

Aus dem städtischen Klinikum München GmbH
Klinikum Neuperlach

Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Mudra

**Karotisstenting -
Vergleich von periprozeduralen Komplikationsraten und
Langzeitverlauf zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Christina Schmid-Stebani

aus

München

2020

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Mudra
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Opherk
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. R. Hein-Rothweiler
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.11.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	I
1 Einleitung	1
1.1 Tabakrauchen	1
1.1.1 Bevölkerungsanteil der Raucher	1
1.2 Karotisstenose.....	1
1.2.1 Anatomie und Prävalenz.....	1
1.2.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie bei Rauchern.....	2
1.2.3 Stadieneinteilung und Symptome	3
1.3 Schlaganfall.....	7
1.3.1 Inzidenz und Risikofaktoren.....	7
1.3.2 Pathophysiologie, Ätiologie und Symptome	9
1.3.3 Behandlung einer Karotisstenose	12
2 Methodik	19
2.1 Präinterventionelle Diagnostik	19
2.1.1 Apparative Diagnostik	19
2.1.2 Ausschlusskriterien	19
2.2 Bestimmung des Stenosegrades nach DEGUM und Indikationsstellung	20
2.3 Interventionsdurchführung.....	21
2.3.1 Periinterventionelles Management.....	21
2.3.2 Ablauf der Intervention.....	22
2.3.3 Zerebrale Protektionssysteme	24
2.3.3.1 Distal okkludierende und nicht-okkludierende Systeme	25
2.3.3.2 Proximale Systeme	26
2.3.3.3 Übersicht aller verwendeten Protektionssysteme.....	27
2.4 Follow-up.....	27
3 Patientendaten	29

3.1	Patientenkollektiv.....	29
3.2	Patientenkollektiv der Raucher.....	30
3.3	Patientenkollektiv der Nicht-Raucher.....	31
3.4	Patientencharakteristik im Vergleich.....	32
4	Ergebnisse	35
4.1	Periinterventionelle Komplikationsraten.....	35
4.2	Postprozedurale und intrahospitale Komplikationsraten.....	36
4.3	Kurzzeit Follow-up (≤ 30 Tage)	38
4.4	Langzeit Follow-up (> 30 Tage).....	39
4.5	Überlebensgrafiken	41
4.5.1	Überlebensgrafik Endpunkt „MACCE“	41
4.5.2	Überlebensgrafik Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“	42
5	Diskussion	44
6	Zusammenfassung.....	51
7	Limitationen	52
8	Literaturverzeichnis	53
9	Danksagung.....	59
10	Eidesstattliche Versicherung.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Einteilung der Karotisstenose	5
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala	7
Tabelle 3: Modifizierbare Risikofaktoren und deren Einfluss auf das Schlaganfallrisiko..	9
Tabelle 4: Auswahl an Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles.....	10
Tabelle 5: Ausschlusskriterien für die Durchführung einer Karotis-PTA	20
Tabelle 6: Duplexsonographisch ermittelte Stenosekriterien und Graduierungssystematik nach der NASCET-Studie	21
Tabelle 7: Risikofaktorenmanagement nach einer Karotis-PTA	22
Tabelle 8: Patientencharakteristik.....	30
Tabelle 9: Patientencharakteristik von Rauchern und Nicht-Rauchern.....	33
Tabelle 10: Periinterventionelle Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 11: Postprozedurale Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	37
Tabelle 12: Intrahospitale Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 13: Kurzzeit-Follow-up \leq 30 Tage bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 14: Langzeit-Follow-up bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	40
Tabelle 15: Todesursachen unter den Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	40
Tabelle 16: Kombinierte Endpunkte von Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv	41

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Prozentualer Anteil aller eingesetzten Protektionssysteme.....	27
Diagramm 2: Verteilung der 883 Interventionen innerhalb der erfassten 14 Jahre.....	29
Diagramm 3: Verteilung der Stenosegrade innerhalb des Kollektivs der Raucher	31
Diagramm 4: Verteilung der Stenosegrade innerhalb des Kollektivs der Nicht-Raucher	32
Diagramm 5: Vorerkrankungen von Rauchern und Nicht-Rauchern im Vergleich.....	34
Diagramm 6: Überlebensgrafik im Kollektiv der Raucher und der Nicht-Raucher bezogen auf den kombinierten Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.....	42
Diagramm 7: Überlebensgrafik im Kollektiv der Raucher und der Nicht-Raucher bezogen auf den Endpunkt "ipsilateraler Schlaganfall".	43

Abkürzungen

A.	→	A rteria
ACAS	→	A symptomatic C arotid A therosclerosis S tudy
ACE-Hemmer	→	A ngiotensin C onverting E nzyme-Hemmer
ACI	→	A rteria c arotis i nterna
ACT	→	A ctivated c lotting t ime
ACB	→	A orto- C oronarer- B ypass
ALKK	→	A rbeitsgemeinschaft L eitende K ardiologische K rankenhausärzte
ASS	→	A cetylsalicylsäure
ATP	→	A denosin t riphosphat
BAQ	→	B ayerischen A rbeitsgemeinschaft für Q ualitätssicherung in der stationären Versorgung
BMI	→	B ody M ass I ndex
CADASIL	→	C erebral A utosomal D ominant A rteriopathy with S ubcortical I nfarcts and L eukoencephalopathy
CADI	→	C ontrolled A bciximab and D evice I nvestigation
CASANOVA	→	C arotid A rtery S tenosis with A symptomatic N arrowing – O peration versus A asantin
COPD	→	C hronic O bststructive P ulmonary D isease
CREST	→	C arotid R evascularization E ndarterectomy vs. S tenting T rial
CT	→	C omputertomographie

DEGUM	→	D eutsche G esellschaft für U ltraschall in der M edizin
ECST	→	E uropean C arotid S urgery T rial
EDVACI	→	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna
EVA-3S	→	E ndarterectomy V ersus A ngioplasty in patients with S ymptomatic
Hb	→	H ämoglobin
HDL	→	H igh D ensity L ipoprotein
HERNS	→	H ereditäre E ndotheliopathie – R etinopathie - N europathie – S troke
ICSS	→	I nternational C arotid S tenting S tudy
KG	→	K örpergewicht
KHK	→	K oronare H erzerkrankung
LAA	→	Linksatriales Vorhofsohr
LDL	→	L ow D ensity L ipoprotein
LV-EF	→	L inksventrikuläre E jektionsfraktion
MACCE	→	M ajor a dverse c erebrovascular and c ardiac e vent
MRT	→	M agnetresonanztomographie
NASCET	→	N orth A merican S ymptomatic C arotid E ndarterectomy T rial
NIHSS	→	N ational Institute of H ealth S troke S cale
NO	→	Stickstoffmonoxid
PAVK	→	P eriphere a rterielle V erschlusskrankheit
PRIND	→	P rolongierte i schämische n eurologische D efizit

PSV_{ACC}	→	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis communis
PSV_{ACI}	→	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna
PTCA	→	P erkutane T ransluminale C oronare A ngioplastie
SPACE	→	S tent-protected P ercutaneous A ngioplasty of the C arotid vs E ndarterectomy
TEA	→	T hrombendarteriektomie
TIA	→	T ransitorisch i schämische A ttacke
USPIO	→	U ltra s mall p article i ron o xides
VCAM-1	→	V ascular c ell a dhesion m olecule 1

1 Einleitung

1.1 Tabakrauchen

1.1.1 Bevölkerungsanteil der Raucher

Tabak ist in Deutschland ein weit verbreitetes Genussmittel. In der Bundesrepublik ist das Rauchen in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen am stärksten vertreten [1]. In den letzten Jahren hat sich das Einstiegsalter von Männern und Frauen annähernd angeglichen. Mit 14,3 Jahren greifen heutzutage sowohl Jungen als auch Mädchen durchschnittlich das erste Mal zur Zigarette [2]. Im mittleren Lebensabschnitt nimmt der Anteil an Rauchern nur geringfügig ab. Erst im Rentenalter, also ab etwa 65 Jahren, reduziert sich die Anzahl an Rauchern deutlich [1]. 27% der Frauen und knapp 33% der Männer rauchen in dem Lebensabschnitt [3]. Die meisten dieser Raucher (95%) beschränken sich auf den Konsum von Zigaretten, lediglich Männer im mittleren bis höherem Lebensalter weichen auch auf andere Tabakwaren aus [4]. Dabei variiert die Anzahl der Zigaretten, die pro Tag geraucht werden. Der Anteil an Frauen, die mehr als 20 Zigaretten am Tag rauchen beträgt 6%, während der Anteil unter den Männern mit etwa 11% etwas höher liegt [3].

1.2 Karotisstenose

1.2.1 Anatomie und Prävalenz

Anatomisch entspringt die Arteria carotis communis rechts dem Truncus brachiocephalicus und links meist direkt aus dem Aortenbogen. Im weiteren Verlauf teilt sie sich an der Karotidgabel in die a. carotis interna und die a. carotis externa. Die a. carotis interna ist für die Versorgung des Auges durch die a. ophthalmica und zusammen mit den beiden a. vertebrales für die Versorgung des Gehirns zuständig. Die a. carotis externa versorgt den äußeren Schädel sowie die oberen Halsorgane wie beispielweise den Kehlkopf. Am Abgang der a. carotis interna befindet sich der Sinus caroticus, der den Blutdruck im arteriellen System über Druckrezeptoren misst und

diese Information an das Herz-Kreislauf-Zentrum im Gehirn sendet. Des Weiteren findet sich am Abgang der a. carotis interna der Glomus caroticum, der Rezeptoren zur Messung von CO₂, O₂ und dem Blut-pH besitzt [5].

Da viele Patienten mit einer Karotisstenose asymptomatisch sind, handelt es sich häufig um einen Zufallsbefund. Entsprechend sind Aussagen zur Prävalenz eingeschränkt zu treffen [6]. Extrakranielle Karotisstenosen von 50% oder mehr, das heißt, eine Verminderung des Gefäßdurchmessers von mindestens 50%, haben in Deutschland eine Prävalenz von etwa 4,2% [7]. Andere Quellen wiederum sprechen von 2% bis 8%, da auf Grund des Anteils von symptomfreien Karotisstenosen eine Prävalenz nur grob angegeben werden kann [6]. Alter und Geschlecht haben einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz der Karotisstenose. So liegt bei den unter 70-jährigen Männern in 4,8% der Fälle eine moderate Stenose (50%-70% Verminderung der Lumens nach NASCET) vor, bei den Frauen liegt dieser Anteil nur bei 2,2%. Betrachtet man nun die über 70-jährigen, so steigt der Anteil sowohl bei den Männern als auch den Frauen. Männer über 70 Jahren haben in 11,5% eine moderate Stenose der Halsschlagader, bei den Frauen liegt dieser Anteil bei 6,9% [7]. Betrachtet man die hochgradige Stenose ab 70% Verengung, liegt die durchschnittliche Prävalenz bei 1,7%. Unter den 60 bis 69-Jährigen liegt die Prävalenz für Frauen bei 0,2% und für Männer bei 0,8%. Verglichen dazu, liegt die Prävalenz bei den 70 bis 79-jährigen für Frauen bei 1% und für Männer bei 2,1%. Noch höher liegt sie bei Männern ab dem 80 Lebensjahr. In dieser Gruppe beträgt die Prävalenz 3,1%. Bei Frauen bleibt die Prävalenz mit 0,9% stabil [8].

Zudem besteht eine hohe Koinzidenz bei Patienten mit signifikanter koronarer Herzerkrankung oder pAVK. Patienten die unter einer pAVK bzw. KHK leiden, entwickeln in etwa 15-25% der Fälle eine über 50%ige Karotisstenose [9].

1.2.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie bei Rauchern

Die Prävalenz der Karotisstenose steigt mit Anzahl der vaskulären Risikofaktoren und der Begleiterkrankungen [6]. Hervorzuheben sind bei den vaskulären Risikofaktoren insbesondere der arterielle Hypertonus, die Hypercholesterinämie und der Nikotinabusus [10]. Ein weiterer, wichtiger vaskulärer Risikofaktor ist der Diabetes

mellitus. Zudem spielen Begleiterkrankungen wie eine KHK und eine pAVK wie oben erwähnt eine zentrale Rolle [8]. Wie unter 1.2.1. beschrieben hat sich gezeigt, dass auch das männliche Geschlecht sowie ein höheres Alter als Risikofaktoren zu werten sind [8]. Zudem existieren weitere Risikofaktoren wie die reduzierte Freilassung von Stickstoffmonoxid, toxische Endothelschädigung sowie genetische Faktoren, wie beispielsweise die Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) [11].

Bezogen auf den Risikofaktor Rauchen für die Entstehung einer atherosklerotisch bedingten Karotisstenose spielt die reduzierte Stickstoffmonoxidfreisetzung eine wichtige Rolle [12]. Innerhalb einer Versuchsreihe wurden koronare Endothelzellen einer Inkubation mit Plasma von Rauchern ausgesetzt. Dabei produzierten Endothelzellen die dem Plasma von Rauchern ausgesetzt waren weniger Stickstoffmonoxid als Zellen, die mit Nichtraucherplasma inkubiert wurden. Die eingeschränkte NO-Bioverfügbarkeit und die damit einhergehende eingeschränkte Dilatation der Gefäße, sind somit ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer Atherosklerose [13]. Diese eingeschränkte Verfügbarkeit von NO wird dabei unter anderem durch das in der Zigarette enthaltene Nikotin verursacht [14]. Zudem spielt der oxidative Stress, der durch das Rauchen verursacht wird, für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion eine zentrale Rolle. So verursacht die Aktivierung von endogenen Radikalquellen wie der Xanthinoxidase und die im Zigarettenrauch enthaltenen Sauerstoffradikale eine toxische Endothelschädigung [12]. Die entzündungsfördernde Wirkung des Zigarettenrauches führt ebenfalls zu einer endothelialen Dysfunktion und damit sekundär zu einer Atherosklerose. Die entzündungsfördernde Wirkung der Zigarette entsteht durch die beim Rauchen steigende Anzahl an Leukozyten, C-reaktivem Protein, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor α im Blut. Dabei stellt gerade die Leukozytenadhäsion an die Endothelzellen eine der ersten Schritte bei der Entstehung der Atherosklerose dar [15].

