

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Günstigster Operationszeitpunkt von symptomatischen Carotisstenosen nach neurologischem Indexereignis

Dr. med. univ. Pavlos Tsantilas

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 08.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	3
Abbildungsverzeichnis	4
Einleitung	5
<i>Schlaganfall und Carotisstenose</i>	<i>5</i>
<i>Indikation zur operativen Behandlung der Carotisstenose</i>	<i>5</i>
<i>Das Zeitintervall zwischen neurologischen Indexereignis und Operation</i>	<i>8</i>
<i>Entwicklung des Dissertationsthemas und Zielsetzung der Arbeit.....</i>	<i>9</i>
Material und Methoden	11
<i>Publikation 1: Systematisches Review über das Schlaganfallrisiko in der Frühphase nach carotisassozierten neurologischen Ereignissen.</i>	<i>11</i>
<i>Publikation 2: Ein kurzes Zeitintervall zwischen neurologischen Indexevent und Carotis-Endarteriektomie ist kein Risikofaktor.</i>	<i>12</i>
Zusammenfassung.....	14
<i>Publikation 1</i>	<i>14</i>
<i>Publikation 2</i>	<i>16</i>
Diskussion	18
<i>Kritische Erörterungen der angewandten Methoden und Limitationen der Studien</i>	<i>18</i>
<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	<i>19</i>
Eigenanteil	22
Literaturverzeichnis	23
Tabellenverzeichnis	25
Abbildungsverzeichnis	25
Publikationsverzeichnis	25
Danksagung.....	26
Appendix.....	27

Vorbemerkung

Es wurde die Form der publikationsbasierten Promotion (gemäß TUM Promotionsordnung §6) gewählt, und erfüllt die nachfolgenden Kriterien:

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

Abbildungsverzeichnis

ACI	A. carotis interna
aCS	Asymptomatische Carotisstenose
AF	Amaurosis fugax
BMT	Best Medical Treatment
CAS	Carotid artery stenting
CEA	Carotisendarterektomie
CI	Konfidenzintervalle
CS	Carotisstenose
ECST	European Carotid Surgery Trial
MeSH	Medical Subject Headings
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
sCS	Symptomatische Carotisstenose
TIA	Transitorisch ischämische Attacke

Einleitung

Schlaganfall und Carotisstenose

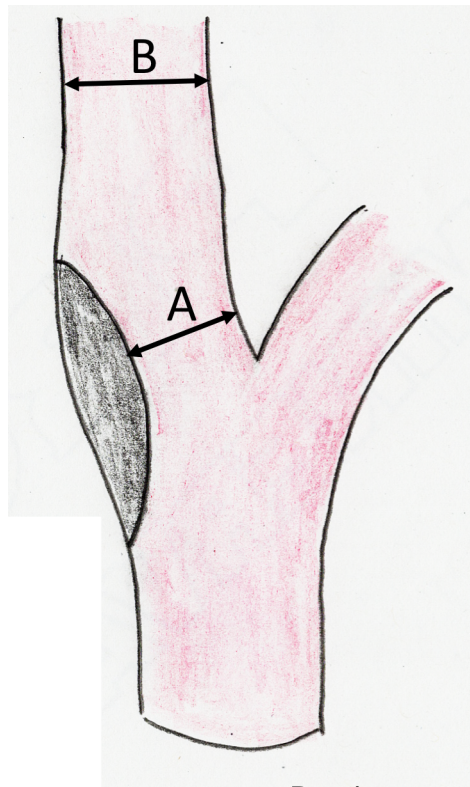
Ein Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und die dritthäufigste Ursache für Behinderung.³ Im Jahre 2012 waren weltweit ca. 6,7 Todesfälle durch einen Schlaganfall verursacht.³ Ungefähr die Hälfte aller schlaganfallbedingten Todesfälle sind auf ein ischämisches Ereignis zurück zu führen.³ 10-15% aller ischämisch bedingten Schlaganfälle werden durch eine extrakranielle Stenose oder Verschluss der A. carotis interna (ACI) verursacht.⁴ Das Risiko an einem ipsilateralen neurologischen Defizit zu leiden korreliert mit dem Stenosegrad. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein ipsilaterales neurologisches Defizit bei asymptomatischen Patienten bei einer <50% Stenose bei 0-3,8%, bei einer 50-80% Stenose bei 2-5% und bei Stenosen über 80% bei 1,7-18% lag.¹

Indikation zur operativen Behandlung der Carotisstenose

Der Stenosegrad spielt daher bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.¹ Dieser wird

Tabelle 1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.; Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior, ACC: A. carotis communis, ACI: A. carotis interna.¹

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



$$\text{Stenosegrad (\%)} = \frac{B - A}{B} \times 100 \%$$

Abbildung 1: Stenosegrad nach NASCET-Definition; Abkürzungen: NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial¹

heutzutage – auch in dieser Schrift - nach der gängigen NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)-Definition in Prozentzahlen angegeben.¹ Eine Stenosegraduierung mittels Duplexsonographie kann mit Hilfe der Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. erfolgen (s. Tabelle 1). Bei asymptomatischen Carotisstenosen (aCS) mit einem Stenosegrad von 60-99% wurde daher gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Carotisstenose“ die Empfehlung zur Operation mittels Carotisendarterektomie (CEA) plus optimaler medikamentöser Therapie (Best medical treatment = BMT) abgegeben.¹ Bei symptomatischen Carotisstenosen (sCS) mit einem Stenosegrad von 70-99% besteht gemäß der aktuellen Leitlinie die Empfehlung zur Operation mittels Carotisendarterektomie (CEA) plus optimaler medikamentöser Therapie (Best medical treatment = BMT).¹ Eine Operation ist auch bei Patienten mit sCS und einem Stenosegrad von 50-69% (NASCET) zu erwägen, wobei hier vor allem Männer mit typischen neurologischen Symptomen, welche im Folgenden noch weiter erläutert werden, profitieren.¹

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala²

Score	Symptome
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex.

