

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Die Gefäßchirurgische Therapie von Karotisstenosen

Hagmüller GW, Assadian A

Ptakovsky H, Senekowitsch C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(5), 206-211

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Die gefäßchirurgische Therapie von Karotisstenosen

G. W. Hagmüller, A. Assadian, C. Senekowitsch, H. Ptakovsky

Kurzfassung: *Hintergrund:* Die Karotisendarterektomie (TEA) hat ihre nachweisliche Sinnhaftigkeit bei höhergradigen symptomatischen (> 75 %) und asymptomatischen (> 60 %) Stenosen gegenüber allen anderen Therapieverfahren durch Level-I-Studien bewiesen. In randomisierten Multicenter-Studien konnte die 5-Jahres-Schlaganfalltodesrate signifikant gesenkt werden. Prospektive Singlecenter-Studien zur Karotis-TEA mit individuellen technischen und anästhesiologischen Aspekten können weitere Ergebnisverbesserungen aufzeigen.

Methoden: Zwischen 1996 und 2002 wurden bei 1271 Patienten 1426 konsekutive Karotis-TEA ausgewertet. Alle Patienten wurden präoperativ neurologisch evaluiert und duplexsonographisch gescreent. Der Stenosegrad wurde mit Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) nach NASCET-Kriterien gemessen. Seit 1999 wurde vermehrt mittels Magnetresonanztomographie (MRA) untersucht. Der perioperative Verlauf wurde betreffend Morbidität und Mortalität prospektiv dokumentiert. Alle Patienten wurden in Lokoregionalanästhesie operiert, überwiegend mittels Eversions-TEA (85 %).

Ergebnisse: Die zerebrale Gesamtmorbidität über alle Stadien (I–IV) der CAVK beträgt 2,2 %. Ein reversibles perioperatives Neurodefizit findet sich bei 1 %. Im Stadium I ist die permanente Defizitrate bei 516 Patienten 1,2 %, im Stadium II bei 527 Patienten 2,0 %, im Stadium IV bei 248 Patienten 3,6 %. Die spezielle Bewertung von Patienten mit kontralateralem Stadium IV und homolateraler Karotisoperation im Stadium I oder II zeigt eine Defizitrate von 3,1 %. Ein perioperatives positives Neuromonitoring am wachen Patienten findet sich in 19,5 %. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den klinischen Stadien der CAVK (3,4 %–6,5 %). Hochsignifikante Unterschiede im positiven Neuromonitoring dagegen treten bei kontralateralem Carotis-interna-Verschluss auf. Im Stadium I, II und IV mit 22 % resp. 35 % und 37,5 %, im Stadium I (III)/IV aber bei 53 %. Die Eversions-TEA schneidet im Morbiditätsranking gegenüber der konventionellen

TEA und anderen Techniken der Karotisrekonstruktion signifikant günstiger ab (1,5 % vs. 3,4 % vs. 7,8 %). Die Gesamtmortalität beträgt 0,2 % (3 Patienten), 1 Patient im Stadium II und 2 Patienten im Stadium I (III)/IV infolge zerebraler Blutungen. Kein Patient verstarb an einem Myokardinfarkt.

Schlussfolgerung: Lokoregionalanästhesie und Eversions-TEA in Weiterentwicklung der operativen Karotis-TEA seit der ersten Karotisoperation 1952 scheinen die Ergebnisse im Vergleich mit publizierten Multicenter-Studien verbessern zu können. Die Karotis-TEA ist der Goldstandard in der Behandlung symptomatischer und asymptomatischer Patienten mit höhergradigen arteriosklerotischen Stenosen. Bis Level-I-evidente Studien über die Stent-PTA der Arteria carotis vorliegen, bleibt die TEA auch beim Hochrisikopatienten die Therapie der Wahl.

Abstract: Operative Management of Carotid Artery Stenosis.

Background: Prospective randomised controlled trials have demonstrated the superiority of carotid artery endarterectomy (CEA) against best medical therapy in patients with high-grade stenosis. Symptomatic patients with a binary lumen stenosis > 75 % and asymptomatic patients with a stenosis grade > 60 % do benefit from surgery and have a reduced 5 year combined morbidity and mortality rate compared to controls. Prospective single centre experiences of different operation techniques and anaesthesiological methods do help evolve carotid artery surgery.

Methods: Between 1996 and 2002, 1271 patients and 1426 consecutive carotid arteries were operated on. All patients had preoperatively a neurological examination as well as Digital Subtraction Angiography (DSA) for preoperative evaluation of the stenosis grade (NASCET criteria). In 1999 the policy changed from DSA alone to Magnetic Resonance Angiography (MRA) with duplex scanning of the carotids. The intra- and

postoperative course of the patient with respect of procedure-related morbidity and mortality were charted prospectively. Operations were performed in local anaesthesia, the predominant operative technique was eversion endarterectomy (85 % of carotids).