1.2.3 Stadieneinteilung und Symptome

Früher bezogen sich die Ultraschallkriterien zur Graduierung von Karotisstenosen in Deutschland auf die Definition der ECST-Studie. Hier spielte die lokale Durchmesserreduktion die zentrale Rolle. Inzwischen besteht der Konsens, die Kriterien

der amerikanischen NASCET-Studie zu verwenden [16]. Hier wird die Stenose in Relation zum Lumen der a. carotis interna distal der Stenose gesetzt, siehe Abbildung 1. Die Kriterien, die von der DEGUM (Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) publiziert werden, wurden deshalb in die NASCET-Stenosegrade transferiert. So spricht man von einer mittelgradigen Karotisstenose ab 50% Lumenreduktion und ab 70% von einer hochgradigen Stenose. Von einer höchstgradigen Stenose wird gesprochen, wenn eine Lumeneinengung von 90% oder mehr vorliegt [17].



Abbildung 1: Ermittlung des Stenosegrades mittels NASCET

(Osborne AG. Diagnostic Cerebral Angiography. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:373)

Außerdem wird im klinischen Alltag die Unterteilung in „symptomatisch“ (Symptome innerhalb der letzten 6 Monate) und „asymptomatisch“ vorgenommen, wobei darauf geachtet wird, ob die Symptome reversibel sind oder nicht [18]. Tabelle 1 führt diese Einteilung auf.

Stadium	Unterteilung
I → Asymptomatisch *	a → ohne eine höhergradige kontralaterale Karotisstenose b → mit einer höhergradigen kontralateralen Karotisstenose
II → Symptome innerhalb von 24h reversibel	a → Amaurosis fugax b → TIA
III	a → Crescendo-TIA** b → Akuter oder progredienter Schlaganfall
IV	Abgelaufener ipsilateraler Schlaganfall

Tabelle 1: Klinische Einteilung der Karotisstenose [18]

* Patienten, die in den letzten 6 Monaten kein neurologisches Ereignis hatten, werden als asymptomatisch eingestuft.

** Crescendo-TIAs bestehen aus einer Reihe von TIAs, die durch Perioden getrennt sind, in denen der Blutfluss und die neurologische Funktion uneingeschränkt sind.

Wurde das Klassifikationsmodell früher häufig zur Entscheidungsgrundlage für eine Therapie herangezogen, wird heute eher davon Abstand genommen. Im heutigen klinischen Alltag ist die zentrale Frage, ob der Patient symptomatisch ist bzw. ob er es war und in diesem Fall, wie lange das neurologische Ereignis zurückliegt [18].

Die Symptome hängen einerseits von der noch verbliebenen Durchlässigkeit der ipsilateralen a. carotis interna ab, andererseits können die Symptome auch unterschiedlich stark variieren, je nach Kollateralenanatomie, mikrovaskulärer Beschaffenheit bzw. Reserve und je nachdem, wie sehr die kontralaterale a. carotis interna mitbetroffen ist. Symptome können eine Amaurosis fugax, Sprachstörungen, Hemiparesen, Hemihypästhesien und Fazialispareesen sein [19].

Das pathophysiologische Substrat solcher neurologischen Symptome ist die Plaqueruptur, welche zu arterio-arteriellen Embolien führt. Insbesondere die Vulnerabilität der Plaque spielt dabei eine zentrale Rolle hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für eine solche Ruptur. Entsprechend ist es von großer Bedeutung, Untersuchungsmöglichkeiten zu erforschen, die im Rahmen der Diagnostik eine prognostische Aussagekraft haben. Bis heute hat sich jedoch keine Methode in der klinischen Praxis etabliert, die eine drohende Plaqueruptur mit hinreichender Sicherheit bei vertretbarem Untersuchungsaufwand zu prognostizieren in der Lage wäre. In

einigen Studien wurde mit ^{18}F -FDG PET gearbeitet [20]. Diese radioaktive Substanz wird vornehmlich von Makrophagen aufgenommen. In einem von Umstrukturierung vermehrt betroffenen Plaque, einem sogenannten „vulnerablen Plaque“, befinden sich vermehrt Makrophagen, sodass an solchen Plaques mehr radioaktive Substanz aufgenommen wird und daher im PET ein verstärktes Signal resultiert [20]. Eine weitere Methode ist das kontrastverstärkende MRT mit USPIO (ultra small particle iron oxides). Dabei handelt sich um Eisenoxid, welches ebenfalls von, in vulnerablen Plaques vermehrt vorhandenen, Makrophagen aufgenommen wird. 24 bis 36h nach der Gabe finden sich in bereits rupturierten Plaques in 75% der Fälle diese Substanz wieder. Bei den stabilen Plaques war dies nur in 7% der Fall [20].

Die Schwere der neurologischen Symptomatik bzw. der Grad der Beeinträchtigung der Betroffenen wird einerseits mit Hilfe der modifizierten Rankin-Skala graduiert, welche in Tabelle 2 genauer dargestellt wird, andererseits durch die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) klassifiziert. Bei der NIHSS werden eventuelle Defizite von 15 neurologischen Funktionen erfasst. Diese Defizite werden je nach Funktion in 3- bis 5-stufige Skalen eingeteilt, wobei „0“ einem Normalbefund entspricht. Insgesamt können so in der Summe bis zu 42 Punkte erreicht werden [21]. Neurologische Funktionen, die dabei getestet werden, sind unter anderem der Bewusstseinszustand, Hirnnervenausfälle, die Motorik, die Sensibilität sowie das Sprachvermögen [22].

Rankin Skala	Schwere der Symptomatik
0	Keine Symptome
1	Symptome vorhanden, aber keine wesentlichen Funktionseinschränkungen: → Kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung: → Unfähig, alle früheren Aufgaben zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung: → Bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung: → Unfähig, ohne Hilfe zu gehen und für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung: → Bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala [22]

1.3 Schlaganfall

1.3.1 Inzidenz und Risikofaktoren

Unter einem akuten Schlaganfall versteht man ein plötzlich einsetzendes, fokales, zentralnervöses Defizit, das sich in unterschiedlichen Symptomen äußern kann. Es wird synonym verwendet mit der Bezeichnung Hirninsult bzw. mit dem veralteten Begriff „Apoplex“. Der akute Schlaganfall kann im Grunde genommen durch drei verschiedene Prozesse entstehen, sodass man den Schlaganfall in den ischämischen, hämorrhagischen und nicht vaskulären Schlaganfall unterteilt. Der ischämische Schlaganfall macht mit 80% bis 85% dabei die häufigste Form aus [23].

Jährlich sind in Deutschland 200.000 Menschen erstmals von einem Schlaganfall betroffen. 66.000 wiederum erkranken in Deutschland zum wiederholten Male. Betrachtet man die Todesursachenstatistik von 2009, so rangiert der Schlaganfall mit

63.000 Todesfällen jährlich auf Platz 3 [24].

Nach dem WHO–Weltgesundheitsbericht von 2008 sind Schlaganfälle für ca. 30 % der kardiovaskulären Mortalität der weltweit nach wie vor führenden Todesursache, verantwortlich. Schlaganfallbedingte Behinderungen stellen darüber hinaus ein großes psychosoziales aber auch ökonomisches Problem dar [25].

Eine Erlanger Studie beobachtete alle damaligen 101.450 Einwohner der Stadt Erlangen, Bayern, bezüglich eines möglichen Schlaganfalls. Alle Patienten bei denen erstmalig ein Schlaganfall auftrat, wurden bis zu 12 Monate nach Ereignis nachverfolgt. In einem Studienzeitraum von 2 Jahren wurden 354 erstmalige Schlaganfälle registriert. In 95% aller Fälle konnte die Diagnose Schlaganfall durch ein bildgebendes Verfahren bestätigt werden. 51% aller Schlaganfälle ereigneten sich in der Altersgruppe > 75 Jahre. Die für die deutsche Standardbevölkerung alters-adjustierte jährliche Schlaganfallinzidenz betrug 182 pro 100.000 Einwohner. Wobei die Inzidenz bei den Männern bei 200 pro 100.000 lag und bei den Frauen bei 170 pro 100.000. Die Sterblichkeit nach Schlaganfall betrug 19,4% innerhalb der ersten 28 Tage, 28,5% innerhalb der ersten drei Monate und 37,3% innerhalb der ersten 12 Monate nach Ereignis [26].

Bei den Risikofaktoren muss man zwischen den modifizierbaren und den nicht modifizierbaren Faktoren unterscheiden.

Ein nicht modifizierbarer Risikofaktor ist beispielweise das Alter. Zwar können Kinder und Jugendliche ebenfalls einen Schlaganfall erleiden, jedoch steigt die Inzidenz jenseits des 65. Lebensjahres stark an. Des Weiteren handelt es sich bei dem Geschlecht ebenfalls um einen nicht modifizierbaren Risikofaktor. Frauen sind vermutlich durch ihre hormonellen Gegebenheiten länger vor Schlaganfällen geschützt als Männer. Dennoch erleiden Frauen 30% häufiger einen Schlaganfall, da sie eine höhere Lebenserwartung haben. Ein weiterer, in dem Sinne nicht veränderbarer Risikofaktor ist die Hautfarbe. So zeigen dunkelhäutige Menschen eine etwa doppelt so hohe Mortalität nach einem Schlaganfall verglichen mit Hellhäutigen. Hier spielt aber der sozioökonomische Status eine wichtige Rolle. Bei schlechterem sozioökonomischem Status ist das Risiko deutlich erhöht. Dies hängt mit der Lebensweise zusammen. Menschen mit „schlechterem“ Status haben einen höheren

Tabak- und Alkoholkonsum und bewegen sich weniger. Entsprechend ist die Hautfarbe nur indirekt ein nicht modifizierbarer Risikofaktor, denn die zu Grunde liegenden Ursachen sind zumindest teilweise veränderbar. Schließlich sind auch die genetischen Faktoren nicht modifizierbare Risikofaktoren. So ist das Risiko eines Schlaganfalls für die Nachkommenschaft erhöht, wenn in der Familie eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, auch ohne das andere modifizierbare Risikofaktoren wie eine Hyperlipidämie vorhanden sind [27].

Die arterielle Hypertonie ist für jede Form des Schlaganfalls der wichtigste modifizierbare Risikofaktor. Sowohl zerebrale Mikro- und Makroangiopathien (ischämischer Schlaganfall) als auch Subarachnoidalblutungen und intrazerebrale Blutungen (hämorrhagischer Schlaganfall) sind deutlich mit hohem Blutdruck assoziiert. Schließlich begünstigt die Hypertonie auch eine linksatriale Dilatation, eine koronare Herzerkrankung mit regionalen Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels und Vorhofflimmern, jeweils mit dem konsekutiv erhöhten Risiko von kardiogenen Hirnembolien (ischämischer Schlaganfall). Man geht davon aus, dass ein erhöhter Blutdruck bei 70% aller Schlaganfälle eine Rolle spielt, wobei sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck relevant ist [27].

In der untenstehenden Tabelle 3 sind weitere modifizierbare Risikofaktoren sowie deren Erhöhung des Schlaganfallrisikos dargestellt.

Modifizierbare Risikofaktoren	Erhöhung des Schlaganfallrisikos
Hypertonie	2- bis 10fach
Rauchen	2- bis 2,5fach
Diabetes mellitus	2- bis 3fach
Bewegungsmangel	1,5- bis 2fach
Übergewicht	1,5- bis 2fach
Hyperlipidämie	1,5- bis 2fach
Alkoholkonsum	1,5- bis 2fach
Hyperhomocysteinämie	bis 5fach
Kontrazeptiva (Östrogengehalt $\geq 50\mu\text{g}$)	bis 2fach
Vorhofflimmern	1- bis 17fach

Tabelle 3: Modifizierbare Risikofaktoren und deren Einfluss auf das Schlaganfallrisiko [27]

1.3.2 Pathophysiologie, Ätiologie und Symptome

Da es in dieser Doktorarbeit vornehmlich um den ischämischen Schlaganfall im

Rahmen einer Karotisstenose bzw. einer Intervention an dieser geht, wird in dem Abschnitt „Pathophysiologie, Ätiologie und Symptome“ besonders auf diese Form eingegangen.

Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es durch Verlegung eines Blutgefäßes zu Durchblutungsmangel in einem bestimmten Teil des Gehirns. Hierfür gibt es verschiedene Ursachen, Tabelle 4 stellt eine Auswahl dieser dar.