Zur weiteren Therapieentscheidung ist das klinische Erscheinungsbild des Patienten wichtig. Man unterscheidet zwischen aCS (=Stadium I) und sCS (=Stadium II-IV). Wichtig hierfür ist die ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung. Eine Carotisstenose (CS) wird als symptomatisch gewertet, wenn sie innerhalb der letzten 6 Monate zu carotisspezifischen neurologischen Symptomen geführt hat.¹ Diese Entscheidung sollte durch einen Neurologen erfolgen, welcher Erfahrung mit der Diagnostik des Schlaganfalls hat.¹ Bedingt durch das Versorgungsgebiet der ACI können die neurologischen Symptome durch eine zerebrale oder retinale Ischämie ausgelöst werden. Zerebrale Ischämien äußern sich in kontralateralen Paresen bzw. Parästhesien, Sprachstörungen (Aphasie) und Sprechstörungen (Dysarthrie). Retinale Ischämien äußern sich in Blindheit des ipsilateralen Auges. Je nach Dauer – zunehmend auch nach bildgebenden Nachweisen – wird die Symptomatik weiter unterteilt: Als transitorisch ischämische Attacke (TIA, zerebral) oder Amaurosis fugax (AF, retinal) werden vorübergehende Episoden einer neurologischen Dysfunktion welche innerhalb von 24 Stunden reversibel sind bezeichnet. Als ischämischer Schlaganfall (zerebral) oder retinale Ischämie werden länger andauernde Episoden neurologischer Dysfunktion definiert. Der ischämische Schlaganfall wird zur Beurteilung des Schweregrades der Symptomatik nach der modifizierten Rankin-Skala (mRS) unterteilt (s. Tabelle 2).² Ein nicht-behindernder

Schlaganfall hat nach dieser Skala einen Score von 0-2 während ein behindernder Schlaganfall einem Score von 3-5 entspricht (s. Tabelle 2).

Zu den Symptomen welche eine (früh-)elektive Behandlung der CS bedingen gehören die AF (Stadium IIa), TIA (Stadium IIb) sowie nicht-behindernde Schlaganfälle (Stadium IV, Rankin 0-2) (s. Tabelle 2).¹ Abgrenzend von diesen - als neurologisch stabil zu bezeichnenden Symptomen - sind Patienten mit einer sogenannten crescendo-TIA oder einem progredienten Schlaganfall (Stadium III) notfallmäßig zu behandeln. Eine crescendo-TIA wird als Abfolge mehrerer TIAs mit oder ohne ansteigender Intensität oder Frequenz bezeichnet. Ein progredienter Schlaganfall als ein fluktuierendes oder fortschreitendes neurologisches Defizit.⁵ Das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko ist im Vergleich zu den symptomatisch stabilen CS erhöht und wurde in einem systematischen Review mit 11,4% (95% Konfidenzintervall, CI 6,1-16,7; n=391) für crescendo-TIAs und 20,2% (95% CI 12,0-28,4; n=135) für progrediente Schlaganfälle berechnet.⁵ Das Risiko bei einer crescendo-TIA oder einem progredienten Schlaganfall ohne operativer Behandlung, also nur mit bester medikamentöser Therapie, einen schwerwiegenderen Schlaganfall zu erleiden wird ebenfalls als sehr hoch vermutet, ist aber nur mit kleinen Fallserien belegt.⁶ Randomisiert kontrollierte Studien für dieses Patientenkollektiv existieren derzeit noch nicht. Die Indikation zur Notfall-CEA ist aufgrund der oft schwierig zu beurteilenden neurologischen Symptomatik eine Einzelfallentscheidung und sollte immer gemeinsam mit einem Neurologen getroffen werden.¹

Das Zeitintervall zwischen neurologischen Indexereignis und Operation

Bei Patienten mit einer asymptomatischen Stenose der ACI mit einem Stenosegrad zwischen 60-99% besteht die Indikation zur elektiven operativen Behandlung. Bei Patienten mit einer crescendo-TIA oder einem progredienten Schlaganfall besteht die Indikation zur notfallmäßigen operativen Behandlung. Patienten mit einer 50-99% stabilen sCS sollten früh-elektiv (innerhalb von 14 Tagen) operiert werden (s. Abbildung 2).¹ Diese Empfehlung basiert auf einer Subgruppenanalyse von zwei multizentrisch randomisierten kontrollierten Studien aus den 90er Jahren (European Carotid Surgery Trial [ECST] und NASCET). In diesen beiden Studien wurde CEA+BMT mit BMT allein verglichen. Insbesondere war die innerhalb der ersten 2 Wochen nach einer Amaurosis fugax oder einer zerebralen Ischämie durchgeführte CEA mit einer signifikant höheren absoluten Risikoreduktion für den Endpunkt Schlaganfall

assoziiert als die später durchgeführte Operation.⁷ Dies hängt in erster Linie mit dem insbesondere in den ersten Tagen und Wochen deutlich erhöhten Risiko einer erneuten möglicherweise irreversiblen zerebralen Ischämie zusammen.⁸

