

# Perioperatives Risiko von Schlaganfall oder Tod nach Carotis- Thrombendarteriektomie während des stationären Aufenthalts und im 30-Tage-Zeitraum

Julia Mergen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Henning Eckstein
2. Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Die Dissertation wurde am 08.12.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie und Bedeutung von Schlaganfällen	7
1.2 Definition von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke	7
1.3 Risikofaktoren von Schlaganfällen	8
1.3.1 Allgemeine Risikofaktoren	8
1.3.2 Atherosklerose	9
1.4 Ischämischer Schlaganfall	14
1.5 Ischämischer Schlaganfall durch Läsionen der extrakraniellen Carotisgefäße	15
1.5.1 Atherosklerose der extrakraniellen A. carotis	15
1.5.2 Zerebrale Versorgungsgebiete der A. carotis interna mit typischer Ausfallssymptomatik	16
1.6 Diagnostik extrakranieller Carotisstenosen	18
1.7 Therapie extrakranieller Carotisstenosen	20
1.8 Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA)	22
1.9 Perioperative Komplikationen nach Carotis-Thrombendarteriektomie	25
1.10 Versorgungsforschung in Deutschland	26
1.10.1 Qualitätssicherung in Deutschland	26
1.10.2 Qualitätssicherung von Carotis-Revaskularisationen	27
1.11 Entwicklung des Dissertationsthemas und Zielsetzung der Arbeit	28
1.11.1 Hintergrund und Ziele der Arbeit	28
1.11.2 Primäre, sekundäre und weitere Endpunkte	29
2 Methoden	30
2.1 Vorbemerkung	30
2.2 Grundlage der Datenerhebung	30
2.3 Klinische Analysen	30
2.3.1 Aufbau der klinischen Studie	30
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.3.3 Präoperative Diagnostik und Indikationsstellung	32
2.3.4 Anästhesie, Therapie und intraoperative Bildgebung	32
2.3.5 Datensammlung	33
2.3.5.1 Patientencharakteristika und Daten des stationären Aufenthalts bei CEA	33
2.3.5.2 Schlaganfall oder Tod im 30-Tage-Zeitraum nach CEA	33
2.3.5.3 Persistierende Nervenläsion und operationspflichtige Nachblutung nach CEA	34
2.3.6 Risikofaktor- und Trendanalysen von Schlaganfall oder Tod nach CEA	36
2.3.7 Endpunkte	37
2.3.8 Statistik	37
2.4 Experimentelle Analysen	37

2.4.1 Vaskuläre Biobank	37
2.4.2 Experimenteller Versuchsaufbau	38
2.4.3 Materialien	39
2.4.4 Erstverarbeitung der Präparate	40
2.4.5 Histologische Färbungen	40
2.4.5.1 Vorbereitung der Präparate	40
2.4.5.2 Hämatoxylin-Eosin	41
2.4.5.3 Elastica-van-Gieson	41
2.4.5.4 Plaque-Klassifikation	42
2.4.6 Immunhistochemische Färbungen	43
2.4.6.1 Beschichtung der Objektträger mit Poly-L-Lysin	43
2.4.6.2 Herstellung TRIS-Puffer	43
2.4.6.3 Vorbereitung der Präparate	44
2.4.6.4 Labelled (Strept-)Avidin-Biotin-Methode	44
2.4.6.5 CD68	46
2.4.6.6 SMA	47
2.4.7 Auswertung und Statistik	48
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>49</b>
3.1 Klinische Daten	49
3.1.1 Patientenkollektiv	49
3.1.2 Schlaganfall oder Tod nach CEA	51
3.1.2.1 Stationär	51
3.1.2.2 30-Tage-Zeitraum	52
3.1.2.3 Univariate Analysen von Schlaganfall oder Tod nach CEA im stationären und im 30-Tage-Verlauf	54
3.1.3 Lokale Komplikationen nach CEA	60
3.2 Experimentelle Daten	61
3.2.1 Übersicht Fall- und Kontrollgruppe	61
3.2.2 Klassifikation und Stabilität der Plaques	62
3.2.3 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen mit CD68 und SMA	64
<b>4 Diskussion</b>	<b>67</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse	67
4.1.1 Schlaganfall/Tod im perioperativen Zeitraum	67
4.1.2 Zeitpunkt von Schlaganfall/Tod im 30-Tage-Zeitraum nach CEA: stationär oder nach Entlassung	68
4.1.3 Nervenläsionen nach CEA	70
4.1.4 Operationspflichtige Nachblutung nach CEA	71
4.1.5 Patientencharakteristika	72
4.1.6 Indikationsstellung und Stenosegraduierung	75
4.1.7 Prä- und postoperative Diagnostik	75
4.1.8 Perioperative medikamentöse Therapie	76

4.1.9 Anästhesie	77
4.1.10 Operationsverfahren	78
4.1.11 Intraoperatives Shunting	80
4.1.12 Intraoperative Kontrollverfahren	81
4.1.13 Experimentelle Analysen	83
4.1.14 Histologische Klassifikation der Carotisplaques	84
4.1.15 Immunhistochemische Färbung der Carotisplaques	85
4.2 Methoden und Limitationen	86
4.2.1 Methoden und Limitationen klinischer Analysen	86
4.2.2 Methoden und Limitationen experimenteller Analysen	88
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	89
5 Zusammenfassung	91
Tabellenverzeichnis	94
Abbildungsverzeichnis	95
Literaturverzeichnis	96
Publikationen	110
Danksagung	111

## Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arterie/Arterien
AA	Allgemeinanästhesie
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
aCS	Asymptomatische Carotisstenose
AHA	American Heart Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
BMT	Bestmögliche medikamentöse Therapie
CAS	Carotis-Stenting
cCT	Kranielle Computertomographie
CD68	Cluster-of-differentiation 68
CEA	Carotis-Thrombendarteriektomie
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CS	Carotisstenose (extrakraniell, atherosklerotisch)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DAB	Diaminobenzidin
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DUS	(Farbkodierte) Duplexsonographie
eCEA	Eversionsendarteriektomie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EvG	Elastica-van-Gieson
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HE	Hämatoxylin-Eosin
HRP	Horse-Radish-Peroxidase
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA/RA	Loko-regionäre Anästhesie
LDL	Lipoprotein mit geringer Dichte/Low density lipoprotein
LSAB	Labelled (Strept-)Avidin-Biotin
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRI	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	Nicht verfügbar (englisch: <i>not available</i> )
N./Nn.	Nerv/Nerven
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OR	Odds Ratio
Q	Quartil

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie
PTFE	Polytetrafluoroethylen
QS	Qualitätssicherung
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
S/T	Schlaganfall/Tod
sCS	Symptomatische Carotisstenose
SMA	$\alpha$ -smooth-muscle-actin
TEA	Thrombendarteriektomie
TFH	Thrombozytenfunktionshemmung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
V./Vv.	Vene/Venen
VHF	Vorhofflimmern
VSMC	Vaskuläre glatte Muskelzelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Bedeutung von Schlaganfällen

In Deutschland und auch weltweit stellen Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache und eine wichtige Ursache erworbener Invalidität im Erwachsenenalter dar (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021; Robert-Koch-Institut, 2015). Schätzungsweise erleiden jährlich (Stand 2008) etwa 200.000 Menschen in Deutschland einen erstmaligen Schlaganfall, weitere 70.000 erleiden ein Rezidiv (Heuschmann et al., 2010). Die Lebenszeitprävalenz von Schlaganfällen steigt mit fortschreitendem Alter deutlich an; während das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in Deutschland in der Gruppe der 40-49-Jährigen noch unter 1% liegt, beträgt es in der Gruppe der 70-79-Jährigen bereits 7% (Busch et al., 2013). Innerhalb des ersten Jahres nach Schlaganfall liegt die Mortalität zwischen 20-40% (Brønnum-Hansen et al., 2001; Günster, 2011); nach überlebtem Schlaganfall leiden über ein Drittel der Betroffenen an erheblichen Einschränkungen im Alltag (Hankey et al., 2002; Luengo-Fernandez et al., 2013). Durch direkte Ausgaben für Therapie und Pflege sowie indirekte Kosten aufgrund von Arbeitsausfällen oder sinkender Produktivität wird unser Gesundheitssystem vor eine enorme finanzielle Herausforderung gestellt (Luengo-Fernandez et al., 2020; Rajsic et al., 2019). Die Verbesserung der Prävention von Schlaganfällen ist damit aus medizinischer, gesellschaftlich-sozialer und ökonomischer Perspektive von großer Relevanz.

## 1.2 Definition von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke

Gemäß *Weltgesundheitsorganisation* (WHO) ist ein Schlaganfall charakterisiert durch die akute Manifestation einer (fokal)neurologischen Dysfunktion vaskulärer Ätiologie mit einer Dauer von über 24 Stunden oder tödlichem Verlauf (Aho et al., 1980). Bei ähnlichem Befund und einer Dauer von <24 Stunden sowie anschließend vollständiger Rückbildung der neurologischen Ausfälle wird nach einem Bericht des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* von einer *transitorischen ischämischen Attacke* (TIA) gesprochen (Whisnant et al., 1990). Technologische Fortschritte und neue Erkenntnisse über Schlaganfälle veranlassten die *American Heart Association* (AHA) eine neue Definition von Schlaganfall und TIA vorzuschlagen, da bereits bei Symptomen von unter 24 Stunden Zeichen eines akuten Infarkts auftreten können (Easton et al., 2009; Sacco et al., 2013). Demnach spricht die AHA bei Auftreten einer

fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Ischämie mit flüchtiger Manifestation jedoch ohne Zeichen eines akuten Infarkts von einer TIA (Easton et al., 2009). Können dagegen akute Infarktzeichen – beispielsweise im Rahmen der Bildgebung – nachgewiesen werden, ist dies für einen Schlaganfall kennzeichnend (Sacco et al., 2013). Die Abgrenzung von TIA und Schlaganfall erfolgt dadurch vor allem anhand gewebe-basierter statt zeitlicher Faktoren (Easton et al., 2009). In Europa ist laut der aktuellen *European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis* weiterhin die Dauer der Symptomatik (>24 Stunden oder tödlicher Verlauf) für die Definition des Schlaganfalls entscheidend (Bonati et al., 2021).

Neben dem Ereignis eines Schlaganfalls per definitionem ist in Studien oftmals die klinische Relevanz und Auswirkung eines Schlaganfalls auf den Alltag von größerer Bedeutung für die Evaluierung neuer diagnostischer oder therapeutischer Verfahren (Hicks et al., 2018). Eine solche Einschätzung von Schlaganfällen kann mithilfe der *modifizierten Rankin-Skala* (mRS) erfolgen, welche die Alltagstauglichkeit und Funktionalität nach erlittenem Ereignis beurteilt (**Tabelle 2**) (van Swieten et al., 1988).

## 1.3 Risikofaktoren von Schlaganfällen

### 1.3.1 Allgemeine Risikofaktoren

Schlaganfälle sind mit modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Risikofaktoren assoziiert (Boehme et al., 2017). Zu Letzteren zählen insbesondere Alter, Geschlecht, genetische Disposition oder ethnische Herkunft (Boehme et al., 2017). Während in Deutschland in der jüngeren Bevölkerung tendenziell häufiger Schlaganfälle unter Frauen auftreten, so sind in den höheren Altersgruppen eher Männer betroffen (Busch et al., 2013). Dabei steigt bei beiden Geschlechtern das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden mit fortschreitendem Alter an (Boehme et al., 2017; Busch et al., 2013).

Modifizierbare Risikofaktoren können unter anderem durch Änderung des individuellen Verhaltens oder mittels medikamentöser Maßnahmen positiv beeinflusst werden: So gehen z.B. physische Inaktivität, zucker-, salz- oder fettreiche Ernährung sowie Tabak-/Drogenkonsum mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einher (Boehme et al., 2017; GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Hierdurch werden weitere Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämien, Diabetes mellitus oder Übergewicht begünstigt, die ihrerseits als Risikofaktoren von Schlaganfällen gelten (Boehme et al., 2017).



Vorhofflimmern (VHF) und andere Herz- oder Gefäßerkrankungen in der Anamnese sind ebenso wichtige modifizierbare Risikofaktoren mit erheblichem Einfluss auf das Schlaganfallrisiko (Boehme et al., 2017; GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

### 1.3.2 Atherosklerose

Ein Großteil der o.g. Risikofaktoren sind insbesondere bei kombiniertem Auftreten stark mit atherosklerotischen Läsionen im arteriellen Gefäßsystem assoziiert (Fruchart et al., 2004; Herrington et al., 2016). Die Atherosklerose ist eine Unterform der Arteriosklerose, einer Gruppe chronischer Erkrankungen der Arterien (altgriechisch: *skleros*: hart; attisches griechisch: *atherom*: Weizengrütze); weitere arteriosklerotische Erkrankungen sind die Mönckeberg-Mediasklerose und die Arteriolosklerose (Fishbein & Fishbein, 2009).

Charakteristisch für die Atherosklerose ist ein degeneratives, vaskuläres Entzündungsgeschehen mit Entstehung von atherosklerotischen Plaques in der inneren Gefäßwand, der Intima (Libby et al., 2011). Diese Plaques bestehen aus Lipiden, Zellen, Zelldebris und Fasergewebe (Basatemur et al., 2019). Betrifft die Atherosklerose die großen arteriellen Gefäße, so wird von einer atherosklerotischen *Makroangiopathie* gesprochen. Die zahlreichen, zerebro- und kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Atherosklerose (z.B. Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall) tragen einen enormen Anteil zur globalen Morbidität und Mortalität bei (Debus et al., 2013; World Health Organization, 2020). Viele Studien beschäftigten sich daher mit der Aufschlüsselung einzelner Pathomechanismen der Atherogenese, um ein besseres Verständnis über die Erkrankung zu erlangen:

Derzeit wird davon ausgegangen, dass atherosklerotische Läsionen im Rahmen eines komplexen Zusammenspieles aus Endothelzell dysfunktion, Lipidretention, Inflammation, Apoptose und Nekrose und vielen weiteren Prozessen entstehen (Bentzon et al., 2014; Libby et al., 2011). Das Auftreten atherosklerotischer Läsionen wird unter anderem durch systemische Einflüsse wie genetische Disposition, Dyslipidämien, arterielle Hypertonie oder Alterungsprozesse der Gefäßwände begünstigt (Fruchart et al., 2004; Herrington et al., 2016; Lakatta & Levy, 2003; J. C. Wang & Bennett, 2012). Dennoch treten atherosklerotische Läsionen nicht im gesamten Gefäßsystem auf sondern an reproduzierbaren Stellen (Gimbrone, 1999;

Wentzel et al., 2012). Durch Messung arterieller Strömungsbedingungen konnte in Studien gezeigt werden, dass atherogenetische Prozesse insbesondere durch bestimmte hämodynamische Verhältnisse im arteriellen Gefäßsystem beeinflusst werden (Caro et al., 1969; Friedman et al., 1981; Fry, 1968). Eine erhöhte Anfälligkeit für atherosklerotische Läsionen zeigen Gefäßabschnitte mit turbulenten Strömungsverhältnissen und niedrigen endothelialen Scherkräften sowie niedriger Flussgeschwindigkeit (Wentzel et al., 2012). Dagegen wirken sich laminare Strömungsverhältnisse mit hoher Flussgeschwindigkeit und hohen endothelialen Scherkräften eher atheroprotektiv aus (Wentzel et al., 2012). Im Bereich von Gefäßabgängen (z.B. Carotisbifurkation) sind die endothelialen Scherkräfte klassischerweise erniedrigt, sodass Gefäßaufteilungen typische Prädilektionsstellen atherosklerotischer Läsionen darstellen (Wentzel et al., 2012; Zarins et al., 1983). An solchen Prädilektionsstellen kann es zu einer adaptiven Verdickung der Intima kommen (Stary et al., 1992). Derartige Veränderungen treten in allen Altersklassen auf und sind am ehesten als physiologische Anpassungsreaktion des Körpers auf mechanische Belastung zu werten (Stary et al., 1992). Adaptive Intimaverdickungen bestehen meist aus vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC; englisch: *vascular smooth muscle cell*) in einer proteoglykanreichen Extrazellulärmatrix und gehen mit einem erhöhten Risiko der Entstehung atherosklerotischer Läsionen einher (Stary et al., 1992; Virmani et al., 2000). Weiterhin wirken sich die luminalen Strömungsverhältnisse auf das lokale Gefäßendothel aus (Gimbrone, 1999; Malek et al., 1999). Das Endothel trennt als selektiv permeable Membran den Blutfluss vom umliegenden Gewebe ab (**Abbildung 1a**) (Libby et al., 2011). Es ist Bestandteil der Intima und liegt einer Bindegewebsschicht aus extrazellulären Matrixbestandteilen, VSMC's und isolierten Makrophagen auf (Stary et al., 1992). Endothelzellen übernehmen eine Vielzahl zellregulatorischer Funktionen – beispielsweise sind sie an inflammatorischen oder thrombotischen Prozessen sowie der Regulation des Vasotonus beteiligt (Stary et al., 1992). Durch turbulente Strömungsverhältnisse und erniedrigte Scherkräfte werden Genexpression und Zellmorphologie endothelialer Zellen beeinflusst, sodass eine endotheliale Dysfunktion mit Ausbildung einer pro-atherogenen Stoffwechsellage resultieren kann (Davies, 1995; Gimbrone, 1999; Malek et al., 1999).

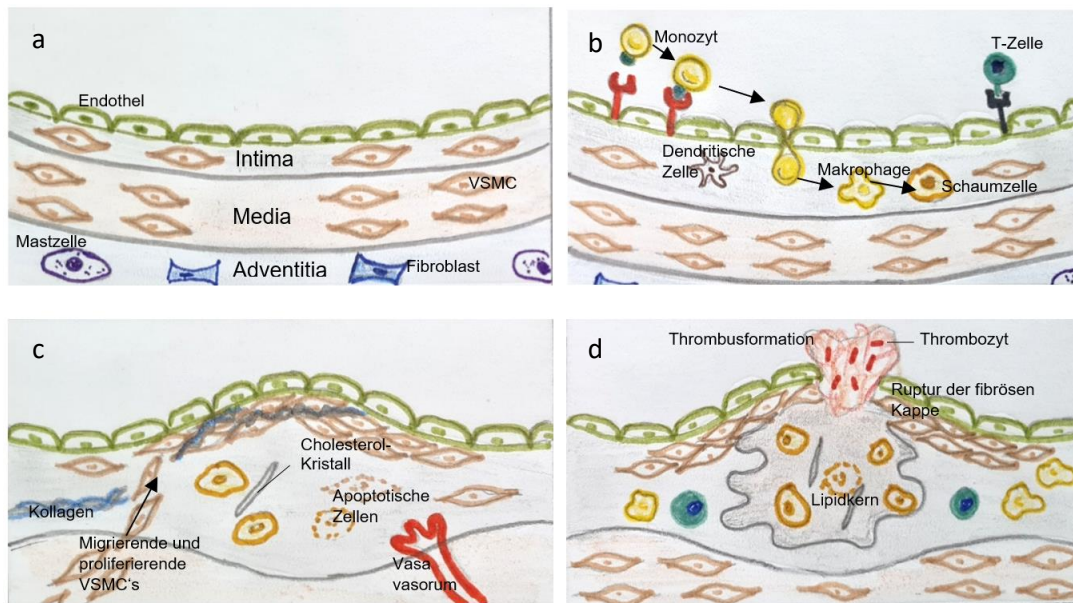
Eine Schlüsselrolle in der Entstehung atherosklerotischer Läsionen spielen *LDL*-Moleküle (Tabas et al., 2007; Williams & Tabas, 1995; Witztum & Steinberg, 1991).

LDL-Moleküle sind Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL; englisch: *low-density lipoprotein*) und regulär für den Transport wasserunlöslicher Lipide im Blut zuständig. Insbesondere an den zuvor beschriebenen Prädilektionsstellen der Atherosklerose kommt es zu einer erhöhten Passage der LDL durch das Endothel (Gimbrone, 1999; Liu et al., 2002; Stary et al., 1994). Die LDL-Moleküle binden über Apolipoproteine B, welche ein wichtiger Bestandteil der LDL sind, an Proteoglykane der intimalen extrazellulären Matrix (Skálén et al., 2002). Es schließt sich die Retention und Akkumulation der Lipide in der Intima an; gemäß der *response-to-retention*-Theorie von Williams und Tabas (1995) stellt die Lipidretention einen essenziellen Schritt in der Atherogenese dar (Tabas et al., 2007; Williams & Tabas, 1995).

Im weiteren Verlauf werden LDL-Moleküle durch oxidative und aggregative Prozesse modifiziert (Steinberg, 2009; Steinberg & Witztum, 2010). Neben direkter zytotoxischer Wirkung der oxidierten LDL (Morel et al., 1983) stimulieren diese zudem Endothelzellen zu einer vermehrten Expression von Chemokinen (u.a. MCP-1) (Cushing et al., 1990) und pro-inflammatorischen Zytokinen einschließlich Wachstumsfaktoren (u.a. M-CSF) und Zelladhäsionsmolekülen (u.a. VCAM-1) (Lusis, 2000). Auch VSMC's exprimieren vermehrt Chemokine nach Stimulation durch oxidierte LDL oder durch pro-inflammatorische Zytokine (Basatemur et al., 2019; Cushing et al., 1990). Im Blutkreislauf zirkulierende Monozyten migrieren unter Einfluss der oxidierten LDL (Quinn et al., 1987) sowie zahlreicher Chemokine und Adhäsionsmoleküle durch das Endothel der Intima (**Abbildung 1b**) (Moore et al., 2013). In der Intima differenzieren Monozyten zu Makrophagen (**Abbildung 1b**); diese proliferieren und schütten wiederum selbst Entzündungsmediatoren aus, wodurch die Inflammation weiter gefördert wird (Libby, 2002; Moore et al., 2013). Makrophagen nehmen LDL vor allem über Scavenger-Rezeptoren auf bis sie schließlich zu Cholesterin-beladenen Schaumzellen werden (**Abbildung 1b**) (Moore et al., 2013; Moore & Freeman, 2006).

Im Rahmen der Inflammation kommt es zu einer Rekrutierung weiterer Zellen wie beispielsweise T-Lymphozyten, Mastzellen und VSMC's (Libby, 2002). Vor allem die Rolle der VSMC's ist hier hervorzuheben. Neben Migration und Proliferation der VSMC's übernehmen diese auch die Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (**Abbildung 1c**) (Basatemur et al., 2019; M. R. Bennett et al., 2016). Durch Vermehrung der Extrazellulärmatrix kommt es neben einer Verdickung der Intima

insbesondere zu einer gesteigerten Retention von LDL-Molekülen, welche größtenteils durch Bindung an Proteoglykane vermittelt wird (Basatemur et al., 2019; Skálén et al., 2002). Darüber hinaus beteiligen sich VSMC's an der Phagozytose der LDL, wodurch diese ebenso zu Schaumzellen werden können (Basatemur et al., 2019). Allgemein werden makroskopisch sichtbare Ansammlungen von Schaumzellen auch als *fatty streaks* oder *Xanthome* bezeichnet; diese Läsionen gelten als reversibel (Bentzon et al., 2014).



**Abbildung 1:** Entwicklung atherosklerotischer Läsionen. Modifiziert nach Libby et al. (2011)

**a)** Regulärer, dreischichtiger Wandaufbau von Arterien: Intima (innere Gefäßwand): bestehend aus einschichtiger, luminal gelegener Endothelzellschicht und subendotheliale Bindegewebe (VSMC's etc.); Media (mittlere Gefäßwand): VSMC's in komplexer Extrazellulärmatrix; Adventitia (äußere Gefäßwand): enthält unter anderem Mastzellen, periphere Nervenendigungen, Vasa vasorum; **b)** initiale atherosklerotische Läsionen: Leukozytenadhäsion (insbesondere Monozyten) an das aktivierte Endothel; Migration der Leukozyten in die Intima; Differenzierung der Monozyten in Makrophagen; Aufnahme von Lipiden durch Makrophagen und Übergang der Makrophagen in Schaumzellen; **c)** Progress atherosklerotischer Läsionen: Migration von VSMC's von der Media in die Intima; Proliferation der VSMC's; gesteigerte Synthese von Extrazellulärmatrix durch VSMC's; Apoptose/Nekrose von Makrophagen und VSMC's; Akkumulation extrazellulärer Lipide aus apoptotischen/nekrotischen Zellen im Kern der Plaques (Bildung des Lipid-/Nekrosekerns); **d)** Thrombusformation als Komplikation atherosklerotischer Läsionen: Ruptur der fibrösen Kappe der Plaques und anschließende Thrombusformation mit Ausbreitung in das Gefäßlumen

Abkürzungen: VSMC: Vaskuläre glatte Muskelzelle

Adaptive Intimaverdickung und fatty streaks werden als prä-atherosklerotische oder frühe atherosklerotische Läsionen betrachtet (**Abbildung 4 Typ I & II**) (Stary et al., 1994; Virmani et al., 2000). Nur ein geringer Teil dieser Läsionen – insbesondere wenn an Prädilektionsstellen gelegen – geht in intermediäre oder fortgeschrittene atherosklerotische Stadien über (Stary et al., 1994). Intermediäre atherosklerotische

Läsionen sind in der Literatur nur wenig definiert. Sie zeichnen sich durch eine pathologische Intimaverdickung mit Ansammlung von VSMC's in einer proteoglykanreichen Extrazellulärmatrix sowie durch sichtbare, extrazelluläre Lipidpools ohne Nekrolyse aus (**Abbildung 4 Typ III**) (Stary et al., 1994; Virmani et al., 2000). Das Charakteristikum fortgeschrittener atherosklerotischer Läsionen ist ein nekrotischer Lipidkern im Inneren der Plaque (**Abbildung 4 Typ IV-VIII**) (Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000). Auf dem Boden einer pro-inflammatorischen Ausgangslage mit ineffizienter Phagozytose apoptotischer Zellen wird das Wachstum des nekrotischen Lipidkerns durch progrediente Makrophageninfiltration sowie Apoptose und Nekrose von Schaumzellen gefördert (**Abbildung 1c**) (Basatemur et al., 2019; Clarke & Bennett, 2009; Moore & Tabas, 2011; Otsuka et al., 2015; Tabas, 2010). Insgesamt ist der Gehalt an Makrophagen gegenüber dem an VSMC's in fortgeschrittenen Atherosklerose-Stadien erhöht (Basatemur et al., 2019). Neben der Formation eines nekrotischen Lipidkerns ist die Ausbildung einer fibrösen Kappe in der Entwicklung fortgeschrittener atherosklerotischer Läsionen von Bedeutung, welche den Lipidkern vom arteriellen Lumen abgrenzt (Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000). Diese entsteht insbesondere durch Migration und Proliferation von VSMC's sowie deren Produktion extrazellulärer Matrix (Newby & Zaltsman, 1999). Atherosklerotische Plaques mit nekrotischem Lipidkern werden üblicherweise als *Atherome* bezeichnet; bei zudem bestehender fibröser Kappe wird von einem *Fibroatherom* gesprochen (Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000). Darüber hinaus kommt es in fortgeschrittenen Stadien zu Kalzifikationen, Hämorrhagien oder Thrombusformationen (**Abbildung 1d, Abbildung 4 Typ VI & VII**) (Stary et al., 1995; Virmani et al., 2000).

In Abhängigkeit des histologischen Aufbaus weisen atherosklerotische Plaques charakteristische Unterschiede in ihrer Vulnerabilität und dem potenziellen Risiko einer Ruptur oder Thrombusformation auf (Kolodgie et al., 2017; Pelisek et al., 2012; Virmani et al., 2006). Plaques mit dünner fibröser Kappe über einem großen Nekrose-/Lipidkern oder bereits rupturierte Plaques werden als vulnerable/instabile Plaque eingestuft (**Abbildung 4**) (Redgrave et al., 2008; Virmani et al., 2000). Oftmals zeigen vulnerable Plaques eine erhöhte Entzündungsaktivität und vermehrte Neovaskularisationen (Pelisek et al., 2012; Virmani et al., 2000). Plaques mit dicker fibröser Kappe über einem - wenn vorhanden - nur gering ausgeprägten nekrotischen Lipidkern werden dagegen als stabile Plaque eingestuft (**Abbildung 4**) (Redgrave et al., 2008; Virmani et al., 2000).

Atherosklerotische Plaques können durch Rupturen, Erosionen oder kalzifizierende Plaueknöten zu einer nachfolgenden Thrombusformation führen (Bentzon et al., 2014; Kolodgie et al., 2017). Dabei kommt es nicht immer zu einer klinischen Manifestation von Symptomen; subklinische Plaueeläsionen scheinen im Rahmen chronischer Stenosebildungen eine wichtige Rolle zu spielen (Bentzon et al., 2014; Burke et al., 2001). Insgesamt können atherosklerotische Plaques je nach Lokalisation verschiedene Symptome durch Stenosen, Thrombusformationen oder Embolien hervorrufen - eine symptomatische Manifestation atherosklerotischer Plaques in den extrakraniellen Carotisgefäßen ist der ischämische Schlaganfall (Rothwell, 2000).

## 1.4 Ischämischer Schlaganfall

Ischämische Schlaganfälle entstehen durch Perfusionsstörungen in umschriebenen Gefäßterritorien, in deren Folge es zu einer fokalen Schädigung neuronaler Zellen von Hirn, Rückenmark oder Retina mit neurologischer Dysfunktion kommt (Sacco et al., 2013). Insgesamt sind etwa 80% aller Schlaganfälle ischämischer Genese, der verbleibende Anteil entfällt auf Schlaganfälle hämorrhagischer Genese (Kolominsky-Rabas et al., 2001; Sudlow et al., 1997). Die Ursachen zerebraler Ischämien sind vielfältig; eine Einteilung in verschiedene pathologische Subtypen findet häufig anhand der Kriterien der *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) statt, welche fünf ätiologische Kerngruppen ischämischer Schlaganfälle unterscheidet: **(1)** (atherosklerotische) Makroangiopathien, **(2)** (atherosklerotische) Mikroangiopathien, **(3)** Kardioembolien, **(4)** andere (bestimmte Ursache), **(5)** unbestimmt: a) zwei oder mehrere Ursachen, b) keine Evaluation, c) unvollständige Evaluation (Adams et al., 1993).

Kardioembolien sind mit knapp 30% der häufigste ätiologische Subtyp ischämischer Schlaganfälle, daneben sind (atherosklerotische) Makro- und Mikroangiopathien jeweils mit etwa 15-20% vertreten (Grau et al., 2001; Kolominsky-Rabas et al., 2001; Petty et al., 2000). Seltene Ursachen (z.B. Dissektionen, Vaskulitiden) werden bei etwa 3% der zerebralen Ischämien beschrieben; bei durchschnittlich einem Drittel bleibt die Ursache des Schlaganfalls unbestimmt (Grau et al., 2001; Kolominsky-Rabas et al., 2001; Petty et al., 2000).

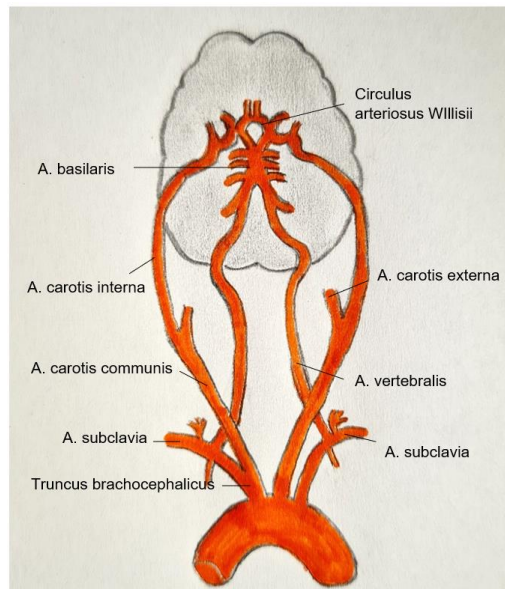
## 1.5 Ischämischer Schlaganfall durch Läsionen der extrakraniellen Carotisgefäße

### 1.5.1 Atherosklerose der extrakraniellen A. carotis

Extrakranielle atherosklerotische Carotisstenosen (CS) können gemäß den Kriterien der TOAST den atherosklerotischen Makroangiopathien zugeordnet werden (Adams et al., 1993); am häufigsten sind die Carotisbifurkation und die proximalen Anteile der Arteria carotis interna (ACI) von Läsionen betroffen (Kolodgie et al., 2017; Zarins et al., 1983). Insgesamt sind circa 10-15% der ischämischen Schlaganfälle auf  $\geq 50\%$ -ige Stenosen oder Okklusionen (=100%-ige Stenose) der extrakraniellen A. carotis zurückzuführen (Flaherty et al., 2013). Nach einer Studie von de Weerd et al. (2010) liegen die Prävalenzen moderater bzw. schwerer asymptomatischer CS (aCS) bei Frauen im Alter von unter 50 Jahren bei 0,3% bzw. 0,0% und steigen ab einem Alter von 80 Jahren auf 4,4% bzw. 0,9% an. Vergleichsweise liegt die Prävalenz bei Männern im Alter von unter 50 Jahren bei 0,5% bzw. 0,1% sowie ab einem Alter von 80 Jahren bei 5,7% bzw. 1,7% (de Weerd et al., 2010). Das jährliche Risiko eines ipsilateralen Hirninfarktes bei klinisch asymptomatischer,  $\geq 50\%$ -iger CS beträgt derzeit circa 1% (Sander et al., 2020). Dabei steigt das Risiko einer zerebralen Ischämie sowohl für aCS als auch für symptomatische CS (sCS) mit fortschreitendem Stenosegrad an (Rothwell, 2000). Insbesondere konnte eine rezente Publikation von Howard et al. (2021) im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie, eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse einen deutlichen Anstieg des Risikos eines ipsilateralen Schlaganfalls bei zunehmendem Stenosegrad unter Patienten mit aCS zeigen. CS können über arterio-arterielle Embolien, lokale Thrombosen, akute Okklusionen oder höhergradige, hämodynamisch relevante Stenosen zu einer zerebralen Ischämie führen (Rothwell, 2000). Carotis-assoziierte, neurologische Ausfälle reichen dabei von flüchtigen, zerebralen Ischämien über retinale Durchblutungsstörungen bis hin zum schweren ischämischen Schlaganfall (Musuka et al., 2015). Das Leitsymptom eines ischämischen Schlaganfalls ist ein plötzlich auftretendes fokal-neurologisches Defizit in Abhängigkeit des jeweils betroffenen arteriellen Versorgungsgebietes distal der CS (Musuka et al., 2015; Yew & Cheng, 2009).

