

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Assoziation periprozeduraler Faktoren mit dem Risiko, nach operativer und endovaskulärer Therapie von Karotisstenosen einen Schlaganfall zu erleiden oder zu versterben

Christoph Magnus Knappich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 20.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 31.07.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

Vorbemerkung.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Einleitung und Ziel der Arbeit.....	5
Hintergrund	5
Karotis-Thrombendarteriektomie.....	6
Karotis-Stenting	10
Aktuelle Leitlinien-Empfehlungen.....	12
Zielsetzung	12
Material und Methoden	14
Rechtliche Grundlage.....	14
Patientenkollektiv.....	14
Endpunkte der Studie	15
Statistische Methodik.....	15
Zusammenfassung der zugrunde liegenden Veröffentlichungen.....	18
Publikation 1	18
Publikation 2	20
Diskussion	22
Kritische Erörterung der angewandten Methoden	22
Diskussion der Ergebnisse	23
Publikation 1	23
Publikation 2	27
Eigenleistung.....	30
Literaturverzeichnis.....	31
Tabellenverzeichnis	36
Abbildungsverzeichnis	36
Publikationsverzeichnis	36
Danksagung.....	37

Vorbemerkung

Es handelt sich hierbei um eine publikationsbasierte Dissertation gemäß §6 der Promotionsordnung der Technischen Universität München. (1) Die folgenden Kriterien wurden erfüllt:

1. Einleitungs- und Methodenteil. Ein themenübergreifender Diskussionsteil mit Reflexion zur bestehenden Literatur.
2. Kumulative Einbindung von mindestens zwei akzeptierten Erstautorenveröffentlichungen (full paper in einem englisch-sprachigen, international verbreiteten Publikationsorgan, peer reviewed)
3. Die eingebundenen Veröffentlichungen müssen federführend vom Doktoranden abgefasst sein.
4. Eingebunden muss sein: je eine einseitige Zusammenfassung der jeweiligen Veröffentlichungen unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge des Kandidaten.
5. Einbindung von ausgewählten Originalveröffentlichungen nur mit einem separaten schriftlichen „Erlaubnisschreiben des jeweiligen Verlags“. Alle anderen Originalveröffentlichungen werden unter Nennung der bibliografischen Angaben aufgelistet. In den Exemplaren für die Mitglieder der Prüfungskommission sind alle Originalveröffentlichungen separat dazu abzugeben.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	activated clotting time
AQUA	Applied Quality Improvement and Research in Health Care
ASA	American Society of Anesthesiologists physical status classification system
BMT	best medical treatment (bestmögliche medizinische Therapie)
CAS	carotid artery stenting (Karotis-Stenting)
CEA	carotid endarterectomy (Karotis-Thrombendarterektomie)
CI	Konfidenzintervall
EEG	Electroenzephalographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICSS	International Carotid Stenting Study
LAO	left anterior oblique
mRS	modified Rankin Scale
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OR	odds ratio
RCT	randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TCO	Transkranielle Zerebrale Oximetrie
TIA	Transiente Ischämische Attacke
SSEP	Somatosensorische Evozierte Potentiale
SVS	Society for Vascular Surgery

Einleitung und Zielsetzung

Hintergrund

Die Blutversorgung des Gehirns lässt sich in einen vorderen und einen hinteren Kreislauf unterteilen, welche über den Circulus arteriosus Willisii in Verbindung stehen (siehe **Abb. 1**).

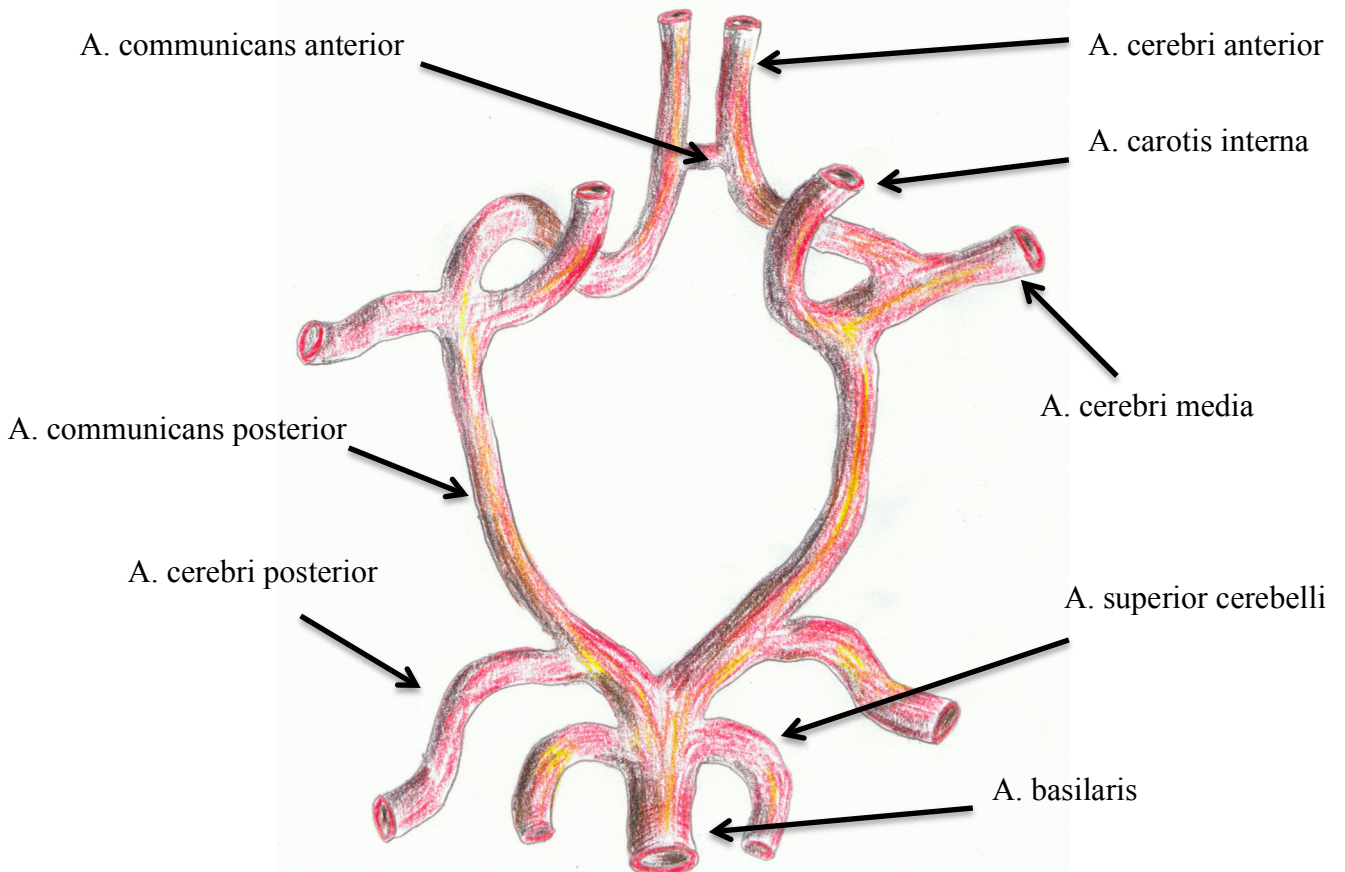


Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse des Circulus arteriosus Willisii.

Während der hintere Hirnkreislauf durch die beiden Aa. vertebrales gespeist wird, erhält der vordere Kreislauf seinen Zufluss über die paarig angelegten Aa. carotides internae, welche als einer von jeweils zwei Ästen (Karotisbifurkation) aus den beiden Aa. carotides communes hervorgehen. Rechtsseitig geht die A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus ab, während sie links in der Regel direkt aus dem Aortenbogen entspringt.

Im Rahmen einer generalisierten Arteriosklerose, welche durch eine Reihe von Risikofaktoren (Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) verursacht beziehungsweise aggraviert wird, kann es zur Entstehung obstruierender Plaques insbesondere im Bereich der Karotisbifurkation kommen. Die mittlere Prävalenz für eine $\geq 50\%$ ige und somit signifikante Karotis-Stenose beträgt bei ≥ 65 -Jährigen 6,9%. (2)

Karotis-Stenosen stellen als potentielle Quelle arterio-arterieller Embolien oder seltener durch thrombotischen Verschluss die Ursache für ca. 20% aller ischämischen Schlaganfälle dar. (3) Die Grundlage einer primär- oder sekundärprophylaktischen Behandlung stellt die bestmögliche medizinische Therapie (best medical treatment - BMT) dar, welche sich aus der Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (z.B. Acetylsalicylsäure 100mg täglich) und eines Statins (kombinierte Wirkung durch LDL-Cholesterin-Reduktion und Plaque-Stabilisierung) sowie einer Einstellung der genannten Risikofaktoren zusammensetzt. Additiv stehen die operativ-chirurgische und auch eine interventionelle Therapieform zur Verfügung welche in Folgendem dargestellt werden.

Karotis-Thrombendarterektomie (carotid endarterectomy - CEA)

Erstmalig im Jahr 1953 von Michael E. DeBakey durchgeführt, (4) stellt die CEA nach mehr als einem halben Jahrhundert weiterhin den Goldstandard zur Therapie extrakranialer Stenosen der A. carotis dar.

Die CEA kann sowohl unter Regionalanästhesie als auch unter Vollnarkose durchgeführt werden. Obwohl eine Regionalanästhesie die Möglichkeit bietet, direkt mit dem Patienten zu kommunizieren und auf Symptome einer möglichen Ischämie schnellstmöglich zu reagieren, konnte ein eindeutiger Vorteil verglichen mit CEA unter Vollnarkose bisher nicht nachgewiesen werden. (5, 6) Um eine zerebrale Ischämie auch am narkotisierten Patienten schnellstmöglich zu erkennen kann ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring auf unterschiedliche Art stattfinden. Hierfür stehen allen voran die Elektroenzephalographie (EEG), die transkranielle zerebrale Oximetrie (TCO), die Ableitung Somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) oder die transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) zur Verfügung.

