

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Thema:

Auswirkungen der Materialien Polyester und bovines Perikard bei
der Karotisthrombendarteriektomie mit Patchplastik auf peri- und
postoperative Komplikationen und die Entstehung einer
Intimahyperplasie

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität

vorgelegt von Henrike Andresen

aus Brandenburg an der Havel

Magdeburg 2018

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Andresen, Henrike:

Auswirkungen der Materialien Polyester und bovines Perikard bei der Karotis-thrombendarteriektomie mit Patchplastik auf peri- und postoperative Komplikationen und die Entstehung einer Intimahyperplasie. - 2018 - 67 Blätter, 16 Abbildungen, 8 Tabellen, keine Anlagen

Kurzreferat

Die postoperative Rezidivstenose nach Karotisthrombendarteriektomie mit Patchplastik entsteht neben einer Arteriosklerose durch eine postoperative Intimahyperplasie. Ziel der Arbeit war, den Einfluss intraoperativer Materialien und Methoden auf die Entstehung einer Intimahyperplasie und auf das Auftreten peri- und postoperativer Komplikationen darzustellen. In der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität wurden seit knapp 20 Jahren Daten von 800 Patienten, welche sich einer erstmaligen TEA mit Patchplastik (Polyester oder bovines Rinderperikard) unterzogen hatten, erfasst. Postoperativ wurden die Patienten zu festgelegten Intervallen zur Detektion einer Rezidivstenose sonographisch untersucht. In der Auswertung wurde vor allem nach Risikofaktoren für eine Entstehung der Intimahyperplasie gesucht. Sowohl operationstechnische Aspekte als auch individuelle Patientencharakteristika wurden dabei berücksichtigt. Nach Analyse der vorhandenen Daten ist kein Material mit einer geringeren Intimahyperplasierate assoziiert. Allerdings konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor einer Intimahyperplasie identifiziert werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Polyester die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Nachblutung erhöht.

Schlüsselwörter

Schlaganfall, Karotisstenose, Thrombendarteriektomie, Intimahyperplasie, Patchplastik, Polyester, bovines Perikard

Inhalt

	Seite
Dokumentationsblatt.....	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. Einführung in das Thema	1
1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls	1
1.2. Definition des ischämischen Schlaganfalls.....	2
1.3. Instrumentelle Diagnostik der Karotisstenose	4
1.3.1. Bestimmung des postoperativen Stenosegrades.....	7
1.4. Geschichte der Gefäßchirurgie	9
1.5. Operationsindikation bei einer Karotisstenose	10
1.6. Operative und endovaskuläre Therapiemethoden.....	11
1.6.1. Thrombendarteriektomie (TEA) mittels Patchplastik	11
1.6.1.1 Vergleich der Materialien Polyester und Rinderperikard	13
1.6.1.2 Einfluss von Polyester und Rinderperikard auf die Rezidivstenosen	13
1.6.2. Eversions-TEA, Einsatz eines Interponats	14
1.6.3. Stent-geschützte perkutane transluminale Angioplastie	15
1.7. Phasen der Heilung der Arterie nach TEA	15
1.8. Ätiologie der Rezidivstenose	16
2. Fragestellung der Arbeit.....	25
3. Patienten und Methoden.....	26
3.1. Patientenkollektiv	26
3.2. Präoperative Daten.....	26
3.3. Intraoperative Daten	27
3.4. Postoperative Versorgung.....	27
3.5. Follow-up.....	28
3.6. Statistik	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Patientenkollektiv	29
4.2. Intraoperative Daten	31
4.3. Postoperative Daten	34
4.4. Follow-up Daten	35

5. Diskussion	41
5.1. Intraoperative Daten	41
5.2. Operative Einflussfaktoren	41
5.3. Individuelle Risikofaktoren	42
5.4. Postoperative Komplikationen.....	44
5.5. Einschränkungen der Arbeit	44
5.6. Interpretation der Ergebnisse	45
6. Zusammenfassung.....	46
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Danksagung.....	58
9. Ehrenerklärung	59
10. Bildungsweg.....	60

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACE	A. carotis externa
ACI	A. carotis interna
b-FGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BMI	Body-Mass-Index
ca.	Circa
CMV	Cytomegalievirus
CREST	The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial
CT	Computertomographie
d	Tag
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EPC	Endotheliale Vorläuferzellen
ESO	The European Stroke Organisation
evtl.	Eventuell
FiCO ₂	Inspiratorische Fraktion für Kohlendioxid
g	Gramm
ggf.	Gegebenenfalls
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HPC	Hämatopoetische Stammzellen

IL	Interleukin
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR(T)	Magnetresonanz-(tomographie)
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation, operations-
PDGF	Platelet derived growth factor
PDS	Polydioxanon
PSV	Peak Systolic Velocity
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylene
SPACE-Studie	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy-Study
Tab.	Tabelle
TEA	Thrombendarteriektomie
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSP-1	Thrombospondin-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von Karotisstenosen.....	4
Abbildung 2: Messverfahren zur Bestimmung des Stenosegrades	6
Abbildung 3: Nomogramm nach Ranke	8
Abbildung 4: Operationsindikation aus den S3-Leitlinien nach Eckstein	11
Abbildung 5: Thrombendarteriektomie mit Patchplastik	12
Abbildung 6: Intimahyperplasie	18
Abbildung 7: Intraoperativer Blick auf eine ACI-Rezidivstenose mit Shuntröhrchen ..	19
Abbildung 8: TEA-Zylinder mit Intimahyperplasie	20
Abbildung 9: Schematische Abbildung über die Bildung der Neointima	21
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Thrombozyten-Beteiligung	24
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten der Intimahyperplasie mit 10 %igen Stenose	36
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 50 %igen Stenose	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 70 % Stenose	37
Abbildung 14: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 10 % Stenose	38
Abbildung 15: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 50 % Stenose	38
Abbildung 16: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 70 % Stenose	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Risikofaktoren der Karotisstenose.....	3
Tabelle 2: Stenosegradeinteilung der A. carotis interna nach DEGUM-Kriterien.....	7
Tabelle 3: Auswertung der Patientencharakteristika	30
Tabelle 4: Zeitpunkte der systematischen Änderungen.....	32
Tabelle 5: Auswertung der OP-Daten	33
Tabelle 6: Postoperative Komplikationen	34
Tabelle 7: Auftreten der Intimahyperplasie im Verlauf nach NASCET	35
Tabelle 8: Intimahyperplasie in Abhängigkeit der Risikofaktoren	40

1. Einführung in das Thema

1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern nach Herz-Kreislaufkrankungen und malignen Tumoren. Verbesserungen in der Prävention und Therapie haben in den letzten Jahrzehnten dazu geführt, dass sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität des Schlaganfalls abgenommen haben [56,69]. Die jährliche Inzidenz des Schlaganfalls liegt in Deutschland bei 180 000 Patienten [56]. Aktuelle epidemiologische Daten zum Schlaganfall lassen jedoch mutmaßen, dass es auf Grund des demografischen Wandels (steigende Lebenserwartung, Alterung der sog. Baby-Boom-Generation, niedrige Geburtenraten) wieder zu einer Zunahme der Zahl dieser Erkrankung kommen wird. Laut dem Statistischen Bundesamt waren im Jahr 2013 ca. 5 % der deutschen Einwohner über 80 Jahre alt. Für 2060 wird erwartet, dass der Anteil auf bis zu 13 % wächst. Dies würde bedeuten, dass jeder achte Einwohner über 80 Jahre alt wäre [110]. Folglich ist auch zu erwarten, dass die Zahl der üblicherweise älteren Patienten (75- bis 84-Jährige) mit einem Schlaganfall zukünftig stark ansteigen wird [45]. Interessanterweise ist das Auftreten eines Schlaganfalls stark mit niedrigem Sozialstatus assoziiert [16]. Möglicherweise spielen hierbei die Prävalenzen von Gefäßrisikofaktoren und die Primärprävention innerhalb einer sozialen Schicht eine Rolle. Bezugnehmend auf das Erlanger Schlaganfallregister liegt die jährliche Schlaganfallinzidenz bei 182 pro 100 000 Einwohner für alle Altersgruppen, wobei Männer mit 200 pro 100 000 Einwohner häufiger betroffen sind als Frauen mit 170 pro 100 000 Einwohner [68].

Der Schlaganfall ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für bleibende Invalidität. Ein Drittel der Überlebenden hat anschließend eine dauerhafte Behinderung und ist pflegebedürftig. Es ist daher notwendig sowohl die primären als auch die sekundären präventiven Maßnahmen vor allem bei alten Patienten zu verbessern und ergänzend Rehabilitationsmethoden an die Behinderung und die Komorbidität älterer Patienten anzupassen. Im Jahr 2004 kostete die Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland 7,1 Milliarden Euro. Die ambulante Betreuung und Rehabilitation machen dabei mit rund 4,3 Milliarden Euro den größten Anteil aus. Dabei lagen die Kosten für einen Mann bei etwa 50.000 Euro und 43.000 Euro für eine Frau. Die 7.000 Euro Differenz können durch den späteren Erkrankungseintritt der Frauen erklärt werden [67].

1.2. Definition des ischämischen Schlaganfalls

Ein ischämischer Schlaganfall ist definiert als eine akut auftretende Minderdurchblutung des Gehirns mit Sauerstoffmangel, bei der es zu plötzlichen Paresen, Sensibilitätsstörungen, Tinnitus oder auch Amaurosis fugax (Schleiersehen) kommen kann. Ursächlich dafür sind insbesondere Arteriosklerose in großen Gefäßen (Makroangiopathie), Erkrankungen kleiner Hirngefäße (Mikroangiopathie) und kardiogene Embolien, welche durch Herzerkrankungen wie Vorhofflimmern oder Endokarditis entstehen können. Letzteres ist bei rund 26 % der ischämischen Schlaganfälle die Ursache. In etwa 20 % der Fälle führen arteriosklerotische Plaqueablösungen aus den großen Arterien wie zum Beispiel der A. carotis interna zu einer Okklusion oder Stenose kleiner zerebraler Arterien. Bezugnehmend auf die Inzidenz des Schlaganfalls wären allein 36 000 Patienten von einem karotis-assoziierten Schlaganfall betroffen. Mikroangiopathien sind ebenfalls zu rund 20 % verantwortlich und verursachen sogenannte lakunäre Infarkte (subkortikale oder im Hirnstamm gelegene, herdförmige Gewebedefekte) durch Verschluss der kleinen Gefäße, die von basal tief in das Hirngewebe penetrieren [48]. Mikroangiopathische Veränderungen im Gehirn sind Anzeichen für die intrazerebrale Arteriosklerose, welche vorrangig durch arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus ausgelöst wird [48]. Ein kleiner Anteil der ischämischen Infarkte wird durch Koagulopathien, Vaskulitiden oder Dissektionen der A. carotis interna verursacht.

Die wichtigsten Risikofaktoren für einen Hirninfarkt sind arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie in Form einer Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und eine positive Familienanamnese. Weitere Ko- und Begleiterkrankungen, die das Schlaganfallrisiko erhöhen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die nicht beeinflussbaren Faktoren wie Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition erklären, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenz für arteriosklerotische Plaqueablagerungen steigt (vgl. Abb. 1) [121].

Die arterielle Hypertonie ist für alle Ätiologien des Schlaganfalls der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor, sowohl für die Makro- als auch für die Mikroangiopathie. Systolischer als auch diastolischer Druck sind hierbei relevant. In einer schwedischen Studie von Dahlöf et al. wurde gezeigt, dass eine Senkung des Blutdrucks eine signifikante Senkung der Mortalität und der Morbidität eines vaskulären Ereignisses bewirkt. Nur noch 10 % der Patienten, die antihypertensiv behandelt wurden, erlitten einen Schlaganfall. In der Placebogruppe bekamen 20 % einen Schlaganfall (relative Risikoreduktion

von 50 %) [24]. Die Ergebnisse der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment randomised trial) zeigen, dass eine optimale Blutdruckeinstellung bei Werten um 135/85 mmHg liegt [51]. Hinzu kommt, dass Patienten mit arterieller Hypertonie möglichst auf den Konsum von Koffein verzichten sollten, da dieser zu schwankenden Blutdruckwerten über mehrere Stunden führen kann. Der Blutdruck kann systolisch um 15 mmHg und diastolisch bis 10 mmHg durch den Gebrauch von koffeinhaltigen Getränken (Kaffee, Tee, Energydrinks) bei normotensiven und hypertensiven Patienten gesteigert werden [62].

Tabelle 1: Risikofaktoren der Karotisstenose

Externe Risikofaktoren	Interne Risikofaktoren
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	Männliches Geschlecht
Bewegungsmangel	Alter > 65 Jahre [78]
Nikotinabusus	Ethnie
Diabetes mellitus	Positive Familienanamnese
Hypercholesterinämie	Fibromuskuläre Dysplasie der Halsgefäße
Hyperlipidämie	reduzierte Vasomotorenreaktivität bei einem FiCO ₂ von 8 % [80]
Erhöhte Blutviskosität ab 50 % Hämatokrit	Neurofibromatose oder Arteritis-Formen (z. B. Takayasu-Arteriitis).
Alkoholabusus (ab 60 g/d)	
Hyperhomocysteinämie	
KHK in der Anamnese	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Akute Gefäßverschlüsse, Arteriosklerose)	

Für die medikamentöse Therapie stehen neben den klassischen Diuretika und Betablockern inzwischen Kalziumantagonisten, Alpha-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer und Angiotensinantagonisten zur Verfügung.

2000 erstellte Berlitz ein Idealbild für die Primärprävention des Schlaganfalls. Diese beinhaltete eine spezielle Ernährung: salzarm, hoher vegetarischer Anteil, 2-maliger Verzehr von Fisch pro Woche, Zusätze von Folsäure und Vitamin B12 und Verzicht auf Koffein. Der Idealpatient ist normgewichtig, Nichtraucher und treibt mindestens 2x 30 min Ausdauersport in der Woche. Die klinischen Parameter liegen günstigerweise

bei einem Blutdruck von 135/80 mmHg und im Normbereich für Blutzucker, Cholesterin (HDL/LDL) und Triglyceride [12].

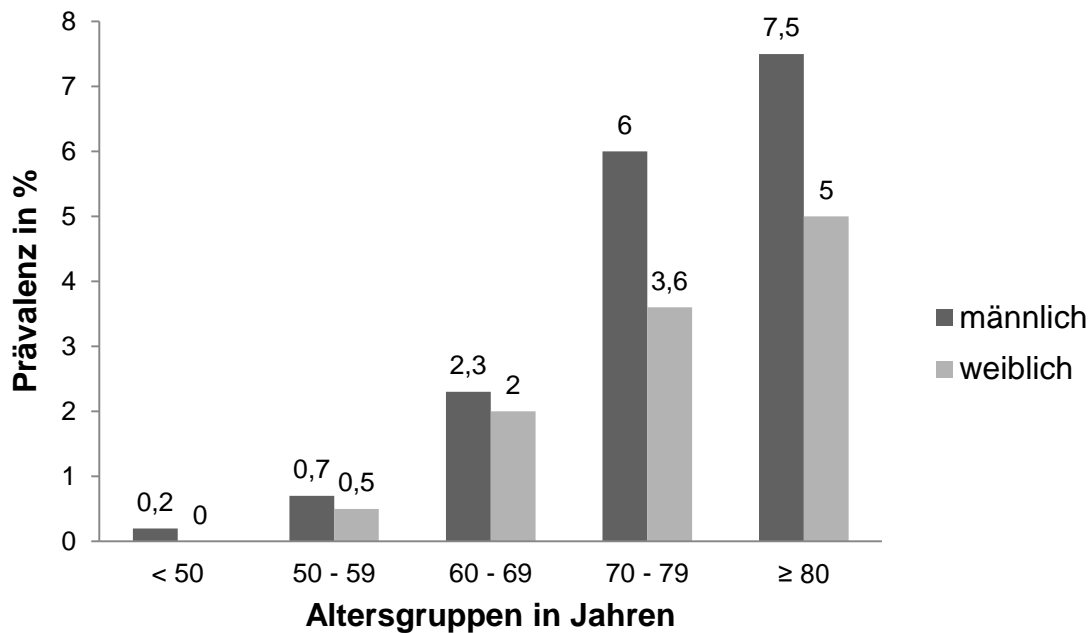


Abbildung 1: Geschlechts- und altersspezifische Prävalenz von Karotisstenosen > 70 % [121]

1.3. Instrumentelle Diagnostik der Karotisstenose

Die Diagnostik der Karotisstenose kann durch mehrere bildgebende Verfahren erfolgen. Die weiteste Verbreitung haben heute die Doppler-/Duplexsonographie und die MR-Angiographie. Weiterhin spielt die CT-Angiographie und in seltenen Fällen die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) eine Rolle.

Bei Verdacht auf eine Karotisstenose ist eine Duplexsonographie mit direkten Dopplerableitungen am schnellsten durchgeführt. Dabei wird ein Dopplerschallstrahl erzeugt, dessen Position variabel einstellbar ist und als schräg verlaufende Linie im Ultraschallbild angezeigt wird. Die reflektierte Ultraschallwelle kann sowohl akustisch als auch graphisch dargestellt werden. Die Farbkodierung im Duplexbild ist abhängig vom Ausmaß der Dopplerfrequenzverschiebung und der Strömungsrichtung. Gewöhnlich wird eine Rot-Blau-Farbabstufung verwendet. Die ausgesendete Schallfrequenz des Senders wird von den sich bewegenden Erythrozyten mit veränderter Frequenz reflektiert. Die Dopplerfrequenzverschiebung ist abhängig und direkt proportional zur Blutströmungsgeschwindigkeit. Somit kann die in Tabelle 2 verwendete systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV) durch das entsprechende Frequenzspektrum bestimmt werden. Ab einer

Lumenreduktion von 50 % kommt es zu einer deutlichen Strömungsbeschleunigung und damit zu einer Zunahme der Frequenzverschiebung, die mit dem Stenosegrad korreliert (vgl. Tab. 2) [66,112].

Bei der indirekten Dopplersonographie wird die Sonde auf die Arteria supratrochlearis im Nasenaugenwinkel gesetzt. Physiologisch wird die Arteria supratrochlearis durch die A. ophthalmica aus der A. carotis interna durchblutet. Bei einer hochgradigen Stenose der A. carotis interna erfolgt durch den veränderten Druckgradienten die Versorgung der A. supratrochlearis von extrakraniell durch die A. carotis externa. Die Flussrichtung des Blutes kehrt sich somit um und das Dopplergerät registriert entsprechend eine retrograd gerichtete Strömung.

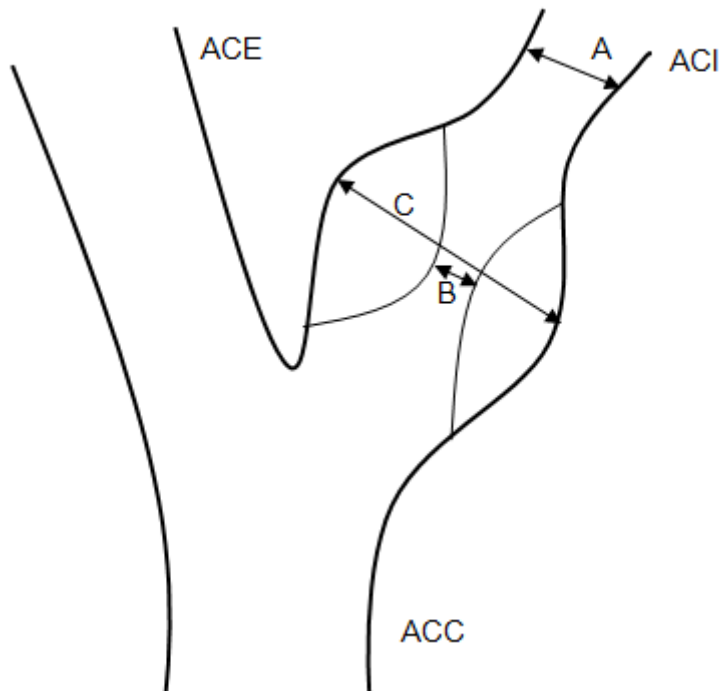
Im Farbduplex wird die Karotis auf Füllungsdefekte (evtl. Plaques) beurteilt und zudem kann die Sonomorphologie der Stenose durch Darstellung eines Quer- und Längsschnittes des Gefäßes (B-Bild) erfolgen. Eine Plaque kann hinsichtlich Binnenstruktur (homogen oder heterogen), Echogenität (echoarm, echoreich) und Plaqueoberfläche (glatt, unregelmäßig) beschrieben werden.