Results: The total permanent central neurological morbidity of symptomatic and asymptomatic patients was 2.2 %. Of all operated patients, 1 % had perioperatively a transient neurological deficit. Of the 516 asymptomatic patients (Fontaine stage I) 1.2 % had a permanent neurological deficit. Of the symptomatic patients (Fontaine stage II, n = 527; Fontaine stage IV, n = 248) the permanent neurological deficit rate was 2.0 % and 3.6 %, respectively. Patients with a contralateral stage IV and an ipsilateral stage I or II demonstrated a deficit rate of 3.1 %. A perioperative positive neurological monitoring was given in 19.5 % without statistically significant differences between the Fontaine stages (3.4 %–6.5 %). However, patients with contralateral occlusion of the ICA demonstrated a highly significant difference in positive neurological monitoring (St. I 22 %, St. II 37.5 % and St. IV 37.5 % but St. I (III)/IV in 53 %). In this study eversion-endarterectomy has a lower morbidity rate than all other applied techniques (eversion-endarterectomy 1.5 %, conventional endarterectomy 4.7 %, others 7.8 %). The overall observed mortality rate was 0.2 % (n = 3). No cardiac mortality was observed.

Conclusion: Eversion-endarterectomy in local anaesthesia of the internal carotid artery does demonstrate superior (lower) morbidity and mortality rates compared to the published multicenter trial results. Carotid artery surgery for atherosclerotic stenosis still is the gold standard in treating symptomatic and asymptomatic patients with high grade lumen obstruction. Until level I evidence for Carotid Artery Stenting (CAS) is available, CEA remains the treatment of choice, even for high risk patients. **J Kardiol 2004; 11: 206–11.**

■ Einleitung

Extrakranielle Karotisstenosen in typischer Lokalisation an der Karotisbifurkation sind bis zu 30 % für das Auftreten apoplektischer Insulte verantwortlich. Die Thrombendarterektomie (TEA) der Arteria carotis gehört heute zu den häufigsten gefäßchirurgischen Eingriffen weltweit [1, 2]. 1954 wurde die erste Karotisoperation an einer Patientin mit rezidivierenden transitorisch ischämischen Attacken bei Arterio-carotis-interna-Abgangsstenose in London von Sir H. H. Eastcott erfolgreich durchgeführt und publiziert [3]. In den nachfolgenden Jahrzehnten hat sich die gefäßchirurgische Therapie der Karotisstenose bis zum heutigen Tag zu einer sicheren und komplikationsarmen Spezialität entwickelt.

Von der 1. Chirurgischen Abteilung mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie des Wilhelminenspitals der Stadt Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Georg W. Hagmüller, Vorstand der 1. Chirurgischen Abteilung mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie des Wilhelminenspitals, 1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: georg.hagmueller@wienkav.at

■ Stand der Karotischirurgie

In den nun mehr als 10 Jahre vorliegenden Ergebnissen großer prospektiver randomisierter Multicenter-Studien konnte nachgewiesen werden, daß die TEA der Arteria carotis interna sowohl bei symptomatischen Patienten (NASCET-Studie, ECST-Studie) [4, 5] als auch bei asymptomatischen Patienten (ACAS-Studie, ACST-Studie) [6] bezogen auf das kumulierte Risiko eines ipsilateralen Insultes gegenüber einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie signifikant günstiger abschneidet (Tab. 1). Bei den 70–99%igen symptomatischen Karotisstenosen der ECST- und NASCET-Studie beträgt die Insultrate in 5jähriger Beobachtung im konservativen Arm 21,9 % respektive 26 % gegenüber 12,3 % respektive 9 %, wobei in der operativen Gruppe die perioperative kombinierte Morbiditäts-Mortalitätsrate (CMMR) von knapp 6 % bereits miteinberechnet ist [7] (Abb. 1). Bei der Studie über asymptomatische Karotisstenosen (ACAS-Studie) betrug bei > 60 %-Stenosen in einer 5-Jahres-Nachbeobachtungsperiode das kumulierte Risiko eines ipsilateralen Insultes im medika-

mentösen Arm 10,6 % und nach Karotis-TEA 4,6 % mit einbezogener 2,3%iger CMM-Rate im operativen Arm (Abb. 2). Fast ebenso günstige Ergebnisse bei asymptomatischen > 60 %-Stenosen ergibt die europäische ACST-Studie mit 3120 randomisierten Patienten zwischen optimaler medikamentöser Therapie und TEA der Arteria carotis. Diese Studie ist abgeschlossen und wurde erstmals auf der ESVS-Tagung im Herbst 2003 in Dublin vorgestellt. Die Publikation ist für 2004 in *Lancet* zu erwarten. Nach den Empfehlungen der American Heart Association (AHA) darf für die Operation die perioperative Komplikationsrate (Schlaganfall und Tod) im asymptomatischen Stadium einer Karotisstenose nicht > 3 % sein und im symptomatischen Stadium (Stadium II) nicht > 5 %. Für die Operation einer signifikanten Karotisstenose im Stadium IV (stattgehabter Insult) ist eine 6–7%ige perioperative Komplikationsrate eine eben noch vertretbare Grenze, damit die Operation bezogen auf die postoperative Schlaganfallrate statistisch signifikant günstiger abschneidet als der Spontanverlauf [8, 9]. Die Vorteile einer offenen gefäßchirurgischen Intervention bei symptomatischen und asymptomatischen hochgradigen Karotisstenosen zur Vermeidung eines zerebralen Insultes mit einem invalidisierenden oder tödlichen Schlaganfall sind in der jahrzehntelangen Erfahrung der Karotischirurgie heute als evidenzbasiert anzusehen. Es gibt in der gesamten chirurgischen Literatur keine andere Operation, die weltweit mit Level-I-Studien so umfassend und exakt untersucht wurde [4–6, 10].

