

Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. R. Leyh

**Neurologische Komplikationen
bei kardiochirurgischen Patienten in Bezug auf den
präoperativen Carotisdoppler Befund:
eine retrospektive Analyse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kristina Guggenmos

aus Marktoberdorf

Würzburg, März 2014



Referent: Prof. Dr. med. Rainer Leyh

Korreferent: Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2014

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Studienhypothese	3
1.2	Anatomie der hirnversorgenden Arterien	4
2.	PATIENTEN UND METHODIK	5
2.1	Patienten	5
2.2	Methodik	5
2.2.1	Einschlusskriterien	5
2.2.2	Ausschlusskriterien	7
2.2.3	Farbkodierte Duplexsonographie	7
2.2.4	Definitionen	9
2.2.4.1	Parameter	9
2.2.4.2	TOAST-Kriterien	10
2.2.4.3	S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin	12
2.2.5	Erhebungsbogen	14
2.2.6	Gruppeneinteilung	16
2.2.7	Statistik	16
3.	ERGEBNISSE	18
3.1	Präoperative Ergebnisse	19
3.1.1	Präoperative Parameter – deskriptiv	19
3.1.2	Präoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen – signifikante Ergebnisse	21
3.1.3	Präoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen	23

3.2	Intraoperative Ergebnisse	24
3.2.1	Intraoperative Parameter – deskriptiv	24
3.2.2	Intraoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen	26
3.3	Postoperative Ergebnisse	27
3.3.1	Postoperative Parameter – deskriptiv	27
3.3.2	Deskription des primären Endpunktes Hirninfarkt	28
3.3.3	Deskription der sekundären Endpunkte prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, transitorisch ischämische Attacke und Delir	32
3.3.4	Korrelation: Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen	33
3.3.5	Postoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen	35
4.	DISKUSSION	36
4.1	Stenosen und präoperative Parameter	36
4.2	Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen	37
4.3	Limitationen der Studie	46
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.	LITERATURVERZEICHNIS	48

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AK	Aortenklappe
Art. Hypertonie	arterielle Hypertonie
bds	beidseits
B	Brightness
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CCT	craniale Computertomographie
CEA	Carotisendarterektomie
cm	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
etc.	et cetera
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
GOLD	global initiative for obstructive lung disease
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
J	Jahre
KHK	koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
LDL	low density lipoprotein
LoE	Level of Evidence
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MES	mikroembolische Signale
mg/dl	Milligramm/Deziliter
min	Minuten

MK	Mitralklappe
mm	Millimeter
mmHg syst.	Millimeter Quecksilbersäule systolisch
n	Gesamtanzahl
n. r.	nicht relevant
NMR	nuclear magnetic resonance
NL	neurologisch
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pod	postoperativer Tag
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Standardabw.	Standardabweichung
s	Sekunden
Tab.	Tabelle
TIA	transitorisch ischämische Attacke
Temp. HLM	Temperatur an der HLM
vs.	versus
w	weiblich
x-clamp	cross-clamp
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	An der Klinik am Herzen operierte Patienten pro Jahr
Tab. 2	Patientenzahlen hinsichtlich Gesamtkollektiv und Einschlusskriterien
Tab. 3	Präoperative metrische Parameter
Tab. 4	Präoperative kategoriale Parameter
Tab. 5	Stenosen und Hyperlipidämie
Tab. 6	Stenosen und koronare Herzkrankheit
Tab. 7	Stenosen und präoperative Parameter
Tab. 8	Intraoperative metrische Parameter
Tab. 9	Intraoperative kategoriale Parameter
Tab. 10	Stenosen und intraoperative Parameter
Tab. 11	Postoperative metrische Parameter
Tab. 12	Postoperative kategoriale Parameter
Tab. 13	Kontralaterale Stenosen
Tab. 14	Infarktklassifikation der Gruppe IV
Tab. 15	Lage der Hirninfarkte
Tab. 16	Operationsart und Hirninfarkt postoperativ
Tab. 17	Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen
Tab. 18	Stenosen und postoperative Parameter

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien
- Abb. 2 Farbduplexsonographische Darstellung der Carotisbifurkation im Längsschnitt
- Abb. 3 Hirninfarkt (prozentuale Verteilungen)
- Abb. 4 Lage der Hirninfarkte (graphisch)
- Abb. 5 Sekundäre Endpunkte: PRIND, TIA und Delir
- Abb. 6 Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen (graphisch)

1. Einleitung

Die Entstehung von neurologischen Komplikationen im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs ist multifaktoriell. Als die schwerwiegendste Komplikation ist der Hirninfarkt (Schlaganfall) zu nennen. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und eine bestehende hochgradige symptomatische Carotisstenose werden dabei als eine der Ursachen für dessen Ätiologie gesehen. Darüber hinaus wird das Auftreten noch durch weitere Risikofaktoren begünstigt – dazu zählen neben dem operativen Vorgehen und postoperativen Komplikationen auch patientenbezogene Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, arterielle Hypertonie, eine bestehende Herzerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie ein früherer Hirninfarkt oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese [1].

Ein Großteil der herzchirurgischen Eingriffe wird aufgrund einer koronaren Herzerkrankung (KHK) durchgeführt, die eine Manifestation der Artherosklerose an den Koronararterien darstellt. Die Artherosklerose ist eine systemische Erkrankung und – je nach Gefäßlokalisierung – treten unterschiedliche Folgeerscheinungen auf. Sind periphere Gefäße betroffen, entsteht im Verlauf das Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Manifestation der Artherosklerose an den hirnversorgenden Arterien kann neurologische Komplikationen, z. B. einen Hirninfarkt, zur Folge haben. Betrifft die Artherosklerose dagegen die Koronararterien, so kann dies – neben der koronaren Herzerkrankung – zur Entstehung eines Myokardinfarkts führen. Zur chirurgischen Therapie der koronaren Herzerkrankung steht die Möglichkeit der koronaren Herzbypassoperation (ACVB-OP) zur Verfügung [2, 3]. In Deutschland wurden im Jahr 2012 insgesamt 177.694 [4] Herzoperationen durchgeführt, davon 84.388 [4] Operationen mit Herz-Lungen-Maschine. Die Anzahl der isolierten ACVB-OPs lag bei 42.060 [4] und die Anzahl der isolierten Herzklappenoperationen bei 28.521 [4].

Die HLM dient der Übernahme der Herz- und Lungenfunktion und ermöglicht so die Operation am stillstehenden Herzen und an herznahen Strukturen. Der Einsatz der HLM kann allerdings auch Komplikationen verursachen – eine häufige und schwerwiegende Komplikation ist die Entstehung von zerebralen Mikroembolien, die durch Gasbläschen

oder Partikel verursacht werden und zu einem Hirninfarkt führen können. Ein möglicher Mechanismus ist dabei die Ablösung von Kalkplaques von der Gefäßwand – dies ist bei der Kanülierung sowie beim Abklemmen der Aorta und bei der Entstehung von sogenannten Jets an der Kanülenspitze möglich. Des Weiteren können durch die Verwendung der HLM Mikrobubbles entstehen, die in kleinen Gefäßen stagnieren und so eine zerebrale Embolie verursachen. Das gleiche gilt für Lipide, die sich im Blut befinden, das während der Operation abgesaugt und über die HLM retransfundiert wird. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit ihren technischen Notwendigkeiten kann demzufolge eine Ursache für das Auftreten neurologischer Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff sein [2, 5-9].

Hinsichtlich der postoperativen neurologischen Komplikationen kann es zur Entstehung eines Delirs kommen. Des Weiteren kann eine transitorisch ischämische Attacke (TIA), ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) oder – als schwerwiegendste Form – ein Hirninfarkt auftreten. Die Inzidenz bei einer alleinigen Herzbypassoperation einen Hirninfarkt zu erleiden, liegt bei 1,4% - 3,8% [1]. Für eine isolierte Herzklappenoperation steigt das Risiko auf 4,8% - 8,8% [1] und für einen Kombinationseingriff bestehend aus Herzbypass- und Klappenoperation auf 7,4% [1]. Das Hirninfarkttrisiko für einen nicht kardialen Eingriff liegt vergleichsweise nur bei 0,08% - 0,7% [1].

Bestehende Carotisstenosen können hämodynamisch oder thrombembolisch einen Hirninfarkt auslösen. Hochgradige Stenosen oder eine Okklusion der A. carotis können aufgrund eines verminderten Perfusionsdrucks hämodynamisch einen Hirninfarkt bewirken – es kommt zu einer zerebralen Ischämie ohne Gefäßverschluss. Weitaus häufiger wird der Hirninfarkt thrombembolisch ausgelöst. Durch eine Plaqueruptur an den hirnversorgenden Arterien gelangen diese Partikel in den zerebralen Gefäßkreislauf und verursachen dort einen embolischen Verschluss [1, 10-12]. Das Infarkttrisiko steigt mit dem Stenosegrad. Patienten mit hochgradigen symptomatischen Carotisstenosen können deshalb von einer Revaskularisierung durch eine Carotistendarteriektomie (CEA) vor oder während eines herzchirurgischen Eingriffs profitieren. Die CEA führt beispielsweise bei symptomatischen Patienten mit Stenosen von 70% - 99% zu einer

1.2 Anatomie der hirnversorgenden Arterien

Die A. carotis communis und die A. vertebralis mit ihren jeweiligen Ästen sind für die Blutversorgung des Kopfes und des Gehirns verantwortlich. Die A. carotis communis links entspringt der Aorta, die A. carotis communis rechts dem Truncus brachiocephalicus. Die A. carotis communis teilt sich etwa in Höhe des 4. Halswirbelkörpers an der Bifurcatio carotidis in die A. carotis externa und in die A. carotis interna. Die Äste der A. carotis interna versorgen die Gehirnteile der vorderen und mittleren Schädelgrube (Carotisstromgebiet).

Die A. vertebralis entspringt der A. subclavia und zieht durch die Foramina transversaria der Halswirbel nach kranial und vereinigt sich mit der A. vertebralis der Gegenseite zur A. basilaris. Die Äste der A. vertebralis versorgen die hintere Schädelgrube, das Rückenmark, das Kleinhirn sowie den Hirnstamm (vertebrobasiläres Stromgebiet).

Carotisstromgebiet und vertebrobasiläres Stromgebiet sind über den Circulus arteriosus cerebri (Willisii) miteinander verbunden; somit bilden die Aa. vertebrales und die Aa. carotides internae innerhalb des Schädels wichtige Anastomosen zur Blutversorgung des Gehirns [20, 21].

Abb. 1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien

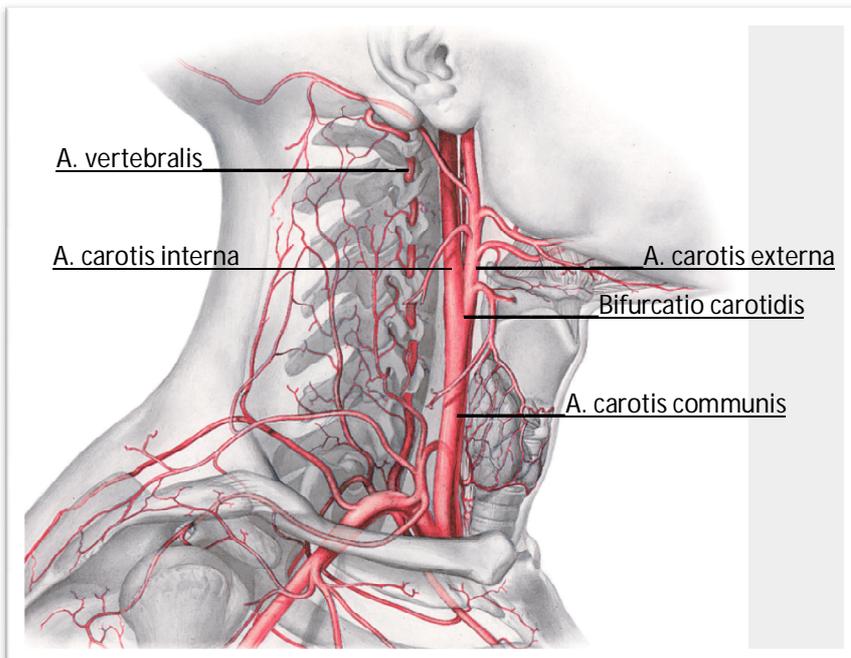


Abbildung aus: Tillman, B.N., *Atlas der Anatomie des Menschen*. Springer Verlag Heidelberg, 2010. (2. Auflage): p. 156. Beschriftung durch Guggenmos, K.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Im Zeitraum von 01/2004 bis 12/2008 wurden an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg insgesamt 2784 Patienten am Herzen operiert. Siehe Tabelle 1.

Tab. 1 An der Klinik am Herzen operierte Patienten pro Jahr

Jahr	2004	2005	2006	2007	2008	Gesamt
Operierte Patienten	488	448	466	691	691	2784

2.2 Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

2.2.1 Einschlusskriterien

Diese Analyse schließt alle Patienten ein, die folgende drei Kriterien erfüllen:

1. Operationszeitraum: 01/2004 bis 12/2008

2. Herzoperation (einzeln oder kombiniert):

- Aorto-Coronarer-Venen-Bypass (ACVB-OP)
- Aortenklappenoperation
- Mitralklappenoperation
- Operation an der Aorta ascendens
- andersartige, nicht näher bezeichnete Herzoperation

3. Postoperatives neurologisches Symptom:

- ***Hirnfarkt (Schlaganfall):***

Infarkt von Gewebe des Zentralnervensystems. Der ischämische Hirnfarkt kann symptomatisch oder stumm verlaufen. Symptomatische Hirnfarkte manifestieren sich durch klinische Zeichen von fokalen oder globalen zerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktionen verursacht durch einen Infarkt des Zentralnervensystems. Ein stummer Hirnfarkt ist ein dokumentierter asymptomatischer Infarkt des Zentralnervensystems [22].

- ***Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND):***

neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden besteht, aber vollständig reversibel ist. *Anmerkung:* dieser Begriff wird zunehmend als nicht mehr zeitgemäß angesehen. Er wird aber immer noch im klinischen Alltag gebraucht – so auch in dieser Studie [23].