Weitere Untersuchungsverfahren sind die kontrastmittelverstärkte MR- und die CT-Angiographie. Der Stenosegrad wird in Zusammenhang mit gefäßchirurgischen Maßnahmen heute üblicherweise als NASCET-Stenosegrad angegeben. MR- und CT-Angiographien werden vor allem bei unklarem Sonographieergebnis z. B. bei ungünstigen anatomischen Lokalisationen herangezogen.

Die kontrastmittel-abhängige DSA sollte nur erfolgen, wenn mit Hilfe der nicht-invasiven Maßnahmen keine oder nicht ausreichend suffiziente Aussagen über den Stenosegrad möglich sind, da deren Risiko für neurologische Komplikationen mit 2,6 % nicht unerheblich ist [50].

Relevanz für die OP-Indikation haben der prozentuale Grad der Karotisstenose und daraus abgeleitete Schweregradabstufungen. Eine geringgradige Karotisstenose ist definiert als Durchmesserreduktion von weniger als 50 % nach NASCET, eine mittelgradige von 50 – 69 % und eine hochgradige von 70 – 99 %. Danach geht die Stenose in einen Verschluss über. Grundlage für die Berechnung des prozentualen Stenosegrades nach NASCET ist die Digitale Subtraktionsangiographie und das Verhältnis zwischen dem Durchmesser an der engsten Stelle im Gefäß (Strecke B in Abb. 2) und in der extrakraniellen A. carotis interna distal der Stenoseregion (Strecke A in Abb. 2) [41]. Der

ECST-Stenosegraduierung liegt ebenfalls die Angiographie zugrunde. Allerdings ergeben sich auf Grund eines anderen Messverfahrens (vgl. Abb. 2) „andere“ prozentuale Stenosegrade bei gleicher Stenose (vgl. Tab. 2) [40].



A = Durchmesser distal der Stenose

B = Durchmesser an der engsten Stelle der Stenose

C = Durchmesser der A. carotis interna (ACI) an der engsten Stelle der Stenose

Abbildung 2: Messverfahren zur Bestimmung des Stenosegrades (modifiziert nach Arning [6])

Die Formeln für die jeweiligen Messverfahren lauten wie folgt:

$$\text{Stenosegrad nach NASCET} = (1-B/A)*100$$

$$\text{Stenosegrad nach ECST} = (1-B/C)*100$$

Die Erhebung des Stenosegrades bei Patienten dieser Arbeit basierte auf der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM). Die Stenosegrad-Bestimmung erfolgt mittels farbkodierter Duplexsonographie, wobei deren Ergebnisse für diese Arbeit in den NASCET-Stenosegrad transferiert wurden [30]. Die

DEGUM-Kriterien beruhen auf der Beurteilung von primären und sekundären Kriterien. Diese ermöglichen eine differenziertere Unterscheidung der Stenose in 10 %-Schritten (vgl. Tab. 2). Die Streuung der PSV entsteht unter anderem durch die Abhängigkeit der systolischen Strömungsgeschwindigkeit von der Länge der Stenose. Ab einem Stenosegrad von 70 % zeigen langstreckige Gefäßeinengungen deutlich niedrigere systolische Strömungsgeschwindigkeiten als kurzstreckige Stenosen [123]. Da arteriosklerotische Stenosen, im Gegensatz zu nichtarteriosklerotischen wie z. B. Dissektionen, nahezu immer kurzstreckig sind, kann diese Problematik bei den in dieser Arbeit präsentierten Patienten vernachlässigt werden.

Tabelle 2: Stenosegradeinteilung der A. carotis interna nach DEGUM-Kriterien

[36]

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

Konfetti-Zeichen: Vibrationszeichen der Gefäßwände, welche sich als Farbpunkte im perivaskulären Weichteilgewebe darstellen.

1.3.1. Bestimmung des postoperativen Stenosegrades

Eine Vielzahl der Rezidivstenosen bei Patienten wird durch die duplexsonographische Nachsorge auffällig und weniger durch erneute neurologische Symptomatik. Die Duplexsonographie ist durch ihre einfache und wiederholte Durchführbarkeit und zuverlässige Aussagekraft auch postoperativ Mittel der Wahl zur Nachbeobachtung [2,4,77].

Standardmäßig wurde der Stenosegrad postoperativ duplexsonographisch mit Hilfe des Nomogramms nach Ranke von 1995 bestimmt (siehe Abb. 3). Dieses auf der Kontinuitätsgleichung beruhende Verfahren ist postoperativ dem präoperativ gewählten Verfahren vorzuziehen, da die operierte Karotis kein relativ fixes anatomisches Verhältnis mehr zwischen Bulbus und prä- und postbulbärer Arterie aufweist. Anhand der graphischen Interpolation der poststenotischen und intrastenotischen systolischen Strömungsgeschwindigkeit ergibt sich ein konkreter NASCET-Stenosierungsgrad [123].

Typischerweise findet sich eine Rezidivstenose am distalsten Punkt des Patch, denn dort ist das Gefäß per se am engsten. In Relation zum normalen Gefäßdurchmesser ist der Stenosegrad dort am höchsten, da z. B. eine generelle Intimahyperplasie von 3 mm Dicke dort für den höchsten relativen Stenosegrad sorgt.

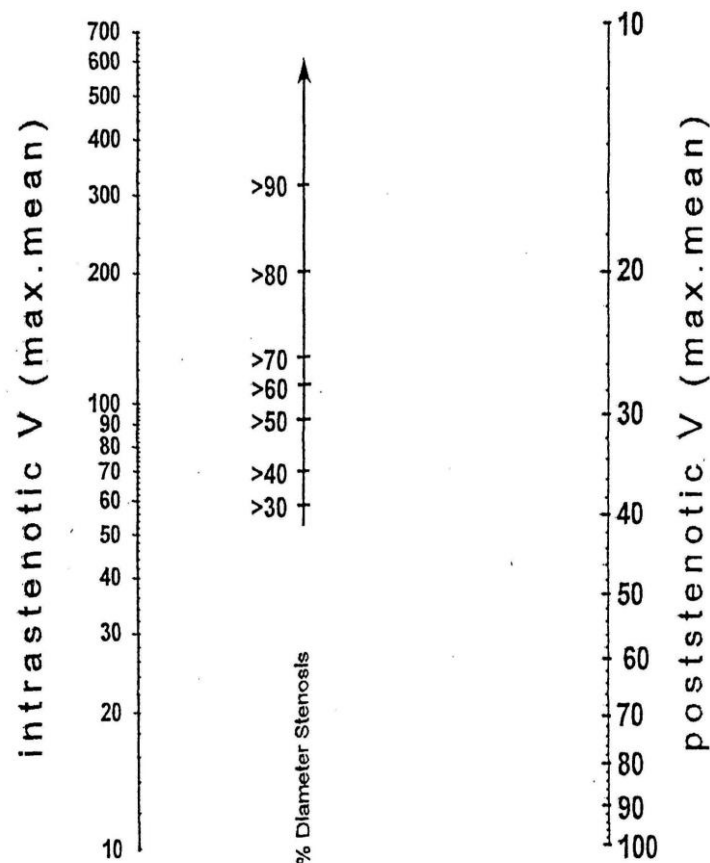


Abbildung 3: Nomogramm nach Ranke [94]

Im B-Bild kann man anhand der Echogenität die unterschiedlichen Plaques charakterisieren. Die Intimahyperplasie fällt durch eine homogene Struktur in der Sonographie und eine glatte Oberfläche auf [77]. Aleksic untersuchte ebenfalls die Plaquestruktur.

Mehr als die Hälfte der Patienten in seiner Studienpopulation (62,4 %) zeigte eine Intimahyperplasie mittels des B-Bildes. Dichte, echoreiche und kalzifizierte Plaques hingegen sprechen für ein Voranschreiten der Arteriosklerose [4].

1.4. Geschichte der Gefäßchirurgie

Die Gefäßchirurgie hat ihre Ursprünge in der Mitte des 19. Jahrhunderts in Europa. Alexis Carrel (1873 – 1944) und René Leriche (1879 – 1955) leisteten einen wichtigen Beitrag zur heutigen Gefäßchirurgie [83]. Carrels Verdienste lagen in der Grundlagenforschung der heutigen Gefäß- und Transplantationschirurgie [83]. Leriche verdiente sich um die Vaskularpathophysiologie [83]. Im Jahre 1950 wurde die erste erfolgreiche homologe Transplantation an einem Aortenbifurkationsverschluss durch Jacques Oudot (1913 – 1953) durchgeführt [46]. 1951 resezierte der Pariser Chirurg Charles Dubost ein Aortenaneurysma und verwendete als Interponat ein homologes Transplantat einer konservierten Aorta thoracica [46]. Die Verwendung homologer Transplantate fand weite Verbreitung, jedoch mit schlechten Langzeitergebnissen und hohen Komplikationsraten. Die Forschungen der verwendbaren Transplante erweiterte sich und 1975 wurden von Amgwerd und Sege die ersten Erfahrungen mit chemisch modifizierten heterologen Arterientransplantaten aus Rinder- und Kalbskarotiden publiziert [55]. „Zu dieser Zeit brachten jedoch die hohen Komplikationsraten von bovinen Transplantaten keinen Erfolg“ [55]. Im Jahre 1958 publizierten Szilagyi et al. tierexperimentelle Erfolge mit Polyesterprothesen (Dacron®) [55]. DeBakey war der Ansicht, dass Polyester die Voraussetzungen einer dauerhaften Prothese erfülle [29,55,107]. Der Beginn der Karotischirurgie ist chronologisch nicht erfassbar. 1975 veröffentlichte DeBakey Langzeitergebnisse einer Karotisthrombendarteriektomie, die er im Jahre 1953 an einem 53-jährigen Mann durchführte, welcher unter episodischen Anfällen von Schwäche im rechten Arm und Bein, sowie Sprach- und Schreibstörungen litt. Der Patient wurde durch die Operation symptomfrei [28].

Für die Fortschritte der Chirurgie im postoperativen Komplikationsverlauf waren ebenso die Entwicklungen der Antibiotika- und Heparinprophylaxe zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Bedeutung [83]. Ebenso war die Einführung der bildgebenden Verfahren vorteilhaft. Die Entdeckung der Röntgenstrahlen führte 1896 zur ersten Gefäßdarstellung an einer menschlichen Leichenhand durch Haschek und Lindenthal [98]. Die erste Aortographie wurde 1929 von Dos Santos durchgeführt [83]. Ein ebenfalls wichtiger Schritt war der Übergang der operativen Kathetermethode zur perkutanen Kathetertechnik

nik. In der Mitte des 20. Jahrhunderts führten Dotter und Judkin die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) ein [103]. Mit dem von Grüntzig entwickelten Ballonkatheter waren erstmalig Aufweitungen in Gefäßen möglich, deren Durchmesser kleiner war, als die Zugangsgefäße [103].

1.5. Operationsindikation bei einer Karotisstenose

Eine Thrombendarteriektomie wird empfohlen bei Patienten mit einer NASCET-Stenose von 70 – 99 %. Sobald ein ischämischer Schlaganfall eingetreten ist, sollte innerhalb von 2 Wochen eine TEA erfolgen. Dabei ist laut ESO (European Stroke Organisation) darauf zu achten, dass die perioperative Komplikationsrate bei weniger als 6 % liegt. Sollte die Stenose zwischen 50 – 69 % sein, so ist über eine TEA nachzudenken, wenn die perioperative Komplikationsrate des Zentrums unter 3 % liegt. Eine operative Versorgung einer Karotisstenose unter 50 % wird nicht empfohlen [114]. Abbildung 4 stellt mit Hilfe des Ablaufdiagramms die Therapieoptionen der Karotisstenose nach der deutschen S3-Leitlinien dar.

Eine Karotisstenose ist dann als symptomatisch einzuordnen, wenn der Patient eine transitorische ischämische Attacke, eine Amaurosis fugax oder einen Schlaganfall im Stromgebiet der Stenose erlitten hat. Karotisstenosen werden als asymptomatisch definiert, wenn es innerhalb der letzten 6 Monate keine stenose-assoziierten Symptome gab. Diese sind nicht zwingend operativ zu versorgen [114]. Die TEA bei asymptomatischen hochgradigen Stenosen wird nur empfohlen bei einer Komplikationsrate von unter 3 % [114]. Ausnahmen sind eine rasch progrediente Stenose, die embolisch aktiv ist oder eine Einengung von über 90 %. Ebenso wird die asymptomatische Karotisstenose operativ versorgt, wenn die kontralaterale Seite verschlossen ist, um die zerebrale Perfusion aufrecht zu erhalten und die Gefahr eines beidseitigen Verschlusses zu verhindern [37,81]. Diesbezüglich wird eine Komplikationsrate von maximal 5 % akzeptiert [37]. Allerdings wird die TEA bei asymptomatischen Stenosen mit kontralateralem Verschluss stark kontrovers betrachtet und von einigen Autoren nicht empfohlen, da Langzeitergebnisse keinen Benefit zeigten [10].

Multizentrische Studien wie NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und ECST (European Carotid Surgery Trial) bewiesen die sekundärprophylaktische Effektivität der Thrombendarteriektomie für erneute zerebrovaskuläre Ereignisse. So gilt diese Therapie bei operativen Komplikationsraten von unter 6 % als

leitlinienempfohlener Goldstandard für lokal begrenzte Abgangsstenosen (> 60 %) der A. carotis interna [40,41,114].

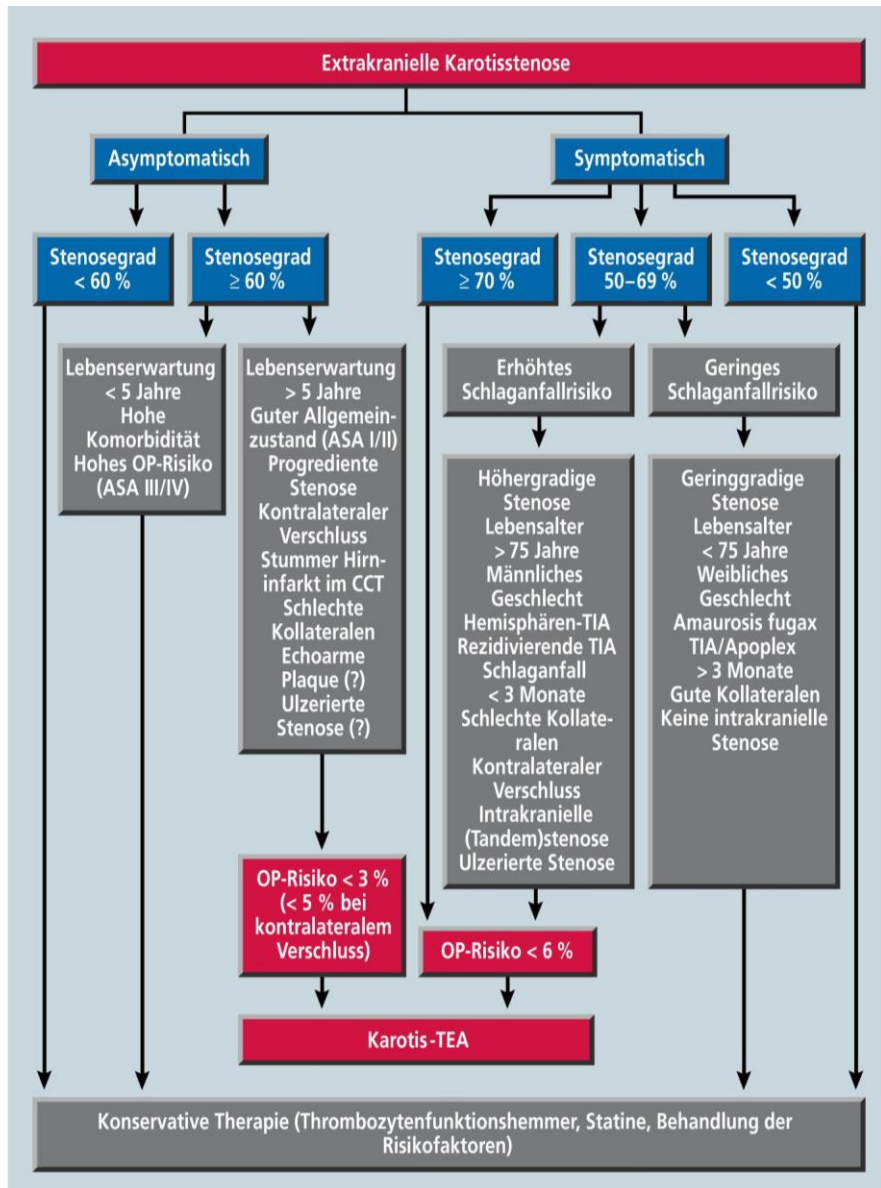


Abbildung 4: Operationsindikation aus den S3-Leitlinien nach Eckstein [37]

1.6. Operative und endovaskuläre Therapiemethoden

1.6.1. Thrombendarteriektomie (TEA) mittels Patchplastik

Nach Präparation der A. carotis communis, externa und interna erfolgt das Anschlingen derselben. Vor dem Abklemmen der abführenden Gefäße, dem sogenannten Clamping, erhält der Patient gewöhnlich eine Heparin-gabe i.v. um eine Gerinnselbildung zu verhindern. Es erfolgt eine Längsarteriotomie der ACC bis in das poststenotische Segment

der ACI und die Ausschälung der stenosierenden arteriosklerotischen Plaque im Niveau der Tunica media (siehe Abb. 5). Die Fixierung der Intimastufe erfolgt distal, damit sie durch die Blutströmung nicht umschlägt und das Lumen okkludiert. Die Verengung des Gefäßes durch eine direkte Naht der Gefäßwand wird durch das Einnähen eines Patch (Polyester, PTFE, bovines Perikard, autologe Vene) mit einer kontinuierlichen Naht verhindert. Abschließend wird in der Regel eine Angiographie durchgeführt, um den Erfolg der Operation bildgebend zu dokumentieren. Intraoperativ erfolgt ein klinisches Neuromonitoring bei Operationen in lokaler/regionaler Anästhesie auf der kontralateralen Seite durch Kraftmessungen. Gleichzeitig können die Bewusstseinslage und Reaktion auf Ansprache kontrolliert werden. Sollte die Sauerstoffversorgung des Gehirns durch den Circulus arteriosus cerebri nicht ausreichend gedeckt sein und es zu neurologischen Ausfällen kommen, erfolgt eine Shunteinlage. Im Falle einer Inhalationsanästhesie wird prinzipiell ein Shunt gelegt oder es kommen andere Neuromonitoringverfahren zum Einsatz. Abu Rahma et al. erklärten 2011, dass ein routinemäßiges Einsetzen des Shunts kein Unterschied hinsichtlich eines perioperativen Schlaganfalls macht im Vergleich zu Patienten, welche erst sekundär einen Shunt bekommen [3].