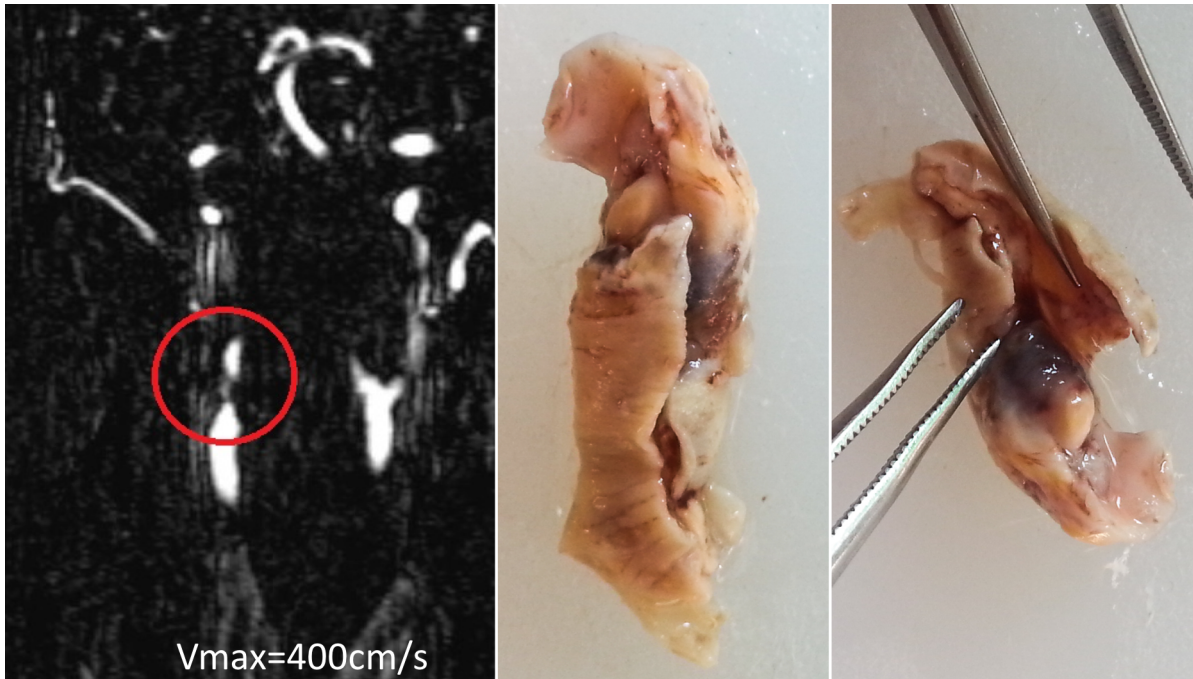


Abbildung 2: Beispiel einer 60-jährigen Patientin mit hochgradiger (80%) Stenose der A. carotis interna rechts, welche drei Tage nach ipsilateraler Amaurosis fugax operiert wurde. Links: CT-Angiographie mit Darstellung der hochgradigen Stenose; Mitte und Rechts: Makroskopische Darstellung des entnommenen Plaques mit Darstellung der hochgradigen Lumeneinengung und des vulnerablen – bereits eingebluteten – Plaques.

Über den günstigsten Zeitpunkt der Operation nach einem ischämischen Ereignis innerhalb dieser 14 Tage wird derzeit diskutiert. Unklarheit herrscht, ob eine sehr frühe elektive CEA (innerhalb von 48h) sicher ist, und das perioperative Risiko bei diesen Patienten nicht signifikant erhöht ist. Denn Strömberg et al. konnten in einer schwedischen Registerstudie zeigen, dass die Operation bei Patienten welche innerhalb der ersten zwei Tage nach Indexereignis behandelt werden mit einem signifikant erhöhtem perioperativem Schlaganfall-/Mortalitätsrisiko assoziiert war (11,5% in 48 Stunden vs. 3,6% zwischen Tag 3-7).⁹ Randomisiert kontrollierte Studien welche das Risiko eines ischämischen Ereignis innerhalb von 14 Tagen mit dem Risiko der Operation vergleichen sind uns nicht bekannt.

Entwicklung des Dissertationsthemas und Zielsetzung der Arbeit

Da über den günstigsten Zeitpunkt der Behandlung einer stabilen sCS aktuell wenig Wissen vorhanden ist, entwickelte sich dieses Dissertationsthema. Thema der Dissertation war es in einem zweistufigen Konzept die Rationale der Behandlung der früh-elektiven sCS herauszuarbeiten. Im ersten Schritt war geplant mehr über den natürlichen Verlauf der sCS

zu erfahren. Ziel dabei war es das kumulative Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten Tage nach einem carotisbedingten cerebrovaskulären Ereignisses (Schlaganfall, TIA oder AF) basierend auf der vorhandenen Literatur zu analysieren. Dazu wurde ein systematisches Review durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten welche an unserer Klinik im Jahr 2004-2014 aufgrund einer stabilen sCS operiert wurden analysiert. Ziel dabei war das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen neurologischem Indexereignis und Operation zu analysieren.

