos abgelöst werden kann. Es folgt der Verschluss der Längsarteriotomie mit nichtresorbierbarem Faden (z.B. Prolene®, Johnson and Johnson GmbH New Jersey, USA). Da die direkte Naht der Arterie häufig eine Verengung des Gefäßlumens zur Folge hat, finden stattdessen Patch-Plastiken aus Dacron

(z.B. Hemashield™, Boston Scientific Massachusetts, USA) präferiert Verwendung. Anschließend wird eine intraoperative Qualitätskontrolle in Form einer Carotis-Angiographie in DSA-Technik durchgeführt. Hierzu wird eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt um anschließend die Vorderwand der A. carotis communis zu punktieren. Unter Einhaltung des Strahlenschutzes werden die A. carotis communis, die Carotisbifurkation, sowie die A. carotis interna und externa radiologisch dargestellt. Erfolgt diese Darstellung ohne Auffälligkeiten wird die Angiokanüle entfernt und die Punktionsstelle der Tabaksbeutelnaht verschlossen. Nach gründlicher Spülung der Wunde und ausführlicher Blutstillung folgt das Einlegen einer Redon-Drainage. Das Platysma wird mit einer fortlaufenden Naht und die Haut mit einer Klammerhautnaht verschlossen. Ein steriler Verband schließt die Operation ab [15, 19].

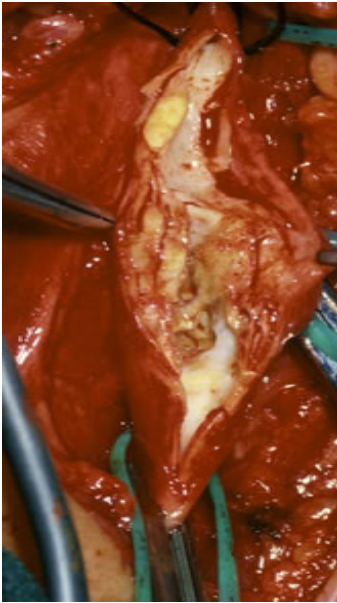


Abb. 2.1.1:

Freipräpariertes OP-Gebiet nach Längsarterietomie der A. carotis interna (grün angeschlungen). Sichtbarer Plaque-Zylinder.

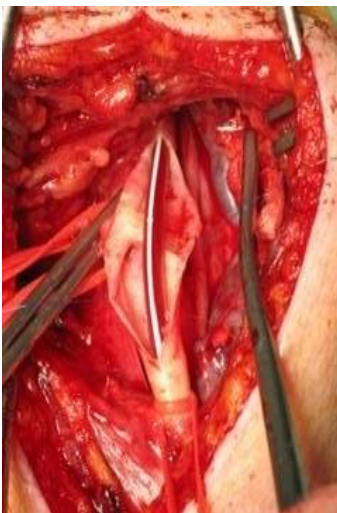


Abb. 2.1.2:

Bereits ausgeschälte A. carotis interna mit einliegendem Shunt.



Abb.: 2.1.3:

Verschlossenes Gefäß durch Naht mit Patch-Plastik.

Abb. 2.1: Technik der Thromendarteriektomie [45]

2.2.5.2 Eversionsendarteriektomie

Bei der Eversionsendarteriektomie (EEA) entspricht das initiale Vorgehen dem der TEA. Allerdings wird die A. carotis interna direkt an der Bifurkation mit schrägem Schnittverlauf in die Carotis-communis-Endstrecke abgetrennt und die Desobliteration durch Eversion des Gefäßes durchgeführt und anschließend wieder an die Carotidbifurkation reinsertiert. Dieses Verfahren eignet sich besonders bei kurzstreckigen Stenosen, welche gut einsehbar sind. Der Vorteil der EEA-Technik besteht darin, dass Längsanomalien der A. carotis interna wie z.B. Elongationen, Coiling oder Kinking gleichzeitig korrigiert werden können [15, 19].

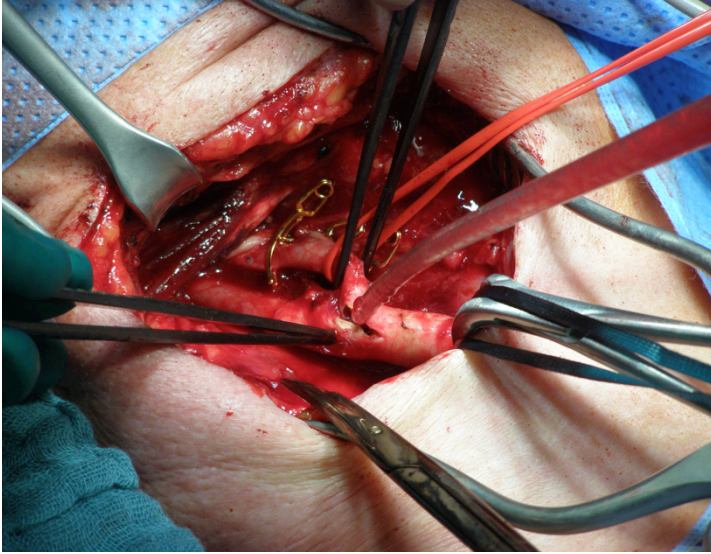


Abb. 2.2.1:

Präpariertes OP-Gebiet mit angeschlungener (rot) und abgeklemmter ACE sowie Längsarteriotomie der ACI.

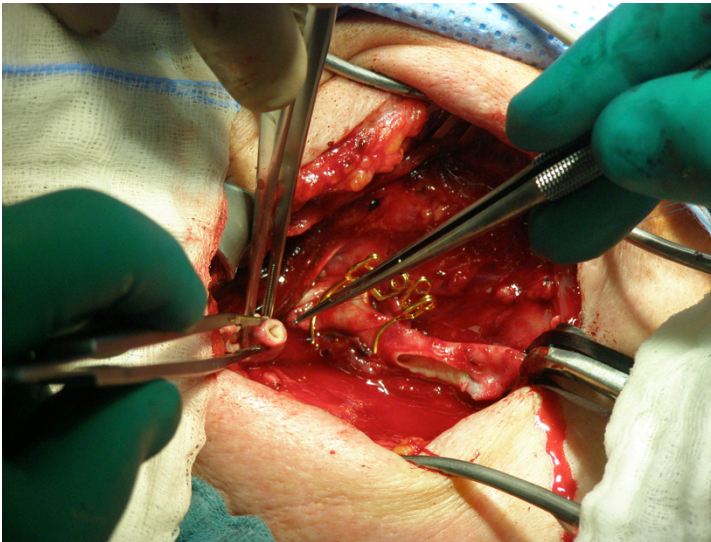


Abb. 2.2.2:

Direkte Abtrennung der ACI unmittelbar am Abgang der ACC. Durch die Eversion des Gefäßes wird die Plaque entfernt.

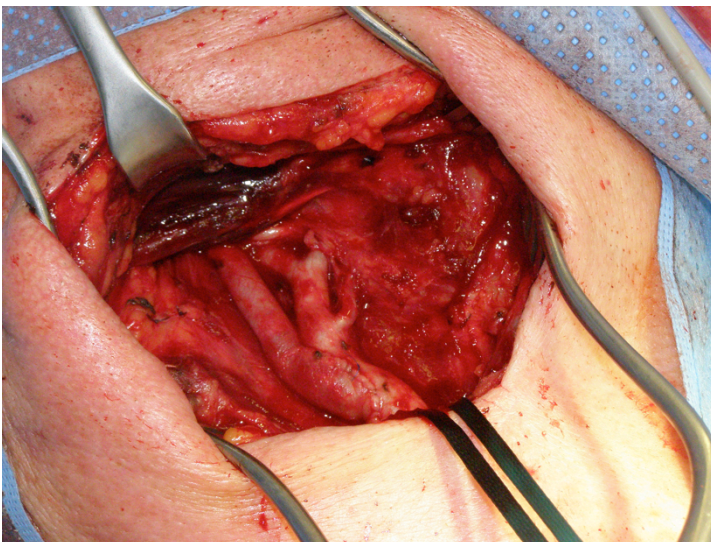


Abb. 2.2.3:

Die ACI wird schließlich durch eine fortlaufende Naht an die Bifurkation der ACC reinsertiert. Die Schlingen und Klemmen der ACE werden anschließend entfernt.

Abb. 2.2: Technik der Eversionsendarterektomie [45]

2.2.6 Datenanalyse

Zu Beginn der Studie wurden alle elektronisch gespeicherten Patienten, welche sich im oben genannten Zeitraum einer EEA oder TEA unterzogen, aus dem Archivierungssystem der Klinik herausgefiltert. Anschließend wurden die Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Neben dem Geschlecht und der betroffenen Seite wurden auch Stenosegrad, aktuelles Stadium, Ranking und ASA-Stadium erfasst. Zusätzlich wurden die Art der Anästhesie, die OP-Dauer, die Klemmzeit und die OP-Technik und die Plaquemorphologie aus den Notizen der Anästhesie und des OP-Protokolls zusammengetragen. Das Vorliegen von häufigen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes Mellitus und koronare Herzkrankheit) sowie postoperativ auftretende Komplikationen (Blutung minor/major, Apoplex, Cardiale Events sowie neurologische Auffälligkeiten) wurden ebenfalls registriert. Entsprechend der Fragestellung dieser Arbeit wurde die Gabe jeglicher Thrombozytenaggregationshemmer aus den Aufzeichnungen der Klinikakte genauestens erfasst. Zusätzlich wurden die Flussgeschwindigkeiten der drei relevanten Arterien (A. carotis interna, externa und communis) sowie wichtige Blutwerte sowohl präoperativ als auch postoperativ zur Kenntnis genommen.

Komplikation	Definition
Blutung minor	Geringe Blutung innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ, welche mit häufigen Verbandwechseln, Eisauflagen, Tabotampauflagen oder Nahtnachstichen an der Haut einher ging
Blutung major	Sehr starke Blutung, postoperative notfallmäßige Re-Operation erforderlich
Apoplex	Ischämischer oder hämorrhagischer Insult
Cardiales Event	Pectanginöse Beschwerden und Myokardinfarkte

Tab. 2.1: Definition der postoperativen Komplikationen

2.3 Statistik

2.3.1 Statistische Programme

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel® Tabelle Version 14.1.3 (Microsoft® Excel® 2011) erfasst. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Version 20.0 (Statistics Premium GradPack, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Herr Dr. C. Meißner, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, unterstützte die korrekte Arbeit mit diesem Programm. Die Tabellen und Graphiken wurden ebenfalls im Statistikprogramm SPSS® erstellt. Entsprechend der jeweiligen Variablen wurden für die graphische Darstellung Balkendiagramme, Histogramme und Kreisdiagramme verwendet.

Für die Auswertung der perioperativen Komplikationen und weiterer interessanter Zusammenhänge kam beim Vergleich zweier Gruppen für dichotome Merkmalsausprägungen (nur 2 Ausprägungen möglich) der *Chi-Quadrat-Test* zum Einsatz. Bei geringer Anzahl des jeweiligen Merkmals bzw. einer erwarteten Häufigkeit kleiner 5 wurde mit dem *Fisher Exakt-Test* nachgetestet.

2.3.2 Statistische Berechnung und Analysen

Den erhobenen Variablen wurde zunächst ein entsprechendes Skalenniveau zugeteilt. Es existieren drei verschiedene Stufen der Skalierbarkeit. Qualitative Merkmalsausprägungen gehören der Nominalskala an. Diese Variablen weisen keine zahlenmäßige Ordnung auf (z.B. Geschlecht) und können nur zwischen Gleichheit und Ungleichheit unterschieden werden. Die Ordinalskala beinhaltet Variablen, die einer Rangordnung unterliegen (z.B. Stadieneinteilung). Zur metrischen Skala zählen quantitative Merkmale (z.B. Alter), welche eine Differenzbildung zwischen zwei Ausprägungen möglich macht. Sie untergliedert sich in eine Intervall- und Verhältnisskala. Die Verhältnisskala besitzt im Vergleich zur Intervallskala einen natürlichen Nullpunkt und erlaubt somit die Grundrechenarten Multiplikation und Division [46].