### 1.5.2 Zerebrale Versorgungsgebiete der A. carotis interna mit typischer Ausfallssymptomatik

Für eine suffiziente Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff oder Nährstoffen spielen die beiden Arteriae (Aa.) carotis internae und die beiden Aa. vertebrales eine zentrale Rolle (**Abbildung 2**) (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der hirnversorgenden Gefäße. Modifiziert nach Ringleb et al. (2016)

Abkürzungen: A.: Arteria

Über den Circulus arteriosus Willisii, einen intrakraniellen Gefäßring, und weitere Kollateralgefäße stehen in der Regel alle vier Arterien über Anastomosen miteinander in Verbindung (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Somit kann bei Verlegung eines der Gefäße ein Austausch zwischen den Arterien stattfinden und das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls reduziert werden. (Badacz et al., 2015; Hendrikse et al., 2002; Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Nachdem die Aa. vertebrales vor allem für die Versorgung der hinteren Hirnzirkulation (einschließlich Hirnstamm und Kleinhirn) zuständig sind, stellen die Aa. carotis internae (ACI) hauptsächlich die Versorgung der vorderen Zirkulation sicher (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Die vordere Zirkulation ist deutlich häufiger von ischämischen Schlaganfällen betroffen als die hintere (Frid et al., 2020; Ng et al., 2007).

Die ACI ist ein Ast der Arteria (A.) carotis communis (ACC), welche paarig angelegt auf beiden Seiten des Halses verläuft (Ringleb et al., 2016). Im zervikalen Abschnitt



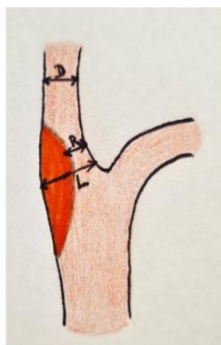
teilt sich die ACC in ACI und A. carotis externa (ACE); diese Aufgabelung wird auch Carotisbifurkation genannt (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Die ACI verläuft ohne Abgang weiterer Äste geradewegs bis zum Canalis caroticus der Schädelbasis (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Nach Passage des Canalis caroticus zieht die ACI schleifenförmig durch den Sinus cavernosus, nach welchem sie in der Regel die A. ophtalmica abgibt (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Die A. ophtalmica versorgt insbesondere das Auge und Teile der Nasennebenhöhlen; bei Minderperfusion der A. ophtalmica kommt es typischerweise zu einem akuten, meist einseitigen und reversiblen Visusverlust (= Amaurosis fugax) des betroffenen Auges (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Die ACI teilt sich im weiteren Verlauf in ihre beiden Endäste, die A. cerebri anterior und die A. cerebri media, auf (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Isolierte Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri anterior sind mit etwa 5% eher selten (Ng et al., 2007; Ringleb et al., 2016). Typische Auffallserscheinungen sind hierbei eine distal betonte, kontralaterale, schlaffe Parese im Fuß- und Beinbezirk gegebenenfalls begleitet von Sensibilitätsstörungen; bei proximalem/beidseitigem Verschluss der A. cerebri anterior können neuropsychologische Symptome auftreten (Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008).

Bei einer Minderdurchblutung im Stromgebiet der A. cerebri media kommt es meist zu einem typischen Symptomkomplex, dem Mediasyndrom, aus kontralateraler (oft kopf- und armbetonter) Hemiparese und Hemihypästhesie sowie bei Infarkt der dominanten Hirnhälfte zudem Dysarthrie oder Aphasie (Trepel, 2008). Das Mediasyndrom ist die häufigste klinische Manifestation des ischämischen Schlaganfalls (Ng et al., 2007; Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008).

Die A. cerebri posterior gehört in der Regel zum Versorgungsbereich des vertebro-basilären Systems; Durchblutungsstörungen manifestieren sich hier insbesondere durch visuelle Ausfälle oder Störungen des Thalamus mit Bewusstseinsveränderung (Trepel, 2008). Selten gibt es embryonale Varianten, in denen die A. cerebri posterior durch das Carotisstromgebiet gespeist wird (Jongen et al., 2002; Zampakis et al., 2015). Läsionen der Carotisgefäße können daher grundsätzlich in jedem der Versorgungsgebiete der drei großen Hirnarterien symptomatisch werden (Jongen et al., 2002; Zampakis et al., 2015).

## 1.6 Diagnostik extrakranieller Carotisstenosen

Die Diagnostik von CS kann anhand klinischer Leitlinien durchgeführt werden - als Grundlage für die nachfolgenden Empfehlungen dient die aktuelle *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)* (Eckstein, Kühnl et al., 2020). CS können aufbauend auf einer ausführlichen Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung in asymptomatische (aCS) und symptomatische (sCS) Carotisstenosen unterschieden werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Bei Zeichen einer ipsilateralen retinalen Ischämie, einer ipsilateralen transitorischen ischämischen Attacke oder einer ipsilateralen zerebralen Ischämie innerhalb der letzten 6 Monate vor Konsultation ist die CS als symptomatisch zu werten (Ringleb, Sander et al., 2020). Ebenso kann bei nachgewiesenem klinisch stummen Infarkt in der Bildgebung von einer sCS gesprochen werden; allerdings ist hier die Studienlage bezüglich des weiteren therapeutischen Verfahrens noch unzureichend (Ringleb, Sander et al., 2020). Ist es zu keinen carotis-assoziierten Symptomen innerhalb der letzten 6 Monate gekommen, wird von einer aCS gesprochen (Ringleb, Sander et al., 2020). Die Unterscheidung zwischen aCS und sCS sollte durch einen in der Diagnostik des Schlaganfalls erfahrenen Neurologen erfolgen (Ringleb, Sander et al., 2020). Im Rahmen der Erstdiagnose einer Carotisstenose sind Duplexsonografie (DUS), Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und computertomographische Angiographie (CTA) gleichwertige apparative Verfahren (Wardlaw et al., 2006). Bei Verdacht auf eine CS soll als Erstlinien-Diagnostik eine farbkodierte Duplexsonographie durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Die Ultraschalluntersuchung sollte entsprechend der Kriterien der *Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)* erfolgen; dabei kann der Stenosegrad der CS nach den Kriterien der *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* eingeschätzt werden (**Abbildung 3** und **Tabelle 1**) (Arning et al., 2010; Ringleb, Sander et al., 2020). Der Stenosegrad ist für die Wahl der weiteren Therapie entscheidend (sh. Kapitel 1.7). Eine gängige Unterscheidung erfolgt zwischen moderaten (50-69%) und höhergradigen Stenosen (70-99%) sowie Okklusionen (100%).



**Abbildung 3:** Definition des Stenosegrades von Carotisstenosen. Modifiziert nach Arning et al. (2010)

Die Stenosegraduierung kann durch Messung des distalen Lumens (Stenosegraduierung nach NASCET-Definition) oder der lokalen Durchmesserreduktion (Stenosegraduierung nach der *European Carotid Surgery Trial* (ECST)) erfolgen.

Abkürzungen: D: distaler Gefäßdurchmesser; L: Lokaler Gefäßdurchmesser; R: Residualer Gefäßdurchmesser; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Eine kontrastmittelverstärkte MRA oder CTA soll bei zweifelhafter Stenosegraduierung in der DUS, bei relevanten intrathorakalen oder intrakraniellen Pathologien sowie hämodynamisch relevanten, kontralateralen Gefäßveränderungen hinzugezogen werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Eine diagnostische digitale Subtraktionsangiographie mit selektiver Sondierung der A. carotis sollte nicht routinemäßig erfolgen (Ringleb, Sander et al., 2020). Wird eine operative Versorgung mittels Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) erwogen, sollte die duplexsonographische Abschätzung des Stenosegrades mittels MRA oder CTA oder wiederholter DUS kontrolliert werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Wird eine endovaskuläre Versorgung mittels Stenting der A. carotis erwogen, sollte stets eine MRA oder CTA vor Intervention durchgeführt werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Vor geplantem Eingriff soll bei sCS eine intrazerebrale Bildgebung erfolgen; bei aCS kann die Bildgebung wichtige Zusatzinformationen erbringen (Ringleb, Sander et al., 2020). Bei allen Patienten mit aCS und sCS sollte eine systematische Erfassung atherosklerotischer Risikofaktoren und deren Folgeerkrankungen (KHK etc.) sowie eine klinisch-neurologische Untersuchung vor dem Eingriff durchgeführt werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Ein allgemeines Screening auf CS wird nicht empfohlen; bei Vorliegen bestimmter vaskulärer Risikoprofile sowie einer potenziell therapeutischen Konsequenz kann eine Duplexsonographie der Carotiden erwogen werden (Ringleb, Sander et al., 2020). Patienten mit aCS sollten im Abstand von 6-12 Monaten kontrolliert werden (Ringleb, Sander et al., 2020).

**Tabelle 1:** Stenosegraduierung der ACI nach den Kriterien der DEGUM. Modifiziert nach Arning et al. (2010)

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

Abkürzungen: ACI: Arteria carotis interna; ACC: Arteria carotis communis; ACA: Arteria cerebri anterior; DEGUM: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.; ECST: European Carotid Surgery Trial; NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

## 1.7 Therapie extrakranieller Carotisstenosen

Auch für die Wahl therapeutischer Verfahren bei Patienten mit CS liegen entsprechende Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zu Carotisstenosen vor (Eckstein, Kühnl et al., 2020). Allen Patienten mit aCS oder sCS wird die Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils durch entsprechende Anpassung des Lebensstils (Nikotinverzicht, physische Aktivität, gesunde Vollwert-Mischkost) sowie eine leitliniengerechte Therapie bei bestehendem Diabetes mellitus oder bestehender arterieller Hypertonie empfohlen (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Im Rahmen einer bestmöglichen medikamentösen Therapie (BMT; englisch: *best medical treatment*) ist für alle Patienten mit ≥50%-iger aCS unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos die tägliche Einnahme von 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a). Für Patienten mit sCS kann alternativ zu ASS 100mg auch die Einnahme von 75mg Clopidogrel erfolgen oder eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel im perioperativen Zeitraum erwogen

werden (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020b). Weiterhin soll zur Langzeitprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei  $\geq 50\%$ -iger CS die Einnahme eines Statins sowie eine risikoadaptierte und leitliniengerechte Senkung des LDL-Cholesterin erfolgen (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Neben der Behandlung mittels BMT kann eine invasive Therapie erwogen werden, dabei hängt die Wahl des Therapieverfahrens insbesondere von Symptomatik, Stenosegraduierung, Behandlungsrisiko, Schlaganfallrisiko im Langzeitverlauf und weiteren individuellen Faktoren ab (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Die Indikation zur invasiven Behandlung soll interdisziplinär und unter Einbezug erfahrener Neurologen erfolgen (Ringleb & Eckstein, 2020). Für Patienten mit  $\geq 60\%$ -iger aCS konnten große randomisiert kontrollierte Studien (RCT's) zeigen, dass das Schlaganfallrisiko durch operative Versorgung mittels CEA im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mittels BMT langfristig signifikant reduziert werden kann, solange das perioperative Schlaganfallrisiko niedrig ist (Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Dementsprechend empfehlen aktuelle klinische Leitlinien, dass bei Patienten mit 60-99%-iger aCSs eine CEA erwogen werden sollte, sofern kein erhöhtes Behandlungsrisiko (z.B. schwere KHK/Herzinsuffizienz/Niereninsuffizienz etc.) vorliegt und ein oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines carotis-bedingten Schlaganfalls im Follow-Up assoziiert sind (z.B. männliches Geschlecht, vorherige kontralaterale Ischämie, klinisch stummer Infarkt im kraniellen CT, Plaqueeinblutung im MRT, rasche Progression des Stenosegrades) (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a). Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität einer CEA soll für Patienten mit aCS so gering wie möglich sein; sie soll fachneurologisch kontrolliert werden und möglichst unter 2% während des stationären Aufenthalts liegen (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a). Da in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung von CS mittels BMT erreicht worden sind, sollte die operative Versorgung von Patienten mit aCS nach individueller Risikostratifizierung kritisch abgewogen werden (Naylor, 2011). So weisen Leitlinien auf die zunehmende Notwendigkeit einer Reevaluation der Therapieempfehlungen (BMT vs. CEA+BMT) bei aCS hin (Naylor et al., 2018b; Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a).

Für Patienten mit sCS konnte eine substantielle Reduktion des langfristigen Schlaganfallrisikos bei 70-99%-iger sCS sowie eine mäßige Reduktion bei 50-69%-iger sCS in großen RCT's gezeigt werden (Barnett et al., 1998; European Carotid

Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Rothwell et al., 2003). Die aktuelle deutsch-österreichische Leitlinie gibt eine starke Empfehlung bei Patienten mit 70-99%-iger sCS eine CEA durchzuführen; bei 50-69%-igen sCS sollte eine CEA durchgeführt werden, wenn kein erhöhtes Operationsrisiko vorliegt (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020b). Der Zeitpunkt der CEA sollte möglichst früh – innerhalb von 3 – 14 Tagen nach dem Indexereignis – erfolgen, um frühe Schlaganfallrezidive zu vermeiden (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020b). Die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität soll fachneurologisch überprüft werden und bei allen (früh)elektiven CEA unter 4% während des stationären Aufenthalts liegen (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020b).

Als Alternative zur operativen Versorgung mittels CEA kann sowohl bei aCS als auch bei sCS eine endovaskuläre Therapie mittels Carotis-Stenting (CAS) erwogen werden (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Es gibt zahlreiche Studien zum Vergleich von CEA und CAS im periprozeduralen und Langzeitverlauf: In einer groß angelegten, aktuellen Metaanalyse von Müller et al. (2021) wurden das Cochrane Stroke Group Trials Register und die Datenbanken CENTRAL, MEDLINE, Embase und Science Citation Index nach randomisierten klinischen Studien zum Vergleich von CEA und CAS bei Patienten mit aCS oder sCS durchsucht. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse ergaben sowohl für Patienten mit aCS als auch mit sCS insgesamt etwas bessere Ergebnisse der CEA im Vergleich zu CAS bezüglich perioperativer Sicherheit und langfristiger Prävention von Schlaganfällen (Müller et al., 2021).

## 1.8 Carotis-Thrombendarterektomie (CEA)

Eine CEA kann in loko-regionärer Anästhesie (LA/RA) oder in Allgemeinanästhesie (AA) durchgeführt werden (Engelhard & Eckstein, 2020). Generelle Vorteile der AA sind unter anderem eine reduzierte psychische Belastung für den Patienten im Rahmen des Eingriffs und die optimale Kontrolle von Atemwegen und Hämodynamik (Luther, 2014). Dies gilt insbesondere für erschwerte Operationsbedingungen wie zum Beispiel bei Adipositas, bei einer anatomisch hoch gelegenen Carotidbifurkation oder bei zeitaufwendigen Eingriffen (Luther, 2014). Zu den allgemeinen Vorteilen der LA/RA zählt das neurologische Wachmonitoring mit sofortiger Reaktionsmöglichkeit beim Auftreten neurologischer Defizite (z.B. bei Ischämie durch Abklemmung der A. carotis/*Clamping-Ischämie*), außerdem werden etwaige Beatmungsrisiken oder eine

verzögerte Aufwachreaktion vermieden (Luther, 2014). Obwohl durch das Wachmonitoring bei LA/RA ein neu auftretendes neurologisches Defizit schneller erkannt werden kann, konnte in RCT's bislang kein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Verfahren festgestellt werden (GALA Trial Collaborative Group et al., 2008; Vaniyapong et al., 2013). Die Entscheidung über die Wahl des Anästhesieverfahrens sollte – unter Berücksichtigung des Patientenwunsches – dem behandelnden anästhesiologisch-gefäßchirurgischen Team überlassen werden (Engelhard & Eckstein, 2020).

Neben dem Wachmonitoring („Quietsche-Ente drücken“) bei LA/RA stehen verschiedene Möglichkeiten des neurophysiologischen Monitorings beim narkotisierten Patienten zur Verfügung; hierzu zählen unter anderem die Elektroenzephalographie, die transkranielle Dopplersonographie oder somatosensorisch-evozierte Potenziale (Hepp & Sigala, 2007). Aktuelle Leitlinien sprechen jedoch nur eine schwache Empfehlung für die Verwendung eines intraoperativen Neuromonitorings bei CEA in AA aus, da diesbezüglich bisher kein eindeutiger Vorteil hinsichtlich des perioperativen Schlaganfall-/Todesrisikos nachgewiesen werden konnte (Storck & Engelhard, 2020).

Nach entsprechender anästhesiologischer Vorbereitung und Lagerung des Patienten in Rückenlage, Reklination und Wendung des Kopfes zur Gegenseite erfolgt die sonografisch gesteuerte Markierung der Carotidgabel auf der Haut (Luther, 2014). An zuvor markierter Hautfalte wird ein kleiner, submandibulärer Hautschnitt durchgeführt und nachfolgend Subcutis und Platysma scharf durchtrennt (Luther, 2014). Sobald der Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus dargestellt worden ist, wird von dort aus medial vorsichtig in die Tiefe zur Gefäß-Nerven-Scheide präpariert (Luther, 2014). Anschließend erfolgt die Exposition der ACC; zur besseren Übersicht kann dabei oftmals die Ligatur der Vena (V.) facialis notwendig werden (Luther, 2014). Die Präparation der Carotidgabel sollte zu diesem Zeitpunkt noch ausgespart werden, um das Risiko perioperativer Plaqueembolisationen zu reduzieren (Luther, 2014). Weiterhin ist zur Vermeidung perioperativer Nervenläsionen die Kenntnis wichtiger Nervenbahnen im Operationsgebiet essenziell: Eine der wichtigsten Strukturen ist der Nervus (N.) vagus, welcher regulär laterodorsal der A. carotis verläuft und schonend identifiziert werden sollte (Luther, 2014). Außerdem sollte in diesem Rahmen der aus dem N. vagus hervorgehende N. laryngeus recurrens berücksichtigt werden (Luther, 2014). Im kranialen Operationsgebiet ist auf den N. accessorius und den N.

hypoglossus zu achten; weiter proximal liegt das Ganglion cervicale superius, bei dessen Läsion es zu einem Horner-Syndrom kommen kann (Luther, 2014). Bevor mit der Freilegung und Ausklemmung der Carotisgefäße begonnen wird, sollte eine systemische Heparinisierung mit 2500-5000 IE unfraktioniertem Heparin zur Verhinderung intraarterieller Thromben erfolgen (Luther, 2014). Nach medikamentöser Induktion einer leichten systemischen Hypertonie werden ACC, ACE und ACI in der genannten Reihenfolge ausgeklemmt und der Carotisbulbus zügig freigelegt (Luther, 2014). Während der Ausklemmung erfolgt die arterielle Versorgung der ipsilateralen Hirnareale über die kontralaterale ACI, die beiden Aa. vertebralis sowie den Circulus arteriosus Willisii (Hepp & Sigala, 2007; Ringleb et al., 2016; Trepel, 2008). Bei unzureichender Hirnperfusion kann die Einlage eines intraoperativen Shunts nötig werden (Hepp & Sigala, 2007). Die Entscheidung zur temporären Shunteinlage kann routinemäßig oder selektiv bei Auftreten von neurologischen Symptomen beispielsweise im Rahmen der Abklemmung erfolgen (Hepp & Sigala, 2007). Bisher konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der perioperativen Schlaganfall-/Todesrate beider Shunting-Methoden detektiert werden (Aburahma et al., 2011; Chongruksut et al., 2014).

Für die weitere Operation stehen dem Operateur verschiedene Techniken zur Verfügung - eines der Verfahren ist die konventionelle CEA mit Patchplastik (Luther, 2014). Dabei erfolgt eine Längsarteriotomie von der ACC in die proximale ACI mit Erweiterung des Schnitts bis in wandgesunde Gefäßabschnitte (Hepp & Sigala, 2007; Luther, 2014). Anschließend findet eine lokale Ausschälung des thrombotischen Materials und Endothels (= Thrombendarteriektomie/TEA) statt (Luther, 2014). Eine gelegentlich verbleibende Intimastufe der ACI sollte mittels Einzelknopfnähten gesichert werden (Hepp & Sigala, 2007; Luther, 2014). Nach anschließender Spülung und Glättung der Gefäßinnenflächen kann die Rekonstruktion des Gefäßes durch Einnähung eines Patches erfolgen (Luther, 2014). In Ausnahmefällen kann der Verschluss der Carotisarteriotomie auch mittels Direktnaht ohne Patch erfolgen (Luther, 2014). Diese Methode zeigte jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko perioperativer und langfristiger Komplikationen gegenüber der konventionellen CEA mit Patchplastik (Bond et al., 2004; Rerkasem & Rothwell, 2011), weshalb diese in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen wird (Eckstein & Storck, 2020). Nach Abschluss der Rekonstruktion sollte der Blutstrom zunächst in die ACE, anschließend



in die ACC und zuletzt in die ACI freigegeben werden (Luther, 2014). Hierdurch können Embolien im Stromgebiet der ACI vermieden werden (Luther, 2014).

Ein anderes, etabliertes Verfahren ist die Eversionsendarteriektomie (eCEA): Statt einer Längsarteriotomie wird hier die ACI aus dem Carotisbulbus exziiert, die ACI wird längs eingeschnitten und die äußeren Gefäßschichten nach retrograd über die Plaque gestülpt (Luther, 2014). Nach vollendeter TEA und Zurückstülpen des Gefäßmantels kann die ACI im Carotisbulbus reanastomosiert und der Blutfluss in oben beschriebener Reihenfolge freigegeben werden (Luther, 2014). Aktuellen Leitlinien zufolge können die konventionelle CEA und die eCEA als gleichwertig einsetzbare Verfahren angesehen werden, weshalb die Wahl des Verfahrens dem Operateur überlassen bleibt (Eckstein & Storck, 2020). Neben der CEA kann selten - beispielsweise bei stark degenerativen Prozessen der Gefäße - ein gefäßersetzendes Verfahren (z.B. mittels Venen- oder PTFE-Interponat) nötig werden (Luther, 2014); die perioperativen und Langzeitergebnisse sind dabei zufriedenstellend (Veldenz et al., 2005).

Vor Verschluss des Operationsgebietes sollte unabhängig von der Art des Eingriffs eine Qualitäts-/Erfolgskontrolle erfolgen (Luther, 2014). Bei pathologischem Befund (z.B. flottierendem Thrombus) kann dadurch eine umgehende Revision durchgeführt werden (Luther, 2014). Obwohl aktuelle Leitlinien derzeit nur eine einfache Empfehlung für die Anwendung von Kontrolluntersuchungen im Rahmen der CEA aussprechen (Eckstein, 2020b), weisen rezente Studien zunehmend auf eine signifikante Reduktion der perioperativen Schlaganfall-/Todesrate bei Durchführung intraoperativer Kontrollen mittels z.B. Angiographie oder Duplexsonographie hin (Knappich et al., 2017; Knappich et al., 2021). Nach der Operation sollte die perioperative Hemmung der Thrombozytenfunktion über die Dauer des stationären Aufenthalts fortgeführt werden (Eckstein, Storck & Engelhard, 2020b).

## 1.9 Perioperative Komplikationen nach Carotis-Thrombendarteriektomie

Der schlaganfall-präventive Effekt der CEA wird wesentlich durch ein niedriges perioperatives Behandlungsrisiko beeinflusst (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Perioperative Komplikationen nach CEA lassen sich unterscheiden in perioperative Schlaganfälle, perioperative Todesfälle sowie lokale und systemische Komplikationen (Eckstein, 2020a). Gemäß aktueller klinischer Leitlinien hängt die

Indikationsstellung einer CEA im Wesentlichen von der Rate perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle (S/T-Rate) ab (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Häufige Ursachen perioperativer Schlaganfälle der CEA sind thrombembolische Ereignisse, daneben spielen hämodynamische Clamping-Ischämien, zerebrale Blutungen oder andere Ursachen (z.B. zervikale Nachblutungen) eine Rolle (Riles et al., 1994). Perioperative Todesfälle können vielfältige Hintergründe haben; beispielsweise treten sie infolge eines Schlaganfalls oder eines Myokardinfarkts nach CEA auf (Eckstein, 2020a). Aktuelle deutsch-österreichische Leitlinien empfehlen für Patienten mit aCS eine perioperative S/T-Rate von <2% sowie für Patienten mit sCS eine S/T-Rate von <4% (bei (früh-)elektiver CEA) während des stationären Aufenthalts (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b).

Lokale Komplikationen nach CEA können insbesondere Nervenläsionen (topografisch gefährdet: R. mandibularis N. facialis, N. laryngeus recurrens, N. hypoglossus, N. glossopharyngeus, N. accessorius, Sympathikus) sowie Wundinfektionen oder Einblutungen im Operationsgebiet betreffen (Eckstein, 2020a). Sehr selten kann es zu einer operationspflichtigen postoperativen Weichteileinblutung mit dem Risiko einer Atemwegskompression kommen (Eckstein, 2020a). Zu den systemischen Komplikationen nach CEA zählen kardiale (z.B. Myokardinfarkt) oder respiratorische (z.B. Pneumonie) Ereignisse sowie sonstige Komplikationen wie Lungenembolie oder Nierenversagen (Eckstein, 2020a).

## 1.10 Versorgungsforschung in Deutschland

### 1.10.1 Qualitätssicherung in Deutschland

Die CEA unterliegt in Deutschland der gesetzlich verpflichtenden, externen Qualitätssicherung (G-BA, 2021a, 2021c). Durch Verfahren der Qualitätssicherung soll die medizinische Versorgung gesellschaftlich transparent, qualitativ hochwertig und auf dem neuesten Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse gestaltet werden (G-BA, 2021b). Der Gesetzgeber beauftragte hierzu den *Gemeinsamen Bundesausschuss* (G-BA) mit wichtigen Aufgaben in diesem Bereich (G-BA, 2021b). Bei deren Umsetzung wird der G-BA von dem fachlich unabhängigen (nach §137a SGB V) *Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen* (IQTIG) unterstützt (IQTIG, 2021). In Kooperation mit dem IQTIG entwickelt der G-BA verschiedene Vorgaben/Richtlinien und Verfahren, mit denen die Qualität der

medizinischen Versorgung gesichert, gemessen und beurteilt werden kann (G-BA, 2021b; IQTIG, 2021). Mithilfe von bestimmten Messgrößen, den Qualitätsindikatoren, kann eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse der einzelnen Institutionen erreicht werden (G-BA, 2021a). Die Teilnahme an extern vergleichenden, stationären Qualitätssicherungsverfahren in bestimmten Leistungsbereichen ist seit 2005 für alle nach §108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser gesetzlich verpflichtend (G-BA, 2021a). Aktuell ist die Grundlage hierfür die *Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung (DeQS-RL)* (G-BA, 2021c). Die im Rahmen der externen Qualitätssicherung gewonnenen Daten können auf Antrag sekundär für Forschungszwecke oder zur Weiterentwicklung der Qualitätssicherung genutzt werden (G-BA, 2021d).

### 1.10.2 Qualitätssicherung von Carotis-Revaskularisationen

Die Durchführung von CEA oder CAS leitet sich vor allem durch deren prophylaktischen Nutzen ab; die langfristige Senkung des Schlaganfallrisikos sollte dabei unter der Voraussetzung eines niedrigen periprozeduralen Behandlungsrisiko (insbesondere die S/T-Rate) erreicht werden (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Unter diesen Aspekten richtet sich das Verfahren zur Qualitätssicherung von Carotis-Revaskularisationen, das *QS KAROTIS*, insbesondere auf die richtige Indikationsstellung und perioperative Behandlungskomplikationen; darüber hinaus wird auch die Prozessqualität beurteilt (G-BA, 2021c). Bisher erfolgt die Datensammlung im Rahmen des QS KAROTIS ausschließlich über die Dauer des stationären Aufenthalts; weitere Follow-Up Daten werden nicht erfasst (G-BA, 2021c). In großen RCT's, welche die Basis aktuell geltender Leitlinienempfehlungen darstellen, wurden jedoch Komplikationen bis zu 30 Tage nach CEA oder CAS als perioperative Behandlungskomplikationen erfasst (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Da bis zu diesem Zeitpunkt ein Großteil der Patienten bereits das Krankenhaus verlassen hat, ist mit einem Verlust relevanter Informationen des perioperativen Behandlungszeitraums zu rechnen, wodurch die adäquate Risikoeinschätzung nach Carotis-Revaskularisation beeinträchtigt sein kann (Fokkema et al., 2013; Poorthuis et al., 2020).

## 1.11 Entwicklung des Dissertationsthemas und Zielsetzung der Arbeit

### 1.11.1 Hintergrund und Ziele der Arbeit

In Deutschland ereignen sich jährlich etwa 30.000 Schlaganfälle aufgrund von Stenosen oder Okklusionen der extrakraniellen A. carotis (Eckstein, 2020c). Durch operative Versorgung mittels CEA kann das Risiko carotis-assoziiertes Schlaganfälle langfristig signifikant reduziert werden (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Dabei ist für die Indikationsstellung einer CEA insbesondere ein niedriges Risiko schwerwiegender perioperativer Komplikationen im Rahmen der CEA ausschlaggebend (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Nationale und internationale Leitlinien basieren ihre Empfehlungen zur Durchführung einer CEA unter anderem auf den zuvor genannten, großen RCT's, welche perioperative Komplikationen bis zu einem Zeitraum von 30 Tagen nach CEA für die Einschätzung des perioperativen Behandlungsrisikos berücksichtigten (Naylor et al., 2018b, 2018c; Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Im Rahmen der externen Qualitätssicherung in Deutschland werden bisher nur Komplikationen des stationären Aufenthalts einer CEA verpflichtend dokumentiert (G-BA, 2021c). Demnach ist davon auszugehen, dass die nationale Versorgungssituation nur unzureichend widerspiegelt wird. In dieser Arbeit wird das Risiko perioperativer Komplikationen nach CEA bis zu einem Zeitraum von 30 Tagen nach erfolgreichem Eingriff untersucht. Dabei war das Ziel dieser Studie, das perioperative Behandlungsrisiko der CEA unter Routinebedingungen an einer großen Universitätsklinik zu evaluieren; insbesondere sollten die Häufigkeiten stationärer Schlaganfälle/Todesfälle denen des gesamten 30-Tage-Zeitraums nach CEA gegenübergestellt werden. Zudem sollten potenzielle klinische und morphologische Variablen (auch durch histologische und immunhistochemische Analysen einzelner Carotisplaques) identifiziert werden, die mit einem erhöhten oder erniedrigten perioperativen S/T-Risiko assoziiert sind.

## 1.11.2 Primäre, sekundäre und weitere Endpunkte

### **Primäre Endpunkte**

- Perioperative S/T-Rate nach CEA während des stationären Aufenthalts
- Perioperative 30-Tage-S/T-Rate nach CEA

### **Sekundäre Endpunkte**

- Perioperative Schlaganfallrate nach CEA während des stationären Aufenthalts
- Perioperative 30-Tage-Schlaganfallrate nach CEA

### **Weitere Endpunkte/Analysen**

- Perioperative Nervenläsionen nach CEA
- Operationspflichtige perioperative Nachblutungen nach CEA
- Untersuchung von Carotisplaques von Patienten mit perioperativem Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach CEA
- Vergleich von Carotisplaques von Patienten mit perioperativem Schlaganfall mit einer Kontrollgruppe des Gesamtkollektivs ohne Ereignis eines perioperativen Schlaganfalls und ohne Ereignis eines Schlaganfalls bis zu einem Jahr nach CEA

## 2 Methoden

### 2.1 Vorbemerkung

Diese Arbeit besteht aus einem klinischen und einem experimentellen Teil. Der Schwerpunkt liegt auf den klinischen Analysen der Arbeit, die experimentellen Untersuchungen stellen eine Ergänzung in Anlehnung an die klinischen Analysen dar.

### 2.2 Grundlage der Datenerhebung

Gemäß der *Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung* des Gemeinsamen Bundesausschusses unterliegt die CEA der gesetzlich verpflichtenden Qualitätssicherung in Deutschland (G-BA, 2021c). Zu diesem Zweck erfolgt am *Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI)* die Dokumentation aller durchgeführten CEA's des Krankenhauses seit 2004 in einer prospektiv geführten Datenbank der *Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie*. Dabei ermöglichen Analysen von Qualitätssicherungsdaten die Evaluation der Ergebnisqualität von CEA's unter Routinebedingungen (Knappich et al., 2017; Schmid et al., 2017; Tsantilas et al., 2020; Zimmermann et al., 2018). Die Berichterstattung dieser Studie erfolgte entsprechend des *STROBE(Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)-Statement* (von Elm et al., 2008).

Weiterhin liegt von allen Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung für die Verwendung der entnommenen Carotispräparate sowie der zugehörigen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken vor. Die weitere Nutzung und Analyse der Gewebeproben der Carotiden wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Protokollnummer 2799/10). Die Durchführung der Experimente erfolgte in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Helsinki Deklaration (World Medical Association, 2013).

### 2.3 Klinische Analysen

#### 2.3.1 Aufbau der klinischen Studie

Dies ist eine retrospektive, konsekutive Single-Center Analyse. Die Datenerhebung erfolgte für Patienten mit ACI-Stenose, die innerhalb der Jahre 2015-2019 eine elektive CEA am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI) erhalten haben. Mithilfe der elektronischen Patientenakten wurden Daten zu Risikofaktoren,

Komorbiditäten, Diagnostik, operativer Therapie sowie perioperativen Komplikationen im 30-Tage-Zeitraum nach CEA erfasst (**Tabelle 3**). Die Dokumentation der Daten erfolgte mittels Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Im Fokus stand neben der Erhebung der stationären Risiken von Schlaganfall oder Tod insbesondere die Erfassung und Analyse der Schlaganfälle/Todesfälle im gesamten 30-Tage-Zeitraum nach CEA. Für die weiterführenden Analysen der Daten war stets nur das erste postoperative Ereignis (*Schlaganfall oder Tod*) eines Patienten ausschlaggebend. Es erfolgte eine neurologische Einschätzung der Patienten vor und nach (innerhalb von 24-48 Stunden) CEA. Schlaganfälle wurden anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) eingeteilt (**Tabelle 2**) (van Swieten et al., 1988). Als *minor/leicht* klassifiziert wurden Schlaganfälle mit einem mRS-Score von 1-2, als *major/schwer* solche mit einem mRS-Score von 3-5. Ein Punktwert von mRS 6 ist gleichbedeutend mit einem tödlichen Schlaganfall.

**Tabelle 2:** Modifizierte Rankin-Skala (mRS). Modifiziert nach van Swieten et al. (1988)

Punktwert (mRS)	Ausprägung
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung trotz gewisser Symptome, alltägliche Aufgaben und Aktivitäten können verrichtet werden.
2	Leichte Beeinträchtigung: Nicht in der Lage alle bisherigen Aktivitäten auszuführen, aber in der Lage sich ohne Hilfe, um eigene Angelegenheiten zu kümmern.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: Benötigt etwas Hilfe, Gehen ohne Unterstützung möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung: Gehen nicht ohne Unterstützung möglich, nicht in der Lage sich um die eigenen, körperlichen Bedürfnisse zu kümmern.
5	Schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe und Aufmerksamkeit.

Darüber hinaus wurden perioperative Nervenläsionen und operationspflichtige Nachblutungen erfasst sowie Komorbiditäten unter Nutzung der *American Society of Anesthesiologists(ASA)-Klassifikation* (American Society of Anesthesiologists, 2014).