Material und Methoden

Publikation 1: Systematisches Review über das Schlaganfallrisiko in der Frühphase nach carotisassozierten neurologischen Ereignissen.

Suchstrategie

Im Juni 2015 wurde die MEDLINE® Datenbank (1950 – 08.06.2015) mittels Web of Science™ durchsucht. Dabei wurde in Abstract, Medical Subject Headings (MeSH) und Titel nach folgenden Begriffen mit den Booleschen Operatoren „OR“ und „AND“ sowie den Wildcards „\$, *, ?“ gesucht: (("cerebral isch\$emia" OR TIA OR "transient isch\$emic attack" OR "amaurosis fugax" OR stroke) AND "symptomatic carotid stenos?s") AND (recurren* OR risk OR outcome OR prognosis OR follow-up OR cohort OR natural history). Alle Abstracts der gefundenen Publikationen wurden vom Erstautor auf ihre Eignung gescreent. Die daraus resultierenden geeigneten Publikationen, wurden anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien untersucht.

Einschlusskriterien

Studien die über das Schlaganfallrisiko innerhalb der ersten 7 Tage nach einem neurologischen Indexereignis berichteten wurden eingeschlossen. Es wurden nur Studien berücksichtigt in welchen das neurologische Indexereignis auf einer CS basierte.

Ausschlusskriterien

Studien welche nicht an Menschen durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Studien welche keine Angaben über die Ursache des neurologischen Ereignisses machten oder nur über das Schlaganfallrisiko nach 7 Tagen berichteten wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Letztlich wurden die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien auf geeignete Publikationen untersucht. Durch den Erstautor wurden folgende Informationen aus den Studien entnommen: Zeitintervall der Studie, Dauer der Nachsorge, Patientenzahl, klinisches Setting (Monozentrisch/Multizentrisch), Art der Kohorte (krankenhausbezogen/bevölkerungsbezogen), Studiendesign, Art des Follow-Ups (Aktiv/Passiv), Art des neurologischen Indexereignisses (TIA, AF, Schlaganfall), Stenosegrad, Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung und primärer Endpunkt. Der primäre Endpunkt

wurde definiert als das Schlaganfallrisikos nach TIA und AF bzw. eine neurologische Verschlechterung nach einem nicht-behindernden Schlaganfall nach 2-3, 7, 14 und 30 Tagen.

Statistik

Es wurde das Risiko des primären Endpunkts (kumulative Inzidenz) und die 95% Konfidenzintervalle (CI, Wilson-Methode) nach 2-3, 7, 14 und 30 Tagen neu berechnet. Bei Studien die keine Angabe über Anzahl der Events oder Anzahl der Patienten welche aufgrund einer erfolgten Operation oder Stentangioplastie bereits zensiert wurden machten, wurde das publizierte Schlaganfallrisiko verwendet. Die primären Endpunkte der verschiedenen Studien wurden zunächst auf einer grafischen Basis dargestellt. Eine Meta-Analyse wurde bei den Studien durchgeführt die die Rohdaten der Ereignisse zur Verfügung stellten. Zur Quantifizierung der vorliegenden Heterogenität wurde der I^2 -Wert nach Higgins/Thompson berechnet. Zur statistischen Analyse wurde die Programmiersprache R und Excel für Mac 2003 verwendet. Das statistische Signifikanzniveau wurde als $p=0,05$ definiert.

Publikation 2: Ein kurzes Zeitintervall zwischen neurologischen Indexevent und Carotis-Endarteriektomie ist kein Risikofaktor.

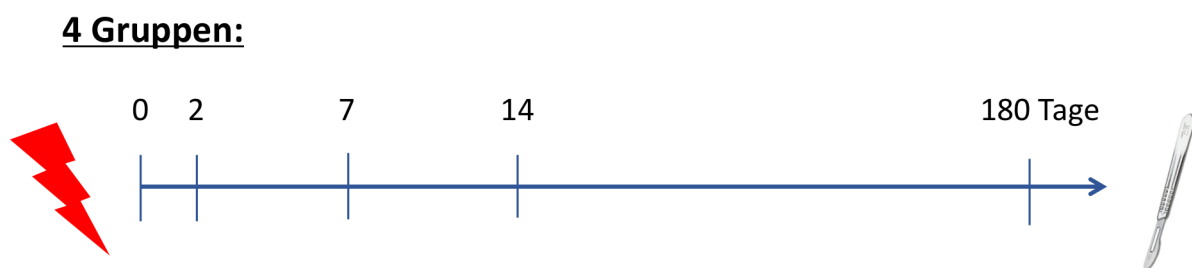


Abbildung 3: Unterteilung des Zeitintervalls in vier Gruppen

Von 1.273 CEAs welche an unserer Klinik zwischen Januar 2004 und Dezember 2014 durchgeführt wurden, erhielten 401 (32%) eine Operation aufgrund einer symptomatischen 50-99% ACI-Stenose. Patienten mit aCS und Patienten welche aufgrund einer Rezidiv-Stenose, Carotisaneurysma und Notfallindikation operiert wurden, wurden dabei ausgeschlossen. Die Datensammlung erfolgte basierend auf dem obligatorischen