Das Signifikanzniveau (die Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde zu Beginn der Arbeit auf fünf Prozent festgelegt. Somit gilt ein p-Wert $\leq 0,05$ (Signifikanzwert) als signifikant. Alle angegebenen Signifikanzwerte wurden auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangsbefunde

3.1.1 Betroffene Seite und Grad der Stenose

In 50,4 Prozent bestand eine Stenose in der rechten Arteria carotis, in 49,6 Prozent in der linken. Darunter befanden sich 31 Patienten (4,4 %), welche beidseits eine operationspflichtige Stenose besaßen und 2 Patienten (0,3 %) die jeweils bei Rezidiv an der identischen Seite therapiert wurden.

Der durchschnittliche Grad der Stenose lag präoperativ bei 83,8 Prozent ($\pm 7,90$ %). Der Median lag bei 85 Prozent. Die Verteilung des Stenosegrades zeigt eine Normalverteilung mit positivem Exzess (das Maximum liegt über der Normalverteilung). Der geringste Grad der Stenose lag bei 30 Prozent, der höchste bei 100 Prozent. Mehr als $\frac{4}{5}$ der Patienten besaßen eine Stenose größer gleich 80 Prozent.

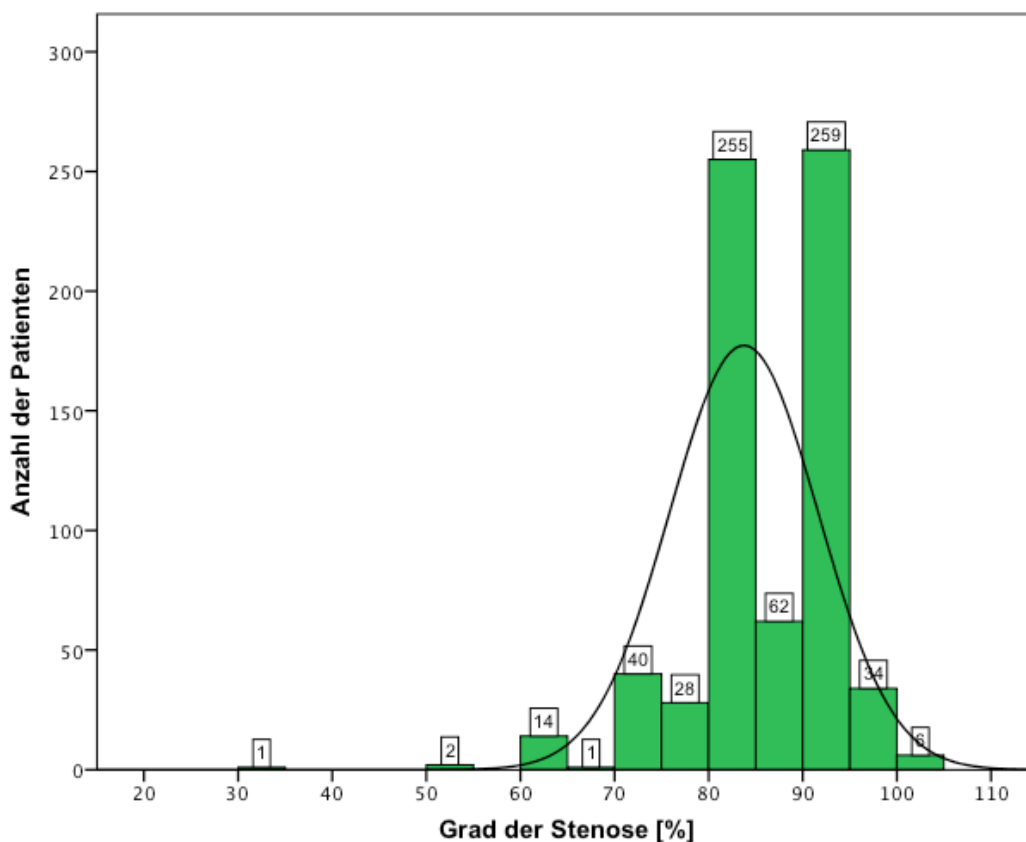


Abb. 3.1: Verteilung des Stenosegrades der Patienten

3.1.1.1 Plaquemorphologie

Die Plaquemorphologie erwies sich bei 506 Patienten (72,1 %) als typisch arteriosklerotisch echoreich und somit stabil. Bei 196 Patienten (27,9 %) lag ein echoarmer, instabiler Plaque vor. Im Patientenkollektiv mit instabilen Plaques traten bei 81 Patienten (41,3 %) ulceröse Softplaques auf. Bei 63 Patienten (32,1%) wurden instabile Plaques nur mit ulceröser Oberfläche, bei 52 Patienten (26,6%) Softplaques ohne ulceröse Beschaffenheit entfernt.

3.1.2 Präoperative Stadieneinteilung

Bei 505 Patienten (71,9 %) lag eine asymptomatische Carotisstenose vor. Darunter befanden sich 347 Patienten (53,4 %) ohne (Stadium Ia) und 131 Patienten (18,7%) mit einer Stenose oder einem kompletten Verschluss der kontralateralen A. carotis (Stadium Ib). Symptomatische Stenosen in Form einer Amaurosis fugax (Stadium IIa) traten bei 86 Patienten (12,3 %) auf. Das Stadium IIb, welches die transitorisch ischämischen Attacke beinhaltet, wurde bei 35 Patienten (5 %) registriert. Neben 4 Patienten (0,6 %), die aufgrund einer Crescendo-TIA (Stadium IIIa) im Katharinenhospital vorstellig waren, wurden 41 Patienten (5,9 %) wegen eines akuten Schlaganfalls in die gefäßchirurgischen Abteilung überwiesen. Einen Schlaganfall in den letzten 6 Monaten vor der Carotis-Operation erlitten 29 Patienten (4,1%). 2 Patienten wurde in den Aufzeichnungen kein aktuelles Stadium zugeteilt [16].

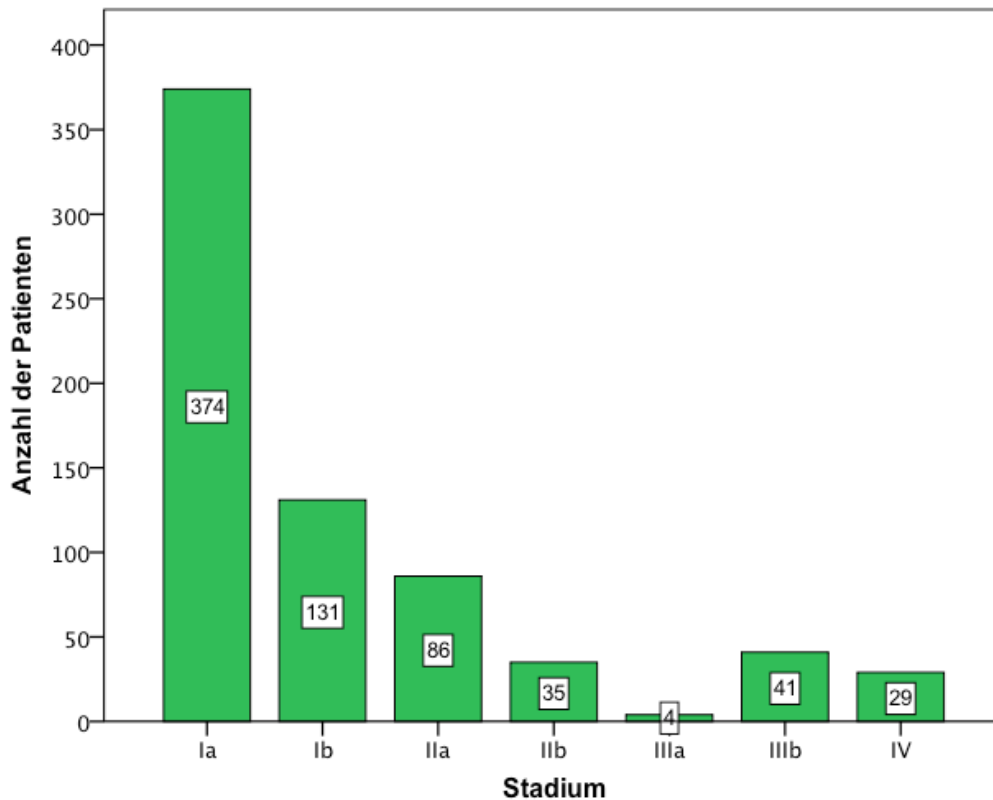


Abb. 3.2: Verteilung des klinischen Stenosegrades

3.1.2.1 Einteilung des Stadium IV nach Rankin

In der Rankin-Skala werden Patienten mit Stadium IV anhand des durch den Schlaganfall verursachten neurologischen Defizits klassifiziert [16]. Von 29 Patienten, die dem Stadium IV zugeordnet wurden, trugen 5 Patienten (17,2 %) kein neurologisches Defizit davon (Rankin 0). 12 Patienten (41,4 %) erlitten einen Apoplex mit funktionell irrelevanten neurologischen Defiziten (Rankin I), 6 Patienten (20,7 %) einen leichten Apoplex mit funktionell geringgradigem neurologischen Defizit (Rankin II). Ebenfalls 6 Patienten (20,7 %) waren von einem mittelschweren Schlaganfall mit deutlichem neurologischen Defizit betroffen (Rankin III). Kein Patient des untersuchten Kollektivs konnte dem Rankin IV oder Rankin V zugeordnet werden.

3.1.3 Status des körperlichen Zustandes

Mit Hilfe der von der American Society of Anesthesiology (ASA) ermittelten Stadien, lässt sich der körperliche Zustand jedes Patienten anhand vorhandener systemischer Erkrankungen erfassen [47]. Diese Einteilung wird häufig von Anästhesisten zur Risikoquantifizierung vor der Narkose verwendet. Im untersuchten Patientenkollektiv befanden sich 14 gesunde Personen (2,0 %), die somit dem ASA-Stadium I zugeteilt wurden. 229 Patienten (32,6 %) zählten zum ASA-Stadium II, da sie an leichten Allgemeinerkrankungen ohne Leistungseinschränkung litten. Der größte Teil des Kollektivs (446 Patienten = 63,5 %) wies am OP-Zeitpunkt schon schwere Allgemeinerkrankungen mit Leistungseinschränkung auf (ASA-Stadium III). 8 Patienten (1,1 %) wurden aufgrund einer schweren Allgemeinerkrankung, welche durch die anstehende Operation (EEA oder TEA) nicht therapiert werden kann, dem ASA-Stadium IV zugeteilt.