Der Hautschnitt erfolgt auf Höhe der präoperativ sonographisch identifizierten und auf der Haut markierten Karotis-Bifurkation. Subkutanes Fettgewebe und Platysma werden durchtrennt. Der M. sternocleidomastoideus wird nach posterior verdrängt, sodass die V. jugularis interna zur Darstellung kommt. Nach Eröffnung der Gefäßscheide kommt die A. carotis communis in der Regel posteromedial der V. jugularis interna zur Darstellung. Von großer Bedeutung ist die Schonung des N. vagus, welcher in den meisten Fällen zwischen A. carotis communis und V. jugularis interna im hinteren Bereich der Gefäßscheide verläuft. Zur besseren Übersicht wird häufig die vor der Karotis-Bifurkation kreuzende und in die V. jugularis interna einmündende V. facialis zwischen Ligaturen durchtrennt. Um perioperative Embolisationen zu vermeiden werden Manipulationen an der Halsschlagader auf das Nötigste

reduziert, und diese unter Anwendung einer no-touch-Technik von anhaftendem Bindegewebe befreit. Unter Schonung des N. hypoglossus wird die Karotis-Bifurkation dargestellt. Spätestens vor Präparation der A. carotis interna wird unfraktioniertes Heparin (3000 bis 5000 IE) intravenös appliziert. Das Ausklemmen der Karotis-Gabel erfolgt nach medikamentöser Induktion einer systemischen Hypertonie, um die Hirnperfusion über Kollateralen zu verbessern. Arteriotomie und Gefäßrekonstruktion können auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Die am häufigsten durchgeführte Technik ist eine Längsarteriotomie von der distalen A. carotis communis in die proximale A. carotis interna reichend (**Abb. 2A**).

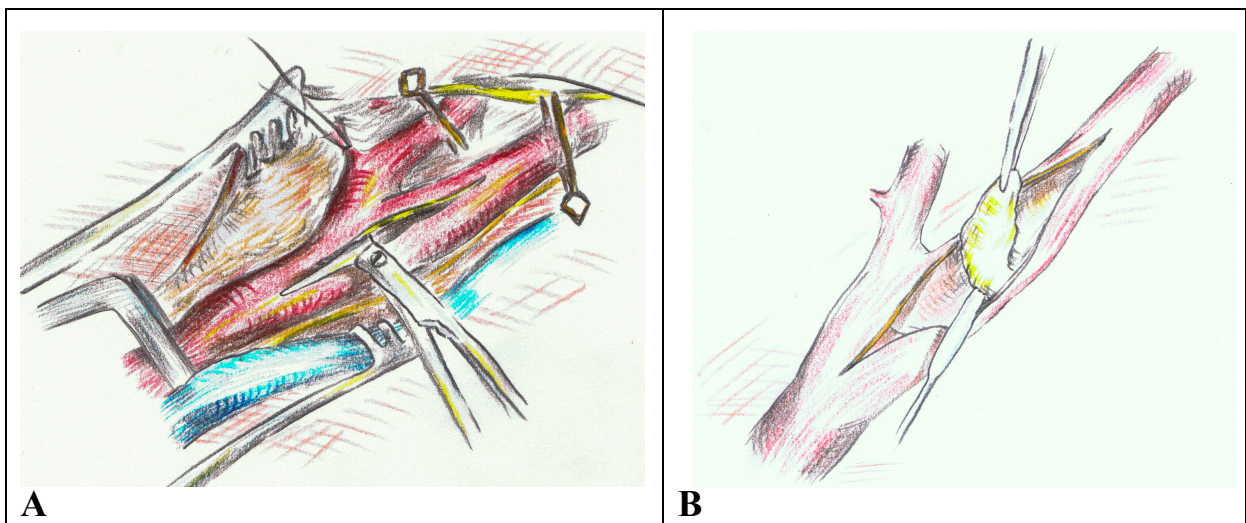


Abbildung 2: Längsarteriotomie der Karotis (**A**) mit anschließender Thrombendarteriektomie (**B**).

Nach erfolgter Thrombendarteriektomie (**Abb. 2B**) erfolgt die Gefäßrekonstruktion mittels Patchplastik oder Direktnaht (siehe **Abb. 3**), wobei letzterer eine höhere perioperative Schlaganfall-Rate nachgewiesen wurde. (7)

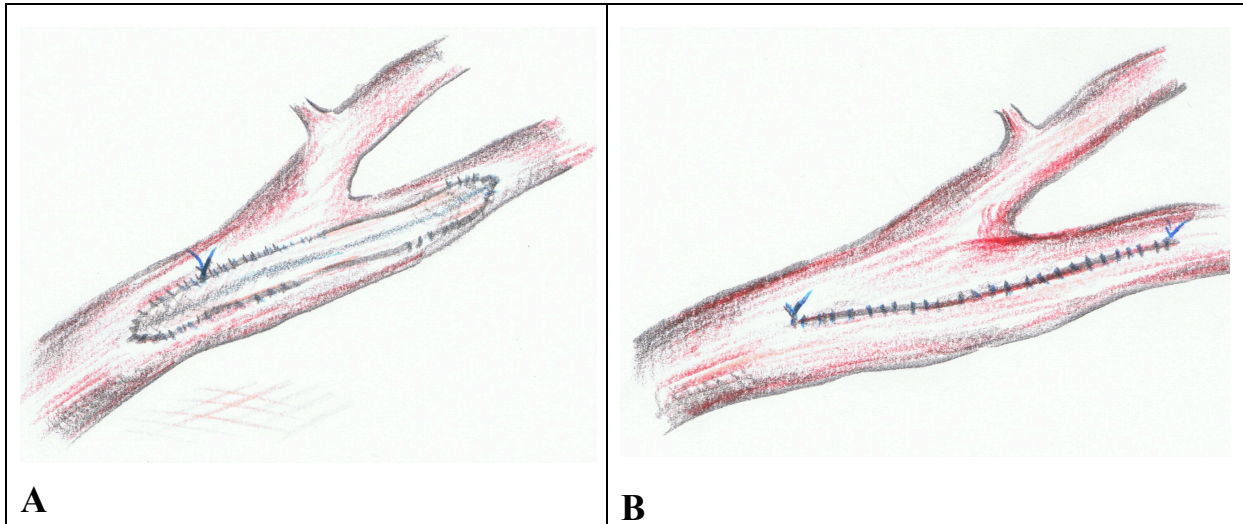


Abbildung 3: Gefäßrekonstruktion nach Längsarteriotomie mittels Patchplastik (A) oder Direktnaht (B).

Alternativ zur Längsarteriotomie kann die A. carotis interna an ihrem Abgang quer durchtrennt werden. Es erfolgt eine Eversions-Thrombendarteriektomie, wobei die äußeren Media- und Adventitia-Schichten über den stenosierenden Plaque nach retrograd gestülpt werden (siehe **Abb. 4**). Anschließend wird das thrombendarteriektomierte Gefäß mittels fortlaufender Naht mit seinem ursprünglichen Abgang reanastomosiert.

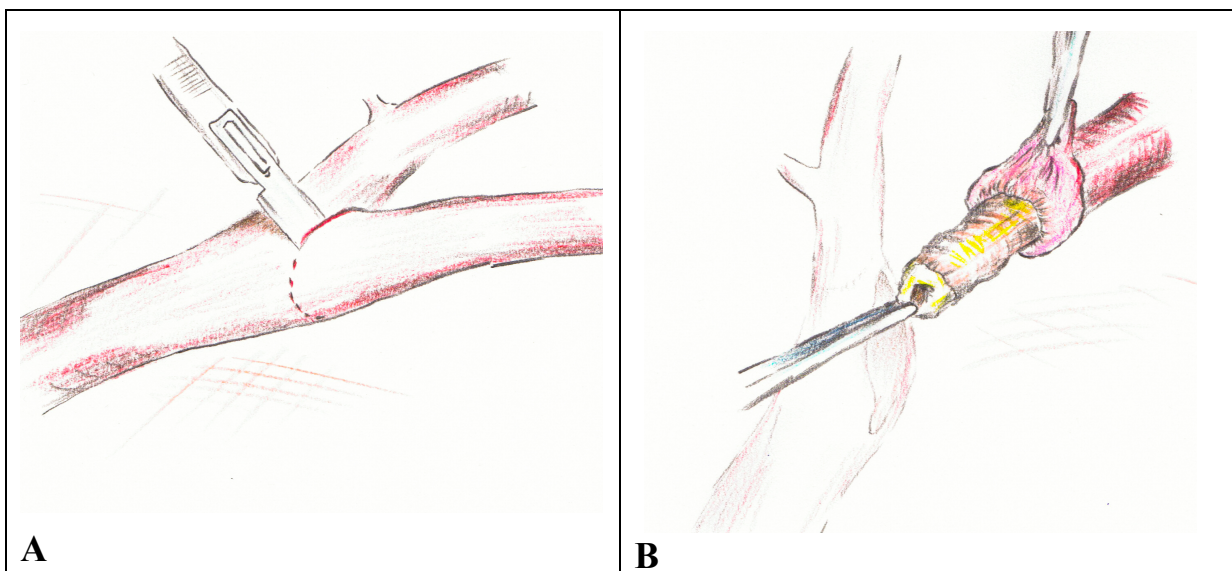


Abbildung 4: Eversions-Thrombendarteriektomie mit querer Durchtrennung der A. carotis interna an ihrem Abgang (A) und Herauslösen des Plaques durch retrogrades Stülpen der äußeren Media- und Adventitia-Schichten (B).