- ***Transitorisch ischämische Attacke (TIA):***

vorrübergehende Episode einer neurologischen Dysfunktion mit Auftreten im Gehirn, Rückenmark oder einer retinalen Ischämie ohne akute Anzeichen eines Infarkts. Die typische Dauer einer TIA beträgt < 1 Stunde bis hin zu 2 Stunden, gelegentlich treten längere Episoden auf [22].

- ***Delir:***

akut beginnende Veränderung des Bewusstseinszustandes mit schwankendem Verlauf bezüglich Orientierung, Gedächtnis, Denkvermögen oder Verhalten [24].

Die Dokumentation der neurologischen Komplikationen erfolgte bis zur Klinikentlassung.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Parameter definiert:

- Kein aktueller – definiert als im Laufe der letzten 6 Monate – präoperativer Befund der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) zur Bestimmung des Stenosegrades der A. carotis communis, A. carotis interna, A. vertebralis
- Simultan durchgeführte Carotisendarterektomie (CEA)

2.2.3 Farbkodierte Duplexsonographie

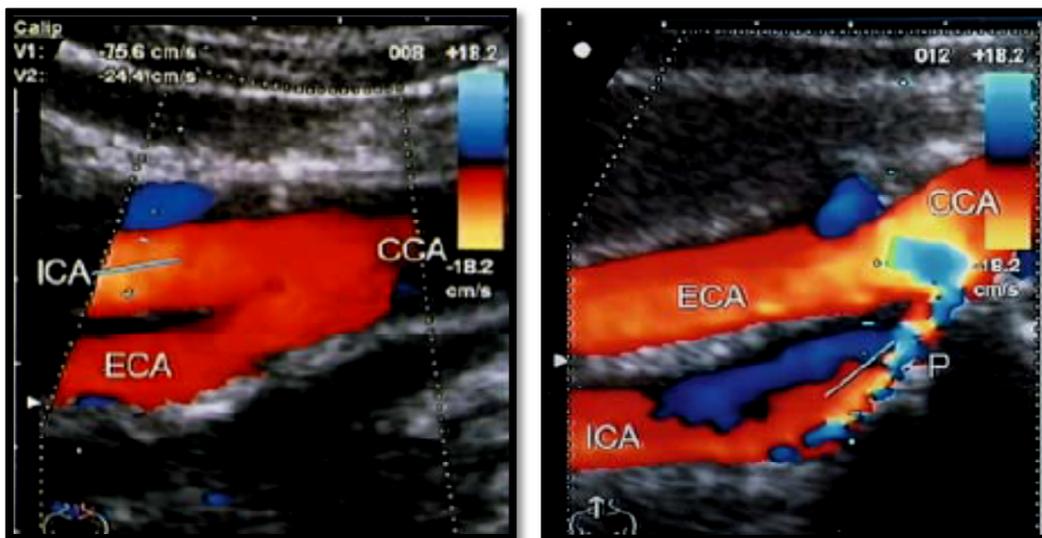
Zur Diagnostik einer bestehenden Stenose bzw. zur Bestimmung des Stenosegrades an den hirnversorgenden Arterien wurden alle Patienten bereits im Vorfeld sonographisch mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht – der Zeitraum umfasste 6 Monate präoperativ.

Die farbkodierte Duplexsonographie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Lokalisation von Gefäßläsionen sowie zur Bestimmung ihrer hämodynamischen Relevanz und stellt eine Kombination aus dem Dopplerverfahren mit dem B-Mode (Brightness-Mode) Verfahren dar.

Das Dopplerverfahren beruht auf dem sogenannten Dopplereffekt. Bei einer Relativbewegung eines Reflektors zwischen Schallquelle und Empfänger treten Frequenzverschiebungen auf, die registriert werden. Als Reflektor dienen die bewegten Blutkörperchen und mittels Ultraschall können so die Strömungseigenschaften des fließenden Blutes ermittelt werden. Beim B-Mode Verfahren sendet ein Schallkopf Ultraschallimpulse einer bestimmten Frequenz aus. Das Ultraschallbild entsteht durch Reflexion, der aus verschiedenen Tiefen stammenden Echos auf den Schallkopf. Den Echos werden – je nach Laufzeit – Grauwerte zugeordnet, wodurch sich letztendlich ein Bild unterschiedlicher Helligkeit (B-Bild) ergibt. Bei der farbkodierten Duplexsonographie wird schließlich das Dopplersignal farbig kodiert und zusätzlich zum B-Bild eingeblendet. Die Darstellung der Information aus der

Dopplereffekt erfolgt meist geschwindigkeitsabhängig (Velocity-Mode). Eine auf den Schallkopf zufließende Strömung wird rot, eine vom Schallkopf wegfließende Strömung blau dargestellt. Die Helligkeit der Farbe spiegelt die Blutflussgeschwindigkeit wieder. Je intensiver die Farbe, desto schneller der Fluss. Mittels der gemessenen (winkelkorrigierten) Flussgeschwindigkeit kann auf eine mögliche Diameterreduktion des untersuchten Gefäßes geschlossen und so die Bestimmung einer bestehenden Stenose vorgenommen werden. Eine Zunahme der systolischen Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose beispielsweise auf einen Wert größer 110 cm/s ist als pathologisch anzusehen und deutet auf eine Einengung des Gefäßdurchmessers von mehr als 50% hin – sofern die kontralaterale A. carotis interna nicht pathologisch verändert ist. Liegt dagegen ein Gefäßverschluss vor, so fehlt die farbige Flussdarstellung im Bild [11, 18, 25, 26].

Abb. 2 Farbduplexsonographische Darstellung der Carotisbifurkation im Längsschnitt



Linkes Bild: Normalbefund. Rechtes Bild: hochgradige Abgangsstenose der A. carotis interna (CCA: A. carotis communis. ICA: A. carotis interna. ECA: A. carotis externa. P: Plaque).
Abbildung aus: Schäberle, W., *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik*. Springer Verlag Heidelberg [u.a.], 2010. (3. Auflage): p. 310,362.

2.2.4 Definitionen

Das Vorliegen der folgenden Begleiterkrankungen wird als gegeben angesehen, wenn sie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme durch den Arztbrief dokumentiert sind und eine Behandlung erfolgt.

2.2.4.1 Parameter

1. Arterielle Hypertonie:

Systolischer/diastolischer Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in Ruhe [27].

2. Diabetes mellitus:

Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dl (venöses Plasma) bzw. ≥ 110 mg/dl (kapilläres Vollblut) [27].

3. Hyperlipidämie:

Gesamtcholesterin > 220 mg/dl und LDL-Cholesterin > 160 mg/dl [27].

4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD):

Kombination einer chronisch-obstruktiven Bronchitis mit einem Lungenemphysem. Die Einteilung der COPD erfolgt nach der GOLD-Klassifikation in die Schweregrade I - IV [27].

5. Body Mass Index (BMI):

Bestimmung der Gewichtsklasse bei Erwachsenen: kg/m^2 [28].

- Untergewicht: BMI $< 18,50$
- Normalgewicht: BMI $18,50 - 24,99$
- Übergewicht: BMI $\geq 25,00$
- Adipositas: BMI $\geq 30,00$

6. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):

Stenosierende Gefäßerkrankung der Extremitäten. Die Einteilung erfolgt nach der klinischen Symptomatik gemäß der Stadieneinteilung nach Fontaine und Rutherford [27].

7. Herzinsuffizienz:

Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen. Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt in die NYHA-Stadien I - IV [27].

Formen der Herzinsuffizienz:

- Linksherz-, Rechtsherz-, Globalinsuffizienz
- Kompensierte oder dekompenzierte Herzinsuffizienz
- Systolische oder diastolische Herzinsuffizienz

8. Hypertensive und Hypotensive Phase:

- Hypertensive Phase: systolischer Blutdruck > 160 mmHg
- Hypotensive Phase: systolischer Blutdruck < 90 mmHg

2.2.4.2 TOAST-Kriterien

Die TOAST-Kriterien mit ihren fünf Kategorien wurden für die randomisierte Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)“ entwickelt und dienen der Zuordnung der Ätiologie des ischämischen Insults [29].

In der hier vorliegenden Studie werden diese Kriterien für die spätere Analyse der Hirninfarkte herangezogen.

- **Makroangiopathie:**

Nachweis einer $\geq 50\%$ -Stenose oder eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie oder ihrer Abgänge. Weitere Untersuchungen sollten keinen Hinweis für eine kardiale Emboliequelle ergeben [23].

- **Kardiale Embolie:**

Nachweis mindestens einer möglichen kardialen Ursache für eine Embolusbildung. Eine Anamnese von mehreren Ischämien in verschiedenen Stromgebieten stützt diese Diagnose [23].

- **Mikroangiopathie:**

Infarkte mit einem der traditionellen lakunären Syndrome ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion. Ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte stützen die Diagnose. Das CCT/NMR ist entweder ohne Infarktnachweis oder zeigt subkortikale bzw. Hirnstamminfarkte mit einem Durchmesser von unter 15 mm. Eine ipsilaterale Makroangiopathie $\geq 50\%$ oder eine kardiale Emboliequelle sollten ausgeschlossen werden [23].

- **Andere Ursachen:**

Nachweis einer anderen definierten Ursache in zusätzlichen Untersuchungen, z. B. Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung, hämatologischen Grunderkrankung, etc. [23].

- **Unklare Ätiologie**

Mehr als eine der oben genannten Ursachen wurde nachgewiesen (z. B. Territorialinfarkt bei Vorhofflimmern und ipsilateraler 70%-Stenose) oder es wurde keine mögliche Pathogenese nachgewiesen [23].

2.2.4.3 S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin

Gemäß der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin wird zwischen symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenosen unterschieden [30].

Empfehlungen zur operativen Therapie der Carotisstenose [30]:

1. Asymptomatische Carotisstenose

- Die CEA soll bei Patienten mit einer 60% - 99%igen asymptomatischen Carotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird (Grad* ↑↑, LoE° 1).
- Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht nur, wenn die Behandlung mit einer Komplikationsrate von weniger als 3% durchgeführt wird (Grad* ↑↑, LoE° 1).
- Der Nutzen der CEA bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose besteht vor allem für Männer und Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren (Grad* ↑, LoE° 1).

2. Symptomatische Carotisstenose

- Eine CEA wird für Patienten mit 70% - 99% Stenose nach TIA oder nicht behinderndem Schlaganfall empfohlen (Grad* ↑↑, LoE° 1a).
- Eine CEA soll auch bei Patienten mit einer symptomatischen Stenose von 50% - 69% erwogen werden (Grad* ↑↑, LoE° 1a).
- Eine CEA wird nicht empfohlen für Stenosen unter 50% (Grad* ↓↓, LoE° 1a).

* Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), GCP = good clinical practise/klinischer Konsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001, siehe Methodenreport zu dieser S3-Leitlinie)

Empfehlungen für das Vorgehen bei dem Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Carotisstenose und einer behandlungsbedürftigen KHK [30]:

1. Asymptomatische Carotisstenose

Eine isolierte Herzoperation in Anwesenheit einer einseitigen hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose ist gerechtfertigt (Grad* ↑, LoE° 2).

2. Symptomatische Carotisstenose

Bei symptomatischer oder beidseitiger Carotisstenose oder Verschluss ist eine individuelle Entscheidung zu treffen. Patienten mit einem durch die Stenose erhöhten perioperativen Schlaganfallrisiko können präoperativ anhand einer aufgehobenen zerebrovaskulären Reservekapazität identifiziert werden. Dabei sollte je nach Ausgangssituation und nach interdisziplinärer Diskussion eine Simultanoperation, die vorherige endovaskuläre oder die vorherige operative Therapie der Carotisstenose erwogen werden (Grad* ↑, LoE° 3).

* Grad der Empfehlung: ↑↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = Empfehlung („sollte“), ↔ = Empfehlung offen („kann“), GCP = good clinical practise/klinischer Konsens

° Level of Evidence (LoE): 1-5 nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (2001, siehe Methodenreport zu dieser S3-Leitlinie)

2.2.5 Erhebungsbogen

Für die Erfassung der untersuchten Patientendaten bzw. Parameter wurde ein Erhebungsbogen erstellt – dieser ist auf der folgenden Seite dargestellt.

Die Patientendaten und deren Akten entstammen dem Krankenhausinformationssystem der Firma SAP (SAP IS-H und i.s.h.med von Siemens Medical Solutions GSD GmbH). Die Daten wurden retrospektiv in anonymisierter Form aufgenommen, um datenschutzrechtliche Aspekte zu wahren.

ERHEBUNGSBOGEN

Studie: Carotisstenosen und NL-Komplikationen

Fallnummer:	Patientenname:	OP – Datum:	Alter (J):	Geschlecht (m/w):
<u>Präoperative Parameter:</u>		Ja	Nein	
Art. Hypertonie/Antihypertensiva				
Diabetes mellitus				
Hyperlipidämie/Lipidsenker				
Nikotinabusus/COPD				
BMI				
pAVK				
KHK				
Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten				
Vorhofflimmern				
Herzinsuffizienz				
TIA				
PRIND				
Hirnfarkt				
<u>Befund der FKDS:</u>		%	%	
Stenose der A. carotis communis links				
Stenose der A. carotis communis rechts				
Stenose der A. carotis interna links				
Stenose der A. carotis interna rechts				
Stenose der A. vertebralis links				
Stenose der A. vertebralis rechts				
<u>Intraoperative Parameter:</u>				
ACVB-OP				
OPCAB-Technik				
Aortenklappen-OP bei Aortenklappenstenose bei Aortenklappeninsuffizienz				
Mitralklappen-OP bei Mitralklappenstenose bei Mitralklappeninsuffizienz				
Gesamtdauer OP				
HLM-Dauer				
x-clamp-Dauer				
Kreislaufstillstand				
Temperatur an der HLM				
Hb an der HLM				
Simultane Carotis-OP				
<u>Postoperative Parameter:</u>				
Revision				
Gesicherte Tachyarrhythmia absoluta wenn ja Tag				
PTT (OP-Tag)				
PTT (1.pod)				
PTT (2.pod)				
Hypertensive Phase (> 160mmHg syst.)				
Hypotensive Phase (< 90mmHg syst.)				
Kommentare				

<u>Endpunkte:</u>	Ja	Nein
Hirnfarkt		
PRIND		
TIA wenn ja Tag		
Delir		
Kommentare		

2.2.6 Gruppeneinteilung

In der hier vorliegenden Arbeit wurde folgende Einteilung vorgenommen:

Gruppeneinteilung nach den Stenosegraden der A. carotis communis, A. carotis interna und A. vertebralis:

- Gruppe I: nicht relevante Stenosen < 50%
- Gruppe II: Stenosen 50% - 75%
- Gruppe III: Stenosen 76% - 89%
- Gruppe IV: Stenosen 90% - 100%

Anterior- und Medialinfarkte wurden dem Stromgebiet der A. carotis zugeordnet – unter Beachtung der jeweiligen Seitenlage (rechts bzw. links). Ein Posteriorinfarkt wurde dem Stromgebiet der A. vertebralis zugeordnet – hier ist die Beachtung der Seitenlage nicht von Bedeutung. Bei beidseits aufgetretenen Hirninfarkten war der jeweils höhere Stenosegrad des betreffenden Gefäßes für die Gruppeneinteilung entscheidend.