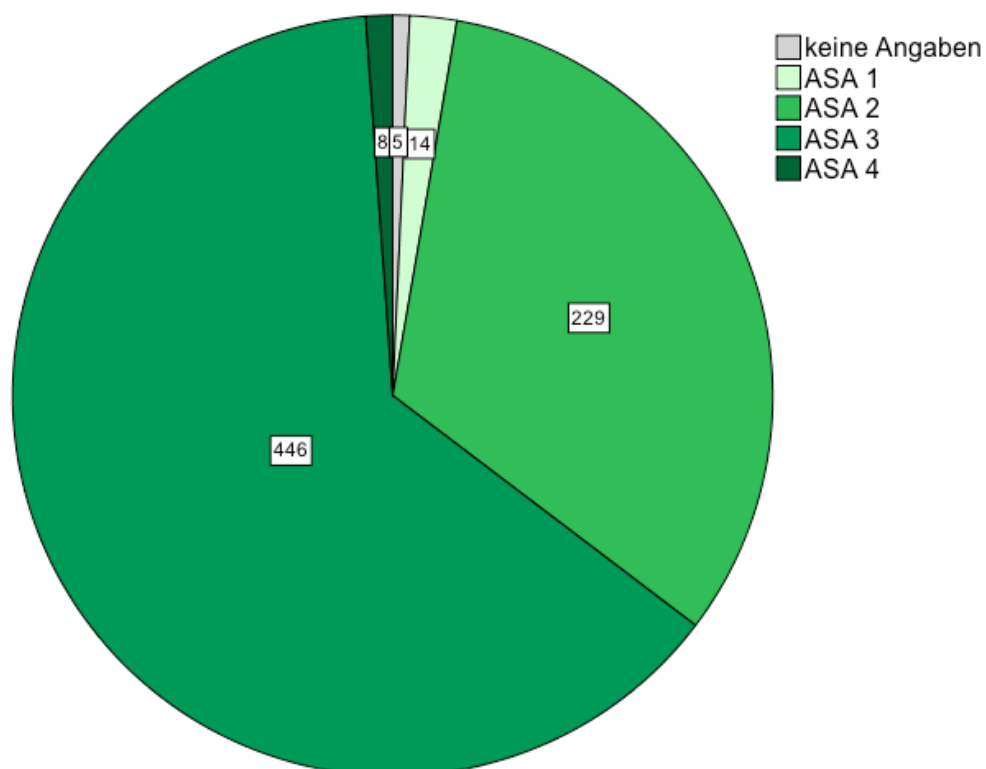


Abb. 3.3: Verteilung der ASA-Stadien im Patientenkollektiv

3.1.4 Risikoprofil der Studienteilnehmer

Bezüglich der Atherosklerose begünstigenden Risikofaktoren besteht für die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Nikotinabusus eine hohe Evidenz. Folglich wurden im beobachteten Kollektiv diese Faktoren entsprechend des Geschlechtes gegeneinander aufgetragen. Die arterielle Hypertonie betrifft sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen über 90 Prozent (Männer 90,2 %, Frauen 91 %) der untersuchten Patienten. Das Auftreten von Hyperlipidämie und Diabetes mellitus ist bei beiden Geschlechtern prozentual ebenfalls nahezu identisch. 70,6 Prozent der Männer und 73,3 Prozent der Frauen wies erhöhte Cholesterine, Triglyceride und Lipoproteine im Blut auf. Ein diagnostizierter Diabetes mellitus wurde bei 30,1 Prozent der Männer und 31,9 Prozent der Frauen dokumentiert. Diverse Unterschiede im Vergleich der Geschlechter zeigten sich bei den Risikofaktoren koronare Herzkrankheit und Nikotinabusus. Im Vergleich zum weiblichen Geschlecht, litten fast 12 Prozent mehr Männer an koronarer Herzkrankheit (KHK) (Männer 37,0 %, Frauen 25,4 %). Unter den Frauen befanden sich 10 Prozent weniger Raucher als bei den Männern (40,9 %).

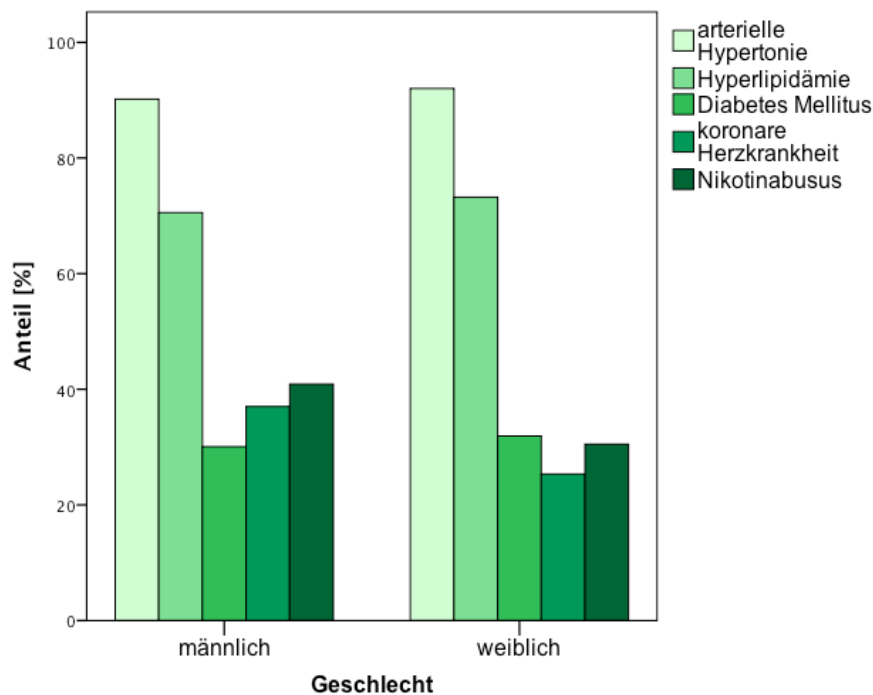


Abb. 3.4: Nebendiagnosen des Studienkollektivs

3.2 OP-Verlauf

3.2.1 Anästhesieform

Im Allgemeinen wird bei einer TEA oder EEA eine Lokalanästhesie angestrebt. Beim vorliegenden Kollektiv war dies bei 96,6 Prozent (675 Patienten) der Fall. Nur bei 24 Patienten (3,4 %) kam die Intubationsnarkose zum Einsatz. Der Vorteil der Lokalanästhesie im Gegensatz zur Intubationsnarkose ist die bessere Kontrolle neurologischer Komplikationen, da der Patient während der Intervention bei Bewusstsein ist (sogenanntes Wachmonitoring). Kriterien für eine Vollnarkose sind vorhersehbarer Compliance-Mangel und natürlich der ausdrückliche Wunsch des Patienten. Eine Vollnarkose belastet den Kreislauf stärker als die lokale Anästhesie, deshalb ist diese nur empfohlen, wenn die existierenden Begleiterkrankungen keine zusätzliche Risikoerhöhung verursachen.

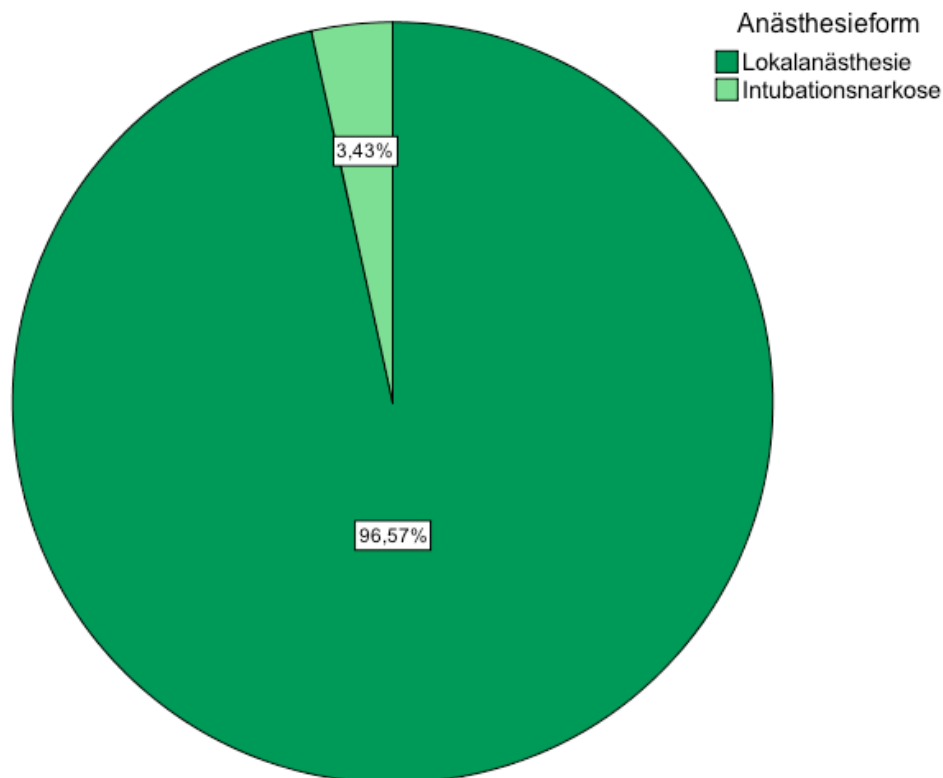


Abb. 3.5: Verteilung der Anästhesieformen

3.2.2 OP-Dauer

Im Durchschnitt dauerte die operative Beseitigung der Stenose 88 Minuten ($\pm 25,4$ Min.). Innerhalb der sieben Gruppen existieren keine eindeutigen Zeitunterschiede. Im Schnitt wurde die OP in der Gruppe „ASS pausiert“ mit dem geringsten Zeitaufwand ($84 \pm 19,5$ Minuten) und in der Kombinationsgruppe „ASS + Clopidogrel“ am zeitaufwendigsten ($92 \pm 26,7$ Minuten) durchgeführt.

Gruppe	Durchschnittliche OP-Dauer [Min.]
ASS kontinuierliche Gabe	$88 \pm 27,2$
ASS pausiert	$84 \pm 19,5$
Clopidogrel kontinuierliche Gabe	$89 \pm 25,7$
Clopidogrel pausiert	$84 \pm 18,1$
ASS + Clopidogrel (Kombinationsgruppe)	$92 \pm 26,7$
Kontrollgruppe	$90 \pm 28,7$
Andere Medikamente	$86 \pm 22,0$
Gesamt	$88 \pm 25,4$

Tab. 3.1: Übersicht über die durchschnittliche OP-Zeit in den Studiengruppen

3.2.3 Klemmzeit

Die Klemmzeit der Carotisgefäße betrug im Mittel 28 Minuten ($\pm 13,0$ Min.). Am längsten wurden die Gefäße durchschnittlich in der „Kontrollgruppe“ ($31 \pm 15,3$ Min.) und der Gruppe „Andere Medikamente“ ($31 \pm 12,4$ Min.) abgeklemmt. Die kürzesten Klemmzeiten wurden im Schnitt in der Kombinationsgruppe „ASS + Clopidogrel“ ($25 \pm 9,1$ Min.) erzielt.

Die Schwankungen hinsichtlich der Klemmzeit und der Gesamtoperationszeit sind auf die sehr unterschiedlichen operativen und technischen Anforderungen zurückzuführen, die sich aus dem meist multimorbidem Patientenkollektiv ergeben.

Gruppe	Durchschnittliche Klemmzeit [Min.]
ASS kontinuierliche Gabe	$27 \pm 13,2$
ASS pausiert	$28 \pm 10,5$
Clopidogrel kontinuierliche Gabe	$28 \pm 18,1$
Clopidogrel pausiert	$27 \pm 11,4$
ASS + Clopidogrel	$25 \pm 9,1$
Kontrollgruppe	$31 \pm 15,3$
Andere Medikamente	$31 \pm 12,4$
Gesamt	$28 \pm 13,0$

Tab. 3.2: Übersicht über die durchschnittliche Klemmzeit in den Studiengruppen

3.3 Intra- und postoperative Komplikationen

Alle 7 Gruppen wurden hinsichtlich 3 verschiedener Komplikationen auf signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) getestet. Dabei wurde jede Gruppe einzeln gegen jeweils alle anderen Gruppen kontrolliert.

3.3.1 Blutung minor

Die „Blutung minor“ beschreibt in der vorliegenden Studie eine kleine Blutung, dessen Folge ein gering ausgeprägtes Hämatom darstellte und häufige Verbandwechsel, Eisauflagen, Tabotampauflagen oder Nahtnachstiche an der Haut innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ notwendig machte. Insgesamt trat das Merkmal 138 Mal (19,7%) auf. Relativ gesehen waren Patienten in der Gruppe „Clopidogrel pausiert“ am wenigsten (7,1%) und jene in der „Kontrollgruppe“ am häufigsten (22,4%) von dieser Komplikation betroffen. Beim Testen jeglicher Gruppenkombination zeigten sich **keine** signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens der „Blutung minor“.

Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	p-Wert**
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	ASS pausiert n=26 / 21,5%	0,91
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	0,99 / 1,00
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	0,08
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	0,51 / 0,78
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	Andere Medikamente n=7 / 11%	0,06 / 0,06
ASS kontinuierlich n=77 / 21,1%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,81
ASS pausiert n=26 / 21,5%	Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	0,95 / 1,00
ASS pausiert n=26 / 21,5%	Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	0,08
ASS pausiert n=26 / 21,5%	ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	0,50 / 0,77
ASS pausiert n=26 / 21,5%	Andere Medikamente n=7 / 11%	0,07
ASS pausiert n=26 / 21,5%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,91
Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	0,16 / 0,21
Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	0,62 / 0,70
Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	Andere Medikamente n=7 / 11%	0,25 / 0,26
Clopidogrel kontinuierlich n=4 / 21,1%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,90 / 1,00

Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	0,38 / 0,64
Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	Andere Medikamente n=7 / 11%	0,57 / 0,72
Clopidogrel pausiert n=2 / 7,1%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,07
ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	Andere Medikamente n=7 / 11%	0,62 / 0,70
ASS + Clopidogrel n=3 / 15,0%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,47 / 0,56
Andere Medikamente n=7 / 11%	Kontrollgruppe n=19 / 22,4%	0,07

Tab. 3.3: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung minor“

* Absolute Häufigkeit / relative Häufigkeit in Prozent

** Chi-Quadrat / Fisher-Exakt

3.3.2 Blutung major

Trat eine starke Blutung auf, welche postoperativ eine notfallmäßige Re-Operation erforderte, wurde diese retrospektiv als sogenannte „Blutung major“ gewertet. Diese Komplikation ereignete sich in 1,9 Prozent der untersuchten Fälle (13 Mal). Die „Blutung major“ ereignete sich in der Gruppe „ASS pausiert“ am häufigsten (3 Mal) und am seltensten in der Gruppe „ASS + Clopidogrel“ (1 Mal). Beim Testen der möglichen Gruppenkombinationen war **kein** signifikanter Unterschied festzustellen. Der Test mit den Gruppen „Clopidogrel kontinuierlich“ und „Clopidogrel pausiert“ konnte nicht durchgeführt werden, da sich in beiden Gruppen keine „Blutung major“ ereignete.

Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	p-Wert (Fisher-Exakt)
ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	ASS pausiert n=3 / 2,5%	0,42
ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	1,00
ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	1,00
ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	0,28
ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	Andere Medikamente n=2 / 3,2%	0,28

ASS kontinuierlich n=5 / 1,4 %	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	0,62
ASS pausiert n=3 / 2,5%	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	1,00
ASS pausiert n=3 / 2,5%	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	1,00
ASS pausiert n=3 / 2,5%	ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	0,46
ASS pausiert n=3 / 2,5%	Andere Medikamente n=2 / 3,2%	1,00
ASS pausiert n=3 / 2,5%	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	1,00
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	k. A. **
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	1,00
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	Andere Medikamente n=2 / 3,2%	1,00
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0 %	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	1,00
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	0,42
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	Andere Medikamente n=2 / 3,2%	1,00
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0 %	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	1,00
ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	Andere Medikamente n=2 / 3,2%	0,57
ASS + Clopidogrel n=1 / 5,0 %	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	0,48
Andere Medikamente n=2 / 3,2%	Kontrollgruppe n=2 / 2,4 %	1,00

Tab. 3.4: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung major“

* Absolute Häufigkeit / relative Häufigkeit

** Keine Angabe, weil die Variable *Blutung major* in keinem der beiden verglichenen Gruppen aufgetreten ist.

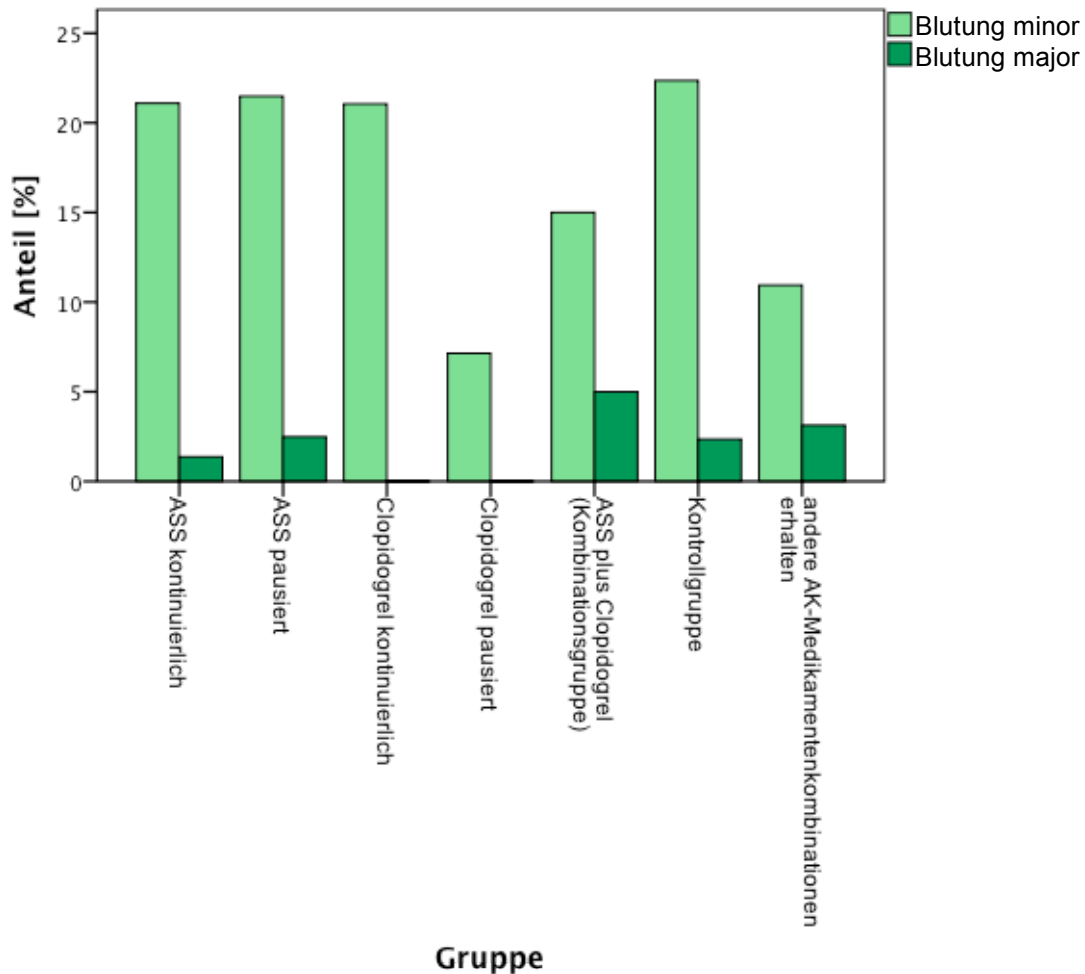


Abb. 3.6: Verteilung des Auftretens der „Blutung minor/ major“ in den Studiengruppen

3.3.3 Auftreten einer „Blutung minor/major“ in Abhängigkeit von einer perioperativen Blutdruckkrise

Unabhängig von der TAH-Gabe ist der Zusammenhang von perioperativer Blutdruckkrise (RR > 200/130 mmHg und dem Auftreten einer „Blutung minor“ oder „Blutung major“ für das perioperative Management von Bedeutung. Im vorliegenden Kollektiv traten bei 70 Patienten (10,0 %) hypertensive Krisen auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen aufgetretener Blutdruckkrise und Blutungskomplikationen konnte **nicht** festgestellt werden. Eine „Blutung

minor/major“ trat bei Patienten mit Blutdruckkrise praktisch genauso häufig wie bei Patienten ohne Blutdruckkrise auf.

	„Blutung minor“ Häufigkeit des Merkmals*	„Blutung major“ Häufigkeit des Merkmals*
Patienten mit Blutdruckkrise (n=70)	n=14 / 20,0 %	n=1 / 1,4 %
Patienten ohne Blutdruckkrise (n=629)	n=123 / 19,6 %	n=12 / 1,9 %
p-Wert (Fischer-Exakt)	0,87	1,0

Tab. 3.5: Auftreten der „Blutung minor/major“ in Abhängigkeit von einer Blutdruckkrise

* Absolute Häufigkeit / relative Häufigkeit in Prozent

3.3.4 Apoplex

Perioperative Schlaganfälle traten in 8 von 702 Fällen (1,1 %) auf. Intra- und postoperativ kam es sowohl zu ischämischen als auch zum hämorrhagischen Insulten. Das Event ereignete sich 4 Mal in der Gruppe „ASS kontinuierlich“, 2 Mal in der „Kontrollgruppe“ und jeweils 1 Mal in den Gruppen „ASS pausiert“ und „andere Medikamente“. Die restlichen Gruppen waren hinsichtlich des Apoplexes eventlos. Es ergibt sich **kein** Zusammenhang zwischen der Einnahme von thrombozyteaggregationshemmend wirkenden Medikamenten und dem Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls.

Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	p-Wert (Fisher- Exakt)
ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	ASS pausiert n=1 / 0,8%	1,00
ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	1,00
ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	1,00

ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	1,00
ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	Andere Medikamente n=1 / 1,6%	0,55
ASS kontinuierlich n=4 / 1,1%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	0,32
ASS pausiert n=1 / 0,8%	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	1,00
ASS pausiert n=1 / 0,8%	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	1,00
ASS pausiert n=1 / 0,8%	ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	1,00
ASS pausiert n=1 / 0,8%	Andere Medikamente n=1 / 1,6%	1,00
ASS pausiert n=1 / 0,8%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	0,57
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	k. A. **
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	k. A. **
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Andere Medikamente n=1 / 1,6%	1,00
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	1,00
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	k. A. **
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	Andere Medikamente n=1 / 1,6%	1,00
Clopidogrel pausiert n=0 / 0,0%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	1,00
ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	Andere Medikamente n=1 / 1,6%	1,00
ASS + Clopidogrel n=0 / 0,0%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	1,00
Andere Medikamente n=1 / 1,6%	Kontrollgruppe n=2 / 2,3%	1,00

Tab. 3.6: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Apoplex

*Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

** Keine Angabe, da die Variable *Apoplex* in keinem der beiden verglichenen Gruppen auftrat

3.3.5 Cardiales Event

In der vorliegenden Studie wurden pectanginöse Beschwerden, die eine klinische Abklärung bedurften (z.B. EKG) und Myokardinfarkte als „cardiales Event“ gewertet. Insgesamt trat das Merkmal 18 Mal auf (2,6 %). 9 Patienten (1,3 %) zeigten perioperativ Symptome einer stabilen Angina pectoris, welche auf eine Durchblutungsstörung der Herzmuskulatur zurückzuführen waren. Nimmt die Schwere, Dauer und Häufigkeit der Schmerzanfälle und der Bedarf antianginöser Medikamente zu, liegt eine instabile Angina pectoris vor. Sie birgt ein großes Infarktisiko und wurde bei 2 Patienten (0,3 %) registriert. 3 Patienten (0,43 %) erlitten einen STEMI-Infarkt (*ST-elevation myocardial infarction*) und 4 Patienten (0,57 %) einen Non-STEMI Infarkt (*Non-ST-elevation myocardial infarction*) [23]. Beim Signifikanztest wurden keine p-Werte $\leq 0,05$ erzielt. Anhand der 702 Studienpatienten konnte somit **kein** statistischer Zusammenhang zwischen perioperativer TAH-Gabe und erhöhter cardialer Eventrate festgestellt werden.

Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	Gruppe Häufigkeit des Merkmals*	p-Wert (Fisher-Exakt)
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	ASS pausiert n=2 / 1,6%	0,73
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	1,00
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	0,56
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	0,12
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	Andere Medikamente n=0 / 0,0%	0,37
ASS kontinuierlich n=10 / 2,7%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	0,72
ASS pausiert n=2 / 1,6%	Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	1,00
ASS pausiert n=2 / 1,6%	Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	0,47
ASS pausiert n=2 / 1,6%	ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	0,10
ASS pausiert n=2 / 1,6%	Andere Medikamente n=0 / 0,0%	0,55
ASS pausiert n=2 / 1,6%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	0,40

Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	1,00
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	0,49
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Andere Medikamente n=0 / 0,0%	k.A. **
Clopidogrel kontinuierlich n=0 / 0,0%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	1,00
Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	0,56
Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	Andere Medikamente n=0 / 0,0%	0,31
Clopidogrel pausiert n=1 / 3,6%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	1,00
ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	Andere Medikamente n=0 / 0,0%	0,06
ASS + Clopidogrel n=2 / 10%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	0,24
Andere Medikamente n=0 / 0,0%	Kontrollgruppe n=3 / 3,5%	0,26

Tab. 3.7: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Cardiale Events

* Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

** Keine Angabe, da die Variable *cardiales Events* in keinem der beiden verglichenen Gruppen auftrat

Gruppe	Cardiales Event			
	Stabile AP	Instabile AP	STEMI	Non-STEMI
ASS kontinuierlich	n=4	n=2	n=1	n=3
ASS pausiert	n=1	-	-	n=1
Clopidogrel kontinuierlich	-	-	-	-
Clopidogrel pausiert	n=1	-	-	-
ASS + Clopidogrel	-	-	n=2	-
Andere Medikamente	-	-	-	-
Kontrollgruppe	n=3	-	-	-

Tab. 3.8: Übersicht Cardiale Events je Studiengruppe

3.3.6 Tod

Das Ereignis Tod trat im gesamten Kollektiv ein Mal in der Gruppe „ASS + Clopidogrel“ auf. Dementsprechend wurde diese „Kombinationsgruppe“ mit den anderen vorhandenen Gruppen auf Signifikanz getestet. Bei **keinem** der folgenden Tests konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Merkmals Tod festgestellt werden.

Gruppe	Gruppe	p-Wert (Fisher-Exakt)
ASS + Clopidogrel	ASS kontinuierlich	0,52
ASS + Clopidogrel	ASS pausiert	0,14
ASS + Clopidogrel	Clopidogrel kontinuierlich	1,00
ASS + Clopidogrel	Clopidogrel pausiert	0,42
ASS + Clopidogrel	Andere Medikamente	0,24
ASS + Clopidogrel	Kontrollgruppe	0,19

Tab. 3.9: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Tod

3.4 Weitere Beobachtungen

3.4.1 Abhängigkeit vom Medikament

Bei der Unterteilung der Gruppen, in kontinuierliche und pausierte Gabe der Medikamente, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich perioperativer Komplikationen festgestellt werden. Um aufzuzeigen, ob Abweichungen existieren, welche unabhängig vom präoperativen Einnahmeschema nur vom verabreichten Medikament abhängen, wurden die Patienten nur nach verabreichtem Präparat in Gruppen unterteilt. In Gruppe eins befinden sich alle Patienten, welche Aspirin substituierten. Gruppe zwei

beinhaltet alle Clopidogrel-Patienten. Die Gruppen drei bis fünf sind analog zu den vorherigen Gruppen fünf bis sieben und unverändert.

Gruppe	Gruppen-Name	Anzahl der Patienten
1	ASS	486
2	Clopidogrel	47
3	ASS + Clopidogrel (Kombinationsgruppe)	20
4	Andere Medikamente	64
5	Kontrollgruppe	85
	Gesamt	702

Tab. 3.10: Einteilung der Studienteilnehmer in Medikamentengruppen unabhängig vom Einnahmeschema

Auch hier wurden die jeweiligen Gruppen gegenseitig auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Merkmale Blutung minor, Blutung major, cardiale Events und Apoplex getestet. Bei nur geringen Merkmalsausprägungen wurde das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests mithilfe des Fischer-Exakt-Tests verifiziert. Bei vier Gruppenkombinationen wurde ein Signifikanzwert $p \leq 0,05$ erzielt, welcher jedoch drei Mal durch den Fischer-Exakt-Test nicht bestätigt werden konnte. Beim Test zwischen den Gruppen „ASS“ und „ASS + Clopidogrel“ wurde ein signifikanter Unterschied beim Merkmal Tod erzielt. Hierbei scheinen Patienten mit ASS-Substitution einen Vorteil gegenüber denen mit der Kombinationstherapie zu besitzen. Somit gibt es bis auf eine Ausnahme keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Thrombozytenaggregationshemmern und den perioperativen Komplikationen, unabhängig vom Zeitpunkt des Absetzens der Medikamente.

Vergleich		p-Wert*				
Gruppe	Gruppe	Blutung minor	Blutung major	Apo-plex	Cardiale Events	Tod
ASS	Clopidogrel	0,17	0,37 / 1,00	0,48 / 1,00	0,88 / 1,0	k.a.
ASS	ASS + Clopidogrel	0,50 / 0,78	0,27 / 0,31	0,65 / 1,00	0,05 / 0,10	0,00 / 0,04
ASS	Kontrollgruppe	0,82	0,65 / 0,65	0,31 / 0,38	0,58 / 0,48	k.a.
ASS	Andere Med.	0,05	0,40 / 0,32	0,69 / 0,52	0,21 / 0,38	k.a.
Clopidogrel	Kontrollgruppe	0,81 / 1,00	0,12 / 0,30	0,29 / 0,54	0,65 / 1,00	k.a.
Clopidogrel	Andere Med.	0,18	0,29 / 0,53	0,39 / 0,10	0,25 / 0,43	k.a.
Clopidogrel	ASS + Clopidogrel	0,77	0,22 / 0,51	k.a.	0,15 / 0,21	0,12 / 0,30
ASS + Clopidogrel	Kontrollgruppe	0,47 / 0,56	0,52 / 0,47	0,49 / 1,00	0,22 / 0,24	0,04 / 0,19
ASS + Clopidogrel	Andere Med.	0,62 / 0,70	0,70 / 0,57	0,57 / 1,00	0,01 / 0,06	0,07 / 0,24
Kontrollgruppe	Andere Med.	0,07	0,76 / 1,00	0,74 / 1,00	0,13 / 0,26	k.a.

Tab. 3.11: Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung major/minor“, Apoplex, Cardiale Events und Tod

*Chi-Quadrat / Fisher-Exakt

3.4.2 Abhängigkeit der Komplikationen von der OP-Technik

Die jeweiligen Vor- und Nachteile der beiden OP-Techniken wurden in der Einleitung beschrieben. Dennoch sollte überprüft werden ob hinsichtlich perioperativer Komplikationen eine Technik der anderen überlegen ist. Der aktuellen Studie zufolge konnte **ein** signifikanter Unterschied hinsichtlich des Apoplexes gezeigt werden. Die Technik der Eversionsendarteriektomie scheint hierbei das bessere Outcome zu besitzen.

Merkmal	EEA (584)	TEA (116)	p-Wert (Fischer-Exakt-Test)
Blutung minor	116	22	1,0
Blutung major	11	2	1,0
Apoplex	3	5	0,04
Cardiales Event	14	4	0,52
Tod	1	0	1,0

Tab. 3.12: Abhängigkeit perioperativer Komplikationen von der OP-Technik

3.4.3 Ergebnisse der Kontrolluntersuchung

290 von 702 Studienteilnehmern (41,3%) stellten sich 3 Monate nach der Operation zur Kontrolluntersuchung in der Ambulanz in der Klinik für Gefäßchirurgie im Katharinenhospital vor. Bei 92% (267 Patienten) wurde in der Dopplersonographie eine plaque- und stenosefreie ACI sichtbar. 12 Patienten (4,1%) wiesen eine gleichzeitige Stenose der ACE vor. Lediglich 4 der nachkontrollierten Patienten (1,4%) litten an einer klinisch irrelevanten Rezidiv-ACE-Stenose unbekannter Ausdehnung. Ebenfalls 4 Patienten (1,4%) besaßen eine Plaque in der ACC. Ein Studienteilnehmer (0,3%) gab anamnestisch einen Apoplex innerhalb der 3 Monate an. Zusätzlich wurde jeweils 1 Patient (0,3%) mit Intimahyperplasie und Reststenose in der ACI registriert. Bei einem anderen Patienten (0,3%) war innerhalb des Kontrollzeitraums eine Stent-PTA notwendig. Ein klinisch relevanter Befund im postoperativen Verlauf, eine Restenose der A. carotis interna, wurde somit bei 3 von 290 Patienten (0,9%) festgestellt. Abschließend lässt sich eine Langezeitkomplikationsrate (alle Ereignisse) von 7,9% (23 von 290 Patienten) bestimmen.

4 Diskussion

Aufgrund der aktuellen Bevölkerungsentwicklung mit steigender Tendenz des zu erwartenden Lebensalters, steigt ebenfalls die Zahl der Patienten mit therapiebedürftigen kardiovaskulären Erkrankungen [48]. Heutzutage werden deshalb und wegen steigender kardiovaskulärer Risikofaktoren wesentlich mehr gerinnungshemmenden Substanzen prophylaktisch verordnet. Zusätzlich gewinnt die Mehrfachtherapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z.B. ASS plus Clopidogrel), die an verschiedenen pharmakologischen Punkten angreifen, immer mehr an Bedeutung. Das damit verbundene perioperative Blutungs- bzw. Thromboserisiko beim Absetzen der TAH's sollte stets kritisch betrachtet werden. Aktuell existieren unterschiedlichste Studienergebnisse hinsichtlich der perioperativen TAH-Gabe bei Eingriffen peripherer Gefäße. Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen nur zum Teil den Resultaten ähnlicher Untersuchungen und geben Anhalt für weitere Analysen.

4.1 Ergebnisse im Vergleich zu bisherigen Veröffentlichungen

4.1.1 Blutung minor / major

Eine „Blutung minor“ trat nach einer TEA bzw. EEA im beobachteten Kollektiv 138 Mal (19,7 %) auf, die „Blutung major“ 19 Mal (1,9 %). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe bzw. dem Absetzen der TAH's unter den verschiedenen Gruppenkombinationen hinsichtlich der Blutungskomplikation bewiesen werden. Dass die „Kontrollgruppe“ bei der Komplikation „Blutung minor“ die höchste relative Häufigkeit erreichte, stellt den vermeintlichen Zusammenhang zwischen TAH-Gabe und erhöhtem Blutungsrisiko in Frage. Ein ähnlich kontroverses Ergebnis zeigte sich bei der Gruppe „ASS + Clopidogrel“, welche die geringste relative Häufigkeit beim Merkmal „Blutung major“ erzielte. Bereits 2011 wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie in New England beschrieben, dass die Substitution von TAH's in den letzten 48 Stunden vor OP eines peripheren Gefäßes das perioperative Blutungsrisiko nicht erhöht. Mithilfe eines Registers wurden im

Zeitraum von 2003 bis 2009 10.406 Patienten aus 15 verschiedenen Krankenhäusern registriert. 5.264 Patienten davon erhielten eine Thrombendarteriektomie (TEA oder EEA). Auch in dieser Studie wurden die Präparate ASS und Clopidogrel genauer betrachtet. Im Vergleich zu Patienten ohne TAH-Einnahme erlitten Patienten statistisch nicht signifikant mehr postoperative Blutungen, wenn sie ASS, Clopidogrel oder die Kombinationstherapie aus beiden Medikamenten substituierten [49]. Da es sich in dieser Publikation um eine multizentrische Studie handelt, bei welcher viele Mitarbeiter involviert waren, sollten die Ergebnisse durch mögliche Unterschiede in der Vorgehensweise der verschiedenen Kliniken kritisch betrachtet werden.