### 2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Carotisstenose (ACI), welche in den Jahren 2015-2019 am MRI mittels CEA behandelt worden waren. Als symptomatisch wurden Patienten definiert, bei denen es innerhalb

der letzten 6 Monate vor Aufnahme zu Symptomen in Assoziation mit der Carotisstenose gekommen war (Amaurosis fugax; ipsilaterale transitorische ischämische Attacke (TIA); Schlaganfall); als asymptomatisch galten Patienten, die hinsichtlich der zu operierenden ACI-Stenose symptomfrei innerhalb der letzten 6 Monate vor Aufnahme waren (Ringleb, Sander et al., 2020).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit symptomatischer Notfallindikation wie akut progredientem Schlaganfall oder Crescendo-TIA, Patienten mit Rezidivstenose sowie Patienten mit erschweren Operationsbedingungen (Vorbestrahlungen, größere Voroperationen im Operationsgebiet, erheblich beeinträchtigte Reklination des Patientenhalses). Letztere wurden unter dem Ausdruck *Hostile Neck* zusammengefasst.

### 2.3.3 Präoperative Diagnostik und Indikationsstellung

Als initiale Diagnostik sowie zur Einschätzung des Stenosegrades nach NASCET erfolgte regulär bei allen Patienten eine DUS gemäß der DEGUM-Kriterien zum Ultraschall der Carotiden durch einen erfahrenen Untersucher (Arning et al., 2010). Der erhobene Befund wurde in der Regel mittels anschließender MRA oder CTA bestätigt.

Die Indikation zur CEA wurde nach Diskussion im multidisziplinären Team entsprechend der aktuell geltenden Leitlinien gestellt (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Bei Patienten mit aCS wurden für die Indikationsstellung weitere klinische und morphologische Variablen (z.B. rascher Stenoseprogress, Plaquegröße über 80mm<sup>2</sup> in DUS/MRA/CTA, klinisch stumme, zerebrale Ischämien im cCT/cMRT, Lebenserwartung >5 Jahre) berücksichtigt.

### 2.3.4 Anästhesie, Therapie und intraoperative Bildgebung

Im perioperativen Zeitraum erhielten regulär alle Patienten eine leitliniengerechte Therapie mittels BMT. Die Durchführung der CEA erfolgte routinemäßig durch einen erfahrenen Gefäßchirurgen oder unter dessen Aufsicht. In der Regel wurde die CEA mittels Patchplastik oder Eversion (eCEA) durchgeführt, selten erfolgte eine CEA ohne Patch oder mit Anlage eines Carotisinterponats. Die Operation wurde entweder unter Allgemeinanästhesie (AA) oder unter loko-regionärer Anästhesie (LA/RA;



intermediärer, zervikaler Block, lokale subkutane/subfasziale Anästhesie) durchgeführt. Patienten mit Konversion von LA/RA zu AA wurden der LA/RA-Gruppe zugeschrieben. Ein intraoperatives Shunting wurde bei Patienten mit AA selektiv nach individuellem Ermessen des verantwortlichen Chirurgen verwendet, bei Patienten mit LA/RA fand ein intraoperatives Shunting nur bei Zeichen einer zerebralen Ischämie während der CEA statt. Routinemäßig wurde eine intraoperative Kontrolle der CEA mittels (Doppler-/Duplex-)Sonographie und/oder mittels Angiographie von ACC und ACI durchgeführt. Bei Auffälligkeiten im Rahmen der Kontrolle (z.B. Dissektion/Verschluss der A. carotis, Intima Flap  $\geq 2\text{mm}$ ) erfolgte eine sofortige Revision. Ein neurologisches Monitoring im Rahmen der Operation wurde bei CEA in LA/RA bei allen Patienten mittels Wachmonitoring („Quietsche-Ente drücken“) durchgeführt. Die Erfassung des Neuro-Monitorings bei CEA in AA konnte nachträglich nicht adäquat durchgeführt werden, weshalb dieses von den Analysen dieser Arbeit ausgenommen war.

### 2.3.5 Datensammlung

#### 2.3.5.1 Patientencharakteristika und Daten des stationären Aufenthalts bei CEA

Die vollständige Erfassung der im Rahmen der CEA stationär dokumentierten Daten einschließlich stationärer Schlaganfälle und Todesfälle erfolgte mithilfe der elektronischen Patientenakte. Insbesondere wurden Entlassbriefe der Gefäßchirurgie oder Neurologie, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle sowie ambulante neurologische Konsile berücksichtigt. Eine Auflistung der erhobenen klinischen Variablen ist in **Tabelle 3** zu sehen.

#### 2.3.5.2 Schlaganfall oder Tod im 30-Tage-Zeitraum nach CEA

Die Wahl des Nachsorgezeitraums von 30 Tagen nach CEA erfolgte entsprechend der großen, fachspezifischen randomisiert kontrollierten Studien (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Die Dokumentation der 30-Tage-Raten von Schlaganfall oder Tod über den stationären Aufenthalt im Rahmen der CEA hinaus wurde mithilfe der elektronischen Patientenakte durchgeführt (**Tabelle 3**). Die Datenerhebung erfolgte primär anhand der am MRI routinemäßig empfohlenen 30-Tage-Verlaufsuntersuchungen sowie weiterer Follow-Up Kontrollen der Carotiden/CEA

(=Carotidnachsorge). Um den Verlust relevanter Follow-Up Daten nach CEA zu minimieren, wurden bereits alle Nachuntersuchungen ab  $\geq 20$  Tagen nach CEA berücksichtigt. War keine Carotidnachsorge dokumentiert, wurden Befunde ambulanter oder stationärer Aufenthalte  $\geq 20$  Tage nach CEA aus den Abteilungen der Gefäßchirurgie, Neurologie oder Neurochirurgie berücksichtigt sowie jegliche Befunde bei expliziter Nennung des Ereignis *Schlaganfall oder Tod* nach CEA (=Sonstiges Follow-Up). Die Beurteilung poststationärer Schlaganfälle hinsichtlich Dauer der Symptomatik, Schweregrad (mRS), Genese (ischämisch/hämorrhagisch), Seite (ipsi-/kontralateral) erfolgte bestmöglich anhand der verfügbaren Follow-Up Befunde.

#### 2.3.5.3 Persistierende Nervenläsion und operationspflichtige Nachblutung nach CEA

Operationspflichtige Nachblutungen wurden im Rahmen der Erhebung der Datensammlung des stationären Aufenthalts nach CEA erfasst.

Die Dokumentation postoperativer Nervenläsionen nach CEA erfolgte anhand der neurologischen Untersuchungen vor und nach (innerhalb von 24-48 Stunden) CEA. Darauf aufbauend wurden alle dokumentierten Nervenläsionen in verschiedene Kategorien eingeteilt: Als *Affektion* wurden Nervenläsionen eingestuft, die sich bereits im Verlauf des stationären Aufenthalts regredient zeigten oder im Rahmen von Carotidnachsorge-Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Monate nach CEA weder von Patient noch von Untersucher beschrieben worden waren. Als *persistierend* wurden Nervenläsionen definiert, die innerhalb jeglicher Untersuchung nach CEA als fortbestehend beschrieben wurden, auch wenn teilweise eine rückläufige Tendenz beschrieben worden war. Als *unklar* eingestuft wurden alle Nervenläsionen von Patienten ohne sofortige Rückbildung im Verlauf des stationären Aufenthalts und ohne Nachsorge in den ersten zwei Monaten nach CEA oder Hinweis auf Persistenz der Nervenläsion in späteren/anderen Untersuchungen.

**Tabelle 3: Klinische Variablen**

Variable	Werte
<b>Patientencharakteristika und präoperative, stationäre Daten</b>	
Alter (in Jahren)	[Ganze Zahl]
Geschlecht	Mann; Frau
Seite der Carotis-Thromendarteriektomie (CEA)	Links; Rechts
Symptomatik	Asymptomatisch; Symptomatisch
Präoperative neurologische Untersuchung	Ja; Nein
Duplexsonographie (DUS)	Ja; Nein
Magnetresonanztomographie (MRA)	Ja; Nein
Computertomographische Angiographie (CTA)	Ja; Nein
Kranielle Magnetresonanztomographie (cMRT)	Ja; Nein
Kranielle Computertomographie (cCT)	Ja; Nein
Stenosegrad rechts (in %)	[Prozentzahl]
Stenosegrad links (in %)	[Prozentzahl]
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen/ASA-Stadien/Medikation</b>	
Arterielle Hypertonie	Ja; Nein
Diabetes mellitus	Ja/Nicht-Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus; Ja/Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus; Nein
Nikotinkonsum	Ja; Nein; Ex
Dyslipidämie	Ja; Nein
Vorhofflimmern (VHF)	Ja; Nein
Weitere kardiovaskuläre Erkrankung (KHK und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach PTCA/Koronar-Bypass und/oder pAVK)	Ja; Nein
ASA-Stadium	I; II; III; IV; V
Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung (TFH)	Ja; Nein; N/A
- Art der TFH	ASS; Clopidogrel; ASS + Clopidogrel, Andere, N/A
Statin	Ja; Nein; N/A
<b>Intraoperative, stationäre Daten</b>	
Intraoperative Kontrolle	Ja; Nein
- Intraoperative (Doppler-/Duplex-)Sonographie	Ja; Nein
- Intraoperative Angiographie	Ja; Nein
Anästhesie	Loko-regionär (LA/RA); Allgemein (AA)
Eingriffsart	CEA mit Patch (konventionelle CEA); CEA ohne Patch; Eversion (eCEA); Carotisinterponat
Shunting	Ja; Nein
<b>Postoperative, stationäre Daten</b>	
Postprozedurale fachneurologische Untersuchung	Ja; Nein
Perioperativer Schlaganfall stationär	Ja; Nein
- Tage nach Operation	[Ganze Zahl]
- Grad des neurologischen Defizits (mRS)	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6
- Seite Schlaganfall	Ipsilateral; kontralateral; beidseits
- Genese Schlaganfall	Ischämisch; hämorrhagisch
Operationspflichtige Nachblutung	Ja; Nein
Nervenläsion als Folge des Eingriffs	Accessoriusparese; Facialisparese; Glossopharyngeusparese; Horner-Syndrom; Hypoglossusparese; Recurrensparese; Nein; N/A
Perioperativer Tod stationär	Ja; Nein
- Tage nach Operation	[Ganze Zahl]
Postoperative Verweildauer (in Tagen)	[Ganze Zahl]
<b>30-Tage-Daten/ Follow-Up</b>	
Nachsorgeuntersuchung erfolgt	Ja; Nein
- $\geq 20$ Tage nach CEA	Ja; Nein
- Grund der Nachsorgeuntersuchung	Carotidsachsorge; Sonstiges Follow-Up
Perioperativer 30-Tage-Schlaganfall	Ja; Nein; N/A
- Tage nach Operation	[Ganze Zahl]
- Grad des neurologischen Defizits (mRS)	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6
- Seite Schlaganfall	Ipsilateral; kontralateral; beidseits
- Genese Schlaganfall	Ischämisch; hämorrhagisch
Perioperativer 30-Tage-Tod	Ja; Nein; N/A
- Tage nach Operation	[Ganze Zahl]
Nervenläsion als Folge des Eingriffs	Accessoriusparese; Facialisparese; Glossopharyngeusparese; Horner-Syndrom; Hypoglossusparese; Recurrensparese; Nein; N/A
Stationäre Nervenläsion persistierend im Follow-Up	Ja; Nein/Affektion; N/A

Abkürzungen: ASA: American Society of Anesthesiologists; ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: Koronare Herzkrankheit; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N/A: Nicht verfügbar/Not available; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PTCA: perkutane transluminale Koronar-Angioplastie

### 2.3.6 Risikofaktor- und Trendanalysen von Schlaganfall oder Tod nach CEA

Für einen Teil der erhobenen Parameter wurden univariate Risikofaktor- und Trendanalysen hinsichtlich der perioperativen Schlaganfall- und Todesrate mittels Berechnung von *Odds Ratios* (OR) sowie der zugehörigen 95%-igen Konfidenzintervalle (KI) durchgeführt (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Parameter der Risikofaktor- und Trendanalysen

Variable	Ausprägung	Referenz
<b>Patientencharakteristika und präoperative, stationäre Daten</b>		
Alter	<Median; ≥Median	<Median
Geschlecht	Mann; Frau	Frau
Seite der CEA	Links; Rechts	Rechts
Symptomatik	Asymptomatisch; Symptomatisch	Symptomatisch
Stenosegrad ipsilateral	<70%, ≥70%	<70%
Stenosegrad kontralateral	<70%; 70-99%; 100%	<70%
<b>Intraoperative, stationäre Daten</b>		
Intraoperative Kontrolle	Ja; Nein	Nein
- Intraoperative (Doppler-/Duplex-) Sonographie	Ja; Nein	Nein
- Intraoperative Angiographie	Ja; Nein	Nein
Anästhesie	Loko-regionär (LA/RA); Allgemein (AA)	AA
Shunting	Ja; Nein	Nein
Eingriffsart	CEA mit Patch (konventionelle CEA); CEA ohne Patch; Eversion (eCEA); Carotisinterponat	CEA mit Patch (konventionelle CEA)
Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung (TFH)	Ja; Nein	Nein
<b>Komorbiditäten</b>		
Hypertonie	Ja; Nein	Nein
Dyslipidämie	Ja; Nein	Nein
Nikotinkonsum	Ja; Nein/Ex	Nein/Ex
Diabetes mellitus	Ja; Nein	Nein
Weitere Kardiovaskuläre Vorerkrankung (ohne VHF)	Ja; Nein	Nein
Vorhofflimmern (VHF)	Ja; Nein	Nein
ASA-Stadium	I - II; III - V	I - II

Abkürzungen: ASA: American Society of Anesthesiologists

### 2.3.7 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde für diese Studie das Ereignis *Schlaganfall oder Tod* während des stationären Aufenthalts sowie im 30-Tage-Zeitraum nach CEA gewählt. Der Zeitraum von Beginn der CEA bis einschließlich des 30. postoperativen Tages wurde als perioperativer/-prozeduraler Zeitraum definiert. Als Schlaganfall wurde jedes akut aufgetretene, länger als 24 Stunden andauernde neurologische Defizit nach CEA bezeichnet, welches mit einer Verschlechterung des mRS-Score um mindestens einen Punkt einher ging. Sekundärer Endpunkt war das Ereignis *Schlaganfall alleine* im Rahmen des stationären Aufenthalts sowie im 30-Tage-Zeitraum nach CEA. Das Ereignis *Tod alleine* nach CEA wurde aufgrund zu niedriger Ereigniszahlen nicht separat untersucht. Weiterhin wurden die Raten persistierender Nervenläsionen und postoperativer operationspflichtiger Nachblutungen im perioperativen Zeitraum erfasst.

### 2.3.8 Statistik

Dies ist eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistics (Version 29.0) durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden absolute Zahlen (n bzw. N) und Prozentsätze (%) bestimmt. Für kontinuierliche Variablen wurden der Median sowie das erste (25. Perzentile) und dritte Quartil (75. Perzentile) berechnet. Hinsichtlich der univariaten Analysen wurden Odds Ratios mit Hilfe logistischer Regressionsmodelle berechnet. Das Signifikanzniveau wurde als  $\alpha=0,05$  definiert.

## 2.4 Experimentelle Analysen

### 2.4.1 Vaskuläre Biobank

Der experimentelle Teil der Studie erfolgte in Kooperation mit dem Team der *Vaskulären Biobank München*, welches im Rahmen seiner langjährigen Tätigkeit bereits mehrere Tausend humane, vaskuläre Präparate sammeln konnte. Für diese Studie wurden operativ entnommene Carotisplaques des MRI analysiert. Dabei wurden regulär alle von der Vaskulären Biobank gesammelten Präparate kurz nach Entnahme aus dem Organismus einer ersten Aufbereitung unterzogen und anschließend entsprechend gelagert und asserviert. Zu den wichtigen Zielen der

Vaskulären Biobank zählt unter anderem die individualisierte Erforschung humaner atherosklerotischer Plaques, um beispielsweise Zeichen der Plaque(in)stabilität zu erkennen oder das Verständnis über die Bildung und Progression atherosklerotischer Läsionen zu erweitern (Pelisek et al., 2019). Darauf aufbauend kann wiederum in Verbindung mit den Daten der Patientengeschichte ein potenzieller Nutzen für den klinischen Alltag sowie auch eine zunehmend personalisierte Medizin erarbeitet werden (Pelisek et al., 2019).

#### 2.4.2 Experimenteller Versuchsaufbau

Für Patienten mit dem Ereignis eines perioperativen Schlaganfalls im 30-Tage-Zeitraum nach CEA wurden ergänzend zu den Analysen der klinischen Daten weitere Untersuchungen von am MRI routinemäßig im Rahmen der CEA entnommenem Plaquematerial durchgeführt. Hierdurch sollten histologische und immunhistochemische Gewebeeigenschaften von Carotisplaques in Assoziation mit einer erhöhten Rate perioperativer Schlaganfälle identifiziert werden. Plaquematerial von Patienten mit perioperativem Tod nach CEA wurde nicht analysiert, da die Todesursachen der Patienten dieses Studienkollektivs nicht in näherem Zusammenhang mit den Carotisstenosen oder den jeweils erfolgten CEA's gewertet worden waren. Für weiterführende Analysen wurden Carotispräparate einer bestmöglich abgestimmten Kontrollgruppe aus dem bestehenden Gesamtkollektiv ohne Ereignis eines peri- oder postoperativen Schlaganfalls über mindestens ein Jahr nach CEA (laut elektronischer Patientenakte) selektiert. Hierbei erfolgte die Auswahl der Kontrollgruppe insbesondere nach Geschlecht, Alter ( $\geq$ medianes Alter des Gesamtkollektivs oder  $<$ medianes Alter des Gesamtkollektivs) und Stenosegrad ( $\geq 70\%$  oder  $50-69\%$ ) sowie der Konstellation kardiovaskulärer Risikofaktoren. Im Anschluss wurden vier Gewebefärbungen für alle ausgewählten Präparate durchgeführt. Es erfolgten jeweils zwei histologische (Hämatoxylin-Eosin/HE; Elastica-van-Gieson/EvG) sowie zwei immunhistochemische Färbungen (CD68; SMA). Zuletzt schloss sich eine visuelle, semiquantitative Auswertung der Plaques an.

Eine Übersicht der verwendeten Materialien ist in **Tabelle 5** dargestellt.

## 2.4.3 Materialien

**Tabelle 5:** Verwendete Materialien

Chemikalien und Geräte		Hersteller				
Antikörper-Diluent		DAKO Denmark A/S, Dänemark				
Brutschrank (Modell 400, Memmert)		Mettler GmbH & Co.KG, Deutschland				
Citronensäure-Monohydrat		Merck Chemicals GmbH, Deutschland				
Deckgläser SuperFrost Plus		Menzel GmbH, Deutschland				
Destilliertes Wasser		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Eindeckgerät Promounter RCM 2000		Medite Medical GmbH, Deutschland				
Eindeckmedium Pertex		Histolab Products AB, Schweden				
Eosin, 1%		Apotheke des MRI, Deutschland				
Ethanol vergällt, 70%		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Ethanol vergällt, 96%		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)		Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland				
Formalin, 4%		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Heiz- und Wärmeplatte Medax, Typ 13801		Medax GmbH & Co. KG, Deutschland				
Isopropanol		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Kaliumchlorid		Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co.KG, WTW, Deutschland				
Kühlplatte Leica EG 1150C		Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH Mikroskopie und Histologie, Deutschland				
Labor-pH Meter inoLab pH 7110		Xylem Analytics Germany Sales GmbH & Co.KG, WTW, Deutschland				
LSAB-Kit Rabbit/Mouse		DAKO Denmark A/S, Dänemark				
- Biotinylierte Sekundär-Antikörper						
- HRP Puffer						
- Streptavidin-Peroxidase						
- DAB-Chromogen						
Mayers Hämalaun		Apotheke des MRI, Deutschland				
Menzel Objektträger, Superfrost, Thermo Scientific		Menzel GmbH, Deutschland				
Menzel Objektträger, Superfrost Plus, Thermo Scientific/ Menzel Gläser		Menzel GmbH, Deutschland				
Mikroskop Axioplan 2		Karl-Zeiss Lichtmikroskopie, Deutschland				
Mikrotom Leica RM2255 Fully Automated Rotary Microtome		Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH Mikroskopie und Histologie, Deutschland				
Mikrotomklingen A35 Typ		Feather, Japan				
NaCl (1,06404, MW=58,44g/mol)		Merck Chemicals GmbH, Deutschland				
Natronlauge 2N		Merck Chemicals GmbH, Deutschland				
Paraffin		Apotheke des MRI, Deutschland				
Pikrofuksin		Apotheke des MRI, Deutschland				
Poly-L-Lysine Solution		Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland				
Resorcin-Fuchsin		Apotheke des MRI, Deutschland				
Salzsäure 25%		Merck Chemicals GmbH, Deutschland				
Trizma-Base		Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deutschland				
Wasserbad, GFL 1052		Gesellschaft für Labortechnik GmbH, Deutschland				
Wasserstoffperoxid, 30%		Merck Chemicals GmbH, Deutschland				
Weigert's Eisenhämalaun, Reagenz A		Apotheke des MRI, Deutschland				
Weigert's Eisenhämalaun, Reagenz B		Apotheke des MRI, Deutschland				
Xylol		Institut für Pathologie, München, Deutschland				
Zentrifuge		Eppendorf AG, Deutschland				
Antikörper	Spezifität	Tierart	Klon	Verdünnung	Methode	Hersteller
Anti-CD68	Makrophagen	Maus mono- klonal	KP1	1:2000	LSAB	DAKO Denmark A/S, Dänemark
Anti-SMA	Glatte Muskelzellen	Maus mono- klonal	HHF35	1:200	LSAB	DAKO Denmark A/S, Dänemark

Abkürzungen: CD68: Cluster-of-differentiation 68; DAB: Diaminobenzidin; HRP: Horse-Radish-Peroxidase; LSAB: Labelled (Strept-)Avidin-Biotin; MRI: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; SMA:  $\alpha$ -smooth-muscle-actin

#### 2.4.4 Erstverarbeitung der Präparate

Im Rahmen der CEA entnommenes, plaquehaltiges Gewebematerial wurde direkt nach Entnahme im OP-Saal von sachkundigen Mitarbeitern in ein Puffer-Medium gegeben und anschließend bei 4°C gelagert, um für die weitere Verarbeitung sichergestellt zu werden. Je nach Größe und Qualität des Materials erfolgte der Zuschnitt der Präparate in mehrere Segmente für diverse Analysen und Projekte.

Segmente für die histologischen und immunhistochemischen Bestimmungen wurden anschließend in 4%-igem Formaldehyd über mindestens 24 Stunden fixiert und mittels Entkalkerlösung auf Basis von *Ethylendiamintetraessigsäure*/EDTA über mehrere Tage – je nach Ausmaß der Verkalkung - entkalkt. Nach Dehydratisierung für 24 Stunden erfolgte die Einbettung in Paraffin und Lagerung bei Raumtemperatur. Im Weiteren wurden mittels Mikrotom einige 2-3µm dicke Schnitte der entsprechenden Präparate angefertigt und mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) und Elastica-van-Gieson (EvG) gefärbt, um die Gewebemorphologie orientierend zu beurteilen. Beide Färbungen wurden in dieser Studie erneut – wie nachfolgend beschrieben - für alle untersuchten Präparate durchgeführt.

#### 2.4.5 Histologische Färbungen

Die HE- und die EvG-Färbung sind Standardfärbungen der Histologie. Die HE-Färbung dient der ersten Übersicht über ein Gewebe: Basophile Strukturen wie Zellkerne heben sich blau gegenüber rotgefärbten, azidophilen Strukturen wie Zytoplasma hervor (Riedelsheimer & Büchl-Zimmermann, 2015). Im Rahmen der EvG-Färbung präsentieren sich kollagene Fasern rot, Zellkerne und elastische Fasern schwarz sowie Muskulatur und Zytoplasma gelb (Riedelsheimer & Büchl-Zimmermann, 2015).

##### 2.4.5.1 Vorbereitung der Präparate

In Vorbereitung auf die HE- und EvG-Färbung wurden die in Paraffin eingebetteten Präparate auf eine Kühlplatte bei -15° gelegt, um optimale Schnittbedingungen zu erreichen. Die Präparate wurden mittels Mikrotom in 2-3µm dicke Scheiben geschnitten, anschließend in ein 38°C-warmes Wasserbad gelegt und schließlich auf SuperFrost-Objektträger gebracht. Nach Inkubation der Präparate über Nacht bei 56° im Brutschrank wurden die histologischen Färbungen nach Standardprotokoll der



Pathologie des MRI durchgeführt (**Tabelle 6** und **7**). Zuletzt erfolgte die Eindeckung der Präparate mittels Pertex-Eindeckmedium sowie das Auflegen eines Deckglases. Die weitere Lagerung der Präparate konnte bei Raumtemperatur erfolgen.

#### 2.4.5.2 Hämatoxylin-Eosin

**Tabelle 6:** Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbeprotokoll

Chemikalie/Reagenz	Inkubationszeit
Lagerung der Schnitte bei 56°C im Brutschrank	Über Nacht
Xylol	2 x 10 Min.
Isopropanol	2 x 5 Min.
Ethanol 96%	2 x 5 Min.
Ethanol 70%	2 x 5 Min.
Destilliertes Wasser	1 Min.
Mayers Hämalaun	10 Min.
Wasserbad	5 Min.
Eosin 1%	2 Min.
Ethanol 96%	2 x 30 Sek.
Isopropanol	2 x 30 Sek.
Xylol	2 x 2 Min.

#### 2.4.5.3 Elastica-van-Gieson

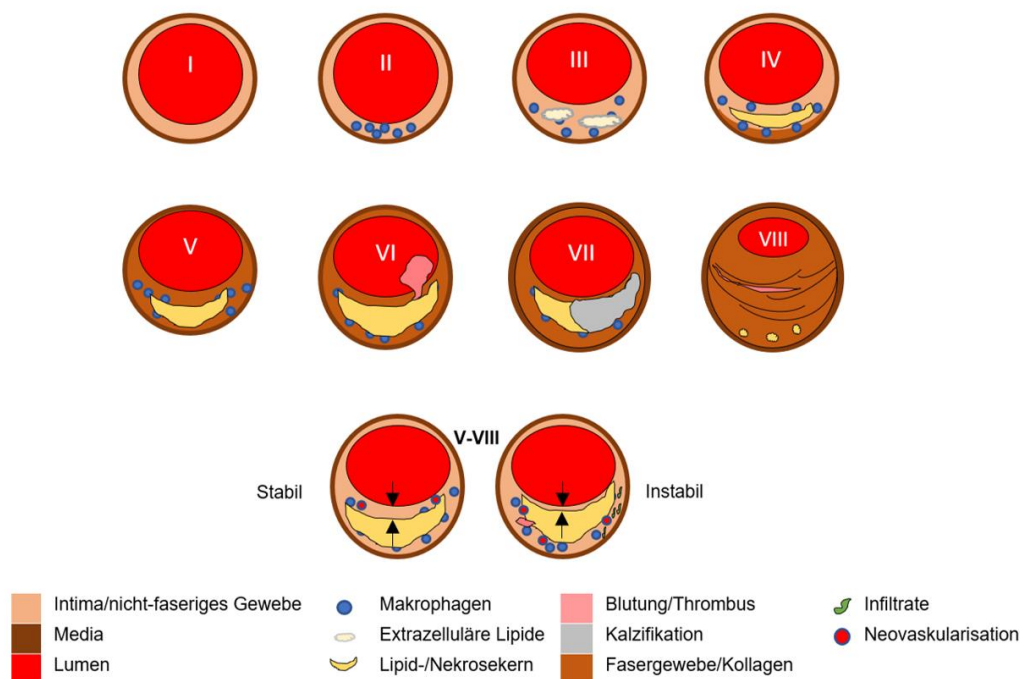
**Tabelle 7:** Elastica-van-Gieson(EvG)-Färbeprotokoll

Chemikalie/Reagenz	Inkubationszeit
Lagerung der Schnitte bei 56°C im Brutschrank	über Nacht
Xylol	2 x10 Min.
Isopropanol	2 x 5 Min.
Ethanol 96%	2 x 5 Min.
Ethanol 70%	2 x 5 Min.
Destilliertes Wasser	1 Min.
Resorcin-Fuchsin	25 Min.
Ethanol 96%	2 x 1,5 Min.
Weigert's Eisenhämalaun A und B	15 Min.
Wasserbad	5 Min.
Pikrofuchsin	2 Min.
Ethanol 96%	2 x 30 Sek.
Isopropanol	2 x 30 Sek.
Xylol	2 x 2 Min.

#### 2.4.5.4 Plaque-Klassifikation

Die Einteilung der atherosklerotischen Carotisplaques erfolgte gemäß der Klassifikation der *American Heart Association* (AHA) (**Abbildung 4**) (Sary et al., 1995).

Zudem wurde die Plaquestabilität anhand der Dicke der fibrösen Kappe der Plaque über dem darunter befindlichen Lipid-/Nekrosekern nach Redgrave et al. (2008) bestimmt (**Abbildung 4**): Demnach wurden Plaques mit einer fibrösen Kappe von  $>200\mu\text{m}$  Dicke über dem Lipidkern sowie Plaques ohne Lipidkern als *stabil* bezeichnet; Plaques mit dünner fibröser Kappe  $<200\mu\text{m}$  über dem Lipidkern wurden als *instabil* sowie Plaques mit diskontinuierlicher Kappe als *rupturiert* (instabil) bezeichnet.



**Abbildung 4:** Klassifikation atherosklerotischer Läsionen nach den Kriterien der AHA (Sary et al., 1995) und Beurteilung der Plaquestabilität nach Redgrave et al. (2008). Modifiziert nach Pelisek et al. (2019)

Typ I: Zunächst vereinzelte Makrophagen/Schaumzellen in der Intima; Typ II: im Verlauf Zunahme der Makrophagen/Schaumzellen, Akkumulation intrazellulärer Lipide, Bildung von fatty streaks (makroskopisch sichtbare Schaumzell-Ansammlungen); Typ III: Progress von Inflammation und Lipidakkumulation, zudem einzelne extrazelluläre Lipidpools; Typ IV (Atherom): Formation eines (nekrotischen) Lipidkerns im inneren der Plaque; Typ V (Fibroatherom): Ausbildung einer fibrösen Kappe über dem Lipidkern (grenzt diesen vom Lumen ab); Typ VI/VII: zusätzlich zu Typ V: Thromben/Plaqueblutungen (Typ VI) bzw. kalzifizierende Knoten (Typ VII); Typ VIII: Überwiegend fibröses Gewebe, meist kleines Lumen, kaum Lipidablagerungen.

Beurteilung der Plaquestabilität: Stabile Plaque: Fibröse Kappe (Pfeile)  $>200\mu\text{m}$  über Lipid-/Nekrosekern; Instabile Plaque: Fibröse Kappe (Pfeile)  $<200\mu\text{m}$  über Lipid-/Nekrosekern; die Entwicklung einer instabilen Plaque ist aus allen der Stadien V-VIII möglich

Abkürzungen: AHA: American Heart Association

## 2.4.6 Immunhistochemische Färbungen

Ergänzend zu den histologischen Färbungen können mithilfe immunhistochemischer Färbungen gezielt bestimmte Zellbestandteile identifiziert werden (Mulisch, 2015). Wie bereits in Kapitel 1.3.2 erläutert, spielen Makrophagen und glatte Muskelzellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese atherosklerotischer Läsionen. In dieser Studie wurden Makrophagen bzw. glatte Muskelzellen mittels standardisierter immunhistochemischer Färbung der Antigene *CD68* (Cluster-of-differentiation 68) bzw. *SMA* ( $\alpha$ -smooth-muscle-actin) erfasst.

### 2.4.6.1 Beschichtung der Objektträger mit Poly-L-Lysin

Für die Durchführung der immunhistochemischen Färbungen war die vorausgehende Beschichtung verwendeter Objektträger mittels Poly-L-Lysin notwendig. Diese wurde nach *Romeis - Mikroskopische Technik* durchgeführt (Riedelsheimer & Büchl-Zimmermann, 2015). Es wurden SuperFrostPlus-Objektträger verwendet und mittels 0,01%-iger Poly-L-Lysin Lösung beschichtet. Hierzu wurde die Ausgangslösung von 0,1%-igem Poly-L-Lysin mittels destilliertem Wasser 1:10 verdünnt. Die Objektträger wurden für jeweils 5 Minuten in Poly-L-Lysin bei Raumtemperatur gesäubert und anschließend für etwa eine Stunde bei 56°C im Brutschrank getrocknet. Bis zu ihrer Verwendung wurden die vorbereiteten Objektträger bei Raumtemperatur trocken und geschützt gelagert.

### 2.4.6.2 Herstellung TRIS-Puffer

Um nicht spezifisch gebundene Antikörper aus der Umgebung zu entfernen, wurde zwischen den einzelnen Arbeitsschritten der Färbungen eine mehrmalige Waschung der Präparate mittels *TRIS(Tris(hydroxymethyl)aminomethan)-Puffer* durchgeführt (Mulisch, 2015). Für die Herstellung des TRIS-Puffer (gemäß Standardprotokoll der Pathologie des MRI) wurden zunächst 60,5g der Trizma-Base (Sigma T-1503, MW 121,14g/mol) mit 700ml destilliertem Wasser vermischt. Unter der Verwendung von Salzsäure/HCl (2N) wurde anschließend ein pH von 7,6 eingestellt. Im Weiteren wurden 90g NaCl (Merck 1,06404, MW=58,44g/mol) hinzugegeben und die hergestellte Lösung abschließend mit destilliertem Wasser bis zu einem Volumen von einem Liter aufgefüllt. Für die immunhistochemische Färbung wurde der hergestellte 10-fache TRIS-Puffer abschließend noch zu einfachem TRIS-Puffer verdünnt.

#### 2.4.6.3 Vorbereitung der Präparate

Analog zur Vorbereitung der histologischen Färbungen wurden die in Paraffin eingebetteten Präparate für die immunhistochemischen Färbungen auf eine Kühlplatte bei -15°C gelegt, um optimale Schnittbedingungen zu erreichen. Die Präparate wurden mittels Mikrotom in 2-3µm dicke Scheiben geschnitten und anschließend in ein Wasserbad bei 38°C gelegt. Im Weiteren wurden die Schnitte auf die zuvor beschichteten SuperFrostPlus-Objektträger gebracht. Nach Inkubation der Präparate über Nacht bei 56° im Brutschrank wurden die Färbungen nach Protokoll (**Tabellen 8 und 9**) durchgeführt.