2.2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS Version 19 und wurde von Dipl.-Math. Johannes Hain vom Lehrstuhl für Mathematik VIII - Statistik der Universität Würzburg durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik erfolgte die Auswertung der kategorialen Daten mittels Häufigkeitstabellen, in denen die beobachtete und prozentuale Häufigkeit angegeben wurde. Die metrischen Daten wurden hinsichtlich Minimal-, Median-, Maximal-, Mittelwert sowie Standardabweichung ausgewertet.

Für die korrelierende, analysierende Statistik wurden hinsichtlich der Stenosen vier Gruppen gebildet – wie unter Punkt 2.2.6 beschrieben. Die Analyse der kategorialen Daten erfolgte hierbei mittels „Chi-Quadrat-Test“, der zur Anwendung kam, da aufgrund der Gruppeneinteilung die Messung mehr als zwei

Stufen besaß. Es wurden p-Werte berechnet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ stellte einen signifikanten Zusammenhang dar.

Die Analyse der metrischen Daten wurde mit dem „Kruskal-Wallis-Test“ durchgeführt. Dieser Test überprüft, ob zwischen den Gruppen irgendein Unterschied bezüglich der betrachteten Messungen (z. B. Alter) vorliegt. Wenn dies nicht der Fall war, ist der p-Wert des „Kruskal-Wallis-Tests“ $> 0,05$. Wenn der p-Wert $\leq 0,05$ war, wurde damit gezeigt, dass irgendwo ein Unterschied zwischen den vier Gruppen vorhanden war, jedoch unwissend, wo dieser Unterschied lag; um diesen genauer zu bestimmen, besteht die Möglichkeit zusätzlich „Posthoc-Analysen“ durchzuführen, bei der jede paarweise Vergleichsmöglichkeit auf Unterschiede überprüft wird. Für jede Vergleichsmöglichkeit erhält man auch hier einen p-Wert, der bei einem Wert $\leq 0,05$ angibt, dass es zwischen diesen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied gab.

3. Ergebnisse

An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg wurden im Zeitraum 01/2004 bis 12/2008 insgesamt 2784 Patienten am Herzen operiert. 162/2784 (5,8%) Patienten erfüllten dabei die drei Einschlusskriterien (Operationszeitraum: 01/2004 bis 12/2008, Herzoperation und postoperatives neurologisches Symptom) und wurden in die vorliegende retrospektive Studie zur Evaluation eines Zusammenhangs von höhergradigen Carotis- bzw. Vertebralisstenosen und postoperativen neurologischen Komplikationen eingeschlossen. Diese 162 Patienten wurden anhand des präoperativen Duplexbefundes (FKDS) in vier Gruppen eingeteilt. Die Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen sowie deren prozentuale Verteilung hinsichtlich des Gesamtkollektivs und der Einschlusskriterien in den jeweiligen Stenosegruppen.

Tab. 2 Patientenzahlen hinsichtlich Gesamtkollektiv und Einschlusskriterien

Stenosegruppe	n	n/2784 (%)	n/162 (%)
Gruppe I (n. r. Stenosen < 50%)	89	89/2784 (3,2%)	89/162 (54,9%)
Gruppe II (Stenosen 50% - 75%)	34	34/2784 (1,2%)	34/162 (21,0%)
Gruppe III (Stenosen 76% - 89%)	10	10/2784 (0,4%)	10/162 (6,2%)
Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%)	29	29/2784 (1,0%)	29/162 (17,9%)
Gesamt	162	162/2784 (5,8%)	162/162 (100,0%)

3.1 Präoperative Ergebnisse

3.1.1 Präoperative Parameter – deskriptiv

Mit 123/162 (75,9%) Patienten war der Hauptteil der Patienten männlich und das Durchschnittsalter lag bei 72,08 Jahren \pm 6,85 Jahre. 146/162 (90,1%) Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und 103/162 (63,6%) Patienten eine Hyperlipidämie. 143/162 (88,3%) Patienten wiesen eine koronare Herzkrankheit auf. Der BMI zeigt mit einem Mittelwert von 27,49 kg/m² \pm 4,10 kg/m², dass die Mehrheit der untersuchten Personen an Übergewicht litt [28]. 49/162 (30,2%) Patienten hatten bereits präoperativ eine neurologische Erkrankung, davon 37/162 (22,8%) einen Hirninfarkt, 1/162 (0,6%) ein PRIND und 11/162 (6,8%) eine TIA. Siehe Tabellen 3 und 4.

Tab. 3 Präoperative metrische Parameter

Präoperative Parameter (n=162)	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
<i>Alter (Jahre)</i>	40,00	73,00	83,00	72,08	6,85
<i>BMI (kg/m²)</i>	18,36	27,17	40,04	27,49	4,10

Tab. 4 Präoperative kategoriale Parameter

Präoperative Parameter (n=162)	Häufigkeit	Prozent
<i>Geschlecht</i>		
männlich	123/162	75,9
weiblich	39/162	24,1
<i>Art. Hypertonie</i>		
ja	146/162	90,1
nein	16/162	9,9
<i>Diabetes mellitus</i>		
ja	69/162	42,6
nein	93/162	57,4
<i>Hyperlipidämie</i>		
ja	103/162	63,6
nein	59/162	36,4
<i>Nikotinabusus/COPD</i>		
ja	65/162	40,1
nein	97/162	59,9
<i>pAVK</i>		
ja	30/162	18,5
nein	132/162	81,5
<i>KHK</i>		
ja	143/162	88,3
nein	19/162	11,7
<i>Myokardinfarkt (≤ 6 Monate)</i>		
ja	38/162	23,5
nein	124/162	76,5
<i>Vorhofflimmern</i>		
ja	42/162	25,9
nein	120/162	74,1
<i>Herzinsuffizienz</i>		
ja	86/162	53,1
nein	76/162	46,9
<i>TIA</i>		
ja	11/162	6,8
nein	151/162	93,2
<i>PRIND</i>		
ja	1/162	0,6
nein	161/162	99,4
<i>Hirnfarkt</i>		
ja	37/162	22,8
nein	125/162	77,2

3.1.2 Präoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen – signifikante Ergebnisse

Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich bei dem Vergleich innerhalb der Stenosegruppen II (Stenosen 50% - 75%), III (Stenosen 76% - 89%) und IV (Stenosen 90% - 100%) hinsichtlich einer bestehenden Hyperlipidämie erkennen ($p = 0,002$).

Nur bei den Patienten mit nicht relevanten Stenosen $< 50\%$ (Gruppe I) ließ sich kein Unterschied im Hinblick auf eine Hyperlipidämie feststellen: 41/82 (50,0%) Patienten in dieser Gruppe hatten eine Hyperlipidämie und ebenso viele Patienten 41/82 (50,0%) hatten keine Hyperlipidämie.

Dagegen wiesen Patienten mit einer Stenose von $\geq 50\%$ auch verhältnismäßig häufiger eine Hyperlipidämie auf. In Gruppe II waren dies 32/39 (82,1%) vs. 7/39 (17,9%) Patienten, in Gruppe III 9/11 (81,8%) vs. 2/11 (18,2%) Patienten und in Gruppe IV 21/30 (70,0%) vs. 9/30 (30,0%) Patienten. Siehe Tabelle 5.

Tab. 5 Stenosen und Hyperlipidämie

Stenosen und Hyperlipidämie					
p-Wert = 0,002			Hyperlipidämie		Gesamt
			ja	nein	
Stenosen	< 50%	Anzahl (% innerhalb Gruppe I)	41 (50,0%)	41 (50,0%)	82 (100,0%)
	50% - 75%	Anzahl (% innerhalb Gruppe II)	32 (82,1%)	7 (17,9%)	39 (100,0%)
	76% - 89%	Anzahl (% innerhalb Gruppe III)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11 (100,0%)
	90% - 100%	Anzahl (% innerhalb Gruppe IV)	21 (70,0%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)
Gesamt		Anzahl (% innerhalb Gruppe)	103 (63,6%)	59 (36,4%)	162 (100,0%)

Hinsichtlich der koronaren Herzerkrankung wiesen die Patienten in allen vier Stenosegruppen häufiger eine KHK auf – dieses Ergebnis ist signifikant ($p = 0,001$).

In der Gruppe I (n. r. Stenosen < 50%) waren dies 64/82 (78,0%) vs. 18/82 (22,0%) Patienten.

Mit steigendem Stenosegrad (ab 50%) stieg auch die Anzahl bzw. das Verhältnis der Patienten mit KHK im Vergleich zu den Patienten ohne KHK. In Gruppe II (Stenosen 50% - 75%) waren dies 38/39 (97,4%) vs. 1/39 (2,6%) Patienten, in Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) 11/11 (100,0%) vs. 0/11 (0,0%) Patienten und in Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) 30/30 (100,0%) vs. 0/30 (0,0%) Patienten. Siehe Tabelle 6.

Tab. 6 Stenosen und koronare Herzkrankheit

Stenosen und koronare Herzkrankheit					
p-Wert = 0,001			KHK		Gesamt
			ja	nein	
Stenosen	< 50%	Anzahl (% innerhalb Gruppe I)	64 (78,0%)	18 (22,0%)	82 (100,0%)
	50% - 75%	Anzahl (% innerhalb Gruppe II)	38 (97,4%)	1 (2,6%)	39 (100,0%)
	76% - 89%	Anzahl (% innerhalb Gruppe III)	11 (100,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
	90% - 100%	Anzahl(% innerhalb Gruppe IV)	30 (100,0%)	0 (0,0%)	30 (100,0%)
Gesamt		Anzahl (% innerhalb Gruppe)	143 (88,3%)	19 (11,7%)	162 (100,0%)

3.1.3 Präoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen

Hinsichtlich des Vergleichs der jeweiligen Stenosegruppen (Gruppe I, II, III und IV) mit den präoperativen Parametern Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus/COPD, BMI, pAVK, Myokardinfarkt (≤ 6 Monate), Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, PRIND und Hirninfarkt ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge feststellen. Siehe Tabelle 7.

Tab. 7 Stenosen und präoperative Parameter

	Gruppe I n. r. Stenosen < 50%	Gruppe II Stenosen 50% - 75%	Gruppe III Stenosen 76% - 89%	Gruppe IV Stenosen 90% - 100%	p
Alter (Jahre)	72,78	72,46	70,45	70,27	0,248
Geschlecht					
m	57/82 (69,5%)	30/39 (76,9%)	8/11 (72,7%)	28/30 (93,3%)	0,075
w	25/82 (30,5%)	9/39 (23,1%)	3/11 (27,3%)	2/30 (6,7%)	
Art. Hypertonie					
ja	73/82 (89,0%)	34/39 (87,2%)	11/11 (100,0%)	28/30 (93,3%)	0,563
nein	9/82 (11,0%)	5/39 (12,8%)	0/11 (0,0%)	2/30 (6,7%)	
Diabetes mellitus					
ja	35/82 (42,7%)	18/39 (46,2%)	3/11 (27,3%)	13/30 (43,3%)	0,737
nein	47/82 (57,3%)	21/39 (53,8%)	8/11 (72,7%)	17/30 (56,7%)	
Nikotin/COPD					
ja	28/82 (34,1%)	16/39 (41,0%)	6/11 (54,5%)	15/30 (50,0%)	0,334
nein	54/82 (65,9%)	23/39 (59,0%)	5/11 (45,5%)	15/30 (50,0%)	
BMI (kg/m ²)	27,54	27,56	27,63	27,21	0,968
pAVK					
ja	10/82 (12,2%)	9/39 (23,1%)	3/11 (27,3%)	8/30 (26,7%)	0,205
nein	72/82 (87,8%)	30/39 (76,9%)	8/11 (72,7%)	22/30 (73,3%)	
Myokardinfarkt					
ja	15/82 (18,3%)	14/39 (35,9%)	3/11 (27,3%)	6/30 (20,0%)	0,182
nein	67/82 (81,7%)	25/39 (64,1%)	8/11 (72,7%)	24/30 (80,0%)	
Vorhofflimmern					
ja	22/82 (26,8%)	8/39 (20,5%)	4/11 (36,4%)	8/30 (26,7%)	0,738
nein	60/82 (73,2%)	31/39 (79,5%)	7/11 (63,6%)	22/30 (73,3%)	
Herzinsuffizienz					
ja	47/82 (57,3%)	23/39 (59,0%)	6/11 (54,5%)	10/30 (33,3%)	0,120
nein	35/82 (42,7%)	16/39 (41,0%)	5/11 (45,5%)	20/30 (66,7%)	
PRIND					
ja	1/82 (1,2%)	0/39 (0,0%)	0/11 (0,0%)	0/30 (0,0%)	0,806
nein	81/82 (98,8%)	39/39 (100,0%)	11/11 (100,0%)	30/30 (100,0%)	
Hirninfarkt					
ja	15/82 (18,3%)	9/39 (23,1%)	3/11 (27,3%)	10/30 (33,3%)	0,398
nein	67/82 (81,7%)	30/39 (76,9%)	8/11 (72,7%)	20/30 (66,7%)	

3.2 Intraoperative Ergebnisse

3.2.1 Intraoperative Parameter – deskriptiv

Eine Operation dauerte im Mittel 274,29 Minuten \pm 72,21 Minuten. Die durchschnittliche Verweildauer an der HLM betrug 142,00 Minuten \pm 50,26 Minuten. Die durchschnittliche x-clamp-Dauer lag bei 94,53 Minuten \pm 34,01 Minuten und die durchschnittliche Temperatur an der HLM betrug 30,81 °C \pm 3,33°C. Der mittlere Hb-Wert an der HLM lag bei 8,33 mg/dl \pm 1,08 mg/dl.