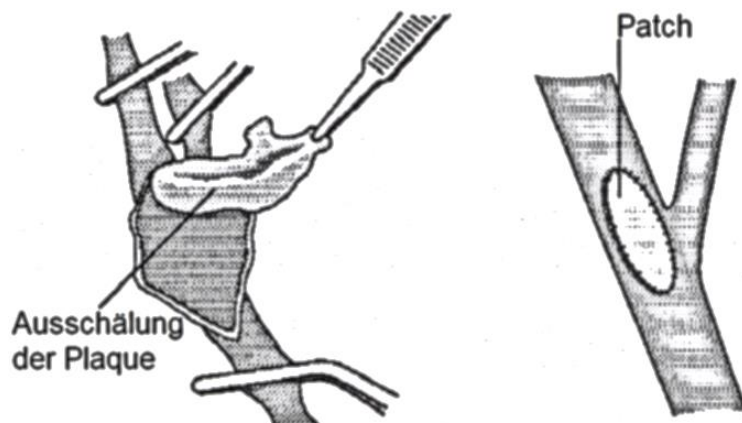


Abbildung 5: Thrombendarteriektomie mit Patchplastik modifiziert nach Raithel [93]

Die Verwendung eines Patch ist gegenüber der primären Adaptation der Arterienwände zu bevorzugen, da die Wahrscheinlichkeit einen erneuten Schlaganfall zu erleiden oder zu sterben deutlich geringer ist [14,58]. Ein Patch vergrößert den Durchmesser des Gefäßes. Außerdem ist der Übergang der A. carotis communis in die A. carotis interna

fließend, sodass die Hämodynamik des Blutes nicht durch eine Turbulenzbildung an einer Stufe gestört wird [9].

1.6.1.1 Vergleich der Materialien Polyester und Rinderperikard

Sowohl das bovine Perikard als auch Polyester sind ubiquitär verfügbar und für große und mittlere Gefäßkaliber einsetzbar. In der Herz-Thorax- und in der Gefäßchirurgie ist das bovine Perikard auf Grund seiner mechanischen Belastbarkeit bereits ein oft verwendetes Biomaterial. Das Perikard weist im Vergleich zum Polyester eine hohe Biokompatibilität auf [70,76]. Außerdem bietet es neben der Infektesistenz den Vorteil der Azellularität, sodass die Immunantwort und damit das Entzündungspotential auf den Patch minimal sind [13,76,87]. Da es sich nicht um einen synthetischen Stoff handelt, muss es bei einer Infektion, anders als Polyester, nicht wieder entfernt werden. Zusätzlich wird vermutet, dass durch das azelluläre Kollagen eine optimale Bedingung für Zellmigration und -proliferation besteht, da eine beschleunigte Reendothelialisierung im Vergleich zu synthetischen Materialien beobachtet wurde [19]. Aus diesem Grund eignet sich bovines Perikard auch um infizierte Gefäße zu rekonstruieren oder bei immunsupprimierten Patienten. Autologe Venen bilden eine Alternative. Patienten, die jedoch hämodialysiert werden, besitzen eine spärliche Anzahl an geeigneten Venen. Die TEA mit Venenpatch würde auf Grund der Venenentnahme mehr Zeit in Anspruch nehmen. Dies erhöht die Anästhesiezeit sowie die Komplikationsrate und bietet einen neuen Fokus für Infektionen [7]. Patchaneurysmata wurden bei beiden Materialien in verschiedenen Studien beobachtet. Jedoch wird von einigen Autoren von einer geringen Aneurysmabildung bei dem Perikard gesprochen [13,76,87]. Die einfache Verwendung und Verarbeitung des bovinen Perikards überzeugte viele Operateure, da die Konsistenz dem nativen Gefäßgewebe sehr ähnelt [13,76,79,90]. Die sonographische Untersuchung des Perikard-Patch ist unmittelbar postoperativ möglich [70,76]. Polyester hingegen verursacht Schallschatten, sodass eine komplette Untersuchung verhindert wird [44]. Das bovine Perikard bietet auf Grund der Vorteile eine gute Alternative zu synthetischen Prothesen.

1.6.1.2 Einfluss von Polyester und Rinderperikard auf die Rezidivstenosen

2015 wurde von Dorweiler et al. eine Langzeituntersuchung über die Rezidivstenoserate nach einer TEA unter dem Einsatz von bovinem Perikard veröffentlicht. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich, dass nach 24 Monaten eine 50 – 69 %ige Rezidivstenose bei 2,2 % der Patienten zu finden ist. Die über 70 %ige Rezidivstenoserate lag bei

2,8 % [33]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Papakostas präsentiert. Nach 24 Monaten wurde bei 1,2 % der Patienten nach TEA mit Rinderperikard-Patchplastik eine Rezidivstenose von über 50 % gefunden [90]. Ladowski et al. konnten nach 30 Monaten bei 7,43 % der Population mit Rinderperikard-Patch eine Rezidivstenose von 60 - 79 % feststellen [70].

Neuhauser et al. verglichen 2003 die Rezidivstenoserate nach dem Einsatz von Polyester und Rinderperikard. Sie dokumentierten eine Rezidivstenose von über 70 % bei 3,8 % der Patienten mit Polyester-Patch nach 13 Monaten. In der Perikardgruppe fanden sich 2 % der Patienten mit einer Rezidivstenose von 50 - 69 % und 2 % wiesen eine Rezidivstenose von über 70 % nach einem Beobachtungszeitraum von 3 - 28 Monaten (mittlere Beobachtungszeit 12 Monate) auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Rezidivstenoserate und dem Patchmaterial wurde nicht nachgewiesen [88].

In einer Arbeit von Ho et al. wurde der Vorteil der TEA mit Patchplastik gegenüber einer primären Adaptation beschrieben. Als Patchmaterial wurden sowohl das Perikard als auch das Polyester verwendet. Nach 24 Monaten konnte eine Rezidivstenose von ≥ 75 % bei 1 % der Patienten mit bovinem Perikardpatch nachgewiesen werden. Patienten mit Polyester-Patch wiesen nach 24 Monaten eine Rezidivstenoserate von 1,9 % auf [58]. Ho et al. erklären die niedrigere Rezidivstenoserate unter bovinem Perikard mit der parallel zu dessen Verwendung einhergehenden Einführung der duplexsonographischen Kontrolle des Rekonstruktionsergebnisses.

Die Arbeiten von Dorweiler, Papakostas, Ladowski, Neuhauser und Ho machen keine Angaben zur Ätiologie der Rezidivstenose. Zwar kann man auf Grund des geringen Untersuchungszeitraums von 24 Monaten von überwiegend Intimahyperplasieverursachenden Stenosen ausgehen, aber eine arteriosklerotische Genese kann nicht ausgeschlossen werden. Noch wichtiger ist festzustellen, dass operativ induzierte Stenosen z. B. durch Nahteinziehung ebenfalls nicht abgrenzbar sind. Zudem lassen sich in der Literatur keine Aussagen über die Rezidivstenose von unter 50 % finden.

1.6.2. Eversions-TEA, Einsatz eines Interponats

Bei der Eversions-TEA wird die A. carotis interna proximal von der A. carotis communis abgetrennt. Um die A. carotis interna zu desobliterieren, folgt ein Umstülpen der äußeren Wandschichten mit Extirpation des Stenosezylinders. Anschließend wird die A. carotis interna an die A. carotis communis reanastomosiert.

Bei dem Einsatz eines Interponats wird der pathologische Gefäßabschnitt reseziert und meist ein peripheres Stück der körpereigenen Vena saphena magna implantiert. Ist diese auf Grund von vorangegangenen Bypassoperationen oder Varizenoperationen nicht mehr vorhanden, kann auf einen alloplastischen Gefäßersatz (z. B. Polyester) zurückgegriffen werden.

1.6.3. Stent-geschützte perkutane transluminale Angioplastie

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) wird gewöhnlich die A. femoralis punktiert und eine Schleuse gesetzt. Unter Röntgenkontrolle werden anschließend Führungsdraht sowie Katheter bis zur Karotisstenose eingeführt. Über den Draht erfolgt die Applikation eines Ballonkatheters in die Gefäßengstelle. Die Plaques sollen so kontrolliert an die Wand des Gefäßes gedrückt werden. Nach einem Katheterwechsel wird nun der Stent im Bereich der Stenose platziert und aufgedehnt. Das Procedere selbst ist variabel und kann mit oder ohne zerebrales Protektionssystem (Schirmchen) erfolgen. Ein Nachdehnen des Stents mit einem Ballon für ein optimales Ergebnis ist möglich. Nach Entfernen von Kathetern, Drähten und Schleuse wird dem Patienten über die Punktionsstelle ein Druckverband angelegt und Bettruhe für mehrere Stunden empfohlen. Die Punktionsstelle kann auch mit einem Gefäßverschlussystem versorgt werden, um das Risiko einer eventuellen arteriellen Nachblutung weiter zu minimieren.

1.7. Phasen der Heilung der Arterie nach TEA

Die Desobliteration der Arterie und die Patchversorgung führen zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Hinzu kommt, dass die Intima des Gefäßes durch die Plaqueabtragung nicht mehr vorhanden ist. Subendotheliale Strukturen und extrazelluläre Matrix können nun ungehindert in Kontakt mit den Blutbestandteilen treten. Awad und Little beschrieben die Phasen der Heilung der Arterie sowohl bei der reinen TEA als auch der TEA mit Patchplastik. Dabei wurden verschiedene Patchmaterialien wie Polyester und Rinderperikard untersucht. Auffallend ist, dass sich der Heilungsverlauf bei allen Operationsverfahren anders darstellt [9].

Bei den Gefäßen, die einer reinen TEA oder eine TEA mit Polyester-Patchplastik unterzogen wurden, kam es innerhalb von Stunden nach der Operation zu einer Aggregation von Fibrinmonomeren auf der exponierten Media bzw. dem Kunststoffpatch und zur Thrombozytenadhäsion. In den weiteren Tagen folgte eine fibromyointimale Proliferation mit anschließender Neoendothelialisierung. Die Autoren konnten jedoch keine Hei-

lungsreaktion auf dem Rinderperikard entdecken [9]. Ito et al. beschrieben 2014, dass die Neointima neben der sehr hohen proliferativen Zellregeneration auch einen hohen Anteil an Kollagenfasern beinhaltet [61].

Grundsätzlich führt die TEA zu einer Entzündungsreaktion mit einem spezifischem Zytokinmuster, welches entscheidend für die Mobilisation und das Wandern der Stammzellen ist. Es kommt unter anderem zu einem Anstieg von IL-6 und G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) und einem Abfall von IL-12, IL-1 β und PDGF (platelet derived growth factor). Die Verringerung der zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen (EPC) und hämatopoetischen Stammzellen (HPC) wird mit dem veränderten Zytokinmuster zum Zeitpunkt der Entzündung in Verbindung gebracht [111]. Vor allem dem G-CSF wird eine wichtige Rolle im Reparaturmechanismus nachgesagt, da dieser die Reendothelialisierung fördert [122]. 2014 beschrieb Patel die Korrelation zwischen Rezidivstenoseinzidenz und Menge an hämatopoetischen Stammzellen (HPC). Je geringer der Abfall der HPC im Blut ist, desto größer ist die Gefahr einer Rezidivstenose. Nach der TEA werden die HPC zum OP-Gebiet rekrutiert für die Reendothelialisierung. Eine hohe Migrationsrate der HPC, also das Abwandern der Zellen aus dem Blut zum defekten Endothel, ist mit einer geringen Rezidivstenoserate vergesellschaftet [91]. HPC verstärken also die Reendothelialisierung und mildern die Intimahyperplasie.

1.8. Ätiologie der Rezidivstenose

Zwei generelle Ursachen können Rezidivstenosen bedingen. Zum einen kann erneut eine Arteriosklerose durch die bereits bekannten Pathomechanismen auftreten und zum anderen kann eine Intimahyperplasie die Ursache sein. Ebenfalls ist das Belassen von distalem Plaque oder Nahteinengung mit aufzuführen. Diese Stenose ist dann auch unmittelbar nach der Operation zu detektieren und sollte korrekt als Residualstenose bezeichnet werden.

Die Intimahyperplasie ist charakterisiert durch eine abnormale Migration und Wachstum der glatten Muskelzellen und Produktion der extrazellulären Matrix.

Schwartz et al. beschrieben drei Phasen der Intimahyperplasie-Entstehung bei der die Heilung vom Lumen in Richtung Adventitia verläuft [104]:

Phase 1: Thrombotische Phase

Phase 2: Zelluläre Rekrutierung (Reendothelialisierung, Leukozytenmigration)

Phase 3: Proliferative Phase

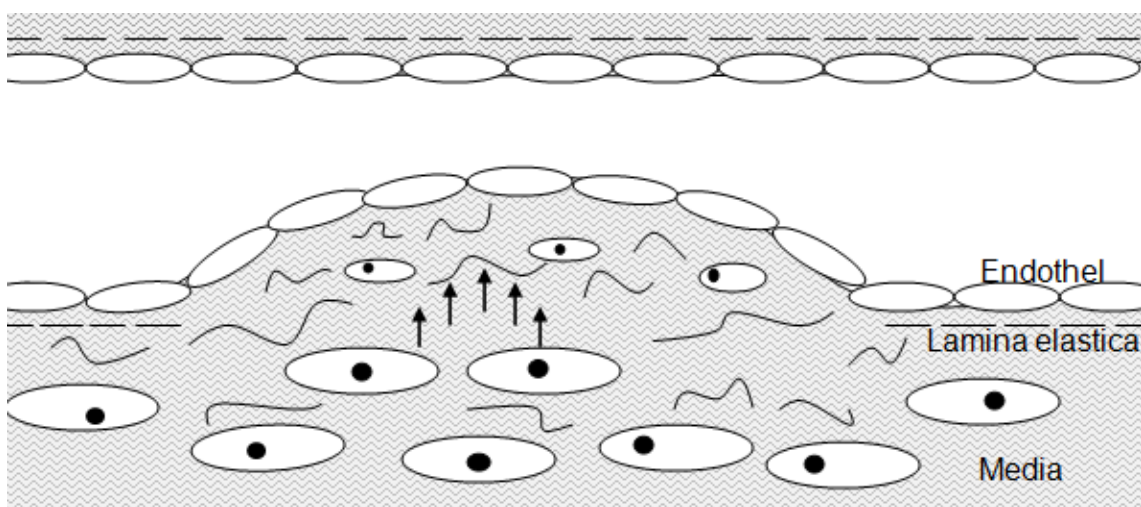
Bei einer TEA kommt es zu einer Verletzung der Endothelzellen. Durch den lokalen Defekt kommt es zu einer Freisetzung des subendothelialen Kollagens. Die Gerinnungskaskade startet und es folgt die Thrombusbildung. Zeitgleich können keine vasoprotektiven Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklin ins Gefäßlumen abgegeben werden, da diese Aufgaben durch das fehlende Endothel nicht mehr wahrgenommen werden können. Dies führt nicht nur zu einer Erhöhung des vaskulären Tonus, sondern fördert auch noch die Entzündungsreaktion [11]. Zusätzlich werden durch die operative Versorgung eines atheromatösen Gefäßes auch angrenzende Plaqueareale freigelegt. Dabei können zusätzlich inflammatorische Gewebemediatoren freigesetzt werden, welche eine pathologische Wundheilung noch verstärken.

Durch die Proliferation der Endothelzellen erfolgt die Deckung des Thrombus. Gleichzeitig wandern vor allem Makrophagen und Lymphozyten in den Thrombus ein. Die Makrophagen sezernieren fibrinolytische Enzyme, welche die Auflösung des Thrombus unterstützen. Die zellulären Anteile des Thrombus sind gleichermaßen für die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren zuständig, welche das Einwandern von weiteren Zellen verantworten (vgl. Abb. 9).

Es beginnen glatte Muskelzellen und Myofibroblasten zur Oberfläche des Thrombus zu wandern und bilden eine Art Kappe unter der Neointima. Während der Thrombus sich immer weiter auflöst, kommt es in seinem Inneren zur Proliferation der glatten Muskelzellen und zur massiven Sekretion von extrazellulärer Matrix, welches zu einer deutlichen Dickenzunahme der Neointima und damit zur Intimahyperplasie, führt (siehe Abb. 6). Insgesamt besteht der Großteil der hyperplastischen Intima aus extrazellulärer Matrix mit nur einem elfprozentigen zellulären Anteil [104].

Das Glykoprotein Thrombospondin-1 (TSP-1) ist maßgeblich für die Chemotaxis der glatten Muskelzellen in den Gefäßen verantwortlich und wirkt bei der Entstehung einer Intimahyperplasie mit [95,99,124]. Bei akuten Entzündungen wird das TSP-1 initial

durch die Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand freigesetzt, um glatte Muskelzellen anzulocken. Später schütten die glatten Muskelzellen selbst das TSP-1 aus und halten den TSP-1 Level bis etwa den zehnten Tag konstant hoch. Anschließend sinkt er wieder ab [95]. Esemuede et al. fanden in einer Untersuchung heraus, dass Lovastatin die TSP-1 induzierte Chemotaxis der glatten Muskelzellen dosisabhängig reduzierte. Dieser Effekt konnte durch Mevolansäure (entstanden durch HMG-Co-Reduktase) rückgängig gemacht werden [39]. Eine Hemmung der Cholesterinsynthese verringert die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen und somit die Intimahyperplasie [23,102,126].



Glatte Muskelzellen migrieren dort Richtung Lumen, wo die Lamina elastica defekt ist; Extrazellulärmatrix reichlich vorhanden (modifiziert nach einer Abbildung von Schwartz [104])

Abbildung 6: Intimahyperplasie

Die Tiefe des Endotheldefekts spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Ausprägung der Intimahyperplasie. Walker et al. zeigten in einem Tierexperiment, dass eine Medialäsion zu einer Regeneration der Endothelzellen weit über den initialen Defekt reicht [118].

Einige Risikofaktoren für die Arteriosklerose, welche die primäre Karotisstenose bedingen, sind ebenfalls für die Entwicklung einer Intimahyperplasie relevant. Mehrere Forschergruppen haben in Ratten-Versuchen gezeigt, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel die Entstehung der Intimahyperplasie fördert [15,27,108]. Gleichzeitig wurde in den Experimenten gezeigt, dass Folsäure eine schützende Komponente hat. Ratten, welche

zusätzlich eine Folsäuresubstitution erhielten, erreichten einen viel niedrigeren Homocysteinspiegel im Blut [27]. Der Folsäurespiegel korrelierte sowohl mit dem Homocysteinspiegel im Serum als auch mit der Intimahyperplasie negativ. Die Inhalation von Zigarettenrauch spielt ebenfalls eine Rolle als Risikofaktor [27,71]. Davis et al. verglichen zwei Rattenpopulationen nach einer TEA. Dabei wurde nur eine Gruppe Zigarettenrauch ausgesetzt. Es zeigte sich, dass die Inhalation nicht nur zu einer Erhöhung der Homocysteinkonzentration führte. Ratten, welche dem Rauch ausgesetzt waren, wiesen eine bis zu 120 % schwerere Intimahyperplasie auf im Vergleich zur Kontrollpopulation [27]. Der Zigarettenrauch führt zu einer gesteigerten Permeabilität der Zelle. Dies führt zu einer Zellschwellung, welche folglich zu einer weiteren Verletzung der Zellmembran führt. Daraufhin werden Thrombozyten angezogen und haften an den verletzten Zellen. Der Heilungsprozess ist gestört und muss zu Teilen neu beginnen [71].