Einteilung	Ursächliche Erkrankungen
Arterielle Makroangiopathien	Atherosklerotische Gefäßkrankheiten Gefäßdissektionen Vaskulitiden
Arterielle Mikroangiopathien	Hereditäre Syndrome: - CADASIL* - HERNIS**
Kardiogene Embolien	Rythmusstörungen (insb. Vorhofflimmern) Klappenerkrankungen Intrakavitäre Thromben im linken Ventrikel/Vorhof → durch Kontraktionsstörungen und Wandaneurysmen im Rahmen eines Myokardinfarkts Rechts-Links-Shunt
Andere Ischämie Ursachen	Hämatologische Krankheiten: - Thrombophilien - Hyperviskositätssyndrome - Myeloproliferierende Erkrankungen Gefäßkompression durch lokale Tumoren Iatrogene periinterventionelle Ischämien

Tabelle 4: Auswahl an Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles [23]

* Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

** Hereditäre Endotheliopathie - Retinopathie - Neuropathie - Stroke

Bereits wenige Minuten nach dem Verschluss der versorgenden Arterie kommt es durch fehlende Zufuhr von Metaboliten und Sauerstoff zu einem Abfall von Adenosintriphosphat (ATP). Hierdurch kommt es zu einem konsekutiven Funktionsverlust der Na/K-ATPase. Dadurch können die Nervenzellen ihr Membranpotential nicht mehr aufrechterhalten, es folgt ein elektrisches Versagen der Nervenzellen. Wegen der Änderung der Ionen- und Metabolitenverteilung kommt es zudem zu einer erschwerten Wasserdiffusion, was wiederum zu einem Anschwellen der Zellen führt. Handelt es sich um eine schwere Ischämie, so sind die oben

beschriebenen Abläufe irreversibel und es kommt zu einem raschen Zelltod in der betroffenen Hirnregion. Um diese Region herum befindet sich die Penumbra. Dabei handelt es sich um ein Gebiet, welches ebenfalls seine neurologische Funktion verloren hat, durch die umliegenden freien Gefäße aber teilweise mitversorgt wird. Dadurch ist dieses Gebiet nicht so ischämisch wie das Zentrum des Infarktes. Kommt es frühzeitig zu einer Rekanalisation des stenosierten Gefäßes, zum Beispiel im Rahmen einer Thrombolyse oder Thrombektomie mittels Stent-Retriever, stellt sich die Aktivität dieser Nervenzellen als reversibel dar. Mit zunehmender Ischämiezeit zeigt sich eine zentrifugale Ausdehnung des Infarktkerns, bis schließlich alle Zellen unter kritischer Durchblutung nekrotisieren. Nur Zellen im Bereich der Oligämie, also noch gerade ausreichender Durchblutung, „überleben“ den Schlaganfall auch ohne rechtzeitige Intervention [28].

Je nachdem, welches Gehirnareal betroffen ist, treten bestimmte neurologische Symptome auf. Beispiele hierfür sind halbseitige Gefühlsstörungen und Lähmungserscheinungen, Sprachstörungen oder bestimmte Formen von Sehstörungen [29]. Eingeteilt werden kann eine solche Ischämie in flüchtige Ischämien, zerebrale Ischämien mit bleibenden Ausfallerscheinungen und progrediente Infarkte. Ist in bildgebenden Verfahren kein Infarktnachweis zu erbringen und bilden sich die neurologischen Symptome vollständig oder weitestgehend zurück, dann handelt es sich um eine transitorische ischämische Attacke, auch flüchtige Ischämie genannt. Allerdings konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass bei Symptomen die länger als 30min anhalten und dann verschwinden, insbesondere in sensitiven Diffusions-MRTs, sicherbare Infarktläsionen zu erkennen sind. Ebenso ist das Risiko ein Schlaganfallrezidiv zu erleiden innerhalb von 30 Tagen nach einer TIA mit sichtbarer Infarktläsion im MRT ähnlich hoch wie bei einem kompletten Infarkt, bei dem sich die Symptome zurückbilden. Dementsprechend ist der Übergang zwischen einer reinen TIA und einem Infarkt mit kompletter oder weitergehender Rückbildung der Symptome fließend. Unter einem vollendeten Infarkt versteht man, dass die neurologischen Symptome persistieren. Sind die Symptome nur leicht ausgeprägt, spricht man von einem Infarkt mit leichtem oder mäßigem Defizit, früher auch minor stroke genannt. Entsprechend spricht man bei stark ausgeprägten Symptomen von Infarkten mit erheblichen Defizit (früher major stroke) [30]. Unsere Studie verwendet die Begriffe

minor stroke und major stroke, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuell waren. Um eine genaue klinische Einteilung zu ermöglichen, wird die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) und die Rankin-Skala verwendet (siehe 1.2.3.) [30][31]. Beim progredienten Infarkt nehmen die Ausfälle, verursacht durch die Durchblutungsstörung, an Schwere und Ausmaß immer mehr zu und stellen so ein besonders schwere Form des Infarktes dar [30].

1.3.3 Behandlung einer Karotisstenose

Zur lokalen Behandlung der Karotisstenose stehen prinzipiell zwei verschiedene interventionelle Methoden zur Auswahl:

→ Thrombendarteriektomie (TEA)

Eine Möglichkeit die Karotisstenose zu therapieren, ist die Durchführung einer Thrombendarteriektomie. Die erste erfolgreiche Thrombendarteriektomie der a. carotis interna wurde 1954 durch De Bakey durchgeführt. Im Laufe der Jahre, insbesondere Mitte der achtziger Jahre, wuchs die Zahl der durchgeführten Karotis-TEA's stetig an und erreichte im Jahre 1985 seinen Gipfel. Doch zeigen Studien aus dieser Zeit eine hohe Rate an neurologischen und kardialen Komplikationen, sodass der Nutzen der TEA in Frage gestellt wurde. Um heraus zu finden, welche Patienten einen größeren Nutzen aus dieser Therapieart ziehen konnten, wurden zahlreiche große randomisierte Studien durchgeführt. So zeigte sich, dass Patienten, die eine symptomatische (klinische Symptome in den letzten 6 Monaten) Stenose von über 70% hatten, ein Schlaganfallrisiko von 21% (Studie: ECST) bzw. 26% (Studie: NASCET) unter medikamentöser Therapie verglichen zu einem Schlaganfallrisiko von 12% (ECST) bzw. 9% (NASCET) nach einer Thrombendarteriektomie hatten. Das Schlaganfallrisiko konnte also bei diesem Patientenkollektiv um absolut bis zu 17% gesenkt werden. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen um einen Schlaganfall zu verhindern (NNT) betrug damit minimal 5,9. Betrachtet man nun die Patienten mit einer asymptomatischen Stenose, konnte keine genaue Bewertung für den Nutzen der TEA gemacht werden. Ursache hierfür ist das kleinere Schlaganfallrisiko von nur 10% über die nächsten 3 Jahre. Entsprechend konnte in der CASANOVA Studie kein Vorteil der Karotis-Endarteriektomie für Patienten mit einer Stenose von weniger als 70% gezeigt werden. Eine andere Studie wiederum, die ACAS-Studie, zeigte einen Vorteil für

Stenosen schon ab 60%. Außerdem wurde in der multizentrischen ACAS- Studie bei unter 3% perioperativer Komplikationsrate auch ein Vorteil in der Risiko-Nutzen-Abwägung in der Karotis-Endarteriektomie gegenüber der konservativen Therapie beschrieben. Eine präventive Risikoreduktion des Schlaganfalls bei der Operation asymptomatischer Stenosen ist jedoch mit 2,1% Risikoreduktion in 3,1 Jahren geringer als bei symptomatischen Stenosen [32].

Eine weitere Studie zum Nutzen einer Karotisoperation bei Patienten mit asymptomatischer Stenose der a. carotis interna ergab für Männer eine Risikominderung von 69%, für Frauen von 16%. Hier muss man allerdings das Operationsrisiko (2,3% Tod und Schlaganfall) sowie das Angiographierisiko (1,2% Schlaganfallsrate) beachten. Zusammengefasst ergab die Studie, dass man 100 Patienten therapieren muss, um einen Schlaganfall zu verhindern. Patienten, die eine asymptomatische Karotisstenose von $\geq 50\%$ haben, sollten halbjährlich duplexsonographiert werden. Eine Operation sollte dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Stenose rasch progredient ist oder bei kontralateralem Verschluss keine ausreichende Kollateralisierung besteht [33]. Prinzipiell kommt es durch die TEA nicht zu einem geringeren Schlaganfallrisiko aufgrund der besseren lokalen Perfusion, sondern auf Grund der Tatsache, dass dadurch eine relevante Emboliequelle ausgeschaltet wird. Lediglich bei höchstgradigen Stenosen ohne ausreichenden Kollateralkreislauf ist eine Verbesserung der Hämodynamik und damit der Perfusion auch effektiv im Hinblick auf den Erhalt oder die Verbesserung der Hirnfunktion möglich [32].

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien verdeutlichen die Rechtfertigung der TEA bei Patienten mit einer hochgradigen und symptomatischen Stenose der a. carotis interna, zeigen aber auch die generell geringere Effizienz bei asymptomatischen Stenosen [32].

Daher geben die American Heart Association und assoziierte Fachgesellschaften die folgenden Richtlinien vor: Wenn die operative Letalität und Morbidität für symptomatische Stenosen unter 5% und für asymptomatische Stenosen unter 3% liegt, stellt die Karotis-TEA derzeit eine wirksame Sekundär- bzw. Primärprophylaxe des

Schlaganfalles dar. Außerdem wird die Karotis-TEA als Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls ebenfalls vorgeschlagen, wenn das OP-Risiko nach Hirninfarkt 7% bzw. bei Rezidivstenosen 10% nicht übersteigt [34].

Die Karotis-Endarteriektomie ist auch der aktuelle Maßstab, an dem sich neue Verfahren zur interventionellen Prophylaxe, wie zum Beispiel die endoluminale Katheterangioplastie mit bzw. ohne Stentimplantation messen lassen müssen [32].

→ Endoluminale Therapie

Unter der endoluminalen Therapie versteht man die PTA – perkutane transluminale Angioplastie, bei der entweder die Stenose mittels Ballondilatation erweitert wird und/oder ein Stent eingesetzt wird. Das erste Mal wurde die Karotis-PTA am Menschen im Jahr 1979 durchgeführt. Bei der Ballondilatation handelt es sich um die Anfänge der PTA, bei der durch Aufblasen eines Ballons der verengte Teil der Arterie aufgeweitet wird. Da diese Methode aber zu vielen Rezidivstenosen geführt hat, wird diese Methode heute nicht mehr alleinig durchgeführt. Abgelöst wurde sie 1989 durch die Stentimplantation mit und ohne vorherige Ballondilatation [35]. Die Stentangioplastie der Karotisstenose hat sich seitdem als eine Alternative zur gefäßchirurgischen Behandlung zunehmend etabliert. Gegenüber der Operation bietet sie eine geringere Belastung, vergleichbar hohe technische Erfolgsraten und vergleichbar geringe Raten schwerer Komplikationen [36]. Des Weiteren bleibt ein Operationstrauma aus, es muss keine Narkose durchgeführt werden und der Stationsaufenthalt ist kürzer. Der Eingriff ist bei symptomatischen Patienten mit einer mehr als 70%-igen Karotisstenose indiziert. Bei asymptomatischen Stenosen von mehr als 80% ist für den Patienten nur ein Nutzen des Eingriffs gegeben, wenn seine Lebenserwartung 5 Jahre übersteigt und die Komplikationsrate 2% unterschreitet. Relative Kontraindikationen für eine Angioplastie sind zirkuläre Knickstenosen, stark und besonders zirkumferenziell verkalkte Plaques aber gelegentlich auch anatomisch sehr komplexe, sog. „schwierige“ Aortenbögen [36].

In einer Studie mit 633 Patienten wurden 799 ACI-Stenosen behandelt. 70% dieser Patienten waren symptomatisch, 30% asymptomatisch. Bei 99% der Patienten konnten die Stenosen erfolgreich mit Hilfe einer Angioplastie mit Stentimplantation reduziert werden, wobei der mittlere Stenosegrad von 82% auf 12% verringert werden konnte. Im Verlauf zeigten sich in 5% der Fälle transiente und in 2,7% der Fälle permanente

neurologische Defizite [35]. Innerhalb der Studie verstarben zwei Patienten, einer auf Grund eines Herzinfarktes und der zweite durch einen tödlich verlaufenden Hirninfarkt [34]. Im Follow-up belief sich die 5-Jahres-Durchgängigkeit auf 91,6% [35].

Auch bei Hochrisikopatienten haben zahlreiche Studien die Überlegenheit der endovaskulären Behandlung belegt. Abgesehen von der erwähnten Studie wurden in den letzten Jahren zahlreiche prospektiv randomisierte Studien durchgeführt, unter anderem in Deutschland (SPACE), England (ICSS), Frankreich (EVA-3S) und den USA (CREST) [36].

In der „Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE)“ Studie konnte gezeigt werden, dass bei symptomatischen Patienten keine Unterlegenheit der endoluminalen Therapie existiert [37]. In der „EVA-3S - „Endarterectomy versus stenting in patients with severe carotid stenosis“ Studie aus Frankreich konnte allerdings bei symptomatischen Patienten eine höhere neurologische Komplikationsrate gezeigt werden. Bei dieser Studie wurden aber verschiedene Mängel aufgezeigt, wie beispielsweise, dass die Interventionen durch unerfahrene Untersucher durchgeführt wurden, sodass die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt ist. Von Befürwortern der endoluminalen Therapie wird sie deswegen nicht als repräsentativ akzeptiert [38].

Die CREST-Studie aus den USA ist auf Grund des mit der NASCET- sowie ECST-Studie vergleichbaren Monitorings der periinterventionellen Komplikationsraten von besonderer Bedeutung [39]. An der CREST-Studie (Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial) waren 2.502 Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer höhergradiger Karotisstenose beteiligt. Sie wurden in jeweils gleich große randomisierte Gruppen unterteilt (eine Stent- und eine Endarteriektomie-Gruppe). Als primäre Endpunkte wurde der „Tod“ innerhalb von 30 Tagen, ein Myokardinfarkt und ein Schlaganfall bestimmt [40]. Die Studie zeigte eine vergleichsweise niedrige 30-Tage-Komplikationsrate bezogen auf die Endpunkte major-stroke und Tod in beiden Gruppen. Die Rate an minor strokes war in der Gruppe mit Karotisstenting allerdings signifikant höher. Das Langzeit-Follow-up zeigte keinen Unterschied in der Schlaganfallrate bei beiden Gruppen [41].