Gegenteilige Ergebnisse wurden 1984 in einer Studie aus Texas publiziert. Die perioperative Thrombozytenaggregationshemmung scheint nach Angaben des Autors J.M. Kunkel ein signifikanter Faktor für das Auftreten von Wundhämatomen nach einer Carotisendarteriektomie zu sein. Von 596 Patienten kam es bei 15 (2,5 %) zu postoperativen Blutungen. Von den besagten 15 Studienteilnehmern substituierten 10 präoperativ TAH's. Um genauere Angaben machen zu können hätten in der Studie sowohl der Medikamententyp, die Dosis und auch die Dauer der Einnahme genauer betrachtet werden müssen [50]. A. Rosenberg publiziert 2011, dass die perioperative Substitution von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei einer Carotisendarteriektomie signifikant das Risiko für ein Halshämatom erhöht. Zusätzlich machte er auf einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der OP-Technik in der Clopidogrelgruppe aufmerksam. Verglichen mit einer TEA mit Patchplastik traten nach einer EEA seltener starke Wundhämatome auf [51]. Im vorliegenden Studienkollektiv konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Im Rahmen einer weiteren prospektiven Studie mit Fall-Kontroll-Basis wurde im Zeitraum 1997 bis 2001 nach einem Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und postoperativen Komplikationen nach einer Carotisendarteriektomie gesucht. Bei 27 von 448 Patienten (5,5 %) musste eine Re-OP aufgrund starker postoperativer Blutungen durchgeführt werden. Für jeden Re-OP-Fall wurden 2 Patienten ohne Komplikationen entsprechend des

Alters und Geschlechts in die Kontrollgruppe einbezogen (54 Patienten). 2010 veröffentlichte D.A. Payne, dass durch die Substitution von neuen TAH's (Aspirin, Clopidogrel, Dipyridamol) kein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko nach einer Carotisendarteriektomie bestehe. Die Studie zeigte allerdings, dass eine perioperative arterielle Hypertonie das Blutungsrisiko statistisch signifikant erhöht [52]. Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls in einer weiteren großen Studie 2011 publiziert [53], sodass der vorliegenden Datensatz gleichermaßen auf den Zusammenhang zwischen perioperativer Blutdruckkrise und Blutungskomplikationen unabhängig von der TAH-Gabe getestet wurde. Im vorliegenden Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang bestätigt werden.

4.1.2 Apoplex und Tod

Perioperative Schlaganfälle ereigneten sich bei 8 von 702 Studienteilnehmern (1,1 %). Relativ gesehen traten die, sowohl ischämischen, als auch hämorrhagischen Insulte am häufigsten in der „Kontrollgruppe“ (2,35 %) auf. Obwohl dieses Event in nur 4 von 8 Gruppen auftrat, konnte bei der Suche nach Unterschieden zwischen den Gruppen, kein signifikantes Ergebnis aufgezeigt werden. Diese Aussage muss jedoch kritisch betrachtet werden, da im untersuchten Kollektiv klinisch unauffällige bzw. mikrohäorrhagische Insulte nicht registriert wurden. Dennoch entspricht das vorliegende Ergebnis denen der aktuellen Publikationen. Die Literaturrecherche lieferte unter anderem eine 2009 veröffentlichte, ebenfalls retrospektive Studie. Dabei wurden 100 Patienten perioperativ genauer betrachtet, welche Clopidogrel substituierten und eine Carotisendarteriektomie erhielten. Studienteilnehmer, die Clopidogrel durchgehen substituierten bildeten eine Gruppe, Patienten, welche die Medikamente mindestens 5 Tage vor der OP absetzten, die Kontrollgruppe. Es konnte kein signifikanter postoperativer Unterschied hinsichtlich eines Apoplexes oder einer TIA gefunden werden. Im Vergleich zur aktuell untersuchten Studiengruppe wurden keine anderen TAH's berücksichtigt. Allerdings wurden neurologisch auffällige Patienten mithilfe

eines bildgebenden Verfahrens des Kopfes (MRT oder CT) genauer untersucht [44].

Das Ereignis Tod trat im gesamten Kollektiv ein Mal in der „Kombinationsgruppe ASS + Clopidogrel“ auf (0,14%). Bei der Signifikanzberechnung wurden keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen aufgezeigt.

Unabhängig von der Thrombozytenaggregationshemmung lag die Inzidenz für Schlaganfälle und Todesfälle im gesamten Kollektiv bei 1,24%. Die *NASCET-Studie* publizierte eine Apoplex- und Todesrate von 2,1%, die *ECST-Studie* eine von 3,7% und die *ACAS-Studie* eine Rate von 1,1% [32] [31] [33]. Weitere Veröffentlichungen gaben 1,8% und 3,24% an [51] [52]. Im Gegensatz zum aktuell untersuchten Patientenkollektiv, beziehen sich diese Prozentangaben auf einen postoperativen Zeitraum von 30 Tagen. Das Ergebnis der vorliegenden Studie mit 1,24% Apoplex- und Todesrate bis zum Entlassdatum sollte somit differenziert betrachtet werden.

4.1.3 Cardiales Event

Im gesamten Kollektiv traten bei 2,6% (18 Patienten) „cardiale Events“ auf. Bei genauerer Betrachtung der relativen Häufigkeiten wird deutlich, dass sich in der „Kombinationsgruppe“ ASS+Clopidogrel mit 2 von 20 Patienten (10%) die meisten „cardialen Events“ ereigneten. In den Gruppen „Clopidogrel pausiert“ und „Kontrollgruppe“ wiesen jeweils 3,6% der Studienteilnehmer (1 Patient / 3 Patienten) perioperativ pectanginöse Beschwerden oder einen Myokardinfarkt auf. Patienten der Gruppe „ASS kontinuierlich“ erlitten in 2,7% (10 Patienten) und die der Gruppe „ASS pausiert“ in 1,6% (2 Patienten) der Fälle ein „cardiales Event“. Einzig die Gruppe „Clopidogrel kontinuierlich“ wies keine „cardialen Events“ auf. Bei den Signifikanztests konnte auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dieses Ergebnis entspricht den aktuellen Veröffentlichungen, wobei in vielen Studien das Merkmal Angina pectoris oder Myokardinfarkt nicht berücksichtigt wurde, da die häufiger auftretenden Komplikationen Blutung, TIA und Schlaganfall im Vordergrund

standen. M.D. Fleming publizierte 2009 eine Studie, in der nur der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel genauer betrachtet wurde. Hier konnte ebenfalls kein perioperativ signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Clopidogreleinnahme hinsichtlich eines Myokardinfarktes aufgezeigt werden. [44] In der vorher genaueren erläuterten Fall-Kontroll-Studie von D.A. Payne wurde ebenso kein p -Wert $\leq 0,05$ hinsichtlich „cardialer Events“ erzielt. [52]

4.1.4 Weitere Beobachtungen

Mithilfe des vorhandenen Datensatzes wurden unabhängig von der ursprünglichen Fragestellung weitere interessante Zusammenhänge auf Signifikanz überprüft.

Zunächst wurde die ursprüngliche Einteilung des Einnahmeschemas in „kontinuierlich“ und „pausiert“ aufgehoben und nur die Einnahme der unterschiedlichen TAH's hinsichtlich der jeweiligen perioperativen Komplikationen genauer betrachtet. Dabei konnte bei drei Gruppenkonstellationen („ASS“ + „Kombinationsgruppe“, „Kombinationsgruppe“ + „Kontrollgruppe“ und „Kombinationsgruppe“ + „andere Medikamente“) ein Signifikanzwert $\leq 0,05$ ermittelt werden. Aufgrund der wenigen Merkmalsausprägungen wurde das Ergebnis mithilfe des Fischer-Exakt-Tests kontrolliert. Nur beim Vergleich der Gruppen „ASS“ + „Kombinationsgruppe ASS / Clopidogrel“ hinsichtlich des Merkmals Tod wurde die Signifikanz bestätigt. Dabei scheint die ASS-Substitution im Vergleich zur Einnahme von ASS + Clopidogrel ein geringeres perioperatives Risiko für das Merkmal Tod zu besitzen. Die Interpretation dieses Ergebnisses ist aufgrund des einmaligen Auftretens des Merkmals Tod im gesamten Studienkollektiv kritisch zu betrachten.

Zusätzlich wurde untersucht, ob eine der beiden Operationstechniken bezüglich der perioperativen Komplikationen überlegen ist. Ein signifikanter Unterschied konnte beim Merkmal Apoplex beobachtet werden. Hierbei ist die Technik der Eversionsendarteriektomie offensichtlich vorteilhaft hinsichtlich der Komplikation

Schlaganfall. Anzumerken ist, dass in der Klinik für Gefäßchirurgie am Klinikum Stuttgart die Eversionsendarterieektomie bei elektiven Eingriffen die Methode der 1. Wahl ist. Somit könnte in der Gruppe „Carotis-TEA“ mit Patchplastik ein selektioniert kränkeres Kollektiv vorliegen, bei welchem primär wegen eines Stadium IV oder eines kontralateralen Verschlusses eine TEA mit primärer Shuntanlage gewählt wurde und somit das perioperative Apoplexrisiko höher ist. Eine große randomisierte Vergleichsstudie zeigte 1998 allerdings ein anderes Bild. Hier war bei jeweils 675 und 678 Patienten (TEA/EEA) die perioperative Schlaganfall- und Letalitätsrate mit 1,3% identisch [54].

4.2 Verwendung des Ergebnisses im Alltag

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich perioperativer Komplikationen wie Blutungen, Schlaganfall, pectanginöse Beschwerden, Myokardinfarkt oder Tod bei einer Carotisstenosen-OP mit 2 verschiedenen Operationstechniken und unterschiedlicher Substitution von Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt werden. Somit gibt die Studie einen Hinweis darauf, dass im Alltag unter differenzierter Betrachtung des einzelnen Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer ASS, Clopidogrel und die Kombination aus beiden Medikamenten in der perioperativen Phase substituiert werden können. Dies setzt selbstverständlich eine korrekte Einnahme des jeweiligen Arzneimittels voraus. Die Umsetzung stellt sich in der Praxis vermutlich schwierig dar. Einige Patienten setzen aus Angst vor Blutungskomplikationen ihre Thrombozytenaggregationshemmer präoperativ selbstständig ab. Nicht zuletzt sind auch viele niedergelassene Allgemeinmediziner heutzutage weiterhin davon überzeugt, TAH's großzügig vor geplanten Operationen zu pausieren. Eine ausführliche Beratung und Aufklärung der Patienten sowie der niedergelassenen Ärzte mit der jeweiligen Risikoabschätzung für Blutungen und thrombotische Ereignisse ist vor einer Operation, insbesondere vor einer Gefäßoperation, nach wie vor erforderlich.

4.3 Einschränkungen und mögliche Fehlerquellen dieser Studie

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurden alle Daten aus schon bestehenden, aber primär prospektiv erfassten, archivierten Akten erhoben. Zum Teil waren in den untersuchten Protokollen nicht alle für die Studie interessanten Variablen vorhanden, was zum jeweiligen Ausschluss der Patienten bei den statistischen Tests führte. Zusätzlich wurden die Merkmale von verschiedenen Ärzten und Personen des Pflegepersonals protokolliert. Im Rahmen der Routedokumentationen sind Abweichungen durch subjektive Merkmalseinschätzungen möglich. Eine absolut fehlerfreie Datenqualität kann somit nicht garantiert werden. Deshalb erbringen retrospektive Studien niemals einen Beweis, sondern geben einen Hinweis auf einen eventuellen Zusammenhang und ermöglichen das Aufstellen von Hypothesen. Einige zitierte Vergleichsstudien wurden ebenfalls retrospektiv durchgeführt. Im Gegensatz zur eigenen Studie wurden Komplikationen, welche innerhalb von 30 postoperativen Tagen auftraten, oft zusätzlich registriert. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. Die anschließende Wundbehandlung wird im Normalfall, bei regelrechtem postoperativen Verlauf, von den Hausärzten und niedergelassenen Internisten und Neurologen übernommen. Eine Kontrolluntersuchung erfolgte erst nach 3 Monaten, die jedoch nur 41,3% der Patienten wahrnahmen. Der Grund für die geringe Teilnahme an der Kontrolluntersuchung liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in unserem KV-System, mit den bekannten Schwierigkeiten der Überweisung von ambulanten Patienten in eine Krankenhaus-Ambulanz.