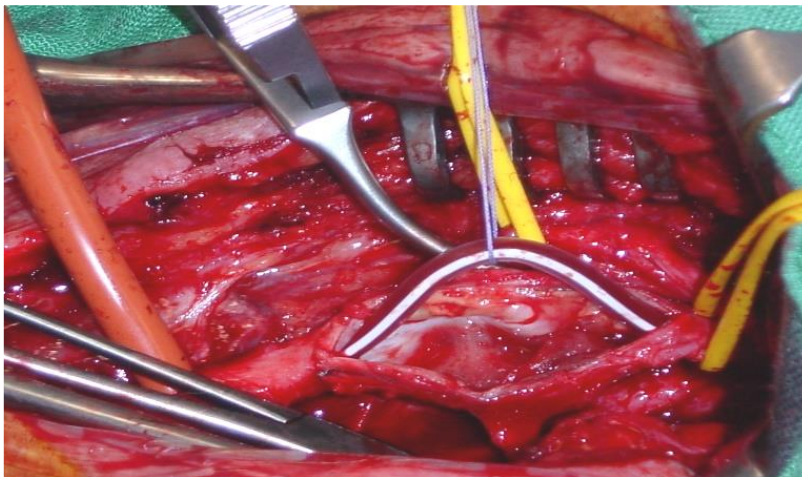


Abbildung 7: Intraoperativer Blick auf eine ACI-Rezidivstenose mit Shuntröhrchen; die hellen Anteile charakterisieren den Intimahyperplasiebereich, Primär-OP war eine TEA mit Polyester-Patch
[zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. habil. J. Tautenhahn]

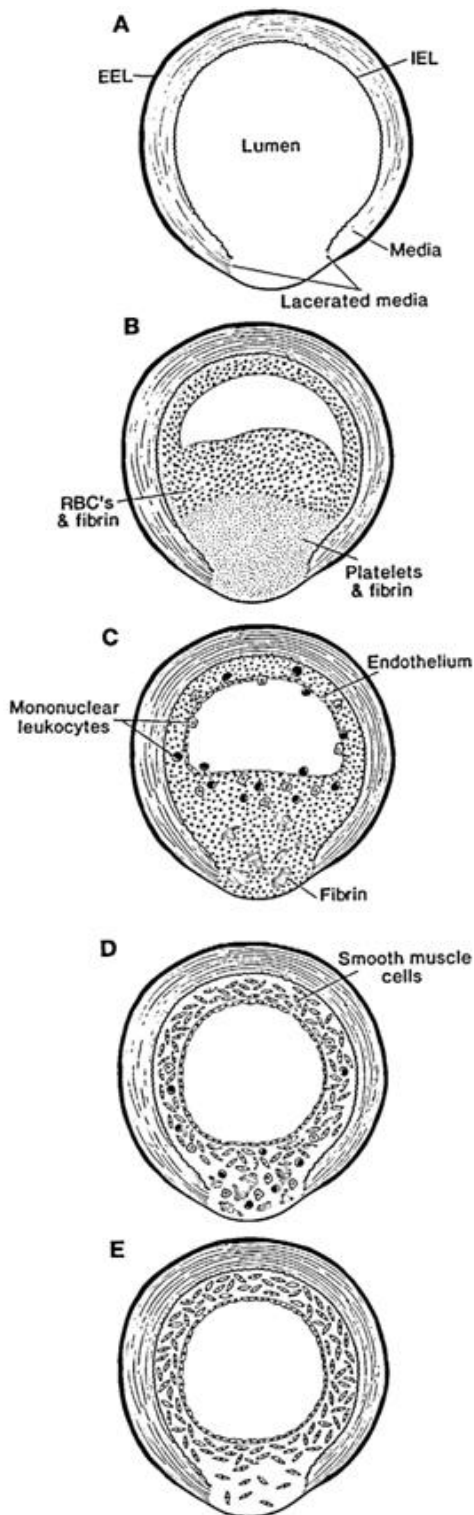


Abbildung 8: TEA-Zylinder mit Intimahyperplasie

[zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. habil. J. Tautenhahn]

Die arterielle Hypertonie wurde in einigen Rattenversuchen ebenfalls als Stimulator für die Intimahyperplasie gesehen [35]. So kam es bei hypertensiven Ratten nach der TEA sowohl zu einer schnelleren als auch zu einer vermehrten Proliferation von glatten Muskelzellen [35]. Die Erklärungsansätze hierzu waren verschieden. Zum einen kann die arterielle Hypertonie zu einer verspäteten Endothelregeneration führen, da der erhöhte Blutdruck das Endothel durch die vermehrten Schwerkkräfte zusätzlich schädigt. Dies hat zur Folge, dass Wachstumsfaktoren im Blut für einen längeren Zeitraum auf die glatten Muskelzellen wirken können. Alternativ gingen die Autoren davon aus, dass auf Grund des dauerhaften physikalischen Stress glatte Muskelzellen sensitiver auf die Wachstumsfaktoren reagieren als Zellen, die Normotension ausgesetzt sind [35].

Zahlreiche Studien zeigen, dass Diabetes mellitus ein Einfluss auf die Bildung der Intimahyperplasie nach Stentimplantation vorweist [38,47,64]. Diabetes mellitus begünstigt durch die chronische Hyperglykämie, Hyperinsulinämie sowie Dyslipidämie Entzündungsreaktionen sowie Zellproliferation der glatten Muskelzellen [106,109]. Ebenso sorgt die Hyperglykämie für eine gesteigerte Synthese des Thromboxan A₂, welches das Risiko der spontanen Plättchenaggregation erhöht [26]. Gleichmaßen gilt, dass die Gerinnung durch eine erhöhte Konzentration der prokoagulatorischen Substanzen wie Fibrinogen, Faktor VII und der von-Willebrand-Faktor bei Diabetes mellitus gesteigert ist [38]. Der verursachte Endothelschaden durch die Hyperglykämie stört zusätzlich die Gefäßrelaxation durch verringerte NO-Bildung [63].



A: Akute Gefäßverletzung: die innere Lamina elastica ist zerstört. Patch-implantation verändert die Hämodynamik des Blutes, weitere Turbulenzen schädigen das Endothel.

B: Minuten nach der Verletzung kommt es zur Thrombozytenaggregation an der zerstörten Stelle. Die Thrombozytenaggregation findet auch in den angrenzenden Bereichen der Verletzung statt.

C: Der Thrombus wird mit einer Schicht neuem Endothel überdeckt während der nächsten 3 - 4 Tage. Endothelzellen wandern vom Rand der Verletzung ein. Makrophagen und Lymphozyten infiltrieren den Thrombus.

D: Glatte Muskulatur wächst etwa am 6. Tag nach der Verletzung in die Reparaturzone. Sie bedecken die Überreste des Thrombus, welcher durch die Makrophagen allmählich abgebaut wird.

E: Die Neointima ist nun vollständig ausgebildet am 21. Tag. Der Thrombus ist vollständig resorbiert. Fibroblasten proliferieren. Extrazelluläre Matrix (Elastin, Kollagen, Proteoglykane, Glykoproteine) vergrößert sich und trägt zur Schwere der Rezidivstenose bei.

EEL: externe Lamina elastica

IEL: interne Lamina elastica

RBC's: Erythrozyten

Abbildung 9: Schematische Abbildung über die Bildung der Neointima modifiziert nach Mitra und Schwartz [84,104]

Ebenfalls wird der Einfluss von Infektionserkrankungen auf die Entstehung der Intimahyperplasie diskutiert. Ein Beispiel ist der Einfluss des Cytomegalievirus. CMV ist

in der Lage das Tumorsuppressorgen p53 zu blocken. Damit kann dieses seine normale Funktion nicht mehr ausführen indem es das monoklonale Wachstum der glatten Muskelzellen unterdrückt [125].

Neben den Risikofaktoren einer Intimahyperplasie wurden auch protektive Mechanismen entdeckt. Statine haben neben der erwähnten Proliferationshemmung der glatten Muskelzellen weitere Vorteile. Mehrere Forschungsprojekte zeigten, dass Statine einen günstigen Effekt auf die Reendothelialisierung haben [23,117,119,126]. In einer Versuchsreihe mit Ratten wurde nachgewiesen, dass eine gewisse Statindosis die Intimadicke reduziert [119]. Hintergrundig ist sowohl eine vermehrte Zirkulation der endothelialen Vorläuferzellen als auch eine zunehmende Expression des Transmembranproteins Integrin mit den Untereinheiten alpha5 und beta1 in den endothelialen Vorläuferzellen (EPC) [31,117,119]. Der Fibronectinrezeptor besteht aus dem genannten Integrin, welcher die Zellmigration und -adhäsion vermittelt. Folglich kommt es durch die Hochregulation des Rezeptors zu einer schnelleren und vermehrten Migration der EPC zum Gefäßdefekt und einer erhöhten Adhäsion. Laut Walter et al. führt eine schnelle und weit fortgeschrittene Reendothelialisierung durch die höhere Zahl an EPC zu einer geringeren Neointimadicke [119]. Positiv auf die Reendothelialisierung wirkt sich die Applikation von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) aus. In Studien wurde gezeigt, dass die Gabe des Faktors die endotheliale Reparatur begünstigt, sodass die Reendothelialisierung vorzeitiger abgeschlossen werden kann. Somit wird die übertriebene Proliferation der glatten Muskelzellen gehemmt und die Intimahyperplasie verringert [8,60]. Dies zeigt, dass der Progress der Intimahyperplasie nicht nur durch die Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen aufgehalten werden kann, sondern auch durch die Unterstützung der Reendothelialisierung.

Jüngst wurde ein Zusammenhang zwischen einer hohen Kalziumkonzentration in der arteriosklerotischen Plaque und einer geringeren Rate an Rezidivstenosen ein Jahr postoperativ entdeckt. Präoperativ wurde der Kalziumgehalt der Plaque mittels CT bestimmt. Es ist nicht sicher, wieso Kalzifizierung die Intimahyperplasiebildung unterdrückt. Vermutet wird die Möglichkeit des hemmenden Einflusses des Kalziums auf die Intimahyperplasiebildung oder die Protektion vor Mikrotraumen bei der TEA [65]. Weitere Nachforschungen sind nötig für die Aufklärung dieses Pathomechanismus. Allerdings ergibt sich aus dieser Entdeckung die Möglichkeit Risikopatienten für eine Rezidivstenose zu detektieren. Folglich können Patienten über die reduzierte Erfolgsrate

hinsichtlich einer Rezidivstenose nach der TEA aufgeklärt werden und anschließende Follow-up Untersuchungen in kürzeren Intervallen angesetzt werden.

Die Rolle der Thrombozyten an der Bildung der Intimahyperplasie ist unumstritten [18,34,73,101,105]. Abbildung 10 zeigt anschaulich die Abhängigkeit der Intimahyperplasie von der Thrombozytenfunktion. Die Aktivierung der Thrombozyten führt zur Ausschüttung von Transmittern wie Serotonin, Thromboxan A₂ und Fibrinogen, welche benachbarte Thrombozyten anlocken und aktivieren. Aktivierte Thrombozyten schütten Mitogene und Chemokine aus. Darunter zählt man unter anderem PDGF (platelet derived growth factor), TGF- β (Transforming growth factor beta), b-FGF (basic fibroblast growth factor) und TSP-1 (Thrombospondin-1). Diese wiederum stimulieren die Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen [73,84,89,101].

Der Einfluss der Transmitter ist durch Lindner et al. und Ferns et al. in Tiermodellen bewiesen worden. Infusionen mit b-FGF folgte eine höhere Rate an Proliferation der glatten Muskelzellen [75]. Die Gabe von PDGF-Antikörper hemmt die Migration der glatten Muskelzellen und reduziert die Intimahyperplasie um bis zu 40 % [42]. Interessanterweise findet man in dem Insulin-Sensitizer Troglitazone eine Substanz, welche die PDGF-induzierte Migration und die b-FGF-induzierte DNA-Synthese der glatten Muskelzellen hemmt [72].

Da die Intimahyperplasie auf einem entzündlichen Prozess basiert, lässt sich diese durch antiinflammatorische Substanzen aufhalten. Wirkstoffe wie Rapamycin, Cycloporin und Dexamethason sind bisher untersucht [22]. In Anlehnung an Abbildung 10 lassen sich auch weitere pharmakologische Therapien herleiten, welche die Progression der Intimahyperplasie vermindern (z. B. Serotonin-Rezeptorinhibitoren, Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren) [22]. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass Kalziumantagonisten wie Nifedipin die Proliferation der glatten Muskelzellen vermindern [57].

In den ersten 24 Monaten nach der Operation ist der häufigste Grund für eine Rezidivstenose die Intimahyperplasie [4,9,77,113,125]. Anschließend sind die arteriosklerotischen Rezidivstenosen relevanter. Beide Ätiologien wirken begünstigend für eine Embolie mit möglichen ischämischen Symptomen. Das Bestehen von vaskulären Risikofaktoren (z. B. Nikotinabusus) beschleunigt beide Prozesse. Laut Awad et al. führen die Patchplastiken gewöhnlich zu einer Rezidivstenose am proximalen Ende des Patch wäh-

2. Fragestellung der Arbeit

Zur Bedeutung des Materials synthetischer Patches und Patches aus bovinem Perikard in Bezug auf Operationskomplikationen und Rezidivstenosen liegen nur relativ wenige Daten vor.

Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit, wie sich der Wechsel des routinemäßig eingesetzten Polyester-Patch zu bovinem Perikard bei einer Karotisthrombendarteriektomie auf die Inzidenz peri- und postoperativer Komplikationen und das Auftreten von Rezidivstenosen und deren Ätiologie auswirkte.

Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Dynamik der Entwicklung von Rezidivstenosen auf dem Boden einer Intimahyperplasie.

3. Patienten und Methoden

Die in der hier vorgelegten Arbeit verwendeten Patientendaten wurden ausschließlich im Rahmen des Arzt-Patienten-Vertrags erhoben. Deren retrospektive Auswertung erfolgte in Form nicht personenbezogener anonymisierter Daten zu wissenschaftlichen Zwecken, was gemäß den Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg nach § 16 (5) statthaft ist [5]. Die Auswertung ist gemäß der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) vom 25.05.2018 Art. 6 Nr. 1 c rechtmäßig, da Forschung als Dienstaufgabe der Hochschuleinrichtung bestimmt ist und der Zweck der Datenauswertung ein wissenschaftlich definiertes Ziel darstellt. Diagnostische- und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten in Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht [25].

3.1. Patientenkollektiv

Eine Schlaganfallregister-Datenbank der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg, in der Revaskularisationen der A. carotis interna seit dem 20.07.1994 dokumentiert werden, diente als Grundlage für die folgende retrospektive Auswertung. In diese gingen Patienten ein, die sich auf Grund einer Stenose im Bereich der A. carotis interna erstmals einer Thrombendarteriektomie mit Patchplastik in Form eines Polyester- oder eines Rinderperikard-Patch in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Magdeburg im Zeitraum vom 20.07.1994 bis zum 29.12.2015 unterzogen. Operationen, bei denen andere Materialien als Patch verwendet wurden (z. B. Vene oder PTFE), wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden andere Operationstechniken wie zum Beispiel die Eversionsendarteriektomie und die Einnäherung von Interponaten ausgeschlossen. Weiterhin musste die Ursache für die Operation eine arteriosklerotische Plaque sein. Andere Operationsgründe (z. B. Aneurysmen) für eine TEA mit Patchplastik wurden bei dieser Arbeit nicht einbezogen. Rezidivoperationen waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

3.2. Präoperative Daten

Die präoperative Datenerhebung der ausgewählten Patienten umfasste in standardisierter Form individuelle Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, BMI), Risikofaktoren für arterielle Verschlusskrankheiten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hyperlipidämie), sowie Informationen über Herzklappenersatz, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, koronare Herzkrankheiten und Vorhofflimmern.

Zudem wurden die Operationsindikation in Form des Stenosegrades nach NASCET, die betroffene Seite sowie der Zeitpunkt und Form der letzten neurologischen Symptomatik protokolliert.

3.3. Intraoperative Daten

Für die Analyse wurden sowohl anästhesiologische als auch chirurgische Daten aus den Operationsberichten und Anästhesieprotokollen herangezogen. Dokumentiert wurden neben dem Anästhesieverfahren und der Anästhesiedauer die Gabe von blutdruckregulierenden Medikamenten (Blutdrucksenker: Urapidil und Clonidin, Blutdruckheber: Akrinor®, Arterenol® und Alupent®). Weiterhin wurden von den intraoperativen systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drücken der Maximal-, Minimal- und der Durchschnittswert erfasst. Die operationsrelevanten Daten beinhalteten das Operationsverfahren und die Erfahrung der Operateure in Form von Anzahl der bereits absolvierten A.-carotis-Thrombendarteriektomien. Zusätzlich wurde den Protokollen entnommen, ob ein Shunt zum Einsatz kam, welches Patch- und Nahtmaterial verwendet wurde und ob eine Intimafixierung stattfand. Registriert wurden auch die Gefäßabklemmzeiten, die Art des Neuromonitorings, der Drainagetyp und die Art des Hämostyptikums. Des Weiteren wurde der Einsatz von intraoperativ verwendetem Heparin und Protamin, sowie der prä- und postoperativen antithrombotischen Medikation registriert. Im Falle einer intraoperativen Angiographiekontrolle wurden die Befunde mit aufgenommen. Ebenso wurden perioperative Komplikationen wie z. B. Blutungen und neurologische Ausfälle festgehalten.

3.4. Postoperative Versorgung

Die Patienten bekamen postoperativ in der Regel Thrombozytenaggregationshemmer, deren Typ, Dosierung und Dauer vermerkt wurde. Nach der TEA wurden die Patienten für eine Nacht auf der Intensivstation oder Stroke Unit überwacht und dann auf eine Normalstation zurückverlegt. Der postoperative Status wurde durch einen Neurologen innerhalb des ersten Tages erhoben. Neurologische Ereignisse oder Defizite (z. B. Hypoglossusparese, fokale neurologische Defizite) wurden dokumentiert. Komplikationen (z. B. Hämatome, Wundinfektionen, postoperative Anämien) wurden entsprechend behandelt.

3.5. Follow-up

Mittels der Doppler- und Duplexsonographie wurden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt und Rezidivstenosen anhand der DEGUM-Kriterien und des Ranke Nomogramms bestimmt. Erstmals wurde 4 bis 5 Tage postoperativ untersucht, anschließend 6 Wochen, 4,5 Monate, 10,5 Monate, 16,5 Monate und 22,5 Monate nach der Operation. War nach zwei bis drei Jahren postoperativ keine Rezidivstenose aufgetreten, erfolgten von da an jährliche Kontrollen. Als Intimahyperplasie wurden detektierte Stenosen ab 10 % nach NASCET von 6 Wochen bis 24 Monate postoperativ festgelegt. Zu den charakteristischen Ultraschallkriterien für die Intimahyperplasie zählt man eine homogene Struktur der Stenose, eine glatte Oberfläche und keine Kalzifizierung der Plaque [4].