Die ACT I Studie (prospektiv, multizentrisch) aus den USA verglich das Outcome innerhalb eines Kollektivs von 1.453 asymptomatischen Patienten mit einer

hochgradiger Karotisstenose (70-99% nach NASCET), welche im Verhältnis 3:1 in eine Stent- bzw. OP-Gruppe eingeteilt wurden. Dabei wurde ein Patient als asymptomatisch eingestuft, wenn in den letzten 180 Tagen vor Intervention kein ischämisch zerebrovaskuläres Ereignis stattgefunden hatte. Als primäre Endpunkte wurden der „Tod“, ein Schlaganfall jedweder Lokalisation sowie eine Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention definiert. Zudem zählte ein ipsilateraler Schlaganfall innerhalb eines Jahres nach Intervention ebenfalls als primärer Endpunkt [42]. In der Gruppe mit Stentimplantation wurde immer ein distale Protektionssystem verwendet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre [40]. In der Stentgruppe traten periprozedural bei 3,8% ein zerebraler Insult, Myokardinfarkt oder der Tod ein. In der Endarteriektomiegruppe lag dieser Anteil bei 3,4%. Im Langzeitverlauf über 5 Jahre ereignete sich bei 2,2% der Patienten mit Stenting ein ipsilateraler Schlaganfall, verglichen zu 2,7% bei Z.n. Endarteriektomie. Nach Stenting lag die Gesamt-Überlebensrate bei 87,1%, nach dem chirurgischen Eingriff bei 89,4%. Die Ergebnisse erwiesen sich als nicht signifikant. Die kumulative Rate des Schlaganfall-freien Überlebens betrug 93,1% bei Z.n. Stenting bzw. 94,7% bei Z.n. OP, $p = 0,44$ [40]. Die Ergebnisse entsprechen zudem den Ergebnissen der CREST-Studie bezüglich der asymptomatischen Patienten [42].

Im Register für Karotisstenting der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte wurden von Februar 1996 bis Dezember 2010 6.116 Karotisinterventionen an 5.976 Patienten in 36 Kliniken durchgeführt. Die Patienten waren durchschnittlich 71 Jahre alt. Mit knapp 72% machten Männer einen größeren Teil des Kollektivs aus. In 50,3% der Fälle wurde an Karotisstenosen interveniert, die bereits symptomatisch waren. Dabei wurde in 82,5% der Fälle ein Embolieprotektionssystem verwendet. Nach den Interventionen lag die Schlaganfall-Rate sowie die postprozedurale Mortalitätsrate bei 3,1%, wobei solch eine Komplikation bei symptomatischen Patienten häufiger auftrat. Wurde während den Interventionen ein Embolieprotektionssystem verwendet, konnte die Rate an Schlaganfällen und Sterbefällen signifikant reduziert werden ($p < 0,004$). Zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag die Verwendung solcher Systeme noch bei 1,4%, stieg aber rasch an, sodass 2010 in 97,2% der Interventionen ein solches System verwendet wurde [43].

In der internationalen prospektiven ICSS-Studie mit Randomisierung von insgesamt 1.713 Patienten wurde das 30-Tages-Outcome zwischen PTA (Stenting der a. carotis interna) versus CEA (Karotisendarterektomie) verglichen. Nach etwa 5 Jahren wurden die Langzeitergebnisse der Studie präsentiert. Es zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrate [44].

Die „Carotid Stenting Trialists' Collaboration“ ist eine Zusammenkunft der Forscher aus den 5 großen Langzeit-Studien zum Thema Karotisstenting versus CEA. Diese werteten die Daten von 4.754 symptomatischen Patienten aus 4 dieser Studien (EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST) aus, um den Einfluss des Alters der Patienten auf das Langzeit-Outcome zu untersuchen. Das Follow-up betrug im Durchschnitt 2,7 Jahre. Die Rezidivrate eines zerebralen Insult im Langzeit-Follow-up nach erfolgter Revaskularisation erwies sich im Durchschnitt unabhängig von der Methode. Sie fiel bei beiden Methoden niedrig aus. Die Studie zeigte allerdings, dass Patienten im Rahmen eines Stenting der a. carotis um das 70. Lebensjahr ein 4-fach erhöhtes Risiko hatten verglichen zu den unter 60-jährigen. Im Rahmen der CEA stellte sich kein Alterseffekt dar. Allerdings gehen die Autoren dieser Auswertung davon aus, dass eine verbesserte Interventionstechnik in Zukunft diesen Unterschied ausgleichen wird. Ursachen hierfür waren beispielsweise, aufgrund des erhöhten Alters, durch Atherosklerose veränderte Gefäße die den Zugang in der Leiste erschwerten, nicht aber die Intervention an der Stenose an sich [45] [46].

Weitere Studien wie die CREST-2-Studie und die ICSS-2-Studie, als weiterführende Studien, laufen aktuell noch, Ergebnisse werden ab 2020 erwartet [42]. In der CREST-2-Studie wird aktuell untersucht inwieweit sich das Outcome zwischen den invasiven Methoden (CEA und PTA) mit einer rein medikamentösen und damit konservativen Therapie vergleichbar ist [40].

Bisher waren die meisten Studien reine Vergleichsstudien zwischen einer PTA und einer Endarteriektomie. So wurden die Studien meist darauf ausgelegt, die Unterschiede im periprozeduralen, Kurzzeit- und Langzeitoutcome zwischen der bereits etablierten Endarteriektomie und der Karotis-PTA zu vergleichen, um zu untersuchen, ob die PTA dieselbe Erfolgsrate hat und damit die gleiche Daseinsberechtigung. Die Erfolgsraten erwiesen sich in den meisten Studien als identisch. Bei der immer älter werdenden Bevölkerung wurde dann zunehmend der Faktor Alter in den Studien

berücksichtigt, um eine Grundlage für die Indikationsstellung bei älteren Patienten zu bieten. Auch wurde bei dem immer älter werdendem Patienten die Wahrscheinlichkeit einer Re-Stenose bei beiden Methoden untersucht. Zudem wurde auch auf das Vorhandensein einer neurologischen Symptomatik und den daraus resultierenden Erfolgsaussichten in den bisher durchgeführten Studien ein besonderes Augenmerk gelegt.

Neben den oben genannten bisher untersuchten Parametern ist es auch von Bedeutung, Risikofaktoren und Komorbiditäten des Patienten und deren Einfluss auf das Outcome sowohl bei einer Endarteriektomie als auch bei der Karotis-PTA zu untersuchen. Die Entstehung einer Karotisstenose wird durch zahlreiche Faktoren wie Adipositas, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus getriggert. Entsprechend ist es relevant zu untersuchen, ob diese Risikofaktoren eine höhere periprozedurale Komplikationsrate mit sich bringen oder im Langzeitverlauf ein schlechteres Ergebnis aufweisen. Ebenso sind Komorbiditäten zu untersuchen, welche bei Patienten mit einer Karotisstenose häufig koexistieren und Einfluss auf das Ergebnis der PTA haben können, so zum Beispiel die KHK, pAVK und das Vorhofflimmern. Hierzu gibt es mittlerweile zahlreiche Studien. Studien, welche den Einfluss von Rauchen, als ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung einer Karotisstenose, auf eine Karotis-PTA im Kurzzeit- und Langzeitoutcome untersuchen, existieren jedoch kaum.

Ziel dieser monozentrischen und retrospektiven Analyse ist es, den unterschiedlichen Outcome einer Karotis-Angioplastie innerhalb eines definierten Patientenkollektives im Hinblick auf das Merkmal „Rauchen“ und seinen Einfluss auf das perioperative Risiko sowie das Kurz- und Langzeit-Follow-up zu beschreiben. Da die Anzahl an Raucher in der Bevölkerung sich, trotz Präventionsmaßnahmen, auf einem konstanten Niveau hält, ist es von hoher Relevanz dieses Patientenkollektiv genauer zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Präinterventionelle Diagnostik

2.1.1 Apparative Diagnostik

Im Klinikum Neuperlach wurden im Zeitraum vom 13.11.1999 bis 08.10.2012 insgesamt 883 Interventionen an 793 Patienten durchgeführt, die eine relevante Karotisstenose hatten. Vor der jeweiligen Intervention wurde bei allen 793 Patienten eine Ultraschall-Duplex-Untersuchung der Halsgefäße durchgeführt, um unter anderem den Stenosegrad, die Stenosemorphologie und mögliche anatomischen Varianten zu evaluieren. Bei inkonklusiver sonographischer Darstellung oder quantitativer Stenosegraduierung wurde ergänzend eine digitale Subtraktionsangiographie bzw. eine MR- oder CT-Angiographie durchgeführt. Diese apparative Diagnostik wurde in 19,04% der Fälle innerhalb des angegebenen Patientenkollektivs durchgeführt. Obligat wurde eine klinische Untersuchung durch einen unabhängigen Neurologen bei nahezu allen Patienten prä- und postinterventionell durchgeführt um ein mögliches neurologisches Defizit zu dokumentieren. Dieser neurologische Status wurde schriftlich in Form des NIHSS und der modifizierten Rankin-Skala dokumentiert. Dabei galt eine Karotisstenose präinterventionell als symptomatisch, wenn innerhalb der letzten 180 Tage ein neurologisches Ereignis stattgefunden hatte. In dem hier beschriebenen Patientenkollektiv (793 Patienten) wurden 29,6% als symptomatisch klassifiziert. Bei diesen Patienten wurde eine kranielle Computertomografie präinterventionell zur Bestimmung des Ausmaßes der vorbestehenden Hirnläsion und zum postinterventionellen Vergleich durchgeführt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ein Überblick der Ausschlusskriterien zeigt Tabelle 5. Aufgrund der prästationären, extrahospitalen Selektion fanden sich Ausschlusskriterien entsprechend selten.

Einteilung	Ausschlusskriterien
Gefäß	→ Thrombusbildung im Zielgefäß → Kompletter Verschluss der a. carotis
Vorerkrankungen	→ Akute oder subakute Hirnblutung → Demenz → Schwerwiegendes neurologisches Defizit → Intrakranielle Stenosen, Angiome und Aneurysmen
Medikamentös	→ Kontraindikation gegen duale Plättchenhemmung
Anatomisch	→ Transarterieller Zugang nicht möglich
Lebenserwartung	→ Weniger als 5 Jahre bei asymptomatischen Patienten
Weibliches Geschlecht	→ Schwangerschaft

Tabelle 5: Ausschlusskriterien für die Durchführung einer Karotis-PTA

2.2 Bestimmung des Stenosegrades nach DEGUM und Indikationsstellung

Um den Stenosegrad der a. carotis interna zu bestimmen, wurde bei allen Patienten, bei denen eine Karotisintervention in Betracht kam, eine Duplex-Sonographie beider Halsschlagadern durchgeführt. In diesem Rahmen wurden mehrere Parameter bestimmt, um die Stenose zu objektivieren:

- maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna (PSV_{ACI})
- maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis communis (PSV_{ACC})
- enddiastolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna (EDV_{ACI})

Zusätzlich wurde bei allen Patienten der Quotient aus der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit der a. carotis interna und der a. carotis communis (PSV_{ACI}/PSV_{ACC}) bestimmt.

Um aus den ermittelten Werten eine duplexsonographische Quantifizierung der Karotisstenose zu ermöglichen, orientierten wir uns an den Kriterien der NASCET-Studie.

Bei der NASCET-Studie wurde die Karotisstenose objektiviert, indem man den

verbliebenen Lumendurchmesser an der engsten Stelle der Stenose bestimmte und diesen mit dem Durchmesser in der nicht veränderten a. carotis interna, distal der Stenose verglich [47]. Hierdurch ergaben sich nach DEGUM folgende duplexsonographisch ermittelten Stenosekriterien:

Stenosegrad	PSV_{ACI} (cm/sec)	EDV_{ACI} (cm/sec)	PSV_{ACI}/PSV_{ACC}
≤ 49%	< 130	< 60	< 2,0
50% - 69%	130 - 229	60 - 89	2,0 – 2,79
70% - 99%	≥ 230	≥ 90	≥ 2,8
Verschluss	-	-	-

Tabelle 6: Duplexsonographisch ermittelte Stenosekriterien und Graduierungssystematik nach der NASCET-Studie

Bei Patienten, die eine maximale systolische Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna (PSV_{ACI}) von über 230cm/sec oder einen Quotienten aus der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit in der a. carotis interna und der maximalen systolischen Geschwindigkeit der a. carotis communis (PSV_{ACI}/PSV_{ACC}) von über 2,8 aufwiesen, wurde eine hochgradige Stenose der a. carotis interna diagnostiziert und die Indikation zur Karotisintervention bestätigt.

2.3 Interventionsdurchführung

2.3.1 Periinterventionelles Management

Alle Eingriffe fanden stationär statt, sodass die Patienten spätestens am Tag vor der geplanten Intervention über die technische Durchführung und die Risiken des Eingriffes sowie ggf. die Alternative eines operativen Eingriffes aufgeklärt wurden. Außerdem wurde am Vortag die Intervention im „Register der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ)“ und dem ALKK-Register (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V.) bzw. ab 2011 im GeCAS (German Carotid Artery Stenting)-Register angemeldet. Die Patienten erhielten entweder 3 Tage vor der Intervention täglich 100mg Acetylsalicylsäure und 75mg Clopidogrel oder es wurde eine Aufsättigung mit 500 mg Acetylsalicylsäure und 300 mg Clopidogrel am Aufnahmetag durchgeführt.