Ein großer Vorteil der Eversions-Thrombendarteriektomie ist die kürzere Klemmzeit. Ein Trend hin zu einer niedrigeren perioperativen Rate von schwerwiegenden Schlaganfällen oder Tod konnte in der EVEREST-Studie gezeigt werden. (8)

Während die Karotis-Bifurkation ausgeklemmt ist, erfolgt die Durchblutung der ipsilateralen Gehirn-Hemisphäre über den Circulus arteriosus Willisii durch die kontralaterale A. carotis sowie beide Aa. vertebrales. Sofern der Circulus arteriosus Willisii inkomplett ist, oder hochgradige Verengungen oder Verschlüsse der anderen zuführenden Arterien vorliegen, kann es intraoperativ zum Auftritt einer zerebralen Ischämie kommen. Um dies zu verhindern beziehungsweise umzukehren, besteht die Möglichkeit mit Hilfe eines Shunts das ausgeklemmte Segment der Karotis zu überbrücken (siehe **Abb. 5**).

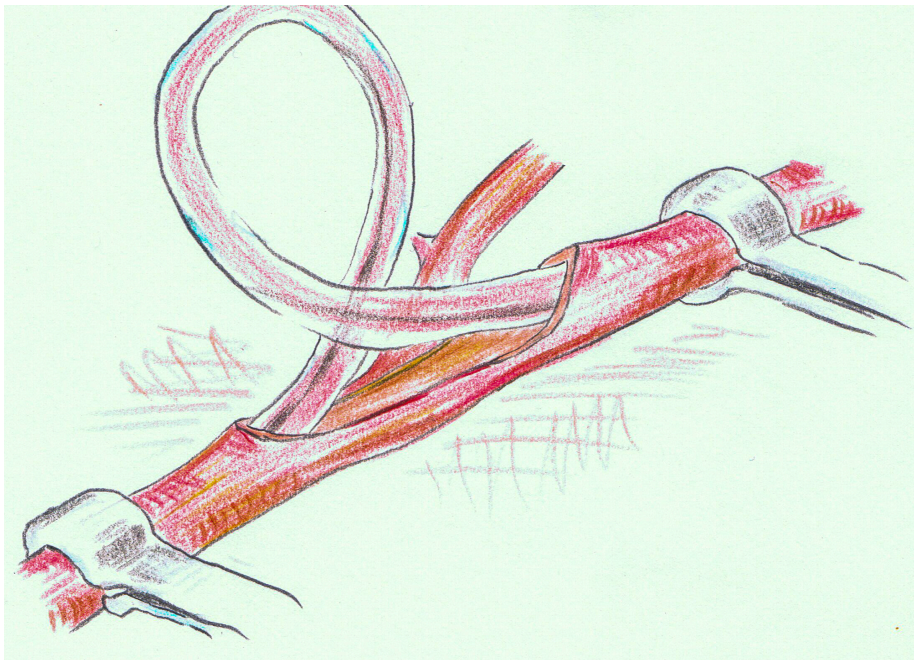


Abbildung 5: Einliegender Shunt zur Überbrückung der ausgeklemmten Karotisbifurkation.

Ein solcher Shunt kann entweder routinemäßig (*routine shunting*) oder nur im Falle neurologischer Symptome (*selective shunting*) eingelegt werden. Ein Cochrane Review konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der perioperativen Schlaganfall-Rate oder Mortalität nach *routine shunting* im Vergleich zu *selective shunting* oder *no shunting* feststellen. (9)

Nach Fertigstellung der Gefäßrekonstruktion bestehen unterschiedliche Möglichkeiten, eine Erfolgskontrolle durchzuführen. An apparativen Optionen stehen hierzu die Feinnadel-Angiographie, die Doppler-Flowmetrie und die intraoperative Duplex-Sonographie zur Verfügung. Die Anwendung einer Erfolgskontrolle bietet die Möglichkeit, im Falle eines pathologischen Befundes selbigen zu korrigieren. Ein signifikanter Vorteil der intraoperativen Erfolgskontrolle konnte bisher nicht nachgewiesen werden. (10)

Die Thrombozytenaggregationshemmung wird perioperativ fortgeführt. Eine Reduktion des perioperativen Schlaganfall-Risikos konnte nachgewiesen werden. (11)

Karotis-Stenting (carotid artery stenting - CAS)

Die erste Ballon-Angioplastie im Jahr 1980 (12) legte den Grundstein für die Entwicklung einer neuen, endovaskulären Therapieform. Die Implantation von Stents (13) sowie die Verwendung von Embolieprotektionssystemen (14) halfen dem endovaskulären Verfahren, wengleich mit mehreren Einschränkungen zu einer minimalinvasiven Alternative heranzuwachsen.

Am häufigsten erfolgt eine Punktion der A. femoralis communis, wobei sich als Zugangsgefäße auch die A. axillaris, A. brachialis oder A. radialis eignen. Auch eine Punktion der A. carotis communis gegebenenfalls nach chirurgischer Darstellung derselben ist möglich. Nach Punktion des Gefäßes wird ein Führungsdraht vorgeschoben, worüber eine Schleuse (6 bzw. 7 Fr) in Seldinger-Technik eingebracht wird. Unfraktioniertes Heparin wird systemisch appliziert um während des gesamten Eingriffs eine activated clotting time (ACT) von mehr als 250 Sekunden zu erzielen. Ein Pigtail-Katheter wird über einen Führungsdraht in den Aortenbogen vorgeschoben. Ein Arteriogramm in left anterior oblique (LAO) Ausrichtung wird durchgeführt. Die Katheterisierung der A. carotis communis wird meist mit einem einfach gebogenen Katheter (z.B. Vertebral-Katheter) und einem Führungsdraht durchgeführt. Sobald der Katheter seine Position in der A. carotis communis erreicht hat, wird ein Arteriogramm der Karotis-Bifurkation angefertigt. Nach Katheterisierung eines Astes der A. carotis externa mittels Cerebral-Katheter wird der Führungsdraht durch einen steifen Draht (z.B. Amplatz Super Stiff) ersetzt. Der Katheter wird über den Draht zurückgezogen. Die Schleuse wird entfernt und eine lange Schleuse (carotid access sheath, 6 bzw. 7 Fr, 90 cm) über den steifen Draht bis in die A. carotis communis avanciert. Der steife Draht sowie der Dilator der Schleuse werden entfernt. Ein Angiogramm der Karotis-Gabel wird angefertigt und als *road map* angelegt.

Unterschiedliche Embolieprotektionssysteme stehen zur Verfügung. Dabei sind Filter als *free-wire* [z.B. Emboshield NAV⁶ (Abbott), SpiderFXTM (Covidien)] oder *fixed-wire* [z.B. Accunet (Abbott), FilterWire EZTM (Boston Scientific)] Systeme verfügbar (siehe **Abb. 6**), wobei bei letzteren der Filter als feste Einheit auf einem Draht montiert ist. Bei *free-wire Systemen* wird die Läsion zunächst mit einem Draht passiert. Dieser ist mit einem endständigen Knopf ausgestattet, welcher nach Einbringen des Filters eine Dislokation desselben verhindert.

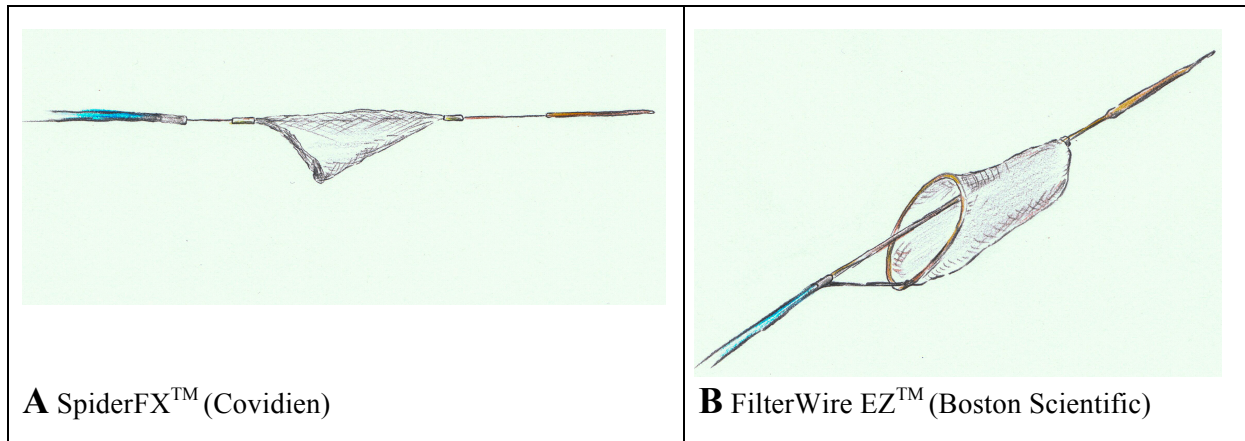


Abbildung 6: Beispiele für free-wire (A) und fixed-wire (B) Embolieprotektionssystem.