Am häufigsten wurde eine isolierte ACVB-Operation durchgeführt, insgesamt bei 97/162 (59,9%) Patienten. 8/162 (4,9%) Patienten wurden ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mittels OPCAB-Technik operiert. Hinsichtlich der Patienten, die einzeln oder kombiniert an der Aortenklappe operiert wurden, bestand die häufigste Indikation aufgrund einer Stenose: 27/56 (48,2%) Patienten. Der Eingriff an der Mitralklappe erfolgte am häufigsten wegen einer Mitralklappeninsuffizienz bei 8/11 (72,7%) Patienten. 3/162 (1,9%) Patienten hatten während der Operation einen Kreislaufstillstand. Siehe Tabellen 8 und 9.

Tab. 8 Intraoperative metrische Parameter

Intraoperative Parameter (n=162)	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standard-abw.
<i>OP-Dauer (min)</i>	135,00	265,00	600,00	274,29	72,21
<i>HLM-Dauer (min)</i>	47,00	135,00	321,00	142,00	50,26
<i>x-clamp-Dauer (min)</i>	29,00	87,50	208,00	94,53	34,01
<i>Temp. HLM (°C)</i>	20,00	31,30	36,80	30,81	3,33
<i>Hb HLM (mg/dl)</i>	6,40	8,20	15,00	8,33	1,08

Tab. 9 Intraoperative kategoriale Parameter

Intraoperative Parameter (n=162)	Häufigkeit	Prozent
OP-Art		
1 (ACVB-OP)	97/162	59,9
2 (AK-OP)	16/162	9,9
3 (MK-OP)	2/162	1,2
4 (Kombi-OP)	47/162	29,0
OPCAP-Technik		
ja	8/162	4,9
nein	154/162	95,1
Aortenklappen-OP		
nein	106/162	65,4
Stenose	27/162	16,7
Insuffizienz	4/162	2,5
kombiniertes Vitium	25/162	15,4
Mitralklappen-OP		
nein	151/162	93,2
Stenose	1/162	0,6
Insuffizienz	8/162	4,9
kombiniertes Vitium	2/162	1,2
Kreislaufstillstand		
ja	3/162	1,9
nein	159/162	98,1

Erläuterung zu OP-Art:

1 = isolierte ACVB-Operation; 2 = isolierte Aortenklappen-Operation; 3 = isolierte Mitralklappen-Operation; 4 = Kombinationseingriffe gesamt

3.2.2 Intraoperative Parameter korreliert mit dem jeweiligen Stenosegruppen

Beim Vergleich der Stenosegruppen mit den intraoperativen Parametern OP-Art (gesamte Operationen), Aortenklappen-OP, Mitralklappen-OP, Kreislaufstillstand, OP-Dauer, HLM-Dauer, x-clamp-Dauer, Temperatur an der HLM und Hb an der HLM ließen sich keine signifikanten Ergebnisse ermitteln. Siehe Tabelle 10.

Tab. 10 Stenosen und intraoperative Parameter

	Gruppe I n. r. Stenosen < 50%	Gruppe II Stenosen 50% - 75%	Gruppe III Stenosen 76% - 89%	Gruppe IV Stenosen 90% - 100%	p
OP-Art					
1 (ACVB-OP)	43/82 (52,4%)	25/39 (64,1%)	7/11(63,6%)	22/30 (73,3%)	0,203
2 (AK-OP)	15/82 (18,3%)	1/39 (2,6%)	0/11 (0,0%)	0/30 (0,0%)	
3 (MK-OP)	2/82 (2,4%)	0/39 (0,0%)	0/11 (0,0%)	0/30 (0,0%)	
4 (Kombi-OP)	22/82 (26,9%)	13/39 (33,3%)	4/11 (36,4%)	8/30 (26,7%)	
Aortenklappen-OP					
Stenose	11/82 (13,4%)	10/39 (25,6%)	3/11 (27,3%)	3/30 (10,0%)	0,209
Insuffizienz	4/82 (4,9%)	0/39 (0,0%)	0/11 (0,0%)	0/30 (0,0%)	
Vitium kombiniert	17/82 (20,7%)	3/39 (7,7%)	1/11 (9,1%)	4/30 (13,3%)	
Mitralklappen-OP					
Stenose	0/82 (0,0%)	1/39 (2,6%)	0/11 (0,0%)	0/30 (0,0%)	0,175
Insuffizienz	6/82 (7,3%)	1/39 (2,6%)	0/11 (0,0%)	1/30 (3,3%)	
Vitium kombiniert	0/82 (0,0%)	1/39 (2,6%)	1/11 (9,1%)	0/30 (0,0%)	
Kreislaufstillstand					
ja	1/82 (1,2%)	1/39 (2,6%)	0/11 (0,0%)	1/30 (3,3%)	0,835
nein	81/82 (98,8%)	38/39 (97,4%)	11/11 (100,0%)	29/30 (96,7%)	
OP-Dauer (min)	267,96	280,90	281,73	280,07	0,575
HLM-Dauer (min)	135,76	136,26	152,36	124,28	0,796
x-clamp-Dauer (min)	92,88	87,90	95,18	82,20	0,773
Temperatur an der HLM (°C)	30,42	28,67	30,31	26,59	0,848
Hb an der HLM (mg/dl)	8,23	7,55	8,81	7,20	0,315

3.3 Postoperative Ergebnisse

3.3.1 Postoperative Parameter – deskriptiv

Die PTT-Zeit am OP-Tag betrug im Mittel 52,69 Sekunden \pm 14,42 Sekunden, am 1. postoperativen Tag 44,44 Sekunden \pm 7,47 Sekunden und am 2. postoperativen Tag 49,26 Sekunden \pm 16,34 Sekunden.

Eine operative Revision bei Nachblutung (mit und ohne Tamponadensymptomatik) wurde bei 23/162 (14,2%) Patienten durchgeführt. 62/162 (38,3%) Patienten wiesen postoperativ zumindest einmal eine hypertensive Phase auf, wohingegen 119/162 (73,5%) Patienten mindestens einmal eine hypotensive Phase hatten. 65/162 (40,1%) Patienten hatten eine gesicherte neu aufgetretene Tachyarrhythmia absoluta, davon 1/65 (1,6%) Patient am OP-Tag, 11/65 (16,9%) Patienten am 1. postoperativen Tag, 21/65 (32,3%) Patienten am 2. postoperativen Tag und 32/65 (49,2%) Patienten am 3. postoperativen Tag und/oder später. Siehe Tabellen 11 und 12.

Tab. 11 Postoperative metrische Parameter

Postoperative Parameter (n=162)	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
PTT OP (s)	29,40	51,35	148,50	52,69	14,42
PTT 1.pod (s)	29,00	43,80	67,00	44,44	7,47
PTT 2.pod (s)	33,00	45,20	145,00	49,26	16,34

Tab. 12 Postoperative kategoriale Parameter

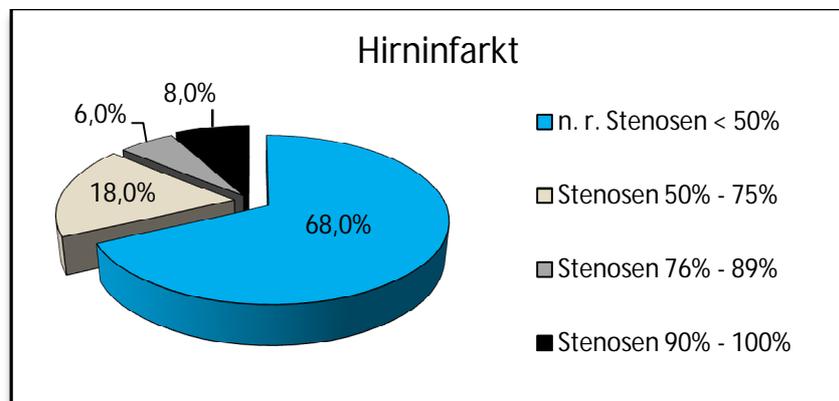
Postoperative Parameter (n=162)	Häufigkeit	Prozent
Revision		
ja	23/162	14,2
nein	139/162	85,8
Hypertensive Phase (> 160mmHg syst.)		
ja	62/162	38,3
nein	100/162	61,7
Hypotensive Phase (< 90mmHg syst.)		
ja	119/162	73,5
nein	43/162	26,5
Gesicherte Tachyarrhythmia absoluta		
nein	97/162	59,9
OP Tag	1/162	0,6
1.Tag	11/162	6,8
2.Tag	21/162	13,0
3.Tag und/oder später	32/162	19,7

3.3.2 Deskription des primären Endpunktes Hirninfarkt

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n = 2784) der im Zeitraum von 01/2004 bis 12/2008 operierten Patienten, wiesen 162/2784 (5,8%) Patienten ein neurologisches Defizit auf.

Einen Hirninfarkt postoperativ hatten insgesamt 50/2784 (1,8%) Patienten. Betrachtet man die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, hatten 50/162 (30,9%) Patienten einen Hirninfarkt. Der Stenosegrad des betreffenden Gefäßes war für die Einteilung in die vier Gruppen ausschlaggebend. In der Gruppe I (nicht relevante Stenosen < 50%) befanden sich insgesamt 34/50 (68,0%) Patienten. 9/50 (18,0%) Patienten hatten ipsilateral zum Infarkt eine Stenose von 50% - 75% und waren somit der Gruppe II zuzuordnen. In der Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) hatten 3/50 (6,0%) Patienten einen zur Stenose ipsilateral gelegenen Infarkt und in der Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) waren dies 4/50 (8,0%) Patienten. Siehe hierzu die Abbildung 3 sowie Tabelle 17 und Abbildung 6.

Abb. 3 Hirninfarkt (prozentuale Verteilungen)



Betrachtet man diese 50/162 (30,9%) Patienten hinsichtlich der kontralateralen Gefäßseite (Nicht-Infarktseite), so verbleiben nach Abzug der Patienten, bei denen diese Betrachtung nicht möglich bzw. nicht sinnvoll ist (beidseits aufgetretener Hirninfarkt, Hirnstamminfarkt, Posteriorinfarkt), in der Gruppe I noch 27/34 (79,4%) Patienten, in der Gruppe II 6/9 (66,7%) Patienten, in der Gruppe III 2/3 (66,7%) Patienten und in der Gruppe IV 3/4 (75,0%) Patienten. Kontralaterale Stenosen > 75% waren in keiner der vier Gruppen zu finden. Die Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Patienten und ihre kontralateralen Stenosegrade in den jeweiligen vier Gruppen.

Tab. 13 Kontralaterale Stenosen

Kontralaterale Stenosen	n. r. Stenosen < 50%	Stenosen 50% - 75%	Stenosen 76% - 89%	Stenosen 90% - 100%
Gruppe I Gesamt: 27/34 (79,4%)	25/27 (92,6%)	2/27 (7,4%)	—	—
Gruppe II Gesamt: 6/9 (66,7%)	3/6 (50,0%)	3/6 (50,0%)	—	—
Gruppe III Gesamt: 2/3 (66,7%)	2/2 (100,0%)	—	—	—
Gruppe IV Gesamt: 3/4 (75,0%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	—	—

Die Infarkte der 4/50 (8,0%) Patienten aus Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) stellten sich hinsichtlich ihrer Ätiologie wie folgt dar: 2/4 (50,0%) Infarkte waren embolischen Ursprungs, 1/4 (25,0%) Infarkt war hämodynamisch verursacht und 1/4 (25,0%) Infarkt war nicht klassifizierbar. Siehe Tabelle 14.

Tab. 14 Infarktklassifikation der Gruppe IV

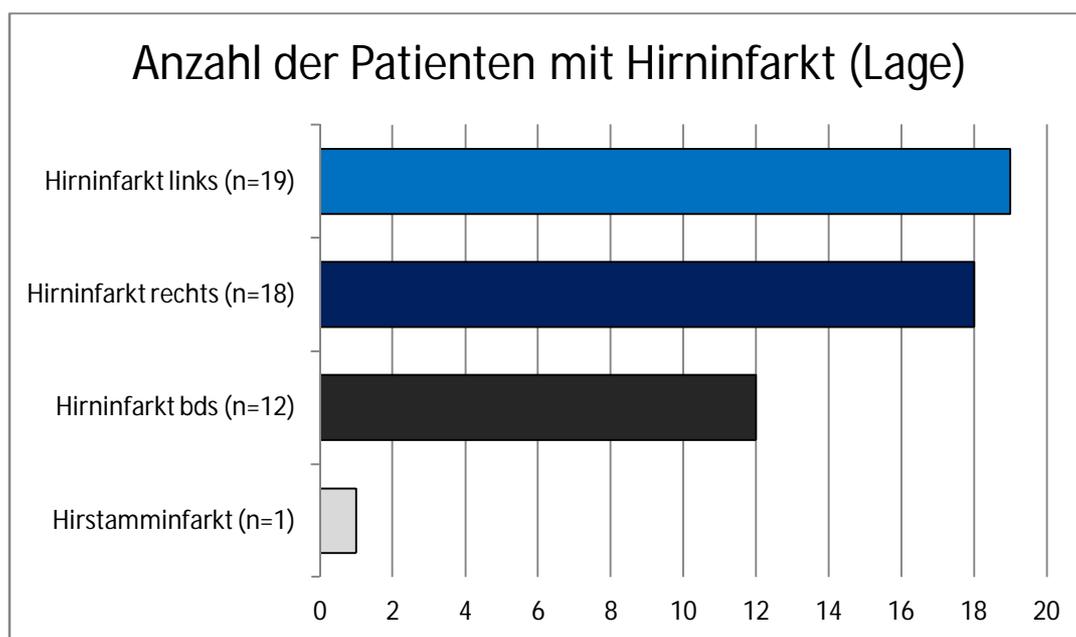
Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%)		
Befund (Neurologie)	Infarktklassifikation nach TOAST[23]	Anzahl (n=4)
Embolischer Infarkt: - embolische Infarkte beidseits (bei Crossfilling) - embolischer Infarkt rechts (bei Crossfilling)	Mögliche Ursachen: Kardiale Embolie/ Makroangiopathie	2/4 (50,0%)
Hämodynamischer Infarkt: - hämodynamischer Marklagerinfarkt links	Makroangiopathie	1/4 (25,0%)
Nicht klassifizierbar: - nicht klassifizierbarer Marklagerinfarkt rechts	Unklare Ätiologie	1/4 (25,0%)

Darüber hinaus wurde auch die Lage der Hirninfarkte untersucht. Die Tabelle 15 und die Abbildung 4 zeigen die Hirninfarkte hinsichtlich ihres Auftretens. Am häufigsten war die linke Gehirnhälfte betroffen: 19/50 (38,0%) Infarkte.