Die unterschiedlichen Gruppengrößen müssen ebenfalls kritisch betrachtet werden. Dieses Missverhältnis wird von der aktuellen Häufigkeit der jeweiligen Medikation verursacht. Hausärzte, Internisten und Neurologen verschreiben gegenwärtig sehr häufig ASS. Aufgrund seines hohen Bekanntheitsgrades und der entsprechenden Akzeptanz seiner Langzeitwirkung, stellt es ein anerkanntes Medikament in der Behandlung Arteriosklerose-assoziiierter Erkrankungen dar. Dies spiegelt sich in den zwei teilnehmerstärksten Gruppen wieder. Im Gegensatz zu ASS zählt Clopidogrel zu den Thrombozytenaggregationshemmern mit geringerer Verordnungshäufigkeit.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt wird Clopidogrel, zum Teil in Kombination mit ASS, nur bei spezifischen Erkrankungskonstellationen verabreicht. Identische Gruppengrößen waren durch die extrem unterschiedliche Verschreibungshäufigkeit der jeweiligen TAH's nicht realisierbar. Das Nichtauftreten einzelner Merkmalsausprägungen, vor allem in kleinen Gruppen, machte einen Signifikanztest mit anderen Gruppierungen teilweise nicht möglich.

Kritisch zu betrachten ist das Merkmal „Blutung minor“. Diese wurde gewertet, wenn ein gering ausgeprägtes Hämatom häufige Verbandwechsel, Eisauflagen, Tabotampauflagen oder Nahtnachstiche an der Haut innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden notwendig machte. Normalerweise sind zusätzliche Verbandwechsel und Eisauflagen durch das Pflegepersonal im Pflegeprotokoll vermerkt. Bei einem retrospektiven Studiendesign ist hier besonders auf eine eventuell lückenhafte Pflege- und Wunddokumentation hinzuweisen.

Eine weitere mögliche, nicht kontrollierbare Fehlerquelle stellten Patienten mit geringer oder ohne Compliance dar. Damit sind jene Patienten gemeint, welche trotz vorheriger Aufklärung und gemeinsamer Abwägung die geplante Fortsetzung der Einnahme von TAH's, vermutlich aus Angst vor starken Blutungen, selbstständig absetzten. Auf der anderen Seite ist nicht sicher gestellt, ob die Patienten, bei denen die Einnahme der TAH's vor der geplanten OP gezielt unterbrochen wurde, diese entsprechend der Verordnung auch planmäßig und ordnungsgemäß absetzen.

4.4 Schlussfolgerung

Die retrospektive Betrachtung von 702 Patienten, bei welchen im Zeitraum von 2007 bis 2009 eine Carotisstenosen-Operation durchgeführt wurde, zeigte hinsichtlich der Einnahme verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer keinerlei signifikante Komplikationsunterschiede. Sowohl die präoperativen Einnahmeschemata, als auch die einzelnen Medikamente wurden bezüglich der perioperativen Komplikationen wie „Blutung minor“, „Blutung major“, Apoplex, „Cardiale Events“ und Tod genauer betrachtet. Die vorliegenden Resultate entsprechen zum größten Teil denen der aktuell publizierten Ergebnisse. Diese

geben einen Hinweis darauf, dass Patienten mit erhöhtem Risiko für thrombotische Ereignisse unter Abwägung der Risiken und Umstände die jeweiligen Thrombozytenaggregationshemmer bis zum Tag der geplanten Operation an der A. carotis substituieren könnten. Dabei haben sie nach Angaben der vorliegenden Studie im Vergleich zu Patienten, welche die Thrombozytenaggregationshemmer 2 bis 4 Tage (oder länger) vor der Operation absetzten, kein statistisch signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko. Diese Hypothese kann nur durch eine teilnehmerstarke, prospektiv, randomisiert durchgeführte Studie definitiv belegt werden. Hingegen liegen durch Studien mit kontinuierlicher perioperativer Gabe von TAH's Daten von signifikant geringeren perioperativen neurologischen und cardialen „Event-Raten“ vor, sodass eine oben genannte randomisierte Studie „perioperative TAH-Gabe versus keine TAH-Gabe bei Carotis-Operation“ ethische Probleme aufwirft. Dies betont die Bedeutung dieser vorliegenden retrospektiven Analyse über die Risiken bei perioperativer Gabe von TAH's im Rahmen einer Carotis-Revaskularisation.

5 Zusammenfassung

In Deutschland ereignen sich ca. 200.000 Schlaganfälle pro Jahr. Hochgradige und klinisch auffällige Carotisstenosen sind ein wesentlicher Risikofaktor für thrombembolische Hirninfarkte. Verschiedene randomisierte Studien zeigten, dass die operative Behandlung der Stenose der A. carotis eine effektive Therapie zur Schlaganfallprophylaxe darstellt. Meist handelt es sich um einen präventiven Eingriff, welcher prinzipiell einen hohen Qualitätsanspruch aufweist. Im Rahmen des epidemiologischen Wandels mit zunehmend älter werdenden Patienten in Deutschland und entsprechend steigender Häufigkeit von cardio-vaskulären Erkrankungen steigt die Tendenz der täglichen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH's). Dies macht bei geplanten Operationen eine individuelle präoperative Risikoabschätzung hinsichtlich der Vermeidung zerebrovaskulärer Komplikationen versus perioperativem Blutungsrisiko unumgänglich.

Durch die vorliegende Studie wurde geprüft, ob bezüglich perioperativer Komplikationen ein signifikanter Nachteil für Patienten besteht, wenn unter Berücksichtigung des Thromboserisikos die TAH's nicht bzw. nur kurzfristig abgesetzt werden.

Hierzu wurde eine retrospektive Studie in der Klinik für Gefäßchirurgie im Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, durchgeführt. 702 Patienten konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie einbezogen werden. Alle Studienteilnehmer wurden zwischen 2007 und 2009 aufgrund einer Carotisstenose auf mindestens einer Seite operativ behandelt. Die digital archivierten Akten wurden hinsichtlich der präoperativen Substitution von TAH's und den möglich perioperativ auftretenden Komplikationen analysiert. Zusätzliche Patienteninformationen, wie beispielsweise vorhandene Risikofaktoren, sowie Art der Anästhesie und OP-Technik etc. wurden ebenfalls in Bezug auf perioperative Komplikationen erfasst.

Je nach Einnahmeschema und Art des Thrombozytenaggregationshemmers bzw. der Kombination aus 2 TAH's wurde jeder Studienteilnehmer einer der 7 Studiengruppen zugeteilt. Anschließend wurden die Gruppen jeweils untereinander hinsichtlich der Komplikationen „Blutung minor/major“, Apoplex, „cardiale Events“ wie TIA oder Myokardinfarkt und Tod auf signifikante Unterschiede geprüft. Dies geschah mithilfe des Chi-Quadrat- oder Fisher-Exakt-Testes.

Bei keinem Test konnte ein Signifikanzwert $\leq 0,05$ erzielt werden. Somit lag beim Vergleich der Studiengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der aktuellen Publikationen.

Die Resultate der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten ohne erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko die Thrombozytenaggregationshemmer ASS, Clopidogrel oder die Kombination aus beiden, bis zum Tag der geplanten Operation an der A. carotis substituieren können. Wie in der Literatur und durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie beschrieben, haben die Patienten kein statistisch signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko im Vergleich zu Patienten, welche die Thrombozytenaggregationshemmer 2 bis 4 Tage vor der Operation oder länger absetzen.

Die Interpretation des Ergebnisses ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der abweichenden Gruppengrößen eingeschränkt zu betrachten. Dennoch stellt die Analyse der Ergebnisse der vorliegenden großen „Single Center“- Studie eine wichtige Aussage zur Einschätzung des perioperativen Risikos bei Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bezüglich diverser Komplikationen während einer operativen Therapie der Carotis-Stenose dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Eckstein H-H, Heider P, Wolf O: Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen: Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau. *Deutsches Ärzteblatt* 2004, [Heft 41](101):2753-2762.
2. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt 2010, Fachserie 12, Reihe 4.
3. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: **Funktionelle Histologie**, 2000, Hrsg. Stuttgart: Schattauer Verlag. S. 148-157.
4. Huck K: **Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie** 2001, Hrsg. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S.
5. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB: **Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study.** *Neurology* 1994, **44**(6):1046-1050.
6. Hillen T, Nieczaj R, Munzberg H, Schaub R, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E: **Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study.** *J Intern Med* 2000, **247**(6):679-688.
7. WHO: CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group. 1958, Tech Rep Ser, 57(143):1-20.
8. Wahlgren CM, Zheng W, Shaalan W, Tang J, Bassiouny HS: **Human carotid plaque calcification and vulnerability. Relationship between degree of plaque calcification, fibrous cap inflammatory gene expression and symptomatology.** *Cerebrovasc Dis* 2009, **27**(2):193-200.
9. Inzitari D, Bianchi F, Pracucci G, Albanese V, Argentino C, Bono G, Brambilla GL, Candelise L, De Zanche L, Mariani F *et al*: **The Italian Multicenter Study of reversible cerebral ischemic attacks: IV--Blood pressure components and atherosclerotic lesions.** *Stroke* 1986, **17**(2):185-192.
10. Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG: **Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults.** *Atherosclerosis* 1996, **122**(1):11-19.
11. Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, de Neeling JN, Bouter LM, Heine RJ: **Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study.** *Diabetologia* 1997, **40**(3):290-298.
12. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J: **Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group.** *Circulation* 1994, **90**(6):2905-2908.
13. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA: **Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis.** *N Engl J Med* 1997, **337**(8):516-522.

14. Peters SA, Lind L, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR, 3rd, O'Leary DH, Evans GW, Raichlen J, Bots ML, den Ruijter HM: **Increased age, high body mass index and low HDL-C levels are related to an echolucent carotid intima-media: the METEOR study.** *J Intern Med* 2011.
15. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B: **Duale Reihe Chirurgie**, 2007, Hrsg. Bob A, Bob K. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 1132-1133.
16. Eckstein H, Allenberg J: **Einfluss evidenzbasierter Indikationen zur Carotis-TEA auf die Stadieneinteilung extracranieller Carotisstenosen – Notwendigkeit einer aktualisierten Klassifikation.** *Gefäßchirurgie* 2001(6):91–97.
17. Zeitler E: **Arterien und Venen. Diagnostik mit bildgebenden Verfahren**, 1997, Hrsg. Berlin: Springer Verlag. S.
18. Erdoes LS, Marek JM, Mills JL, Berman SS, Whitehill T, Hunter GC, Feinberg W, Krupski W: **The relative contributions of carotid duplex scanning, magnetic resonance angiography, and cerebral arteriography to clinical decisionmaking: a prospective study in patients with carotid occlusive disease.** *J Vasc Surg* 1996, **23**(5):950-956.
19. **Aktuelle Karotischirurgie**, 1999, Hrsg. Sulkowski U, Dinse P. München: Hans Marseille Verlag. S. 13-27.
20. Krukemeyer MG: **Strahlenmedizin, Ein Leitfaden für den Praktiker**, 2004, Hrsg. Wagner W. Berlin, New York : de Gruyter. S. 97.
21. **Vaskuläre Neurologie**, 2010, Hrsg. Hermann D, Steiner T, Diener H-C. Stuttgart, New York: George Thieme Verlag. S.
22. Mattle H: Der akute Hirnschlag. *Schweizerische Ärztezeitung* 2000, [Heft 81]:680-687.
23. Herold G, Mitarbeiter: **Innere Medizin**, 2010, Hrsg. Herold G. Köln: by Gerd Herold. S. 770-775.
24. Patrono C: **Aspirin as an antiplatelet drug.** *N Engl J Med* 1994, **330**(18):1287-1294.
25. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T *et al*: **Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials.** *Lancet* 2009, **373**(9678):1849-1860.
26. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: **Pharmakologie und Toxikologie**, 2006, Hrsg. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S. 189-190.
27. Kuse M, Sander F: **Basics Allgemeine Pharmakologie**, 2009, Hrsg. München: Urban & Fischer Elsevier GmbH. S. 48-63.
28. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E *et al*: **A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.** *N Engl J Med* 1996, **334**(17):1084-1089.
29. D'Sa S, Machin SJ: **Clopidogrel: a novel antiplatelet agent.** *Hosp Med* 1999, **60**(5):362-363.
30. Libby P, Aikawa M: **Evolution and stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques.** *Jpn Circ J* 2001, **65**(6):473-479.