Einen anderen Ansatz der zerebralen Protektion stellt die proximale Okklusion mit Flussumkehr (z.B. GORE Flow Reversal System) oder mit Aspiration [z.B. MO.MA (Medtronic)] dar. Hierbei wird die A. carotis communis durch Inflation eines an die Schleuse angebrachten Ballons okkludiert. Ein zweiter Okklusions-Ballon wird in die A. carotis externa eingebracht. Die in der A. carotis communis einliegende Schleuse wird mit einer in der V. femoralis communis einliegenden Schleuse verbunden und so eine arteriovenöse Fistel erzeugt wodurch eine Flussumkehr in der A. carotis interna erreicht wird. (15)

Sofern ein Embolieprotektionssystem installiert wurde, erfolgt nun in der Regel eine Prädilatation mittels Angioplastie-Ballon (z.B. 3 mm) um einen Kanal für das Einbringen des Stents zu schaffen. Einer durch Reizung des Glomus caroticum ausgelösten Bradykardie kann durch systemische Administration von Atropin (0,25-0,5 mg) entgegengewirkt werden. (15)

Es stehen selbstexpandierende Stents aus Nitinol oder Ballon-expandierbare Stahl-Stents zur Verfügung. Diese werden entsprechend ihres geometrischen Aufbaus in open-cell und closed-cell Stents unterteilt, wobei bei letzteren die sequentiell angeordneten Ringkonstruktionen an sämtlichen Knickpunkten über Verbindungs-Elemente miteinander in Verbindung stehen. Bei open-cell Stents sind nicht alle Knickpunkte über Verbindungs-Elemente verbunden, sodass größere Maschen ("free cell area") entstehen.

Selbstexpandierende Stents verlangen in der Regel eine Nachdilatation mittels Angioplastie-Ballon (5 mm). Ein Abschluss-Arteriogramm wird über die einliegende Schleuse durchgeführt. Sofern ein zuvor eingelegtes Filter-System angiographisch mit Füllungsdefekt zur Darstellung kommt wird einliegender Debris mittels Aspirations-Katheter abgesaugt. Nun kann das Filter-System entfernt werden.

Eine periprozedurale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist essentiell. In der Regel kommt eine duale Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zur Anwendung. Acetylsalicylsäure (100 mg täglich) soll dabei bereits präoperativ und anschließend

lebenslang eingenommen werden. Zusätzlich wird der Patient präoperativ mit Clopidogrel (75 mg täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen) aufgesättigt oder erhält präoperativ eine Loading Dose (300 mg). Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung muss für mindestens 3 Monate beibehalten werden.

Aktuelle Leitlinien-Empfehlungen

Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen eine CEA für asymptomatische Patienten mit 60- bis 99%iger Karotis-Stenose in Erwägung zu ziehen. Ein Vorteil gegenüber einer konservativen Therapie kann nur erzielt werden, sofern das perioperative Komplikationsrisiko niedrig (<3%) ist. Insbesondere Männer und Patienten, deren Lebenserwartung mindestens fünf Jahre beträgt profitieren von einer operativen Therapie. (16-20) CAS sollte als Alternative für Patienten mit asymptomatischer Karotis-Stenose insbesondere dann in Erwägung gezogen werden, wenn eine CEA technisch schwierig durchführbar oder mit einem hohen perioperativen Risiko verknüpft wäre und nur dann, wenn die Komplikationsrate der jeweiligen durchführenden Abteilung geringer als 3% ist. (16, 18, 20)

Für symptomatische Patienten mit 70- bis 99%iger Karotis-Stenose wird die Durchführung einer CEA empfohlen. (16-20) Ferner sollte eine CEA für Patienten mit 50- bis 69%iger symptomatischer Karotis-Stenose in Erwägung gezogen werden, wobei Männer am meisten profitieren. (16) Die CEA stellt die Therapie der Wahl dar. CAS sollte als Alternative zur Therapie der symptomatischen Karotis-Stenose in Erwägung gezogen werden sofern eine CEA mit hohem operativem Risiko verknüpft wäre. CAS darf nur dann erwogen werden, wenn die periprozedurale Schlaganfall- oder Todesrate der jeweiligen Abteilung geringer als 6% ist. (16, 18, 20)

Zielsetzung

Genannte Guideline-Empfehlungen basieren auf großen, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), welche einen Vergleich der beiden Therapieverfahren zum Ziel hatten. (21-26) Eine all diesen Studien anhaftende Gemeinsamkeit ist, dass das exakte peri- und intraprozedurale Vorgehen, sowohl für CEA als auch für CAS, nicht in den jeweiligen Studienprotokollen reglementiert und somit weitgehend dem Operateur selbst überlassen wurde.

Da RCTs außerdem anfällig für Selektions- und Zuweisungs-Bias sind, war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Assoziationen zwischen peri- und intraprozeduralen Faktoren und

der periprozeduralen Schlaganfalls- und Mortalitätsrate unter Routinebedingungen zu untersuchen.

Die Fragestellung wurde in den beiden dieser publikationsbasierten Dissertation zugrunde liegenden Publikationen getrennt für Patienten, welche mittels CEA (Publikation 1) beziehungsweise mittels CAS (Publikation 2) behandelt wurden, bearbeitet.

Material und Methoden

Die Methodik der Studie wurde in den beiden der Dissertation zugrunde liegenden Veröffentlichungen (27, 28) und darüber hinaus (29-31) dargelegt. Es handelt sich um eine Sekundärdatenanalyse der deutschlandweiten und gesetzlich verpflichtenden Datenbank zur Qualitätssicherung, welche durch das Institute for Applied Quality Improvement and Research in Health Care (AQUA Institute) geführt wird.

Rechtliche Grundlage

Gemäß der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über einrichtungs- und sektorenübergreifende Maßnahmen der Qualitätssicherung, ist eine prädefinierte und einheitliche Dokumentation aller Prozeduren zur Therapie extrakranialer Karotis-Stenosen verpflichtend. (32, 33) Alle Angaben werden dabei von Mitarbeitern der behandelnden Klinik selbst getätigt. Aufgrund der gesetzlichen Vorgabe ist die Datenerfassung von Prozeduren, die in unter §108 SGB V erfassten deutschen Krankenhäusern durchgeführt werden, nahezu vollständig und betrug 99.8% für das Jahr 2014. (27, 28)

Im Jahr 2014 wurde unserer Arbeitsgruppe durch den Gemeinsamen Bundesausschuss laut §137a Abs. 10 SGB V Zugang zu den Qualitätssicherungs-Daten gewährt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligt. Sie wurde entsprechend der *Good Practice of Secondary Data Analysis* (34) und des *STROBE Statements* (35) durchgeführt.

Nicht-anonymisierte Patienten-Daten des AQUA-Institutes wurden mittels *Controlled Remote Data Processing* analysiert. Die Rechtmäßigkeit nach deutschem Datenschutz-Gesetz wurde durch Mitarbeiter des AQUA-Institutes kontrolliert. (27, 28)

Patientenkollektiv

Von Januar 2009 bis Dezember 2014 wurden 182033 Patienten in der zugrundeliegenden Datenbank registriert.

Es wurden nur Patienten, die elektiv therapiert wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die Notfall-Indikationen wie *crescendo Transiente Ischaemische Attacke* oder *Stroke in evolution* erfüllten, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten, die unter besonderen Umständen behandelt wurden von der Studie ausgeschlossen. Besondere Umstände umfassten dabei die Entitäten *Karotis-Verschluss*, *Re-Stenose*, *Tandem-Stenose*, *Karotis-Aneurysma*, *symptomatisches Karotis-Coiling*, *symptomatische geringgradige*

(<50%) Karotis-Stenose mit ulzeriertem Plaque oder simultaner herzchirurgischer oder aortenchirurgischer Eingriff. (27, 28)

Nach Anwendung genannter Ausschlusskriterien standen 142074 Patienten die einer Karotis-Thrombendarterektomie (CEA) zugeführt, (27) und 13086 Patienten die mittels Carotis-Stenting (CAS) behandelt worden waren (28) für die Auswertung zur Verfügung.

Endpunkte der Studie

Als primärer Endpunkt wurde *jeglicher Schlaganfall oder Tod während des Klinikaufenthaltes* definiert. *Schwerer Schlaganfall oder Tod während des Klinikaufenthaltes, jeglicher Schlaganfall während des Klinikaufenthaltes und Tod während des Klinikaufenthaltes* wurden als sekundäre Endpunkte herangezogen. (27, 28)

Die Schwere eines Schlaganfalls wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin Skala (mRS) graduiert, (36) wobei mRS-Werte von 0–2 als geringer und solche von ≥ 3 als schwerer Schlaganfall eingestuft wurden.

Statistische Methodik

Ein multilevel Poisson Regressionsmodell (37-40) kam zur Anwendung um adjustierte relative Risiken (RR) und 95% Konfidenz-Intervalle (95% CI) für unabhängige Variablen zu berechnen. Letztere umfassten für Patienten die mittels CEA therapiert wurden *Anästhesieverfahren, Operationstechnik, intraoperative Erfolgskontrolle, intraoperatives neurophysiologisches Monitoring, perioperative Thrombozytenaggregationshemmung, intraoperatives Shunting und Klemmzeit der A. carotis* (Tabelle 1). (27)

Tabelle 1. Variablen in der multivariablen Regressionsanalyse für Patienten, welche mittels CEA therapiert wurden (Publikation 1). (27)		
Variable	Werte	Referenzwert
Anästhesieverfahren	Vollnarkose, Lokalanästhesie, Kombination/Konversion	Vollnarkose
Operationstechnik	CEA mit Patchplastik, CEA ohne Patchplastik, Eversions-CEA, andere Techniken (z.B. Interposition)	CEA mit Patchplastik
Intraoperative Erfolgskontrolle		
Angiographie	Ja, nein	Nein
Duplex-Sonographie	Ja, nein	Nein
Doppler-Flowmetrie	Ja, nein	Nein
Andere Techniken	Ja, nein	Nein
Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung	Ja, nein	Nein
Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring	Ja, nein	Nein
Shunt	Ja, nein	Nein
Klemmzeit	Pro 10 Minuten	-
Alter*	Pro 10 Jahre	-
Geschlecht*	Männlich, weiblich	Weiblich

ASA-Kategorie*	ASA I/II, ASA III, and ASA IV/V	ASA III
Neurologische Symptomatik*	Indications-Gruppe A (asymptomatisch), Indications-Gruppe B (symptomatisch, elective Behandlung)	Gruppe A
Schweregrad der ipsilateralen Karotis-Stenose (% NASCET)*	<50%, 50%–69%, 70%–99%, Verschluss	70%–99%
Schweregrad der kontralateralen Karotis-Stenose (% NASCET)*	<50%, 50%–69%, 70%–99%, Verschluss	70%–99%
Präoperative Untersuchung durch einen neurologischen Spezialisten*	Ja, nein	Nein
Postoperative Untersuchung durch einen neurologischen Spezialisten*	Ja, nein	Nein
Jährliches Krankenhaus-Volumen*	Empirisch festgelegte Quintilen der jährlich durchgeführten CEAs (1-10, 11-26, 27-46, 47-79, 80 und mehr CEAs pro Jahr)	80 und mehr

ASA = American Society of Anesthesiologists physical status classification system, NASCET North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

*Variablen, für welche in der multivariablen Analyse adjustiert wurde.