Postinterventionell wurden die Patienten sorgfältig überwacht. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf den Blutdruck gelegt, welcher systolisch auf Werte zwischen 120mmHg und 160mmHg eingestellt wurde. Außerdem wurde auf eine ausreichende Hydrierung geachtet. Nach jeder erfolgten Intervention wurde außerdem zur Kontrolle ein 12-Kanal-EKG angefertigt sowie eine laborchemische Kontrolle durchgeführt. Dabei wurden insbesondere routinemäßig Elektrolyte, Nierenretentionsparameter und Herzmuskelmarker bestimmt. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Intervention erfolgte zudem nochmals eine Untersuchung durch einen unabhängigen Neurologen zur Erhebung des postinterventionellen neurologischen Status. Ebenso wurde nochmals eine duplexsonographische Untersuchung der Aa. carotes vorgenommen, um eine suffiziente Behandlung der Stenose zu objektivieren. Die Medikation mit 100mg Acetylsalicylsäure und 75mg Clopidogrel wurde weitergeführt und diese Kombination für mindestens 4 Wochen beibehalten. Im weiteren Verlauf folgte eine zeitlich unbegrenzte antithrombozytäre Monotherapie.

Außerdem wurden die Patienten über die notwendige konsequente Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren informiert. Zusammen mit dem Patienten wurden im Anschluss diesbezüglich Behandlungsziele festgelegt. Diese sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Risikofaktor		Empfehlung
Arterielle Hypertonie	- Nicht-Diabetiker - Diabetiker	< 135/85mmHg < 130/80mmHg
Diabetes mellitus		HbA1c < 7% des Gesamt-Hb
Nüchtern-Cholesterin	- LDL-Cholesterin	< 70mg/dl
Triglyzeride		< 150mg/dl
Rauchen		Beendigung
Übergewicht	- BMI 25-27,5 - BMI > 27,5	- Gewichtsabnahme BMI < 25 - 10% Gewichtsabnahme
Körperliche Aktivität		Mindestens 3-mal pro Woche 30min moderate Bewegung

Tabelle 7: Risikofaktorenmanagement nach einer Karotis-PTA

2.3.2 Ablauf der Intervention

Alle Karotisinterventionen fanden im Klinikum Neuperlach im Herzkatheterlabor statt. Für die Durchführung der Karotisintervention unterschieden sich die Technik und das

Material je nach anatomischer Gegebenheit.

Eine Sedierung wurde nur in Ausnahmefällen mit Propofol oder kurzwirksamen Benzodiazepinen durchgeführt, beispielsweise wenn der Patient starke Unruhe zeigte. Ansonsten wurde darauf verzichtet, um den neurologischen Status des Patienten während der Intervention ohne Einschränkungen beurteilen zu können.

Nach ordnungsgemäßer Lagerung des Patienten wurde die Punktionsstelle steril abgewaschen und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Bevor punktiert wurde, erfolgte eine lokale Anästhesie durch eine subkutane Infiltration mit Scandicain. Punktiert wurde daraufhin in den meisten Fällen die rechte a. femoralis, in welche eine Schleuse in Seldingertechnik platziert wurde. Danach erfolgte die Gabe von 5.000IE Heparin intraarteriell. Der Zugang zur Zielläsion erfolgte in standardisierter Weise, entweder nach Platzieren eines steifen Führungsdrahtes in der ipsilateralen a. carotis externa oder durch direktes Einbringen einer hydrophil beschichteten, 90cm langen 6F-8F-Schleuse (Flexor Shuttle, Fa COOK®) bis unterhalb der Karotisbifurkation. Zur Darstellung der Stenose und eventuell vorhandene intra- und extrazerebrale Gefäßmalformationen und anatomischer Besonderheiten, wurde eine Angiografie der entsprechenden Gefäße in frontaler und in seitlicher Projektion angefertigt. Die präinterventionellen Bilder wurden zudem als Ausgangsstatus für einen ggf. nötigen postinterventionellen Vergleich herangezogen. Die dabei gewonnenen Bilder wurden mittels eines rechnergestützten Messsystems (Marvin™, Tim Becker, Kiel) vermessen. Um den tatsächlichen Stenosegrad zu ermitteln, wurde die Messmethode der NASCET-Studie verwendet.

Um eine Ziel-ACT von ≥ 250 Sekunden zu gewährleisten, wurde Heparin individuell gewichts-adaptiert titriert. Bestand eine Kontraindikation bezüglich des Heparins wurde alternativ Danaparoid verabreicht.

Danach wurde das Embolieprotektionssystem durch die Stenose manövriert und in einem geraden Abschnitt der a. carotis interna positioniert. Ein Embolieprotektionssystem wurde bei 754 von 793 Patienten verwendet. Es wurden dabei sowohl proximale (7%) als auch distale (93%) Protektionssysteme verwendet (Details siehe 2.3.3). Das während der Intervention freigesetzte Debrismaterial wurde entweder direkt durch Aspiration oder mitsamt dem Protektionssystem entfernt und für

die mikroskopische Untersuchung asserviert. In 665 von 793 (83,9%) Interventionen wurde daraufhin die Stenose durch eine Ballondilatation vorbehandelt. Um eine durch die Ballondilatation ausgelöste Bradykardie zu vermeiden, wurde zuvor Atropin (0,5mg-1,0mg) intravenös verabreicht. Nach erfolgreicher Ballondilatation wurde anschließend ein selbstexpandierender Stent platziert und freigesetzt. Um dessen Expansion zu optimieren, wurde nachfolgend in 95,7% der Fälle mittels Ballondilatation im Stent nachgedehnt. Eventuelle Hypotonien wurden durch adäquate Volumengabe und ggf. zusätzlichen Einsatz von i.v. Vasopressoren behandelt. Abschließend erfolgte eine erneute Angiographie der Zielarterie und bei zufriedenstellendem Ergebnis die Entfernung des Protektionsfilters. Nach Beendigung der Stentings wurden der ipsilaterale extra- und intrakranielle Gefäßstatus nochmals dargestellt.

Die Punktionsstelle wurde mittels eines Gefäßverschlussystems Perclose® (Abbott Vascular Devices, Redwood City, CA, USA) bzw. des arteriellen Verschlussystems AngioSeal™ (Terumo, Europe NV) verschlossen oder bis einige Stunden nach Normalisierung der Gerinnung manuell komprimiert. Eine frühzeitige Mobilisierung konnte bei Patienten, welche mit einem arteriellen Verschlussystem versorgt wurden, zumeist bereits nach 4 Stunden erreicht werden. Patienten, bei denen eine konventionelle Schleusenentfernung durchgeführt wurde, erfolgte die Mobilisierung nach 12-bis 24-stündiger Bettruhe.

2.3.3 Zerebrale Protektionssysteme

Einerseits ist die Karotisstenose für 10-15% aller Schlaganfälle verantwortlich [48]. Andererseits ist die häufigste Komplikation einer Karotisintervention ein Schlaganfall auf dem Boden einer arterio-arteriellen Embolie [49]. Schlaganfälle und TIAs können durch eine Manipulation an der Karotisstenose mit Ablösung von Stenosematerial entstehen. Neben dem Verschluss größerer Gefäße, welche zu ausgeprägten Infarzierungen führen, können Obstruktionen im Bereich der kleinen Gefäßäste zu lakunären Infarkten führen, welche zumeist eine geringere klinische Auswirkung haben [50].

Experimentelle Untersuchungen und serielle MR-Untersuchungen haben wiederholt gezeigt, dass es im Rahmen der Karotis-PTA häufig zu Debrisverschleppung kommt [51]. In den ersten größeren Fallstudien mit Karotisstentimplantationen zeigten sich

entsprechend relativ hohe periinterventionelle Komplikationsraten. In den 90er Jahren wurde deswegen die Neuroprotektion mit verschiedenartigen Protektionssystemen etabliert [52]. Mit ihrer Hilfe kann das entstandene Debrismaterial größtenteils abgefangen werden und so eine Embolie vermieden werden [53]. Trotz Anwendung solcher Systeme kommt es aber auch weiterhin zu einer geringen Verschleppung von Debrismaterial. Zeitgleich können neurologische Symptome aber auch aufgrund der Okklusionszeit solcher Systeme entstehen [54]. Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Studien ist daher der Nutzen dieser Systeme umstritten [55], wenn auch in allen Studien in denen Protektionssysteme durch geübte Untersucher verwendet wurden, geringere Schlaganfallraten erfasst wurden [56]. Bei unseren Karotisinterventionen wurden dabei sowohl proximale als auch distale Protektionssysteme verwendet. Die Unterscheidung, ob es sich dabei um ein proximales oder distales Protektionssystem handelt, bezieht sich auf die Positionierung des Auffangnetzes bzw. des okkludierenden Ballons in Bezug zur Stenose [57].

2.3.3.1 Distal okkludierende und nicht-okkludierende Systeme

Die distalen Protektionssysteme unterbinden die Passage von Debrismaterial, indem sie die kleinen Partikel, welche beispielsweise bei der Stentimplantation entstanden sind, auffangen. Dabei gibt es zwei Formen der distalen Protektionssysteme, okkludierende und nicht okkludierende Systeme. Beiden ist gemein, dass sie mit Hilfe eines Führungskatheters an der stenosierte Stelle vorbei geschoben werden müssen um dann distal der Interventionsstelle platziert zu werden [52].

Im Falle der okkludierenden Form wird distal der Stenose ein Ballon aufgeblasen, sodass die a. carotis interna nach distal komplett verschlossen ist und kein Blutfluss mehr stattfindet. Die Okklusionszeiten von etwa 5-10 Minuten werden dabei größtenteils gut toleriert. Ein Nachteil dieses Protektionssystems ist, dass während der Intervention keine Angiographie des Zielgefäßes durchgeführt werden kann. Nach Beendigung der Intervention wird das entstandene Debrismaterial abgesaugt und der Ballon danach wieder deflatiert.

Wie oben beschrieben, werden auch die nicht-okkludierenden Systeme mit Hilfe des an dem System angebrachten Führungsdrahtes an der Stenose vorbei geschleust und

dann distal der Stenose platziert. Da die nicht-okkludierenden Systeme einen etwas größeren Durchmesser haben, ist es sehr selten erforderlich, die Stenose mit einem kleinen Ballonkatheter vorzudehnen [52]. Konnte das Protektionssystem richtig platziert werden, spannt sich bei der nicht-okkludierenden Form ein Auffangnetz auf, welches das zirkulierende Blut filtert und so entstandenes Debrismaterial auffängt. Die Porengröße variiert bei den verschiedenen Systemen zwischen 80-200 µm. Dadurch wird die Zirkulation und damit die Versorgung des Gehirns nicht unterbrochen. Zudem ist es auch möglich, ggf. eine Angiographie durchzuführen. In sehr seltenen Fällen wird so viel Debrismaterial mobilisiert, dass das Netz immer weniger durchlässig wird und im Extremfall die a. carotis interna komplett verschließt.

2.3.3.2 Proximale Systeme

Der entscheidende Vorteil dieser Systems besteht darin, dass man die eigentliche Stenose nicht passieren muss („no touch technique“), was gerade bei vulnerablen Hoch-Risiko-Plaques, höchstgradigen Stenosen oder gewundenen Gefäßen distal der Stenose von Vorteil ist. Bei dem proximalen Protektionssystem wird jeweils eine Ballonokklusion in der ipsilateralen a. carotis communis und in der ipsilateralen a. carotis externa vorgenommen. Dadurch ergibt sich der theoretisch große Vorteil, dass durch Vermeidung von Manipulationen im Stenosebereich, bei weiter bestehendem antegraden Fluss, die Mobilisierung von Mikropartikel nach zentral vermieden werden kann. Deshalb spricht man in diesem Falle auch von einer „no touch technique“, da die Stenose erst unter retrograden Flussbedingungen instrumentiert wird. Bei den proximalen Okklusionssystemen gibt es zwei Varianten, mit kompletter bzw. partieller Flussumkehr. Verschließt man die a. carotis communis und nicht auch die a. carotis externa so kann kollateralisiertes Blut retrograd in die ipsilaterale a. carotis externa gelangen und von dort antegrad durch die stenosierte a. carotis interna. Durch die Anlage einer Fistel, in der Regel in die Vena femoralis kann man einen konstanten, retrograden Fluss durch die stenosierte a. carotis interna schaffen. Hierdurch wird Debrismaterial, das ggf. während der Intervention entstanden ist, nicht in Richtung Gehirn befördert. Auf diesem Wege könnte die Rate an Embolien reduziert werden [58].

2.3.3.3 Übersicht aller verwendeten Protektionssysteme

Das folgende Diagramm 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung aller verwendeten Protektionssysteme im Rahmen der Karotis-Angioplastien im Klinikum Neuperlach.