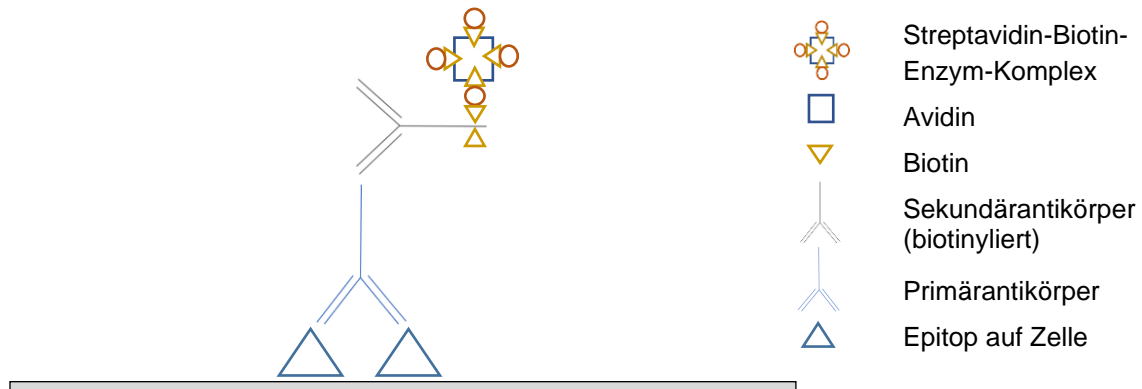
#### 2.4.6.4 Labelled (Strept-)Avidin-Biotin-Methode

Immunhistochemische Färbungen können mittels verschiedener Methoden erfolgen (Mulisch, 2015). In dieser Studie wurde die gängig angewandte *Labelled(Strept-)Avidin-Biotin-Methode* (LSAB-Methode) verwendet (**Abbildung 5**), welche auf der hohen Affinität von Streptavidin zu Biotin beruht (Mulisch, 2015). Die Durchführung erfolgte mittels *LSAB-Kit Rabbit/Mouse* der Firma *DAKO*. Dieses besteht aus einem biotinylierten Sekundär-Antikörper(A), Streptavidin Peroxidase(B), DAB(Diaminobenzidin)-Chromogen(C) sowie HRP(Horse-Radish-Peroxidase)-Puffer(D).

Vor Anwendung des LSAB-Kit wurden die Präparate zunächst im Schnellkochtopf erhitzt, um Antigene zu demaskieren (Mulisch, 2015). Zudem erfolgte die Sättigung körpereigener Peroxidasen durch Behandlung der Präparate mittels 3%-iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung, da die abschließende Farbreaktion der LSAB-Methode durch (an Streptavidin gebundene) Peroxidasen katalysiert wird (Mulisch, 2015).

Der erste wichtige Schritt bestand in der Bindung des primären Antikörper an Epitope des zu untersuchenden Antigens; anschließend erfolgte die Zugabe des biotinylierten Sekundärantikörpers, welcher wiederum den Primärantikörper bindet (Mulisch, 2015). Im nächsten Schritt wurde der Streptavidin-Enzym-Komplex hinzugegeben, wobei Streptavidin mit hoher Affinität an Biotin bindet (Mulisch, 2015). Abschließend wurde das zuvor in HRP-Puffer gelöste Chromogen DAB hinzugegeben, um eine Farbreaktion in den behandelten Präparaten zu erzielen (Mulisch, 2015). Die gesuchten Antigene präsentierten sich in brauner Farbe. Zuletzt erfolgte eine Gegenfärbung der Kerne mittels Hämalaun. Während der immunhistochemischen

Färbung befanden sich die untersuchten Präparate in einer feuchten Kammer. Die Färbeprotokolle der CD68- und der SMA-Färbung sind in **Tabelle 8** und **Tabelle 9** gezeigt. Dies sind Standardprotokolle der Pathologie des MRI.



**Abbildung 5:** Immunhistochemische Färbetechniken: Die LSAB-Methode. Modifiziert nach Mulisch (2015)

Abkürzungen: LSAB: Labelled (Strept-)Avidin-Biotin

## 2.4.6.5 CD68

**Tabelle 8:** CD(Cluster-of-differentiation)68-Färbeprotokoll

Chemikalie/Reagenz	Inkubationszeit
Lagerung der Schnitte bei 56°C im Brutschrank	Über Nacht
Entparaffinierung:	
Xylol	2 x 10 Min.
Isopropanol	2 x 5 Min.
Ethanol 96%	1 x 5 Min.
Ethanol 70%	1 x 5 Min.
Destilliertes Wasser	1 Min.
Kochen in Citratpuffer (pH 6) im Schnellkochtopf	7 Min.
Herstellung Citratpuffer: 2l destilliertes Wasser + 4,2g Zitronensäure-Monohydrat; mit NaOH auf pH 6,0 einstellen	
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Peroxidase mit 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> blocken	15 Min.
Herstellung Peroxidaseblocker: 1,5ml 30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in 50ml destilliertes Wasser	
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Primärantikörper (CD68) mit Antikörper-Diluent verdünnen (1:2000); 100µl der Verdünnung pro Objektträger	1 Stunde
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Sekundären biotinylierten Antikörper (A) zugeben: 2-3 Tropfen pro Objektträger	25 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Streptavidin Peroxidase (B) zugeben: 2-3 Tropfen pro Objektträger	25 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
DAB (C) + HRP Substratpuffer (D) im Verhältnis 1:50 mischen (15µl C + 750µl D); 100µl pro Objektträger	2-3 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Mayers Hämalaun	20 Sek.
Mit warmem Leitungswasser bläuen	
Destilliertes Wasser	1 Min.
Aufsteigende Alkoholreihe:	
Ethanol 70%	3 Min.
Ethanol 96%	3 Min.
Isopropanol	3 Min.
Xylol	3 Min.
Eindecken	-

Abkürzungen: DAB: Diaminobenzidin; HRP: Horse-Radish-Peroxidase; TRIS: Tris(hydroxymethyl)aminomethan

## 2.4.6.6 SMA

**Tabelle 9:** SMA( $\alpha$ -smooth-muscle-actin)-Färbeprotokoll

Chemikalie/Reagenz	Inkubationszeit
Lagerung der Schnitte bei 56°C im Brutschrank	Über Nacht
Entparaffinierung:	
Xylol	2 x 10 Min.
Isopropanol	2 x 5 Min.
Ethanol 96%	1 x 5 Min.
Ethanol 70%	1 x 5 Min.
Destilliertes Wasser	1 Min.
Kochen in Citratpuffer (pH 6) im Schnellkochtopf	7 Min.
Herstellung Citratpuffer: 2l destilliertes Wasser + 4,2g Zitronensäure Monohydrat; mit NaOH auf pH 6,0 einstellen	
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Peroxidase mit 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> blocken	15 Min.
Herstellung Peroxidaseblocker: 1,5ml 30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in 50ml destilliertes Wasser	
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Primärantikörper (SMA) mit Antikörper-Diluent verdünnen (1:200); 100µl der Verdünnung pro Objektträger	1 Stunde
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Sekundären biotinylierten Antikörper (A) zugeben: 2-3 Tropfen pro Objektträger	25 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Streptavidin Peroxidase (B) zugeben: 2-3 Tropfen pro Objektträger	25 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
DAB (C) + HRP Substratpuffer (D) im Verhältnis 1:50 mischen (15µl C + 750µl D); 100µl pro Objektträger	2-3 Min.
Mit TRIS-Puffer waschen	3 x 2-3 Min.
Mayers Hämalaun	20 Sek.
Mit warmem Leitungswasser bläuen	
Destilliertes Wasser	1 Min.
Aufsteigende Alkoholreihe:	
Ethanol 70%	3 Min.
Ethanol 96%	3 Min.
Isopropanol	3 Min.
Xylol	3 Min.
Eindecken	-

Abkürzungen: DAB: Diaminobenzidin; HRP: Horse-Radish-Peroxidase; TRIS: Tris(hydroxymethyl)aminomethan

#### 2.4.7 Auswertung und Statistik

Die Einteilung der Plaques erfolgte durch visuelle Beurteilung mittels Leica Mikrotom entsprechend den Kriterien der AHA-Klassifikation; zudem wurden Plaques in stabil und instabil unterteilt (Pelisek et al., 2019; Redgrave et al., 2008; Stary et al., 1995). Dies wurde durch einen erfahrenen Senior-Pathologen (des MRI) verifiziert.

Die durchgeführten immunhistochemischen Färbungen wurden anhand der Färbestärken durch visuelle Beurteilung mittels Aperio Image Scope Software Version 12.4.0.5043 semiquantitativ graduiert. Dabei erfolgte die Abstufung von geringer (ein Punkt) bis hin zu sehr starker (fünf Punkte) Anfärbung der Präparate. Dies wurde durch den Leiter der Vaskulären Biobank München überprüft. Zum Vergleich der Ergebnisse von Fall- und Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

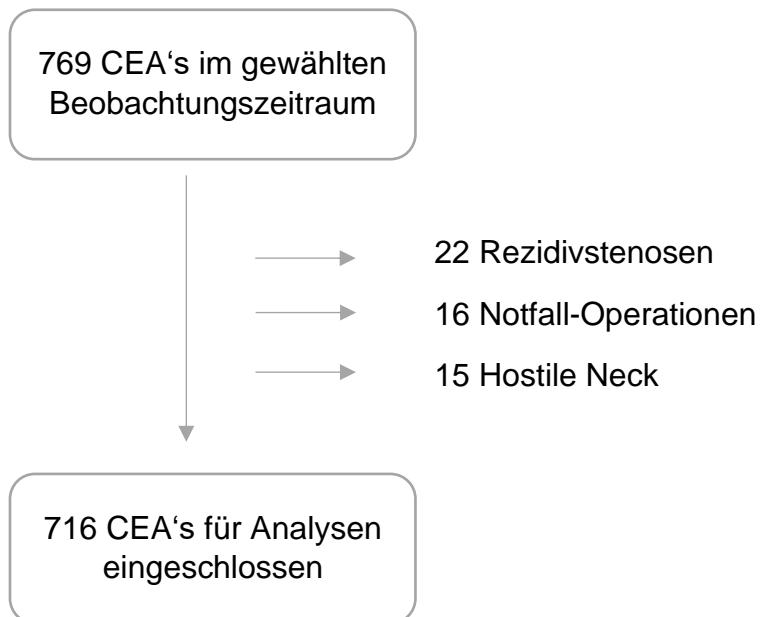


## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Daten

#### 3.1.1 Patientenkollektiv

Über den Zeitraum von 2015-2019 wurden 769 CEA's bei Patienten mit Carotisstenose (ACI) am MRI durchgeführt. Unter Berücksichtigung der genannten Ausschlusskriterien konnten 716 CEA's für die weiteren Analysen eingeschlossen werden (**Abbildung 6**). Dabei waren 68,4% der Patienten männlich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 73 Jahren (Q1-Q3: 67-78). 61,7% der Patienten wurden aufgrund einer asymptomatischen Carotisstenose (aCS) behandelt. Insgesamt haben 98,5% der Patienten eine neurologische Untersuchung vor der Operation sowie 99,0% der Patienten eine Untersuchung nach der Operation erhalten. Weiterhin erhielten präoperativ 98,5% der Patienten eine DUS und 98,0% der Patienten eine MRA oder CTA. Unter den Patienten mit sCS erhielten 94,2% eine präoperative, zerebrale Bildgebung.



**Abbildung 6:** Patienten-Flow-Chart unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien

Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarteriektomie

Für die Analysen des 30-Tage-Zeitraums konnten 81,1% (581/716) der Patienten des Gesamtkollektivs eingeschlossen werden, davon wurden 93,8% im Rahmen der Carotidnachsorge nach CEA untersucht (**Tabelle 10**).

**Tabelle 10:** Patientenkollektiv der 30-Tage-Analysen nach CEA

Follow-Up Untersuchung	n/N	%
Carotidnachsorge	545/581	93,8%
Sonstiges Follow-Up	31/581	5,3%
Stationäres Ereignis <i>Schlaganfall oder Tod</i> nach CEA ohne Follow-Up	5/581	0,9%

Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarteriektomie

Im perioperativen Zeitraum nahmen 98,0% der Patienten Medikamente zur Hemmung der Thrombozytenfunktion (TFH) ein, 1,8% der Patienten nahmen keine TFH ein, bei einem Patienten war die Einnahme einer TFH retrospektiv nicht eruierbar. In Bezug auf das Gesamtkollektiv erhielten 81,7% die alleinige Gabe von ASS, 8,5% eine duale Plättchenhemmung mittels ASS und Clopidogrel, 7,1% die alleinige Gabe von Clopidogrel sowie 0,6% der Patienten andere ADP-Rezeptorantagonisten, bei einem Patienten war die Art der perioperativen Thrombozytenfunktionshemmung retrospektiv nicht zu ermitteln. Zur langfristigen Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nahmen 94,4% der Patienten ein Statin ein, 5,4% der Patienten waren ohne Statin eingestellt, auch hier war bei einem Patienten die Einnahme eines Statins nachträglich nicht zu erfassen. Eine Übersicht über das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten ist in nachfolgender Tabelle gezeigt (**Tabelle 11**).

**Tabelle 11:** Kardiovaskuläres Risikoprofil des Patientenkollektivs\*

Risikofaktor	n/N	%
Arterielle Hypertonie		
- Ja	635/716	88,7%
- Nein	81/716	11,3%
Dyslipidämie		
- Ja	558/716	77,9%
- Nein	158/716	22,1%
Nikotinkonsum		
- Ja (Aktiv)	147/716	20,5%
- Ex	248/716	34,6%
- Nein	321/716	44,8%
Diabetes mellitus		
- Ja (IDDM oder NIDDM)	221/716	30,9%
- Insulin-pflichtig (IDDM)	62/716	8,7%
- Nicht-insulin-pflichtig (NIDDM)	159/716	22,2%
- Nein	495/716	69,1%

\*Daten/Analysen der Komorbiditäten von Patienten der gleichen Kohorte (modifiziertes Studienkollektiv) in Kirchoff et al. (2022) publiziert (sh. auch Verzeichnis *Publikationen*)

Von allen 716 CEA's wurden 44,7% auf der linken Seite durchgeführt. 90,1% der Interventionen wurden in loko-regionärer Anästhesie (LA/RA) durchgeführt (inkl. Konversion LA/RA zu AA). Bei 39,8% der Patienten wurde eine CEA mittels Patch, bei 55,3% eine eCEA, bei 1,4% die Anlage eines Carotisinterponats und bei 3,5% eine CEA ohne Patch durchgeführt (**Tabelle 12**). Der Anteil der Patienten mit intraoperativem Shunting während der CEA lag bei 10,2%. Eine intraoperative Kontrolluntersuchung wurde bei 99,6% der Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten 26,0% aller Patienten eine alleinige Angiographie, 1,3% eine alleinige (Doppler-/Duplex-)Sonographie sowie 72,3% der Patienten beide Untersuchungen während der Operation. Die mediane postoperative Verweildauer auf Station lag bei 4 Tagen nach CEA (Q1-Q3: 3-5).

**Tabelle 12:** Operationstechnik

Art der Operation	n/N	%
Eversionsendarierektomie (eCEA)	396/716	55,3%
CEA mit Patch (konventionelle CEA)	285/716	39,8%
CEA ohne Patch	25/716	3,5%
CEA mit Carotisinterponat	10/716	1,4%

Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarierektomie

### 3.1.2 Schlaganfall oder Tod nach CEA

#### 3.1.2.1 Stationär

Für den stationären Aufenthalt lag die Schlaganfall- und Todesrate bei 1,5%; neun Schlaganfälle und zwei Todesfälle (n=11 Patienten; 11/716) (**Tabellen 13 und 14**).

**Tabelle 13:** Schlaganfall- und Todesraten während des stationären Aufenthalts

Ereignis	Gesamt: n/N	Gesamt: %	aCS: n/N	aCS: %	sCS: n/N	sCS: %
Schlaganfall stationär	9/716	1,3%	3/442	0,7%	6/274	2,2%
Tod stationär	2/716	0,3%	1/442	0,2%	1/274	0,4%
Schlaganfall/Tod stationär	11/716	1,5%	4/442	0,9%	7/274	2,6%

Abkürzungen: aCS: asymptomatische Carotisstenose; sCS: symptomatische Carotisstenose

Fünf der neun stationären Schlaganfälle (55,6%) traten bereits am Tag der CEA auf, weitere drei (33,3%) ereigneten sich am ersten sowie einer (11,1%) am dritten postoperativen Tag nach CEA (**Abbildung 7**). Weiterhin waren sieben der stationären Schlaganfälle ipsilateral zur Seite der CEA, darunter fünf Patienten mit ischämischem Schlaganfall (3x minor, 2x major) und zwei Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall (1x minor, 1x major). Die zwei noch verbleibenden Schlaganfälle des stationären Aufenthalts waren beide ischämischer Natur, der eine war kontralateral (minor) zur Seite der CEA, der andere trat beidseitig auf (minor). Nach Entlassung des Patienten mit kontralateralem Schlaganfall erlitt dieser am 35. postoperativen Tag einen erneuten kontralateralen, ischämischen Schlaganfall (minor); dieses Ereignis wurde für die nachfolgenden 30-Tage-Analysen nicht berücksichtigt.

**Tabelle 14:** Stationäre Schlaganfälle – Genese, Lokalisation, mRS

Schlaganfall	n/N	%
<b>Genese</b>		
- Ischämisch	7/9	77,8%
- hämorrhagisch	2/9	22,2%
<b>Seite</b>		
- ipsilateral	7/9	77,8%
- kontralateral	1/9	11,1%
- beidseits	1/9	11,1%
<b>mRS</b>		
- 1 – 2 (minor)	6/9	66,7%
- 3 – 5 (major)	3/9	33,3%

Abkürzungen: mRS: modifizierte Rankin-Skala

Von den zwei stationären Todesfällen verstarb ein Patient in Zusammenhang mit einer E.coli-Sepsis bei Erysipel am Unterschenkel sowie gleichzeitiger Norovirus-Gastroenteritis und nachfolgendem septischem Schock (8. postoperativer Tag). Der zweite stationäre Todesfall ereignete sich im Rahmen einer kardialen Dekompensation mit medikamentös nicht beherrschbaren Tachykardien auf dem Boden einer bekannten 3-Gefäß-KHK (18. postoperativer Tag).

### 3.1.2.2 30-Tage-Zeitraum

Die perioperative Schlaganfall- und Todesrate im 30-Tage-Zeitraum nach CEA lag bei 2,6% (n=15 Patienten; 15/581). Dabei kamen zu den elf Ereignissen des stationären Aufenthalts zwei weitere Schlaganfälle und zwei Todesfälle hinzu (**Tabellen 15** und

16). Unter Berücksichtigung der reduzierten 30-Tage-Daten (581/716) lag der Anteil perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle nach Entlassung bezogen auf die Gesamtprozentzahl der S/T-Ereignisse des 30-Tage-Zeitraums damit bei 42,3% ((2,6%-1,5%)/2,6%); für die alleinige Schlaganfallrate lag dieser entsprechend bei 31,6% ((1,9%-1,3%)/1,9%).

**Tabelle 15:** Schlaganfall- und Todesraten im 30-Tage-Zeitraum

Ereignis	Gesamt: n/N	Gesamt: %	aCS: n/N	aCS: %	sCS: n/N	sCS: %
Schlaganfall 30-Tage	11/581	1,9%	4/374	1,1%	7/207	3,4%
Tod 30-Tage	4/581	0,7%	3/374	0,8%	1/207	0,5%
Schlaganfall/Tod 30-Tage	15/581	2,6%	7/374	1,9%	8/207	3,9%

Abkürzungen: aCS: asymptomatische Carotisstenose; sCS: symptomatische Carotisstenose

Beide Schlaganfälle nach Entlassung waren ipsilateral zur Seite der CEA sowie ischämischer Genese (1x minor, 1x major); einer der Schlaganfälle ereignete sich am 10. postoperativen Tag nach CEA, der andere am 11. postoperativen Tag.

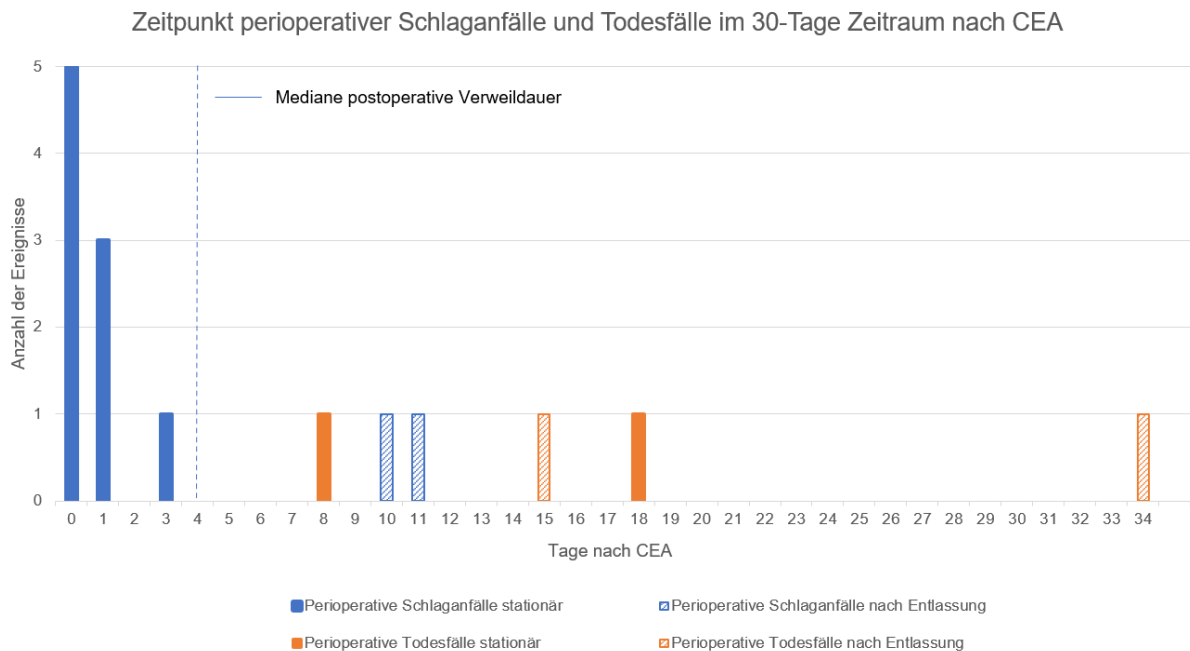
**Tabelle 16:** Schlaganfälle im 30-Tage-Zeitraum – Genese, Seite, mRS

Schlaganfall	n/N	%
<b>Genese</b>		
- Ischämisch	9/11	81,8%
- hämorrhagisch	2/11	18,2%
<b>Seite</b>		
- ipsilateral	9/11	81,8%
- kontralateral	1/11	9,1%
- beidseits	1/11	9,1%
<b>mRS</b>		
- 1 – 2 (minor)	7/11	63,6%
- 3 – 5 (major)	4/11	36,4%

Abkürzungen: mRS: modifizierte Rankin-Skala

Von den Todesfällen des Follow-Ups verstarb ein Patient am 15. postoperativen Tag, der andere Patient am 34. postoperativen Tag nach CEA. Bei Letzterem wurde die zeitliche Abweichung von nur vier Tagen zum referenziellen 30-Tage-Zeitraum nach CEA noch toleriert. Die Todesursache des ersten Patienten blieb bei Zustand nach tiefer anteriorer Rektumresektion bei Adenokarzinom des Rektums 13 Tage nach

erfolgter CEA unklar. Der zweite Patient verstarb am ehesten im Rahmen eines multiplen Organversagen bei Magenarrosion mit Perforation nach voriger stationärer Aufnahme aufgrund einer sekundären Expansion einer chronischen Aortendissektion Typ B.



**Abbildung 7:** Zeitpunkt perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle nach CEA

Insgesamt 15 perioperative Schlaganfälle (blau) und Todesfälle (orange) nach CEA erfasst, darunter vier Ereignisse erst nach stationärer Entlassung (gestreifte Säulen). Mediane postoperative Verweildauer: 4 Tage (Q1-Q3: 3-5).

Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarteriektomie

### 3.1.2.3 Univariate Analysen von Schlaganfall oder Tod nach CEA im stationären und im 30-Tage-Verlauf

Einige der erhobenen Variablen dieser Studie ließen Trends (hier bis  $p \leq 1,0$  gewertet) sowie signifikante Assoziationen ( $p < 0,05$ ) hinsichtlich einer erhöhten oder erniedrigten Schlaganfall-/Todesrate nach CEA erkennen.

Für den primären Endpunkt von Schlaganfall oder Tod im Rahmen des stationären Aufenthalts zeigte sich (**Tabelle 17**), dass die Behandlung von Patienten mit aCS (OR 0,35;  $p=0,10$ ) sowie die Durchführung einer intraoperativen Kontroll-Angiographie (OR 0,16;  $p=0,09$ ) tendenziell mit einer erniedrigten Rate perioperativer Ereignisse assoziiert waren. Dagegen waren aktiver Nikotinkonsum (OR 3,30;  $p=0,05$ ), intraoperatives Shunting (OR 3,40;  $p=0,08$ ) oder der operative Einsatz eines

Carotisinterponats gegenüber einer CEA mit Patchplastik (OR 10,44;  $p=0,05$ ) mit einem vergleichsweise erhöhten Risiko für Schlaganfall oder Tod nach CEA während des stationären Aufenthalts assoziiert.

Für den primären 30-Tage-Endpunkt (**Tabelle 18**) ergab sich für die Durchführung einer CEA in loko-regionärer Anästhesie (OR 0,26;  $p=0,03$ ) eine signifikant erniedrigte Rate perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle gegenüber einer CEA in Allgemeinanästhesie. Weiterhin war das männliche Geschlecht (OR 0,41;  $p=0,09$ ) mit einer tendenziell erniedrigten 30-Tage-S/T-Rate assoziiert. Bei Patienten mit Diabetes mellitus (OR 2,69;  $p=0,06$ ) oder Vorhofflimmern (OR 2,66;  $p=0,10$ ) zeigte sich hingegen der Trend hinzu einer erhöhten Rate perioperativer Schlaganfälle oder Todesfälle im 30-Tage-Zeitraum nach CEA.

Im Rahmen der Analysen des sekundären Endpunkts waren die Durchführung einer intraoperativen Kontroll-Angiographie (OR 0,13;  $p=0,06$ ) und eine CEA bei Patienten mit aCS (OR 0,31;  $p=0,10$ ) mit einer vergleichsweise erniedrigten Rate perioperativer Schlaganfälle während des stationären Aufenthalts assoziiert (**Tabelle 19**). Dagegen ging intraoperatives Shunting mit einer signifikant erhöhten stationären Schlaganfallrate einher (OR 4,55;  $p=0,04$ ). Ebenso zeigten der Einsatz eines Carotisinterponats statt einer konventionellen CEA (OR 10,44;  $p=0,05$ ) oder aktiver Nikotinkonsum des Patienten (OR 3,16;  $p=0,09$ ) die Tendenz eines erhöhten Schlaganfallrisikos nach CEA innerhalb des stationären Aufenthalts.

Hinsichtlich des sekundären Endpunkts im 30-Tage-Zeitraum (**Tabelle 20**) war das männliche Geschlecht mit einer signifikant erniedrigten Rate perioperativer Schlaganfälle nach CEA assoziiert (OR 0,27;  $p=0,04$ ). Außerdem waren Patienten mit aCS (OR 0,31;  $p=0,06$ ), die Durchführung einer intraoperativen Angiographie (OR 0,14;  $p=0,08$ ) sowie die Anwendung einer loko-regionären Anästhesie (OR 0,26;  $p=0,05$ ) tendenziell mit einer erniedrigten Schlaganfallrate im 30-Tage-Zeitraum nach CEA assoziiert. Der Trend einer erhöhten Rate perioperativer Schlaganfälle im 30-Tage-Zeitraum zeigte sich bei intraoperativem Shunting im Rahmen der CEA (OR 3,74;  $p=0,06$ ) sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus (OR 2,80;  $p=0,09$ ).

**Tabelle 17: Primärer Endpunkt Schlaganfall oder Tod nach CEA stationär (univariate Analyse)**

	n/N	%	OR	95% KI	p-Wert*
<b>Alter</b>					
≥Median	3/365	0,82	0,36	0,09-1,35	0,13
<Median	8/351	2,28	Ref.	/	/
<b>Geschlecht</b>					
Mann	5/490	1,02	0,38	0,11-1,25	0,11
Frau	6/226	2,65	Ref.	/	/
<b>Seite der CEA</b>					
Links	4/320	1,25	0,70	0,20-2,43	0,58
Rechts	7/396	1,77	Ref.	/	/
<b>Symptomatik</b>					
Asymptomatisch	4/442	0,90	0,35	0,10-1,20	0,10
Symptomatisch	7/274	2,55	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad ipsilateral</b>					
≥70%	10/675	1,48	0,60	0,08-4,82	0,63
<70%	1/41	2,44	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad kontralateral</b>					
<70 %	10/616	1,62	Ref.	/	/
70-99 %	1/66	1,52	0,93	0,12-7,40	0,95
100 %	0/34	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Kontrolle</b>					
Ja	11/713	1,54	/	/	/
Nein	0/3	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Sonographie**</b>					
Ja	9/527	1,71	1,63	0,35-7,59	0,54
Nein	2/189	1,06	Ref.	/	/
<b>Intraoperative Angiographie</b>					
Ja	10/704	1,42	0,16	0,02-1,35	0,09
Nein	1/12	8,33	Ref.	/	/
<b>Anästhesie</b>					
Loko-regionär	9/645	1,40	0,49	0,10-2,31	0,37
Allgemein	2/71	2,82	Ref.	/	/
<b>Shunting</b>					
Ja	3/73	4,11	3,40	0,88-13,12	0,08
Nein	8/643	1,24	Ref.	/	/
<b>Eingriffsart</b>					
CEA mit Patch	3/285	1,05	Ref.	/	/
CEA ohne Patch	0/25	0,00	/	/	/
Eversion	7/396	1,77	1,69	0,43-6,60	0,45
Carotisinterponat	1/10	10,0	10,44	0,99-110,45	0,05
<b>Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung</b>					
Ja	11/702	1,57	/	/	/
Nein	0/13	0,00	/	/	/
N/A	0/1	0,00	/	/	/
<b>Hypertonie****</b>					
Ja	10/635	1,57	1,28	0,16-10,13	0,82
Nein	1/81	1,23	Ref.	/	/
<b>Dyslipidämie****</b>					
Ja	9/558	1,61	1,28	0,27-5,98	0,76
Nein	2/158	1,27	Ref.	/	/
<b>Nikotinkonsum****</b>					
Ja	5/147	3,40	3,30	0,99-10,98	0,05
Nein/Ex	6/569	1,05	Ref.	/	/
<b>Diabetes mellitus****</b>					
Ja	5/221	2,26	1,89	0,57-6,25	0,30
Nein	6/495	1,21	Ref.	/	/
<b>Weitere kardiovaskuläre Vorerkrankung*** (ohne VHF)****</b>					
Ja	6/318	1,89	1,51	0,46-5,00	0,50
Nein	5/398	1,26	Ref.	/	/
<b>Vorhofflimmern (VHF)****</b>					
Ja	2/102	1,96	1,34	0,29-6,31	0,71
Nein	9/614	1,47	Ref.	/	/
<b>ASA-Stadium</b>					
III-V	6/385	1,56	1,03	0,31-3,41	0,96
I+II	5/331	1,51	Ref.	/	/

\*Ergebnis signifikant: p<0,05; Trend: p=0,5-1,0; \*\*Doppler-/Duplexsonographie; \*\*\*Koronare Herzerkrankung und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie/Koronar-Bypass und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; \*\*\*\* Analysen zu Patienten der gleichen Kohorte mit modifiziertem Studienkollektiv in Kirchhoff et al. (2022) publiziert; Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarteriektomie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Ref.: Referenz; ASA: American Society of Anesthesiologists



**Tabelle 18:** Primärer Endpunkt Schlaganfall oder Tod nach CEA 30-Tage (univariate Analyse)

	n/N	%	OR	95% KI	p-Wert*
<b>Alter</b>					
≥Median	6/296	2,03	0,63	0,22-1,81	0,39
<Median	9/285	3,16	Ref.	/	/
<b>Geschlecht</b>					
Mann	7/393	1,78	0,41	0,15-1,14	0,09
Frau	8/188	4,26	Ref.	/	/
<b>Seite der CEA</b>					
Links	7/267	2,62	1,03	0,37-2,88	0,96
Rechts	8/314	2,55	Ref.	/	/
<b>Symptomatik</b>					
Asymptomatisch	7/374	1,87	0,47	0,17-1,33	0,16
Symptomatisch	8/207	3,86	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad ipsilateral</b>					
≥70%	14/550	2,55	0,78	0,10-6,16	0,82
<70%	1/31	3,23	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad kontralateral</b>					
<70 %	12/498	2,41	Ref.	/	/
70-99 %	2/57	3,51	1,47	0,32-6,75	0,62
100 %	1/26	3,85	1,62	0,20-12,96	0,65
<b>Intraoperative Kontrolle</b>					
Ja	15/578	2,60	/	/	/
Nein	0/3	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Sonographie**</b>					
Ja	10/422	2,37	0,75	0,25-2,22	0,60
Nein	5/159	3,14	Ref.	/	/
<b>Intraoperative Angiographie</b>					
Ja	14/572	2,45	0,20	0,02-1,72	0,14
Nein	1/9	11,11	Ref.	/	/
<b>Anästhesie</b>					
Loko-regionär	11/528	2,08	0,26	0,08-0,85	0,03
Allgemein	4/53	7,55	Ref.	/	/
<b>Shunting</b>					
Ja	3/55	5,45	2,47	0,68-9,04	0,17
Nein	12/526	2,28	Ref.	/	/
<b>Eingriffsart</b>					
CEA mit Patch	6/234	2,56	Ref.	/	/
CEA ohne Patch	0/22	0,00	/	/	/
Eversion	8/315	2,54	0,99	0,34-2,89	0,99
Carotisinterponat	1/10	10,0	4,22	0,46-38,85	0,20
<b>Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung</b>					
Ja	15/572	2,62	/	/	/
Nein	0/9	0,00	/	/	/
<b>Hypertonie</b>					
Ja	14/523	2,68	1,57	0,20-12,14	0,67
Nein	1/58	1,72	Ref.	/	/
<b>Dyslipidämie</b>					
Ja	12/467	2,57	0,98	0,27-3,52	0,97
Nein	3/114	2,63	Ref.	/	/
<b>Nikotinkonsum</b>					
Ja	5/116	4,31	2,05	0,69-6,12	0,20
Nein/Ex	10/465	2,15	Ref.	/	/
<b>Diabetes mellitus</b>					
Ja	8/177	4,52	2,69	0,96-7,52	0,06
Nein	7/404	1,73	Ref.	/	/
<b>Weitere kardiovaskuläre Vorerkrankung*** (ohne VHF)</b>					
Ja	8/258	3,10	1,45	0,52-4,04	0,48
Nein	7/323	2,17	Ref.	/	/
<b>Vorhofflimmern (VHF)</b>					
Ja	4/72	5,56	2,66	0,83-8,60	0,10
Nein	11/509	2,16	Ref.	/	/
<b>ASA Stadium</b>					
III-V	9/306	2,94	1,36	0,48-3,87	0,57
I+II	6/275	2,18	Ref.	/	/

\*Ergebnis signifikant: p<0,05; Trend: p=0,5-1,0; \*\*Doppler-/Duplexsonographie; \*\*\*Koronare Herzerkrankung und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie/Koronar-Bypass und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarterektomie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Ref.: Referenz; ASA: American Society of Anesthesiologists