Zwei unterschiedliche Operationstechniken werden gefäßchirurgisch angeboten und durchgeführt. Bei der konventionellen TEA der Arteria carotis, die aus den Anfängen der Karotischirurgie stammt und sich über viele Jahrzehnte bewährt hat, wird der obliterierende Innenschichtzyylinder an der Karotisbifurkation über eine Längsarteriotomie, die von der Arteria carotis communis bis in arteriosklerosefreie Areale der Arteria carotis interna reicht, ausgeschält [11]. Die Längsarteriotomie wird am günstigsten, da in zahlreichen Publikationen mit der geringsten postoperativen Komplikationsrate versehen, mittels autologer Venenpatchplastik verschlossen [12, 13]. Die Direktnaht der Arteriotomie oder ein

Patchverschluß mittels Kunststoff zeigt eine höhere Komplikationsrate im langjährigen postoperativen Verlauf (Rezidivstenosen, Patchaneurysmen) [14]. Die Eversionsendarterektomie hat sich seit ca. 15 Jahren immer mehr durchgesetzt und muß heute als Standardoperationstechnik angesehen werden [15]. Im eigenen Krankengut der letzten 12 Jahre wird diese Technik in 85 % aller Operationen verwendet [16]. Diese Technik bietet den Vorteil, daß vor allem eine kürzere Abklemmzeit und eine physiologische Wiederherstellung der Strombahn durch unmittelbare Streckung elongierter Carotis-interna-Abschnitte im Rahmen der Karotisgabelrekonstruktion durchgeführt werden können.

Bei der Eversions-TEA ist kein Fremdmaterial nötig. Bei dieser Operation wird die Arteria carotis interna an ihrem Abgang aus der Arteria carotis communis schräg durchtrennt. Die Adventitia und eng anliegende Teile des Mediaschlauches werden über den Stenosezylinder kranialwärts gestülpt, bis eine unauffällige intimale Gewebsschicht erreicht wird und hier die arteriosklerotischen Veränderungen stufenlos auslaufen. Eine praktisch immer notwendige Enderarteriektomie der Arteria carotis communis im Bifurkationsbereich mit gleichzeitiger Eversions-TEA des Abganges der Arteria carotis externa ist Bestandteil der Operation. Bei der anschließenden

Tabelle 1: Studien zur Karotischirurgie

Studie	Jahr	n	Risiko TEA	Risiko Medikation	Zeit Jahre	Evidenz-Level (Cochrane)	Indikationsklassen ESC**
Asymptomatische Patienten							
ACAS	1995	1662	4,6 %	10,6%	5	B	IIa
ACST*	2003	3000	?	?	10	A	I
Symptomatische Patienten							
NASCET	1991	2885	9,0 %	26,0%	2	A	I
ECST	1991	3024	12,3 %	21,5%	3	A	I

*Diese über 10 Jahre laufende Studie ist noch nicht veröffentlicht, wurde auf der Konferenz der European Society for Vascular Surgery (ESVS) in Dublin 2003 mündlich vorgestellt und ist auch als Abstract noch nicht verfügbar.

**ESC – European Society of Cardiology (Erläuterungen s. Tabelle 6), ACAS – Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ACST – Asymptomatic Carotid Surgery Trial, ECST – European Carotid Surgery Trial, NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

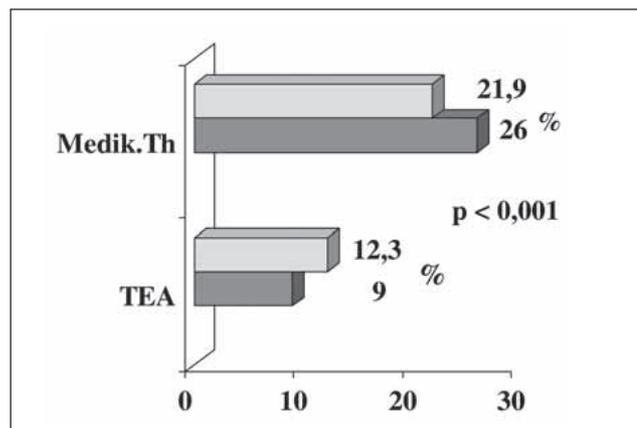


Abbildung 1: Symptomatische Karotisstenose > 70 % – ■ ECST-Studie vs. ■ NASCET-Studie. Die Karotis-TEA bei sympt. Patienten (TIA, Am. fugax, minor stroke) mit > 70 % ACI-Stenose ist im 2-Jahres-Insultrisiko signifikant günstiger gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie (ASS). (Bei chir. CMMR < 6 %). CMMR = combined morbidity mortality rate perioperativ.

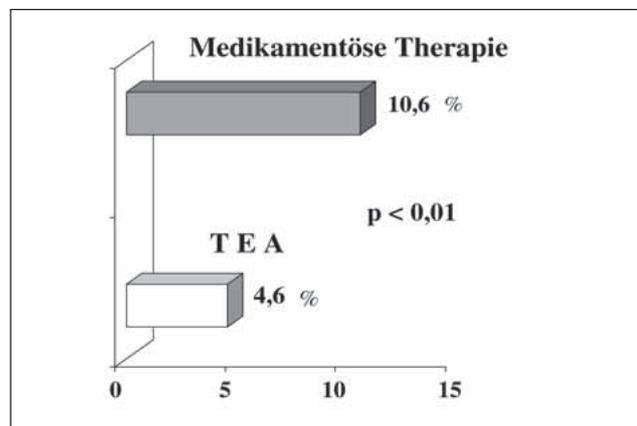


Abbildung 2: Asymptomatische Karotisstenose > 60 %, ACAS-Studie: beurteilt das kumulierte Risiko eines ipsilateralen Insultes innerhalb von 5 Jahren zwischen Karotis-TEA und optimaler medizinischer Therapie (ASS). Ergebnis: absolute Risikoreduktion durch TEA = 5,8 % (CMMR < 3 %).