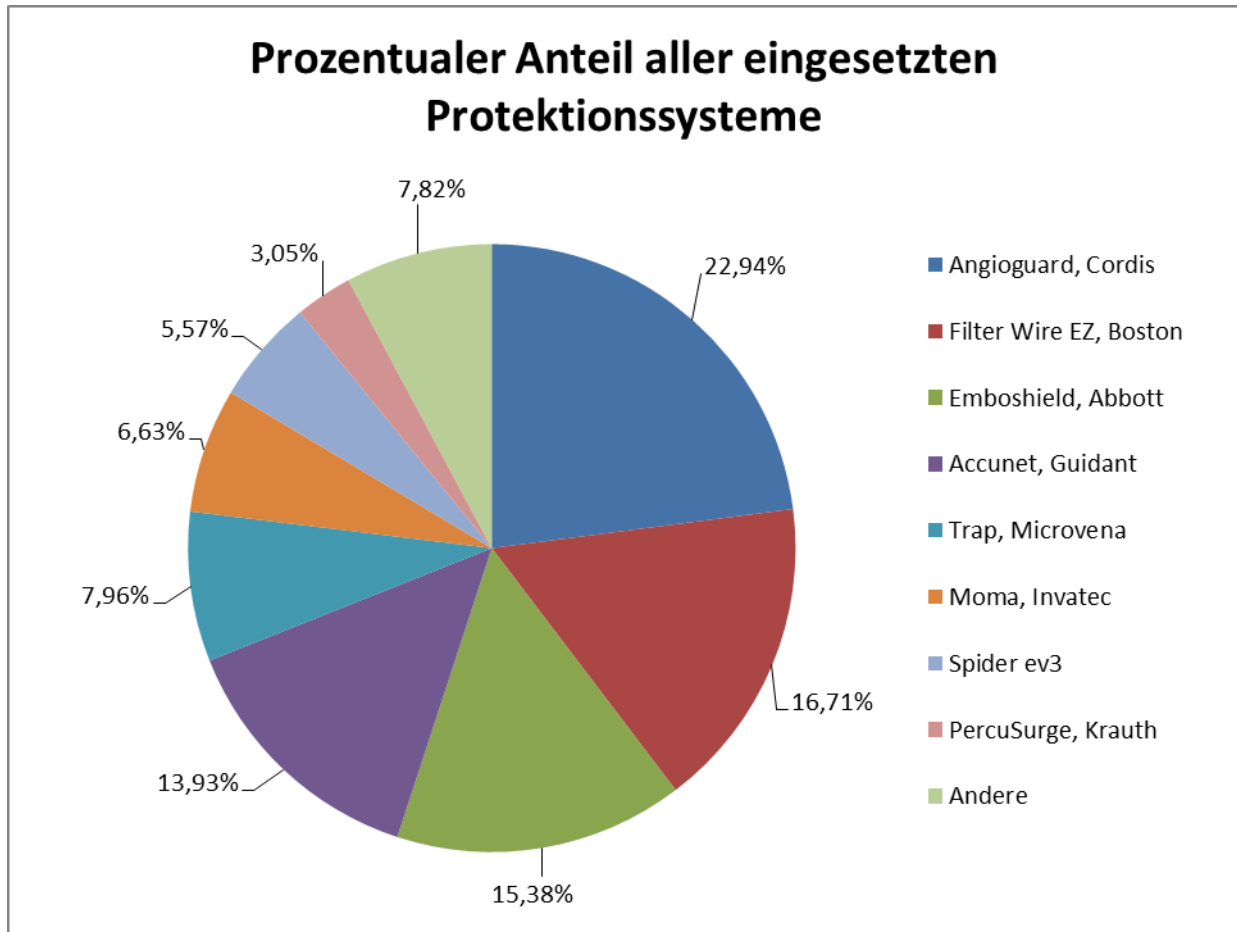


Diagramm 1: Prozentualer Anteil aller eingesetzten Protektionssysteme

2.4 Follow-up

Die erste Befragung des Patienten bezüglich neurologischer Komplikationen wurde noch während der Intervention durchgeführt. Dabei wurde nach Sprachstörungen, Sehstörung sowie motorischer und sensibler Störungen der betreffenden Hemisphäre gefragt. Bis maximal 48 Stunden nach der Karotisangioplastie wurde eine erneute duplexsonographische Untersuchung vorgenommen, um eine mögliche Residualstenose auszuschließen bzw. nachzuweisen. Zusätzlich wurde der Patient neurologisch von einem Facharzt für Neurologie auf fokale Ausfallerscheinungen untersucht und die möglicherweise bestehende Symptomatik mit Hilfe der modifizierten

Rankin-Skala sowie der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) objektiviert (siehe Punkt 1.2.3). Patienten, die ein neu aufgetretenes neurologisches Symptom aufwiesen, wurden daraufhin weiteren bildgebenden Untersuchungen unterzogen und fachneurologisch angebunden.

Nach dem Klinikaufenthalt wurden die Patienten bzw. ihre Angehörigen sowie ggf. ihre weiterbehandelnden Ärzte nach 30 Tagen, 3 und 6 Monaten und im weiteren Verlauf jährlich mittels Telefonaten und standardisierten Fragebögen über das Auftreten von Komplikationen befragt. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf einen möglicherweise stattgehabten Schlaganfall oder andere passagere bzw. anhaltende neurologische Störungen gelegt. Außerdem wurde erfasst, ob im Verlauf ein Myokardinfarkt aufgetreten war. Zudem wurden die weiterbehandelten Ärzte gebeten, uns die Ergebnisse der neurologischen Verlaufskontrollen und die duplexsonographischen Untersuchungsergebnisse zuzusenden.

3 Patientendaten

3.1 Patientenkollektiv

Im Klinikum Neuperlach wurden im Zeitraum vom 13.11.1999 bis 08.10.2012 883 Karotisinterventionen an 793 Patienten durchgeführt. Diagramm 2 zeigt dabei die Verteilung der Interventionen über die erfassten 14 Jahre. Dabei muss berücksichtigt werden, dass als Startpunkt für die Erhebung der Daten der 13. November 1999 gewählt wurde und die letzten Daten am 08.10.2012 erhoben wurden. Entsprechend wurden nicht alle Interventionen der Jahre 1999 und 2012 in der Datenerhebung berücksichtigt.

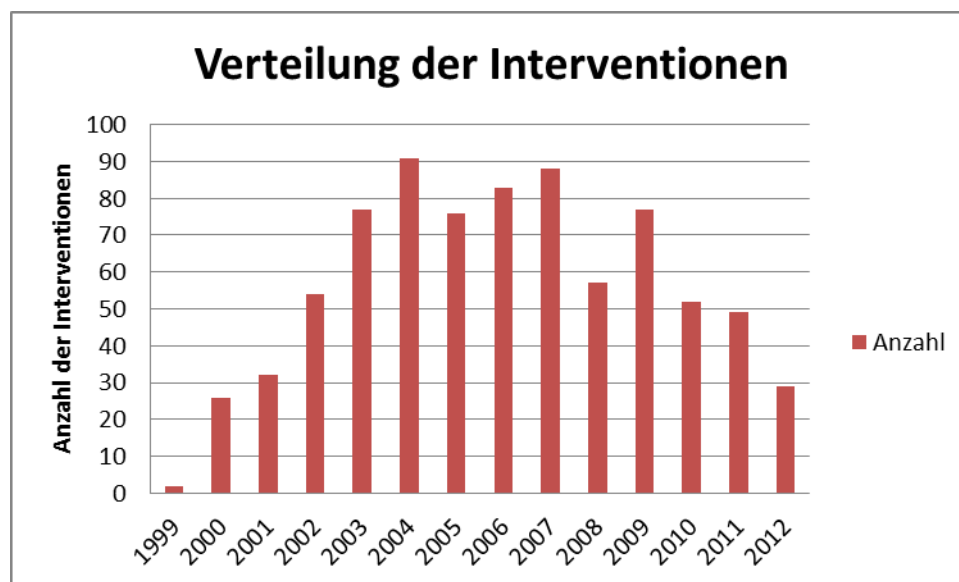


Diagramm 2: Verteilung der 883 Interventionen innerhalb der erfassten 14 Jahre

Von den insgesamt 793 Patienten, waren 526 Männer (66,3%). Dabei wurden insgesamt 90 Zweit- oder Mehrfachinterventionen durchgeführt. Diese wurden in 26 Fällen an der ipsilateralen Karotis vorgenommen und in 64 Fällen an der kontralateralen Karotis. Betrachtet man alle primären Interventionen, so wurden 412 Interventionen an der linken Karotis unternommen und 383 Interventionen an der rechten Halsschlagader.

Durchschnittlich waren die Patienten bei ihrer ersten Intervention $71 \pm 8,9$ Jahre alt. Männer ($70 \pm 8,5$ Jahren) und Frauen ($71 \pm 9,6$ Jahre) unterschieden sich dabei im Alter kaum. 135 von 793 Patienten (17,0%) waren über 80 Jahre alt. Unter den Männern waren 81 Patienten (10,2%) über 80 Jahre alt. Bei den Frauen belief sich dieser Anteil auf 6,8% (54 Patienten).

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Patientencharakteristik bezogen auf alle 793 Patienten und ihre jeweiligen Erstinterventionen.

Merkmal	Unterteilung	Anzahl	Prozent
Gesamtkollektiv		793	100%
Geschlecht	männlich	526	66,3%
	weiblich	267	33,7%
Alter	Mittelwert (Jahre)	71 ± 8,90	
	Maximaler Wert (Jahre)	93	
	Minimaler Wert (Jahre)	43	
	> 80 Jahre	135	17,0%
Symptome	Ja	235	29,6%
	Nein	558	70,4%
Begleiterkrankungen	Hypertonie (> 135/80 mmHg)	717	90,4%
	Hypercholesterinämie (LDL > 100g/dl)	625	78,8%
	KHK	513	64,7%
	Z.n. Stenting/Bypass OP der Koronargefäße	403	50,8%
	Myokardinfarkt	162	20,4%
	LV-EF < 40ml	87	11,0%
	Vorhofflimmern	105	13,2%
	pAVK	189	23,8%
	Niereninsuffizienz (GFR < 60ml/h für min. 3 Monate oder CREA > 1,2mg/dl)	179	22,6%
	Diabetes mellitus	266	33,5%
	COPD/Asthma	57	7,2%
Rauchen	Ja	163	20,6%
	Nein	630	79,4%

Tabelle 8: Patientencharakteristik

3.2 Patientenkollektiv der Raucher

Insgesamt waren 163 von 793 Patienten Raucher, was 20,6% entspricht. Als Raucher

wurden diejenigen Patienten definiert, die entweder zum Zeitpunkt der Intervention aktiv geraucht haben oder ihre letzte Zigarette vor maximal 5 Jahren geraucht hatten. Durchschnittlich waren die Raucher mit $66 \pm 9,01$ Jahre erheblich jünger als die Nicht-Raucher. Der älteste Patient war 92 Jahre alt, der jüngste 43 Jahre. Insgesamt waren 5,5% ($n = 9$) der Raucher über 80 Jahre alt. Innerhalb dieses Patientenkollektivs waren 107 Männer (65,6%) und 56 Frauen (34,4%). Betrachtet man die Vorerkrankungen der Raucher, zeigte sich, dass sie verhältnismäßig häufig an einer COPD (12,9%) bzw. einer pAVK (43,6%) erkrankt waren. Tabelle 9 gibt einen vergleichenden Überblick zu den Begleiterkrankungen der Raucher und Nicht-Raucher.

Innerhalb des Patientenkollektivs der Raucher hatten die meisten Patienten ($n = 106$, 65,0%) einen Stenosegrad von über 90%. Diagramm 3 stellt die genaue Aufteilung der Stenosegrade unter den Rauchern dar.

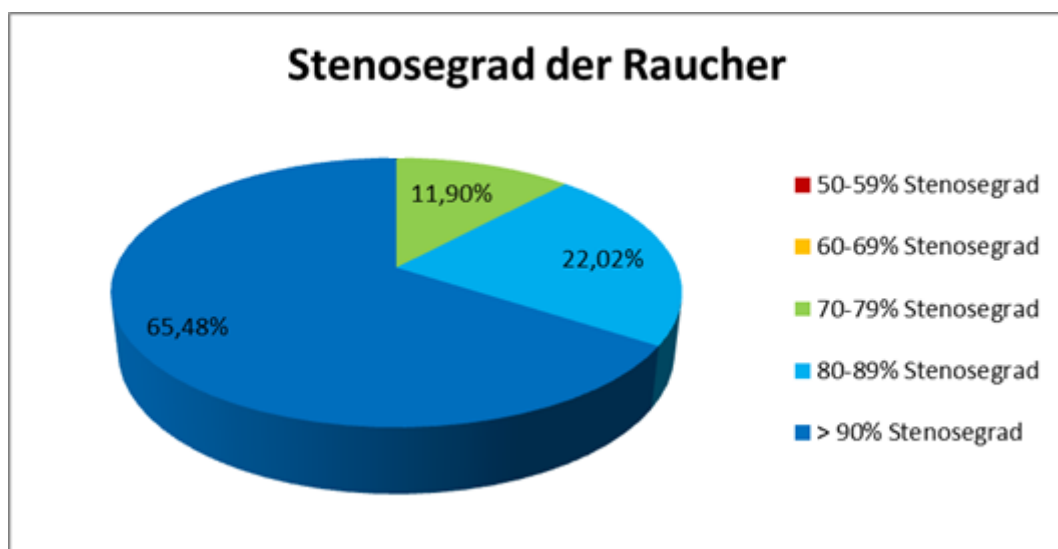


Diagramm 3: Verteilung der Stenosegrade innerhalb des Kollektivs der Raucher

3.3 Patientenkollektiv der Nicht-Raucher

Ein wesentlich größerer Teil der Patienten ($n = 630$, 79,5%) gab keinen Tabakkonsum an. Unter den „Nicht-Rauchern“ waren die Patienten durchschnittlich $72 \pm 8,48$ Jahre alt, also im Schnitt etwa 6 Jahre älter als die Raucher. Dabei war der älteste Patient 93 Jahre alt und der Jüngste 43 Jahre alt. Von den 630 Patienten waren 126 (20,0%) Patienten über 80 Jahre alt, ein im Vergleich zu den Rauchern deutlich höherer Anteil ($p < 0,001$). Das Patientenkollektiv setzte sich aus 419 (66,5%) Männern und 211 (33,5%)

Frauen zusammen. Unter den erhobenen Vorerkrankungen hatten Nicht-Raucher seltener eine COPD oder eine pAVK. Tabelle 9 stellt eine Übersicht dar.

Innerhalb des Patientenkollektives „Nicht-Raucher“ hatten die meisten Patienten (n = 405, 64,3%) ebenfalls einen Stenosegrad von über 90%. Die genaue Aufteilung der einzelnen Stenosegrade zeigt Diagramm 4.