Tab. 15 Lage der Hirninfarkte

Lage der Hirninfarkte (n=50)	
Hirninfarkt links	19/50 (38,0%)
Hirninfarkt rechts	18/50 (36,0%)
Hirninfarkt beidseits	12/50 (24,0%)
Hirnstamminfarkt	1/50 (2,0%)

Abb. 4 Lage der Hirninfarkte (graphisch)



Bei Betrachtung der Art der durchgeführten Operation bei Patienten mit Hirninfarkt postoperativ, haben sich die meisten Patienten einer ACVB-Operation unterzogen: 29/50 (58,0%) Patienten – diese fand bei allen Patienten unter der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (On-Pump-Verfahren) statt: 29/29 (100,0%) Patienten. Am zweithäufigsten wurde ein Kombinationseingriff durchgeführt: 12/50 (24,0%) Patienten. 8/50 (16,0%) Patienten hatten eine isolierte Aortenklappen-OP und 1/50 (2,0%) Patient wurde an der Mitralklappe operiert. Siehe Tabelle 16.

Tab. 16 Operationsart und Hirninfarkt postoperativ

Operationsart	Anzahl (n=50)	
ACVB-OP	29/50 (58,0%)	
	<i>HLM (On-Pump)</i>	<i>OPCAB (Off-Pump)</i>
	29/29 (100,0%)	0/29 (0,0%)
Aortenklappen-OP	8/50 (16,0%)	
Mitralklappen-OP	1/50 (2,0%)	
Kombinationseingriff	12/50 (24,0%)	

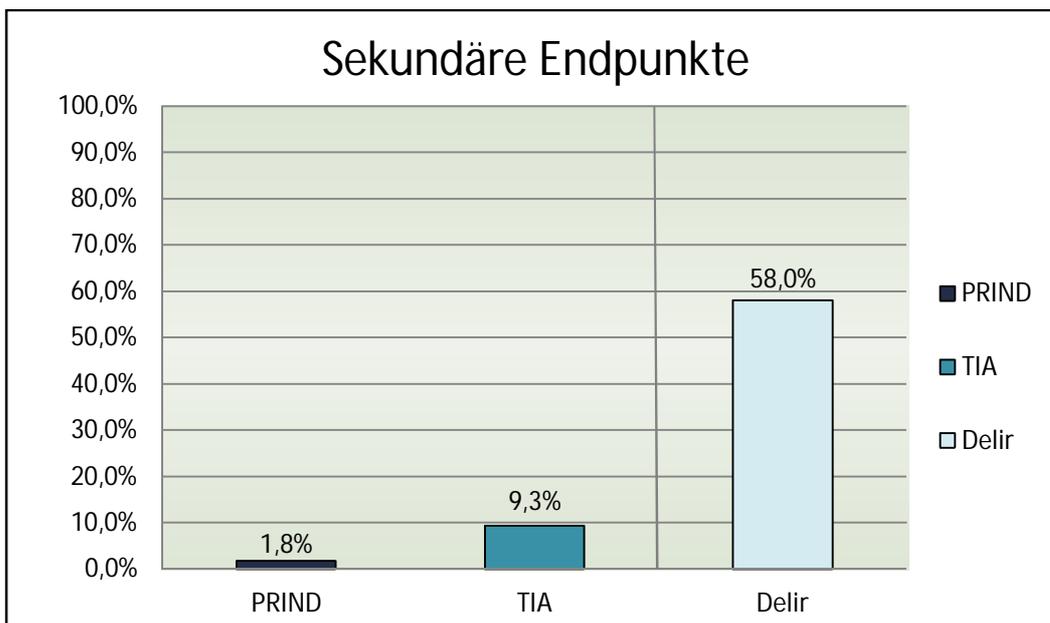
3.3.3 Deskription der sekundären Endpunkte prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, transitorisch ischämische Attacke und Delir

Hinsichtlich des Gesamtkollektivs (n = 2784) hatten 3/2784 (0,1%) Patienten ein PRIND und 15/2784 (0,5%) Patienten eine TIA. Ein Delir hatten 94/2784 (3,4%) Patienten.

Betrachtet man die 162 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, dann zeigen sich folgende prozentuale Verteilungen: ein PRIND wiesen 3/162 (1,8%) Patienten auf. Eine TIA wurde postoperativ bei 15/162 (9,3%) Patienten festgestellt, im Mittel trat sie nach 6 Tagen \pm 6,37 Tage auf.

94/162 (58,0%) Patienten hatten ein Delir – da das Delir multifaktorieller Genese ist, kann es daher nur eingeschränkt beurteilt werden, was in der Diskussion näher ausgeführt wird. Siehe Abbildung 5.

Abb. 5 Sekundäre Endpunkte: PRIND, TIA und Delir



3.3.4 Korrelation: Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen

Ein Hirninfarkt postoperativ wurde bei 50/162 (30,9%) Patienten diagnostiziert. Mit 34/50 (68,0%) Patienten befanden sich davon die meisten dieser Patienten in der Gruppe I (nicht relevante Stenosen < 50%). 9/50 (18,0%) Patienten waren der Gruppe II (Stenosen 50% - 75%) zuzuordnen. 3/50 (6,0%) Patienten fielen in die Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) und 4/50 (8,0%) Patienten in die Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%).

Ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND) wiesen 3/162 (1,8%) Patienten auf. In die Gruppe I fiel dabei 1/3 (33,3%) Patient und in die Gruppe II fielen 2/3 (66,7%) Patienten.

Eine postoperativ aufgetretene transitorisch ischämische Attacke (TIA) hatten 15/162 (9,3%) Patienten. 9/15 (60,0%) Patienten ließen sich dabei in die Gruppe I einordnen, 2/15 (13,3%) Patienten in die Gruppe II, 0/15 (0,0%) Patient in die Gruppe III und 4/15 (26,7%) Patienten in die Gruppe IV.

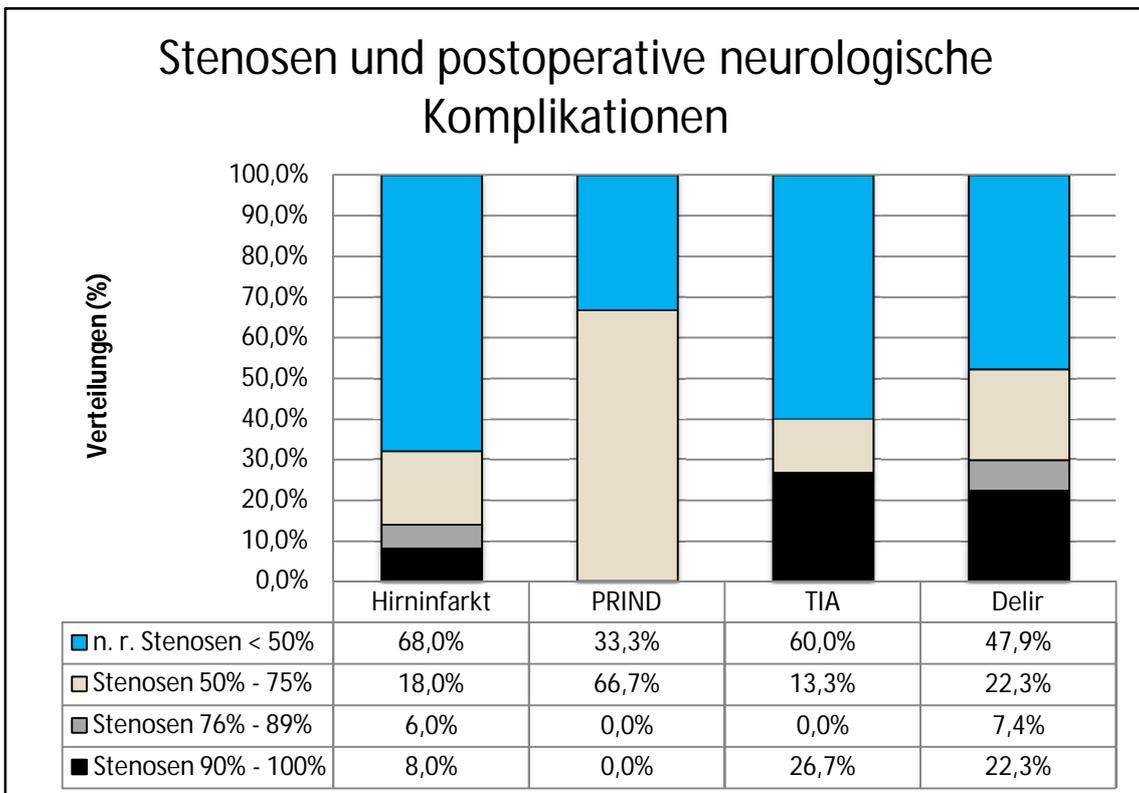
Ein Delir ließ sich postoperativ bei 94/162 (58,0%) Patienten nachweisen. Die Mehrheit der Patienten fiel in die Gruppe I: 45/94 (47,9%) Patienten. In der Gruppe II befanden sich 21/94 (22,3%) Patienten, in der Gruppe III 7/94 (7,4%) Patienten und in der Gruppe IV 21/94 (22,3%) Patienten.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass mit 89/162 (54,9%) Patienten mehr als die Hälfte und somit die meisten Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen eine nicht relevante Stenose von weniger als 50% (Gruppe I) aufwiesen. Gefolgt von der Gruppe II (Stenosen 50% - 75%) in der sich 34/162 (21,0%) Patienten mit neurologischen Komplikationen befanden. In Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) und Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) befanden sich 10/162 (6,2%) bzw. 29/162 (17,9%) Patienten und somit – vor allem im Hinblick auf Gruppe III – deutlich weniger Patienten als in Gruppe I und II. Allerdings konnte bei dem Vergleich der vier Stenosegruppen untereinander hinsichtlich der postoperativen neurologischen Komplikationen im Sinne eines Hirninfarkts, eines prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizits (PRIND), einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) und eines Delirs kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,175$). Siehe Tabelle 17 und Abbildung 6.

Tab. 17 Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen

Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen			Neurologische Komplikationen				Gesamt
p-Wert = 0,175			Hirninfarkt	PRIND	TIA	Delir	
Stenosen	< 50%	Anzahl	34	1	9	45	89
		% innerhalb Gruppe I	68,0%	33,3%	60,0%	47,9%	54,9%
	50% - 75%	Anzahl	9	2	2	21	34
		% innerhalb Gruppe II	18,0%	66,7%	13,3%	22,3%	21,0%
	76% - 89%	Anzahl	3	0	0	7	10
		% innerhalb Gruppe III	6,0%	0,0%	0,0%	7,4%	6,2%
	90% - 100%	Anzahl	4	0	4	21	29
		% innerhalb Gruppe IV	8,0%	0,0%	26,7%	22,3%	17,9%
Gesamt		Anzahl	50	3	15	94	162
		% innerhalb Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Abb. 6 Stenosen und postoperative neurologischen Komplikationen (graphisch)



3.3.5 Postoperative Parameter korreliert mit den jeweiligen Stenosegruppen

Hinsichtlich der postoperativen Parameter waren bezüglich der Punkte Revision, gesicherte Tachyarrhythmia absoluta, PTT am OP-Tag sowie PTT am 1. und 2. postoperativen Tag, hyper- und hypotensive Phase keine signifikanten Zusammenhänge beim Vergleich innerhalb der Stenosegruppen erkennbar. Siehe Tabelle 18.

Tab. 18 Stenosen und postoperative Parameter

	Gruppe I n. r. Stenosen < 50%	Gruppe II Stenosen 50% - 75%	Gruppe III Stenosen 76% - 89%	Gruppe IV Stenosen 90% - 100%	p
Revision					
ja	13/82 (15,9%)	5/39 (12,8%)	2/11 (18,2%)	3/30 (10,0%)	0,844
nein	69/82 (84,1%)	34/39 (87,2%)	9/11 (81,8%)	27/30 (90,0%)	
Gesicherte Tachyarrhythmia absoluta					
OP-Tag	0/82 (0,0%)	0/39 (0,0%)	0/11 (0,0%)	1/30 (3,3%)	0,264
1.pod	4/82 (4,9%)	4/39 (10,3%)	2/11 (18,2%)	1/30 (3,3%)	
2.pod	9/82 (11,0%)	8/39 (20,5%)	1/11 (9,1%)	3/30 (10,0%)	
3.pod und/oder später	18/82 (22,0%)	8/39 (20,5%)	3/11 (27,3%)	3/30 (10,0%)	
PTT OP (s)	52,52	51,72	63,63	50,43	0,317
PTT 1.pod (s)	43,81	44,72	46,95	44,89	0,726
PTT 2.pod (s)	49,34	46,77	58,11	48,95	0,152
Hypertensive Phase					
ja	28/82 (34,1%)	19/39 (48,7%)	4/11 (36,4%)	11/30 (36,7%)	0,486
nein	54/82 (65,9%)	20/39 (51,3%)	7/11 (63,6%)	19/30 (63,3%)	
Hypotensive Phase					
ja	62/82 (75,6%)	30/39 (76,9%)	6/11 (54,5%)	21/30 (70,0%)	0,451
nein	20/82 (24,4%)	9/39 (23,1%)	5/11 (45,5%)	9/30 (30,0%)	

4. Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Ergebnisse zur Analyse einer Korrelation zwischen höhergradigen Stenosierungen der hirnversorgenden Gefäße und postoperativen neurologischen Komplikationen – Hirninfarkt, prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, transitorisch ischämische Attacke und Delir – bei Patienten mit einem herzchirurgischem Eingriff werden im Folgenden kritisch diskutiert.