Für Patienten, die mittels CAS behandelt wurden, wurden die Variablen *Stent-Design*, *Stent-Material*, *Verwendung eines Embolieprotektionssystems*, *intraprozedurales neurophysiologisches Monitoring* und *periprozedurale Thrombozytenaggregationshemmung* untersucht (Tabelle 2). (28)

Tabelle 2. Variablen in der multivariablen Regressionsanalyse für Patienten, welche mittels CAS therapiert wurden (Publikation 2). (28)		
Variable	Werte	Referenzwert
Stent-Design	Open-cell, closed-cell, semi-closed-cell, andere	Open-cell
Stent-Material	Nitinol, stainless steel, andere	Nitinol
Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung	Ja, nein	Nein
Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring	Ja, nein	Nein
Verwendung eines Embolieprotektionssystems	Ja, nein	Nein
Alter*	Pro 10 Jahre	-
Geschlecht*	Männlich, weiblich	Weiblich
ASA-Kategorie*	ASA I/II, ASA III, and ASA IV/V	ASA III
Neurologische Symptomatik*	Indications-Gruppe A (asymptomatisch), Indications-Gruppe B (symptomatisch, elective Behandlung)	Gruppe A
Type of index event*	AFX, TIA, minor stroke, major stroke	AFX
Schweregrad der ipsilateralen Karotis-Stenose (% NASCET)*	<50%, 50%–69%, 70%–99%, Verschluss	70%–99%
Schweregrad der kontralateralen Karotis-Stenose (% NASCET)*	<50%, 50%–69%, 70%–99%, Verschluss	70%–99%
Präoperative Untersuchung durch einen neurologischen Spezialisten*	Ja, nein	Nein
Postoperative Untersuchung durch einen neurologischen Spezialisten*	Ja, nein	Nein
Jährliches Krankenhaus-Volumen*	Empirisch festgelegte Quintilen der jährlich durchgeführten CAS-Prozeduren (1–2, 3–6, 7–12, 13–26, 27 und mehr CAS-Prozeduren pro Jahr)	27 und mehr

ASA = American Society of Anesthesiologists physical status classification system, NASCET North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.

*Variablen, für welche in der multivariablen Analyse adjustiert wurde.

Die Variablen *Patientenalter*, *Geschlecht*, *ASA-Kategorie*, *neurologische Symptomatik bei Aufnahme*, *ipsi- und kontralateraler Stenosegrad*, *prä- und postprozedurale Untersuchung durch einen neurologischen Spezialisten* und *Jahres-Volumen der Klinik für CEA* (empirisch definierte Quintilen: 1–10, 11–26, 27–46, 47–79, ≥ 80 CEAs pro Jahr) beziehungsweise *für CAS* (empirisch festgelegte Quintilen: 1–2, 3–6, 7–12, 13–26, ≥ 27 CAS-Prozeduren pro Jahr) wurden als Fixed-Effect-Faktoren eingegeben, um Confounding und Clustering zu berücksichtigen (Tabellen 1 und 2). Anonymisierte Klinik-Codes wurden als Random-Effect-Faktor in das Modell eingespeist. (27, 28)

Für die Datenverarbeitung und statistische Analyse wurde das Statistikprogramm R (Version 3.2.1, The R Foundation, www.r-project.org) verwendet. Die Erweiterungen *gmodels* und *lme4* kamen zur Anwendung um Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests, und multivariable Regressionsanalysen durchzuführen. Die Codes für die jeweiligen Variablen wurden dem Codebuch des AQUA-Institutes entnommen und gegebenenfalls für die Jahrgänge von 2012 bis 2014 angepasst. (27, 28)

Zusammenfassung der zugrunde liegenden Veröffentlichungen

Publikation 1

Titel:

Intraoperative completion studies, local anesthesia, and antiplatelet medication are associated with lower risk in CEA

Christoph Knappich¹, Andreas Kuehl¹, Pavlos Tsantilas¹, Sofie Schmid¹, Thorben Breitkreuz², Michael Kallmayer¹, Alexander Zimmermann¹, Hans-Henning Eckstein¹

1 Department of Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

2 AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Göttingen, Germany

Hintergrund und Zielsetzung

In Deutschland besteht eine gesetzlich verpflichtende Dokumentation aller an der Karotis-Gabel durchgeführten chirurgischen und endovaskulären Eingriffe. Ziel dieser Sekundärdaten-Analyse war die Untersuchung der Assoziationen zwischen unterschiedlichen intra- und perioperativen Faktoren und dem Auftritt eines Schlaganfalls oder Todes während des Klinikaufenthalts nach Karotis-Thrombendarterektomie (CEA).

Material und Methoden

Die Studie schloss diejenigen Patienten ein, die zwischen 2009 und 2014 elektiv aufgrund einer asymptomatischen oder symptomatischen Karotis-Stenose mittels CEA therapiert worden waren. Alle Daten wurden der im Rahmen der gesetzlich verpflichtenden Qualitätssicherung geführten Datenbank (AQUA-Institut) entnommen. Schlaganfall oder Tod während des Klinik-Aufenthalts wurde als primärer Endpunkt definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels uni- und multivariabler Regressions-Analysen.

Ergebnisse

142074 elektive CEAs, die aufgrund asymptomatischer (60,3%) oder symptomatischer Karotis-Stenosen durchgeführt worden waren (mittleres Alter 70,7 Jahre, 67,8% männlich)

wurden ausgewertet. Der primäre Endpunkt trat in 1,8% aller Patienten ein. Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse mit einem signifikant niedrigeren perioperativen Schlaganfall- oder Todesrisiko assoziiert: Lokalanästhesie verglichen mit Vollnarkose (RR 0,81, 95% CI 0,74–0,88), Eversions-CEA verglichen mit Patch-Plastik (RR 0,71, 95% CI 0,65–0,77), intraoperatives Neuromonitoring (RR 0,87, 95% CI 0,81–0,94) und intraoperative morphologische Kontrolle der rekonstruierten Arterie (RR 0,86, 95% CI 0,80–0,93). Primärverschluss der Arteriotomie (RR 1,42, 95% CI 1,09–1,87) war mit einem höheren Risiko assoziiert.

Die multivariable Regressions-Analyse zeigte für die folgenden Faktoren eine unabhängige Assoziation mit einem niedrigerem Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen: Lokalanästhesie ($p = 0,007$), intraoperative morphologische Kontrolle mittels Angiographie ($p < 0,001$) oder Duplex-Sonographie ($p = 0,001$) und die Einnahme eines Thrombozytenfunktionshemmers ($p = 0,017$).

Zusammenfassung

Intraoperative morphologische Kontrolle mittels Duplex-Sonographie oder Angiographie, Lokalanästhesie und perioperative Thrombozytenaggregationshemmung waren signifikant mit einem niedrigeren perioperativen Schlaganfall- oder Todesrisiko nach CEA assoziiert.

Individueller Leistungsbeitrag

Die Publikation wurde fast ausschließlich vom Doktoranden verfasst. Insbesondere Studiendesign, Datenauswertung, Literatur-Recherche und Diskussion im Rahmen des Review-Prozesses wurden zum überwiegenden Teil vom Doktoranden durchgeführt.

Publikation 2

Titel:

The Use of Embolic Protection Devices Is Associated with a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting

Christoph Knappich¹, Andreas Kuehn¹, Pavlos Tsantilas¹, Sofie Schmid¹, Thorben Breitkreuz², Michael Kallmayer¹, Alexander Zimmermann¹, Hans-Henning Eckstein¹

1 Department of Vascular and Endovascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

2 AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Göttingen, Germany

Hintergrund und Zielsetzung

Im Rahmen der Qualitätssicherung müssen alle in Deutschland durchgeführten endovaskulären und chirurgischen Eingriffe an der Karotis-Gabel gesetzlich verpflichtend und standardisiert dokumentiert werden. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Assoziationen zwischen unterschiedlichen intra- und periinterventionellen Faktoren und dem Auftritt eines Schlaganfalls oder Todes während des Klinikaufenthalts nach Stenting der Karotis (CAS).

Material und Methoden

Die Untersuchung umfasste Patienten, die zwischen 2009 und 2014 aufgrund einer asymptomatischen oder symptomatischen Karotis-Stenose ein CAS erhielten. Sämtliche Daten wurden der im Rahmen der gesetzlich verpflichtenden Qualitätssicherung geführten Datenbank (AQUA-Institut) entnommen. Die folgenden intra- und periinterventionellen Variablen wurden untersucht: Stentdesign, Stenttyp, Anwendung von Neuromonitoring, periinterventionelle Thrombozytenfunktionshemmung und Verwendung eines Embolieprotektionssystems. Schlaganfall oder Tod während des Klinik-Aufenthalts wurde als primärer Endpunkt definiert. Schwerer Schlaganfall während des Klinik-Aufenthalts, wurde als sekundärer Endpunkt herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels uni- und multivariabler Regressions-Analysen.