**Tabelle 19:** Sekundärer Endpunkt Schlaganfall nach CEA stationär (univariate Analyse)

	n/N	%	OR	95% KI	p-Wert*
<b>Alter</b>					
≥Median	2/365	0,55	0,27	0,06-1,31	0,11
<Median	7/351	1,99	Ref.	/	/
<b>Geschlecht</b>					
Mann	4/490	0,82	0,36	0,10-1,37	0,14
Frau	5/226	2,21	Ref.	/	/
<b>Seite der CEA</b>					
Links	3/320	0,94	0,62	0,15-2,48	0,49
Rechts	6/396	1,52	Ref.	/	/
<b>Symptomatik</b>					
Asymptomatisch	3/442	0,68	0,31	0,08-1,23	0,10
Symptomatisch	6/274	2,19	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad ipsilateral</b>					
≥70	9/675	1,33	/	/	/
<70%	0/41	0,00	/	/	/
<b>Stenosegrad kontralateral</b>					
<70 %	8/616	1,30	Ref.	/	/
70-99 %	1/66	1,52	1,17	0,14-9,50	0,88
100 %	0/34	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Kontrolle</b>					
Ja	9/713	1,26	/	/	/
Nein	0/3	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Sonographie**</b>					
Ja	7/527	1,33	1,26	0,26-6,11	0,78
Nein	2/189	1,06	Ref.	/	/
<b>Intraoperative Angiographie</b>					
Ja	8/704	1,14	0,13	0,02-1,10	0,06
Nein	1/12	8,33	Ref.	/	/
<b>Anästhesie</b>					
Loko-regionär	8/645	1,24	0,88	0,11-7,13	0,90
Allgemein	1/71	1,41	Ref.	/	/
<b>Shunting</b>					
Ja	3/73	4,11	4,55	1,11-18,59	0,04
Nein	6/643	0,93	Ref.	/	/
<b>Eingriffsart</b>					
CEA mit Patch	3/285	1,05	Ref.	/	/
CEA ohne Patch	0/25	0,00	/	/	/
Eversion	5/396	1,26	1,20	0,29-5,07	0,80
Carotisinterponat	1/10	10,0	10,44	0,99-110,45	0,05
<b>Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung</b>					
Ja	9/702	1,28	/	/	/
Nein	0/13	0,00	/	/	/
N/A	0/1	0,00	/	/	/
<b>Hypertonie</b>					
Ja	8/635	1,26	1,02	0,13-8,27	0,99
Nein	1/81	1,23	Ref.	/	/
<b>Dyslipidämie</b>					
Ja	8/558	1,43	2,28	0,28-18,40	0,44
Nein	1/158	0,63	Ref.	/	/
<b>Nikotinkonsum</b>					
Ja	4/147	2,72	3,16	0,84-11,90	0,09
Nein/Ex	5/569	0,88	Ref.	/	/
<b>Diabetes mellitus</b>					
Ja	4/221	1,81	1,81	0,48-6,79	0,38
Nein	5/495	1,01	Ref.	/	/
<b>Weitere kardiovaskuläre Vorerkrankung*** (ohne VHF)</b>					
Ja	4/318	1,26	1,00	0,27-3,76	1,00
Nein	5/398	1,26	Ref.	/	/
<b>Vorhofflimmern (VHF)</b>					
Ja	1/102	0,98	0,75	0,09-6,06	0,79
Nein	8/614	1,30	Ref.	/	/
<b>ASA Stadium</b>					
III-V	4/385	1,04	0,69	0,18-2,57	0,57
I+II	5/331	1,51	Ref.	/	/

\*Ergebnis signifikant: p<0,05; Trend: p=0,5-1,0; \*\*Doppler-/Duplexsonographie; \*\*\*Koronare Herzerkrankung und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie/Koronar-Bypass und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarterektomie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Ref.: Referenz; ASA: American Society of Anesthesiologists

**Tabelle 20:** Sekundärer Endpunkt Schlaganfall nach CEA 30-Tage (univariate Analyse)

	n/N	%	OR	95% KI	p-Wert*
<b>Alter</b>					
≥Median	4/296	1,35	0,54	0,16-1,88	0,34
<Median	7/285	2,46	Ref.	/	/
<b>Geschlecht</b>					
Mann	4/393	1,02	0,27	0,08-0,92	0,04
Frau	7/188	3,72	Ref.	/	/
<b>Seite der CEA</b>					
Links	5/267	1,87	0,98	0,30-3,25	0,97
Rechts	6/314	1,91	Ref.	/	/
<b>Symptomatik</b>					
Asymptomatisch	4/374	1,07	0,31	0,09-1,07	0,06
Symptomatisch	7/207	3,38	Ref.	/	/
<b>Stenosegrad ipsilateral</b>					
≥70%	11/550	2,00	/	/	/
<70%	0/31	0,00	/	/	/
<b>Stenosegrad kontralateral</b>					
<70 %	8/498	1,61	Ref.	/	/
70-99 %	2/57	3,51	2,23	0,46-10,75	0,32
100 %	1/26	3,85	2,45	0,30-20,36	0,41
<b>Intraoperative Kontrolle</b>					
Ja	11/578	1,90	/	/	/
Nein	0/3	0,00	/	/	/
<b>Intraoperative Sonographie**</b>					
Ja	7/422	1,66	0,65	0,19-2,26	0,50
Nein	4/159	2,52	Ref.	/	/
<b>Intraoperative Angiographie</b>					
Ja	10/572	1,75	0,14	0,02-1,25	0,08
Nein	1/9	11,11	Ref.	/	/
<b>Anästhesie</b>					
Loko-regionär	8/528	1,52	0,26	0,07-1,00	0,05
Allgemein	3/53	5,66	Ref.	/	/
<b>Shunting</b>					
Ja	3/55	5,45	3,74	0,96-14,51	0,06
Nein	8/526	1,52	Ref.	/	/
<b>Eingriffsart</b>					
CEA mit Patch	5/234	2,14	Ref.	/	/
CEA ohne Patch	0/22	0,00	/	/	/
Eversion	5/315	1,59	0,74	0,21-2,58	0,64
Carotisinterponat	1/10	10,0	5,09	0,54-48,18	0,16
<b>Perioperative Thrombozytenfunktionshemmung</b>					
Ja	11/572	1,92	/	/	/
Nein	0/9	0,00	/	/	/
<b>Hypertonie</b>					
Ja	10/523	1,91	1,11	0,14-8,84	0,92
Nein	1/58	1,72	Ref.	/	/
<b>Dyslipidämie</b>					
Ja	9/467	1,93	1,10	0,23-5,16	0,90
Nein	2/114	1,75	Ref.	/	/
<b>Nikotinkonsum</b>					
Ja	4/116	3,45	2,34	0,67-8,12	0,18
Nein/Ex	7/465	1,51	Ref.	/	/
<b>Diabetes mellitus</b>					
Ja	6/177	3,39	2,80	0,84-9,30	0,09
Nein	5/404	1,24	Ref.	/	/
<b>Weitere kardiovaskuläre Vorerkrankung*** (ohne VHF)</b>					
Ja	4/258	1,55	0,71	0,21-2,46	0,59
Nein	7/323	2,17	Ref.	/	/
<b>Vorhofflimmern (VHF)</b>					
Ja	2/72	2,78	1,59	0,34-7,50	0,56
Nein	9/509	1,77	Ref.	/	/
<b>ASA-Stadium</b>					
III-V	5/306	1,63	0,75	0,23-2,47	0,63
I+II	6/275	2,18	Ref.	/	/

\*Ergebnis signifikant: p<0,05; Trend: p=0,5-1,0; \*\*Doppler-/Duplexsonographie; \*\*\*Koronare Herzerkrankung und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie/Koronar-Bypass und/oder periphere arterielle Verschlusskrankheit; Abkürzungen: CEA: Carotis-Thrombendarterektomie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Ref.: Referenz; ASA: American Society of Anesthesiologists

### 3.1.3 Lokale Komplikationen nach CEA

Die Rate der in dieser Studie untersuchten lokalen Komplikationen nach CEA lag bei 6,1 % (44/716), dabei traten zehn operationspflichtige Nachblutungen (10/716; 1,4%) und 34 (poststationär) persistierende Nervenläsionen (34/716; 4,7%) nach CEA auf (**Tabelle 22**). Zwar wurden im Rahmen der postoperativen, neurologischen Untersuchungen insgesamt 87 nervale Defizite beschrieben, nach Erhebung der 30-Tage-Daten konnten davon jedoch nur 34 Läsionen als poststationär andauernd und damit nicht nur als nervale Affektionen gewertet werden (**Tabelle 21**). Bei vier Patienten mit persistierender Nervenläsion traten zwei Nervenläsionen zugleich auf. Diese wurden jeweils als einzelne Ereignisse gewertet. Zwei dieser Patienten hatten eine Facialis- und Recurrensparese zugleich, die anderen zwei eine Facialis- und Hypoglossusparese zugleich. Insgesamt waren mehr als die Hälfte der persistierenden Nervenläsionen Paresen des N. facialis, an zweiter und dritter Stelle folgten Paresen des N. recurrens sowie Paresen des N. hypoglossus.

**Tabelle 21:** Nervenläsionen nach CEA

Nervenläsion	Insgesamt	Persistierend	Affektion	Status unklar
Facialisparese	49	18	24	7
Recurrensparese	21	13	4	4
Hypoglossusparese	13	3	8	2
Horner-Syndrom	2	0	2	0
Accessoriusparese	1	0	0	1
Glossopharyngeusparese	1	0	1	0
Gesamt	87	34	39	14

**Tabelle 22:** Gesamtübersicht perioperative lokale Komplikationen nach CEA

Lokale Komplikationsrate	n/N	%
Gesamt	44/716	6,1%
Persistierende Nervenläsion (poststationär)	34/716	4,7%
Operationspflichtige Nachblutung	10/716	1,4%

## 3.2 Experimentelle Daten

### 3.2.1 Übersicht Fall- und Kontrollgruppe

**Tabelle 23:** Patienten der Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1-K5)

	F1	K1	F2	K2	F3	K3	F4	K4	F5	K5
Geschlecht	Frau	Frau	Mann	Mann	Frau	Frau	Frau	Frau	Frau	Frau
Alter (Jahre)	68	69	72	68	50	64	57	57	76	76
Stenosegrad	80%	75%	70%	80%	70%	95%	70%	80%	99%	85%
Arterielle Hypertonie	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Dyslipidämie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes mellitus	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Nikotinkonsum	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
KHK	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zustand nach Myokardinfarkt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Z.n. PTCA/ Koronar-Bypass	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Vorhofflimmern	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
pAVK	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Operations-technik	CEA mit Patch	CEA mit Patch	eCEA	eCEA	CEA mit Patch	eCEA	eCEA	CEA mit Patch	CEA mit Patch	eCEA
Aufnahmesymptomatik	aCS	aCS	sCS	aCS	aCS	aCS	sCS	sCS	aCS	aCS
Anästhesie	AA	LA/RA	LA/RA	LA/RA	LA/RA	LA/RA	LA/RA	LA/RA	AA	LA/RA
Perioperative TFH	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS	ASS

Abkürzungen: AA: Allgemeinanästhesie; aCS: asymptomatische Carotisstenose; ASS: Acetylsalicylsäure; CEA: Carotis-Thrombendarteriektomie; eCEA: Eversionsendarteriektomie; KHK: Koronare Herzkrankheit; LA/RA: Loko-regionäre Anästhesie; Nein (bei Nikotinkonsum): Nein/Ex; PTCA: Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; sCS: symptomatische Carotisstenose; TFH: Thrombozytenfunktionshemmung

Im 30-Tage-Zeitraum nach CEA erlitten elf Patienten einen perioperativen Schlaganfall. Von allen Patienten konnten plaquehaltige Gewebematerialien der operierten Carotiden durch die Vaskuläre Biobank München zur Verfügung gestellt werden. In Rücksprache mit dem Team der Pathologie des MRI sowie der Leitung der Vaskulären Biobank erfolgte der Ausschluss von sechs Carotisplaques aufgrund unzureichender Qualität und Beurteilbarkeit. Damit stand von fünf der Patienten mit perioperativem Schlaganfall im 30-Tage-Zeitraum das entnommene Plaquematerial der Carotiden für weiterführende histologische und immunhistochemische Färbungen zur Verfügung. Diese Patientengruppe wurde als Fallgruppe (F1;F2;F3;F4;F5) bezeichnet. Analog dazu wurde nach Abgleich von Patientencharakteristika und kardiovaskulärem Risikoprofil eine bestmöglich abgestimmte Kontrollgruppe (K1;K2;K3;K4;K5) aus dem Gesamtkollektiv gewählt. Eine Gegenüberstellung von Fall- und Kontrollgruppe ist in **Tabelle 23** zu sehen.

### 3.2.2 Klassifikation und Stabilität der Plaques

Die atherosklerotischen Plaques der operierten Carotiden wurden mittels mikroskopischer Analyse der HE- und EvG-Färbungen nach den Kriterien der American Heart Association (AHA) klassifiziert sowie in stabile und instabile Plaques unterschieden (**Tabelle 24**). Dies erfolgte in Kooperation mit der Pathologie des MRI.

**Tabelle 24:** Plaquecharakteristika von Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1-K5): Einteilung nach Kriterien der AHA, Plaquestabilität, Ruptur

<b>Fallgruppe</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>
AHA-Klassifikation	VI	VI/VII	VII	VII/(VI)	VI/VII
Stabilität	Instabil	Stabil	Stabil	Stabil	Instabil
Ruptur	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Kontrollgruppe</b>	<b>K1</b>	<b>K2</b>	<b>K3</b>	<b>K4</b>	<b>K5</b>
AHA-Klassifikation	VI	IV	VII	VI	VI
Stabilität	Stabil	Stabil	Stabil	Instabil	Stabil
Rutur	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein

Abkürzungen: AHA: American Heart Association

Eine Gegenüberstellung der Präparate von Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1 – K5) in HE- und EvG- Färbung ist im Folgenden gezeigt (**Abbildung 8**).

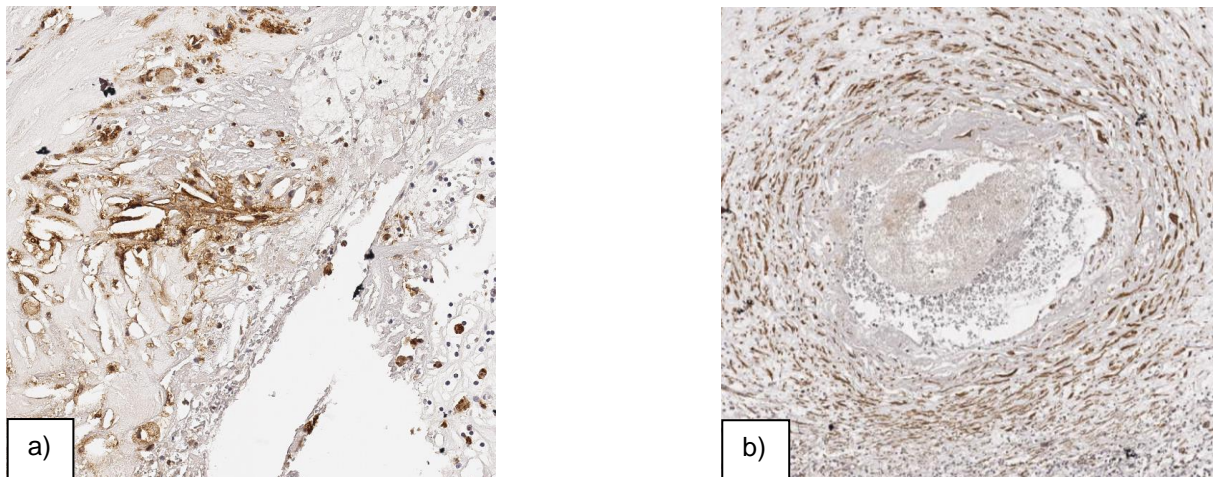


**Abbildung 8:** Gesamtübersicht HE-/EvG-Färbungen von Fall- und Kontrollgruppe

Abkürzungen: HE: Hämatoxylin-Eosin; EvG: Elastica-van-Gieson

### 3.2.3 Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen mit CD68 und SMA

Nach immunhistochemischer Färbung der Präparate (**Abbildungen 9** und **10**) erfolgte die mikroskopische Einschätzung der Färbestärken von CD68 und SMA auf einer Skala von 1-5 (**Tabellen 25** und **26**). Dies wurde durch den Leiter der Vaskulären Biobank München überprüft.



**Abbildung 9:** Carotisplaques nach immunhistochemischer Färbung

a) CD68-positive Zellreaktion; b) SMA-positive Zellreaktion

Abkürzungen: CD68: Cluster-of-differentiation 68; SMA:  $\alpha$ -smooth-muscle-actin)

**Tabelle 25:** Färbestärke CD68- und SMA-Färbung der Fallgruppe

	F1	F2	F3	F4	F5	Mittelwert
<b>CD68</b>	5	2	4	3	3	3,4
<b>SMA</b>	4	3	1	4	2	2,8

Abkürzungen: CD68: Cluster-of-differentiation 68; SMA:  $\alpha$ -smooth-muscle-actin)

**Tabelle 26:** Färbestärke CD68- und SMA-Färbung der Kontrollgruppe

	K1	K2	K3	K4	K5	Mittelwert
<b>CD68</b>	3	3	1	5	5	3,4
<b>SMA</b>	5	5	5	3	3	4,2

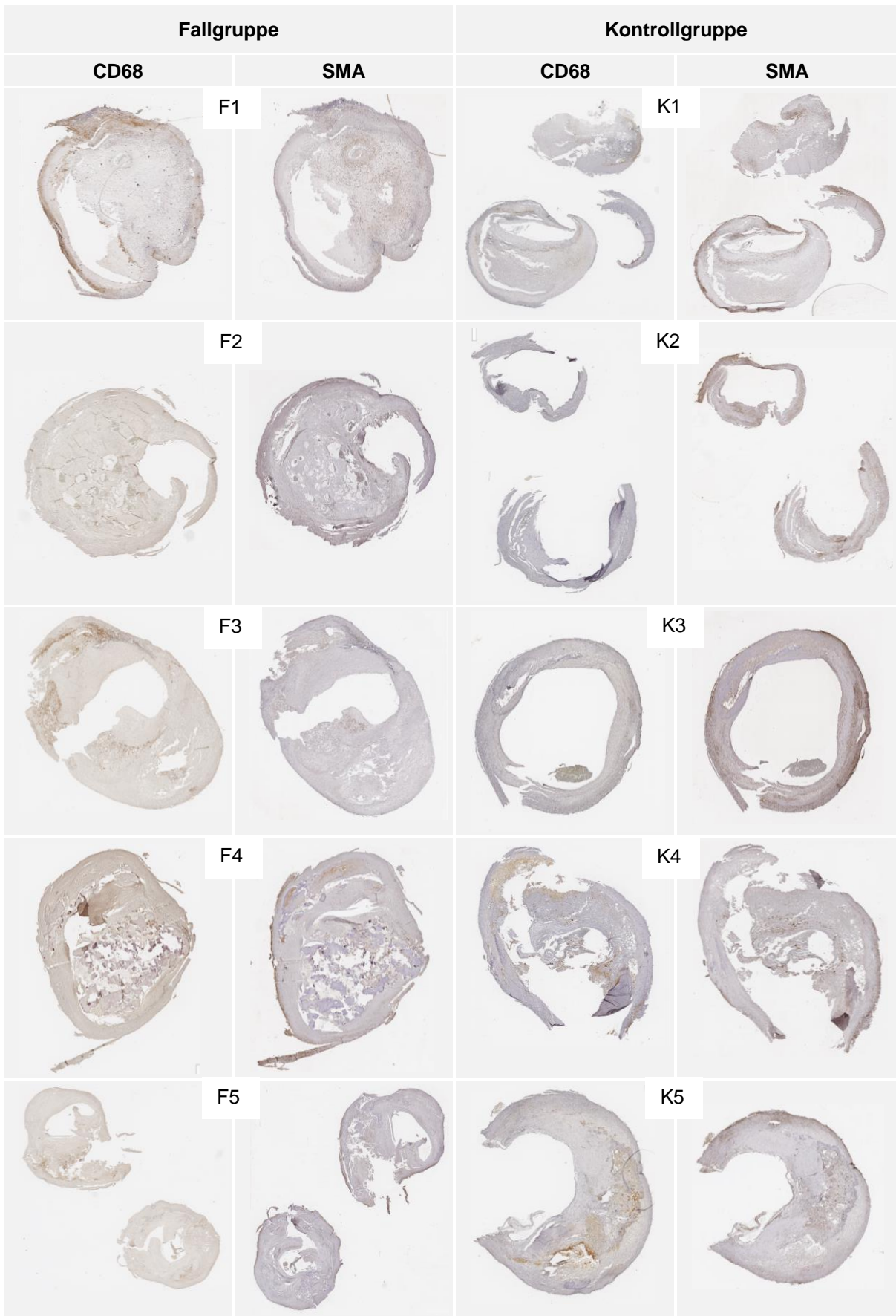
Abkürzungen: CD68: Cluster-of-differentiation 68; SMA:  $\alpha$ -smooth-muscle-actin)

Sowohl für die CD68-Immunfärbung (Mann-Whitney-U:  $p=0,9$ ) als auch für die SMA-Immunfärbung (Mann-Whitney-U:  $p=0,1$ ) konnte kein signifikanter Unterschied der Färbestärken zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Für die SMA-



Immunfärbung war jedoch ein Trend zu erkennen, dass Carotisplaques von Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich eine höhere SMA-Färbestärke als Plaques von Patienten der Fallgruppe aufwiesen.

Eine Gegenüberstellung der Präparate von Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1 – K5) in CD68- und SMA- Färbung ist im Folgenden gezeigt (**Abbildung 10**).



**Abbildung 10:** Gesamtübersicht CD68-/SMA-Färbung von Fall- und Kontrollgruppe

Abkürzungen: CD68: Cluster-of-differentiation 68; SMA:  $\alpha$ -smooth-muscle-actin

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.1.1 Schlaganfall/Tod im perioperativen Zeitraum

In der Literatur finden sich einige Studien zur Untersuchung des perioperativen Risikos für Schlaganfall oder Tod nach CEA (K. M. Bennett et al., 2015; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Halm et al., 2009; Huibers et al., 2015; Huibers et al., 2016; Poorthuis et al., 2020). Mit einer 30-Tage-Rate von 2,6% lag die perioperative S/T-Rate des hier analysierten Studienkollektivs tendenziell unter der Rate anderer Studien (K. M. Bennett et al. (2015): 30-Tage-S/T-Rate 3,0%; Halm et al. (2009): 30-Tage-S(nicht-fatal)/T-Rate 3,99%). Die in der vorliegenden Arbeit erniedrigte S/T-Rate unter Patienten mit aCS (1,9%) gegenüber Patienten mit sCS (3,9%) steht in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien (K. M. Bennett et al. (2015): 30-Tage-S/T-Rate von aCS vs. sCS: 1,9% vs. 4,6%; Halm et al. (2009): 30-Tage-S(nicht-fatal)/T-Rate von aCS vs. sCS: 3,01% vs. 6,44%). Weiterhin lag die alleinige Schlaganfallrate im perioperativen 30-Tage-Zeitraum nach CEA mit 1,9% ebenso tendenziell unter der 30-Tage-Schlaganfallrate anderer Studien (Huibers et al. (2015): 30-Tage-Schlaganfall-Rate 3,3%; Huibers et al. (2016): 2,7%; Halm et al. (2009): 30-Tage-Schlaganfall-Rate: 3,28%).

Perioperative Schlaganfälle (bezogen auf den gesamten 30-Tage-Zeitraum) waren in der vorliegenden Studie zumeist ischämischer Genese (82%) und ipsilateral (82-91% (1x beidseits)), was in Einklang mit den Analysen anderer Studien steht (Huibers et al. (2016): ischämisch 81%, ipsilateral 79%; Huibers et al. (2015): ischämisch: 78%, ipsilateral 93%). Der Anteil leichter gegenüber dem schwerer Schlaganfälle lag mit 64% insgesamt etwas über dem Anteil anderer Studien im 30-Tage-Zeitraum (Huibers et al. (2016): leicht 49%; Huibers et al. (2015): leicht 41%).

Bei der Einschätzung der Analysen der vorliegenden Arbeit ist hervorzuheben, dass perioperative Schlaganfälle des 30-Tage-Zeitraums nur anhand der verfügbaren Befunde des Follow-Ups beurteilt werden konnten. Weiterhin konnten retrospektiv nur von etwa 81% der Patienten 30-Tage-Follow-Up Daten nach CEA erhoben werden. Dies beruht unter anderem darauf, dass die gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung in Deutschland nur eine Erfassung der stationären S/T-Raten nach CEA beinhaltet (G-BA, 2021c). Von den übrigen 19% konnten damit nur Daten des stationären Aufenthalts der CEA beurteilt werden. Bei alleiniger Betrachtung der

stationären Ereignisse standen die Ergebnisse dieser Arbeit mit einer S/T-Rate von 1,5% und einer alleinigen Schlaganfallrate von 1,3% in Einklang mit den stationären Ereignisraten anderer Studien (Giles et al., 2010; Nolan et al., 2012; F. W. Wang et al., 2011). Die niedrigeren perioperativen 30-Tage-S/T-Raten bzw. Schlaganfallraten dieser Studie gegenüber denjenigen anderer Arbeiten können daher gegebenenfalls aufgrund der fehlenden Follow-Up Daten erklärt werden (K. M. Bennett et al., 2015; de Borst et al., 2001; Halm et al., 2009). Die Relevanz der Erfassung perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle innerhalb der ersten Wochen nach CEA nach stationärer Entlassung wird dadurch umso deutlicher.

Unabhängig davon wurden Patienten dieser Studie unter umfangreicher prä-/intra- und postoperativer Diagnostik, in einem geschulten, interdisziplinären Team sowie gemäß den aktuellsten Leitlinien an einem großen Universitätsklinikum in Deutschland mit durchschnittlich über 150 CEA's pro Jahr behandelt, sodass die niedrigen perioperativen 30-Tage-S/T-Raten ebenso aufgrund der hier optimalen Therapiebedingungen erklärt werden können.

#### 4.1.2 Zeitpunkt von Schlaganfall/Tod im 30-Tage-Zeitraum nach CEA: stationär oder nach Entlassung

Die perioperative S/T-Rate bzw. alleinige Schlaganfallrate der Patienten dieser Studie lag bei 1,5% (11/716) bzw. 1,3% (9/716) während des stationären Aufenthalts und bei 2,6% (15/581) bzw. 1,9% (11/581) im 30-Tage-Zeitraum nach CEA. Damit ereigneten sich 4 der 15 (26,7%) perioperativen Schlaganfälle/Todesfälle bzw. 2 der 11 (18,2%) perioperativen Schlaganfälle nach dem stationären Aufenthalt innerhalb von 30 Tagen nach CEA. Unter Berücksichtigung der reduzierten Patientenzahl der Analysen des 30-Tage-Zeitraums (581/716: 81,1%) lag der Anteil perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle nach Entlassung innerhalb von 30 Tagen nach CEA bei über 42% (mediane postoperative Verweildauer: 4 Tage). Für die alleinige Schlaganfallrate waren es etwa 32% der Ereignisse.

In der Literatur liegen nur wenige Studien vor, die den Anteil perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle während des stationären Aufenthalts dem Anteil der Ereignisse nach Entlassung bzw. im 30-Tage-Zeitraum der CEA gegenüberstellten (Fokkema et al., 2013; Poorthuis et al., 2020). Die derzeit größte Studie zu dieser Thematik ist eine rezente Metaanalyse von Poorthuis et al. (2020), in welcher vier

randomisiert kontrollierte Studien mit Daten von 3694 Patienten hinsichtlich des Zeitpunkts perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle nach CEA bei aCS untersucht wurden. Insgesamt traten hier bei 2,2% der Patienten schwerwiegende perioperative Komplikationen nach CEA auf (18 fatale Schlaganfälle, 68 nicht-fatale Schlaganfälle, 11 fatale Myokardinfarkte, 6 Todesfälle anderer Ursache) auf (Poorthuis et al., 2020). Dabei ereigneten sich in 42,7% der Fälle die Ereignisse Schlaganfall oder Tod noch am Tag der CEA sowie in 22,3% der Fälle in den ersten drei postoperativen Tagen (Poorthuis et al., 2020). Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich mit 9 von 15 (60%) Ereignissen des 30-Tage-Zeitraums ein hoher Anteil perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle innerhalb der ersten drei Tage (Tag 0 - Tag 3) nach CEA. Hierbei handelte es sich um alle neun stationären Schlaganfälle dieser Studie; 56% (5/9) hiervon traten bereits am Tag der OP auf.

In den Analysen von Poorthuis et al. (2020) traten 35,0% der perioperativen Schlaganfälle/Todesfälle zwischen dem 4. und 30. postoperativen Tag nach CEA auf, als ein Großteil der Patienten laut Studie bereits entlassen worden war. Mit einem vergleichbar hohen Anteil (42%) perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle im 30-Tage-Zeitraum nach stationärer Entlassung stehen die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit in Einklang mit den Ergebnissen von Poorthuis et al. (2020).

Der relevante Anteil von Schlaganfällen/Todesfällen im Zeitraum nach stationärer Entlassung innerhalb der ersten Wochen nach CEA konnte somit auch für ein Krankenhaus unter Routinebedingungen in Deutschland gezeigt werden. Auch hier ist – wie bereits in Kapitel 4.1.1 erwähnt - zur adäquaten Einschätzung der in dieser Arbeit ermittelten S/T-Raten zu berücksichtigen, dass von etwa 19% der Patienten keine 30-Tage-Daten erhoben werden konnten.

Aufgrund der aktuell eher geringen Studienlage zu dieser Thematik werden weiterführende Studien benötigt, um das Bewusstsein und die Kenntnis über die Häufigkeit perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle über den stationären Aufenthalt der CEA hinaus zu vertiefen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Tatsache zu sehen, dass die Indikation einer CEA auch unter der Voraussetzung einer niedrigen perioperativen Rate von Schlaganfall oder Tod gestellt wird (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die CEA von aCS aufgrund zunehmend besserer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten vermehrt in Frage gestellt wird (Naylor, 2011).

#### 4.1.3 Nervenläsionen nach CEA

Bei insgesamt 4,7% (34/716) der Patienten dieses Studienkollektivs wurden persistierende Nervenläsionen nach CEA beschrieben, wobei in mehr als der Hälfte der Fälle Facialisparesen gefolgt von Recurrensparesen und einigen wenigen Hypoglossusparesen auftraten. Allgemein ist zu den Analysen dieser Arbeit hinsichtlich perioperativer Nervenläsionen nach CEA ist zu erwähnen, dass nahezu alle Patienten eine prä- (98,5%) und postoperative (99,0%) neurologische Untersuchung erhalten haben, sodass voraussichtlich keine relevanten Nervenläsionen übersehen wurden. Insgesamt wurden 87 (12,2% des Gesamtkollektivs) nervale Defizite in 83 Patienten (darunter 4 Patienten mit zweifacher Nervenläsion) nach erfolgter CEA vermerkt. Von diesen waren 39 Nervenläsionen auf die Dauer des stationären Aufenthalts beschränkt; bei 34 Patienten wurde eine persistierende Nervenläsion (unabhängig des Schweregrades) in weiteren Nachsorgeuntersuchungen nach CEA beschrieben. Bei 14 Patienten konnte keine Aussage über die poststationäre Persistenz der Nervenläsion getroffen werden, wodurch diese nicht in die Rate persistierender Nervenläsionen eingerechnet wurden. Damit liegt die prozentuale Rate der persistierenden Nervenläsionen dieser Arbeit unter Umständen etwas höher als bei 4,7% - maximal jedoch bei etwa 6,7% ((34+14)/716).

In einer rezenten Metaanalyse von Kakisis et al. (2017) mit Einschluss von 20860 CEA's aus 26 Publikationen wurde das Auftreten perioperativer Hirnnervenläsionen nach CEA untersucht. Die verschiedenen passageren bzw. permanenten Raten geschädigter Hirnnerven im Rahmen der CEA betrugen 4,0% bzw. 0,6% für den N. vagus (N. recurrens), 3,8% bzw. 0,2% für den N. hypoglossus und 2,0% bzw. 0,2% für den N. facialis (Kakisis et al., 2017). Andere Hirnnerven (N. glossopharyngeus, N. accessorius) waren deutlich seltener betroffen (Kakisis et al., 2017). Auch in der hier vorliegenden Studie traten am häufigsten Hirnnervenläsionen im Versorgungsgebiet des N. facialis, des N. vagus/recurrens und des N. hypoglossus nach CEA auf – jedoch in divergierender Rangfolge. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten verschiedene Präparations- und Operationstechniken der CEA mit jeweils unterschiedlicher Belastung der im Operationsgebiet gefährdeten Nerven darstellen (Luther, 2014) (beispielsweise Läsionen des Ramus marginalis mandibulae nervi facialis nach z.B. starkem Hakenzug). Als signifikante Risikofaktoren postoperativer Hirnnervenläsionen nach CEA identifizierte die Metaanalyse von Kakisis et al. (2017)

insbesondere CEA's mit Notfallindikation (OR 1,59; 95% KI 1,21-2,10; p=0,001) sowie revisionspflichtige CEA's aufgrund eines postoperativen, neurologischen Events oder einer Nachblutung (OR 2,21; 95% KI 1,35-3,61; p=0,002). Beide Faktoren wurden in der hier vorliegenden Studie allerdings nicht untersucht.

Insgesamt lässt sich sagen, dass perioperative Hirnnervenläsionen nach CEA - insbesondere bei weiteren prä-/intra und postoperativen Komplikationen - nicht selten sind, diese jedoch nur zu einem geringen Anteil langfristig anhalten (Kakisis et al., 2017). Patienten sollten dennoch adäquat über Nervenläsionen nach CEA aufgeklärt werden, um sich der - gegebenenfalls auch schwerwiegenden – potenziellen Konsequenzen/Alltagseinschränkungen bewusst zu werden.

#### 4.1.4 Operationspflichtige Nachblutung nach CEA

Eine revisionspflichtige Nachblutung nach CEA trat bei 1,4% (10/716) der Patienten dieses Studienkollektivs auf.

Die Rate revisionspflichtiger Nachblutungen anderer Studien betrug zwischen 1-6% nach CEA; Nachblutungen im Allgemeinen traten dabei bei 5-9% der Patienten auf (Baracchini et al., 2011; Ferguson et al., 1999; Greenstein et al., 2007; Morales Gisbert et al., 2014). In weiterführenden Analysen der NASCET und der *New York Carotid Artery Surgery*(NYCAS)-Studie zeigten sich postoperative Nachblutungen nach CEA mit einem erhöhten Risiko perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle nach CEA assoziiert (Ferguson et al., 1999; Greenstein et al., 2007). In zwei Single-Center Studien von Morales Gisbert et al. (2014) und Baracchini et al. (2011) (hier nur eCEA's) konnte dagegen kein erhöhtes S/T-Risiko in Assoziation mit dem Auftreten postoperativer Nachblutungen nach CEA gezeigt werden. Der Einfluss operationspflichtiger Nachblutungen auf die perioperative S/T-Rate wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Zusammenfassend treten moderate oder schwere Nachblutungen mit der Notwendigkeit einer operativen Revision als eher seltene Komplikationen nach CEA auf - insbesondere trifft dies für die im Vergleich zu den o.g. Studien niedrige Rate operationspflichtiger Nachblutungen der hier vorliegenden Arbeit zu. Als mögliche Gründe dieser niedrigen Ereignisrate könnten z.B. hohe klinikinterne Standards sowie die Erfahrung der Operateure diskutiert werden. Obwohl unter Berücksichtigung der genannten Literatur keine klare Aussage über das perioperative Risiko für

Schlaganfall/Tod in Zusammenhang mit operationspflichtigen Nachblutungen getroffen werden konnte, sollten betroffene Patienten besonders aufmerksam hinsichtlich dem Auftreten weiterer schwerwiegender Komplikationen nach CEA kontrolliert werden (Ferguson et al., 1999; Greenstein et al., 2007)..