3.6. Statistik

Die zusammengetragenen Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Tabelle auf Konsistenz geprüft und ggf. Fehler korrigiert. Anschließend wurden die Patientendaten anonymisiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des SPSS-Programms. Zur Erfassung der patientenbezogenen und operationstechnischen Unterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Für die Darstellung des Auftretens der Intimahyperplasie in einem Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren wurden die Cox-Regression (multivariate Analyse), Kaplan-Meier-Kurven und log-Rank-Tests (univariate Analyse) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 800 Operationen an der A. carotis interna in die Auswertung aufgenommen. Bei einem Durchschnittsalter von 67 Jahren liegt eine normalverteilte Altersstruktur vor. Der jüngste Teilnehmer der Studie war 31 Jahre alt und der Älteste 92 Jahre. Der BMI der Patienten lag im Mittel bei 27,24. Der geringste BMI betrug 18,4 und der höchste 44,8. Bei insgesamt 597 männlichen (74,6 %) und 203 weiblichen (25,4 %) Patienten wurden 394 OPs rechts (49,3 %) und 406 OPs links (50,8 %) analysiert. Die Verteilung der Komorbiditäten der Patienten ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Messung des Stenosegrades der ACI präoperativ ergab, dass 669 Patienten (83,6 %) mit einer hochgradigen Stenose (70% - 90%) operativ versorgt wurden. 444 Patienten (55,5 %) hatten vor der Operation eine neurologische Ausfallssymptomatik. Innerhalb von 90 Tagen wurden 365 symptomatische Patienten (45,7 % aller Patienten) operiert, 23,9 % dieser Population in den ersten 14 Tagen. Dies entspricht auch Evidenzgrad A der S3-Leitlinien zur Therapie der extrakraniellen Karotisstenosen [36]. Eine verzögerte Operation nach den empfohlenen 14 Tagen ist erklärbar durch die spätere Zuweisung der Patienten in die Klinik bzw. durch das verspätete Aufsuchen eines Arztes. Zudem wurde erst 2012 die geltende S3-Leitlinie veröffentlicht, sodass zuvor andere zeitliche Richtlinien bestanden. Bei 22 Patienten wurde eine Operation auf Grund eines symptomatischen Verschlusses auf der kontralateralen Seite durchgeführt.

Tabelle 3: Auswertung der Patientencharakteristika

Merkmal	Gesamt	Polyester-Patch	Perikard-Patch	P
	N = 800 (100 %)	N = 567 (70,9 %)	N = 233 (29,1 %)	
<u>Alter (Mittelwert), Jahre</u>	67,04	66,56	68,19	
<u>Geschlecht</u>				
Männlich	597 (74,6 %)	418 (73,7 %)	179 (76,8 %)	
Weiblich	203 (25,4 %)	149 (26,3 %)	54 (23,2 %)	
<u>Seite</u>				
Rechts	394 (49,3 %)	281 (49,6 %)	113 (48,5 %)	
Links	406 (50,8 %)	286 (50,4 %)	120 (51,5 %)	
<u>Risikofaktoren</u>				
Arterielle Hypertonie	696 (87,0 %)	479 (84,5 %)	217 (93,1 %)	< 0,05
Hyperlipidämie	514 (64,3 %)	351 (61,9 %)	163 (70,0 %)	< 0,05
Diabetes mellitus	291 (36,4 %)	202 (35,6 %)	89 (38,2 %)	
Nikotinabusus	246 (30,8 %)	139 (24,5 %)	107 (45,9 %)	< 0,05
BMI	27,24	27,09	27,61	
<u>Begleiterkrankungen</u>				
KHK	274 (34,3 %)	222 (39,2 %)	52 (22,3 %)	< 0,05
Art. Verschlusskrankheit	214 (26,8 %)	167 (29,5 %)	47 (20,2 %)	< 0,05
Vorhofflimmern	53 (6,6 %)	31 (5,5 %)	22 (9,4 %)	< 0,05
Herzklappenersatz	16 (2,0 %)	12 (2,1 %)	4 (1,7 %)	
<u>Neurolog. Symptomatik</u>	444 (55,5 %)	307 (54,1 %)	137 (58,8 %)	
Einmalig	281 (35,1 %)	201 (35,4 %)	80 (34,3 %)	
Mehrals	163 (20,4 %)	106 (18,7 %)	57 (24,5 %)	
<u>Zeitraum bis OP</u>				< 0,05
0 – 14 d	191 (23,9 %)	85 (27,7 %)	106 (77,4 %)	
15 – 90 d	174 (21,8 %)	161 (52,4 %)	13 (9,5 %)	
91 – 180 d	40 (5,0 %)	24 (7,8 %)	16 (11,4 %)	
> 180 d	39 (4,9 %)	37 (12,1 %)	2 (1,5 %)	
<u>Symptomatik</u>				< 0,05
okulär		65 (11,5 %)	15 (6,4 %)	
TIA		82 (14,5 %)	27 (11,6 %)	
Schlaganfall		160 (28,2 %)	95 (40,8 %)	
<u>OP-Indikation</u>				
Ipsilat. symptomatisch	444 (55,5 %)	307 (54,1 %)	137 (58,8 %)	
Ipsilat. asymptomatisch	333 (41,6 %)	244 (43,0 %)	89 (38,2 %)	
Kontralat. symp. Verschluss	22 (2,8 %)	16 (2,8 %)	6 (2,6 %)	
<u>Stenosegrad (NASCET)</u>				< 0,05
70 %	266 (33,3 %)	170 (30,0 %)	96 (41,2 %)	
80 %	305 (38,1 %)	228 (40,2 %)	77 (33,0 %)	
90 %	98 (12,3 %)	77 (13,6 %)	21 (9,0 %)	
99 %	89 (11,1 %)	63 (11,1 %)	26 (11,2 %)	
Kontralat. hochgr. Stenose bis Verschluss	197 (24,6 %)	156 (27,5 %)	41 (17,6 %)	< 0,05

Kontralat. symp. Verschluss = kontralateraler symptomatischer Verschluss

4.2. Intraoperative Daten

Die Patienten unterzogen sich alle einer Thrombendarteriektomie mit Patchplastik. Unterschiede in den anästhesiologischen oder operativen Modalitäten lagen zum Beispiel in der Anästhesieform, der Verwendung des Patchmaterials, dem Drainagegebrauch oder einer Shunteinlage.

Der Zeitraum, in dem Polyester regelmäßig als Patch verwendet wurde, erstreckt sich von 1994 bis 2006. Im November 2010 wurde letztmalig ein Polyester-Patch eingenäht. Perikard hingegen benutzte man regelmäßig von 2007 bis 2015. Der erste Gebrauch von bovinem Rinderperikard fand im Mai 2003 statt. Es wurde zwischen zwei Arten der anästhesiologischen Verfahren unterschieden. Die Mehrzahl der Patienten (63,5 %) erhielt eine Regionalanästhesie (brachiale Plexusanästhesie). Erst ab Juli 2001 wurde die Regionalanästhesie als neues Verfahren durch die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität etabliert. Ab diesem Zeitpunkt waren Gründe für eine Vollnarkose ein unkooperativer Patient, bei dem eine suffiziente Regionalanästhesie nicht durchgeführt werden konnte, Ablehnung des Anästhesieverfahrens durch die Patienten oder ein nicht durchführbares Neuromonitoring. In dieser Arbeit gibt es weniger Intubationsnarkosen bei dem Perikard-Patch, da dieser auch erst regelmäßig ab 2007 Verwendung fand. 567 Patienten (70,9 %) wurden mit einem alloplastischen Polyester-Patch behandelt. Bei 233 Patienten (29,1 %) setzte man einen xenogenen Rinderperikard-Patch ein. 219 Patienten (27,4 %) versorgte man mit einem Redon und 581 Patienten (72,6 %) mit einer Easyflow-Drainage. Ab März 2000 gab es klinikintern den Wechsel von Redon- zu Easyflow-Drainagen. Aus diesem Grund erhielten Patienten mit Perikard-Patches keine Redondrainagen. Bei 320 Patienten (40 %) musste ein Shunt in die A. carotis interna eingeführt werden, welcher den kontinuierlichen Blutfluss ins Zerebrum garantierte und eine zerebrale Hypoxie bei fehlender Kollateralisation von kontralateral oder vertebrobasilär verhinderte.

Das Nachblutungsrisiko wurde durch die intraoperative Heparin- bzw. Protamingabe entscheidend beeinflusst. 98,5 % der Patienten wurden intraoperativ mit Heparin anti-koaguliert (0,6 % der Patienten mit 2500 IE, 74,9 % mit 5000 IE und 23,0 % bekamen 10000 IE). Bei 48,4 % der Patienten entschied der Operateur das Heparin anschließend mit Protamin zu antagonisieren. Zusätzlich wurden akut symptomatische Patienten auf der Stroke Unit mit ASS und Clopidogrel aufgesättigt, sodass die TEA mit Patchplastik unter der dualen Plättchenhemmung stattfand. Das Nachblutungsrisiko war bei diesen

Patienten deutlich erhöht, da die Thrombozytenaggregationshemmer nicht antagonisierbar sind. Deutlich mehr Patienten in der Polyester-Gruppe wurden unter einem Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS oder Clopidogrel) operiert als Patienten in der Perikard-Gruppe. Zudem war die Patientenzahl mit nicht antagonisiertem Heparin von 10 000 IE in der Polyester-Gruppe erhöht. Allerdings standen mehr Patienten der Perikard-Gruppe unter dem Einfluss von zwei Thrombozytenaggregationshemmern. Das Blutungsrisiko war somit bei beiden Gruppen erhöht. Gegengesteuert wurde vor allem bei den Polyester-Patches mit lokaler Protamingaben ($p < 0,05$). In der Perikard-Gruppe wandte man signifikant mehr lokale Hämostatika an. Lokale Hämostatika waren z. B. GELASPON®, TABOTAMP® oder TachoSil®.

Tabelle 4: Zeitpunkte der systematischen Änderungen

Zeitpunkt	Änderung
März 2000	Wechsel von Redon- zu Easyflow-Drainagen
Juli 2001	Einführung der Regionalanästhesie im Universitätsklinikum Magdeburg
2006	Ende der regelmäßigen Verwendung von Polyester-Patches
2007	Beginn der regelmäßigen Verwendung der bovinen Perikard-Patches
2009	Zulassungserweiterung von TachoSil® für die Gefäßchirurgie [129]

Die Erfahrung der Operateure wurde anhand der durchgeführten TEA-Anzahl (< 20 , < 50 , ≥ 50 und ≥ 50 TEAs mit mehr als 20 TEAs pro Jahr) eingeteilt (siehe Tab. 5).

Monofiles nicht resorbierbares Nahtmaterial (z. B. Prolene®) fand sowohl zur Intimafixierung als auch zur Einnähung des Patch Anwendung.

Tabelle 5: Auswertung der OP-Daten

Merkmal	Gesamt N = 800	Polyester- Patch N = 567 (70,9 %)	Perikard-Patch N = 233 (29,1 %)	P
<u>Anästhesie</u>				< 0,05
Intubationsnarkose	292 (36,5 %)	278 (49,0 %)	14 (6,0 %)	
Regionalanästhesie	508 (63,5 %)	289 (51,0 %)	219 (94,0 %)	
<u>Schnitt-Naht-Zeit,</u> min.	98,94	98,08	101,04	
<u>Anzahl der Operatio-</u> <u>nen in den Jahren</u>				< 0,05
1995 – 2000	224 (28,0 %)	224 (39,5 %)	0 (0,0 %)	
2001 – 2006	346 (43,3 %)	342 (60,3 %)	4 (1,7 %)	
2007 – 2012	65 (8,1 %)	1 (0,2 %)	64 (27,5 %)	
2013 – 2015	165 (20,6 %)	0 (0,0 %)	165(70,8 %)	
<u>Operateurerfahrung</u>				<0,05
< 20	94 (11,8 %)	93 (16,4 %)	1 (0,4 %)	
< 50	100 (12,5 %)	64 (11,3 %)	36 (15,5 %)	
≥ 50	239 (29,9 %)	220 (38,8 %)	19 (8,2 %)	
≥ 50 und ≥ 20 pro Jahr	367 (45,9 %)	190 (33,5 %)	177 (76,0 %)	
<u>Shuntanlage</u>	320 (40,0 %)	260 (45,9 %)	60 (25,8 %)	< 0,05
<u>Clamp.-Zeit (Mittel-</u> <u>wert), min.</u>		28,6	32,8	< 0,05
<u>Drainage</u>				< 0,05
Redon	219 (27,4%)	219 (38,6 %)	0 (0,0 %)	
Easyflow	581 (72,6 %)	348 (61,4 %)	233 (100,0 %)	
<u>Diff. zw. Hep. und</u> <u>Prot., IE</u>				< 0,05
-5000	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	
0	155 (19,4 %)	149 (26,3 %)	6 (2,6 %)	
2500	109 (13,6 %)	55 (9,7 %)	54 (23,4 %)	
5000	477 (59,6 %)	307 (54,1 %)	170 (73,6 %)	
10 000	56 (7,0 %)	56 (9,9 %)	0 (0,0 %)	
<u>Lokale Protamingabe</u>	319 (40,0 %)	317 (56,2 %)	2 (0,9 %)	< 0,05
<u>Lokales Hämostati-</u> <u>kum</u>				< 0,05
Pltagg	245 (30,7 %)	144 (25,5 %)	101 (43,3 %)	
Pltagg u. Koag.	46 (5,8 %)	35 (6,2 %)	11 (4,7 %)	
<u>TAH</u>				< 0,05
0	102 (12,8 %)	99 (17,5 %)	3 (1,3 %)	
1	528 (66,0 %)	390 (68,8 %)	138 (59,2 %)	
2	170 (21,3 %)	78 (13,8 %)	92 (39,5 %)	

TAH = Thrombozytenaggregationshemmer
 Koag. = Mittel zur Aktivierung der Koagulation
 Pltagg. = Mittel zur Aktivierung der Plättchenaggregation
 Diff. = Differenz
 zw. = zwischen
 Prot. =Protamin
 Hep. = Heparin

4.3. Postoperative Daten

Die postoperativen Komplikationen sind zu unterscheiden in lokal chirurgische, in neurologische und in internistische Komplikationen. Zu den lokal chirurgischen Komplikationen zählen Nachblutungen, periphere Hirnnervenläsionen, Karotisverschluss und Wundinfektionen. In dem Untersuchungszeitraum kam es zu 220 lokalen Komplikationen (Hirnnervenläsion, Blutung ohne Wundinfektion und Karotisverschluss). Der größte Anteil zählte mit 126 Patienten (15,7 %) zu den lokalen Nachblutungen. 105 Patienten (13,1 %) konnten konservativ behandelt werden und 21 Patienten (2,6 %) mussten operativ revidiert werden. Bei den Perikard-Patches kam es postoperativ zu signifikant weniger Blutungen ($p < 0,05$). 89 % der Patienten mit einem Perikard-Patch waren frei von postoperativen Blutungen, 82 % der mit Polyester behandelten Patienten blieben blutungsfrei.

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen

Merkmal	Gesamt N = 800	Polyester-Patch N = 567 (70,9 %)	Perikard-Patch N = 233 (29,1 %)	P
<u>Frühverschluss der ACI</u>	8 (1,0 %)	7 (1,2 %)	1 (0,4 %)	
<u>Neurolog. Kompl. bds.</u>	44 (5,5 %)	37 (6,5 %)	7 (3,0 %)	
Ischämie	44 (5,5 %)	37 (6,5 %)	7 (3,0 %)	< 0,05
Schlaganfall	37 (4,6 %)	32 (5,6 %)	5 (2,1 %)	< 0,05
Persisting	21 (2,6 %)	17 (3,0 %)	4 (1,7 %)	
Disabling, tödlich	9 (1,1 %)	7 (1,2 %)	2 (0,9 %)	
<u>Myokardinfarkt</u>	6 (0,8 %)	4 (0,7 %)	2 (0,9 %)	
<u>Tod</u>	4 (0,5 %)	3 (0,5 %)	1 (0,04 %)	

Bds. = beidseits

Bei 94 Patienten (11,8 %) traten postoperative Hirnnervenschädigungen auf. Dabei handelte es sich häufig um passagere Affektionen des Ramus marginalis des N. facialis auf Grund dessen Kompression gegen den Unterkieferknochen. Die postoperativen ischämischen neurologischen Komplikationen sind in Tabelle 6 aufgelistet. Transitorische ischämische Attacken (bei 7 Patienten) werden in die Gruppe der Ischämien gezählt. Aus einer Ischämie kann ein Schlaganfall ohne bleibende Symptomatik resultieren. Eine remittierte Symptomatik, die länger als 24 h anhielt, war bei 16 Patienten der Fall. Wenn die Schlaganfall-Symptomatik länger als drei Wochen anhält, spricht man von einem persistierenden Schlaganfall. Neun Patienten waren im Alltag auf Grund des Schlaganfalls entweder stark eingeschränkt oder daran verstorben. Die Patientengruppe mit Perikard-Patches wies eine signifikant geringere Ischämie- und Schlaganfallrate auf.

Von den vier Todesfällen geschahen drei auf Grund eines vaskulären Ereignisses. Ein Patient starb auf Grund eines Myokardinfarktes. Dieser gehörte zur Gruppe mit den Perikard-Patches. Zwei Patienten, welche einen Polyester-Patch erhielten, starben in Folge eines Schlaganfalls. Kardiale Komplikationen traten insgesamt nur bei 33 Patienten auf. Darunter zählten der Myokardinfarkt, Hypotonie, Hypertonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie, Bradykardie sowie Asystolie. Ein größerer Anteil davon (13 Patienten) litt unter hypertonen Spitzendrücken.

4.4. Follow-up Daten

60 Personen (9,3 %) erlitten eine Intimahyperplasie mit einem sonographisch bestimmten Stenosegrad von mindestens 10 % nach NASCET. Für die Auswertung wurden die Überlebenszeitkurven hinzugezogen, da der Nachsorgezeitraum der Patienten sich unterschied (siehe Abb. 11 – 13). Die Rezidivstenosen der einbezogenen Patienten waren alle asymptomatisch. Ein Zusammenhang zwischen Intimahyperplasie und Patch-Material konnte nicht dokumentiert werden (vgl. Tab 7).

Tabelle 7: Auftreten der Intimahyperplasie im Verlauf nach NASCET

Merkmal	Gesamt N = 800	Polyester-Patch N = 567 (70,9 %)	Perikard-Patch N = 233 (29,1 %)	P
Intimahyperplasie				
10 % ige Stenose	60 (9,3 %)	45 (10,3 %)	15 (8,5 %)	0,51
50 % ige Stenose	20 (3,0 %)	16 (3,5 %)	4 (2,0 %)	0,41
70 % ige Stenose	11 (1,7 %)	10 (2,3 %)	1 (0,5 %)	0,16

Allerdings ist anhand der Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 11 – 13 zu erkennen, dass mit steigendem Stenosegrad der Abstand der zwei Graphen (Perikard und Polyester) zunimmt. So ist bei der 70 %igen Stenosen ein deutlich höherer Anteil an Rezidivstenosen auf Seiten des Polyesters zu beobachten.