Ergebnisse

Es standen 13086 elektive CAS-Prozeduren, die aufgrund asymptomatischer (63,9%) oder symptomatischer Karotis-Stenosen durchgeführt worden waren (mittleres Alter 69,7 Jahre, 69,7% männlich) zur Verfügung. Der primäre Endpunkt trat in 2,4% aller Patienten ein. Die Verwendung eines Embolieprotektionssystems war sowohl in der univariaten (RR 0,55, 95% CI 0,44–0,69), als auch in der multivariablen Regressions-Analyse (adj. RR 0,65, 95% CI 0,50–0,85) mit einem niedrigeren Risiko assoziiert, den primären Endpunkt zu erreichen. Auch bezüglich des sekundären Endpunkts zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Verwendung eines Embolieprotektionssystems und einem niedrigerem Risiko (adj. RR 0,80, 95% CI 0,43–0,83).

Zusammenfassung

Die Verwendung eines Embolieprotektionssystems zeigte unabhängige Assoziationen mit niedrigeren Risiken, einen Schlaganfall oder Tod, sowie einen schweren Schlaganfall oder Tod während des Klinikaufenthalts nach CAS zu erleiden.

Individueller Leistungsbeitrag

Die Publikation wurde fast ausschließlich vom Doktoranden verfasst. Insbesondere Studiendesign, Datenauswertung, Literatur-Recherche und Diskussion im Rahmen des Review-Prozesses wurden zum überwiegenden Teil vom Doktoranden durchgeführt.

Diskussion

Kritische Erörterung der angewandten Methoden

Eine Reihe von Limitationen haftet der zugrunde liegenden Studie mit den beiden daraus entstandenen Veröffentlichungen an.

Erstens handelt es sich um eine retrospektive Observationsstudie, weshalb keine Randomisierung für die untersuchten Variablen stattfand. Alle Ergebnisse sind daher nicht als kausale Abhängigkeiten, sondern als Assoziationen zu betrachten und zu interpretieren. Daher können Empfehlungen für die Zukunft wenn überhaupt nur mit Vorsicht abgeleitet werden. (27, 28)

Zweitens beschränkt sich das Follow-up auf den Zeitraum des Klinik-Aufenthalts, welcher variabel ist. Es liegen keine 30-Tages- oder Langzeit-Follow-up Daten vor. Obwohl der Großteil perioperativer Schlaganfälle oder Todesfälle während der ersten Tage nach CEA stattfindet, (41) besteht ein gewisser Selektions-Bias. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien, in welchen der perioperative Zeitraum häufig als dreißig Tage nach dem Eingriff definiert ist, ist daher erschwert. (27, 28)

Drittens sind alle in die der Analyse zugrunde liegende Datenbank eingespeisten Daten durch den jeweiligen Operateur bzw. Interventionalisten selbst-berichtet. Obwohl mehrere Kontroll-Mechanismen implementiert sind, um eine korrekte Dokumentation zu gewährleisten, ist ein Informations-Bias mit *Underreporting* nicht auszuschließen. Dies ist ein möglicher Grund für die niedrigen Raten perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle (CEA: 1,4 % und 2,5 % für asymptomatische bzw. symptomatische Patienten; CAS: 1,7 % und 3,7 % für asymptomatische bzw. symptomatische Patienten). Jedoch kann angenommen werden, dass solch ein *Underreporting* in ähnlichem Maße für alle untersuchten Variablen stattgefunden und somit nicht zu einer Verzerrung der untersuchten Assoziationen geführt hat. (27, 28)

Viertens enthält die zugrunde liegende Datenbank keine Informationen über spezifische Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Routine-Medikation (z.B. Einnahme eines Statins), zeitlichen Ablauf der Thrombozytenaggregationshemmung, intraoperative Heparin- oder Protamin-Applikation und Gründe für die Anwendung einer operativen Technik oder perioperativen Maßnahme. Daher ist residuelles und unerkanntes Confounding möglich. (27, 28)

Ferner existieren keine Informationen über den Grund für die intraoperative Verwendung eines Shunts in Patienten welche mittels CEA therapiert wurden. Daher war eine getrennte Analyse zwischen *routine shunting*, *selective shunting* und *no shunting* nicht praktikabel. (27)

Für Patienten welche mit CAS behandelt wurden, war es nicht möglich die Art des Embolieprotektionssystems zu ermitteln. Somit war es nicht möglich, Assoziationen für unterschiedliche Protektionssysteme zu untersuchen. (28)

Des Weiteren war es nicht möglich, für Patienten die verstarben die exakte Todesursache zu ermitteln. (27)

Diskussion der Ergebnisse

Den genannten Limitationen steht eine prospektive, deutschlandweite, gesetzlich verpflichtende und nicht-selektive Daten-Akquise gegenüber wodurch ein weitgehend vollständiges Abbild der alltäglichen Praxis in Deutschland gezeichnet wird.

Außerdem kann die vorliegende Studie durch Aufdeckung der aufgelisteten Limitationen einen Beitrag leisten, die zugrunde liegende Datenbank und damit die Qualitätssicherung in Deutschland zu verbessern.

Publikation 1

Anästhesieverfahren

In der ersten dieser publikationsbasierten Dissertation zugrunde liegenden Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass Lokalanästhesie im Vergleich zur Vollnarkose mit einer signifikant niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Rate assoziiert war (RR 0,85, 95% CI 0,75–0,95). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte war Lokalanästhesie mit einer geringeren perioperativen Mortalität (RR 0,70; 95% CI 0,57–0,85), jedoch nicht mit einer geringeren Schlaganfall-Rate (RR 0,94; 95% CI 0,81–1,09) assoziiert. (27) Die Assoziation mit einer geringeren perioperativen Mortalität könnte mit einer weniger ausgeprägten kardialen Stressreaktion unter Lokalanästhesie zusammenhängen. (27) Die bisher umfangreichste Untersuchung, welche die Assoziation unterschiedlicher Anästhesieverfahren mit dem klinischen Outcome nach CEA zum Thema hatte war ein Cochrane Review. Dieses schloss insgesamt 4596 Operationen ein, von denen 3526 der GALA Studie entstammten. 3,6% der Patienten, die einer CEA unter Lokalanästhesie unterzogen wurden, erlitten perioperativ einen Schlaganfall oder verstarben. Unter denjenigen, welche unter Vollnarkose operiert wurden, waren es 4,2% (OR 0,85; 95% CI 0,63–1,16). Die Autoren des Cochrane Reviews schlossen, dass ihre Studie nicht über genügend statistische Power verfügte, um einen statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität zu ermitteln. (6)

Patienten, welche in der zugrunde liegenden Datenbank Codes sowohl für Lokalanästhesie als auch für Vollnarkose erhielten, waren mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Konversion von Lokalanästhesie zu Vollnarkose unterzogen worden. Dies war mit einer höheren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitätsrate (RR 1,57; 95% CI 1,22–2,01) assoziiert. (27) Eine Konversion wird vor allem dann durchgeführt, wenn der Patient während des Eingriffs unruhig wird oder technische Probleme auftreten. Ein schlechteres Outcome für dieses Patienten-Kollektiv ist denkbar, sodass ein Selektions-Bias vorliegen könnte. (27)

Operationstechnik

In der vorliegenden Studie zeigte die Eversions-CEA verglichen mit der CEA mit Patch-Plastik einen Trend hin zu einer niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitätsrate (RR 0,93; 95% CI 0,84–1,04), wenn auch ohne statistische Signifikanz. (27) Das Ergebnis entspricht damit demjenigen der EVEREST Studie, welche bis heute die größte randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der beiden Techniken darstellt: Eine logistische Regressions-Analyse zeigte einen nicht-signifikanten Trend hin zu einer niedrigeren Inzidenz von schweren Schlaganfällen oder Tod während der ersten 30 Tage nach der Operation für Patienten, welche mittels Eversionstechnik operiert worden waren (HR 0,6; 95% CI 0,5–5,2). (8) Neben unterschieden in der Definition des primären Endpunktes wird ein direkter Vergleich zwischen der Vorliegenden und der EVEREST Studie dadurch erschwert, dass in letzterer die Eversions-CEA nicht exklusiv mit der CEA mit Patch-Plastik, sondern auch mit CEA mit Direktnaht verglichen wurde.

Die CEA mit Direktnaht war in der vorliegende Studie mit einer signifikant höheren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitätsrate (RR 1,41; 95% CI 1,03–1,91) assoziiert. (27) Dieses Ergebnis entspricht dem der bisher größten Metaanalyse zum Vergleich der beiden Operationstechniken. Selbige zeigte für Patienten, welche eine CEA mit Patch-Plastik erhielten ein geringeres perioperatives Risiko einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden. Ferner wurde ein nichtsignifikanter Trend hin zu einer niedrigeren Mortalitäts-Rate für diese Patienten gezeigt. (7)

Intraoperative Erfolgskontrolle

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig demonstriert, dass die Anwendung intraoperativer Angiographie (RR 0,80; 95% CI 0,71–0,90) oder Duplex-Sonographie (RR 0,74; 95% CI 0,63–0,88) mit niedrigen perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Raten assoziiert war. (27) Außerdem wurden Assoziationen mit den Raten sämtlicher sekundärer Endpunkte

gezeigt. Dieses Ergebnis widerspricht den Resultaten einer retrospektiven Kohortenstudie, welche mit 9278 eingeschlossenen CEAs die bisher größte Studie zu diesem Thema darstellt. In 3318 der eingeschlossenen Fälle wurde eine intraoperative Erfolgskontrolle durchgeführt. Patienten, welche unter Verwendung einer intraoperativen Erfolgskontrolle therapiert wurden zeigten verglichen zur Kontrollgruppe eine höhere Rate perioperativer Schlaganfälle oder Todesfälle (4,3% versus 3,8%). Der Unterschied erfüllte nicht die Kriterien statistischer Signifikanz. (10) Die Häufigkeit der zur Anwendung kommenden Techniken der Erfolgskontrolle zeigte jedoch große Unterschiede. So kamen intraoperative Angiographie und Duplex-Sonographie lediglich in 178 bzw. 585 Fällen zur Anwendung. Es ist wahrscheinlich, dass die statistische Power der Studie gerade für diese beiden Techniken nicht ausreichend war. (27) Trotzdem darf nicht unerwähnt bleiben, dass intraoperative Erfolgskontrolle möglicherweise häufiger von Chirurgen verwendet wird, die auf Karotis-Chirurgie oder zumindest Gefäßchirurgie spezialisiert sind. Daher kann Confounding nicht ausgeschlossen werden. (27)

Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung

In der vorliegenden Studie zeigte sich die perioperative Thrombozytenaggregationshemmung mit einem signifikant niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Risiko (RR 0,83; 95% CI 0,71–0,97) assoziiert. Ferner zeigten sich Assoziationen mit niedrigeren Raten für schweren Schlaganfall oder Tod (RR 0,82; 95% CI 0,69–0,98) und Tod allein (RR 0,73; 95% CI 0,57–0,94). Ein Trend hin zu einer niedrigeren Rate perioperativer Schlaganfälle (RR 0,86; 95% CI 0,72–1,04) wurde gezeigt. (27)

Teilweise entsprechen die Resultate den Ergebnissen vorheriger Studien. In einem Review, welches 907 Patienten einschloss wurde gezeigt, dass perioperative Thrombozytenaggregationshemmung signifikant mit einer niedrigeren Rate perioperativer Schlaganfälle assoziiert war (OR 0,58; 95% CI 0,34–0,98). Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich lediglich ein Trend, welcher die Thrombozytenaggregationshemmung stützte. (11)

Neurophysiologisches Monitoring

Die Anwendung einer Form des neurophysiologischen Monitorings zeigte einen Trend hin zu einer höheren Rate für perioperative Schlaganfälle oder Tod (RR 1,10; 95% CI 0,99–1,22). (27) Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur Literatur, laut welcher die Verwendung von Neuromonitoring, insbesondere in Verbindung mit selektivem Shunting mit einer niedrigeren perioperativen Schlaganfalls-Rate vergesellschaftet ist. (42, 43)

Da neurophysiologisches Monitoring von vielen Chirurgen selektiv zur Anwendung kommt wenn ein erhöhtes Schlaganfalls-Risiko erwartet wird, muss in der vorliegenden Studie von einem *Confounding by indication Bias* ausgegangen werden. (27)

Intraarterielles Shunting

In der zugrunde liegenden Studie wurde gezeigt, dass intraarterielles Shunting signifikant mit einem höheren perioperativen Risiko assoziiert war, einen Schlaganfall zu erleiden oder zu versterben (RR 1,88; 95% CI 1,66–2,14). (27)

Im Gegensatz hierzu zeigte ein Cochrane Review, welches die größte Studie auf diesem Gebiet darstellt und *routine shunting* im Vergleich zu *selective shunting* und *no shunting* verglich, einen Trend hin zu einer niedrigeren Mortalitäts-Rate innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff für Patienten mit *routine shunting* (OR 0,45; 95% CI 0,13–1,59). Ebenfalls wurde für diese Patienten ein Trend hin zu einer niedrigeren Schlaganfall-Rate (OR 0,77; 95% CI 0,35–1,69) gezeigt. (9)

Die Ursache für diese Diskrepanz mag am ehesten in *Confounding by indication* liegen. Viele Chirurgen verfolgen ein Regime des *selective shuntings* und verwenden einen intraarteriellen Shunt nur dann, wenn die präoperative Bildgebung einen inkompletten Circulus arteriosus Willisii zeigte oder der Patient intraoperativ neurologische Symptome entwickelt. Beide Gegebenheiten sind per se mit einem höheren perioperativen Schlaganfall-Risiko vergesellschaftet. Eine Adjustierung für diese Confounder war in der zugrunde liegenden Analyse nicht möglich. (27)

Klemmzeit

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine längere Abklemmzeit der Karotis-Gabel mit einer höheren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Rate assoziiert (RR 1,11; 95% CI 1,08–1,15). (27)

Die multivariable Regressionsanalyse war für die Verwendung eines Shunts adjustiert, sodass kürzere Abklemmzeiten sowohl bei CEA mit als auch ohne Verwendung eines Shunts mit einem niedrigeren perioperativen Risiko vergesellschaftet zu sein scheinen. Dies mag darin begründet sein, dass es vor allem dann zu längeren Abklemmzeiten kommt, wenn schwierige anatomische Verhältnisse vorliegen, es zu operativen Problemen kommt oder die Operation von einem unerfahrenen Chirurgen durchgeführt wird. Es muss daher von einem *Confounding Bias* ausgegangen werden. (27)

Eine Subgruppen-Analyse von 821 in der International Carotid Stenting Study (ICSS) eingeschlossenen Patienten zeigte keine Assoziation zwischen der Klemmzeit und dem Auftreten von perioperativem Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod. (44)

Publikation 2

Verwendung eines Embolieprotektionssystems

In der zweiten dieser publikationsbasierten Dissertation zugrunde liegenden Veröffentlichung konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines Embolieprotektionssystems unabhängig und signifikant mit einer niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Rate assoziiert war (RR 0,65; 95% CI 0,50–0,85). (28)

Dieses Resultat spiegelt teilweise die Ergebnisse in der Literatur publizierter Studien wider. Aufgrund der niedrigen Rate periprozeduraler klinischer Endpunkte existieren jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Embolieprotektionssystemen auf die perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrate nach CAS. Studien, welche Surrogatmarker als Endpunkte verwendeten, zeigten keinen Vorteil für die Verwendung von Embolieprotektionssystemen. (45, 46)

Durch retrospektive Analyse von Register-Daten (47, 48) und Reviews bisheriger Studien (49, 50) konnte ein Vorteil für die Verwendung von Embolieprotektionssystemen gezeigt werden.

Das bisher größte Review diente der Ermittlung von Risikofaktoren für den periprozeduralen Auftritt von Schlaganfall oder Tod nach CAS und schloss 54713 Patienten ein. Die Verwendung eines Embolieprotektionssystems war mit einer niedrigeren Schlaganfall- und Mortalitätsrate während der ersten 30 Tage nach CAS assoziiert (RR 0,57; 95% CI 0,43–0,76). (51)

Eine Limitation, die für die genannten Reviews ebenso wie für die vorliegende Studie gilt, ist dass keine Unterscheidung der verschiedenen Typen von Embolieprotektionssystemen stattfand. Eine Aussage, ob beispielsweise das einbringen eines Filter-Systems distal der Läsion oder proximale Okklusion mit Flussumkehr zu besseren Ergebnissen führt, ist daher nicht möglich. (28)

Stent-Design

In der vorliegenden Studie zeigte die Implantation von Stents mit closed-cell- (RR 0,86; 95% CI 0,65–1,14) und semi-closed-cell-Design (RR 0,77; 95% CI 0,50–1,21) im Vergleich zu

solchen mit open-cell-Design Trends hin zu niedrigeren perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Raten. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant. (28)

In einer retrospektiven Analyse von 1684 Patienten konnte mit kombinierten perioperativen Schlaganfall- und Mortalitäts-Raten von 3,1% für Patienten, die mit closed-cell-Stents und 2,4% für solche, die mit open-cell-Stents therapiert wurden, ebenfalls kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. (52)

Im Gegensatz dazu wurde in einer Untersuchung von 4337 Eingriffen innerhalb des *Vascular Registry of the Society for Vascular Surgery* für Patienten welche mittels open-cell-Stents behandelt wurden ein Trend hin zu niedrigeren perioperativen Raten für Schlaganfall (OR 0,781; 95% CI 0,462–1,320) und Tod (OR 0,515; 95% CI 0,218–1,213) beobachtet. Unter Betrachtung eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall und TIA zeigte die Implantation von open-cell-Stents sogar eine statistisch signifikante Assoziation mit einem niedrigeren Risiko (OR 0,674; 95% CI 0,460–0,987). (53)

Die Gründe für die unterschiedlichen Resultate sind unklar. In diesem Zusammenhang sei jedoch darauf hingewiesen, dass in der zugrunde liegenden Datenbank die Begriffe *closed-cell*, *semi-closed-cell* und *open-cell* nicht klar definiert sind und somit teilweise der Subjektivität des jeweiligen Arztes unterliegen. (28)

Stent-Material

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen dem Material aus welchem der implantierte Stent gefertigt ist und dem Auftreten des primären oder eines der sekundären Endpunkte festgestellt werden. Stents aus rostfreiem Stahl zeigten verglichen mit solchen aus Nitinol keinen signifikanten Unterschied (RR 0,88; 95% CI 0,62–1,23) bezüglich der perioperativen Schlaganfall- und Mortalitätsrate. (28)

In der Literatur existieren nahezu keine Daten über den Effekt verschiedener Stent-Materialien auf das perioperative Komplikations-Risiko. (28) In einer retrospektiven Analyse von 178 Patienten konnten keine signifikant unterschiedlichen perioperativen Schlaganfall-Raten für Patienten, welche mit Stents aus rostfreiem Stahl (3,3%) beziehungsweise Nitinol (2,2%) behandelt wurden, ermittelt werden. (54)

Perioperative Thrombozytenaggregationshemmung

In der zugrunde liegenden Publikation wurde keine signifikante Assoziation zwischen der perioperativen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und dem Eintreten des primären (RR 0,92; 95% CI 0,37–2,31) oder der sekundären Endpunkte festgestellt. Die

wahrscheinlichste Erklärung für dieses Ergebnis dürfte sein, dass nur sehr wenige Patienten (ca. 2%) einer CAS-Prozedur ohne jegliche Thrombozytenaggregationshemmung unterzogen wurden, und somit keine statistische Signifikanz erreicht wurde. (28)