Reanastomosierung der Interna mit der Arteria carotis communis werden Elongationen der Interna gestreckt, wodurch postoperative Knickstenosen vermieden werden. In Langzeitergebnissen scheint insbesondere die Restenoserate bei der Eversions-TEA günstiger zu sein als bei konventioneller TEA mit Patchplastik [17, 18].

Intraoperative Qualitätskontrollen sind unerläßlicher Bestandteil der Karotischirurgie. Bei Operation in Vollnarkose hat sich die Messung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) als zerebrales Monitoring durchgesetzt [19, 20]. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) kann periprozedurale Mikroembolien in Form der sogenannten HITS (High intensity transient signals) nachweisen [21–24]. Eine Operation in Lokoregionalanästhesie, die fast ausschließlich angewandte Methode im eigenen Krankengut der letzten 12 Jahre mit mehr als 3000 Karotisoperationen, ermöglicht ein unmittelbares Neuromonitoring am wachen Patienten, wodurch ein größerer instrumenteller Aufwand erspart werden kann [16, 25–32]. Jede Karotisoperation soll mit einer morphologischen Qualitätskontrolle (intraoperative DSA) abgeschlossen werden [16].

■ **Patienten und Methoden**

Randomisierten Multicenter-Studien über Wert und Nutzen der Karotischirurgie wird das eigene Patientengut von 1996–2002 (5 Jahre) als Singlecenter-Studie eines gefäßchirurgischen Kompetenzzentrums gegenübergestellt [7, 16, 33]. Alle 1271 Patienten sind mit laufender prospektiver Datenerfassung dokumentiert und entsprechend den allgemeingültigen Richtlinien kontrolliert (Microsoft-ACCESS 97, SR 2/1989–

Tabelle 2: Demographische Daten

Patientenalter:			
Jüngster Patient	Ältester Patient	Durchschnittliches Alter	
18 J.	100 J.	70,5 J.	
Geschlecht:			
Männer	%	Frauen	%
742	58	529	42

Risikofaktoren (%)

Hypertonie	KHK	PAVK	BAA	DM	Hyperlipidämie	Raucher
56 %	60 %	46 %	11 %	22 %	29 %	52 %

KHK – Koronare Herzkrankheit; **PAVK** – periphere arterielle Verschlusskrankheit; **BAA** – Bauchortenaneurysma; **DM** – Diabetes mellitus

Tabelle 3: Perioperatives neurologisches Defizit

Stadium	n	Insult		Reversibles ND		Mortalität		RR	CI 95 %	P-value
		n	%	n	%	n	%			
I	516	6	1,2	3	0,6			0,53	0,30– 0,96	0,017*
II	527	11	2,0	5	0,9	1	0,2	0,94	0,63– 1,40	0,756
III	8	2	(25,0)	–	–			10,00	2,07–48,22	0,025*
IV	248	9	3,6	5	2,0			1,79	1,14– 2,82	0,018*
I(II)/IV	127	4	3,1	1	0,8	2	1,6	1,23	0,53– 2,86	0,597
Σ	1426	32	2,2	14	1,0	3	0,2			

n – Anzahl der Operationen in den Stadien; **ND** – Neurologisches Defizit; **RR** – relatives Risiko der Gesamtkomplikationen; **CI** – Konfidenzintervall; * statistisch signifikant

1997 Microsoft-Corporation), kein operierter Patient wurde von der Studie ausgenommen. Es wurden 1426 Karotisoperationen durchgeführt, 156 Patienten wurden somit an beiden Karotiden operiert. Bei 95 % erfolgte die Operation in Lokoregionalanästhesie, mit dem Vorteil, am wachen Patienten eine einfache und zuverlässige Methode anzuwenden, wo im Falle eines positiven Neuromonitorings die Einlage eines inneren Shunts einfach und zuverlässig erfolgen kann. Aus den demographischen Daten (Tab. 2) läßt sich in guten Umrissen das Risikoprofil der Patienten erkennen. Es wurde kein Hochrisikopatient aus der Studie ausgenommen, was der NASCET-Studie von Kritikern vorgehalten wird. Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit Hilfe des Programms „Epi-Info 2000 Version 1.1.2“ (CDC, Atlanta, GA, USA).

Von 1426 Operationen waren 516 (36 %) im Stadium I, 527 (37 %) im Stadium II, 248 im Stadium IV (16,7 % – stattgehabter homolateraler zerebraler Insult). Acht Patienten wurden im Stadium III (progressive stroke) operiert, 127 Patienten (9 %) im Stadium IV wurden an der kontralateralen Karotis wegen eines Stadium I oder Stadium II operiert. Diese Gruppe ist einer besonderen Bewertung unterzogen worden und stellt für die operative Sanierung einer Karotisstenose eine zerebrale Hochrisikogruppe (I (II)/IV) dar.

Das primäre Screening erfolgte bei allen Patienten duplexsonographisch. Alle Patienten wurden präoperativ angiographiert, bis 1999 vorwiegend mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), danach zunehmend mittels Magnetresonanztomographie (MRA). Der Stenosegrad wurde nach NASCET-Kriterien bestimmt [4].