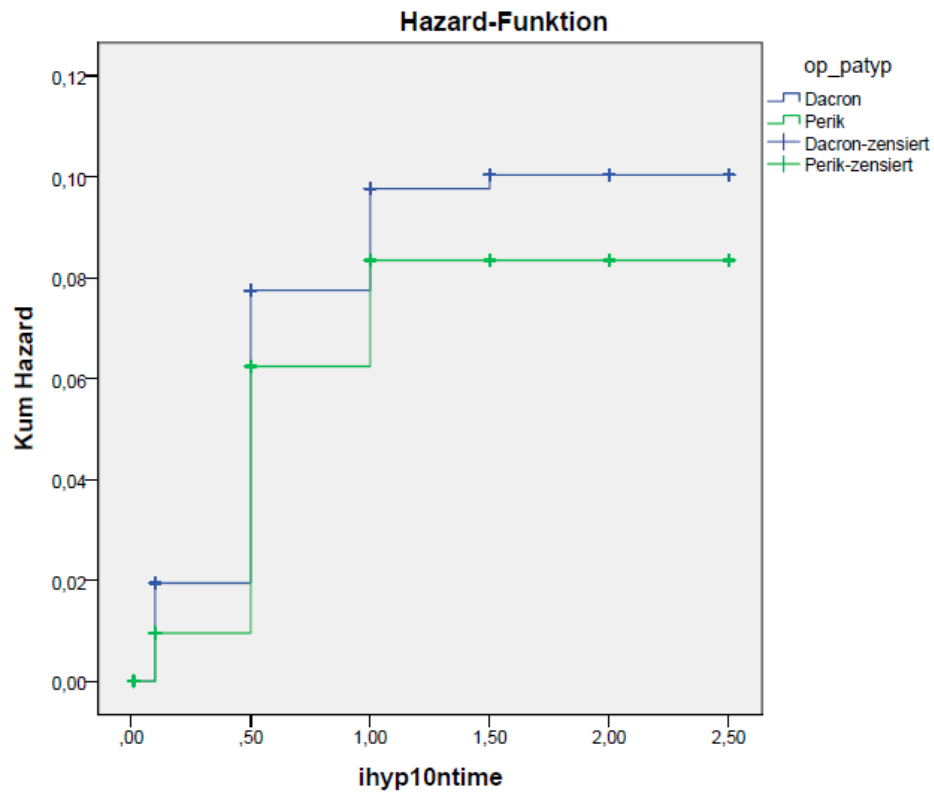


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten der Intimahyperplasie mit 10 %igen Stenose

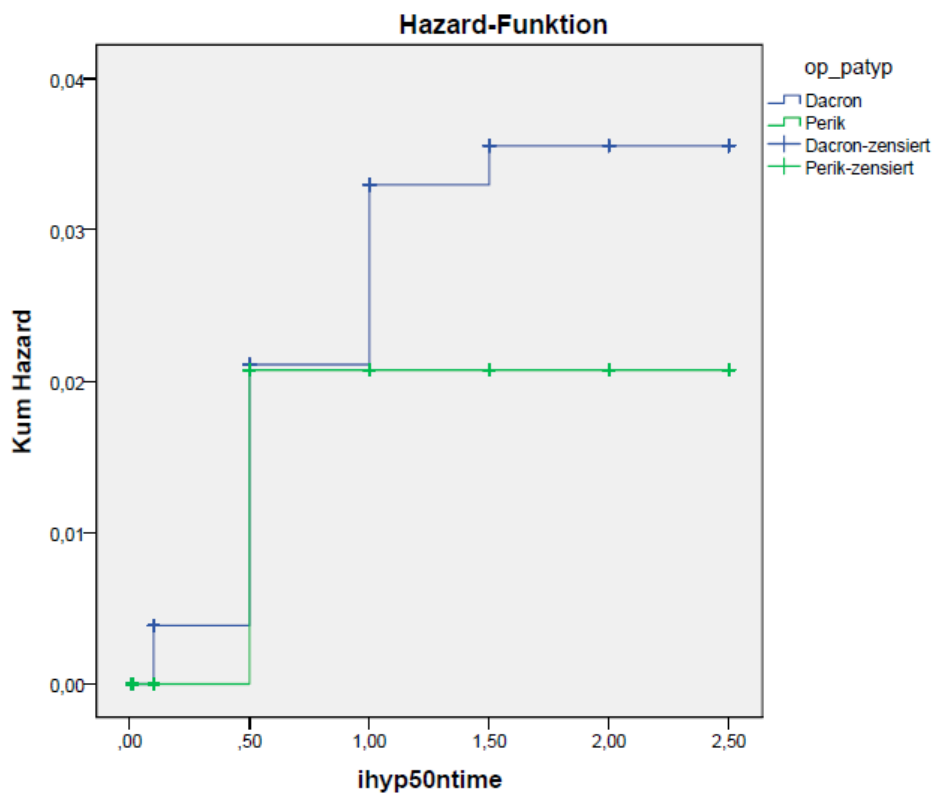


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 50 %igen Stenose

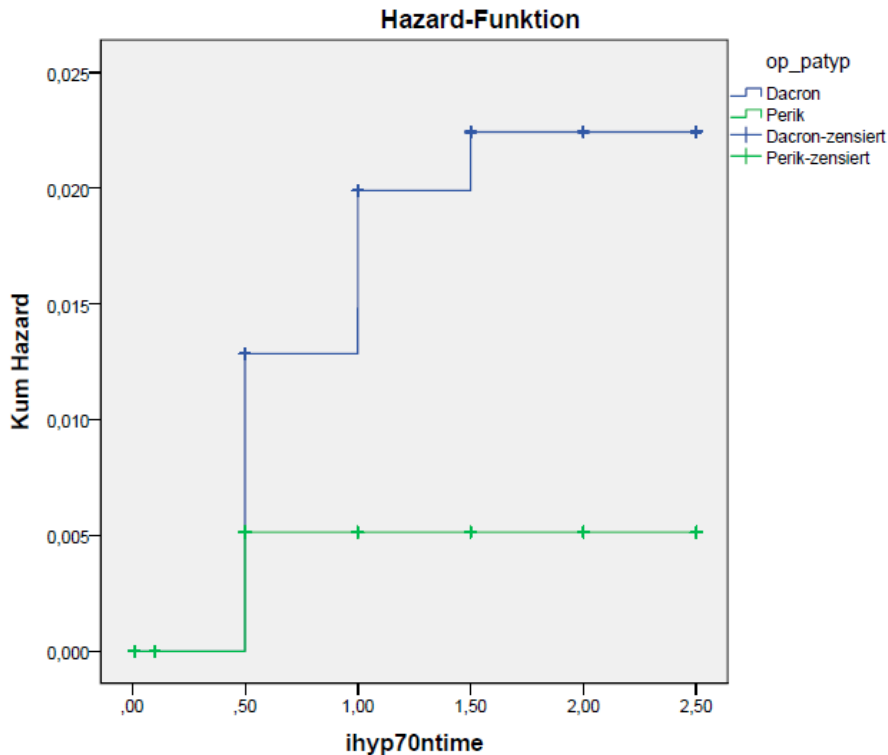


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven der Patchmaterialien bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 70 % Stenose

Die OP-technischen Faktoren wie Shuntanlage ($p > 0,05$) und Clampingzeit ($p > 0,05$) zeigten keinen Einfluss auf die Bildung der Intimahyperplasie. Auch die Erfahrung der Operateure brachte keinen Unterschied ($p > 0,05$).

Das weibliche Geschlecht zeigte in den Stenosegraden 10 % ($p = 0,00$) und 50 % ($p = 0,04$) ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Intimahyperplasien (siehe Tab. 8). Die Population mit einer 70 %igen Stenose war zu klein, sodass sich hierfür keine weitere Signifikanz berechnen ließ, auch wenn der Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven vergleichbar erscheint.

Der Risikofaktor Diabetes mellitus zeigte in den zwei Jahren der Nachsorgeuntersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Bildung der Intimahyperplasie in allen gemessenen Stenosegraden (10 %, 50 % und 70 %, $p > 0,05$).

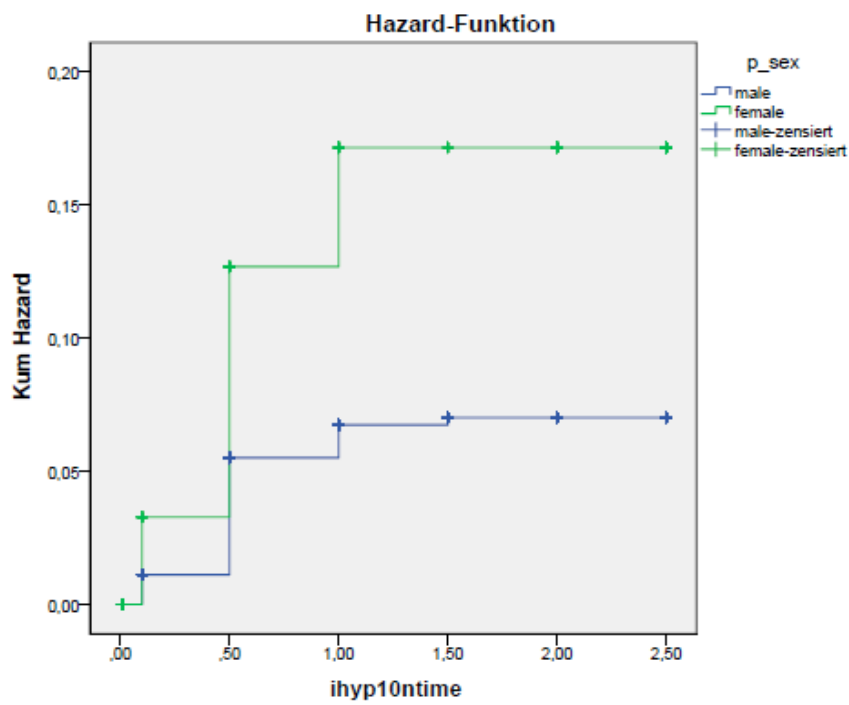


Abbildung 14: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 10 % Stenose

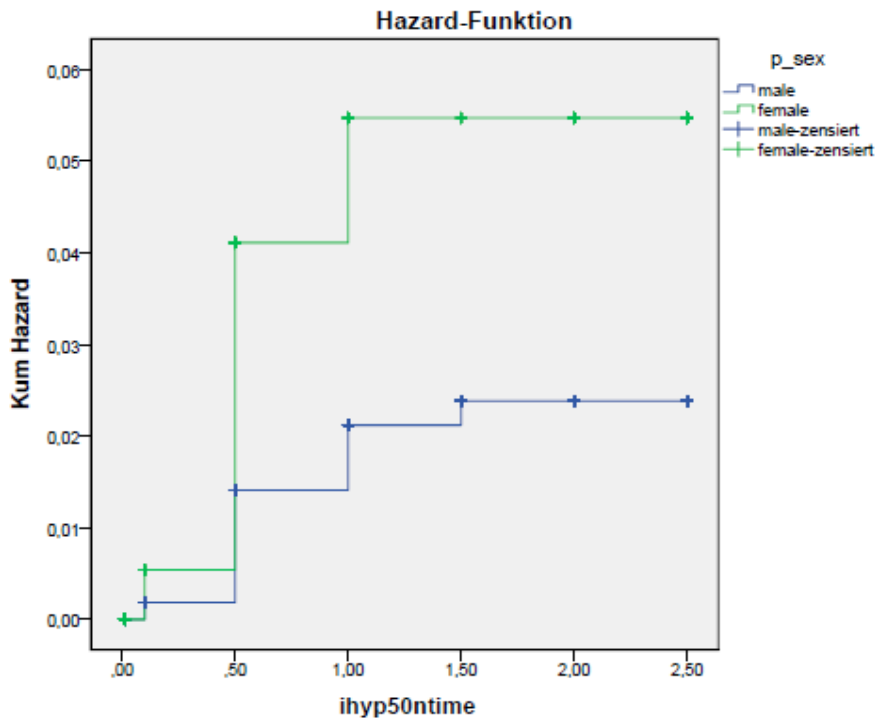


Abbildung 15: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 50 % Stenose

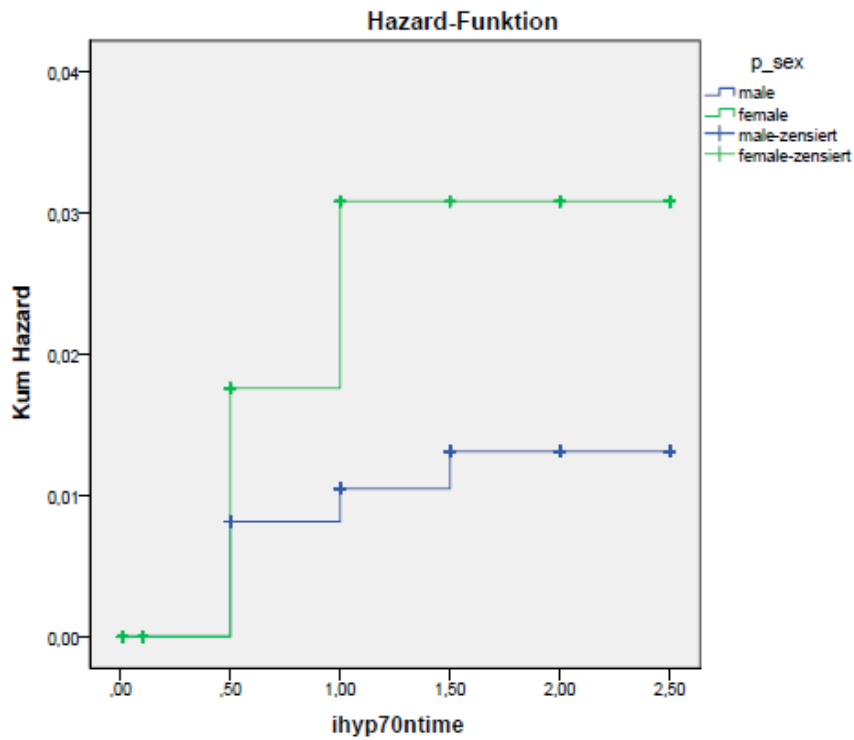


Abbildung 16: Geschlechtsabhängige Kaplan-Meier-Kurven bei Auftreten einer Intimahyperplasie mit 70 % Stenose

Die Untersuchung des Einflusses von Tabakkonsum auf die Intimahyperplasie ergab bei allen Stenosegraden keinen signifikanten Unterschied zu Nicht-Rauchern ($p > 0,05$).

Ein Zusammenhang zwischen arterielle Hypertonie und Intimahyperplasie konnte anhand der ausgewerteten Daten nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Intimahyperplasie in Abhängigkeit der Risikofaktoren

Merkmal	Intimahyperplasie [NASCET]		
	10 %-Stenose n/Gesamt	50 %-Stenose n/Gesamt	70 %-Stenose n/Gesamt
Polyester-Patch	45/567 (10,3 %)	16/567 (3,5 %)	10/567 (2,3 %)
Perikard-Patch	15/233 (8,5 %)	4/233 (2,0 %)	1/233 (0,5 %)
<i>P_{log-rank}</i>	0,51	0,41	0,16
Frauen	27/203 (17,2 %)	9/203 (5,6 %)	5/203 (3,0 %)
Männer	33/597 (7,1 %)	11/597 (2,4 %)	6/597 (1,3 %)
<i>P_{log-rank}</i>	0,00	0,04	0,14
Diabetes	25/291 (11,0 %)	6/291 (2,6 %)	2/291 (0,8 %)
Kein Diabetes	35/509 (8,7 %)	14/509 (3,6 %)	9/509 (2,3 %)
<i>P_{log-rank}</i>	0,35	0,56	0,21
Nikotingenuss	15/246 (8,1 %)	6/246 (3,1 %)	3/246 (1,5 %)
Keine Nikotingenuss	45/554 (10,5 %)	14/554 (3,1 %)	8/554 (1,9%)
<i>P_{log-rank}</i>	0,37	0,99	0,85
Hypertonie	51/696 (9,2 %)	18/696 (3,3 %)	9/696 (1,6 %)
Keine Hypertonie	9/104 (11,8 %)	2/104 (2,4 %)	2/104 (2,4 %)
<i>P_{log-rank}</i>	0,50	0,76	0,54

5. Diskussion

Die Rezidivstenoserate (Stenose definiert als Durchmesserreduktion des Gefäßlumens von mindestens 60 %) nach TEA mit Patchplastik in den ersten 24 Monaten postoperativ, d.h. infolge einer Intimahyperplasie, variiert in den verschiedenen Studien von 5,2 % bis 31 % [77]. Die Rezidivstenoserate (Stenose ab 70 %) nach Rinderperikard-Patch nach 24 Monaten wird mit 1 - 2 % angegeben [58,88,90]. Bei dem Polyester-Patch lag die Rate bei 1,9 - 3,8 % [58,88]. In der hier vorgelegten Untersuchung hatten 1,7 % der Patienten infolge einer Intimahyperplasie eine Rezidivstenose von mindestens 70 % nach NASCET. Derartige Rezidivstenosen waren in dieser Untersuchung bei einem Rinderperikard-Patch mit 0,5 % deutlich seltener zu beobachten als in der Literatur beschrieben. Die Rezidivstenoserate in der Polyestergruppe ist in dieser Arbeit mit 2,3 % vergleichbar mit der in der Literatur genannten Rate.

5.1. Intraoperative Daten

Die häufigere Verwendung eines Shunts bei den Polyester-Patches lag an der höheren Zahl an Vollnarkosen bei selbigen, da Operationen in Vollnarkose im Patientenkollektiv dieser Untersuchung stets mit einer Shuntanlage kombiniert wurden. Dies erklärt auch die erhöhte Clampingzeit bei den Perikard-Patches, da diese häufiger in Regionalanästhesie operiert wurden. Die selektive Shuntanlage bei den Operationen in Regionalanästhesie erfolgte dabei ausschließlich bei einem clamping-induzierten neurologischen Defizit. Die Anzahl der Operationen in den 6-Jahres-Zeiträumen in Tabelle 5 suggeriert eine stark variierende jährliche Operationsfrequenz, was allerdings nicht der Fall ist, da PTFE-Patches, die von 2006 bis 2012 zum Einsatz kamen, in dem Kollektiv dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

5.2. Operative Einflussfaktoren

Eine Abhängigkeit der Intimahyperplasie von operativen Faktoren konnte in dieser retrospektiven Studie nicht gezeigt werden.

Da eine Intimahyperplasie im Zuge eines Endotheldefektes entsteht, wurden mögliche intraoperative Risiken, welche einen zusätzlichen Schaden am Endothel setzen können, wie Shuntanlage, Operateurerfahrung und Clampingzeit, in dieser Arbeit überprüft. Cao et al. beobachteten, dass es bei 3 % der Patienten, welche intraoperativ einen Shunt erhielten, zu Arterienwandläsionen kam [17]. Hudorovic et al. wiesen darauf hin, dass frühe Rezidivstenosen der ACI durch die intraoperative Shuntanlage verursacht werden

[59]. Eine dadurch höhere Rate von Intimahyperplasie-induzierten Stenosen konnte in dieser Arbeit aber nicht gezeigt werden. Das Clamping der Gefäße führt mit oder ohne Shunt zu einem Aneinanderpressen der Gefäßwände. Eine Verletzung des Endothels durch die dauerhafte untypische mechanische Beanspruchung des Gefäßes ist daher denkbar [20,128]. Aber auch bei diesem operationstechnischen Faktor konnte in dieser Arbeit keine Signifikanz für das Auftreten einer Intimahyperplasie entdeckt werden. Ebenfalls wurde die Erfahrung der Operateure im Zusammenhang mit der Intimahyperplasie untersucht, da postuliert werden kann, dass erfahrene Operateure seltener und kleinere Endotheldefekte verursachen. So haben z. B. Patienten, die von einem unerfahrenen Chirurgen operiert werden, eine längere Operationsdauer und eine höhere 30-Tages-Mortalität [86,127]. In dieser Arbeit hatte allerdings auch die Operateurerfahrung keinen signifikanten Einfluss auf die Bildung der Intimahyperplasie. Ein Grund für das Fehlen eines derartigen Zusammenhangs könnte sein, dass nur wenige Patienten (12 %) tatsächlich von einem unerfahrenen Operateur operiert wurden und ein fehlender Zusammenhang, sollte er denn überhaupt existieren, in diesem Kollektiv nicht nachweisbar war. Fehlende Zusammenhänge zwischen operationstechnischen Daten und Intimahyperplasie könnten vermuten lassen, dass andere Faktoren, wie individuellen Risiken der Patienten eine entscheidendere Rolle spielen.