31. **MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991, 337(8752):1235-1243.**
32. **Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991, 325(7):445-453.**
33. **Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Jama* 1995, 273(18):1421-1428.**
34. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: **Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 363(9420):1491-1502.**
35. Ringleb R, Berkenfeld J, Eckstein H-H: **S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose, Kapitel 8.2.2.2 Operative Therapie der asymptomatischen Stenose. *Gefäßchirurgie* 2012(6):526-527.**
36. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF *et al*: **Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998, 97(5):501-509.**
37. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V: **Gefäßmedizin in Klinik und Praxis, 2010, Hrsg. New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 39-56.**
38. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S *et al*: **Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 375(9719):985-997.**
39. Ringleb P, Berkenfeld J, Eckstein H-H: **S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose, Kapitel 8.2.2.3 Endovaskuläre Therapie der asymptomatischen Stenose. *Gefäßchirurgie* 2012(6):527-529.**
40. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B: **Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(3):456-459.**
41. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, Caplan LR, Day A, Goldstone J, Hobson RW, 2nd *et al*: **Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995, 91(2):566-579.**
42. Khattab AA, Saguner AM, Windecker S: **Thrombozytenaggregationshemmung während der perioperativen Periode. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;13 (12): 363-369.**
43. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YL: **Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood**

- transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **134**(1):59-64.**
44. Fleming MD, Stone WM, Scott P, Chapital AB, Fowl RJ, Money SR: **Safety of carotid endarterectomy in patients concurrently on clopidogrel.** *Ann Vasc Surg* 2009, **23**(5):612-615.
45. Hupp T. Befundarchivierung der Klinik für Gefäßchirurgie Katharinenhospital Stuttgart.
46. Trampisch HJ: **Medizinische Statistik**, 1997, Hrsg. Windeler J. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer Verlag. S. 51-57.
47. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr.: **ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings.** *Anesthesiology* 1978, **49**(4):239-243.
48. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt 2009.
49. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, Walsh DB, Cronenwett JL: **Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery.** *J Vasc Surg* 2011, **54**(3):779-784.
50. Kunkel JM, Gomez ER, Spebar MJ, Delgado RJ, Jarstfer BS, Collins GJ: **Wound hematomas after carotid endarterectomy.** *Am J Surg* 1984, **148**(6):844-847.
51. Rosenbaum A, Rizvi AZ, Alden PB, Tretinyak AS, Graber JN, Goldman JA, Sullivan TM: **Outcomes related to antiplatelet or anticoagulation use in patients undergoing carotid endarterectomy.** *Ann Vasc Surg* 2011, **25**(1):25-31.
52. Payne DA, Twigg MW, Hayes PD, Naylor AR: **Antiplatelet agents and risk factors for bleeding postcarotid endarterectomy.** *Ann Vasc Surg* 2010, **24**(7):900-907.
53. Baracchini C, Gruppo M, Mazzalai F, Lorenzetti R, Meneghetti G, Ballotta E: **Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy.** *J Vasc Surg* 2011, **54**(3):699-705.
54. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E: **A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial.** *J Vasc Surg* 1998, **27**(4):595-605.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	Schematische Darstellung der Gefäßwand	S. 2
Abb. 1.2.	Schematische Darstellung der pharmakologischen Angriffspunkte von ASS und Clopidogrel (eigene Grafik)...	S. 9
Abb. 2.1	Technik der Thromendarierektomie	S. 19
Abb. 2.1.1	Freipräpariertes OP-Gebiet nach Längsarrietomie der A. carotis interna (grün angeschlungen). Sichtbarer Plaque-Zylinder.	S. 19
Abb. 2.1.2	Bereits ausgeschälte A.carotis interna mit einliegendem Shunt	S. 19
Abb. 2.1.3	Verschlossenes Gefäß durch Naht mit Patch-Plastik	S. 19
Abb. 2.2	Technik der Eversionsendarierektomie	S. 21
Abb. 2.2.1	Präpariertes OP-Gebiet mit angeschlungener (rot) und abgeklemmter ACE sowie Längsarrietomie der ACI	S. 21
Abb. 2.2.2	Direkte Abtrennung der ACI unmittelbar am Abgang der ACC. Durch die Eversion des Gefäßes wird die Plaque entfernt	S. 21
Abb.2.2.3	Die ACI wird schließlich durch eine fortlaufende Naht an die Bifurkation der ACC reinseriert. Die Schlingen und Klemmen der ACE werden anschließend entfernt	S. 21
Abb. 3.1	Verteilung des Stenosegrades der Patienten	S. 25
Abb. 3.2	Verteilung des klinischen Stenosegrades	S. 27
Abb. 3.3	Verteilung der ASA-Stadien im Patientenkollektiv	S. 28
Abb. 3.4	Nebendiagnosen des Studienkollektivs	S. 29
Abb. 3.5	Verteilung der Anästhesieformen	S. 30
Abb. 3.6	Verteilung des Auftretens der „Blutung minor/ major“	S. 36

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1	Gefäßchirurgische Stadien der Carotisstenose (nach Eckstein)	S. 5-6
Tab. 1.2	Einteilung und Definition der Studiengruppen	S. 16
Tab. 2.1	Definition der postoperativen Komplikationen	S. 22
Tab. 3.1	Übersicht über die durchschnittliche OP-Zeit in den Studiengruppen.....	S. 31
Tab. 3.2	Übersicht über die durchschnittliche Klemmzeit in den Studiengruppen	S. 32
Tab. 3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung minor“	S. 33-34
Tab. 3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung major“	S. 34-35
Tab. 3.5	Auftreten der „Blutung minor/major“ in Abhängigkeit von einer Blutdruckkrise	S. 37
Tab. 3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Apoplex	S. 37-38
Tab. 3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Cardiale Events	S. 39-40
Tab. 3.8	Übersicht Cardiale Events je Studiengruppe	S. 40
Tab. 3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals Tod ..	S. 41
Tab. 3.10	Einteilung der Studienteilnehmer in Medikamentengruppen unabhängig vom Einnahmeschema	S. 42
Tab. 3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse des Merkmals „Blutung major/minor“, Apoplex, Cardiale Events und Tod	S. 43
Tab. 3.12	Abhängigkeit perioperativer Komplikationen von der OP- Technik	S. 44

7.3 Erfassungsbogen – Grundlage der Datenanalyse

Patientennummer:	_____			
Name, Vorname:	_____			
Geburtsdatum:	_____			
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich			<input type="checkbox"/> weiblich
OP Jahr:	<input type="checkbox"/> 2007			<input type="checkbox"/> 2008
	<input type="checkbox"/> 2009			
Stenosegrad:	_____			
Operierte Seite:	<input type="checkbox"/> rechts			<input type="checkbox"/> links
Stadium der Carotisstenose:	<input type="checkbox"/> Ia	<input type="checkbox"/> Ib	<input type="checkbox"/> IIa	<input type="checkbox"/> IIb
	<input type="checkbox"/> IIIa	<input type="checkbox"/> IIIb	<input type="checkbox"/> IV	
Einteilung nach Rankin bei Stadium IV:	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III
	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> V		
ASA Stadium:	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	<input type="checkbox"/> k.A.			
Plaque - Art:	<input type="checkbox"/> Softplaque		<input type="checkbox"/> Ulcus	
OP - Technik:	<input type="checkbox"/> TEA		<input type="checkbox"/> EEA	
Anästhesie-Art:	<input type="checkbox"/> Lokalanästhesie		<input type="checkbox"/> Intubationsnarkose	

Klemmzeit:	_____	
OP - Dauer:	_____	
Shunt-Einlage:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Cardiovaskuläre Risikofaktoren:	<input type="checkbox"/> arterielle Hypertonie	<input type="checkbox"/> Nikotinabusus
	<input type="checkbox"/> Hyperlipidämie	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus
	<input type="checkbox"/> KHK	
ASS – Einnahme Dosis:	<input type="checkbox"/> durchgehend	<input type="checkbox"/> nicht am OP-Tag
	<input type="checkbox"/> < als 5 Tage abgesetzt	<input type="checkbox"/> > als 5 Tage abgesetzt
Clopidogrel – Einnahme Dosis:	<input type="checkbox"/> durchgehend	<input type="checkbox"/> nicht am OP-Tag
	<input type="checkbox"/> < als 5 Tage abgesetzt	<input type="checkbox"/> > als 5 Tage abgesetzt
Dipyramidol – Einnahme Dosis:	<input type="checkbox"/> durchgehend	<input type="checkbox"/> nicht am OP-Tag
	<input type="checkbox"/> < als 5 Tage abgesetzt	<input type="checkbox"/> > als 5 Tage abgesetzt
Marcumar – Einnahme Dosis:	<input type="checkbox"/> durchgehend	<input type="checkbox"/> nicht am OP-Tag
	<input type="checkbox"/> < als 5 Tage abgesetzt	<input type="checkbox"/> > als 5 Tage abgesetzt
Perioperative Komplikationen:	<input type="checkbox"/> RR-Krise	<input type="checkbox"/> Blutung major
	<input type="checkbox"/> Cardiales Event	<input type="checkbox"/> Blutung minor
	<input type="checkbox"/> stabile AP	<input type="checkbox"/> Tod
	<input type="checkbox"/> instabile AP	
	<input type="checkbox"/> STEMI	
	<input type="checkbox"/> Non-STEMI	

Hämoglobinwerte:	Präoperativ :	_____
	Postoperativ:	_____ _____
Teilnahme	<input type="checkbox"/> ja	Ergebnis:
Kontrolluntersuchung:	<input type="checkbox"/> nein	_____
Zusätzliche Informationen	_____	
zum Patienten/ Verlauf	_____	

7.4 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption dieser retrospektiven Studie erfolgte durch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. T. Hupp, Chirurgenarzt Gefäßchirurgie Katharinenhospital Klinikum Stuttgart und Dr. D. Jost, Oberarzt Gefäßchirurgie Katharinenhospital Klinikum Stuttgart. Beide Personen betreuten ebenfalls die Erstellung der Arbeit. Die verwendeten Daten wurden aus dem Archiv des Klinikum Stuttgarts Gefäßchirurgie zur Verfügung gestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. C. Meisner (Institut für Biometrie Universität Tübingen) durch mich.

Ich versichere hiermit, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 27.04.2015

7.5 Danksagung

Zunächst bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. T. Hupp, dem ärztlichen Direktor des Katharinenhospitals Gefäßchirurgie Klinikum Stuttgart für die Überlassung des Promotionsthemas, für die Bereitstellung der archivierten Daten und der durchgehend professionellen Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. D. Jost für die kontinuierliche Geduld, Motivation und Unterstützung sowohl beim Erstellen der Datenbank als auch bei der Manuskripterstellung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. C. Meisner vom Institut für Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung und Betreuung.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei meiner Schwester, welche mir immer mit Rat und Tat zum Thema Dissertation zur Seite stand. Darüber hinaus danke ich herzlichst meinem Ehemann Mario für die Unterstützung und Ermutigung das Projekt Promotion zu Ende zu bringen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir meine Schulausbildung und mein Studium ermöglichten und mich zu dem Menschen formten, der ich heute bin.