1147 Operationen (80,5 %) wurden mittels Eversionsendarterektomie, 177 (12,5 %) mittels konventioneller Thrombendarterektomie durchgeführt (139/10 % Venenpatch, 30/2 % Direktnaht, 8/0,5 % Kunststoffpatch). Dazu kommen noch 102 (7 % der Gesamtoperationen) andere Operationsverfahren, wie Interpositionen, Kürzungsoperationen etc. Global ist 356 mal (25 %) während der Klemmphase der Arteria carotis interna eine Shuntprotektion durchgeführt worden. 279 mal (78,3 %) wegen intraoperativem positivem Neuromonitoring der Patienten, 77 mal (21,6 %) aus operationstechnischen Gründen.

■ **Ergebnisse**

Die kombinierte Morbiditäts-Mortalitätsrate (CMMR) betrug bei 1426 Karotisoperationen 2,4 % (Tab. 3). 32 Patienten erlitten perioperativ einen definitiven Insult, wobei 15 Patienten (47 %) dieser Insulte auf die zerebralen Hochrisikogruppen der Stadien III, IV und I (II)/IV entfielen. 3 Patienten des Gesamtkollektivs (0,2 %) verstarben an der Folge eines perioperativen zerebralen Insultes, davon 2 aus der Hochrisikogruppe I (II)/IV.

Bezüglich der angewendeten Operationstechniken der Karotis-TEA und eines aufgetretenen perioperativen neurologischen Defizits schneidet die Eversions-TEA signifikant besser ab (Tab. 4). 3,4 % perioperative Insulte in der konventionellen TEA-Gruppe und 7,8 % in der Patientengruppe, in der andere Operationstechni-

ken angewendet wurden, sind auf die komplexen Operations-situationen zurückzuführen, die bei diesen Patienten vorgefunden wurden (Rezidiveingriffe, Aneurysmen etc.). Aufgrund der prospektiven Datendokumentation aller unserer Patienten konnte eine reversible Neurodefizitrate mit peri- und postoperativen TEAs und Minor-Defiziten mit 0,9 % erfaßt werden, die sich innerhalb eines 30-Tage-Beobachtungszeitraumes völlig zurückbildeten.

Das Auftreten eines perioperativen neurologischen Defizits läßt sich bei Karotisoperation in Lokoregionalanästhesie ohne instrumentellen Aufwand, wie er in Vollnarkose notwendig ist, aufgrund des Neuromonitorings am wachen Patienten leicht erkennen. Bei 279 Patienten (19,5 %) wurde ein positives Neuromonitoring festgestellt (Bewußtseinsverlust, Bewußtseins-trübung, kontralaterale Parese) (Tab. 5). Im Auftreten auf die einzelnen Stadien bezogen, fand sich interessanterweise kein Unterschied. Ein kontralateraler Arterio-carotis-interna-Verschluß fand sich 137 mal bei 9,6 % der 1426 Karotisoperationen; in den Stadien I, II und IV zwischen 5,8 und 6,4 % und im neudefinierten Stadium I (II)/IV bei 45,6 % (Tab. 5). Diese letztere Patientengruppe wies ein signifikant häufigeres positives Neuromonitoring mit 40 % auf. Hervorstechend wiederum das Stadium I (II)/IV mit 53 % positivem Neuromonitoring. Der Diskussion vorweggenommen, ist die Patientengruppe mit kontralateralem Verschluß zur operierenden Seite der Arteria carotis, somit die höchste Risikogruppe für ein perioperatives neurologisches Defizit [34]. Aus diesem Grund ist in diesem zerebralen Hochrisikostadium eine generelle Shuntindikation während der Klemmphase der Arteria carotis zu empfehlen.

■ Stent-PTA

Der evidenten Datenlage der chirurgischen Therapie der Karotisstenose steht eine unsichere Datensituation der Stent-PTA gegenüber [35–38]. Keine derzeit vorliegende Studie kann einen Vorteil dieser Therapieform belegen [39, 40]. Die in der Literatur angeführten derzeit gängigen Indikationen zur Stent-PTA der Arteria carotis in den letzten Jahren, wie Rezidivstenosen, hohe Carotis-interna-Stenosen, hostiler Hals und St. p. radikale Neck Dissection (RND) und Irradiatio, werden immer wieder angeführt, sind jedoch durch keine Daten belegt [41]. In der jüngsten gefäßchirurgischen Literatur, gekoppelt mit der eigenen Erfahrung, zeigt die Karotis-TEA bei diesem Patientengut kein schlechteres Abschneiden gegenüber dem „Normalkol-

ektiv“ von Karotisoperationen [42, 43]. Studien zur Stent-PTA der Arteria carotis (Tab. 6) zeigen keinen Vorteil. Einzig die SAPHIRE-Studie weist ein mit 5,8 % gegenüber 12,6 % im chirurgisch behandelten Patientenkollektiv signifikant besseres Ergebnis betreffend periprozedurale Komplikationsrate für die Stent-PTA der Arteria carotis aus [44, 45]. In dieser randomisierten Multicenter-Studie ist der Studienendpunkt mit Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod definiert. Im Gegensatz zu den chirurgischen Studien (NASCET-, ECST-Studie) sind hier insbesondere kardiale Hochrisikopatienten mit Herzinsuffizienz