5.3. Individuelle Risikofaktoren

In der durchgeführten Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen 10 %igen und 50 %igen Rezidivstenosen bei Frauen und bei Männern gefunden werden. Die Anzahl der Frauen mit einer 10- oder 50 %igen Intimahyperplasie übersteigt die der Männer signifikant. Bei einer 70 %igen Intimahyperplasie war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Da aber die Anzahl von elf Patienten mit einer 70 %igen Intimahyperplasie sehr klein ist, ist anzunehmen, dass diese Population zu gering war, um einen signifikanten Unterschied nachweisen zu können. Dafür spricht auch der prinzipiell gleiche Verlauf der Intimahyperplasie-Entwicklung in den Kaplan-Meier-Kurven (vgl. Abb. 14 – 16). Es wurde schon zahlreich eine Assoziation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Entstehung der Intimahyperplasie beobachtet [97,115,116]. Die Literatur begründet dies mit dem bei Frauen geringeren Gefäßdurchmesser und die größere Gefahr für Spätfolgen des Diabetes mellitus [96,116]. Die hohe Inzidenz der Rezidivstenose bei Frauen wird dem geringen ACI-Durchmesser zugeordnet. Insgesamt schätzt man diesen bei Frauen um 40 % kleiner ein als bei Männern, was technisch zu einer

anspruchsvolleren Operation führt [100]. Ein innerer Gefäßdurchmesser von unter 4 mm wird als Grenzwert für ein dreimal höheres Risiko für eine Rezidivstenose diskutiert [116]. Zusätzlich ist die spontane Plättchenaggregation sowie die Gerinnselstabilität bei Frauen erhöht [52,74].

Die Untersuchung des Risikofaktors Diabetes mellitus ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten in allen gemessenen Stenosegraden. Elezi, Fröbert und Kastrati fanden einen derartigen Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern z. B. bei In-Stent-Stenosen nach stentgeschützten Angioplastien [38,47,64]. Erklärend für den Unterschied zwischen Elezis, Fröberts und Kastratis Studie und dem Auswertungsergebnis dieser Arbeit können die verschiedenen Therapieverfahren sein, da in dieser Datensammlung die Patienten ausschließlich der TEA unterzogen wurden. So fanden Dorigo et al. nach TEA ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern [32].

Obwohl in dieser Auswertung der Risikofaktoren kein Einfluss von Tabakkonsum auf die Intimahyperplasie gezeigt werden konnte, ist der Gebrauch von Nikotinzigaretten mehrfach mit einer Intimahyperplasie assoziiert worden [71,92]. Hinsichtlich der Menge des Konsums liegen aber in genannter Literatur und in dieser Arbeit keine Angaben vor, sodass Unterschiede zur Literatur in unterschiedlichen Mengen des Nikotinkonsums liegen könnten.

Untersucht wurde außerdem der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf den Progress einer Intimahyperplasie. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen arterielle Hypertonie und der Bildung einer Intimahyperplasie dokumentiert werden. Da in zahlreiche Studien eine Assoziation zwischen Intimahyperplasie und arterieller Hypertonie beobachtet wurde, untersuchten Wang et al. in einer Metaanalyse die Inzidenz sowie den medikamentösen Einfluss von Antihypertensiva auf die Intimahyperplasie. ACE-Hemmer, Diuretika und Beta-Blocker zeigten einen negativen Einfluss auf den Progress der Intimahyperplasie. Die Kalziumkanalblocker wiesen in dieser Metaanalyse jedoch den größten protektiven Effekt auf [54,120]. Hinsichtlich der antihypertensiven Dauertherapie kann in dieser Arbeit jedoch keine Angabe gemacht werden. Ein fehlender Zusammenhang zwischen Intimhyperplasie und arterieller Hypertonus kann aus diesem Grund nur eingeschränkt beurteilt werden, da protektive Faktoren wie z.B. Kalziumkanalblocker nicht aufgeschlüsselt wurden.

5.4. Postoperative Komplikationen

Die postoperative Schlaganfallrate ohne tödliches Ereignis ist mit 4,3 % (35 von 37 Schlaganfällen) im Vergleich zu anderen Langzeituntersuchungen (1,2 – 3,7 %) ähnlich [41,58,90].

Hinsichtlich der postoperativen neurovaskulären Ereignisse zeigten die Perikard-Patches eine signifikant niedrigere Komplikationsrate in den Gruppen Ischämien und Schlaganfälle. Grund dafür könnte die häufigere Anlage eines Shunts in der Polyester-Gruppe sein. Dieser gilt als Risikofaktor für die thrombembolischen Schlaganfälle durch shuntinduzierte Intimaschäden. Demonstriert wurde dies in Studien über die Auswirkung des Wechsels von Intubationsnarkose auf Regionalanästhesie [17,49]. Gürer et al. berichteten in ihrer Arbeit 2003 einen Rückgang der Schlaganfallhäufigkeit von 7,3 % unter Intubationsnarkose auf 1 % bei der Regionalanästhesie [49]. Die Intimahyperplasien neigen auf Grund ihrer glatten Oberfläche weniger zu Ulzerationen und nachfolgender Thromboembolie, eher aber zu Progressionen bis hin zum Verschluss der A. carotis interna [82].

Die signifikant erhöhte Anzahl an Nachblutungen bei den Patienten mit Polyester-Patch könnten durch die Materialeigenschaft erklärt werden. Es konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass beim Nähen des Perikard-Patch signifikant weniger Stichkanalblutungen auftreten. Dies liegt an den vernetzten Kollagenfasern, welche eher bei Nadelstichen nachlassen, sich an die Nadel anschmiegen und bei Nadelentfernung wieder zusammenziehen, sodass keine Poren entstehen [13,70,76,79,90]. Die ausgeprägten Stichkanalblutungen bei dem Polyester-Patch verzögern die Hämostase und erhöhen dadurch das Risiko der postoperativen Blutung [90]. Die Beobachtung der signifikant geringeren postoperativen Blutungen bei Perikard-Patches zeigte sich auch in dieser Arbeit.

5.5. Einschränkungen der Arbeit

Die fehlende Aussage über die Patchgröße wirkt sich limitierend für die Schlussfolgerung dieser Arbeit aus. Einige Autoren stimmen überein, dass die veränderte Hämodynamik im Gefäß durch die Patchgröße verantwortlich für die Intimahyperplasie ist. Ist der Patch zu groß gewählt, kommt es zu veränderter Turbulenzbildung und Scherspannung [53]. Es wird vermutet, dass die Intimahyperplasie dazu beisteuert, die Gefäßwand

an die veränderte Scherspannung anzupassen. Sie proliferiert vor allem in Bereichen, in denen geringere Scherkräfte wirken [43,53].

In dieser Untersuchung wurde die postoperative Statingabe nicht systematisch bei den Patienten erfasst. In mehreren Studien konnte ein positiver Effekt von Statinen auf die Intimahyperplasie nachgewiesen werden [23,117,119,126]. Die Follow-up-Daten zur Einnahme von Statinen, der Art des Statins und dessen Dosis waren in unseren Unterlagen zu lückenhaft, als dass deren Effekt auf eine Intimahyperplasieentwicklung untersucht werden kann.

5.6. Interpretation der Ergebnisse

Die Wahl des Materials der Patchplastik zeigt in dieser Arbeit keine Auswirkungen auf die Intimahyperplasie.

Durch die häufigere Anwendung der Intubationsnarkose bei den Polyester-Patches wurde in dieser Patientengruppe öfter ein Shunt eingesetzt. In dieser Untersuchung konnte eine erhöhte Anzahl an neurovaskulären Komplikationen in der Gruppe der Polyester-Patches postoperativ gezeigt werden. Dies könnte mit der erhöhten Anzahl an Shunts bei Verwendung des Polyester-Patch zusammenhängen. Durch die Anlage eines Shunts kann ein Embolus gelöst werden und intrazerebral ein Gefäß verlegen [17]. Obwohl die Shuntanlage auch mit einer vermehrten Intimaschädigung assoziiert wird, ließ sich in der Polyester-Gruppe keine erhöhte Bildung einer Intimahyperplasie nachweisen [11,118]. Dies spricht dafür, dass der Prozess der Intimahyperplasie ein multifaktorielles Geschehen ist und höchstwahrscheinlich durch mehrere Faktoren determiniert wird (z. B. Diabetes mellitus, Immunsuppression, Cholesterinhaushalt) [22,23,64]. Diese Vermutung wird auch durch diese Arbeit unterstützt, da sich das weibliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor für die Intimahyperplasie gezeigt hat.

Zuletzt bleibt die Frage jedoch offen, wann asymptotische Stenosen auf dem Boden einer Intimahyperplasie therapiebedürftig sind und wie sie behandelt werden. Die endovaskuläre Intervention wäre als passende Therapieform der Rezidivstenose zu diskutieren, da das Stenting bei Intimahyperplasie nach Endarteriektomie im Gegensatz zum Primärstenting einer Karotisstenose eine niedrigere Schlaganfallrate zeigt. Erklärbar ist dies durch ein höheres Risiko einer Embolisation bei einer arteriosklerotischen Primärstenose im Vergleich zu einer glatten Intimahyperplasie, wie sie nach Endarteriektomie auftritt [1].

6. Zusammenfassung

Die Thrombendarteriektomie ist das Standardverfahren in der Behandlung der Karotistenose. In Deutschland erkrankten 2008 knapp 66.000 Menschen an einem wiederholten Schlaganfall [56]. Die Intimahyperplasie nach Patchplastik bleibt weiterhin als Limitation für die Langzeitergebnisse nach operativer Revaskularisierung eine Herausforderung in der Klinik. Eine Alternative zur TEA bildet die endovaskuläre Intervention ggf. mit Stentimplantation. Aber auch diese Therapiemethode schützt nicht vor einer postinterventionellen Rezidivstenose, welche durch eine Intimahyperplasie induziert wurde [21,82].

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen Intimahyperplasie und Patchmaterial (Polyester und Rinderperikard) untersucht. Von 1994 bis 2015 wurden Patienten, die sich einer TEA mit Patchplastik mit einem der beiden Materialien unterzogen, mit individuellen und operativen Daten erfasst. Postoperativ wurden die Patienten zu festgelegten Intervallen zur Detektierung einer Rezidivstenose sonographisch untersucht.

In der Auswertung zeigte sich, dass weder das Patchmaterial noch andere operative Parameter wie, Operateurerfahrung, Clampingzeit und die intraoperative Shuntanlage einen Einfluss auf die Ausbildung einer Intimahyperplasie hatten. Patientenbezogene Faktoren wie Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder arterieller Hypertonus konnten in dieser Arbeit ebenfalls nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Das weibliche Geschlecht stellte den einzigen signifikanten Risikofaktor dar.

Trotz der hier vorgestellten Ergebnisse – des fehlenden Einflusses des Patchmaterials auf die Intimahyperplasie – und der bereits veröffentlichten Studien über Risikofaktoren einer postoperativen Intimahyperplasie, bedarf es weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf den Entstehungsmechanismus und dessen Risikofaktoren. Hinsichtlich der Prävention einer Intimahyperplasie nach TEA mit Patchplastik sollte das wissenschaftliche Interesse auch auf der Entwicklung medikamentös-pharmakologischer Ansätze liegen.

7. Literaturverzeichnis

- [1] **AbuRahma** A; Abu-Halimah, S.; Bensenhaver, J.; Nanjundappa, A.; Stone, PA.; Dean, LS.; Keiffer, T.; Emmett, M.; Tarakji, M.; AbuRahma, Z.: Primary carotid artery stenting versus carotid artery stenting for postcarotid endarterectomy stenosis. *Journal of Vascular Surgery*. 50. pp. 1031–1039 (2009).
- [2] **AbuRahma** A: Duplex criteria for determining > 50 % and > 80 % internal carotid artery stenosis following carotid endarterectomy with patch angioplasty. *Vascular* (2011).
- [3] **AbuRahma** A; Mousa, AY.; Stone, PA.: Shunting during carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*. 54. pp. 1502–1510 (2011).
- [4] **Aleksic** N; Tanaskovic, Slobodan; Radak, Sandra; Mitrasinovic, Anka; Kolar, Jovo; Babic, Srdjan; Otasevic, Petar; Radak, Djordje: Color Duplex Sonography in the Detection of Internal Carotid Artery Restenosis After Carotid Endarterectomy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 30. pp. 1677–1682 (2011).
- [5] Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg
- [6] **Arning** C; Görtler, M.; Reutern, GM. von: Karotisstenose: Definitionschaos wurde beseitigt. *Dtsch Arztebl* (2011).
- [7] **Aroz** S; Spaggiari, M.; Jeon, H.; Oberholzer, J.; Benedetti, e.; Tzvetanov, Ivo: The use of bovine pericardial patch for vascular reconstruction in infected fields for transplant recipients
- [8] **Asahara** T; Bauters, C.; Pastore, C.; Kearney, M.: Local Delivery of Vascular Endothelial Growth Factor Accelerates Reendothelialization and Attenuates Intimal Hyperplasia in Balloon-Injured Rat Carotid Artery. *Circulation* (1995).
- [9] **Awad** I; LittleJR.: Patch angioplasty in carotid endarterectomy: advantages, concerns, and controversies. *Stroke* 1989. *Stroke*. pp. 417–422 (1989).
- [10] **Baker** W; Howard, VJ.; Howard, G.; Toole, JF.: Effect of Contralateral Occlusion on Long-Term Efficacy of Endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *Stroke*. 31. pp. 2330–2334 (2000).
- [11] **Bauters** C; Isner, JM.: The biology of restenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997.
- [12] **Berlit** P: Schlaganfall. *Der Nervenarzt*. 71. pp. 231–237 (2000).
- [13] **Biasi** G; Sternjakob, S.; Mingazzini, PM.; Ferrari, SA.: Nine-year experience of bovine pericardium patch angioplasty during carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*. 36. pp. 271–277 (2002).
- [14] **Bond** R; Rerkasem, K.; Naylor, AR.; AbuRahma, AF.; Rothwell, PM.: 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. pp. 1126–1135 (2004).

- [15] **Brown A**; Smith, TP.; Cruz, CP.; Poirier, LA.; Simmons, D.; Williams, DK.; Wang, Y.; Eidt, JF.; Moursi, MM.: Intimal hyperplasia following carotid endarterectomy in an insulin-resistant rat model. *Metabolism*. 52. pp. 834–839 (2003).
- [16] **Busch M**; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Gößwald, A.: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl*. 56. pp. 656–660 (2013).
- [17] **Cao P**; Giordano, G.; Zannetti, S.: Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy: Is it appropriate for selecting patients in need of a shunt? *J Vasc Surg* (1997).
- [18] **Chandrasekar B**; Tanguay, JF.: Platelets and restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 35. pp. 555–562 (2000).
- [19] **Chang Y**; Chen, SC.; Wei, H. J.; Wu, TJ.; Liang, HC.; Lai, PH.; Yang, HH.; Sung, HW.: Tissue regeneration observed in a porous acellular bovine pericardium used to repair a myocardial defect in the right ventricle of a rat model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 130. pp. 705–711 (2005).
- [20] **Chen H**; Navia, JA.; Shafique, S.; Kassab, GS.: Fluid-structure interaction in aortic cross-clamping. Implications for vessel injury. *Journal of biomechanics*. 43. pp. 221–227 (2010).
- [21] **CHRISTIAANS M**; ERNST, J.: Restenosis after Carotid Angioplasty and Stenting: a Follow-up Study with Duplex Ultrasonography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2003).
- [22] **Collins M**; Li, X.; Lv, W.; Yang, C.; Protack, CD.; Muto, A.; Jadowiec, CC.; Shu, C.; Dardik, A.: Therapeutic strategies to combat neointimal hyperplasia in vascular grafts. *Expert review of cardiovascular therapy*. 10. pp. 635–647 (2012).
- [23] **Corsini A**; Pazzucconi, F.; Pfister, P.; Paoletti, R.; Sirtori, C. R.: Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. *The Lancet*. 348. pp. 1584 (1996).
- [24] **Dahlöf B**; Lindholm, H.; Hannsson, L. et al.: Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hyper-tension). *The Lancet*. pp. 1281–1285 (1991).
- [25] *Datenschutz-Grundversorgung*. pp. 260 (2016).
- [26] **Davì G**; Catalano, I.; Averna, M.; Notarbartolo, A.; Strano, A.; Ciabattoni, G.; Patrono, C.: Thromboxane Biosynthesis and Platelet Function in Type II Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* (1990).
- [27] **Davis J**; Brown, AT.; Chen, H.; Wang, Y.; Poirier, LA.; Eidt, JF.; Cruz, CP.; Moursi, MM.: Cigarette smoke increases intimal hyperplasia and homocysteine in a rat carotid endarterectomy. *The Journal of surgical research*. 121. pp. 69–75 (2004).

- [28] **DeBakey M**: Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *JAMA* (1975).
- [29] **DeBakey ME**; Distinguished Lectureship Series, presented by William L. Winters, Jr., M.D.: Houston Hearts: A History of Cardiovascular Surgery and Medicine At Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* (2015).
- [30] **Diener H**; Allenberg, J.; Bode, C.; Busse, O.; Forsting, M.; Grau, A., Hennerici, M.; Grond, M.; Haberl, R.; Hamann, G.; Ringelstein, E.; Ringleb, P.: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Aktualisierung 2007. *Akt Neurol.* 34. pp. 8–12 (2007).
- [31] **Dimmeler S**; Aicher, A.; Vasa, M.; Mildner-Rihm, C.; Adler, K.; Tiemann, M.; Rutten, H.; Fichtlscherer, S.; Martin, H.; Zeiher, A. M.: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of clinical investigation.* 108. pp. 391–397 (2001).
- [32] **Dorigo W**; Pulli, R.: Early and long-term results of carotid endarterectomy in diabetic patients. *Journal of Vascular Surgery.* 53. pp. 44–52 (2011).
- [33] **Dorweiler B**; Kayser, C.; Zipp, F.; Groschel, K.; Vahl, CF.: Long-term performance of the bovine pericardium patch in conventional carotid endarterectomy. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 63. pp. 168–174 (2015).
- [34] **Drosopoulos J**; Kraemer, R.; Shen, H.; Upmacis, RK.; Marcus, AJ.; Musi, E.: Human solCD39 inhibits injury-induced development of neointimal hyperplasia. *Thrombosis and haemostasis.* 103. pp. 426–434 (2010).
- [35] **Drouilhet III J**; Southern, F.; Williams, DK.; Brown, A.; Eidt, J.; Moursi, MM.: Increased Intimal Hyperplasia After Carotid Endarterectomy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Vascular Surgery* (2001).
- [36] **Eckstein H**; Ringleb, P.; Kühnl, A.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotistenosen
- [37] **Eckstein H**: Operative Therapie extrakranieller Karotisstenosen. *Der Chirurg.* 75. pp. 93–110 (2004).
- [38] **Elezi S**; Kastrati, A.; Pache, J.; Wehinger, A.; Hadamitzky, M.; Dirschinger, J.; Neumann, F.; Schömig, A.: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology.* 32. pp. 1866–1873 (1998).
- [39] **Esemuede N**; Lee, T.; Maier, K. G.; Sumpio, Bauer E.; Gahtan, Vivian: Lovastatin inhibits thrombospondin-1-induced smooth muscle cell chemotaxis. *The Journal of surgical research.* 168. pp. 149–154 (2011).
- [40] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis. Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet.* 351. pp. 1379–1387 (1998).