#### 4.1.5 Patientencharakteristika

Mit einem medianen Alter von 73 Jahren und einem größeren Anteil männlicher Patienten wurde hier ein typisches Patientenkollektiv für Studien zu CEA's untersucht (Brott et al., 2016; Ferguson et al., 1999; GALA Trial Collaborative Group et al., 2008; Halm et al., 2009; Mantese et al., 2010; Poorthuis et al., 2020). Ein höherer Anteil behandelter aCS gegenüber sCS findet sich ebenso häufig in der Literatur wieder (K. M. Bennett et al., 2015; Halm et al., 2009; Zimmermann et al., 2018). Das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten dieses Kollektivs ist mit dem anderer Arbeiten vergleichbar (Brott et al., 2016; Mantese et al., 2010) und spiegelt typische Risikofaktoren der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wider (Fruchart et al., 2004; Herrington et al., 2016).

Die in dieser Studie durchgeführten Risikofaktoranalysen zeigten keine signifikante Assoziation hinsichtlich des Patientenalters und dem Auftreten von Schlaganfall/Tod im stationären oder im 30-Tage-Zeitraum. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der niedrigen Fallzahlen perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle eingeschränkt zu werten. In der bisherigen Literatur zeigte sich ein hohes Patientenalter ( $\geq 80$  Jahre) oftmals mit einem gehäuften Auftreten schwerwiegender perioperativer Komplikationen assoziiert (K. M. Bennett et al., 2015; Bond et al., 2005; Halm et al., 2009).

In Bezug auf das Geschlecht deutete sich eine erniedrigte 30-Tage-S/T-Rate für Männer an (OR 0,41; 95% KI 0,15-1,14;  $p=0,09$ ). Weiterhin zeigte sich die alleinige Schlaganfallrate im 30-Tage-Zeitraum als signifikant verringert für das männliche Geschlecht (OR 0,27; 95% KI 0,08-0,92;  $p=0,04$ ). Auch in einigen anderen Arbeiten war die perioperative S/T-Rate nach CEA oft vorteilhaft mit dem männlichen Geschlecht assoziiert und steht damit in Einklang mit den Analysen dieser Arbeit (Bond et al., 2005; Halm et al., 2009; Rothwell et al., 1997).

In der hier vorliegenden Studie deutete sich für Patienten mit aCS gegenüber Patienten mit sCS der Trend eines erniedrigten Risikos perioperativer



Schlaganfälle/Todesfälle (OR 0,35; 95% KI 0,10-1,20;  $p=0,10$ ) sowie perioperativer Schlaganfälle alleine (OR 0,31; 95% KI 0,08-1,23;  $p=0,10$ ) an (jeweils im Rahmen des stationären Aufenthalts). Darüber hinaus deutete sich für Patienten mit aCS eine Assoziation mit einem erniedrigten Schlaganfallrisiko auch für den 30-Tage-Zeitraum an (OR 0,31; 95% KI 0,09-1,07;  $p=0,06$ ). Erniedrigte Risiken schwerwiegender perioperativer Komplikationen im Rahmen der CEA asymptomatischer Patienten sind in der Literatur gut hinterlegt (Bond et al., 2003; Halm et al., 2009).

Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils (arterielle Hypertonie; Diabetes mellitus; aktiver Nikotinkonsum) bzw. kardiovaskulärer Begleiterkrankungen (VHF; KHK und/oder pAVK und/oder Zustand nach Myokardinfarkt und/oder frühere Koronarintervention) ergaben die Analysen dieser Arbeit keine signifikanten Assoziationen in Bezug auf die perioperative S/T-Rate im stationären oder 30-Tage-Zeitraum der CEA. Es zeigten sich nicht-signifikante Trends für eine erhöhte Rate stationärer Schlaganfälle/Todesfälle bzw. stationärer Schlaganfälle (alleine) bei aktivem Nikotinkonsum (OR 3,30; 95% KI 0,99-10,98;  $p=0,05$  bzw. OR 3,16; 95% KI 0,84-11,90;  $p=0,09$ ). Weiterhin deutete sich für Patienten mit Diabetes mellitus der Trend einer erhöhten S/T-Rate sowie alleinigen Schlaganfallrate jeweils für den 30-Tage-Zeitraum an (OR 2,69; 95% KI 0,96-7,52;  $p=0,06$  bzw. OR 2,80; 95% KI 0,84-9,30;  $p=0,09$ ). Auch für Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich die Tendenz einer erhöhten 30-Tage-S/T-Rate nach CEA (OR 2,66; 95% KI 0,83-8,60;  $p=0,10$ ). In der Literatur liegen einige Studien zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren in Bezug auf das perioperative Risiko von Schlaganfall/Tod nach CEA vor (K. M. Bennett et al., 2015; Halm et al., 2009; Rothwell et al., 1997). In den Analysen der *New York Carotid Artery Surgery* Studie von Halm et al. (2009) wurden Daten von 9308 Patienten mit CEA hinsichtlich des Auftretens (nicht-fataler) Schlaganfälle oder Todesfälle untersucht. Unter denen auch in dieser Arbeit analysierten Faktoren waren in Halm et al. (2009) Diabetes mellitus (5,06% vs. 3,53%,  $p=0,0006$ ), eine bestehende KHK (4,38% vs. 3,37%,  $p=0,02$ ) und Vorhofflimmern (5,63% vs. 3,82%,  $p=0,01$ ) mit einer signifikant erhöhten S/T-Rate assoziiert; arterielle Hypertonie (4,12% vs. 3,50%,  $p=0,20$ ), Nikotinkonsum (4,45% vs. 3,90%,  $p=0,33$ ) und pAVK (4,25% vs. 3,87%,  $p=0,40$ ) zeigten keine signifikanten Ergebnisse.

In einer weiteren Studie von K. M. Bennett et al. (2015) wurden potenzielle Risikofaktoren perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle im 30-Tage-Zeitraum nach CEA für Patienten mit aCS ( $n=2236$ ) und sCS ( $n=1609$ ) separat untersucht. Dabei

zeigte sich - wiederum unter denen der auch in dieser Arbeit betrachteten Faktoren - für Patienten mit aCS insbesondere aktiver Nikotinkonsum (3,00% vs. 1,60%,  $p=0,03$ ) und ein ASA-Stadium von 4 oder 5 gegenüber einem ASA-Stadium von 1-3 (4,80% vs. 1,50%,  $p<0,001$ ) mit einer erhöhten perioperativen S/T-Rate nach CEA assoziiert (K. M. Bennett et al., 2015). Diabetes mellitus war diesbezüglich mit keiner erhöhten S/T-Rate assoziiert; weitere der auch in der vorliegenden Studie analysierten Faktoren wurden bei K. M. Bennett et al. (2015) nicht analysiert. Unter Patienten mit sCS ergaben sich in den Analysen von K. M. Bennett et al. (2015) keine signifikanten Assoziationen der o.g. Variablen.

Ein älteres systematisches Review von Rothwell et al. (1997) analysierte die Rate perioperativer (nicht näher bezeichnet) Schlaganfälle/Todesfälle nach CEA hinsichtlich der Assoziation zu verschiedenen Risikofaktoren. Hierbei waren unter denen auch in dieser Arbeit betrachteten Faktoren das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (OR 1,82; 95% KI 1,37-2,41;  $p<0,0001$ ) oder einer pAVK (OR 2,19; 95% KI 1,40-3,60;  $p=0,0005$ ) mit einem signifikant erhöhten Risiko eines perioperativen Schlaganfalls/Todes der Studie assoziiert (Rothwell et al., 1997). Die Variablen Diabetes mellitus, kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt, pAVK und aktiver Nikotinkonsum waren mit keinem signifikant erhöhten Risiko perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle assoziiert (Rothwell et al., 1997).

Insgesamt zeigten sich in der o.g. Literatur verschiedene Aussagen über die Einflüsse kardiovaskulärer Risikofaktoren auf perioperative Raten von Schlaganfällen oder Todesfällen nach CEA. Diese Unterschiede könnten beispielsweise in Abhängigkeit des verwendeten Studiendesigns z.B. durch die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien oder der Definition primärer Endpunkte entstehen. Als wichtige perioperative Risikofaktoren der CEA sind unter anderem Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK, eine bestehende pAVK oder Nikotinabusus hervorzuheben (Eckstein, Storck & Engelhard, 2020a). Allgemein besteht der aktuelle Konsens in einer umfassenden Evaluation und optimierten Einstellung des kardiovaskulären Risikoprofils bei bestehender, relevanter CS oder geplanter CEA (Eckstein, Storck & Engelhard, 2020a; Naylor et al., 2018b, 2018c; Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b).

#### 4.1.6 Indikationsstellung und Stenosegraduierung

Für Patienten dieser Studie wurde eine Therapie mittels CEA bei Vorliegen einer  $\geq 60\%$ -igen aCS oder  $\geq 50\%$ -igen sCS durchgeführt - einzige Ausnahme hiervon war ein Patient mit  $\geq 50\%$ -iger aCS mit Verdacht auf das Vorliegen eines flottierenden Thrombus in der ACI. Somit erfolgte die Indikationsstellung der CEA gemäß der aktuell geltenden deutschen S3-Leitlinie (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Unter den behandelten Patienten hatten insgesamt 5,7% (41/716) eine CS mit einem Stenosegrad von 50-69% (moderat) und 94,3% (675/716) der Patienten ein CS mit einem Stenosegrad von 70-99% (höhergradig). Auf der kontralateralen Seite der Operation hatten insgesamt 9,2% (66/716) der Patienten eine höhergradige, 70-99%-ige Stenose und 4,7% (34/716) eine vollständige Okklusion (100%-ige Stenose). Im Rahmen der Analysen hinsichtlich des Risikos für das Auftreten primärer und sekundärer Endpunkte ergaben sich in dieser Arbeit jedoch keine signifikanten Assoziationen in Zusammenhang mit der ipsi- oder kontralateralen Stenosegraduierung. In der oben genannten *New York Carotid Artery Surgery* Studie wurden anhand von 9308 CEA's Risikofaktoren einer erhöhten perioperativen S/T-Rate untersucht (Halm et al., 2009). In Einklang mit den Analysen dieser Arbeit zeigte sich für den Grad der ipsilateralen Stenose ebenso kein Hinweis auf eine Assoziation mit dem perioperativen S/T-Risiko (Halm et al., 2009). Dagegen zeigte sich für kontralaterale Stenosen von über 50% (OR 1,44; 95% KI 1,15-1,79;  $p=0,0008$ ) eine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Risiko perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle im perioperativen 30-Tage-Zeitraum (Halm et al., 2009). Die fehlende Assoziation von kontralateraler Stenosegraduierung und perioperativer S/T-Rate in der hier vorliegenden Arbeit sollte vor dem Hintergrund der niedrigen Fallzahlen von Patienten mit perioperativem Schlaganfall oder Tod betrachtet werden.

#### 4.1.7 Prä- und postoperative Diagnostik

Die prä- und postoperative Diagnostik wurde für nahezu alle Patienten vollständig und leitliniengemäß durchgeführt. Insgesamt erhielten präoperativ 98,5% der Patienten eine DUS und insgesamt 98,0% der Patienten eine MRA oder CTA. Weiterhin wurde unter den Patienten mit sCS bei 94,2% eine präoperative intrazerebrale Bildgebung durchgeführt. Darüber hinaus erhielten insgesamt 98,5% der Patienten eine

neurologische Untersuchung vor der Operation sowie 99,0% der Patienten eine Untersuchung nach der Operation.

In Anbetracht der umfassenden Diagnostik kann von einer hohen Datensicherheit und damit verbunden einer adäquaten Indikationsstellung, Stenosegraduierung und neurologischen Beurteilung sowie korrekter Einschätzung perioperativer (stationärer) Schlaganfälle ausgegangen werden.

#### 4.1.8 Perioperative medikamentöse Therapie

Von Patienten dieses Studienkollektivs nahmen im perioperativen Zeitraum 98,0% eine TFH ein. Für den überwiegenden Anteil aller Patienten (81,7%) erfolgte die alleinige Einnahme von ASS. Daneben nahmen 8,5% der Patienten eine duale Plättchenhemmung mittels ASS und Clopidogrel, 7,1% nur Clopidogrel und 0,6% nur andere ADP-Rezeptorantagonisten als perioperative TFH ein; bei einem Patienten war die Art der TFH retrospektiv nicht zu eruieren. In dieser Arbeit konnte die perioperative Einnahme einer TFH bei CEA hinsichtlich der S/T-Raten bzw. alleinigen Schlaganfallraten nicht im Rahmen der univariaten Analysen untersucht werden, da aufgrund der geringen Anzahl an Patienten ohne TFH (nur 13 von 716 Patienten) keiner der Patienten mit perioperativem Schlaganfall oder Tod ohne TFH eingestellt war.

In einer groß-angelegten, retrospektiven Studie von Zimmermann et al. (2018) wurden derzeitige medikamentöse Strategien der perioperativen TFH hinsichtlich des Risikos von Schlaganfall oder Tod im Rahmen des stationären Aufenthalts einer CEA untersucht. Die Studie basierte auf Daten der gesetzlich vorgeschriebenen, bundesweiten Qualitätssicherungsdatenbank und analysierte insgesamt 117973 CEA's von Patienten mit aCS oder sCS unter Routinebedingungen in Deutschland (Zimmermann et al., 2018). Die dabei erfolgten mehrstufigen, multivariaten Analysen ergaben eine signifikant erhöhte Rate perioperativer stationärer Schlaganfälle/Todesfälle nach CEA für Patienten ohne TFH gegenüber Patienten mit einer ASS-Monotherapie (Relatives Risiko (RR) 1,21; 95% KI, 1,04-1,42;  $p=0,017$ ) (Zimmermann et al., 2018). Weiterhin zeigte die Studie, dass eine duale Plättchenhemmung gegenüber einer Monotherapie mit ASS mit einem signifikant erniedrigten Auftreten eines stationären Todes assoziiert war (RR 0,67; 95% KI 0,51-0,88;  $p=0,04$ ) (Zimmermann et al., 2018). Gleichzeitig waren jedoch das Auftreten lokaler

Komplikationen (RR 1,64; 95% KI 1,46-1,85;  $p < 0,001$ ) und Blutungen (RR 2,16; 95% KI 1,88-2,50;  $p < 0,001$ ) im Operationsgebiet bei dualer Plättchenhemmung signifikant höher als bei einer Monotherapie mittels ASS (Zimmermann et al., 2018). Vorteile einer perioperativen TFH mit ASS konnten sich auch in anderen Studien zeigen (Engelter & Lyrer, 2003; Lindblad et al., 1993). Insgesamt ist auf Basis der genannten Literatur von vorteilhaften Effekten der perioperativen TFH hinsichtlich der perioperativen S/T-Rate einer CEA auszugehen. Dementsprechend wird auch von nationalen und internationalen Leitlinien die Einnahme einer perioperativen, medikamentösen TFH bei geplanter CEA generell empfohlen (Naylor et al., 2018c; Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b).

#### 4.1.9 Anästhesie

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten wurden Patienten dieses Kollektivs deutlich häufiger mittels CEA in LA/RA als in AA behandelt (90,1% vs. 9,9%) (Ferguson et al., 1999; Hye et al., 2016; Lutz et al., 2008). Alle Patienten dieser Studie mit CEA in LA/RA erhielten ein intraoperatives Wachmonitoring. Die retrospektive Erfassung des Neuro-Monitorings im Rahmen einer CEA in AA war nicht adäquat möglich, weshalb dieses von den Analysen dieser Arbeit ausgenommen war.

Die Analysen dieser Arbeit ergaben für die Verwendung einer LA/RA eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts im 30-Tage-Zeitraum nach CEA gegenüber der Durchführung einer AA (OR 0,26; 95% KI 0,08-0,85;  $p=0,03$ ). Daneben war für den primären Endpunkt über die alleinige Dauer des stationären Aufenthalts kein Einfluss durch die Wahl des Anästhesieverfahrens zu erkennen. Weiterhin ergab sich eine nicht-signifikante Reduktion des sekundären Endpunkts Schlaganfall im 30-Tage-Zeitraum nach CEA für die Anwendung einer LA/RA (OR 0,26; 95% KI 0,07-1,00;  $p=0,05$ ).

Eine der bisher wichtigsten Arbeiten zum Vergleich von LA/RA oder AA bei CEA ist die groß angelegte, randomisiert kontrollierte GALA-Studie (GALA Trial Collaborative Group et al., 2008). Jedoch konnte diese keinen eindeutigen Vorteil für eines der Anästhesieverfahren hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender perioperativer Komplikationen zeigen (GALA Trial Collaborative Group et al., 2008). Daneben präsentierte sich die LA/RA in einigen nicht-randomisiert-kontrollierten Studien mit ähnlichen Ergebnissen wie in der hier vorliegenden Arbeit als vorteilhaft gegenüber

der AA: Beispielsweise zeigte Knappich et al. (2019) in einer gepoolten Analyse fünf großer RCT's ein reduziertes adjustiertes relatives Risiko von 0,70 (95% KI 0,50–0,99) der LA/RA gegenüber der AA hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach CEA. In einer Studie von Lutz et al. (2008) zeigte sich für CEA's mit LA/RA insgesamt eine reduzierte Operationsdauer sowie kürzere Klemmzeiten im Vergleich zur AA. Zudem traten zerebrale Komplikationen (TIA oder Schlaganfall kombiniert) signifikant häufiger bei AA als bei LA/RA auf (6,9% vs. 3,4%,  $p < 0,009$ , RR 0,48; 95% KI 0,272-0,839) (Lutz et al., 2008).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur und auch den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit sollte die Wahl des Anästhesieverfahrens der CEA weiterhin - wie auch in den Leitlinien empfohlen (Engelhard & Eckstein, 2020) - für jeden Patienten individuell im jeweils behandelnden Team getroffen werden. In Abwägung von Pro und Kontra der einzelnen Anästhesieverfahren ist als wichtiger Vorteil der LA/RA die Möglichkeit zur raschen Detektion neu auftretender zerebraler Ischämien im Rahmen des kontinuierlichen neurologischen Monitorings bei CEA in LA/RA hervorzuheben (Knappich et al., 2019). Durch die sofortige Gelegenheit zur Reaktion auf ein solches Ereignis können schwerwiegende perioperative Komplikationen - beispielsweise mittels selektivem Shunting - potenziell reduziert werden (Knappich et al., 2019).

#### 4.1.10 Operationsverfahren

Ein Großteil der Patienten dieses Studienkollektivs erhielt zur invasiven Behandlung der aCS/sCS eines der aktuellen Standard-Operationsverfahren mittels konventioneller CEA (39,8%) oder Eversionsendarteriektomie (55,3%); nur wenige Patienten erhielten eine CEA ohne Patch (3,5%) oder eine CEA mit Carotisinterponat (1,4%). In dieser Arbeit wurden die operativen Verfahren eCEA, CEA ohne Patchplastik und CEA mit Carotisinterponat gegenüber der konventionellen CEA hinsichtlich des Auftretens primärer und sekundärer Endpunkte verglichen. Dabei zeigte sich für die CEA mit Carotisinterponat eine nicht-signifikante Assoziation mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall oder Tod während des stationären Aufenthalts nach CEA (OR 10,44; 95% KI 0,99-110,45;  $p=0,05$ ). Diese Assoziation zeigte sich ebenso bei alleiniger Betrachtung der Rate der stationären Schlaganfälle nach CEA mit Carotisinterponat gegenüber der konventionellen CEA (OR 10,44; 95% KI 0,99-110,45;  $p=0,05$ ). Weitere Trends oder signifikante Ergebnisse hinsichtlich des

Einflusses der Operationstechnik auf primäre und sekundäre Endpunkte dieser Studie waren nicht zu erheben.

Carotisinterponate werden unter anderem bei extensiven atherosklerotischen Prozessen der Carotiden oder technisch nur schwer durchführbarer Standardprozedur verwendet (Ricco et al., 2009). Eine gängige Option sind – auch am MRI - Carotisinterponate aus Polytetrafluoroethylene (PTFE). In einer Studie von Veldenz et al. (2005) wurde ein Vergleich von Patienten mit Erhalt einer CEA mit bzw. ohne Patchplastik (hiervon 95,3% mit Patch bzw. 4,7% ohne Patch) gegenüber Patienten mit CEA mittels PTFE-Interponat durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der perioperativen 30-Tage-S/T-Rate für beide Gruppen (Veldenz et al., 2005). In einer anderen Untersuchung von Ricco et al. (2009) präsentierte sich die Durchführung einer CEA mit PTFE-Interponat mit einer 30-Tage-S/T-Rate von 0,5% (nur ein Schlaganfall, kein Todesfall) ebenso als sichere Alternative bei erschwerter Durchführbarkeit der operativen Standardverfahren zur Behandlung der CS. Insgesamt ist die erhöhte stationäre S/T-Rate bzw. stationäre Schlaganfallrate der CEA mit Carotisinterponat gegenüber der konventionellen CEA in den Analysen der hier vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund einer sehr niedrigen Ereigniszahl mit perioperativem Schlaganfall/Tod und Carotisinterponat (nur ein Patient) mit Vorsicht zu betrachten.

Weiterhin liegen in der Literatur einige Studien zum Vergleich von eCEA und konventioneller CEA hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender perioperativer Komplikationen vor: In einer Subgruppenanalyse der Metaanalyse von Antonopoulos et al. (2011) war die eCEA gegenüber der konventionellen CEA mit einem signifikant reduzierten 30-Tage-Risiko eines perioperativen Schlaganfalls (OR 0,39; 95% KI 0,26-0,61) oder perioperativen Todes (OR 0,40; 95% KI 0,24-0,66) assoziiert. Daneben konnte in einem systematischem Review von Paraskevas et al. (2018) keine signifikante Assoziation eines reduzierten 30-Tage-Risikos von Schlaganfall, Tod oder Schlaganfall/Tod nach CEA im Rahmen einer Subgruppenanalyse von eCEA gegenüber konventioneller CEA gezeigt werden. In Anbetracht der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie und der genannten Literatur kann kein eindeutiger Vorteil bezüglich der perioperativen S/T-Raten für eines der beiden derzeitigen Standard-Operationsverfahren festgehalten werden. Entsprechend klinischer Leitlinien sollte die Wahl des OP-Verfahrens individuell und von den Fähigkeiten des Operateurs abhängig gemacht werden (Eckstein & Storck, 2020). Bei erschwerten Bedingungen -

insbesondere bei extensiven, atherosklerotischen Läsionen der Carotiden - kann die Durchführung einer CEA mit Carotisinterponat als eine sichere und dauerhafte Alternative gewählt werden (Ricco et al., 2009).

Neben dem Vergleich der verschiedenen Operationsverfahren wurde in dieser Studie auch eine Analyse hinsichtlich der operierten Seite und dem Auftreten perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle nach CEA durchgeführt. Bei nahezu gleichmäßig verteilten Anteilen von CEA's auf der linken (44,7%) gegenüber CEA's auf der rechten Seite (55,3%) konnten keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer Assoziation zwischen therapierter Seite und perioperativer S/T-Raten bzw. alleiniger Schlaganfallraten ermittelt werden. Dies steht beispielsweise in Einklang mit Studien von Calvillo-King et al. (2010) oder Doig et al. (2015) (bei Letzterem einschließlich Myokardinfarkt). Auf der anderen Seite zeigte eine Studie von Girard et al. (2009) im Rahmen der Analyse von Patientendaten zweier großer RCT's (NASCET, n=1415; ASA [Acetylsalicylic Acid] in Carotid Endarterectomy (ACE), n=2469) und einer Beobachtungsstudie (Western Canada Carotid Endarterectomy (WCCE), n=3164) eine erhöhte perioperative S/T-Rate nach CEA auf der linken Seite (WCCE: links 3,72% vs. rechts 3,07% (p=0,27); gepoolte Analyse von NASCET und ACE: links 5,39% vs. rechts 2,96% (p<0,001)). Die Studie konnte diesbezüglich jedoch keine eindeutigen Hintergründe für das gehäufte Auftreten von Schlaganfällen/Todesfällen bei linksseitiger CEA identifizieren; als möglicher Einflussfaktor wurde unter anderem die operative Handhabung bei linksseitiger CEA diskutiert (Girard et al., 2009).

In Zusammenschau der genannten Literatur kann keine klare Aussage hinsichtlich der Assoziation von perioperativer S/T-Rate und operierter Seite getroffen werden.

#### 4.1.11 Intraoperatives Shunting

In diesem Studienkollektiv erhielten insgesamt 10,2% der Patienten ein intraoperatives Shunting im Rahmen der CEA. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung eines Shuntings bei Patienten am MRI größtenteils selektiv (insbesondere bei Auftreten intraoperativer Ischämie-Zeichen) und weniger routinemäßig erfolgt, was bei Einschätzung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. In der hier durchgeführten Studie wurde nicht zwischen beiden Shunting-Methoden unterschieden. Für den primären Endpunkt Schlaganfall/Tod zeigte sich für die Durchführung eines intraoperativen Shuntings der Trend einer erhöhten perioperativen S/T-Rate im



Rahmen des stationären Aufenthalts (OR 3,40; 95% KI 0,88-13,12;  $p=0,08$ ). Für den 30-Tage-Zeitraum zeigte sich diesbezüglich keine Assoziation. Darüber hinaus war ein intraoperatives Shunting signifikant mit einer erhöhten Rate stationärer Schlaganfälle assoziiert (OR 4,55; 95% KI 1,11-18,59;  $p=0,04$ ); für den 30-Tage-Zeitraum war diesbezüglich lediglich der Trend einer erhöhten Schlaganfallrate bei intraoperativen Shunting zu erkennen (OR 3,74; 95% KI 0,96-14,51;  $p=0,06$ ). Insgesamt stehen diese Ergebnisse in Einklang mit einer gepoolten Analyse von Knappich et al. (2019), in welcher ein intraoperatives Shunting ebenso mit einer erhöhten S/T-Rate einherging (adjustiertes RR 1,43; 95% KI 1,05-1,95;  $p=0,023$ ). Jedoch hebt auch diese Studie hervor, dass keine Unterscheidung hinsichtlich der Art des Shuntings erfolgte (Knappich et al., 2019). In einem systematischen Review der Cochrane Library zum Vergleich von Routine- oder selektivem Shunting konnte kein eindeutiger Vorteil für eines der Verfahren detektiert werden (Chongruksut et al., 2014). Bei insgesamt noch limitierter Datenlage werden in Zukunft weiterführende, große RCT's in dieser Hinsicht benötigt.

#### 4.1.12 Intraoperative Kontrollverfahren

Das Ziel intraoperativer Kontrolluntersuchungen (v.a. Angiographie, Sonographie) ist die Korrektur residueller Probleme oder technischer Fehler im Rahmen der Operation (z.B. residuale Stenose  $\geq 50\%$ , flottierender Thrombus/Plaque im Lumen), um eine Reduktion der ipsilateralen Schlaganfallrate zu erreichen (Eckstein, 2020b). Dennoch ist die Rationale zur Verwendung intraoperativer Kontrollbildgebung derzeit noch nicht geklärt, sodass Leitlinien bisher nur eine einfache Empfehlung bezüglich deren Anwendung aussprechen (Eckstein, 2020b; Naylor et al., 2018a). Intraoperative Kontrolluntersuchungen wurden bei 99,6% der Patienten dieser Studie angewandt. Dabei erhielten 26,0% aller Patienten eine alleinige Angiographie, 1,3% eine alleinige Sonographie sowie 72,3% der Patienten beide Untersuchungen während der Operation. Der Anteil an Patienten mit intraoperativer Kontrolluntersuchungen liegt damit deutlich über dem einiger anderer Studien (Dakour-Aridi et al., 2021; Rockman & Halm, 2007).

In den Analysen dieser Studie zeigten sich für die primären und sekundären Endpunkte keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Verwendung intraoperativer Kontrollverfahren im Allgemeinen. Speziell für die Durchführung einer intraoperativen

Angiographie deutete sich jedoch eine erniedrigte S/T-Rate für den stationären Aufenthalt im Rahmen der CEA an (OR 0,16; 95% KI 0,02-1,35;  $p=0,09$ ). Weiterhin zeigte sich die intraoperative Kontroll-Angiographie mit einer nicht-signifikant erniedrigten Schlaganfall-Rate im stationären Aufenthalt sowie im 30-Tage-Zeitraum der CEA assoziiert (OR 0,13; 95% KI 0,02-1,10;  $p=0,06$  bzw. OR 0,14; 95% KI 0,02-1,25;  $p=0,08$ ). In der aktuellen Literatur weisen einige Studien auf ein signifikant verbessertes perioperatives Outcome bei Durchführung intraoperativer Kontrolluntersuchungen im Rahmen von CEA's hin: So zeigte eine Sekundärdatenanalyse deutscher Qualitätssicherungsdaten unter Berücksichtigung von 142074 elektiven CEA's sowohl für die Anwendung einer intraoperativen Angiographie (RR 0,80; 95% KI 0,71-0,90;  $p<0,001$ ) als auch einer intraoperativen Duplexsonographie (RR 0,74; 95% KI 0,63-0,88;  $p<0,001$ ) eine signifikante Reduktion der stationären Schlaganfall-/Todesrate von CEA's unter Routinebedingungen in Deutschland (Knappich et al., 2017). Auch konnte in einem rezenten systematischen Review und einer Metaanalyse von Knappich et al. (2021) mit Analyse von 34 Studien der Jahre 1980 bis 2020 eine signifikante Reduktion der perioperativen Schlaganfall-/Todesrate bei Durchführung intraoperativer Kontrolluntersuchungen mittels Angiographie (gepoolte Analyse: RR 0,76; 95% KI 0,70-0,83;  $p<0,0001$ ; Metaanalyse: RR 0,83; 95% KI 0,76-0,91) oder Duplexsonographie (gepoolte Analyse: RR 0,83; 95% KI 0,74-0,93;  $p=0,0018$ ; Metaanalyse: RR 0,86; 95% KI 0,76-0,98) gezeigt werden. Die in beiden Studien aufgezeigten positiven Effekte intraoperativer Kontroll-Angiographien auf das perioperative Outcome der CEA stehen dabei in Einklang mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit.

In einer weiteren aktuellen Analyse von Registerdaten der *Vascular Quality Initiative* wurde die Verwendung intraoperativer Kontrollverfahren in 98055 CEA's untersucht (Dakour-Aridi et al., 2021). Insgesamt wurde hierbei nur in 27,3% aller Fälle eine intraoperative Bildgebung durchgeführt (Dakour-Aridi et al., 2021). Chirurgen wurden anhand der Häufigkeit ihrer Anwendung intraoperativer Kontrollen den verschiedenen Gruppen *nie*, *selten* ( $\leq 20\%$  der CEA's/Jahr), *selektiv* (21-79% der CEA's/Jahr) und *routinemäßig* ( $\geq 80\%$  der CEA's/Jahr) zugeordnet (Dakour-Aridi et al., 2021). Die Studie konnte zeigen, dass eine seltene Nutzung intraoperativer Kontrollbildgebung mit einer erhöhten Re-Explorationsrate (OR 6,5% vs. 0,9%; OR 7,2; 95% KI 5,7-9,2;  $p<0,001$ ) und einer größeren Anzahl an nachfolgenden Komplikationen (stationärer Schlaganfall (4,0% vs. 1,1%; adjustiertes OR 3,4; 95% KI, 2,6-4,6;  $p<0,001$ ), operationspflichtige

Nachblutung (1,9% vs 0,9%; adjustiertes OR 2,1; 95% KI 1,5-2,9;  $p < 0,001$ ), neurologische Ereignisse (1,5% vs. 0,4%; adjustiertes OR 3,6; 95% KI 2,2-5,9;  $p < 0,001$ ) einhergehend als keine Verwendung einer intraoperativen Kontrolle (Dakour-Aridi et al., 2021). Außerdem traten hierbei höhere 30-Tage-Raten von Schlaganfall/Tod oder erneuter Revaskularisation auf (Dakour-Aridi et al., 2021). Dagegen waren selektives und routinemäßiges Anwenden intraoperativer Bildgebungsverfahren mit erhöhten Re-Explorationsraten ohne unerwünschte Effekte im stationären, 30-Tage- und 1-Jahres-Verlauf nach CEA assoziiert (Dakour-Aridi et al., 2021).

Am MRI werden intraoperative Kontrolluntersuchung im Rahmen von CEA's größtenteils routinemäßig durchgeführt. Damit stehen die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich des Aspekts, dass eine intraoperative Kontrollbildgebung bei routinierter Anwendung die Komplikationsrate nach CEA nicht negativ beeinflusst, grundlegend in Einklang mit den Analysen von Dakour-Aridi et al. (2021). Die in der hier vorliegenden Studie tendenziell zudem erniedrigte stationäre S/T-Rate nach CEA bei Verwendung einer intraoperativen Kontroll-Angiographie kann neben der routinierten Anwendung auch auf eine effektive Re-Exploration mit Korrektur residueller Fehler hinweisen – eines der Ziele intraoperativer Kontrolluntersuchungen (Eckstein, 2020b). Um insbesondere die Effektivität der Re-Exploration bei CEA zu evaluieren, werden zukünftig weitere große Studien benötigt.

#### 4.1.13 Experimentelle Analysen

Bisher liegen in der Literatur kaum Daten über das Risiko perioperativer Schlaganfälle nach CEA auf Basis von histologischen und immunhistochemischen Plaque-eigenschaften vor. Allgemein ist bekannt, dass bestimmte Plaquemerkmale wie eine dünne fibröse Kappe oder eine hohe inflammatorische Aktivität für eine erhöhte Vulnerabilität von atherosklerotischen Plaques sprechen (Kolodgie et al., 2017; Pelisek et al., 2012; Virmani et al., 2006). Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass eine Plaqueruptur - insbesondere bei vulnerabler Plaque - durch externen Stress beispielsweise aufgrund einer veränderten Hämodynamik (z.B. im Rahmen der CEA) wahrscheinlicher wird (Schroeder & Falk, 1995). Demnach erfolgten die histologischen und immunhistochemischen Analysen von Carotisplaques in dieser Studie zur erweiterten Risikostratifizierung einer CEA mit dem Ziel Hoch-Risiko-Patienten

perioperativer Schlaganfälle ergänzend zu den analysierten klinischen Variablen zu identifizieren.