Tabelle 4: Perioperatives neurologisches Defizit/Operationstechnik

	n	Insult		Reversibles ND		Gesamt		RR	CI 95 %	P-value
		n	%	n	%	n	%			
EEA	1147	17	1,5	7	0,6	26	2,2	0,70	0,54–0,90	0,0000324*
TEA	177	6	3,4	4	2,2	10	5,6	1,80	1,02–3,17	0,051
Anderes	102	8	7,8	2	1,9	10	9,8	3,26	1,82–5,84	0,001*
Σ	1426	33	2,2	13	0,9	46	3,2			

n – Anzahl der Operationen in den Stadien; **EEA** – Eversionsendarterektomie; **Anderes** – verschiedene Operationstechniken wie Direktnaht, Kunststoff-Interponat o.ä.; **TEA** – Thrombendarterektomie; **RR** = relatives Risiko der Gesamtkomplikationen; **CI** = Konfidenzintervall; * statistisch signifikant

Tabelle 5: Positives Neuromonitoring bei Lokoregionalanästhesie

	n	Bezogen auf Stadium		Bezogen auf gesamt	Kontralateraler Verschluß		Kontralateraler Verschluß mit positivem Neuromonitoring	
		n	%	%	n	%	n	%
Stadium I	516	75	27	5,2	32	6,2	7	22
Stadium I(II)/IV	127	48	17	3,4	58	45,6	31	53
Stadium II	527	92	33	6,5	31	5,8	11	35
Stadium III	8	5	2	0,3	–	–	–	–
Stadium IV	248	59	21	4,1	16	6,4	6	37,5
Σ	1426	279		19,5	137	9,6	55	40

n – Anzahl der Operationen in den Stadien

Tabelle 6: Studien zur Stent-PTA der A. carotis

Studie	Jahr	n	Risiko TEA	Risiko Stent	Restenose (Jahr)	Evidenz-Level (Cochrane)	Indikationsklasse ESC**
Brown MM (CAVATAS)	1998	504	9,9 %	10,0 %	14 % Stent 4 % OP 1 Jahr	B	IIb
Alberts MJ	2001	221	3,5 %	12,0 %	? 1 Jahr	C	II
Naylor AR	1998	23	0	71,4 %	–	–	II
Jordan WD Jr	1998	377	0,9 %	9,7 %	?	D	II
Yadav JS (SAPHIRE)	2003	723	12,6 %	5,8 %	? 1 Jahr	C	IIb

** **ESC** – European Society of Cardiology; **I**: Wirksamkeit allgemein konsensiert oder erwiesen; **II**: Wirksamkeit nicht eindeutig oder kontrovers (IIa: Evidenz spricht für Nutzen oder Wirksamkeit; IIb: Evidenz bleibt kontrovers); **III**: Evidenz spricht gegen Nutzen oder Wirksamkeit oder die Maßnahme ist evtl. schädlich; **CAVATAS** – Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study; **SAPHIRE** – Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at high Risk for Endarterectomy

III/IV, Myokardinfarkt < 4 Wochen, instabiler Angina pectoris, kontralateralem Carotis-interna-Verschluß, Rezidivstenosen der Carotis interna, Lebensalter > 80 Jahre, COPD und reduzierter Lungenfunktion inkludiert. Eine Subanalyse dieser Studie zeigt, daß > 80 % der angegebenen Myokardinfarkte Non-Q-wave-Infarkte sind. Extrapoliert man diese Myokardinfarkte aus der Studie, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Stent-PTA und Karotis-TEA in bezug auf den Endpunkt Schlaganfall oder Tod mit 4,5 % respektive 6,6 % [46–48].

■ Diskussion

Die chirurgische Therapie der symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenose ist durch randomisierte Multi-center-Studien im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie zur Reduktion eines homolateralen Schlaganfalls oder den Tod dieser gefährdeten Patientengruppe evident. Nach den „Guidelines for Carotid Endarterectomy“ der American Heart Association sind die Indikationen für die symptomatische Karotisstenose von > 70 % gegeben, wenn eine CMM-Rate von < 6 % gewährleistet ist. Für den asymptomatischen Patienten gilt nach der ACAS- und ACST-Studie eine Operationsindikation bei einem Stenosegrad mit > 60 % und einer CMM-Rate von < 3%. In Singlecenter-Studien, wie der vorgestellten eigenen prospektiven Karotisendarterektomie-Studie, werden diese CMM-Raten durchwegs unterschritten [8, 16, 46].

Die permanente neurologische Defizitrate korreliert mit dem präoperativen neurologischen Stadium des Patienten. Sie ist im eigenen Patientengut am geringsten im asymptomatischen Stadium mit 1,2 % und am häufigsten im Stadium IV mit 3,6 %. Patienten, die im Stadium IV der kontralateralen Seite insbesondere bei kontralateralem Carotis-interna-Verschluß einer Operation einer homolateralen Karotisstenose im Stadium I oder II unterzogen werden, sind in der Analyse der vorliegenden eigenen Studie als zerebrale Hochrisikopatienten zu bewerten. Durch den konsequenten Einsatz der Lokoregionalanästhesie bei Karotisoperationen konnte gezeigt werden, daß bei 53 % dieser Patienten während der perioperativen Klemmphase der Arteria carotis ein positives Neuro-monitoring mit Bewußtseinstrübung, Bewußtseinsverlust oder kontralateralem Hemisyndrom auftritt. Für diese Patientengruppe ist im Rahmen der gefäßchirurgischen Sanierung einer Karotisstenose eine konsequente elektive Shunteinlage zu empfehlen.