Qualitätssicherungsregister für Carotis-Operationen in Deutschland. Dabei wurden demographische Faktoren, klinische Events und Operationsarten erfasst. Zusätzlich wurden retrospektiv aus den Entlassbriefen die Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Primärer Endpunkt der Studie war das kombinierte perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko. Ein perioperativer Schlaganfall wurde definiert als ein neues fokales neurologisches Defizit oder eine Verschlechterung eines bestehenden Schlaganfalls um mehr als einen Punkt auf der modifizierten Rankin-Skala welches länger als 24 Stunden andauerte. Sekundäre Endpunkte war das getrennte Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko sowie weitere Komplikationen wie Myokardinfarkt, schwere Wundhämatome und Hirnnervenlähmungen. Die wichtigste unabhängige Variable war das Zeitintervall (in Tagen) zwischen dem letzten neurologischen (Index)ereignis und dem Zeitpunkt der Operation. Das letzte neurologische Indexevent wurde definiert als die letzte TIA oder AF bzw. die letzte neurologische Verschlechterung eines manifesten Schlaganfalles. Zur besseren Vergleichbarkeit mit bereits publizierten Studien und den Leitlinien wurde das Zeitintervall in vier Gruppen (Gruppe I: 0-2 Tage, Gruppe II: 3-7 Tage, Gruppe III: 8-14 Tage und Gruppe IV: 15-180 Tage) unterteilt (s. Abbildung 3). Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 23.0 (SPSS Statistics for Windows, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Dabei wurde der Chi-Quadrat-Test und eine multivariable logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach Geschlecht und Alter, durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde als $p=0,05$ definiert.

Zusammenfassung

Publikation 1

Titel: Stroke Risk in the Early Period After Carotid Related Symptoms: A Systematic Review

Tsantilas, Pavlos, Kühnl, Andreas, Kallmayer, Michael, Knappich, Christoph, Schmid, Sofie, Zimmermann, Alexander, Eckstein, Hans-Henning

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

Hintergrund

Aktuelle Leitlinien empfehlen die Behandlung der symptomatischen 50-99% CS so früh als möglich nach dem neurologischen Indexereignis. Das Risiko eines Schlaganfalles nach einem neurologischen Ereignis wurde noch nicht ausreichend dokumentiert. Ziel der Studie war daher ein systematisches Review über das Schlaganfallrisiko nach carotisassozierten neurologischen Ereignissen durchzuführen.

Methoden

Die MEDLINE® Datenbank (1950 – 08.06.2015) wurde nach den Schlüsselwörtern ‘cerebral ischemia, transient ischemic attack, amaurosis fugax, stroke, symptomatic carotid stenosis, recurrent risk, outcome, prognosis, follow up, cohort and natural history“ durchsucht.

Dabei wurden alle Studien die über das Schlaganfallrisiko aufgrund einer CS innerhalb der ersten 7 Tage nach einem neurologischen Indexereignis berichteten, eingeschlossen. Das kumulative Schlaganfallrisiko mit 95% CIs wurde nach 2-3, 7, 14 und 30 Tagen neu berechnet. Zudem wurde eine Meta-Analyse und eine Heterogenitätsanalyse mithilfe der Programmiersprache R und Excel für Mac 2003 durchgeführt.

Ergebnisse

10 Studien mit insgesamt 2.634 Patienten wurden eingeschlossen. Das kumulative Schlaganfallrisiko insgesamt war 2,0-17,2% nach 2-3 Tagen, 0-22,1% nach 7 Tagen, 0-29,6% nach 14 Tagen und 0-11,1% nach 30 Tagen bei Patienten mit einer extrakraniellen sCS. Das gepoolte Schlaganfallrisiko in den sechs Studien mit aktivem Follow-Up war 6,0% (95% CI 2,4-14,4) nach 2-3 Tagen, 10,9% (6,1-18,7) nach 7 Tagen und 17,6% (9,7-29,9) nach 14

Tagen. Das gepoolte Schlaganfallrisiko in den drei Studien mit unzensierten Kohorten (also in welchen keine Patienten im Beobachtungszeitraum an der sCS behandelt wurden) betrug 6,4% (95% CI 1,5-23,8) nach 2-3 Tagen, 19,5% (12,7-28,7) nach 7 Tagen und 26,1% (20,6-32,5) nach 14 Tagen. Die signifikante Heterogenität ($p < 0,001$) konnte durch die verschiedenen Einschlusskriterien und Studiendesigns erklärt werden. Retrospektive Studien mit passivem Follow-Up zeigten ein niedriges Schlaganfallrisiko, während prospektive Studien mit aktivem-Follow-Up und ohne Zensur im Beobachtungszeitraum das höchste Schlaganfallrisiko zeigten.

Zusammenfassung

Das Schlaganfallrisiko nach cerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit sCS beträgt 6,4% (95% CI 1,5-23,8) nach 2-3 Tagen, 19,5% (12,7-28,7) nach 7 Tagen und 26,1% (20,6-32,5) nach 14 Tagen. Patienten mit einer sCS stehen daher unter einem hohen Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Die Empfehlung der Leitlinien, eine CEA so früh als möglich nach neurologischen Ereignis durchzuführen sind daher berechtigt.