In einer Analyse von Patienten, die in die International Carotid Stenting Study (ICSS) eingeschlossen worden waren, ermittelte eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung als unabhängigen Prädiktor für niedrigere Raten für Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach CAS (RR 0,59; 95% CI 0,36–0,98). (55)

Eine Limitation der zugrunde liegenden Publikation ist, dass eine Analyse für unterschiedliche Regimes der Thrombozytenaggregationshemmung nicht stattfand. (28)

Neurophysiologisches Monitoring

Die in der zugrunde liegenden Datenbank registrierten Patienten, die CAS unter Verwendung neurophysiologischen Monitorings unterzogen wurden, zeigten einen Trend hin zu höheren Raten für periprozeduralen Schlaganfall oder Tod (RR 1,25; 95% CI 0,96–1,62). Auch dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant. (28)

Confounding by indication könnte der Grund für dieses Ergebnis sein, da Neuromonitoring von einem Teil der Interventionalisten möglicherweise nur dann verwendet wird, wenn die vorausgegangene Diagnostik ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko vermuten ließ. Eine Adjustierung um möglichem Confounding Sorge zu tragen, war in der vorliegenden Arbeit nicht praktikabel. (28)

Eigenleistung

Hiermit wird versichert, dass die vorliegende Dissertations-Schrift von mir selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde. Ich erkläre außerdem, dass ich mich keiner unerlaubter Hilfsmittel bedient habe. Alle Quellen wurden kenntlich gemacht und an der Entstehung beteiligte Personen wurden namentlich genannt. Die vorliegende Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Literaturverzeichnis

1. TUM Promotionsordnung mit Wirkung vom 1. Januar 2014. 2014. [Available from: https://www.gs.tum.de/fileadmin/w00bik/www/Attachments/Information_fuer_Promovierende/PDFs/TUM_Regulations_for_the_Award_of_Doctoral_Degrees.pdf].
2. Debus E, Gross-Fengels W. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 383 p.
3. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(11):2559-66.
4. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr., Garret HE, Fields WS. Cerebral Arterial Insufficiency: One to 11-Year Results Following Arterial Reconstructive Operation. *Annals of surgery*. 1965;161:921-45.
5. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2132-42.
6. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:CD000126.
7. Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD000160.
8. Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, et al. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results: the Everest Trial. *Journal of vascular surgery*. 1998;27(4):595-605.
9. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;6:CD000190.
10. Rockman CB, Halm EA. Intraoperative imaging: does it really improve perioperative outcomes of carotid endarterectomy? *Seminars in vascular surgery*. 2007;20(4):236-43.
11. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(5):1227-8.
12. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1980;1(4):348-9.
13. Roubin GS, Yadav S, Iyer SS, Vitek J. Carotid stent-supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *The American journal of cardiology*. 1996;78(3A):8-12.

14. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996;201(3):627-36.
15. Chaikof E, Cambria R. *Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy - Anatomy and Technique*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 86-101 pp.
16. Eckstein HH, Kuhn A, Dorfler A, Kopp IB, Lawall H, Ringleb PA, et al. The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(27-28):468-76.
17. European Stroke Organisation Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(5):457-507.
18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(7):2160-236.
19. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(3):832-6.
20. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-906.
21. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):11-23.
22. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, 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):985-97.
23. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-37.
24. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *The New England journal of medicine*. 2006;355(16):1660-71.
25. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid

endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.

26. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1493-501.

27. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitzkreuz T, Kallmayer M, et al. Intraoperative Completion Studies, Local Anesthesia, and Antiplatelet Medication Are Associated With Lower Risk in Carotid Endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2017;48(4):955-62.

28. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitzkreuz T, Kallmayer M, et al. The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):1257-65.

29. Kuehnl A, Tsantilas P, Knappich C, Schmid S, König T, Breitzkreuz T, et al. Significant Association of Annual Hospital Volume With the Risk of Inhospital Stroke or Death Following Carotid Endarterectomy but Likely Not After Carotid Stenting: Secondary Data Analysis of the Statutory German Carotid Quality Assurance Database. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(11).

30. Tsantilas P, Kuehnl A, König T, Breitzkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, et al. Short Time Interval Between Neurologic Event and Carotid Surgery Is Not Associated With an Increased Procedural Risk. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016.

31. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, Kallmayer M, König T, Breitzkreuz T, et al. Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §137 Abs. 1 SGB V i.V.m. §135a SGB V über Maßnahmen der Qualitätssicherung für nach §108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern - QSKH-RL: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2014 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-935/QSKH-RL_2014-12-04-und-2014-06-19.pdf].

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses nach §92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 i.V.m. §137 Abs. 1 Nr. 1 SGB V über die einrichtungs- und sektorenübergreifenden Maßnahmen der Qualitätssicherung (Qesü-RL). 2014 [Available from: https://www.kvwl.de/arzt/recht/kbv/richtlinien/richtl_qs_sektoreuebergreifend.pdf].

34. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): guidelines and recommendations. *Gesundheitswesen*. 2015;77(2):120-6.

35. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery*. 2014;12(12):1495-9.

36. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(5):604-7.
37. Chen W, Shi J, Qian L, Azen SP. Comparison of robustness to outliers between robust poisson models and log-binomial models when estimating relative risks for common binary outcomes: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:82.
38. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ*. 2012;184(8):895-9.
39. Lee J, Tan CS, Chia KS. A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(8):714-9.
40. Luo Z, Asahara T, Tsurumi Y, Isner JM, Symes JF. Reduction of vein graft intimal hyperplasia and preservation of endothelium-dependent relaxation by topical vascular endothelial growth factor. *Journal of vascular surgery*. 1998;27(1):167-73.
41. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(9):1751-8.
42. Plestis KA, Loubser P, Mizrahi EM, Kantis G, Jiang ZD, Howell JF. Continuous electroencephalographic monitoring and selective shunting reduces neurologic morbidity rates in carotid endarterectomy. *Journal of vascular surgery*. 1997;25(4):620-8.
43. Salvian AJ, Taylor DC, Hsiang YN, Hildebrand HD, Litherland HK, Humer MF, et al. Selective shunting with EEG monitoring is safer than routine shunting for carotid endarterectomy. *Cardiovascular surgery*. 1997;5(5):481-5.
44. Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, de Borst GJ, Stansby G, et al. Risk Factors For Stroke, Myocardial Infarction, or Death Following Carotid Endarterectomy: Results From the International Carotid Stenting Study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015.
45. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, et al. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(4):760-5.
46. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, McKeivitt FM, Venables GS, Cleveland TJ, et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovascular diseases*. 2010;29(3):282-9.
47. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60(2):259-66.

48. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *European heart journal*. 2004;25(17):1550-8.
49. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2009;16(4):412-27.
50. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(3):813-9.
51. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(12):e683-93.
52. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, et al. Does carotid stent cell design matter? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(3):905-9.
53. Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA, et al. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(1):71-9.
54. Mukherjee D, Kalahasti V, Roffi M, Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer C, et al. Self-expanding stents for carotid interventions: comparison of nitinol versus stainless-steel stents. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(11):732-5.
55. Doig D, Turner EL, Dobson J, Featherstone RL, Lo RT, Gaines PA, et al. Predictors of Stroke, Myocardial Infarction or Death within 30 Days of Carotid Artery Stenting: Results from the International Carotid Stenting Study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Variablen in der multivariablen Regressionsanalyse für Patienten, welche mittels CEA therapiert wurden (Publikation 1).	15
Tabelle 2	Variablen in der multivariablen Regressionsanalyse für Patienten, welche mittels CAS therapiert wurden (Publikation 2).	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Verhältnisse des Circulus arteriosus Willissii.	5
Abbildung 2	Längsarteriotomie der Karotis (A) mit anschließender Thrombendarteriektomie (B).	7
Abbildung 3	Gefäßrekonstruktion nach Längsarteriotomie mittels Patchplastik (A) oder Direktnaht (B).	8
Abbildung 4	Eversions-Thrombendarteriektomie mit querer Durchtrennung der A. carotis interna an ihrem Abgang (A) und Herauslösen des Plaques durch retrogrades Stülpen der äußeren Media- und Adventitia-Schichten (B).	8
Abbildung 5	Einliegender Shunt zur Überbrückung der ausgeklemmten Karotisbifurkation.	9
Abbildung 6	Beispiele für free-wire (A) und fixed-wire (B) Embolieprotektionssystem.	11

Publikationsverzeichnis

1. **Knappich C**, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitkreuz T, Kallmayer M, Zimmermann A, Eckstein HH. Intraoperative Completion Studies, Local Anesthesia, and Antiplatelet Medication Are Associated With Lower Risk in Carotid Endarterectomy. Stroke; a journal of cerebral circulation 2017;48:955-962.
2. **Knappich C**, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitkreuz T, Kallmayer M, Zimmermann A, Eckstein HH. The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(12):1257-65.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Hans-Henning Eckstein für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die fortwährende Motivation und Förderung auf meinem bisherigen Weg bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Andreas Kühnl, dessen Türe für mich während der letzten Jahre immer offen stand und der mir bei statistischen und anderen Fragen aller Art stets kompetent mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenfalls bedanke ich mich bei meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Alexander Zimmermann, der mir sowohl im wissenschaftlichen als auch im klinischen Alltag ein wichtiger Wegweiser ist.

Natürlich bedanke ich mich auch bei meinen Eltern, die mich bei allem was ich tue unterstützen.

An letzter Stelle, jedoch ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Ehefrau Eva für ihr Verständnis und den ständigen Rückhalt.