Die Stent-PTA der Arteria carotis beim symptomatischen und asymptomatischen Patienten ist aus ihrer Studienphase noch nicht herausgetreten [35–38, 49]. Zur Zeit laufen mehrere prospektiv-randomisierte Studien (CAVATAS II-, CREST-, SPACE-Studie) in Randomisierung zwischen Chirurgie und Stent-PTA sowie in Unterteilung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten. Diese Studien sind alle noch in der Rekrutierungsphase und von Ethikkommissionen kontrolliert. Die geplanten Endpunkte dieser Studien umfassen neben der Schlaganfallhäufigkeit und der Todesrate auch die Anzahl von symptomatischen Restenosen in einem vorgegebenen Zeitraum [50]. Die Österreichische Gesellschaft für Gefäßchirurgie und die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie [51–53] zeigen mit der derzeit laufenden Qualitätskon-

trolle für Karotischirurgie in den jeweiligen Ländern den Weg auf, wie das „Heiße Eisen“ der Therapie der Karotisstenose diskutiert werden muß. Beide Dokumentationen weisen darauf hin, daß die Komplikationsrate der Karotischirurgie sehr gering ist. Sie liegt jedenfalls, wie auch in der eigenen prospektiven Karotisdokumentation, weit unter den Anhaltswerten der AHA. Eine neurologische Kontrollbegleitung von Studien zeigt, daß die CMM-Rate gegenüber den rein chirurgischen Publikationen höher liegt [52–54]. Bis endgültige Ergebnisse im Vergleich zwischen Karotischirurgie und Karotisstent-PTA vorliegen, sollen die Leitlinien der Österreichischen und der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie gelten, die feststellen, daß die Karotisangioplastie mit Stentimplantation derzeit ein experimentelles Verfahren darstellt, dessen Nutzen noch durch keine validen abgeschlossenen Studien nachgewiesen ist [55, 56]. Die Durchführung der Karotisstent-PTA ist außerhalb klar definierter Studien vorerst wissenschaftlich abzulehnen.

Literatur:

1. Menzoian JO. Carotid endarterectomy, under attack again! *J Vasc Surg* 2003; 37: 1137–41.
2. Nanobashvili J, Sautner T, Domenig C, Huk I, Minar E, Lammer J, Cejna M, Hölzenbein T, Kretschmer G, Polterauer P. Supraaortale arterielle Verschlusskrankheit. 2. Operative und endovaskuläre Behandlung von Carotis-interna-Stenosen. *Chir Praxis* 2002; 60: 675–86.
3. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 2: 994–6.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
5. European Carotid Surgery Trialists' collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (79–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235–43.
6. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomised prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 1989/1994; 20: 844 and 25: 2223.
7. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–16.
8. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 566–79.
9. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan RL, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF, Easton JD, Adams HP, Brass LM, Hobson RW, Brott TG, Sternau L. Guidelines for Carotid Endarterectomy: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29: 554–62.
10. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PRF. Overview of the Principal Results and Secondary Analyses from the European and North American Randomised Trials of Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 115–29.
11. Carstensen G, Balzer K. Verschlussprozesse an den supra-aortalen Ästen. In: Heberer G, van Dongen RJAM (eds). *Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre*. Bd. XI, Gefäßchirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, London, 1987; 477–91.
12. Katz MM, Jones GT, Degenhardt J, Gunn B, Wilson J, Katz S. The use of patch angioplasty to alter the incidence of carotid restenosis following thrombendarterectomy. *J Cardiovasc Surg* 1987; 28: 2–8.
13. Counsell C, Warlow C, Naylor R. Patches of different types for carotid patch angioplasty. *The Cochrane Library* 2004; 4.
14. Rockman CB, Riles TS, Landis R, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Jacobowitz GR. Redo carotid surgery: An analysis of material and configurations used in carotid reoperations and their influence on perioperative stroke and subsequent recurrent stenosis. *J Vasc Surg* 1999; 29: 72–80.
15. Shah DM, Darling III RC, Chang B, Paty PSK, Kreinberg PB, et al. Carotid endarterectomy by eversion technique: its safety and durability. *An Surg* 1998; 228: 471–8.
16. Ptakovsky H, Assadian A. Prospektive Datenerfassung und Qualitätskontrolle am Beispiel der Karotischirurgie. *Gefäßchirurgie* 2003; 8: 9–16.
17. Balzer K, Guds I, Heber J, Jahnel B. Konventionelle Thrombendarterektomie mit Carotis-Patch-Plastik vs. Eversionsendarterektomie. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 228–38.
18. Eckstein HH, et al. Qualitätsmanagement „Karotis“ der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie – Ergebnisse 1999. *Gefäßchirurgie* 2001; 6: 81–90.
19. Guerit JM, et al. Somatosensory evoked potential monitoring in carotid surgery. I. Relationships between qualitative SEP alterations and intraoperative events. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104: 459–69.
20. Wober C, et al. Monitoring of median nerve somatosensory evoked potentials in carotid surgery. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 429–38.
21. Dalman JE, et al. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of postoperative hyperperfusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 222–7.
22. Balzer K, Müller KM, Vecqueray I, Prangenberg K. Transkranieller dopplersonographischer Nachweis von Mikroembolien bei der operativen und interventionellen Therapie der Karotisstenose. *Gefäßchirurgie* 2003; 8: 218–23.
23. Koennecke HC, Mast H, Trocio SH jr, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson L. Frequency