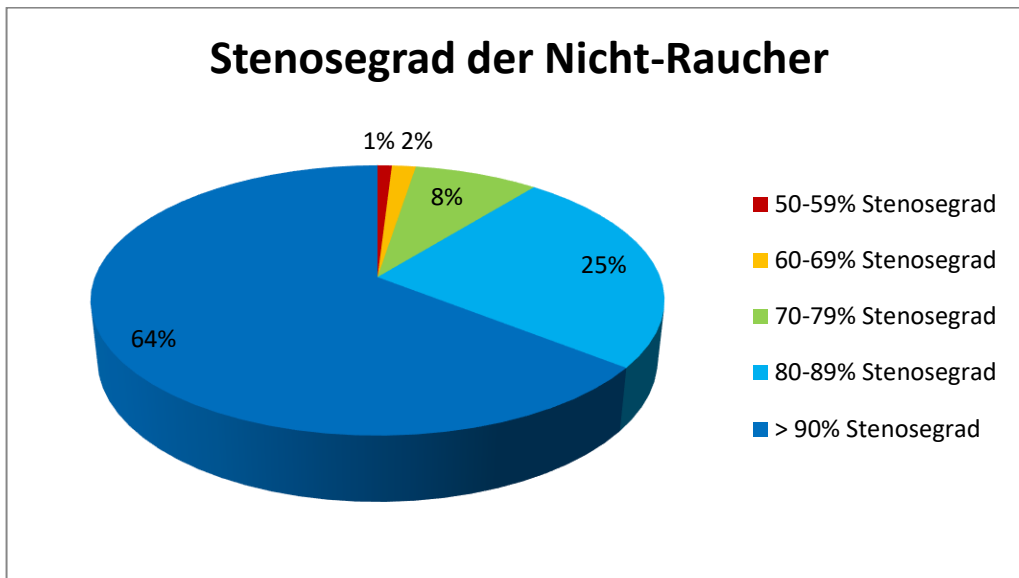


Diagramm 4: Verteilung der Stenosegrade innerhalb des Kollektivs der Nicht-Raucher

3.4 Patientencharakteristik im Vergleich

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Patientendaten von Rauchern und Nicht-Rauchern.

Merkmal	Unterteilung	Raucher		Nicht-Raucher		p-Wert
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Gesamtkollektiv		163	20,6%	630	79,5%	
Geschlecht	Männlich	107	65,6%	419	66,5%	0,85
	Weiblich	56	34,4%	211	33,5%	0,85
Alter	Mittelwert	66,06 ±9,01		71,89 ±8,48		<0,001
	Maximaler Wert	92		93		1
	Minimaler Wert	43		43		1
	> 80 Jahre	9	5,5%	126	20,0%	<0,001
Symptome	Ja	56	34,4%	179	28,4%	0,15
	Nein	107	65,6%	451	71,6%	0,15
Begleit- erkrankungen	Hypertonie (> 135/80) mmHg)	142	87,1%	575	91,3%	0,13
	Hyper- cholesterinämie (LDL > 100g/dl)	130	79,8%	495	78,6%	0,83
	KHK	107	65,6%	406	64,4%	0,85
	Z.n. Stenting/ Bypass OP der Koronargefäße	79	48,5%	324	51,4%	0,54
	Myokardinfarkt	37	22,7%	125	19,8%	0,45
	LV-EF < 40%	21	12,9%	66	10,5%	0,4
	Vorhofflimmern	19	11,7%	86	13,7%	0,6
	pAVK	71	43,6%	118	18,7%	<0,001
	Nieren- insuffizienz*	42	25,8%	137	21,8%	0,29
	Diabetes mellitus	54	33,1%	212	33,7%	0,93
COPD	21	12,9%	36	5,7%	0,003	
Stenosegrad	50-59%	0	0,0%	6	1,0%	0,36
	60-69%	0	0,0%	10	1,6%	0,23
	70-79%	19	11,7%	52	8,3%	0,22
	80-89%	37	22,7%	156	24,8%	0,61
	> 90%	106	65,0%	405	64,3%	0,93

Tabelle 9: Patientencharakteristik von Rauchern und Nicht-Rauchern (* = Niereninsuffizienz: GFR < 60ml/h für min. 3 Monate oder CREA > 1,2mg/dl)

Hinsichtlich der Komorbiditäten von Rauchern und Nicht-Rauchern, zeigten sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorbekannter COPD

bzw. pAVK zu Lasten der Raucher ($p = 0.003$ bzw. $p < 0.001$). Die übrigen Patientencharakteristika, insbesondere der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, bekannter KHK, Niereninsuffizienz oder deutlich reduzierter LVEF unterschied sich nicht. Diagramm 5 zeigt ein Säulendiagramm zu den Vorerkrankungen von Rauchern und Nicht-Rauchern.

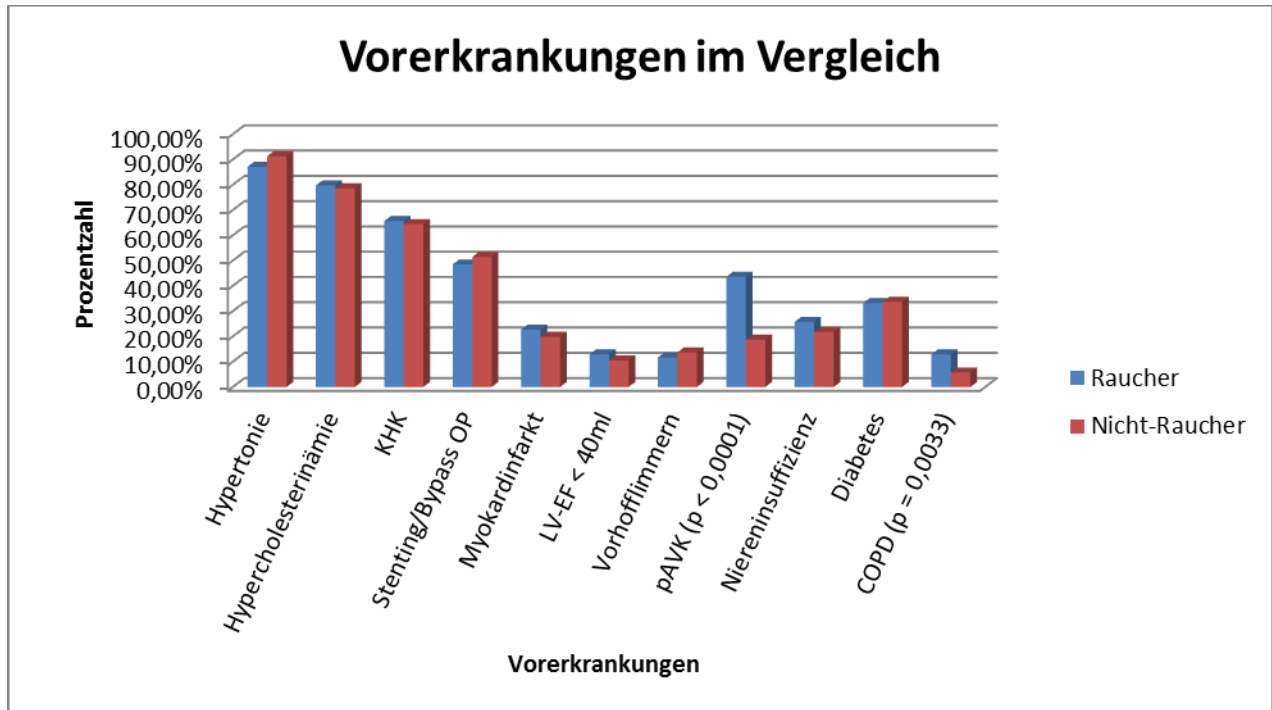


Diagramm 5: Vorerkrankungen von Rauchern und Nicht-Rauchern im Vergleich

4 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 13.11.1999 bis 08.10.2012 wurden 883 Karotisinterventionen an insgesamt 793 Patienten durchgeführt.

Unter den 793 primären Interventionen konnten in 757 (95,5%) Fällen der Stent erfolgreich implantiert werden. Im Durchschnitt dauerten die Interventionen 59 ± 29 min. Die reine Durchleuchtungszeit betrug 19 ± 13 min. Mit Hilfe der Karotisinterventionen konnte der Stenosegrad durchschnittlich um 78,3% reduziert werden.

Nach den Interventionen wurde in den meisten Fällen (95,3%) mittels einer histologischen Aufarbeitung nach Debrismaterial gesucht. In etwa 87% der Interventionen konnte im Protektionssystem Debrismaterial nachgewiesen werden. Dabei fanden sich Partikel mit einer minimalen Größe von $10\mu\text{m}$ und einer maximalen Größe von $2700\mu\text{m}$. Im Durchschnitt waren die Partikel $132,12\mu\text{m}$ groß.

4.1 Periinterventionelle Komplikationsraten

Betrachtet man Raucher und Nicht-Raucher zusammen, so traten bei 38 Patienten (4,8%) eine oder mehrere periinterventionelle Komplikationen auf. Unter den Rauchern lag dieser Anteil bei etwa 4,9%, bei den Nicht-Rauchern bei 4,8%, entsprechend bestand kein Unterschied.

Tabelle 10 zeigt einen Überblick der verschiedenen periinterventionellen Komplikationen bei Rauchern, Nicht-Rauchern und im Gesamtkollektiv.

Periinterventionelle Komplikationsraten	Raucher n= 163		Nicht- Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Amaurosis fugax	0	0,0%	2	0,3%	2	0,3%	1
Amaurosis persistens	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%	1
TIA	5	3,1%	16	2,6%	21	2,7%	0,78
Minor stroke ipsilateral	3	1,9%	7	1,1%	10	1,3%	0,44
Major stroke ipsilateral	0	0,0%	4	0,6%	4	0,5%	0,59
Minor + major stroke ipsilateral	3	1,8%	11	1,8%	14	1,8%	1
Tod	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%	1
Gesamt	8	4,9%	30	4,8%	38	4,8%	1

Tabelle 10: Periinterventionelle Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

4.2 Postprozedurale und intrahospitale Komplikationsraten

Die postprozeduralen Komplikationsraten setzen sich aus den Ereignissen zusammen, die sich zwischen dem Zeitpunkt nach der Intervention und bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ergeben. Diese sind in Tabelle 11 dargestellt.

Postprozedurale Komplikationsraten	Raucher n= 163		Nicht- Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Amaurosis fugax	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
Amaurosis persistens	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%	1
TIA	2	1,2%	7	1,1%	9	1,1%	1
Minor stroke ipsilateral	1	0,6%	7	1,1%	8	1,0%	1
Major stroke ipsilateral	1	0,6%	3	0,5%	4	0,5%	1
Minor + major stroke ipsilateral	2	1,2%	10	1,6%	12	1,5%	1
Tod	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
Gesamt	4	2,5%	18	2,9%	22	2,8%	1

Tabelle 11: Postprozedurale Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

Betrachtet man die periinterventionellen Komplikationsraten zusammen mit den postprozeduralen Komplikationsraten, ergeben sich die intrahospitalen Komplikationsraten, die in Tabelle 12 dargestellt sind.

Intrahospitale Komplikationsraten	Raucher n= 163		Nicht- Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Amaurosis fugax	0	0,0%	2	0,3%	2	0,3%	1
Amaurosis persistens	0	0,0%	2	0,3%	2	0,3%	1
TIA	7	4,3%	23	3,7%	30	3,8%	0,65
Minor stroke ipsilateral	4	2,5%	14	2,2%	18	2,3%	0,77
Major stroke ipsilateral	1	0,6%	7	1,1%	8	1,0%	1
Minor + major stroke ipsilateral	5	3,1%	21	3,3%	26	3,3%	1
Tod	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%	1
Gesamt	12	7,4%	48	7,6%	60	7,6%	1

Tabelle 12: Intrahospitale Komplikationsraten bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

4.3 Kurzzeit Follow-up (≤ 30 Tage)

Unter den Rauchern verstarben innerhalb von 30 Tagen postinterventionell 4 Patienten (2,5%). Ein Patient verstarb an einer Sickerblutung aus der a. femoralis zu Hause, nachdem er einer dringlichen stationären Wiederaufnahme nicht nachkam. Ein weiterer Patient verstarb an einem Myokardinfarkt im Rahmen eines kardialen Stentverschlusses. Innerhalb des Kollektivs der Nicht-Raucher verstarben 10 Patienten (1,6%). Zwei Patienten verstarben noch während der Intervention. Ein Patient erlitt einen major stroke und ein weiterer erlitt eine akute Subarachnoidalblutung.

Tabelle 13 stellt die genaue Datenlage zu den primären Endpunkten Schlaganfall und Tod innerhalb von 30 Tagen nach Intervention dar.

Kurzzeit-Follow-up ≤ 30 Tage	Raucher n= 163		Nicht- Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Minor stroke ipsilateral	4*	2,5%	14*	2,2%	18*	2,3%	0,77
Minor stroke total	4	2,5%	14	2,2%	18	2,3%	0,77
Major stroke ipsilateral	1*	0,6%	7*	1,1%	8*	1,0%	1
Major stroke total	1	0,6%	7	1,1%	8	1,0%	1
Any stroke	5	3,1%	21	3,3%	26	3,3%	1
Tod	4	2,5%	10	1,6%	14	1,8%	0,5
Stroke ipsilateral + Tod	9	5,5%	31	4,9%	40	5,0%	0,7

Tabelle 13: Kurzzeit-Follow-up ≤ 30 Tage bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv (*= alle Schlaganfälle fanden intrahospital statt)

4.4 Langzeit Follow-up (> 30 Tage)

Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug insgesamt 1502,18 ± 2383,17 Tage.

Tabelle 14 veranschaulicht die Aufteilung der Schlaganfälle während des gesamten Beobachtungsraumes.