4.1 Stenosen und präoperative Parameter

Erhöhte Blutfettwerte sind ein Risikofaktor für atherosklerotische Veränderungen der Gefäße. Auch die hirnversorgenden Gefäße sind von diesen Veränderungen betroffen, so dass die Hyperlipidämie einen Risikofaktor für die Entstehung von Carotis- und Vertebralisstenosen darstellt [31-36]. Ebenso wird lipidsenkenden Medikamenten – den sogenannten Statinen – ein protektiver Effekt bezüglich der Progression von Carotisstenosen zugeschrieben [37-39]. Auch in der hier vorliegenden Studie ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stenosen der hirnversorgenden Arterien und einer bestehenden Hyperlipidämie erkennen ($p = 0,002$). Bei Betrachtung der einzelnen Stenosegruppen fiel auf, dass bei Patienten in Gruppe I (nicht relevante Stenosen < 50%) kein Unterschied bezüglich einer bestehenden Hyperlipidämie feststellbar war: 41/82 (50,0%) vs. 41/82 (50,0%) Patienten. Ab einer Stenose von 50% (Gruppe II, III und IV) wiesen dagegen stets mehr Patienten eine Hyperlipidämie auf: Gruppe II: 32/39 (82,1%) vs. 7/39 (17,9%) Patienten, Gruppe III: 9/11 (81,8%) vs. 2/11 (18,2%) Patienten und Gruppe IV: 21/30 (70,0%) vs. 9/30 (30,0%) Patienten.

In der hier durchgeführten Studie konnte außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der koronaren Herzerkrankung (KHK) und Stenosen der hirnversorgenden Gefäße festgestellt werden ($p = 0,001$). Insgesamt hatten die Patienten in allen vier Stenosegruppen häufiger eine KHK.

Vor allem ab einem Stenosegrad von 50% wiesen die Patienten deutlich häufiger eine KHK auf, was am offensichtlichsten in den Gruppen III und IV mit den hoch- bzw. höchstgradigen Stenosen der Fall war: Gruppe III: 11/11 (100,0%) vs. 0/11 (0,0%) Patienten und Gruppe IV 30/30 (100,0%) vs. 0/30 (0,0%) Patienten.

Carotisstenosen finden sich häufig bei Patienten, die für eine Bypass-Operation vorgesehen sind [40]. Studien zufolge existiert ein Zusammenhang zwischen den Koronar- und Carotisarterien, denn bei Patienten mit gesicherter KHK bestand zudem eine Intima-Media-Verdickung der Carotisarterien im Vergleich zu Patienten mit unveränderten Koronargefäßen [41, 42]. Eine Studie von Steinvil et al. [43] zeigte, dass eine bestehende 3-Gefäß-Erkrankung der Koronararterien oder die Erkrankung der linken Hauptkoronararterie ein unabhängiger Prädiktor für eine schwere Carotisstenose oder einen Verschluss der A. carotis interna darstellt. Der Zusammenhang zwischen der KHK und Carotisstenosen ist nicht überraschend, da beiden Erkrankungen die Atherosklerose zugrunde liegt und dementsprechend auch Beide durch die gleichen Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Rauchen oder Hyperlipidämie begünstigt werden [44-46].

4.2 Stenosen und postoperative neurologische Komplikationen

Carotisstenosen werden als ein Risikofaktor für die Entstehung von postoperativen neurologischen Komplikationen gesehen, da sie durch die Entstehung von Thromben oder Embolien zu einer Ischämie des Gehirns führen können [47-50]. Neben dem Auftreten der Stenose – unilateral oder bilateral – ist ferner entscheidend, ob diese bereits neurologische Symptome, die sich durch vorübergehende Funktionseinschränkungen äußern, hervorruft oder nicht. Für eine symptomatische Carotisstenose ist das Risiko ohne Operation einen Hirninfarkt zu erleiden hoch – für eine asymptomatische Stenose dagegen geringer – vor allem, wenn diese nur unilateral vorhanden ist [14, 51, 52]. Darüber hinaus spielt auch der Stenosegrad eine entscheidende Rolle. Je höher er ist, desto mehr steigt das Hirninfarktrisiko, wie eine Studie von Mickleborough et al. [53] zeigt. Hier lag das Hirninfarktrisiko bei Patienten mit einer Stenose der A. carotis interna von > 70% bei 3,2% und stieg auf 27,3% im

Falle eines Gefäßverschlusses. Naylor et al. [14] gaben für überwiegend asymptomatische Patienten mit unilateralen Stenosen von 50% - 99% ein Hirninfarktrisiko von 3% an – für bilaterale Stenosen lag das Risiko bei 5% und für einen Gefäßverschluss bei 7% - 11%. D'Agostino et al. [54] sowie Schwartz et al. [55] kamen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass Carotisstenosen von $\geq 50\%$ als ein Risikofaktor für das Auftreten von Hirninfarkten nach herzchirurgischen Eingriffen anzusehen sind. Dementsprechend können Patienten mit höhergradigen Stenosen von einer Carotisendarteriektomie (CEA) zur Risikominimierung profitieren, wobei die Indikationen hierzu kritisch zu stellen sind, wie die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin zeigen [13, 30]; kritisch insofern, da durch eine CEA ebenfalls neurologische Komplikationen verursacht werden können – hauptsächlich aufgrund von Thrombembolien [56].

Hinsichtlich des Delirs finden sich in der Literatur bis jetzt nur wenige Studien, die speziell den Zusammenhang zwischen Stenosen der hirnversorgenden Arterien und dem Auftreten des postoperativen Delirs untersucht haben. Lediglich Rudolph et al. [57] fanden in ihrer prospektiven Studie eine entsprechende Assoziation, denn hier war das relative Risiko nach einer Bypassoperation ein Delir zu entwickeln bei bestehenden Carotisstenosen von $\geq 50\%$ um das 3,5-fache erhöht. Die Carotisstenose spielt bei der Entstehung des Delirs jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da das Delir multifaktoriell bedingt ist. In einer Metaanalyse von Lin et al. [58] werden als prädispositionierende Faktoren vor allem das Alter, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, kognitive Beeinträchtigung sowie Depression und ein bereits aufgetretener Hirninfarkt angegeben. Weiterhin können zu der Entstehung des Delirs beitragen: eine lange OP-Dauer, die Art der durchgeführten Operation, eine verlängerte Intubationszeit, eine erhöhte Erythrozyten-Transfusionsgabe oder postoperative Komplikationen wie beispielsweise ein kardiogener Schock oder eine Pneumonie.

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie zur Evaluation einer Korrelation zwischen höhergradigen Stenosen und neurologischen Komplikationen bei Patienten mit herzchirurgischem Eingriff konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen

Stenosen der hirnversorgenden Carotis-/Vertebralarterien und den postoperativ aufgetretenen neurologischen Komplikationen (Hirnfarkt, prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, transitorisch ischämische Attacke und Delir) festgestellt werden ($p = 0,175$).

Es ließ sich allerdings eine Tendenz dahingehend erkennen, dass sich mit 89/162 (54,9%) bzw. 34/162 (21,0%) Patienten demzufolge die meisten Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen in der Gruppe I (nicht relevante Stenosen < 50%) und in der Gruppe II (Stenosen 50% - 75%) befanden.

Bei den Patienten mit postoperativ aufgetretenem **Hirnfarkt** befanden sich die meisten Patienten in der Gruppe I: 34/50 (68,0%) Patienten, gefolgt von 9/50 (18,0%) Patienten in der Gruppe II.

Hinsichtlich des Punktes **PRIND** – das zunehmend als nicht mehr zeitgemäß angesehen wird, aber im klinischen Alltag noch in Gebrauch ist – verhielt es sich anders. 2/3 (66,7%) Patienten mit einem PRIND befanden sich in Gruppe II und 1/3 (33,3%) Patient in Gruppe I.

Die meisten Patienten mit einer **TIA** waren mit 9/15 (60,0%) Patienten in der Gruppe I zu finden, gefolgt von 4/15 (26,7%) Patienten in der Gruppe IV und 2/15 (13,3%) in der Gruppe II.

45/94 (47,9%) Patienten mit einem **Delir** waren der Gruppe I und 21/94 (22,3%) Patienten der Gruppe II zuzuordnen.

Die Verteilung der Patienten hinsichtlich der Stenosegruppen ist unter Umständen auch der geringen Patientenzahl geschuldet – vor allem bezüglich des Endpunktes PRIND.

Insgesamt konnten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen untereinander festgestellt werden – somit gab es auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen III und IV, welche die hoch- bzw. höchstgradigen Stenosen repräsentieren und den Gruppen I und II mit den nicht relevanten bzw. gering- bis mittelgradigen Stenosen. Dies lässt darauf schließen, dass eine Stenose an sich bzw. der Stenosegrad in dieser Studie keinen Risikofaktor für die Entstehung von neurologischen Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff darstellte. Es wäre zu erwarten gewesen, dass Patienten der Gruppe III und IV aufgrund der hoch- bzw. höchstgradigen Stenosen

häufiger eine neurologische Komplikation erleiden würden als Patienten in den Gruppen I und II – dies war in dieser Studie nicht der Fall.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine Studie von Li et. al. [59]. Hier bestand ebenfalls kein direkter Zusammenhang zwischen Carotisstenosen ($\geq 50\%$) und postoperativen Hirninfarkten bei Patienten mit Herzoperation; von den Patienten mit Hirninfarkt waren letztendlich nur 4/76 (5,3%) Infarkte dem Stromgebiet der A. carotis zuzuordnen.

Im Hinblick auf die Patienten mit Hirninfarkt und ipsilateraler Stenose zeigte sich in dieser Studie folgende Verteilung: nicht relevante Stenosen $< 50\%$ (Gruppe I) wiesen die meisten Patienten auf: 34/50 (68,0%) Patienten. 9/50 (18,0%) Patienten hatten ipsilateral zum Infarkt eine 50% - 75% Stenose (Gruppe II). In der Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) hatten 3/50 (6,0%) Patienten einen ipsilateralen Hirninfarkt. In der Gruppe IV mit den höchsten Stenosegraden (Stenosen 90% - 100%) hatten insgesamt 4/50 (8,0%) Patienten ipsilateral einen Infarkt. Der neurologische Befund der Hirninfarkte der 4/50 (8,0%) Patienten der Gruppe IV ergab zwei Infarkte embolischen Ursprungs, einen hämodynamischen Infarkt und ein Infarkt ließ sich hinsichtlich seiner Genese nicht klassifizieren.

Die Tatsache, dass insgesamt 34/50 (68,0%) Patienten ipsilateral zum Hirninfarkt eine nicht relevante Stenose $< 50\%$ aufwiesen, lässt den Schluss zu, dass das Bestehen einer Carotis-/Vertebralistenose in dieser Studie nicht die Ursache für das Auftreten von postoperativen Hirninfarkten darstellte. Bei den 16/50 (32,0%) Patienten, die die Gruppen der mittel- bis höchstgradigen Stenosen repräsentieren, liegt die Vermutung indes näher, dass hier die Stenosen für das Auftreten ipsilateraler Hirninfarkte verantwortlich waren. Stenosen werden normalerweise erst ab 80% hämodynamisch wirksam und das Infarktrisiko steigt, je höher die Stenose ist [11, 14, 52] – dies gilt vor allem im Hinblick auf die Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%).

Aufgrund der genaueren Betrachtung der 4/50 (8,0%) Patienten aus Gruppe IV deutet aber auch hier alles darauf hin, dass die höchstgradigen Stenosen nicht generell die postoperativen Hirninfarkte verursacht haben, da letztendlich nur 1/4 (25,0%) Infarkt definitiv hämodynamisch bedingt war und somit auf die Stenose zurückzuführen ist; 2/4 (50,0%) Infarkte waren dagegen rein embolisch bedingt. Das wiederum zeigt, dass

das hämodynamische Risiko einer höchstgradigen Stenose im Vergleich zum embolischen Risiko geringer ist [11], was auch eine Studie von Salazar et al. [60] belegt. Bei den Patienten, die nach einer Herzoperation einen Hirninfarkt erlitten haben, waren 107/151 (71%) Infarkte rein embolisch und nur 18/151 (12%) Infarkte rein hämodynamisch bedingt. Bei den embolisch verursachten Infarkten ist noch die Emboliequelle zu diskutieren. Mögliche Quellen sind hier die hirnzuführende Gefäße (A. carotis, A. vertebralis) sowie die Aorta, das Herz oder auch die Herz-Lungen-Maschine [5, 11].

Stenosen der hirnversorgenden Arterien tragen in Abhängigkeit von ihrer Plaquemorphologie und Stenosegrad ein Embolierisiko, da es im Falle einer Plaqueruptur nachfolgend zu einem zerebralen Gefäßverschluss kommen kann – gleiches gilt für eine kalzifizierte Aorta. Häufige Ursachen für kardiale Embolien sind unter anderem idiopathisches Vorhofflimmern, ein akuter Myokardinfarkt oder eine Herzklappenerkrankung [11]. Die Verwendung der HLM kann ebenfalls zur Entstehung von Embolien beitragen, da es hierbei zu Manipulationen an der Aorta sowohl bei der Kanülierung als auch beim x-clamping kommt. Zusätzlich können Jets und Turbulenzen an der Kanülenspitze entstehen, wodurch es zu Plaqueablösungen kommen kann [5, 60]. Weiterhin können während der Verwendung der HLM entstandene Mikrobläschen sowie Aggregate aus Leukozyten, Thrombozyten und Proteinen oder im Blut befindliche und retransfundierte Lipide zu einer Embolie führen [8, 9, 61].