Individueller Leistungsbeitrag

Die Publikation wurde zum größten Teil vom Doktoranden verfasst. Insbesondere die Literatur-Recherche, die Datensammlung und die statistische Analyse wurden fast vollständig alleine vom Doktoranden durchgeführt.

Publikation 2

Titel: A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery

Tsantilas, Pavlos¹, Kühnl, Andreas¹, Kallmayer, Michael¹, Pelisek Jaroslav¹, Poppert Holger², Schmid, Sofie¹, Zimmermann, Alexander¹, Eckstein, Hans-Henning¹

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

²*Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich Germany*

Hintergrund

In Widerspruch zu den Leitlinien zeigte eine schwedische Registerstudie, dass Patienten welche innerhalb von 48 Stunden an einer sCS behandelt wurden ein signifikant erhöhtes perioperatives Schlaganfallrisiko zeigen. Ziel unserer Studie war daher die Überprüfung dieser Ergebnisse anhand der Daten unserer Klinik. Dabei wurde der Einfluss des Zeitintervalls zwischen neurologischen Indexereignis und CEA auf das perioperative Schlaganfallrisiko an unserer Klinik untersucht.

Methoden

Alle früh-elektiv, aufgrund einer sCS, durchgeführten CEAs (n=401) zwischen 2004 und 2014 wurden analysiert. Die Patienten wurden in vier Gruppen basierend auf dem Zeitintervall zwischen neurologischem Indexereignis und Operation untersucht (Gruppe I: 0-2 Tage, Gruppe II: 3-7 Tage, Gruppe III: 8-14 Tage und Gruppe IV: 15-180 Tage) Primärer Endpunkt war die kombinierte Schlaganfall- und Mortalitätsrate. Mit Hilfe von SPSS Version 23.0 wurde ein Chi-Quadrat-Test und eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

68% der Patienten waren männlich und das mediane Alter betrug 70 Jahre (Interquartilsabstand Q1-Q3: 63-76 Jahre). Das Indexereignis war in 43,4% eine TIA, in 25,4%

eine AF und in 31,2% ein ipsilateraler Schlaganfall. Das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko war 2,5% (n=10/401), die Mortalitätsrate betrug 1,0% und die Schlaganfallrate 1,5%. Myokardinfarkt, Hirnnervenläsionen und postoperative schwere Wundhämatome ereigneten sich in 0,7%, 2,2% und 1,7%. In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Zeitintervalles auf das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko. Dieses betrug 3% (n=2) in Gruppe I, 3% (n=3) in Gruppe II, 2% (n=1) in Gruppe III und 2% (n=4) in Gruppe IV.

Zusammenfassung

Das perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko betrug 2,5% (n=10/401) und war nicht statistisch signifikant mit dem Zeitintervall zwischen neurologischen Indexereignis und Operation assoziiert. Die Operation kann also, wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen, so früh als möglich nach neurologischem Ereignis erfolgen.

Individueller Leistungsbeitrag

Die Publikation wurde zum größten Teil vom Doktoranden verfasst. Insbesondere das Studiendesign, die Datensammlung, die Datenauswertung und die Literatur-Recherche wurden fast vollständig vom Doktoranden durchgeführt.

Diskussion

Kritische Erörterungen der angewandten Methoden und Limitationen der Studien

Publikation 1

Bei der ersten Publikation handelt es sich um ein systematisches Review. Eine wesentliche Limitation der Studie stellt die große Heterogenität der einzelnen Studien dar. Zusätzlich konnten nur wenige Studien mit einer niedrigen Patientenzahl in die Studie eingeschlossen werden. Viele der Studien gingen mit einem Selektions-Bias einher, da nur Patienten eingeschlossen wurden welche für eine CEA oder Carotis-Stentangioplastie (CAS) geplant waren. Patienten mit akutem Carotisverschluss mit neurologischer Symptomatik oder einem behindernden Schlaganfall wurden daher in den Analysen nicht berücksichtigt, da bei diesen keine Indikation zur operativen oder endovaskulären Behandlung besteht. Eine weitere Verzerrung der Ergebnisse kann durch die Tatsache entstanden sein, dass in vielen Studien Patienten aus dem Beobachtungszeitraum durch die entsprechende Behandlung (CEA oder CAS) zensiert wurden. Nur drei der zehn Studien berichteten über Kohorten in welchen keine Patienten aufgrund einer Operation oder Stentimplantation zensiert werden mussten. In allen anderen Studien ist das Schlaganfallrisiko daher wahrscheinlich falsch niedrig da viele Patienten durch die entsprechende Behandlung per Operation oder Stentimplantation nicht mehr dem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ausgesetzt waren. Die medikamentöse Einstellung der arteriellen Hypertonie, Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmer sowie eines Statins (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitor) wird zur sekundären Schlaganfallprophylaxe gemäß den aktuellen Leitlinien stark empfohlen.¹ Das Ausmaß dieser Therapien auf das Schlaganfallrisiko nach dem neurologischen Indexereignis konnte in dieser Auswertung aufgrund von fehlenden Daten nicht erfasst werden.