#### 4.1.14 Histologische Klassifikation der Carotisplaques

Carotisplaques können histologisch nach den Kriterien der AHA klassifiziert (Stary et al., 1995) und gemäß Redgrave et al. (2008) in *stabil* und *instabil* unterschieden werden. Die betrachteten Carotisplaques von Fall- und Kontrollgruppe der Patienten dieser Studie konnten meist dem AHA-Stadium VI oder VII zugeordnet werden (9/10; 90%), was fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen mit Thrombusformation/Plaqueeinblutung (VI) oder Kalzifikationen (VII) entspricht (Stary et al., 1995). Dies war zu erwarten, da in diesem Studienkollektiv leitliniengemäß nur Patienten mit moderater oder höhergradiger Carotisstenose - und dadurch am ehesten mit fortgeschrittener atherosklerotischer Erkrankung - analysiert wurden (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Eine minimale Tendenz hinzu einer durchschnittlich geringeren AHA-Graduierung der Plaques von Patienten der Kontrollgruppe, ist bei geringer Fallzahl analysierter Plaques am ehesten zufallsbedingt zu werten. In der Literatur waren kalzifizierende atherosklerotische Plaques (v.a. AHA-Stadium VII) oftmals sogar mit einer höheren Plaque-Stabilität assoziiert als weniger kalzifizierende, fortgeschrittene Läsionen (z.B. AHA-Stadium VI) (Shaalán et al., 2004; Verhoeven et al., 2005). Insgesamt wurde die Mehrheit der analysierten Plaques sowohl der Fall- als auch der Kontrollgruppe als stabil gewertet (7/10; 70%). Dies war ebenso tendenziell zu erwarten, da in dieser Studie z.B. Patienten mit Notfall-CEA ausgeschlossen waren. Instabile Plaques bzw. Plaquerupturen sind oftmals der Grund einer akuten Manifestation von Symptomen; sie können aber auch asymptomatisch auftreten (Bentzon et al., 2014; Burke et al., 2001). Dennoch wurden Carotisplaques von Patienten der Fallgruppe häufiger als instabil (2/5) eingestuft als von denen der Kontrollgruppe (1/5). Der höhere Anteil instabiler Plaques in der Fallgruppe kann bei nur geringer Fallzahl durch Zufall bedingt sein; potenziell kann die CEA jedoch auch das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalls auf dem Boden einer instabilen Plaque als externer Stressfaktor gefördert haben (Schroeder & Falk, 1995). Unabhängig davon war auffällig, dass instabile Plaques im Verhältnis von 2:1 häufiger bei Patienten mit aCS als mit sCS vorlagen. Eine mögliche Erklärung hierfür kann sein, dass Plaques von Patienten mit rezent symptomatischer CS bereits einer beginnenden Restrukturierung mit

Fibrosierung unterlagen und sich damit stabiler als zum Zeitpunkt der Läsion präsentierten (Kolodgie et al., 2017).

#### 4.1.15 Immunhistochemische Färbung der Carotisplaques

Die ausgewählten Carotisplaques wurden außerdem hinsichtlich ihrer Färbeverhalten in den immunhistochemischen Antikörperfärbungen CD68 und SMA in Bezug auf das perioperative Schlaganfallrisiko nach CEA analysiert. CD68 wird in vielen Studien als Marker inflammatorischer Aktivität bzw. zur Detektion von Makrophagen verwendet (Mauriello et al., 2010; Redgrave et al., 2006; Verhoeven et al., 2005). SMA ist ein wichtiger Bestandteil des Zytoskeletts glatter Muskelzellen und in Studien einer der wichtigsten Marker von VSMC's (Basatemur et al., 2019; Rensen et al., 2007). Insgesamt ist der Gehalt an Makrophagen in fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen höher als derjenige von VSMC's (Basatemur et al., 2019; Otsuka et al., 2015). Dabei gelten Makrophagen allgemein als *plaque-destabilisierende* und VSMC's als *plaque-stabilisierende* Faktoren (Goncalves et al., 2021).

Plaques von Patienten der Fall- und Kontrollgruppe zeigten in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Infiltration mit CD68-positiven sowie mit SMA-positiven Zellen. Studien, die das Auftreten perioperativer Schlaganfälle nach CEA hinsichtlich verschiedener Plaquecharakteristika untersuchten, liegen in der derzeitigen Literatur kaum vor: In einer älteren Analyse von Verhoeven et al. (2005) wurde das Auftreten von Mikroembolisationen und perioperativen ischämischen Ereignissen bei CEA hinsichtlich verschiedener Plaqueeigenschaften untersucht. In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen der Anzahl an Makrophagen (CD68-Markierung) oder VSMC's (SMA-Markierung) hinsichtlich des Auftretens embolischer Ereignisse (Verhoeven et al., 2005). Dies steht in Einklang mit den Analysen der hier vorliegenden Arbeit. In einer rezenten Untersuchung von Goncalves et al. (2021) wurden immunhistochemische Färbeverhalten von Carotisplaques hinsichtlich dem Risiko zukünftiger kardio-/zerebrovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Entwicklung eines Plaque-Vulnerabilitätsindex untersucht. Anders als in der vorliegenden Arbeit wurde statt des perioperativen Zeitraums jedoch ein langfristiger Zeitraum von 60 Monaten analysiert (Goncalves et al., 2021). Dabei ergab sich, dass einzeln betrachtet keine der untersuchten Plaqueeigenschaften suffizient war, um eine Aussage über die Gefahr einer zukünftigen Plaqueruptur zu

geben (Goncalves et al., 2021). Durch Entwicklung eines Vulnerabilitätsindex mit Berücksichtigung mehrerer Faktoren konnte diese Studie jedoch signifikante Assoziationen des Index mit dem Risiko zukünftiger kardio-/zerebrovaskulärer Ereignisse zeigen (Goncalves et al., 2021). Ein wichtiger negativer Einflussfaktor des Vulnerabilitäts-Index war dabei ein erhöhter Gehalt SMA-positiver Zellen (Goncalves et al., 2021). Dies geht auch mit dem in der hier vorliegenden Arbeit gezeigten Trend konform, dass SMA-positive Zellen durchschnittlich zu einem größeren Anteil bei Patienten der Kontrollgruppe vorzufinden waren. Insgesamt sind die Ergebnisse der immunhistochemischen Analysen - ebenso wie die histologischen - unter Berücksichtigung der sehr niedrigen Fallzahlen zu beurteilen und zufällige Ergebnisse nicht auszuschließen. Um zukünftig die Identifikation kritischer Plaqueeigenschaften mit Assoziation zu einem erhöhten perioperativen Behandlungsrisiko der CEA zu ermöglichen, werden groß angelegte Studien benötigt, die eine breit gefächerte Anzahl histologischer, immunhistochemischer sowie weiterer (z.B. molekulargenetischer) Merkmale von Carotisplaques untersuchen.

## 4.2 Methoden und Limitationen

### 4.2.1 Methoden und Limitationen klinischer Analysen

Trotz sorgfältiger Planung und Durchführung der Studie sollten die Ergebnisse dieser Arbeit vor dem Hintergrund einiger Limitationen beurteilt werden.

Dies ist eine retrospektive Observationsstudie, sodass die Datenerfassung bereits vor Beginn der Studie begann und die interessierenden Endpunkte in der Vergangenheit lagen. Aufgrund der dadurch fehlenden Randomisierung der untersuchten Variablen können lediglich Assoziationen und keine kausalen Zusammenhänge aus den Analysen abgeleitet werden. Interpretationen und Empfehlungen der Studie können daher nur unter Vorbehalt ausgesprochen werden.

Statistische Maßzahlen retrospektiver Studien sind Odds Ratios; durch eine geringe Fallzahl analysierter Ereignisse kann es zu einer Überschätzung der mittels Odds Ratios angegebenen Effekte kommen (Nemes et al., 2009). Bei der in dieser Studie vorliegenden, niedrigen Ereignisrate des primären Endpunkts von 11 stationären bzw. 15 Schlaganfällen/Todesfällen im gesamten 30-Tage-Zeitraum bei insgesamt 716 CEA's sollte die statistisch signifikante Aussagefähigkeit der Ergebnisse kritisch beurteilt werden.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Datenerhebung dieser Studie auf Basis der elektronischen Patientenakte erfolgte. Durch den retrospektiven Charakter der Studie konnte damit kein Einfluss auf Art und Umfang der Dokumentation sowie Messtechniken interessierender Variablen genommen werden. Außerdem kann trotz mehrerer Kontrollstrukturen ein gewisser Verlust an Information oder eine nicht vollkommen fehlerfreie, ärztliche Dokumentation nicht ausgeschlossen werden. Teilweise war eine nachträgliche Datenerhebung von interessierenden Variablen nicht - oder wenn nur mit voraussichtlich größtem Aufwand - möglich, sodass diese als unerkannte Störfaktoren des perioperativen Risikos für Schlaganfall/Tod in dieser Arbeit agieren könnten. Insbesondere zählen hierzu die Indikation des intraoperativen Shuntings (selektiv; routinemäßig) und die Art und Durchführung eines intraoperativen Neuromonitorings bei CEA in AA (Ja/Welches; Nein). Mit deren Erfassung wäre eine nähere Erläuterung der erhöhten S/T-Raten bei CEA mit Shunting sowie bei CEA in AA möglich.

Weiterhin konnte ein Teil der perioperativen 30-Tage-Daten trotz der am MRI regulär empfohlenen Nachsorgeuntersuchung nach CEA retrospektiv nicht vollständig erfasst werden. Da perioperative Ereignisse nach Entlassung der Patienten nur mit vorhandener Nachsorge in die Dokumentation der 30-Tage-S/T-Raten nach CEA einfließen konnten, besteht somit ein gewisser Informationsverlust.

Zuletzt können - trotz hier erfolgter, umfassender Dokumentation von Variablen des prä-/intra- und postoperativen Zeitraums sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren der Patienten - andere, unerkannte Variablen mit residuellem Confounding in dieser Studie bestehen (z.B. intraoperative Klemmzeiten; Erfahrung des Operateurs; weitere, medikamentöse Therapie des Patienten).

Zu den großen Vorteilen dieser Studie zählt unter anderem die standardisierte, umfassende Durchführung diagnostischer und therapeutischer Verfahren der CEA in einem erfahrenen, multidisziplinären Team einer großen Universitätsklinik. Weiterhin fand zu mehreren Zeiten des stationären Aufenthalts eine strenge perioperative Beurteilung der Patienten insbesondere durch Neurologen und Gefäßchirurgen statt. Die Erfassung relevanter stationärer Komplikationen nach CEA ist damit als äußerst zuverlässig anzusehen. Darüber hinaus fand im Rahmen des gesetzlich verpflichtenden, externen Qualitätssicherungsverfahrens QS KAROTIS eine umfassende Dokumentation der entsprechenden Daten des stationären Aufenthalts

der CEA statt. Zusammenfassend ist die allgemeine Validität der Daten dieser Arbeit als hoch zu betrachten.

#### 4.2.2 Methoden und Limitationen experimenteller Analysen

Die in dieser Arbeit analysierten Carotisplaques wurden von der Vaskulären Biobank München zur Verfügung gestellt, welche im Rahmen ihrer langjährigen Tätigkeit bereits mehrere Tausend humane, vaskuläre Präparate sammeln konnte. Biobanken sind ein wichtiges Instrument der modernen medizinischen Forschung, mit deren Hilfe diagnostische oder therapeutische Strategien durch weitfassende experimentelle Analysen an menschlichen Proben validiert werden können (Pelisek et al., 2019). Für Aufbau und Aufrechterhaltung einer solchen Biobank bedarf es eines enormen persönlichen, zeitlichen und organisatorischen Aufwands sowie der Zusammenarbeit in einem multidisziplinären Team aus Ärzten, Biologen, Technikern und weiteren wissenschaftlichen Mitarbeitern (Pelisek et al., 2019). Die Vaskuläre Biobank München zeichnet sich durch eine diesbezüglich langjährige Erfahrung aus und gewährleistet unter anderem eine qualitative Ersteinschätzung des Gewebematerials sowie eine adäquate Probenasservation durch kompetente Mitarbeiter (Pelisek et al., 2019). Dennoch variierte die Qualität einzelner asservierter Proben von Carotisplaques erheblich. Ein möglicher Grund hierfür könnte eine unterschiedlich starke Manipulation der Plaque im Rahmen der CEA beispielsweise aufgrund verschiedener Operationstechniken oder dem Grad der Erfahrung des Chirurgen darstellen. In dieser Studie erfolgte der Ausschluss von sechs Carotisplaques von Patienten mit nur sehr schwer/nicht beurteilbarer Plaque in Kooperation mit dem Leiter der Vaskulären Biobank München. Dadurch konnten von elf Patienten mit dem interessierenden Ereignis eines perioperativen Schlaganfalls schließlich nur fünf Carotisplaques untersucht werden, was eine geringe Fallzahl für weitere Analysen darstellt.

Eine weitere Limitation des experimentellen Studienteils ist, dass die Wahl der Kontrollpatienten ohne perioperativen Schlaganfall nach CEA nur aus dem bestehenden Gesamtkollektiv der Studie erfolgte. Dies bringt bei zuvor erläuterten, typischen Patientengut einer CEA ohne vergleichsweise gesunde Patienten eine gewisse Verzerrung mit sich.

Die in dieser Studie untersuchten, humanen Carotisplaques wurden mittels standardisierter Färbeprotokolle histologisch und immunhistochemisch gefärbt. Die



Klassifikation der Plaques erfolgte anhand der international anerkannten Klassifikation der AHA (Stary et al., 1995); die Beurteilung der Vulnerabilität bzw. Stabilität der Plaque erfolgte gemäß der aktuellsten Literatur (Redgrave et al., 2008).

Dennoch können Unterschiede in der Beurteilung der Plaques durch verschiedene Untersucher vorliegen. Zudem können sich aufgrund der komplexen Architektur atherosklerotischer Plaques einzelne Segmente der Läsion verschieden präsentieren. Allgemein wurde die Läsion in Bezug auf das klinisch relevanteste Segment der Plaque (z.B. Ruptur) beurteilt.

Zur besseren Objektivierung wurden die histologischen Analysen dieser Studie von einem zweiten Untersucher (erfahrener Senior-Pathologe des MRI) überprüft. Die immunhistochemischen Analysen wurden ebenso durch einen zweiten Untersucher (Leiter der Vaskulären Biobank) überprüft; ein wichtiger Nachteil war jedoch die rein visuelle Auswertung der gefärbten Präparate nach subjektiver Beurteilung der Färbestärken mit anschließend semiquantitativer Einteilung auf einer Skala von 1-5.

Wichtige Vorteile der experimentellen Analysen dieser Arbeit waren die Durchführung in einem langjährig erfahrenen, kompetenten Team, die standardisierten Färbetechniken sowie die mehrfache Beurteilung der Plaques durch verschiedene Betrachter. Weiterhin wurde durch den Zusammenschluss klinischer und experimenteller Daten eine umfassende und multidisziplinäre Analyse des Patienten hinsichtlich perioperativer Ereignisse vor, während und nach einer CEA möglich.

### 4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Studie traten etwa 40% der perioperativen Schlaganfälle und Todesfälle erst nach stationärer Entlassung im 30-Tage-Intervall nach CEA auf. Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurden demnach ca. 60% der perioperativen Schlaganfälle/Todesfälle erfasst. In Übereinstimmung mit den Analysen von Poorthuis et al. (2020) konnte mithilfe dieser Studie gezeigt werden, dass auch unter Routinebedingungen eines Krankenhauses in Deutschland der Anteil poststationärer Komplikationen im 30-Tage-Intervall der CEA relevant ist. Um perioperative Behandlungsrisiken zukünftig bestmöglich beurteilen zu können, sollte die frühe poststationäre Nachsorge nach CEA daher intensiviert werden.

Als möglicher Ansatzpunkt zukünftiger Studien ist die detaillierte Erörterung von Vor- und Nachteilen der Einführung einer gesetzlich verpflichtenden Nachsorgeuntersuchung in Deutschland innerhalb der ersten Wochen nach CEA zu nennen. Daneben ist zu diskutieren, ob ein Follow-Up nach stationärer Entlassung nur für Patienten mit hohem Risikoprofil durchgeführt werden sollte. Dies kann bei zuvor erläuteter, allgemein niedriger Komplikationsrate nach CEA auch aus ökonomischer Perspektive von Relevanz sein. Risikofaktoren perioperativer Komplikationen nach CEA wurden in der Literatur bereits vielfach untersucht (sh. z.B. Kapitel 4.1.5); neue Chancen können interdisziplinäre Analysen von z.B. klinischen, bildgebenden oder plaque-morphologischen Faktoren im perioperativen Zeitraum der CEA bieten.

Schließlich ist im Hinblick darauf, dass sich operative Therapieverfahren von Carotisstenosen insbesondere durch langfristige Prävention von Schlaganfällen rechtfertigen (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995), auch das Potenzial einer zunehmenden, institutions- und sektor-übergreifenden Erfassung von Langzeitergebnissen im Rahmen der Qualitätssicherung nach CEA zu diskutieren. Insgesamt können der klinische Datenaustausch behandelnder Einrichtungen und die Kooperation mit humanen Biobanken wichtige Schritte in der Entwicklung personalisierter Versorgungspläne und zukünftiger Therapiekonzepte extrakranieller Carotisstenosen darstellen (Pelisek et al., 2019).

## 5 Zusammenfassung

Die Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) ist ein etabliertes operatives Therapieverfahren zur langfristigen Prävention von Schlaganfällen aufgrund extrakranieller Carotisstenosen (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1998; Ferguson et al., 1999; Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Für die Indikationsstellung einer CEA ist neben dem Stenosegrad und der Symptomatik ebenso ein niedriges Risiko perioperativer Schlaganfälle/Todesfälle essenziell (Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Nationale und internationale Leitlinien leiten ihre Empfehlungen zum perioperativen Behandlungsrisiko insbesondere aus großen RCT's ab, die Komplikationen bis zu einem Zeitraum von 30 Tagen nach CEA berücksichtigen (Naylor et al., 2018b, 2018c; Ringleb, Berkefeld & Eckstein, 2020a, 2020b). Im Rahmen der externen Qualitätssicherung in Deutschland werden bisher nur Komplikationen des stationären Aufenthalts einer CEA verpflichtend dokumentiert (G-BA, 2021c). Demnach ist davon auszugehen, dass die nationale Versorgungssituation von CEA's derzeit nur unzureichend abgebildet wird. Das Ziel dieser Studie war es, das perioperative Behandlungsrisiko von CEA's unter Routinebedingungen an einer großen Universitätsklinik in Deutschland für den stationären und den 30-Tage-Zeitraum der Operation zu evaluieren. Weiterhin wurden Risikovariablen für perioperative Schlaganfälle und Todesfälle analysiert.

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten, die innerhalb der Jahre 2015-2019 mittels CEA aufgrund einer symptomatischen oder asymptomatischen Carotisstenose am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI) behandelt worden sind, untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Notfallindikation, Restenose oder erschwerten Operationsbedingungen der CEA (z.B. nach Neck Dissection oder Vorbestrahlung im Operationsgebiet). Als primärer Endpunkt wurde das Ereignis *Schlaganfall oder Tod (S/T)* im Rahmen des stationären Aufenthalts der CEA sowie innerhalb von 30 Tagen nach Operation definiert. Sekundärer Endpunkt war die alleinige Schlaganfallrate im stationären und im 30-Tage-Zeitraum nach CEA. Weiterhin wurden persistierende Nervenläsionen und operationspflichtige Nachblutungen nach CEA untersucht. Schlaganfälle wurden anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) eingeteilt. Die Dokumentation der Daten erfolgte mittels Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA),

statistische Analysen wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics (Version 29.0) durchgeführt.

Im Rahmen der histologischen und immunhistochemischen Analysen dieser Studie wurden Präparate ausgewählter Carotisplaques von Patienten mit perioperativem Schlaganfall nach CEA gemäß standardisierter Protokolle der Pathologie des MRI gefärbt (Hämatoxylin-Eosin; Elastica-van-Gieson; CD68; SMA) und mikroskopisch untersucht. Es erfolgte der Vergleich mit ergänzend gefärbten Carotispräparaten einer aus dem bestehenden Gesamtkollektiv selektierten Kontrollgruppe. Die untersuchten Präparate wurden nach den Kriterien der American Heart Association (AHA) klassifiziert und in *stabil* und *instabil* unterschieden. Zudem erfolgte eine semiquantitative Graduierung der Präparate anhand ihrer Färbestärken in den immunhistochemischen Färbungen unter dem Mikroskop.

Insgesamt wurden in dieser Studie 716 CEA's von Patienten (medianes Alter 73 Jahre, 68,4% männlich) mit symptomatischer (38,3%) oder asymptomatischer (61,7%) Carotisstenose im Zeitraum von 2015-2019 untersucht; 30-Tage-Follow-Up-Daten nach stationärer Entlassung konnten für 81,1% der Patienten erhoben werden.

Die perioperative Schlaganfall-/Todesrate (S/T-Rate) lag bei 1,5% (11/716) für den stationären Aufenthalt und bei 2,6% (15/581) für den gesamten 30-Tage-Zeitraum nach CEA. Demnach traten 42,3% der Schlaganfälle/Todesfälle nach CEA einer symptomatischen oder asymptomatischen Carotisstenose erst nach stationärer Entlassung im Zeitraum von 30 Tagen nach Operation auf. Stationäre Schlaganfälle waren zu 77,8-88,9% ipsilateral (7/9 ipsilateral; 1/9 bilateral) und zu 77,8% (7/9) ischämischer Genese. In 66,7% (6/9) handelte es sich um klinisch leichte Schlaganfälle (mRS 1-2). Nach Entlassung traten zwei weitere Todesfälle und zwei weitere ipsilaterale ischämische Schlaganfälle innerhalb von 30 Tagen nach CEA auf, darunter ein leichter und ein schwerer Schlaganfall. Eine signifikant reduzierte 30-Tage-S/T-Rate trat in Assoziation mit einer CEA in loko-regionärer Anästhesie statt in Allgemeinanästhesie auf (OR 0,26; 95%KI 0,08-0,85; p=0,03). Bei alleiniger Betrachtung der perioperativen Schlaganfälle war die Durchführung eines intraoperativen Shuntings mit einer signifikant erhöhten Rate stationärer Schlaganfälle assoziiert (OR 4,55; 95% KI 1,11-18,59; p=0,04). Das männliche Geschlecht war mit einer signifikant reduzierten Rate von Schlaganfällen im 30-Tage-Zeitraum assoziiert (OR 0,27; 95% KI 0,08-0,92; p=0,04).

In dieser Studie gefärbte Carotiplaques wurden überwiegend als stabile Plaques (7/10) eingestuft und dem Stadium VI oder VII nach AHA-Klassifikation zugeordnet (9/10). In Bezug auf das perioperative Schlagafallrisiko nach CEA ergaben die hier durchgeführten histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen keine wegweisenden Ergebnisse.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein relevanter Anteil der perioperativen Schlaganfälle und Todesfälle nach CEA erst nach stationärer Entlassung im 30-Tage-Zeitraum nach Operation auftritt. Um perioperative Behandlungsrisiken zukünftig bestmöglich beurteilen zu können, sollte die frühe poststationäre Nachsorge nach CEA daher intensiviert werden.

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Stenosegraduierung der ACI nach den Kriterien der DEGUM. Modifiziert nach Arning et al. (2010)	20
<b>Tabelle 2:</b> Modifizierte Rankin-Skala (mRS). Modifiziert nach van Swieten et al. (1988)	31
<b>Tabelle 3:</b> Klinische Variablen	35
<b>Tabelle 4:</b> Parameter der Risikofaktor- und Trendanalysen	36
<b>Tabelle 5:</b> Verwendete Materialien	39
<b>Tabelle 6:</b> Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbeprotokoll	41
<b>Tabelle 7:</b> Elastica-van-Gieson(EvG)-Färbeprotokoll	41
<b>Tabelle 8:</b> CD(Cluster-of-differentiation)68-Färbeprotokoll	46
<b>Tabelle 9:</b> SMA( $\alpha$ -smooth-muscle-actin)-Färbeprotokoll	47
<b>Tabelle 10:</b> Patientenkollektiv der 30-Tage-Analysen nach CEA	50
<b>Tabelle 11:</b> Kardiovaskuläres Risikoprofil des Patientenkollektivs*	50
<b>Tabelle 12:</b> Operationstechnik	51
<b>Tabelle 13:</b> Schlaganfall- und Todesraten während des stationären Aufenthalts	51
<b>Tabelle 14:</b> Stationäre Schlaganfälle – Genese, Lokalisation, mRS	52
<b>Tabelle 15:</b> Schlaganfall- und Todesraten im 30-Tage-Zeitraum	53
<b>Tabelle 16:</b> Schlaganfälle im 30-Tage-Zeitraum – Genese, Seite, mRS	53
<b>Tabelle 17:</b> Primärer Endpunkt Schlaganfall oder Tod nach CEA stationär (univariate Analyse)	56
<b>Tabelle 18:</b> Primärer Endpunkt Schlaganfall oder Tod nach CEA 30-Tage (univariate Analyse)	57
<b>Tabelle 19:</b> Sekundärer Endpunkt Schlaganfall nach CEA stationär (univariate Analyse)	58
<b>Tabelle 20:</b> Sekundärer Endpunkt Schlaganfall nach CEA 30-Tage (univariate Analyse)	59
<b>Tabelle 21:</b> Nervenläsionen nach CEA	60
<b>Tabelle 22:</b> Gesamtübersicht perioperative lokale Komplikationen nach CEA	60
<b>Tabelle 23:</b> Patienten der Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1-K5)	61
<b>Tabelle 24:</b> Plaquecharakteristika von Fall- (F1-F5) und Kontrollgruppe (K1-K5): Einteilung nach Kriterien der AHA, Plaquestabilität, Ruptur	62
<b>Tabelle 25:</b> Färbestärke CD68- und SMA-Färbung der Fallgruppe	64
<b>Tabelle 26:</b> Färbestärke CD68- und SMA-Färbung der Kontrollgruppe	64

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Entwicklung atherosklerotischer Läsionen. Modifiziert nach Libby et al. (2011)	12
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung der hirnversorgenden Gefäße. Modifiziert nach Ringleb et al. (2016)	16
<b>Abbildung 3:</b> Definition des Stenosegrades von Carotisstenosen. Modifiziert nach Arning et al. (2010)	19
<b>Abbildung 4:</b> Klassifikation atherosklerotischer Läsionen nach den Kriterien der AHA (Stary et al., 1995) und Beurteilung der Plaquestabilität nach Redgrave et al. (2008). Modifiziert nach Pelisek et al. (2019)	42
<b>Abbildung 5:</b> Immunhistochemische Färbetechniken: Die LSAB-Methode. Modifiziert nach Mulisch (2015)	45
<b>Abbildung 6:</b> Patienten-Flow-Chart unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien	49
<b>Abbildung 7:</b> Zeitpunkt perioperativer Schlaganfälle und Todesfälle nach CEA	54
<b>Abbildung 8:</b> Gesamtübersicht HE-/EvG-Färbungen von Fall- und Kontrollgruppe	63
<b>Abbildung 9:</b> Carotisplaques nach immunhistochemischer Färbung	64
<b>Abbildung 10:</b> Gesamtübersicht CD68-/SMA-Färbung von Fall- und Kontrollgruppe	66

## Literaturverzeichnis

- Aburahma, A. F., Mousa, A. Y. & Stone, P. A. (2011). Shunting during carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 54(5), 1502–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.06.020>
- Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. & Marsh, E. E., 3rd (1993). 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*, 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V. E. & Strasser, T. (1980). Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*, 58(1), 113–130.
- American Society of Anesthesiologists (2014). *ASA Physical Status Classification System*. Abgerufen von: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- Antonopoulos, C. N., Kakisis, J. D., Sergentanis, T. N. & Liapis, C. D. (2011). Eversion versus conventional carotid endarterectomy: a meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42(6), 751–765. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.08.012>
- Arning, C., Widder, B., Von Reutern, G. M., Stiegler, H. & Görtler, M. (2010). Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in der Medizin*, 31(3), 251–257. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245336>
- Badacz, R., Przewłocki, T., Karch, I., Pieniążek, P., Rosławiecka, A., Mleczko, S., Brzychczy, A., Trystuła, M., Żmudka, K. & Kablak-Ziembicka, A. (2015). Low prevalence of collateral cerebral circulation in the circle of Willis in patients with severe carotid artery stenosis and recent ischemic stroke. *Advances in Interventional Cardiology*, 11(4), 312–317. <https://doi.org/10.5114/pwki.2015.55602>
- Baracchini, C., Gruppo, M., Mazzalai, F., Lorenzetti, R., Meneghetti, G. & Ballotta, E. (2011). Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 54(3), 699–705. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.03.262>
- Barnett, H. J. M., Taylor, D. W., Eliasziw, M., Fox, A. J., Ferguson, G. G., Haynes, R. B., Rankin, R. N., Clagett, G. P., Hachinski, V. C., Sackett, D. L., Thorpe, K. E., Meldrum, H. E., Spence, J. D. & North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1998). Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *The New England Journal of Medicine*, 339(20), 1415–1425. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811123392002>
- Basatemur, G. L., Jørgensen, H. F., Clarke, M. C. H., Bennett, M. R. & Mallat, Z. (2019). Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 16(12), 727–744. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0227-9>
- Bennett, K. M., Scarborough, J. E. & Shortell, C. K. (2015). Predictors of 30-day postoperative stroke or death after carotid endarterectomy using the 2012 carotid endarterectomy-targeted American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Journal of Vascular Surgery*, 61(1), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.05.100>
- Bennett, M. R., Sinha, S. & Owens, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 692–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
- Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R. & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*, 114(12), 1852–1866. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- Boehme, A. K., Esenwa, C. & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), 472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Bonati, L. H., Kakkos, S., Berkefeld, J., de Borst, G. J., Bulbulia, R., Halliday, A., van Herzelee, I., Koncar, I., McCabe, D. J. H., Lal, A., Ricco, J.-B., Ringleb, P., Taylor-Rowan, M. &



- Eckstein, H.-H. (2021). European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *European Stroke Journal*, 6(2), I–XLVII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012121>
- Bond, R., Rerkasem, K., Cuffe, R. & Rothwell, P. M. (2005). A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovascular Diseases*, 20(2), 69–77. <https://doi.org/10.1159/000086509>
- Bond, R., Rerkasem, K., Naylor, A. R., Aburhama, A. F. & Rothwell, P. M. (2004). Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 40(6), 1126–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.048>
- Bond, R., Rerkasem, K. & Rothwell, P. M. (2003). Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*, 34(9), 2290–2301. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087785.01407.CC>
- Brønnum-Hansen, H., Davidsen, M., Thorvaldsen, P. & Danish MONICA Study Group (2001). Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*, 32(9), 2131–2136. <https://doi.org/10.1161/hs0901.094253>
- Brott, T. G., Howard, G., Roubin, G. S., Meschia, J. F., Mackey, A., Brooks, W., Moore, W. S., Hill, M. D., Mantese, V. A., Clark, W. M., Timaran, C. H., Heck, D., Leimgruber, P. P., Sheffet, A. J., Howard, V. J., Chaturvedi, S., Lal, B. K., Voeks, J. H., Hobson, R. W. & CREST Investigators (2016). Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 374(11), 1021–1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505215>
- Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A., Weber, D. K., Malcom, G. T., Smialek, J. & Virmani, R. (2001). Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*, 103(7), 934–940. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.7.934>
- Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Gößwald, A. (2013). Prevalence of stroke in adults aged 40-79 years in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 656–660. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>
- Calvillo-King, L., Xuan, L., Zhang, S., Tuhim, S. & Halm, E. A. (2010). Predicting risk of perioperative death and stroke after carotid endarterectomy in asymptomatic patients: derivation and validation of a clinical risk score. *Stroke*, 41(12), 2786–2794. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599019>
- Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M. & Schroter, R. C. (1969). Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature*, 223(5211), 1159–1160. <https://doi.org/10.1038/2231159a0>
- Chongruksut, W., Vaniyapong, T. & Rerkasem, K. (2014). Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(6), CD000190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000190.pub3>
- Clarke, M. C. H. & Bennett, M. R. (2009). Cause or consequence: what does macrophage apoptosis do in atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(2), 153–155. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179903>
- Cushing, S. D., Berliner, J. A., Valente, A. J., Territo, M. C., Navab, M., Parhami, F., Gerrity, R., Schwartz, C. J. & Fogelman, A. M. (1990). Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(13), 5134–5138. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5134>
- Dakour-Aridi, H., Ibrahim, E. A., Mathlouthi, A., Naazie, I., Cronenwett, J. L. & Malas, M. B. (2021). Practice patterns in the use of completion imaging after carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 73(1), 151-160.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.075>
- Davies, P. F. (1995). Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiological Reviews*, 75(3), 519–560. <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.3.519>

- de Borst, G. J., Moll, F. L., van de Pavoordt, H. D., Mauser, H. W., Kelder, J. C. & Ackerstaf, R. G. A. (2001). Stroke from carotid endarterectomy: when and how to reduce perioperative stroke rate? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 21(6), 484–489. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1360>
- de Weerd, M., Greving, J. P., Hedblad, B., Lorenz, M. W., Mathiesen, E. B., O'Leary, D. H., Rosvall, M., Sitzer, M., Buskens, E. & Bots, M. L. (2010). Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*, 41(6), 1294–1297. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581058>
- Debus, E. S., Torsello, G., Schmitz-Rixen, T., Hupp, T., Lang, W., Noppeney, T., Oberhuber, A. & Grundmann, R. T. (2013). Manifestationen und Prävention der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie*, 18(7), 644–651. <https://doi.org/10.1007/s00772-013-1235-4>
- Doig, D., Turner, E. L., Dobson, J., Featherstone, R. L., de Borst, G. J., Stansby, G., Beard, J. D., Engelter, S. T., Richards, T., Brown, M. M. & ICSS Investigators (2015). Risk Factors For Stroke, Myocardial Infarction, or Death Following Carotid Endarterectomy: Results From the International Carotid Stenting Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 50(6), 688–694. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.08.006>
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E. & Sacco, R. L. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40(6), 2276–2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>
- Eckstein, H.-H. (2020a). Optimales Management operationsspezifischer Komplikationen. In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingeles, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 146–155).
- Eckstein, H.-H. (2020b). Verbessert der Einsatz intraoperativer Kontrollverfahren das Outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Kontrollverfahren? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingeles, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 116–119).
- Eckstein, H.-H. (2020c). Vorwort. In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingeles, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 3–4).
- Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Dörfler, A., Kopp, I., Langhoff, R., Lawall, H., Ringleb, P., Sander, D., Storck, M., Czerny, M., Engelhard, K., Fraedrich, G., Fründ, A., George, S., Görtz, H., Gross-Fengels, W., Hanl, J., Hörstgen, A., Huppert, P., Litz, R., Lüdeking, C., Mudra, H.; Navabi, D. G.; Ploenes, Ch.; Rantner, B.; Rittig, K.; Schamberger, R.; Schnell, O.; Schulte, S., Schwerdtfeger, K., Steinbauer, M., Stingeles, R., Zeller, T. (Hrsg.) (2020). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl.). Abgerufen von: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/004-028l\\_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-02\\_03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf) (zuletzt geprüft am 10. November 2022)