- and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler with acute carotid territory ischemia. A prospective study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 107–12.
24. Jordan WD jr, Voellinger DC, Doblal DD, Plyushcheva NP, Fisher WS, McDowell HA. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 33–8.
25. Hagmüller GW, Hastermann G, Ptakovsky H. Local anesthesia and intraoperative quality control in carotid surgery. In: Horsch S, Ktenidis K (eds). *Perioperative Monitoring in Carotid Surgery*. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1998; 75–9.
26. Forsell C, Takolander R, Bergqvist D, Johansson A, Persson NH. Local versus general anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised study. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 503–9.
27. Davies MJ, Murell GC, Cronin KD, et al. Carotid endarterectomy under cervical plexus block: a prospective clinical audit. *Anesth Intensive Care* 1990; 18: 219–23.
28. Fiorani P, Sbarigia E, Speziale F, Antonini M, Fiorani B, et al. General anaesthesia versus cervical block and perioperative complications in carotid artery surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 37–42.
29. Hafner CD, Evans WE. Carotid endarterectomy with local anesthesia: results and advantages. *J Vasc Surg* 1998; 7: 232–9.
30. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, Bhirangi K, Dobrin PB. Incidence, timing and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998; 27: 329–37.
31. Stoughton J, Nath RL, Abbott WM. Comparison of simultaneous electroencephalographic and mental status monitoring during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg* 1998; 28: 1014–23.
32. McCleary AJ, Maritati G, Gough MJ. Carotid endarterectomy; local or general anaesthesia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 1–12.
33. European-Carotid-Surgery-Trialists-Colaborative-Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379–86.
34. Pulli R, Dorigo W, Barbanti E, Azas L, Russo D, Matticari S, Chiti E, Pratesi C. Carotid endarterectomy with contralateral carotid artery occlusion: is this a higher risk subgroup? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 63–8.
35. Naylor AR, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: A stopped trial. *J Vasc Surg* 1998; 28: 326–34.
36. Bergeron P, Becquemin JP, Jausseran JM, Biasi G, Cardon JM, Castellani L, Martinez R, Fiorani P, Kniemeyer P. Percutaneous stenting of the internal carotid artery: the European CAST I Study. *Carotid Artery Stent Trial*. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 155–9.
37. Brown MM (for CAVATAS investigators). Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.
38. Alberts MJ for the publications committee of the WALLSTENT. Results of a multicenter prospective randomised trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 325.
39. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997; 95: 376–81.
40. Roubin GS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. A 5 year prospective analysis. *Circulation* 2001; 103: 532–7.
41. Bergeron P, Chambran P, Benichou H, Alessandri C. Recurrent carotid disease: Will stents be an alternative to surgery? *J Endovasc Surg* 1996; 3: 76–9.
42. de Borst GJ, Ackerstaff RGA, Mauser HW, Moll FL. Operative Management of Carotid Artery In-stent Restenosis: First Experiences and Duplex Follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 137–40.
43. Lesèche G, Castier Y, Chataigner O, Francis F, Besnard M, Thabut G, Abdalla E, Cerceau O. Carotid artery revascularization through a radiated field. *J Vasc Surg* 2003; 2: 244–50.
44. Yadav JS for the SAPHIRE-Investigators. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy. The SAPHIRE-Study. *Circulation* 2002; 106: 26–32.
45. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Update review of the global carotid artery stent register. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 259–66.
46. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, Donaldson M, Mannik JA, Whittemore AD, Conte MS. Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: Defining the patient at high risk. *J Vasc Surg* 2003; 6: 1191–9.
47. Gasparis AP, Ricotta L, Cuadra SA, Char DJ, Purtil WA, Bemmelen PS, Hines GL, Giron F, Ricotta JJ. High-risk carotid endarterectomy: Fact or fiction. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1.
48. Illig KA, Zhang R, Tanski W, Benesch C, Sternbach Y, Green RM. Is the rationale for carotid angioplasty and stenting in patients excluded from NASCET/ACAS or eligible for ARCHEr justified? *J Vasc Surg* 2003; 3: 575–81.
49. Mathias K, Jäger H, Sahl H, Hennings S. Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Radiologe* 1999; 39: 125–34.
50. Christiaans MH, Ernst JMPG, Suttrop MJ, van den Berg JC, Overtoom TTHC, Kelder JC, Mauser HW, Ackerstaff RGA, On behalf of the Antonius Carotid Endarterectomy, Angioplasty, Stenting Group. Restenosis after carotid angioplasty and stenting: a follow-up study with duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 141–4.
51. Hold M. Qualitätssicherung der Therapie der extrakraniellen Karotisstenose. <http://www.vasc-surg.at/Qualitätssicherung/Ergebnisse/Carotis-Ergebnisse-QS/qs-carotis-1.Seite.htm>. 2002.
52. Torsello G. Projekt „Qualitätssicherung Karotis Chirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie – Zwischenbewertung nach 7534 Rekonstruktionen. *Gefäßchirurgie* 1997; 2: 187–95.
53. Weber H, Eckstein HH, Niedermeier HP, Noppeney T, Umscheid T. Qualitätskontrolle in der Gefäßchirurgie. *Chirurg* 2002; 73: 559–66.
54. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *Stroke* 1998; 27: 266–9.
55. Böhmig HJ für das Ad Hoc-Komitee der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Stent bei Ballondilatation? *Chirurgie* 1998; 1: 37–8.
56. Allenberg JR, Brandt T, Thron A, Hacke W. Percutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stenting bei Stenosen der A. carotis interna. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie* 1999; 4: 122.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)