Publikation 2

Bei unserer zweiten Publikation handelt es sich um eine konsekutive 11-Jahres-Analyse von 401 Patienten welche aufgrund einer sCS mit stabilen Symptomen an unserer Klinik operiert wurden. Eine wesentliche Limitation ist die geringe Kohortengröße und bedingt dadurch eine geringe Anzahl an Events des primären Endpunktes. Diese Tatsache führt zu einer reduzierten statistischen Power unserer Analyse. In der multivariablen Analyse wurde daher

nur nach den Variablen Geschlecht und Alter adjustiert um den Bias so niedrig wie möglich zu halten. Weitere Confounder welche einen Einfluss auf den primären Endpunkt haben könnten, wurden daher nicht untersucht.

Außerdem handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Patienten wurden daher nicht nach dem Zeitintervall randomisiert, unbeobachtete Confounder die mit dem Zeitintervall in Verbindung stehen könnten ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Durch die retrospektive Analyse besteht außerdem die Möglichkeit, dass nicht alle Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren richtig erfasst wurden, da die Erhebung basierend auf einer Durchsicht der Arztbriefe erfolgte und nicht mit einem standardisierten Studienfragebogen. Außerdem wurde lediglich die Schlaganfall- und Mortalitätsrate während dem stationären Aufenthalt erfasst. Ein Selektionsbias könnte die externe Validität der Ergebnisse beeinflussen: Die Studie wurde an einem großen Universitätskrankenhaus durchgeführt. Die Ergebnisse sind daher gegebenenfalls nicht auf andere Kohorten übertragbar.

Diskussion der Ergebnisse

Publikation 1

In diesem systematischen Literaturreview konnte ein Schlaganfallrisiko von 2,0-17,2% nach 2-3 Tagen, 0-22,1% nach 7 Tagen, 0-29,6% nach 14 Tagen und 0-11,1% nach 30 Tagen bei Patienten mit extrakranieller sCS herausgearbeitet werden. Diese Analyse basiert auf 2.634 Patienten aus 10 Studien welche zwischen 2004 und 2015 publiziert wurden. Das gepoolte Schlaganfallrisiko von den drei Studien mit unzensierten Populationen war mit 6,4% (95% CI 1,5-23,8%) nach 2-3 Tagen, 19,5% (12,7-28,7%) nach 7 Tagen und 26,1% (20,6-32,5%) nach 14 Tagen am Höchsten. Eine Heterogenitätsanalyse der Meta-Analyse von allen Studien war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Diese Tatsache kann durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien, Follow-up Methoden und Studiendesigns erklärt werden. So wurden in den Studien nicht immer alle neurologischen Symptome (AF, TIA und Schlaganfall) als Indexereignis berücksichtigt. Unterteilt man die Studien in aktives und passives Follow-Up so zeigten jene mit aktivem Follow-Up ein höheres Schlaganfallrisiko. Wie oben bereits genannt war das Schlaganfallrisiko in Studien mit aktivem Follow-Up und in welchen keine Patienten im Beobachtungszeitraum an der Halsschlagader behandelt wurden am Höchsten. Auch wenn diese hohen Schlaganfallraten nur auf Ergebnissen von drei Studien basieren, ist dies

die einzige Evidenz über den natürlichen Verlauf von cerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit sCS. In einem systematischen Review aus dem Jahr 2007 konnte ein Schlaganfallrisiko von 5,2% (95% CI 3,9-6,5%) 7 Tage nach TIA herausgearbeitet werden.¹⁰ Dabei wurde allerdings nicht unterschieden ob die TIA kardioembolischer oder arterioembolischer Genese war. Verglichen mit unseren Ergebnissen, nämlich einem Schlaganfallrisiko von 19,5% (95% CI 12,7-28,7%), scheint das Schlaganfallrisiko nach carotisassozierten neurologischen Symptomen deutlich höher zu sein. Ein direkter Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Populationen allerdings nicht möglich. Jedoch konnte bereits gezeigt werden, dass das Schlaganfallrisiko nach 30 Tagen verursacht durch eine Stenose der großen hirnversorgenden Gefäße im Vergleich zu einer kardioembolischen Ursache um das Dreifache erhöht war (RR 3,3, 95% CI 1,2-9,3, p=0,0006).¹¹ Warum eine sCS ein höheres Rezidiv-Schlaganfallrisiko hat als beispielsweise ein symptomatisches Vorhofflimmern ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Eine Ausschaltung der Stenose mittels Carotisendarteriektomie kann bei Patienten mit sCS das Schlaganfallrisiko signifikant reduzieren.¹ Bei Patienten mit neurologischen Symptomen, passend zum Versorgungsgebiet der A. carotis interna, sollte daher rasch eine Abklärung der Halsschlagadern mittels farbkodierter Duplexsonographie oder weiterer apparativer Diagnostik wie Magnetresonanz- oder Computertomographie-Angiographie erfolgen, um so eine entsprechende operative Therapie einleiten zu können.