- Eckstein, H.-H. & Storck, M. (2020). Ist die Eversions-CEA im Vergleich zur konventionelle CEA mit oder ohne Patch mit unterschiedlich hohen Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten assoziiert? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 107–109).
- Eckstein, H.-H., Storck, M. & Engelhard, K. (2020a). Evidenzbasierte Einschätzung des perioperativen Behandlungsrisikos – Welche klinischen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 124–133).
- Eckstein, H.-H., Storck, M. & Engelhard, K. (2020b). Perioperatives medikamentöses Management bei der CEA. In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 137–145).
- Engelhard, K. & Eckstein, H.-H. (2020). Welches Anästhesieverfahren ist bei der operativen Therapie zu bevorzugen? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 120–123).
- Engelter, S. & Lyrer, P. (2003). Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(3), CD001458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001458>
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998). Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*, 351(9113), 1379–1387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09292-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09292-1)
- Ferguson, G. G., Eliasziw, M., Barr, H. W. K., Clagett, G. P., Barnes, R. W., Wallace, M. C., Taylor, D. W., Haynes, R. B., Finan, J. W., Hachinski, V. C., Barnett, H. J. M. & North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators (1999). The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke*, 30(9), 1751–1758. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.9.1751>
- Fishbein, G. A. & Fishbein, M. C. (2009). Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 133(8), 1309–1316. <https://doi.org/10.5858/133.8.1309>
- Flaherty, M. L., Kissela, B., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., Khatri, P., Ferioli, S., Adeoye, O., Broderick, J. P. & Kleindorfer, D. (2013). Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*, 40(1), 36–41. <https://doi.org/10.1159/000341410>
- Fokkema, M., Bensley, R. P., Lo, R. C., Hamden, A. D., Wyers, M. C., Moll, F. L., Borst, G. J. de & Schermerhorn, M. L. (2013). In-hospital versus postdischarge adverse events following carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 57(6), 1568-1575.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.072>
- Frid, P., Drake, M., Giese, A. K., Wasselius, J., Schirmer, M. D., Donahue, K. L., Cloonan, L., Irie, R., Bouts, M. J. R. J., McIntosh, E. C., Mocking, S. J. T., Dalca, A. V., Sridharan, R., Xu, H., Giralt-

- Steinhauer, E., Holmegaard, L., Jood, K., Roquer, J., Cole, J. W., McArdle, P. F., Broderick, J. P., Jimenez-Conde, J., Jern, C., Kissela, B. M., Kleindorfer, D. O., Lemmens, R., Meschia, J. F., Rundek, T., Sacco, R. L., Schmidt, R., Sharma, P., Slowik, A., Thijs, V., Woo, D., Worrall, B. B., Kittner, S. J., Mitchell, B. D., Petersson, J., Rosand, J., Golland, P., Wu, O., Rost, N. S., Lindgren, A., für das Stroke Genetics Network (SiGN), das International Stroke Genetics Consortium (ISGC), und die MRI-Genetics Interface Exploration (MRI-GENIE) Study (2020). Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. *Journal of Neurology*, 267(3), 649–658. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09613-5>
- Friedman, M. H., Hutchins, G. M., Barger, C. B., Deters, O. J. & Mark, F. F. (1981). Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries. *Atherosclerosis*, 39(3), 425–436. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(81\)90027-7](https://doi.org/10.1016/0021-9150(81)90027-7)
- Fruchart, J.-C., Nierman, M. C., Stroes, E. S. G., Kastelein, J. J. P. & Duriez, P. (2004). New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation*, 109(23\_suppl\_1), III-15-III-19. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131513.33892.5b>
- Fry, D. L. (1968). Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circulation Research*, 22(2), 165–197. <https://doi.org/10.1161/01.res.22.2.165>
- GALA Trial Collaborative Group, Lewis, S. C., Warlow, C. P., Bodenham, A. R., Colam, B., Rothwell, P. M., Torgerson, D., Dellagrammaticas, D., Horrocks, M., Liapis, C., Banning, A. P., Gough, M. & Gough, M. J. (2008). General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 372(9656), 2132–2142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61699-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61699-2)
- G-BA (2021a). *Externe stationäre Qualitätssicherung*. Abgerufen von: <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/datenerhebung-zur-qualitaetssicherung/datenerhebung-stationaer/> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- G-BA (2021b). *Qualitätssicherung*. Abgerufen von: <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- G-BA (2021c). *Richtlinie zur datengestützten einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung*. Abgerufen von: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2827/DeQS-RL\\_2021-12-16\\_iK-2022-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2827/DeQS-RL_2021-12-16_iK-2022-01-01.pdf) (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- G-BA (2021d). *Sekundäre Datennutzung*. Abgerufen von: <https://www.g-ba.de/themen/qualitaetssicherung/datenerhebung-zur-qualitaetssicherung/sekundaere-datennutzung/> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Giles, K. A., Hamdan, A. D., Pomposelli, F. B., Wyers, M. C. & Schermerhorn, M. L. (2010). Stroke and death after carotid endarterectomy and carotid artery stenting with and without high risk criteria. *Journal of Vascular Surgery*, 52(6), 1497–1504. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.174>
- Gimbrone, M. A., Jr. (1999). Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *The American Journal of Pathology*, 155(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65090-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65090-0)
- Girard, L.-P., Feasby, T. E., Eliasziw, M., Quan, H., Kennedy, J., Barnett, H. J. M. & Ghali, W. A. (2009). Complication rates after left- versus right-sided carotid endarterectomy. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(6), 642–647. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.850842>
- Goncalves, I., Sun, J., Tengryd, C., Nitulescu, M., Persson, A. F., Nilsson, J. & Edsfieldt, A. (2021). Plaque Vulnerability Index Predicts Cardiovascular Events: A Histological Study of an Endarterectomy Cohort. *Journal of the American Heart Association*, 10(15), e021038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021038>
- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., Diener, H.-C. & German Stroke Data Bank Collaborators (2001). Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*, 32(11), 2559–2566. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098524>

- Greenstein, A. J., Chassin, M. R., Wang, J., Rockman, C. B., Riles, T. S., Tuhim, S. & Halm, E. A. (2007). Association between minor and major surgical complications after carotid endarterectomy: results of the New York Carotid Artery Surgery study. *Journal of Vascular Surgery*, 46(6), 1138-44; discussion 1145-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.026>
- Günster, C. (2011). Schlaganfallversorgung in Deutschland – Inzidenz, Wiederaufnahmen, Mortalität und Pflegerisiko im Spiegel von Routinedaten. In C. Günster, J. Klose & N. Schmacke (Hrsg.), *Versorgungs-Report 2011 – Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen* (S. 147–163). Schattauer.
- Halliday, A., Harrison, M., Hayter, E., Kong, X., Mansfield, A., Marro, J., Pan, H., Peto, R., Potter, J., Rahimi, K., Rau, A., Robertson, S., Streifler, J., Thomas, D. & Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2010). 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *The Lancet*, 376(9746), 1074–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61197-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61197-X)
- Halm, E. A., Tuhim, S., Wang, J. J., Rockman, C., Riles, T. S. & Chassin, M. R. (2009). Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the new york carotid artery surgery study. *Stroke*, 40(1), 221–229. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.524785>
- Hankey, G. J., Jamrozik, K., Broadhurst, R. J., Forbes, S. & Anderson, C. S. (2002). Long-Term Disability After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study, 1989–1990. *Stroke*, 33(4), 1034–1040. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000012515.66889.24>
- Hendrikse, J., Eikelboom, B. C. & van der Grond, J. (2002). Magnetic resonance angiography of collateral compensation in asymptomatic and symptomatic internal carotid artery stenosis. *Journal of Vascular Surgery*, 36(4), 799–805. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.127346>
- Hepp, W. & Sigala, F. (2007). Chronische Verschlussprozesse der Arteria carotis. In W. Hepp & H. Kogel (Hrsg.), *Gefäßchirurgie* (2. Aufl., S. 385–400). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-343721841-5.50046-5>
- Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J. & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 118(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
- Heuschmann, P. U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P. L., Berger, K. & für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37(7), 333–340. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>
- Hicks, K. A., Mahaffey, K. W., Mehran, R., Nissen, S. E., Wiviott, S. D., Dunn, B., Solomon, S. D., Marler, J. R., Teerlink, J. R., Farb, A., Morrow, D. A., Targum, S. L., Sila, C. A., Hai, M. T. T., Jaff, M. R., Joffe, H. V., Cutlip, D. E., Desai, A. S., Lewis, E. F., Gibson, C. M., Landray, M. J., Lincoff, A. M., White, C. J., Brooks, S. S., Rosenfield, K., Domanski, M. J., Lansky, A. J.; McMurray, J. J. V., Tcheng, J. E., Steinhubl, S. R., Burton, P., Mauri, L., O'Connor, C. M., Pfeffer, M. A., Hung, H. M. J., Stockbridge, N. L., Chaitman, B. R., Temple, R. J. (2018). 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*, 137(9), 961–972. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033502>
- Howard, D. P. J., Gaziano, L., Rothwell, P. M. & Oxford Vascular Study (2021). Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 20(3), 193–202. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30484-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30484-1)
- Huibers, A., Calvet, D., Kennedy, F., Czuriga-Kovács, K. R., Featherstone, R. L., Moll, F. L., Brown, M. M., Richards, T. & de Borst, G. J. (2015). Mechanism of Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting Within the International Carotid Stenting Study (ICSS) Randomised Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 50(3), 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.017>
- Huibers, A., de Borst, G. J., Thomas, D. J., Moll, F. L., Bulbulia, R., Halliday, A. & ACST-1 Collaborative Group (2016). The Mechanism of Procedural Stroke Following Carotid Endarterectomy within the Asymptomatic Carotid Surgery Trial 1. *Cerebrovascular Diseases*, 42(3-4), 178–185. <https://doi.org/10.1159/000444651>

- Hye, R. J., Voeks, J. H., Malas, M. B., Tom, M., Longson, S., Blackshear, J. L. & Brott, T. G. (2016). Anesthetic type and risk of myocardial infarction after carotid endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Journal of Vascular Surgery*, 64(1), 3-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.01.047>
- IQTIG (2021). *Das IQTIG*. Abgerufen von: <https://iqtig.org/das-iqtig/> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- Jongen, J. C. F., Franke, C. L., Soeterboek, A. A. J. G. M., Versteeg, C. W. M., Ramos, L. M. P. & van Gijn, J. (2002). Blood supply of the posterior cerebral artery by the carotid system on angiograms. *Journal of Neurology*, 249(4), 455–460. <https://doi.org/10.1007/s004150200039>
- Kakisis, J. D., Antonopoulos, C. N., Mantas, G., Moulakakis, K. G., Sfyroeras, G. & Geroulakos, G. (2017). Cranial Nerve Injury After Carotid Endarterectomy: Incidence, Risk Factors, and Time Trends. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 53(3), 320–335. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.026>
- Kirchhoff, F.; Eckstein, H.-H.; Munich carotid investigation group (2022). Locoregional anaesthesia and intraoperative angiography in carotid endarterectomy - 16-year results of a consecutive single-centre series. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.10.002>
- Knappich, C., Kuehnl, A., Haller, B., Salvermoser, M., Algra, A., Becquemin, J.-P., Bonati, L. H., Bulbulia, R., Calvet, D., Fraedrich, G., Gregson, J., Halliday, A., Hendrikse, J., Howard, G., Jansen, O., Malas, M. B., Ringleb, P. A., Brown, M. M., Mas, J.-L., Brott, T. G., Morris, D. R., Lewis, S. C., Eckstein, H.-H. (2019). Associations of Perioperative Variables With the 30-Day Risk of Stroke or Death in Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*, 50(12), 3439–3448. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026320>
- Knappich, C., Kuehnl, A., Tsantilas, P., Schmid, S., Breitzkreuz, T., Kallmayer, M., Zimmermann, A. & Eckstein, H.-H. (2017). Intraoperative Completion Studies, Local Anesthesia, and Antiplatelet Medication Are Associated With Lower Risk in Carotid Endarterectomy. *Stroke*, 48(4), 955–962. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014869>
- Knappich, C., Lang, T., Tsantilas, P., Schmid, S., Kallmayer, M., Haller, B. & Eckstein, H.-H. (2021). Intraoperative completion studies in carotid endarterectomy: systematic review and meta-analysis of techniques and outcomes. *Annals of Translational Medicine*, 9(14), 1201. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2931>
- Kolodgie, F. D., Yahagi, K., Mori, H., Romero, M. E., Trout, H. H., 3rd, Finn, A. V. & Virmani, R. (2017). High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology. *Seminars in Vascular Surgery*, 30(1), 31–43. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2017.04.008>
- Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B. & Heuschmann, P. U. (2001). Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 32(12), 2735–2740. <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>
- Lakatta, E. G. & Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a „set up“ for vascular disease. *Circulation*, 107(1), 139–146. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048892.83521.58>
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
- Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317–325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
- Lindblad, B., Persson, N. H., Takolander, R. & Bergqvist, D. (1993). Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 24(8), 1125–1128. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.8.1125>
- Liu, Y., Chen, B. P.-C., Lu, M., Zhu, Y., Stemerman, M. B., Chien, S. & Shyy, J. Y.-J. (2002). Shear Stress Activation of SREBP1 in Endothelial Cells Is Mediated by Integrins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(1), 76–81. <https://doi.org/10.1161/hq0102.101822>
- Luengo-Fernandez, R., Paul, N. L. M., Gray, A. M., Pendlebury, S. T., Bull, L. M., Welch, S. J. V., Cuthbertson, F. C., Rothwell, P. M. & Oxford Vascular Study (2013). Population-based study of

- disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*, 44(10), 2854–2861.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001584>
- Luengo-Fernandez, R., Violato, M., Candio, P. & Leal, J. (2020). Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *European Stroke Journal*, 5(1), 17–25.  
<https://doi.org/10.1177/2396987319883160>
- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801), 233–241. <https://doi.org/10.1038/35025203>
- Luther, B. L. P. (2014). A. carotis interna. In B. L. P. Luther (Hrsg.), *Techniken der offenen Gefäßchirurgie: Standards, Taktiken, Tricks* (S. 55–72). Springer.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-21266-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-21266-6_5)
- Lutz, H.-J., Michael, R., Gahl, B. & Savolainen, H. (2008). Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy—improving the gold standard ? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 36(2), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.03.009>
- Malek, A. M., Alper, S. L. & Izumo, S. (1999). Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 282(21), 2035–2042. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2035>
- Mantese, V. A., Timaran, C. H., Chiu, D., Begg, R. J., Brott, T. G. & CREST Investigators (2010). The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*, 41(10 Suppl), S31-34.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595330>
- Mauriello, A., Sangiorgi, G. M., Virmani, R., Trimarchi, S., Holmes, D. R., Jr., Kolodgie, F. D., Piepgras, D. G., Piperno, G., Liotti, D., Narula, J., Righini, P., Ippoliti, A. & Spagnoli, L. G. (2010). A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability. *Atherosclerosis*, 208(2), 572–580.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.048>
- Moore, K. J. & Freeman, M. W. (2006). Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1702–1711.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000229218.97976.43>
- Moore, K. J., Sheedy, F. J. & Fisher, E. A. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13(10), 709–721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>
- Moore, K. J. & Tabas, I. (2011). Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145(3), 341–355. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>
- Morales Gisbert, S. M., Sala Almonacil, V. A., Zaragoza García, J. M., Genovés Gascó, B., Gómez Palonés, F. J. & Ortiz Monzón, E. (2014). Predictors of cervical bleeding after carotid endarterectomy. *Annals of Vascular Surgery*, 28(2), 366–374.  
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.04.011>
- Morel, D. W., Hessler, J. R. & Chisolm, G. M. (1983). Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *Journal of Lipid Research*, 24(8), 1070–1076.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)37921-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)37921-9)
- Mulisch, M. (2015). Immunlokalisierung. In M. Mulisch & U. Welsch (Hrsg.), *Romeis - Mikroskopische Technik* (19. Aufl., S. 417–443). Springer.
- Müller, M. D., Lyrer, P. A., Brown, M. M. & Bonati, L. H. (2021). Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Treatment of Carotid Artery Stenosis. *Stroke*, 52(1), e3-e5.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030521>
- Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M. & Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *Canadian Medical Association Journal*, 187(12), 887–893.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.140355>
- Naylor, A. R. (2011). Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 9(2), 116–124. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.151>
- Naylor, A. R., Ricco, J.-B., de Borst, G. J., Debus, S., de Haro, J., Halliday, A., Hamilton, G., Kakisis, J., Kakkos, S., Lepidi, S., Markus, H. S., McCabe, D. J., Roy, J., Sillesen, H., van den Berg, J. C., Vermassen, F., ESVS Guidelines Committee, Kolh, P., Chakfe, N., Hinchliffe, R. J., Koncar, I., Lindholt, J. S., Vega de Ceniga, M., Verzini, F., ESVS Guideline Reviewers, Archie, J., Bellmunt,

- S., Chaudhuri, A, Koelemay, M., Lindahl, A.-K., Padberg, F., Venermo, M. (2018a). Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Carotid surgical techniques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
- Naylor, A. R., Ricco, J.-B., de Borst, G. J., Debus, S., de Haro, J., Halliday, A., Hamilton, G., Kakisis, J., Kakkos, S., Lepidi, S., Markus, H. S., McCabe, D. J., Roy, J., Sillesen, H., van den Berg, J. C., Vermassen, F., ESVS Guidelines Committee, Kolh, P., Chakfe, N., Hinchliffe, R. J., Koncar, I., Lindholt, J. S., Vega de Ceniga, M., Verzini, F., ESVS Guideline Reviewers, Archie, J., Bellmunt, S., Chaudhuri, A, Koelemay, M., Lindahl, A.-K., Padberg, F., Venermo, M. (2018b). Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Secondary prevention in asymptomatic patients. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
- Naylor, A. R., Ricco, J.-B., de Borst, G. J., Debus, S., de Haro, J., Halliday, A., Hamilton, G., Kakisis, J., Kakkos, S., Lepidi, S., Markus, H. S., McCabe, D. J., Roy, J., Sillesen, H., van den Berg, J. C., Vermassen, F., ESVS Guidelines Committee, Kolh, P., Chakfe, N., Hinchliffe, R. J., Koncar, I., Lindholt, J. S., Vega de Ceniga, M., Verzini, F., ESVS Guideline Reviewers, Archie, J., Bellmunt, S., Chaudhuri, A, Koelemay, M., Lindahl, A.-K., Padberg, F., Venermo, M. (2018c). Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Tertiary prevention in recently symptomatic patients. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(1), 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
- Nemes, S., Jonasson, J. M., Genell, A. & Steineck, G. (2009). Bias in odds ratios by logistic regression modelling and sample size. *BMC Medical Research Methodology*, 9, 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-56>
- Newby, A. C. & Zaltsman, A. B. (1999). Fibrous cap formation or destruction - the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovascular Research*, 41(2), 345–360. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00286-7)
- Ng, Y. S., Stein, J., Ning, M. & Black-Schaffer, R. M. (2007). Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*, 38(8), 2309–2314. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.475483>
- Nolan, B. W., de Martino, R. R., Goodney, P. P., Schanzer, A., Stone, D. H., Butzel, D., Kwolek, C. J. & Cronenwett, J. L. (2012). Comparison of carotid endarterectomy and stenting in real world practice using a regional quality improvement registry. *Journal of Vascular Surgery*, 56(4), 990–996. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.03.009>
- Otsuka, F., Kramer, M. C. A., Woudstra, P., Yahagi, K., Ladich, E., Finn, A. V., de Winter, R. J., Kolodgie, F. D., Wight, T. N., Davis, H. R., Joner, M. & Virmani, R. (2015). Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study. *Atherosclerosis*, 241(2), 772–782. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.011>
- Paraskevas, K. I., Robertson, V., Saratzis, A. N. & Naylor, A. R. (2018). Editor's Choice - An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(4), 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.12.025>
- Pelisek, J., Eckstein, H.-H. & Zerneck, A. (2012). Pathophysiological mechanisms of carotid plaque vulnerability: impact on ischemic stroke. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 60(6), 431–442. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0192-z>
- Pelisek, J., Hegenloh, R., Bauer, S., Metschl, S., Pauli, J., Glukha, N., Busch, A., Reutersberg, B., Kallmayer, M., Trenner, M., Wendorff, H., Tsantilas, P., Schmid, S., Knappich, C., Schaeffer, C., Stadlbauer, T., Biro, G., Wertern, U., Meisner, F., Stoklasa, K., Menges, A.-L., Radu, O., Dallmann-Sieber, S., Karlas, A., Knipfer, E., Reeps, C., Zimmermann, A., Maegdefessel, L., Eckstein, H.-H. (2019). Biobanking: Objectives, Requirements, and Future Challenges-Experiences from the Munich Vascular Biobank. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 251. <https://doi.org/10.3390/jcm8020251>



- Petty, G. W., Brown, R. D., Jr, Whisnant, J. P., Sicks, J. D., O'Fallon, W. M. & Wiebers, D. O. (2000). Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*, 31(5), 1062–1068. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.5.1062>
- Poorthuis, M. H. F., Bulbulia, R., Morris, D. R., Pan, H., Rothwell, P. M., Algra, A., Becquemin, J.-P., Bonati, L. H., Brott, T. G., Brown, M. M., Calvet, D., Eckstein, H.-H., Fraedrich, G., Gregson, J., Greving, J. P., Hendrikse, J., Howard, G., Jansen, O., Mas, J.-L., Lewis, S. C., de Borst, G. J., Halliday, A., Carotid Stenosis Trialists' Collaboration (2020). Timing of procedural stroke and death in asymptomatic patients undergoing carotid endarterectomy: individual patient analysis from four RCTs. *The British Journal of Surgery*, 107(6), 662–668. <https://doi.org/10.1002/bjs.11441>
- Quinn, M. T., Parthasarathy, S., Fong, L. G. & Steinberg, D. (1987). Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(9), 2995–2998. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.9.2995>
- Rajsic, S., Gothe, H., Borba, H. H., Sroczynski, G., Vujicic, J., Toell, T. & Siebert, U. (2019). Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *The European Journal of Health Economics*, 20(1), 107–134. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-0984-0>
- Redgrave, J. N., Gallagher, P., Lovett, J. K. & Rothwell, P. M. (2008). Critical Cap Thickness and Rupture in Symptomatic Carotid Plaques: the Oxford Plaque Study. *Stroke*, 39(6), 1722–1729. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.507988>
- Redgrave, J. N., Lovett, J. K., Gallagher, P. J. & Rothwell, P. M. (2006). Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation*, 113(19), 2320–2328. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589044>
- Rensen, S. S. M., Doevendans, P. A. F. M. & van Eys, G. J. J. M. (2007). Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Netherlands Heart Journal*, 15(3), 100–108. <https://doi.org/10.1007/BF03085963>
- Rerkasem, K. & Rothwell, P. M. (2011). Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Patch Angioplasty Versus Primary Closure and Different Types of Patch Materials During Carotid Endarterectomy. *Asian Journal of Surgery*, 34(1), 32–40. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(11\)60016-X](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(11)60016-X)
- Ricco, J. B., Marchand, C., Neau, J. P., Marchand, E., Cau, J. & Fébrer, G. (2009). Prosthetic carotid bypass grafts for atherosclerotic lesions: a prospective study of 198 consecutive cases. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 37(3), 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.012>
- Riedelsheimer, B. & Büchl-Zimmermann, S. (2015). Färbungen. In M. Mulisch & U. Welsch (Hrsg.), *Romeis - Mikroskopische Technik* (19. Aufl., S. 171–282). Springer.
- Riles, T. S., Imparato, A. M., Jacobowitz, G. R., Lamparello, P. J., Giangola, G., Adelman, M. A., Landis, R. & Division of Peripheral Vascular Surgery, Department of Surgery, New York University Medical Center, New York (1994). The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*, 19(2), 206–216. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(94\)70096-6](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(94)70096-6)
- Ringleb, P., Berkefeld, J. & Eckstein, H.-H. (2020a). Wann besteht die Indikation zur offenen OP oder endovaskulären Therapie einer asymptomatischen Carotisstenose, inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz., C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 47–64).
- Ringleb, P., Berkefeld, J. & Eckstein, H.-H. (2020b). Wann und zu welchem Zeitpunkt besteht die Indikation zur CEA oder zu CAS einer symptomatischen Carotisstenose, inkl. Subgruppen, die eher von einer operativen, endovaskulären oder konservativen Therapie profitieren? In H.-H.

- Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 65–89).
- Ringleb, P. & Eckstein, H.-H. (2020). Wer soll die Indikation auf der Basis welcher klinischen und apparativen Befunde zu den einzelnen Therapieverfahren stellen? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 46).
- Ringleb, P., Sander, D., Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Dörfler, A., Langhoff, R., Lawall, H. & Storck, M. (2020). Symptome und Diagnostik von Carotisstenosen. In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 21–41).
- Ringleb, P., Veltkamp, R., Schwab, S., Bendszus, M. & Hacke, W. (2016). Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In W. Hacke (Hrsg.), *Springer-Lehrbuch. Neurologie* (14. Aufl., S. 181–240). Springer.
- Robert-Koch-Institut (2015). Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In Robert Koch-Institut (Hrsg.), *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.* (S. 37–50). RKI. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2015-003>
- Rockman, C. B. & Halm, E. A. (2007). Intraoperative imaging: does it really improve perioperative outcomes of carotid endarterectomy? *Seminars in Vascular Surgery*, 20(4), 236–243. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2007.10.003>
- Rothwell, P. M. (2000). Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events. *Cerebrovascular Diseases*, 10(Suppl 5), 21–33. <https://doi.org/10.1159/000047601>
- Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Fox, A. J., Taylor, D. W., Mayberg, M. R., Warlow, C. P., Barnett, H. J. M. & Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration (2003). Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Lancet*, 361(9352), 107–116. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12228-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12228-3)
- Rothwell, P. M., Slattery, J. & Warlow, C. P. (1997). Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *BMJ*, 315(7122), 1571–1577. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7122.1571>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. (Buddy), Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J.-M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., Vinters, H. V., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Council on Cardiovascular Radiology and Intervention Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Council on Epidemiology and Prevention Council on Peripheral Vascular Disease Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Sander, D., Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld, J., Dörfler, A., Langhoff, R., Lawall, H., Ringleb, P. & Storck, M. (2020). Epidemiologie extracranieller Carotisstenosen. In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner,

- K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 8–20).
- Schmid, S., Tsantilas, P., Knappich, C., Kallmayer, M., König, T., Breitzkreuz, T., Zimmermann, A., Kuehnl, A. & Eckstein, H.-H. (2017). Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. *Journal of the American Heart Association*, 6(3), e004764. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004764>
- Schroeder, A. P. & Falk, E. (1995). Vulnerable and dangerous coronary plaques. *Atherosclerosis*, 118 Suppl, S141-9. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)90081-0](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)90081-0)
- Shaanan, W. E., Cheng, H., Gewertz, B., McKinsey, J. F., Schwartz, L. B., Katz, D., Cao, D., Desai, T., Glagov, S. & Bassiouny, H. S. (2004). Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. *Journal of Vascular Surgery*, 40(2), 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.04.025>
- Skålen, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hultén, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L. & Borén, J. (2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*, 417(6890), 750–754. <https://doi.org/10.1038/nature00804>
- Stary, H. C., Blankenhorn, D. H., Chandler, A. B., Glagov, S., Insull, W., Jr., Richardson, M., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J. & Wagner, W. D. (1992). A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 85(1), 391–405. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.391>
- Stary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. & Wissler, R. W. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92(5), 1355–1374. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1355>
- Stary, H. C., Chandler, A. B., Glagov, S., Guyton, J. R., Insull, W., Jr., Rosenfeld, M. E., Schaffer, S. A., Schwartz, C. J., Wagner, W. D. & Wissler, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89(5), 2462–2478. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.5.2462>
- Steinberg, D. (2009). The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of Lipid Research*, 50(Supplement), S376-381. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800087-JLR200>
- Steinberg, D. & Witztum, J. L. (2010). Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(12), 2311–2316. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697>
- Storck, M. & Engelhard, K. (2020). Verbessert ein intraoperatives Neuromonitoring bei OP in Allgemeinanästhesie das Outcome? Wenn ja, wie ist der Stellenwert der einzelnen Monitoringverfahren? In H.-H. Eckstein, A. Kühnl, J. Berkefeld, A. Dörfler, I. Kopp, R. Langhoff, H. Lawall, P. Ringleb, D. Sander, M. Storck, M. Czerny, K. Engelhard, G. Fraedrich, A. Fründ, S. George, H. Görtz, W. Gross-Fengels, J. Hanl, A. Hörstgen, P. Huppert, R. Litz.; C. Lüdeking, H. Mudra, D. G. Navabi, Ch. Ploenes, B. Rantner, K. Rittig, R. Schamberger, O. Schnell, S. Schulte, K. Schwerdtfeger, M. Steinbauer, R. Stingele, T. Zeller (Hrsg.), *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Langfassung. AWMF-Registernummer 004-028* (2. Aufl., S. 113–115).
- Sudlow, C. L. M., Warlow, C. P. & International Stroke Incidence Collaboration (1997). Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types: Results From an International Collaboration. *Stroke*, 28(3), 491–499. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.3.491>
- Tabas, I. (2010). Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 10(1), 36–46. <https://doi.org/10.1038/nri2675>
- Tabas, I., Williams, K. J. & Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116(16), 1832–1844.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>

- Trepel, M. (2008). Blutversorgung des Gehirns. In M. Trepel (Hrsg.), *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (4. Aufl., S. 295–316). Urban & Fischer.
- Tsantilas, P., Knappich, C., Trenner, M., Kallmayer, M., Kühnl, A., Storck, M. & Eckstein, H.-H. (2020). Qualitätsindikatoren in der Karotischirurgie. *Gefäßchirurgie*, 25(7), 550–559. <https://doi.org/10.1007/s00772-020-00684-7>
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. A. & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Vaniyapong, T., Chongruksut, W. & Rerkasem, K. (2013). Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(12), CD000126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000126.pub4>
- Veldenz, H. C., Kinser, R. & Yates, G. N. (2005). Carotid graft replacement: a durable option. *Journal of Vascular Surgery*, 42(2), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.04.004>
- Verhoeven, B. A. N., de Vries, J. P. P. M., Pasterkamp, G., Ackerstaff, R. G. A., Schoneveld, A. H., Velema, E., de Kleijn, D. P. V. & Moll, F. L. (2005). Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke*, 36(8), 1735–1740. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173153.51295.ee>
- Virmani, R., Burke, A. P., Farb, A. & Kolodgie, F. D. (2006). Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8 Suppl), C13-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>
- Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A. & Schwartz, S. M. (2000). Lessons From Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(5), 1262–1275. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P. & STROBE Initiative (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(4), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
- Walker, M. D., Marler, J. R., Goldstein, M., Grady, P. A., Toole, J. F., Baker, W. H., Castaldo, J. E., Chambless, L. E., Moore, W. S., Robertson, J. T., Young, B., Howard, V. J., Purvis, S., Vernon, D. D., Needham, K., Beck, P., Celani, V. J., Sauerbeck, L., von Rajcs, J. A. & Atkins, D. (1995). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Journal of the American Medical Association*, 273(18), 1421–1428. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420037035>
- Wang, F. W., Esterbrooks, D., Kuo, Y.-F., Mooss, A., Mohiuddin, S. M. & Uretsky, B. F. (2011). Outcomes After Carotid Artery Stenting and Endarterectomy in the Medicare Population. *Stroke*, 42(7), 2019–2025. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.608992>
- Wang, J. C. & Bennett, M. (2012). Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>
- Wardlaw, J. M., Chappell, F. M., Stevenson, M., de Nigris, E., Thomas, S., Gillard, J., Berry, E., Young, G., Rothwell, P., Roditi, G., Gough, M., Brennan, A., Bamford, J. & Best, J. (2006). Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technology Assessment*, 10(30), iii-iv, ix-x, 1-182. <https://doi.org/10.3310/hta10300>
- Wentzel, J. J., Chatzizisis, Y. S., Gijzen, F. J. H., Giannoglou, G. D., Feldman, C. L. & Stone, P. H. (2012). Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovascular Research*, 96(2), 234–243. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs217>
- Whisnant, J. P., Basford, J. R., Bernstein, E. F., Cooper, E. S., Dyken, M. L., Easton, J. D., Little, J. R., Marler, J. R., Millikan, C. H., Petito, C. K., Price, T. R., Raichle, M. E., Robertson, J. T., Thiele, B., Walker, M. D. & Zimmermann, R. A. (1990). Special Report from the National

- Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21(4), 637–676. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.4.637>
- Williams, K. J. & Tabas, I. (1995). The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(5), 551–561. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.5.551>
- Witztum, J. L. & Steinberg, D. (1991). Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 88(6), 1785–1792. <https://doi.org/10.1172/JCI115499>
- World Health Organization (2020). *The top 10 causes of death*. WHO. Abgerufen von: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- World Medical Association (2013). *WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*. Abgerufen von: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_20190905.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration_von_Helsinki_2013_20190905.pdf) (zuletzt geprüft am 10. November 2022)
- Yew, K. S. & Cheng, E. (2009). Acute stroke diagnosis. *American Family Physician*, 80(1), 33–40.
- Zampakis, P., Panagiotopoulos, V., Petsas, T. & Kalogeropoulou, C. (2015). Common and uncommon intracranial arterial anatomic variations in multi-detector computed tomography angiography (MDCTA). What radiologists should be aware of. *Insights into Imaging*, 6(1), 33–42. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0381-x>
- Zarins, C. K., Giddens, D. P., Bharadvaj, B. K., Sottiurai, V. S., Mabon, R. F. & Glagov, S. (1983). Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation Research*, 53(4), 502–514. <https://doi.org/10.1161/01.RES.53.4.502>
- Zimmermann, A., Knappich, C., Tsantilas, P., Kallmayer, M., Schmid, S., Breitzkreuz, T., Storck, M., Kuehnl, A. & Eckstein, H.-H. (2018). Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice. *Journal of Vascular Surgery*, 68(6), 1753–1763. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.063>

## Publikationen

Kirchhoff, F.; Eckstein, H.-H.; Munich carotid investigation group\* (2022). Locoregional anaesthesia and intraoperative angiography in carotid endarterectomy - 16-year results of a consecutive single-centre series. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Vorab-Onlinepublikation.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.10.002>

(\*Munich carotid investigation group: Schmid, S., Schmidt, S., **Mergen, J.**, Dridi, S., Wunderlich, Silke, Bohmann, B., Knappich, C., Tsantilas, P., Kallmayer, M., Kuehl, A.)

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. med. Hans-Henning Eckstein für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas sowie die klinische und wissenschaftliche Motivation im Bereich der Gefäßchirurgie bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Mentor Prof. Dr. med. Lars Mägdefessel bedanken, der mir mit seiner langjährigen wissenschaftlichen Erfahrung bei Fragen zu meiner Promotion stets zur Seite stand und mir ermöglichte gemeinsam mit dem Team der Vaskulären Biobank München zu arbeiten.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. med. Pavlos Tsantilas für die wertvolle Hilfe in allen Bereichen meiner Promotion und die fortwährende Motivation auf meinem bisherigen Weg bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Lebensgefährten, der mich stets aufs Neue ermutigte, meine Ziele zu verfolgen.

Zuletzt gilt mein tiefster Dank meiner Familie für die kontinuierliche Unterstützung in allen Lebenslagen.