Die beiden embolisch bedingten Hirninfarkte in dieser Studie können demzufolge durch Stenosen der hirnversorgenden Arterien, speziell der A. carotis, ausgelöst worden sein – wie oben beschrieben, sind aber auch andere Emboliequellen möglich. Vor allem eine kalzifizierte Aorta ist im Vergleich zur A. carotis häufiger der Ausgangspunkt für Embolien. In einer Studie von John et. al. [48] war sowohl eine Carotisstenose (OR 1,59) als auch eine kalzifizierte Aorta (OR 3,01) ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Hirninfarkte – das Risiko bei der kalzifizierten Aorta lag jedoch höher. Bilfinger et al. [62] kommen in ihrer prospektiven Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass eine weitgehend kalzifizierte Aorta einen unabhängigen Risikofaktor für einen postoperativen Hirninfarkt darstellt – eine Carotisstenose jedoch nicht.

Die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und die damit verbundene Manipulation der Aorta (Kanülierung, x-clamping) führt häufig zu Plaquerupturen mit nachfolgender

Embolie – daher wird eine kalzifizierte Aorta als eine der Hauptursachen für die Entstehung von neurologischen Komplikationen nach konventionellen Herzoperationen gesehen [63, 64].

Hinsichtlich der Seitenverteilung der Hirninfarkte ließen sich 19/50 (38,0%) Infarkte der linken Hemisphäre und 18/50 (36,0%) Infarkte der rechten Hemisphäre zuordnen. 12/50 (24,0%) Infarkte waren beidseits lokalisiert und 1/50 (2,0%) Infarkt war im Bereich des Hirnstamms zu finden. Dementsprechend war die linke Seite – wenn auch nur geringfügig – häufiger betroffen. Studien, die die Verteilung mikroembolischer Signale (MES) während extrakorporaler Zirkulation untersucht haben, kommen zu dem Schluss, dass MES links häufiger auftreten als rechts, wobei hauptsächlich individuelle anatomische Verhältnisse des Aortenbogens für die Verteilung links vs. rechts verantwortlich zu sein scheinen und nicht etwa die Kanülenlage [65, 66]. Diese ist nach einer Studie von Müllges et al. [66] nur für die Gesamtzahl der detektierten MES ausschlaggebend, da sowohl bei der Kanülierung der Aorta ascendens als auch der Aorta descendens die MES jeweils links häufiger aufgetreten sind.

Die Tatsache, dass sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Carotisstenosen und neurologischen Komplikationen bei Patienten mit einem herzchirurgischen Eingriff finden ließ, lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Ursachen für die untersuchten postoperativen neurologischen Komplikationen vielmehr andere zu sein scheinen.

Die Entstehung von postoperativen neurologischen Komplikationen ist multifaktoriell. Einige Faktoren, die zu der Entstehung von postoperativen neurologischen Komplikationen beitragen können, sind unter anderem fortgeschrittenes Alter, die arterielle Hypertonie und/oder die Art der durchgeführten Operation [1].

Fortgeschrittenes Alter erhöht das Risiko postoperativ neurologische Komplikationen zu entwickeln. Mögliche Ursachen dafür sind, dass fortgeschrittenes Alter mit einem Mangel an cholinergen Reserven einhergeht, die für die höhere Anfälligkeit verantwortlich sind, ein Delir zu entwickeln. Darüber hinaus ist höheres Alter häufig mit fortgeschrittener Atherosklerose an der Aorta und der A. carotis vergesellschaftet, was das Risiko einer zerebralen Mikroembolie erhöht [48, 67-73].

Die arterielle Hypertonie stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von neurologischen Komplikationen wie den Hirninfarkt dar – auch im Rahmen einer

herzchirurgischen Operation [11, 47, 74, 75]. Eine bestehende arterielle Hypertonie erhöht das relative Risiko, einen ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt zu erleiden um das 3-5fache [11]. Durch den Blutdruckanstieg kommt es im Verlauf zu einer Lipohyalinose der kleinen intrakraniellen Gefäße, was zu einer Lumeneinengung führt. Nachfolgend können Gefäßwanddefekte und Mikroaneurysmen entstehen, die bei hypertoniebedingter Ruptur eine intrazerebrale Blutung verursachen [11, 76].

Die Art der Operation spielt für das Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen ebenfalls eine Rolle, vor allem ein Eingriff an einer Herzklappe ist mit einem erhöhten Risiko, postoperativ eine neurologische Komplikation zu entwickeln, assoziiert [70, 74, 77-80]. In der prospektiven Studie von Bucarius et al. [74] mit 16.184 Patienten lag die Inzidenz der Hirninfarkte für eine alleinige Aortenklappenoperation bei 4,8%. Eine Bypassoperation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine barg nur ein 3,8%-iges Risiko. In der Studie von Houge et al. [77] hatten Patienten mit einer Klappenoperation signifikant häufiger postoperativ einen Hirninfarkt ($p = 0,041$) und bei Boeken et al. [78] kam es im Rahmen einer Klappenoperation am häufigsten zu neurologischen Komplikationen. Die Ursache liegt darin, dass bei einer Herzklappenoperation im Verhältnis häufiger Embolien bzw. mikroembolische Signale (MES) auftreten als bei einer Bypassoperation. Bei einer Herzklappenoperation gelangen mehr Luftbläschen in den zerebralen Kreislauf, da bei diesem Eingriff das Herz/die Aorta ascendens eröffnet werden muss. Die Luftbläschen können dadurch in die Herzkammern gelangen und werden bei ungenügender Entlüftung schließlich in den arteriellen Kreislauf ausgeworfen und verursachen so eine Luftembolie [2, 79, 81, 82].

In der hier vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen den genannten Einflussfaktoren – Alter, arterielle Hypertonie und OP-Art – auf das Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen untersucht – allerdings ohne signifikante Ergebnisse: Alter ($p = 0,248$); arterielle Hypertonie ($p = 0,563$); OP-Art: OP-Art gesamt ($p = 0,203$), Aortenklappen-OP ($p = 0,209$), Mitralklappen-OP ($p = 0,175$). Die Auswertung dieser Studie erfolgte dahingehend, ob bei Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen zwischen bzw. in der Gruppe I (nicht relevante Stenosen < 50%), der Gruppe II (Stenosen 50% - 75%), der Gruppe III (Stenosen 76% - 89%) und der Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) ein Unterschied bezüglich Alter, arterieller Hypertonie und der OP-Art vorlag. Die meisten der oben

genannten – größtenteils prospektiven – Studien dagegen haben Patienten *mit* postoperativen neurologischen Komplikationen mit Patienten *ohne* postoperative neurologische Komplikationen hinsichtlich dieser Einflussfaktoren verglichen. Dementsprechend wurden – wahrscheinlich aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns – in diesen Studien signifikante Zusammenhänge festgestellt, die vorliegende Studie konnte bei fehlendem Kontrollkollektiv dies jedoch nicht bestätigen. Ein weiterer vielfach diskutierter Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen ist die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (On-Pump-Verfahren) sowie eine längere Verweildauer des Patienten an der HLM. Es wird argumentiert, dass die HLM das Nervensystem einer Vielzahl von schädlichen Einflüssen aussetzt. Neben einer inflammatorischen Reaktion und veränderten Blutstromverhältnissen können bei der Verwendung der HLM Mikroembolien – hervorgerufen durch Lipid-, Kalkpartikel oder Gasbläschen – die Entstehung von postoperativen neurologischen Schädigungen nach herzchirurgischen Eingriffen verursachen [7-9, 74, 83, 84]. Dementsprechend rückt ein weiteres operatives Verfahren in den Fokus, das ohne die Verwendung der HLM auskommt – das sogenannte Off-Pump-Verfahren (OPCAB-Technik), welches laut einer Metaanalyse von Sedrakyan et al. [85] mit einer geringeren Infarktrate assoziiert ist. Darüber hinaus haben diverse Studien auch den Zusammenhang im Hinblick auf die Einsatzdauer der Herz-Lungen-Maschine sowie einer verlängerten Abklemmzeit der Aorta und dem Auftreten von postoperativen neurologischen Komplikationen bei Patienten mit einem kardialen Eingriff untersucht. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine längere HLM-Dauer bzw. x-clamp-Dauer mit einem höheren Risiko einhergeht, postoperativ eine neurologische Schädigung zu erleiden [72-74, 77, 86-88].

Das On-Pump-Verfahren ist jedoch nicht eindeutig der Grund für einen postoperativen Hirninfarkt und das Off-Pump-Verfahren ist dem auch nicht grundsätzlich bzw. eindeutig überlegen, denn eine aktuelle randomisierte Studie von Diegeler et al. [89] an 2.539 Patienten konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Off-Pump- und dem On-Pump-Verfahren im Hinblick auf einen Hirninfarkt (innerhalb von 30 Tagen sowie 12 Monaten postoperativ) ermitteln ($p = 0,47$ bzw. $p = 0,26$). Zu diesem Ergebnis kommen auch die Studien von Bull et al. [90] und Chu et al. [91] – somit kann der

HLM nicht generell und ausschließlich ein erhöhtes Risiko für perioperative Infarkte zugeschrieben werden.

Die hier durchgeführte Studie kann lediglich eine Aussage hinsichtlich der Verweildauer an der HLM sowie der x-clamp-Dauer bei Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen treffen. Es wurde untersucht, ob es einen Unterschied hinsichtlich der vier Stenosegruppen (Gruppe I - IV) gab, allerdings ohne signifikante Ergebnisse: HLM-Dauer ($p = 0,796$); x-clamp-Dauer ($p = 0,773$). Auch hier muss beachtet werden, dass kein Vergleich mit einem Kontrollkollektiv erfolgte.

Der sich in dieser Studie abzeichnende Trend, dass die meisten Patienten [89/162 (54,9%)] mit postoperativen neurologischen Komplikationen in der Gruppe I (nicht relevante Stenosen $< 50\%$) zu finden waren, bestätigt die Annahme, dass überwiegend andere Ursachen zu einem Hirninfarkt, einem PRIND, einer TIA oder einem Delir beigetragen haben müssen, da sich in der Gruppe I auch Patienten befanden, die keine Stenosen der hirnversorgenden Arterien aufwiesen. Von daher können Stenosen der hirnversorgenden Arterien zwar einen Risikofaktor für die Entstehung postoperativer neurologischer Komplikationen darstellen und es ist ohne Operation gesichert, dass das Risiko steigt, sobald die Stenose symptomatisch, hochgradig oder bilateral vorhanden ist. Dennoch muss bei Patienten mit Herzoperation die Indikation für eine CEA bei einer symptomatischen oder beidseitigen Carotisstenose sowie bei einem Gefäßverschluss gemäß der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin nach sorgfältiger Diagnostik und interdisziplinärer Diskussion (Herzchirurgie/Neurologie) gestellt werden [14, 30, 52].

Letztendlich tragen – wie oben beschrieben – auch andere Faktoren zur Ätiologie postoperativer neurologischer Komplikationen bei, ihre Entstehung ist somit multifaktoriell. Vor allem im Hinblick auf das postoperative Delir muss betont werden, dass Stenosen der hirnversorgenden Arterien hier höchstens als Co-Faktor fungieren, da dessen Entstehung einer Vielzahl von unterschiedlichen Ursachen geschuldet ist [1, 58].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein Zusammenhang von postoperativen neurologischen Ereignissen und höhergradigen Stenosierungen der hirnversorgenden Gefäße abgelehnt wird.

4.3 Limitationen der Studie

Die Limitation dieser Studie ergibt sich aus ihrem retrospektiven Design. Ferner ist die Anzahl der Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen (n = 162) relativ gering, was die Aussagekraft der Ergebnisse schmälert. Die Methodik dieser Studie fokussiert sich rein auf Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen – speziell auf den Hirninfarkt – von daher ist kein Vergleichskollektiv vorhanden. Der Begriff PRIND ist inzwischen veraltet. Die Anzahl der Patienten mit postoperativem Delir war hinsichtlich des Gesamtkollektivs ebenfalls gering, was der Tatsache geschuldet ist, dass das Delir multifaktoriell bedingt ist und einige häufige Auslösefaktoren in dieser Studie nicht evaluiert wurden. Zudem lässt sich das Delir – aufgrund seiner multifaktoriellen Genese – nicht ausschließlich auf Carotisstenosen zurückführen.

Alle erhobenen Daten basierten auf den Befunden der behandelnden Ärzte. Vor allem im Hinblick auf den im Vorfeld – mittels der farbkodierten Duplexsonographie – bestimmten Stenosegrad der A. carotis communis, A. carotis interna und A. vertebralis lagen vereinzelt unterschiedliche Befunde der FKDS vor. Zudem waren die tatsächlichen Stenosegrade teilweise nicht eindeutig anhand der Befunde erkennbar, was die Gruppenzuordnung erschwerte.

5. Zusammenfassung

An der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg wurden in dem Zeitraum 01/2004 bis 12/2008 insgesamt 2784 Patienten operiert. Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie umfasst davon 162 Patienten, die alle ein neurologisches Defizit aufwiesen: 50/162 (30,9%) Patienten einen Hirninfarkt, 3/162 (1,8%) Patienten ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, 15/162 (9,3%) Patienten eine transitorisch ischämische Attacke und 94/162 (58,0%) Patienten ein Delir.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie zur Evaluation einer Korrelation zwischen Stenosen und postoperativen neurologischen Komplikationen konnten zusammenfassend folgende Ergebnisse ermittelt werden:

1. Bei Patienten mit neurologischen Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen den Stenosen der hirnversorgenden Arterien und
 - einer Hyperlipidämie ($p = 0,002$)
 - einer koronaren Herzerkrankung ($p = 0,001$)
2. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativ aufgetretenen neurologischen Komplikationen und Stenosen der hirnversorgenden Arterien bei Patienten mit Herzoperation ($p = 0,175$).
3. Der neurologische Befund der Patienten mit postoperativem Hirninfarkt der Gruppe IV (Stenosen 90% - 100%) ergab
 - 2/4 (50,0%) embolisch bedingte Infarkte
 - 1/4 (25,0%) hämodynamisch bedingten Infarkt
 - 1/4 (25,0%) nicht klassifizierbaren Infarkt
4. In der rechten und linken Hemisphäre trat jeweils annähernd die gleiche Anzahl an Hirninfarkten auf, wobei die linke Seite geringfügig häufiger betroffen war: 19/50 (38,0%) Infarkte vs. 18/50 (36,0%) Infarkte.