- [41] **Ferguson G**; Eliasziw, M.; Barr, HWK.; Clagett, GP.; Barnes, RW.; Wallace, MC.; Taylor, DW.; Haynes, RB.; Finan, JW.; Hachinski, VC.; Barnett, HJM.: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke*. 30. pp. 1751–1758 (1999).
- [42] **Ferns G**; Raines, EW.; Sprugel, KH.; Motani, AS.; Reidy, MA.; Ross, R.: Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* (1991).
- [43] **Fietsam R**; Ranval, T.; Cohn, S.; Brown, OW.; Bendick, P.; Glover, JL.: Hemodynamic effects of primary closure versus patch angioplasty of the carotid artery. *Annals of vascular surgery*. 6. pp. 443–449 (1992).
- [44] **Flanigan DP**; Flanigan, Meghan E.; Dorne, Andrew L.; Harward, Timothy R. S.; Razavi, Mahmood K.; Ballard, Jeffrey L.: Long-term results of 442 consecutive, standardized carotid endarterectomy procedures in standard-risk and high-risk patients. *Journal of Vascular Surgery*. 46. pp. 876–882 (2007).
- [45] **Foerch C**; Misselwitz, B.; Sitzer, M. et al: Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch Ärztebl* (2008).
- [46] **Friedman S**: The 50th anniversary of abdominal aortic reconstruction. *Journal of Vascular Surgery*. 33. pp. 895–898 (2001).
- [47] **Fröbert O**; Lagerqvist, B.; Carlsson, J.; Lindbäck, J.; Stenestrand, U.; James, SK.: Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus. A report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 53. pp. 1660–1667 (2009).
- [48] **Grau A**; Weimar, C.; Bugge, F.; Heinrich, A.; Görtler, M.; Neumaier, S.; Glahn, J.; Brandt, T.; Hacke, W.; Diener, HC.: Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 32. pp. 2559–2566 (2001).
- [49] **Gürer O**; Yapici, F.; Enç, Y.; Cinar, B.; Ketenci, B.; Ozler, A.: Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy: report of 329 cases. *Vasc Endovascular Surg.* (2003).
- [50] **Hankey G**; Warlow, CP.; Molyneux, AJ.: Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (1990).
- [51] **Hansson L**; Zanchetti, A.; Carruthers, SG.; Dahlöf, B.; Elmfeldt, D.; Julius, S.; Ménard, J.; Rahn, KH.; Wedel, H.; Westerling, S.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 351. pp. 1755–1762 (1998).

- [52] **Haque S**; Matsubayashi, H.; Izumi, S.; Sugi, T.; Arai, T.; Kondo, A.; Makino, T.: Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocr. Jr.* (2001).
- [53] **Harrison G**; How, TV.; Poole, RJ.; Brennan, JA.; Naik, JB.; Vallabhaneni, S.; Fisher, RK.: Closure technique after carotid endarterectomy influences local hemodynamics. *Journal of Vascular Surgery*. 60. pp. 418–427 (2014).
- [54] **Hedblad B**; Wikstrand, J.; Janzon, L.; Wedel, H.; Berglund, G.: Low-Dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness. Main Results From the -Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 103. pp. 1721–1726 (2001).
- [55] **Hejazi S**: Gefäßchirurgie - ein historischer Rückblick. *Hessisches Ärzteblatt*. pp. 379–381 (2001).
- [56] **Heuschmann P**; Busse, O.; Wagner, M.; Endres, M.; Villringer, A.; Röther, J.; Kolominsky-Rabas, P.; Berger, K.: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 37. pp. 333–340 (2010).
- [57] **Hirata A**; Igarashi, M.; Yamaguchi, H.; Suwabe, A.; Daimon, M.; Kato, T.; Tominaga, M.: Nifedipine suppresses neointimal thickening by its inhibitory effect on vascular smooth muscle cell growth via a MEK-ERK pathway coupling with Pyk2. *British journal of pharmacology*. 131. pp. 1521–1530 (2000).
- [58] **Ho K**; Nguyen, LL.; Menard, MT.: Intermediate-term outcome of carotid endarterectomy with bovine pericardial patch closure compared with Dacron patch and primary closure. *Journal of Vascular Surgery*. 55. pp. 708–714 (2012).
- [59] **Hudorovic N**; Lovricevic, I.; Hajnic, H.; Ahel, Z.: Postoperative internal carotid artery restenosis after local anesthesia. Presence of risk factors versus intraoperative shunt. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 11. pp. 182–184 (2010).
- [60] **Hutter R**; Carrick, FE.; Valdiviezo, C.; Wolinsky, C.; Rudge, JS.; Wiegand, SJ.; Fuster, V.; Badimon, JJ.; Sauter, BV.: Vascular endothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury. *Circulation*. 110. pp. 2430–2435 (2004).
- [61] **Ito M**; Niiya, Y.; Uchino, H.; Nakayama, N.; Mabuchi, S.; Houkin, K.: Irregular neointimal lining with prominent proliferative activity after carotid patch angioplasty: an autopsy case report. *World neurosurgery*. 82. pp. 240.e1-6 (2014).
- [62] **James J**: Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? *The Lancet*. 349. pp. 279–281 (1997).
- [63] **Johnstone M**; Creager, SJ.; Scales, KM.: Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation* (1993).
- [64] **Kastrati A**; Schömig, A.; Elezi, S.; Schühlen, H.; Dirschinger, J.; Hadamitzky, M.; Wehinger, A.; Hausleiter, J.; Walter, H.; Neumann, F.: Predictive Factors of

- Restenosis After Coronary Stent Placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 30. pp. 1428–1436 (1997).
- [65] **Katano H**; Mase, M.; Nishikawa, Y.; Yamada, H.; Yamada, K.: Analysis of Recurrent Stenosis After Carotid Endarterectomy Featuring Primary Plaque Calcification. *Neurosurgery*. 80. pp. 863–870 (2017).
- [66] **Katzenschlager R**: Duplexsonographie der extrakraniellen Halsgefäße, Kapitel 2 (2015).
- [67] **Kolominsky-Rabas P**; Heuschmann, PU.; Marschall, D.; Emmert, M.; Baltzer, N.; Neundorfer, B.; Schoffski, O.; Krobot, KJ.: Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany. Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 37. pp. 1179–1183 (2006).
- [68] **Kolominsky-Rabas PL**; Heuschmann P. U.: Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiatr*. pp. 657–662 (2002).
- [69] **Kunst A**; Amiri, M.; Janssen, F.: The Decline in Stroke Mortality. Exploration of Future Trends in 7 Western European Countries. *Stroke*. 42. pp. 2126–2130 (2011).
- [70] **Ladowski J**; Ladowski, JS.; Wayne, F.: Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies. *Annals of vascular surgery*. 25. pp. 646–650 (2011).
- [71] **Law M**; Gelabert, HA.; Moore, WS.; et al.: Cigarette smoking increases the development of intimal hyperplasia after vascular injury. *Journal of Vascular Surgery*.
- [72] **Law R**; Meehan, WP.; Xi, XP.; Graf, K.; Wuthrich, DA.; Coats, W.; Faxon, D.; Hsueh, WA.: Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *The Journal of clinical investigation*. 98. pp. 1897–1905 (1996).
- [73] **Le Breton H**; Plow, EF.; Topol, EJ.: Role of Platelets in Restenosis After Percutaneous Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 28. pp. 1643–1651 (1996).
- [74] **Lev E**; Bliden, KP.; Jeong, YH.; Pandya, S.; Kang, K.; Franzese, C.; Tantry, US.; Gurbel, PA.: Influence of race and sex on thrombogenicity in a large cohort of coronary artery disease patients. *Journal of the American Heart Association*. 3. pp. e001167 (2014).
- [75] **Lindner V**; Lappi, DA.; Baird, A.; Majack, RA.; Reidy, MA.: Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res*. 1991.
- [76] **Li X**; Guo, Y.; Ziegler, KR.; Model, LS.; Eghbalieh, SDD.; Brenes, RA.; St. Kim; Shu, C.; Dardik, A.: Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. *Annals of vascular surgery*. 25. pp. 561–568 (2011).
- [77] **Makihara N**; Toyoda, K.; Uda, K.; Inoue, T.; Gotoh, S.; Fujimoto, S.; Yasumori, K.; Ibayashi, S.; Iida, M.; Okada, Y.: Characteristic Sonographic Findings

- of Early Restenosis After Carotid Endarterectomy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 27. pp. 1345–1352 (2008).
- [78] **Marek J**; Mills, JL, Harvich, J.; Cui, H.; Fujitani, RM.; Dilley, RB.; Baker, J. D.; Moore, WS.; Porter, JM.: Utility of routine carotid duplex screening in patients who have claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 24. pp. 572–579 (1996).
- [79] **Marien B**; Raffetto, JD.; Seidman, CS.; LaMorte, WW.; Menzoian, JO.: Bovine Pericardium vs Dacron for Patch Angioplasty After Carotid Endarterectomy. *Arch Surg*. 137 (2002).
- [80] **Markus H**: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 124. pp. 457–467 (2001).
- [81] **Mathias K**; Jäger, H.; Sahl, H.; Hennings, S., Gißler, HM.: Die endoluminale Therapie der Karotisstenose. *Deutsches Ärzteblatt* (1999).
- [82] **McCabe D**; Pereira, AC.; Clifton, A.; Bland, JM.; Brown, MM.: Restenosis After Carotid Angioplasty, Stenting, or Endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke*. 36. pp. 281–286 (2005).
- [83] **Menzoian J**; Koshar, AL.; Rodrigues, N.: Alexis Carrel, Rene Leriche, Jean Kunlin, and the history of bypass surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 54. pp. 571–574 (2011).
- [84] **Mitra A**; Gangahar, DM.; Agrawal, DK.: Cellular, molecular and immunological mechanisms in the pathophysiology of vein graft intimal hyperplasia. *Immunology and cell biology*. 84. pp. 115–124 (2006).
- [85] **Morales M**; Anacleto, A.; Buchdid, MA.; Simeoni, PRB.; Ledesma, S.; Cêntola, C.; Anacleto, JC.; Aldrovani, M.; Piccinato, CE.: Morphological and hemodynamic patterns of carotid stenosis treated by endarterectomy with patch closure versus stenting. A duplex ultrasound study. *Clinics*. 65. pp. 1315–1323 (2010).
- [86] **Nallamotheu B**; Gurm, HS.; Ting, HH.; Goodney, PP.; Rogers, MAM.; Curtis, JP.; Dimick, JB.; Bates, ER.; Krumholz, HM.; Birkmeyer, JD.: Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 306. pp. 1338–1343 (2011).
- [87] **Neufang A**: Periphere Gefäßchirurgie – aktuelle Techniken und Ergebnisse. *Herzmedizin* (2015).
- [88] **Neuhauser B**; Oldenburg, W.: Polyester vs. Bovine Pericardial Patching during Carotid Endarterectomy: Early Neurologic Events and Incidence of Restenosis
- [89] **Pakala R**; Willerson, JT.; Benedict, CR.: Effect of Serotonin, Thromboxane A2, and Specific Receptor Antagonists on Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation* (1997).

- [90] **Papakostas J**; Avgos, S.; Arnaoutoglou, E.; Nassis, C.; Peroulis, M.; Bali, C.; Papadopoulos, G.; Matsagkas, MI.: Use of the vascu-guard bovine pericardium patch for arteriotomy closure in carotid endarterectomy. Early and long-term results. *Annals of vascular surgery*. 28. pp. 1213–1218 (2014).
- [91] **Patel S**; Humphries, J.; Mattock, K.; Wadoodi, A.; Modarai, B.; Ahmad, A.; Burnand, KG.; Waltham, M.; Smith, A.: Hematopoietic progenitor cells and restenosis after carotid endarterectomy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 43. pp. 1663–1665 (2012).
- [92] **Petrik P**; Gelabert, HA.; Moore, WS.; Quinones-Baldrich, W.; Law, MM.: Cigarette Smoking Accelerates Carotid Artery Intimal Hyperplasia in a Dose-Dependent Manner. *Stroke* (1995).
- [93] **Raithel D**; Schweiger, H.; Schlund, G. H.: Dokumentierte Patientenaufklärung - Carotisendarterektomie. (Eingriffe an der Halsschlagader). proCompliance in Thieme Compliance GmbH (2013).
- [94] **Ranke C**; Rieder, M.; Creutzig, A.; Alexander, K.: A nomogram of duplex ultrasound quantification of peripheral arterial stenoses. *Studies of the cardiovascular model and in angiography patients* (1995).
- [95] **Raugi G**; Mullen, JS.; Bark, DH.; Okada, T.; Mayberg: Thrombospondin deposition in carotid artery injury. *Am. J. Path.* (1990).
- [96] **Regensteiner J**; Golden, S.; Huebschmann, AG.; Barrett-Connor, E.; Chang, AY.; Chyun, D.; Fox, CS.; Kim, C.; Metha, N.; Reckelhoff, JF.; Reusch, JEB.; Rexrode, KM.; Sumner, AE.; Welty, FK.; Wenger, NK.; Anton, B.: Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 132. pp. 2424–2447 (2015).
- [97] **Reina-Gutiérrez T**; Serrano-Hernando, FJ.; Sánchez-Hervás, L.; Ponce, A.; Vega de Ceniga, M.; Martín, A.: Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy. Natural history and risk factors. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 29. pp. 334–341 (2005).
- [98] **Reithoffer M**; Grillenberger, A.: *Angiographie in Theorie und Praxis. Meilensteine in der Angiographie*. pp. 249. Facultas. Wien (2010).
- [99] **Roth J**; Gahtan, V.; Brown, JL.; Gerhard, C.; Swami, VK.; Rothman, VL.; Tulenko, TN.; Tuszynski, GP.: Thrombospondin-1 is elevated with both intimal hyperplasia and hypercholesterolemia. *The Journal of surgical research*. 74. pp. 11–16 (1998).
- [100] **Rothwell P**; Slattery, J.; Warlow, CP.: Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *BMJ* (1997).

- [101] **Rutherford R**; Ross, R.: Platelet factors stimulate fibroblasts and smooth muscle cells quiescent in plasma serum to proliferate. *The Journal of Cell Biology* (1976).
- [102] **Sahni R**; Maniet, AR.; Voci, G.; Banka, VS.: Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart* (1991).
- [103] **Schlumpf M**: 30 Jahre Ballonkatheter: Andreas Grüntzig, ein Pionier in Zürich. *Schweizerische Ärztezeitung* (2004).
- [104] **Schwartz R**; Holmes; Topol, EJ.: The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. pp. 1284–1293 (1992).
- [105] **Sharma S**; Zahradka, P.; Chapman, D.; Kunmamoto, H.; Takeda, N.: Inhibition of Serotonin-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Sarpogrelate. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1999).
- [106] **Sheetz M**: Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications. *JAMA*. 288. pp. 2579 (2002).
- [107] **Singh C**; Wong, CS.; Wang, X.: Medical Textiles as Vascular Implants and Their Success to Mimic Natural Arteries. *Journal of functional biomaterials*. 6. pp. 500–525 (2015).
- [108] **Smith T**; Cruz, CP.; Brown, AT.; Eidt, JF.; Moursi, MM.: Folate supplementation inhibits intimal hyperplasia induced by a high-homocysteine diet in a rat carotid endarterectomy model. *Journal of Vascular Surgery*. 34. pp. 474–481 (2001).
- [109] **Srivastava S**; Ramana, KV.; Tammali, R.; Srivastava, SK.; Bhatnagar, A.: Contribution of Aldose Reductase to Diabetic Hyperproliferation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Diabetes* (2006).
- [110] Statistisches Bundesamt (Destatis): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung
- [111] **Stein A**; Montens, HP.; Steppich, B.; Busch, G.; Brandl, R.; Ott, I.: Circulating endothelial progenitor cells decrease in patients after endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*. 48. pp. 1217–1222 (2008).
- [112] **Strauss A**: Farbduplexsonographie der Arterien und Venen. Atlas und Leitfaden. pp. 1 online resource. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2001).
- [113] **Szabo A**; Brazda, E.; Dosa, E.; Apor, A.; Szabolcs, Z.; Entz, L.: Long-term restenosis rate of eversion endarterectomy on the internal carotid artery. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 27. pp. 537–539 (2004).
- [114] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the: Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 25. pp. 457–507 (2008).

- [115] **Touzé E**; Trinquart, L.; Felgueiras, R.; Rerkasem, K.; Bonati, LH.; Meliksetyan, G.; Ringleb, PA.; Mas, JL.; Brown, MM.; Rothwell, PM.: A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy. Systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke*. 44. pp. 3394–3400 (2013).
- [116] **Varroni A**; Bertolotti, G.: Carotid Artery Diameters, Carotid Endarterectomy Techniques and Restenosis. *J Vasc Med Surg*. 01 (2013).
- [117] **Vasa M**; Fichtlscherer, S.: Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *ACC Current Journal Review*. 10. pp. 30 (2001).
- [118] **Walker L**; Ramsay, MM.; Bowyer, DE.: Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta: depth of injury and mode of repair. *Arteriosclerosis*. pp. 123–130 (1983).
- [119] **Walter D**: Statin Therapy Accelerates Reendothelialization. A Novel Effect Involving Mobilization and Incorporation of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells. *Circulation*. 105. pp. 3017–3024 (2002).
- [120] **Wang J-G**; Staessen, J. A.; Li, Y.; van Bortel, L. M.; Nawrot, T.; Fagard, R.; Messerli, F. H.; Safar, M.: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 37. pp. 1933–1940 (2006).
- [121] **Weerd M**; Greving, JP.; Hedblad, B.; Lorenz, MW.; Mathiesen, EB.; O'Leary, DH.; Rosvall, M.; Sitzer, M.; Buskens, E.; Bots, ML.: Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 41. pp. 1294–1297 (2010).
- [122] **Werner N**: Intravenous Transfusion of Endothelial Progenitor Cells Reduces Neointima Formation After Vascular Injury. *Circulation Research*. 93. pp. 17–24 (2003).
- [123] **Widder B**; Görtler, M.: *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Springer. Berlin, Heidelberg (2004).
- [124] **Willis AI**; Fuse, Shoichi; Wang, Xiu Jie; Chen, Emery; Tuszynski, George P.; Sumpio, Bauer E.; Gahtan, Vivian: Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase C attenuates extracellular matrix protein-induced vascular smooth muscle cell chemotaxis. *Journal of Vascular Surgery*. 31. pp. 1160–1167 (2000).
- [125] **Yamada K**; Kishiguchi, T.; Ito, M. et al: Restenosis following carotid endarterectomy: clinical profiles and pathological findings. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (1998).
- [126] **Yang Z**; Kozai, T.; van de Loo, B.; Viswambharan, H.; Lachat, M.; Turina, MI.; Malinski, T.; Lüscher, TF.: HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 36. pp. 1691–1697 (2000).

- [127] **Zenk** K; Bader, R.; Lenz, R.; Kluess, D.; Irmischer, B.; Mittelmeier, W.: Einfluss der Erfahrung des Operateurs auf die Operationsdauer bei endoprothetischen Eingriffen. OUP (2012).
- [128] **Zhang** Y; Kanetaka, H.; Sano, Y.; Kano, K.; Kudo, T.; Sato, T.; Shimizu, Y.: Pressure Controlled Clamp Using Shape Memory Alloy for Minimal Vessel Invasion in Blood Flow Occlusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 19. pp. 35–42 (2013).
- [129] Zulassungserweiterung für TachoSil®. *Deutsche Ärzteblatt* (2009).

8. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Auswirkungen der Materialien Polyester und bovines Perikard bei der Karotisthrombendarteriektomie mit Patchplastik auf peri- und postoperative Komplikationen und die Entstehung einer Intimahyperplasie“

in der Klinik für Neurologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. M. Görtler

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Brandenburg, den 22.07.2018

Unterschrift

10. Bildungsweg

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.