Publikation 2

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden 401 Patienten welche zwischen 2004 und 2014 aufgrund einer sCS behandelt eingeschlossen. Die perioperative Schlaganfall- und Mortalitätsrate betrug 2,5%. Die Schlaganfall- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten zwei Tage lag bei 3,3%. Eine multivariable Analyse zeigte keine Assoziation zwischen Zeitintervall und perioperativem Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko. Diese Tatsache konnte durch mehrere Studien bestätigt werden (s. Tabelle 4 in Publikation 2). Eine wichtige Studie führte eine Subgruppenanalyse dreier großer randomisiert kontrollierter Studien durch, welche die Behandlung von CEA mit CAS bei sCS miteinander verglichen.¹² Vergleichbar mit unseren Ergebnissen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des kombinierten 30-Tage Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation nach neurologischem Indexereignis festgestellt werden.¹² Wie bereits in der Einleitung erwähnt

empfeht die aktuelle deutsche Leitlinie eine Operation innerhalb von 14 Tagen. Diese Empfehlung basiert auf Subgruppenanalysen von zwei randomisiert kontrollierten Studien aus den 90er Jahren.¹³ Aktuelle randomisiert kontrollierte Studien welche den Vorteil einer Operation plus bester medikamentöser Therapie mit bester medikamentöser Therapie alleine bei sCS vergleichen gibt es nicht. Mit den Ergebnissen unserer zweiten Studie können wir lediglich darstellen, dass es bezogen auf das Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko keinen Unterschied macht ob die Patienten in den ersten Tagen oder erst später operiert werden. Die wertvolle Aussage ob mit einer frühen Behandlung mehr Schlaganfälle vermieden werden als mit einer späten Behandlung lässt sich basierend auf diesen Ergebnissen nicht treffen. Im Kontext mit unserer ersten Publikation, wonach das Schlaganfallrisiko in den ersten Tagen nach einem carotisbedingten neurologischen Ereignis sehr hoch ist, scheint eine frühe Behandlung jedoch sinnvoll. In Einklang mit den Leitlinien sollte die Praxis einer frühen operativen Versorgung einer sCS bei stabilen neurologischen Symptomen weiterhin fortgesetzt werden.

Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde von mir selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt. Ich habe weder unmittelbar noch mittelbar Dritte mit geldwerten Leistungen für Arbeiten beauftragt, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Doktorarbeit stehen. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alle aus anderen Quellen oder von anderen Personen übernommenes Material wurde kenntlich gemacht und Personen die an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren wurden genannt.

Literaturverzeichnis

1. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Diel R, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. *AWMF-Register Nr 004/028* 2012.
2. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1988; **19**(5): 604-7.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De Leon FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**(9859): 2095-128.
4. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Khatri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013; **40**(1): 36-41.
5. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009; **40**(10): e564-72.
6. Mentzer RM, Jr., Finkelmeier BA, Crosby IK, Wellons HA, Jr. Emergency carotid endarterectomy for fluctuating neurologic deficits. *Surgery* 1981; **89**(1): 60-6.
7. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists C. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; **363**(9413): 915-24.

8. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2008; **35**(4): 383-91.
9. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012; **43**(5): 1331-5.
10. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2007; **6**(12): 1063-72.
11. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000; **31**(5): 1062-8.
12. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G, Carotid Stenting Trialists C. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *Journal of vascular surgery* 2013; **57**(3): 619-26 e2; discussion 25-6.
13. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; **363**(9413): 915-24.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stenosegraduierung der A. carotis interna nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.; Abkürzungen: ACA: A. cerebri anterior, ACC: A. carotis communis, ACI: A. carotis interna. ¹	5
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala ²	7

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stenosegrad nach NASCET-Definition; Abkürzungen: NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial ¹	6
Abbildung 2: Beispiel einer 60-jährigen Patientin mit hochgradiger (80%) Stenose der A. carotis interna rechts, welche drei Tage nach ipsilateraler Amaurosis fugax operiert wurde. Links: CT-Angiographie mit Darstellung der hochgradigen Stenose; Mitte und Rechts: Makroskopische Darstellung des entnommenen Plaques mit Darstellung der hochgradigen Lumeneinengung und des vulnerablen – bereits eingbluteten – Plaques. 9	
Abbildung 3: Unterteilung des Zeitintervalls in vier Gruppen.....	12

Publikationsverzeichnis

1. **Tsantilas P**, Kuehnl A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. J Cardiovasc Surg (Torino). 2015;56(6):845-52.
2. **Tsantilas P**, Kuehnl A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, et al. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. J Vasc Surg. 2017 Jan;65(1):120-20.e1

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorarbeitsbetreuer Herrn Prof. Dr. Eckstein für die klinische und wissenschaftliche Motivation im Bereich der Gefäßchirurgie und für die Anvertraung und Betreuung dieses spannenden Themas. Außerdem gilt mein Dank auch Herrn PD Dr. Kühnl welcher mir mit seinen fundierten wissenschaftlichen und statistischen Kenntnissen viel beibringen konnte und damit zur erfolgreichen Publikation der beiden Artikel beigetragen hat. Meinem Mentor PD Dr. Zimmerman gilt ebenfalls mein besonderer Dank; er stand mir jederzeit mit Rat und Tat beiseite.

Der größte Dank gilt meiner langjährigen Freundin und frischen Verlobten, welche für meine wissenschaftliche Tätigkeit am Abend oder an den Wochenenden immer Verständnis zeigte und mich damit sehr unterstützt hat. Weiter möchte ich von Herzen meinen Eltern danken, welche mir ein sorgenloses Medizinstudium ermöglichten und mich auch weiterhin in meinen Plänen positiv unterstützen.

Appendix