6. Literaturverzeichnis

1. Selim, M., *Perioperative stroke*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(7): p. 706-713.
2. Ziemer, G., *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer Verlag Berlin [u.a.], 2010. (3. Auflage): p. 105,569,570,793,794.
3. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie*. Springer Verlag Heidelberg, 2011. (8. Auflage): p. 14,15.
4. Beckmann, A., et al., *Cardiac Surgery in Germany during 2012: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2014. **62**(01): p. 5-17.
5. Schmid, C., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. Springer Verlag Heidelberg, 2011. (1. Auflage): p. 42,54,56,58,69.
6. Kruis, R.W.J., et al., *The (Un)Importance of Cerebral Microemboli*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2010. **14**(2): p. 111-118.
7. Hogue, C.W., et al., *Mechanisms of Cerebral Injury from Cardiac Surgery*. Critical Care Clinics, 2008. **24**(1): p. 83-98.
8. Nielsen, P., et al., *Influence of venous reservoir level on microbubbles in cardiopulmonary bypass*. Perfusion, 2008. **23**(6): p. 347-353.
9. Brooker, R.F., et al., *Cardiotomy Suction: A Major Source of Brain Lipid Emboli During Cardiopulmonary Bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1998. **65**(6): p. 1651-1655.
10. Ogata, J., et al., *Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery*. Stroke, 1990. **21**(12): p. 1740-1745.
11. Hacke, W., *Neurologie*. Springer Verlag Heidelberg, 2010. (13. Auflage): p. 140,142,178-181,206,207,229.
12. Pessin, M.S., et al., *Mechanisms of acute carotid stroke*. Annals of Neurology, 1979. **6**(3): p. 245-252.
13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, *Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(7): p. 445-453.
14. Naylor, A.R., et al., *Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass: a Critical Review of the Literature*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2002. **23**(4): p. 283-294.
15. Halliday, A., et al., *10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial*. The Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1074-1084.
16. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. The Lancet, 2003. **361**(9352): p. 107-116.
17. Rerkasem, K. and P.M. Rothwell, *Systematic Review of the Operative Risks of Carotid Endarterectomy for Recently Symptomatic Stenosis in Relation to the Timing of Surgery*. Stroke, 2009. **40**(10): p. e564-e572.
18. Schäblerle, W., *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik*. Springer Verlag Heidelberg [u.a.], 2010. (3. Auflage): p. 2,12,20,21,303.

19. Wu, T.Y., et al., *Neurological complications of carotid revascularisation*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 543-550.
20. Schünke, M., et al., *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Hals und Innere Organe*. Thieme Verlag Stuttgart [u.a.], 2005. (1. Auflage): p. 10,11,49.
21. Schünke, M., et al., *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf und Neuroanatomie*. Thieme Verlag Stuttgart [u.a.], 2006. (1. Auflage): p. 246,247.
22. Easton, J.D., et al., *Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-2293.
23. Diener, H.-C., et al., *Schlaganfall*. Thieme-Verlag Stuttgart, 2004. (1. Auflage): p. 1,48.
24. Shi, Q., et al., *Delirium in Acute Stroke*. Stroke, 2012. **43**(3): p. 645-649.
25. Vogl, T.J., et al., *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Springer Verlag Berlin [u.a.], 2011. (1. Auflage): p. 52.
26. Strauss, A., *Duplexsonographie der Arterien und Venen Teil I: Grundlagen und extrakranielle hirnversorgende Arterien*. Der Radiologe, 2002. **42**(2): p. 130-141.
27. Keikawus, A., *Duale Reihe Innere Medizin*. Thieme Verlag Stuttgart, 2013. (3. Auflage): p. 58,59,94,101,279,280,370,372,677.
28. WHO, *BMI Classification*. 2006 - last update 09.05.2012: p. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
29. Adams, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
30. Eckstein, H.H., et al., *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose*. AWMF online, 2012. **AWMF-Register Nr. 004/028**: p. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_S3_Extracranielle_Carotisstenose_08_2012_01.pdf.
31. Paraskevas, K.I., et al., *Internal Carotid Artery Occlusion: Association With Atherosclerotic Disease in Other Arterial Beds and Vascular Risk Factors*. Angiology, 2007. **58**(3): p. 329-335.
32. Lim, Y., et al., *Risk Factor Analysis for Development of Asymptomatic Carotid Stenosis in Koreans*. Journal of Korean Medical Science, 2006. **21**(1): p. 15-19.
33. Rubba, P., et al., *Site-Specific Atherosclerotic Plaques in the Carotid Arteries of Middle-Aged Women From Southern Italy: Associations With Traditional Risk Factors and Oxidation Markers*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 1953-1959.
34. Gardener, H., et al., *Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS)*. BMC Cardiovascular Disorders, 2009. **9**(1): p. 55.
35. Turan, T.N., et al., *Risk Factors Associated With Severity and Location of Intracranial Arterial Stenosis*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1636-1640.
36. Rothwell, P.M., et al., *Interrelation Between Plaque Surface Morphology and Degree of Stenosis on Carotid Angiograms and the Risk of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Carotid Stenosis*. Stroke, 2000. **31**(3): p. 615-621.
37. Furberg, C.D., et al., *Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1679-1687.
38. MacMahon, S., et al., *Effects of Lowering Average or Below-Average Cholesterol Levels on the Progression of Carotid Atherosclerosis: Results of the LIPID Atherosclerosis Substudy*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1784-1790.

39. Mathiesen, E.B., et al., *Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study*. Cerebrovascular Diseases, 2001. **12**(1): p. 44-51.
40. Wanamaker, K., et al., *Contemporary incidence and risk factors for carotid artery disease in patients referred for coronary artery bypass surgery*. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2012. **7**(1): p. 78.
41. Crouse, J.R., et al., *Association of Coronary Disease With Segment-Specific Intimal-Medial Thickening of the Extracranial Carotid Artery*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1141-1147.
42. Kablak-Ziembicka, A., et al., *Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease*. Heart, 2004. **90**(11): p. 1286-1290.
43. Steinvil, A., et al., *Prevalence and Predictors of Concomitant Carotid and Coronary Artery Atherosclerotic Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(7): p. 779-783.
44. Duncan, G.W., et al., *Concomitants of atherosclerotic carotid artery stenosis*. Stroke, 1977. **8**(6): p. 665-669.
45. Galyean, J., *Risk factors for coronary heart disease*. Southern Medical Journal, 1978. **71**(6): p. 694-704.
46. Jashari, F., et al., *Coronary and carotid atherosclerosis: Similarities and differences*. Atherosclerosis, 2013. **227**(2): p. 193-200.
47. Stamou, S.C., et al., *Stroke After Coronary Artery Bypass: Incidence, Predictors, and Clinical Outcome*. Stroke, 2001. **32**(7): p. 1508-1513.
48. John, R., et al., *Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting*. The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **69**(1): p. 30-35.
49. Salasidis, G.C., et al., *Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke*. Journal of Vascular Surgery, 1995. **21**(1): p. 154-160.
50. Likosky, D.S., et al., *Determination of Etiologic Mechanisms of Strokes Secondary to Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2830-2834.
51. Baiou, D., et al., *Patients Undergoing Cardiac Surgery with Asymptomatic Unilateral Carotid Stenoses have a Low Risk of Peri-operative Stroke*. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2009. **38**(5): p. 556-559.
52. Gerraty, R.P., et al., *Carotid stenosis and perioperative stroke risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery*. Stroke, 1993. **24**(8): p. 1115-1118.
53. Mickleborough, L.L., et al., *Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1996. **112**(5): p. 1250-1259.
54. D'Agostino, R.S., et al., *Screening Carotid Ultrasonography and Risk Factors for Stroke in Coronary Artery Surgery Patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 1996. **62**(6): p. 1714-1723.
55. Schwartz, L.B., et al., *Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Journal of Vascular Surgery, 1995. **21**(1): p. 146-153.

56. Krul, J.M., et al., *Site and pathogenesis of infarcts associated with carotid endarterectomy*. Stroke, 1989. **20**(3): p. 324-328.
57. Rudolph, J.L., et al., *Atherosclerosis Is Associated with Delirium After Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**(3): p. 462-466.
58. Lin, Y., et al., *Meta-Analysis of Factors Which Influence Delirium Following Cardiac Surgery*. Journal of Cardiac Surgery, 2012. **27**(4): p. 481-492.
59. Li, Y., et al., *Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis*. Archives of Neurology, 2009. **66**(9): p. 1091-1096.
60. Salazar, J.D., et al., *Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(4): p. 1195-1201.
61. Gravelee, G.P., et al., *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins Verlag Philadelphia, 2008. (3. Auflage): p. 429,430.
62. Bilfinger, T.V., et al., *Coronary and carotid operations under prospective standardized conditions: incidence and outcome*. The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **69**(6): p. 1792-1798.
63. Djaiani, G., et al., *Mild to Moderate Atheromatous Disease of the Thoracic Aorta and New Ischemic Brain Lesions After Conventional Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Stroke, 2004. **35**(9): p. e356-e358.
64. Zingone, B., et al., *Diagnosis and management of severe atherosclerosis of the ascending aorta and aortic arch during cardiac surgery: focus on aortic replacement*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2007. **31**(6): p. 990-997.
65. Müllges, W., et al., *Bilateral cerebral emboli monitoring during extracorporeal circulation*. Ultrasound in Medicine & Biology, 1999. **25**(5): p. 755-758.
66. Müllges, W., et al., *Brain microembolic counts during extracorporeal circulation depend on aortic cannula position*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2001. **27**(7): p. 933-936.
67. Afonso, A., et al., *Predictive Model for Postoperative Delirium in Cardiac Surgical Patients*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2010. **14**(3): p. 212-217.
68. Kazmierski, J., et al., *Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study*. Journal of Psychosomatic Research, 2010. **69**(2): p. 179-185.
69. Norkiene, I., et al., *Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting*. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2007. **41**(3): p. 180-185.
70. Bucerius, J., et al., *Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004. **127**(1): p. 57-64.
71. van der Mast, R.C., et al., *Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery*. Journal of Psychosomatic Research, 1999. **46**(5): p. 479-483.
72. McKhann, G.M., et al., *Predictors of Stroke Risk in Coronary Artery Bypass Patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 1997. **63**(2): p. 516-521.

73. Svedjeholm, R., et al., *Neurological injury after surgery for ischemic heart disease: risk factors, outcome and role of metabolic interventions*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2001. **19**(5): p. 611-618.
74. Bucerius, J., et al., *Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 2003. **75**(2): p. 472-478.
75. Mérie, C., et al., *Risk of Stroke After Coronary Artery Bypass Grafting: Effect of Age and Comorbidities*. Stroke, 2012. **43**(1): p. 38-43.
76. Rosenthal, J. and R. Kolloch, *Arterielle Hypertonie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004. (4. Auflage): p. 521.
77. Hogue, C.W., et al., *Risk Factors for Early or Delayed Stroke After Cardiac Surgery*. Circulation, 1999. **100**(6): p. 642-647.
78. Boeken, U., et al., *Neurological Complications After Cardiac Surgery: Risk Factors and Correlation to the Surgical Procedure*. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2005. **53**(01): p. 33-36.
79. Hudetz, J.A., et al., *Postoperative Delirium and Short-term Cognitive Dysfunction Occur More Frequently in Patients Undergoing Valve Surgery With or Without Coronary Artery Bypass Graft Surgery Compared With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Alone: Results of a Pilot Study*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2011. **25**(5): p. 811-816.
80. Ebert, A.D., et al., *Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2001. **15**(1): p. 15-19.
81. Brækken, S.K., et al., *Cerebral Microembolic Signals During Cardiopulmonary Bypass Surgery*. Stroke, 1997. **28**(10): p. 1988-1992.
82. Brækken, S.K., et al., *Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1998. **65**(4): p. 573-576.
83. Butler, J., et al., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1993. **55**(2): p. 552-559.
84. Blauth, C.I., *Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1995. **59**(5): p. 1300-1303.
85. Sedrakyan, A., et al., *Off-Pump Surgery Is Associated With Reduced Occurrence of Stroke and Other Morbidity as Compared With Traditional Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Systematically Reviewed Trials*. Stroke, 2006. **37**(11): p. 2759-2769.
86. Stransky, M., et al., *Hypoactive Delirium After Cardiac Surgery as an Independent Risk Factor for Prolonged Mechanical Ventilation*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2011. **25**(6): p. 968-974.
87. Baranowska, K., et al., *Risk factors of neurological complications in cardiac surgery*. Kardiologia Polska, 2012. **70**(8): p. 811-818.
88. Bakker, R.C., et al., *Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2012. **41**(3): p. 544-549.

89. Diegeler, A., et al., *Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(13): p. 1189-1198.
90. Bull, D.A., et al., *Coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass versus off-pump cardiopulmonary bypass grafting: does eliminating the pump reduce morbidity and cost?* The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **71**(1): p. 170-175.
91. Chu, D., et al., *On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in a Cohort of 63,000 Patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 2009. **87**(6): p. 1820-1827.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Leyh, Leiter der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation und die Überlassung des Themas.

Weiterhin bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. Müllges für die kritische Durchsicht der Arbeit sowie seine fachliche Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Christoph Schimmer für die konstruktive Zusammenarbeit, er hat sich stets um den Fortgang der Arbeit bemüht und war jederzeit für alle Belange ansprechbar.

Darüber hinaus möchte ich mich auch ganz herzlich bei Dipl.-Math. Johannes Hain für die statistische Auswertung bedanken.

Die letzten Zeilen sind meinen Eltern gewidmet, die mit ihrer Unterstützung und Motivation mein Studium und auch diese Dissertation erst möglich gemacht haben.