Langzeit-Follow-up	Raucher n= 163		Nicht-Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Minor stroke ipsilateral	4	2,5%	14	2,2%	18	2,3%	0,77
Minor stroke total	4	2,5%	19	3,0%	23	2,9%	1
Major stroke ipsilateral	3	1,8%	9	1,4%	12	1,5%	0,72
Major stroke total	5	3,1%	12	1,9%	17	2,1%	0,36
Total ipsilateral strokes	7	4,3%	23	3,7%	30	3,8%	0,65
Total kontralateral strokes	2	1,2%	8	1,3%	10	1,3%	1
Any stroke	9	5,5%	31	4,9%	40	5,0%	0,69

Tabelle 14: Langzeit-Follow-up bei Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

Insgesamt starben während des Untersuchungsintervalls 162 Patienten (20,4%). Tabelle 15 zeigt die unterschiedlichen Ursachen, aufgeteilt auf Raucher und Nicht-Raucher. Unter „Sonstige“ fallen unter anderem renale, respiratorische oder infektiöse Ursachen.

Todesursache	Raucher n= 163		Nicht-Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Kardial	17	10,4%	39	6,2%	56	7,1%	0,08
Neurologisch	3	1,8%	11	1,8%	14	1,8%	1
Neoplastisch	3	1,8%	13	2,1%	16	2,0%	1
Sonstige	15	9,2%	61	9,7%	76	9,6%	1
Gesamt	38	23,3%	124	19,7%	162	20,4%	0,33

Tabelle 15: Todesursachen unter den Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

Addiert man zu den Todesraten die ipsilateralen bzw. alle vorgekommenen

Schlaganfälle, so ergeben sich folgende Werte (Tabelle 16):

Kombinierte Endpunkte	Raucher n= 163		Nicht-Raucher n= 630		Total n= 793		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Tod + ipsilateral stroke	45	27,6%	147	23,3%	192	24,2%	0,26
Tod + any stroke	47	28,8%	155	24,6%	202	25,5%	0,27

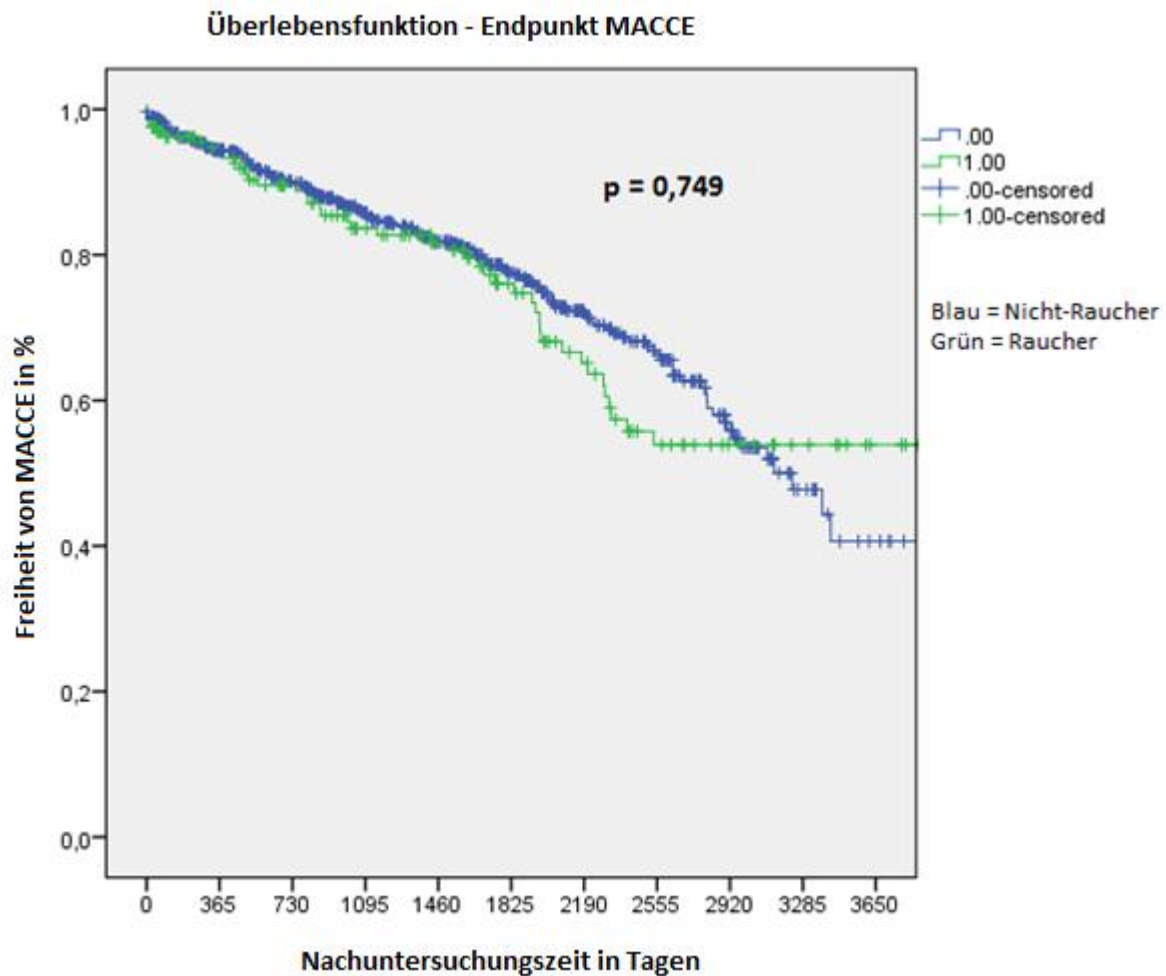
Tabelle 16: Kombinierte Endpunkte von Rauchern und Nicht-Rauchern sowie im Gesamtkollektiv

4.5 Überlebensgrafiken

Die Nachuntersuchungsrate liegt im Gesamtkollektiv bei 99,1% (786 von 793). Unter den Rauchern liegt sie bei 99,4% (162 von 163) und unter den Nicht-Rauchern bei 99,0% (624 von 630). Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug $1502,18 \pm 2383,17$ Tage. Die kürzeste Nachuntersuchungszeit betrug 30 Tage, die längste Nachuntersuchungszeit lag bei 4405 Tagen.

4.5.1 Überlebensgrafik Endpunkt „MACCE“

Diagramm 6 zeigt die entsprechende Überlebensgrafik bezogen auf den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod (MACCE = major adverse cerebrovascular and cardiac event). Die Kaplan-Meier Kurve zeigt einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven der Raucher und Nicht-Raucher im Langzeitverlauf unter Angabe der entsprechenden Patientenzahl. Die Signifikanzanalyse für den Gesamtzeitraum ergibt keinen signifikanten Unterschied, jedoch lässt sich ab dem 5. Jahr nach Intervention eine deutliche Divergenz beider Kurven feststellen. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist eine valide Beurteilung der Überlebenskurven nach > 7 Jahren nicht mehr gegeben.



Patientenzahl

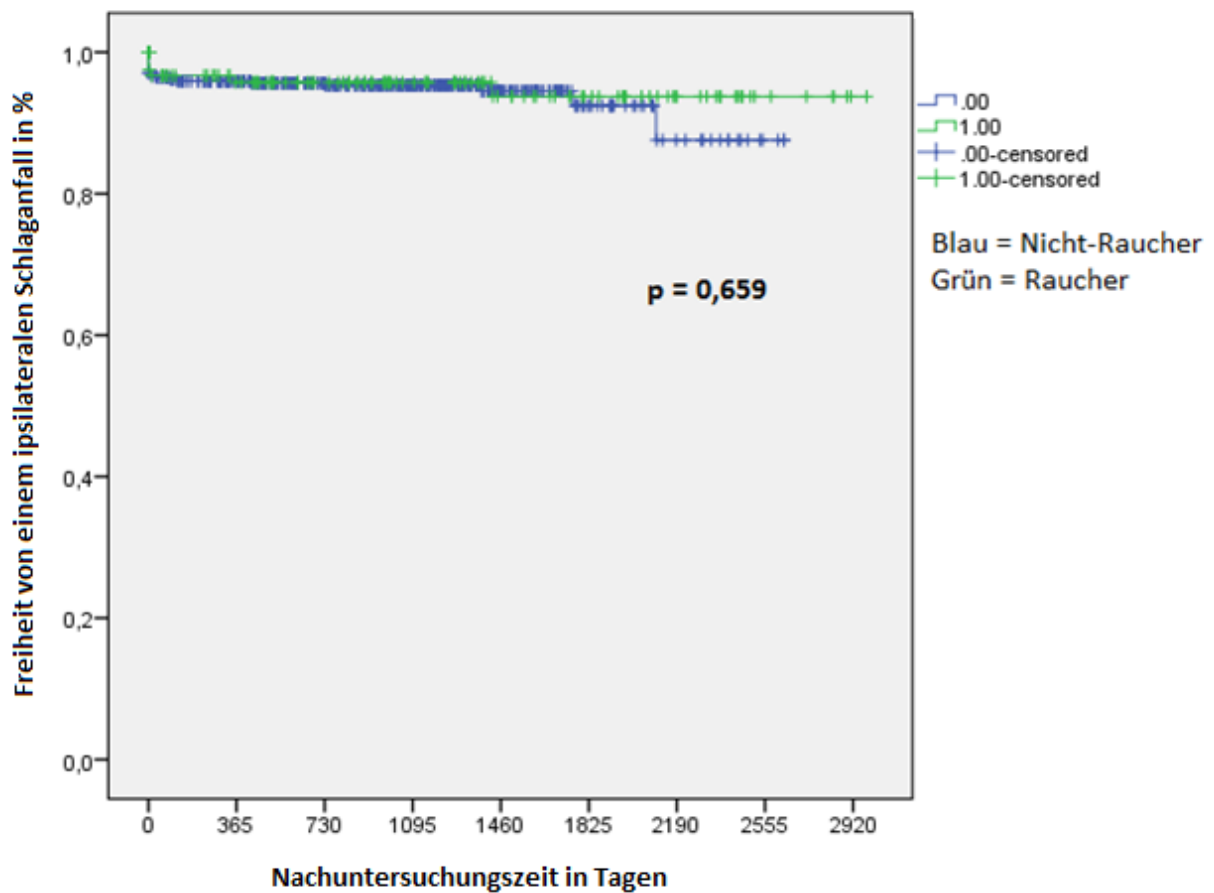
Nicht-Raucher	624	512	439	352	289	214	145	105	52	19	8
Raucher	162	129	109	92	78	59	44	29	21	15	9

Diagramm 6: Überlebensgrafik im Kollektiv der Raucher und der Nicht-Raucher bezogen auf den kombinierten Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.

4.5.2 Überlebensgrafik Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“

Diagramm 7 stellt eine Überlebensgrafik dar, welche die Überlebenskurven von Rauchern und Nicht-Rauchern bezogen auf den Endpunkt „ipsilateraler Schlaganfall“ zeigt. In einem Nachuntersuchungsintervall von bis zu 5 Jahre (1825 Tage) zeigen sich keine Unterschiede im Verlauf der beiden Ereigniskurven, da Raucher und Nicht-Raucher in etwa gleich häufig einen ipsilateralen Schlaganfall erlitten. Entsprechend besteht keine Signifikanz ($p = 0,659$).

Überlebenskurve - ipsilateraler Schlaganfall



Patientenzahl

Nicht-Raucher	624	375	282	195	97	37	15	3	0
Raucher	162	99	83	64	45	34	20	7	1

Diagramm 7: Überlebensgrafik im Kollektiv der Raucher und der Nicht-Raucher bezogen auf den Endpunkt "ipsilateraler Schlaganfall".

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die möglichen Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern bezüglich des Outcomes einer Karotis-PTA zu erfassen. Um eine genauere Differenzierung des Outcomes zu ermöglichen, wurde der Beobachtungszeitraum in mehrere Abschnitte unterteilt. Die Patientencharakteristika, welche für die Auswertung der Studie relevant waren, umfassten das Alter und die Komorbiditäten.

Die Schlüsselergebnisse der Analyse sind wie folgt: Im Durchschnitt waren die Raucher zum Zeitpunkt der Behandlung mit $66 \pm 9,0$ Jahre signifikant jünger als die Nicht-Raucher ($72 \pm 8,6$ Jahre, $p < 0,001$). Zudem traten unter den Rauchern signifikant häufiger Begleiterkrankungen wie eine pAVK ($p < 0,001$) und Lungenerkrankungen wie z.B. eine COPD ($p = 0,003$) auf.

In der Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern hinsichtlich der Komplikationsraten im Gesamt-Outcome festgestellt werden. Allerdings zeigte sich bei der Analyse der einzelnen Beobachtungszeiträume, dass Raucher eine Tendenz zum schlechteren Langzeit-Outcome aufweisen. Ursächlich hierfür waren innerhalb unserer Studie frühzeitige Sterbefälle aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen ($p = 0,08$).

Grundlegender Risikofaktor für solche kardiovaskulären Erkrankungen ist der Nikotinkonsum, da er einer der Hauptursachen für die Entstehung einer Atherosklerose ist [59]. Somit ist Rauchen ursächlich für das frühe Eintreten solcher Erkrankungen [60]. Entsprechend waren die Raucher in unserer Studie zum Zeitpunkt der Intervention signifikant jünger ($p < 0,001$). Da die Atherosklerose auch die grundlegende Pathogenese einer pAVK darstellt [61], stellt diese, wie unserer Studie beobachtet, eine klassische Komorbidität des Nikotinkonsums dar ($p < 0,001$).

Risikofaktoren für eine Atherosklerose im Rahmen einer Karotisstenose sind neben dem Nikotinabusus eine arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie bzw. ein Diabetes mellitus [62]. In unserer Studie konnte im Gesamtkollektiv bei 90,4% der Patienten eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden. Eine Hypercholesterinämie lag in 78,8% und ein Diabetes mellitus in 33,5% der Fälle vor. Da diese Risikofaktoren aber meist unabhängig von einem Nikotinabusus auftreten bzw. nicht durch diesen

getriggert werden, ist es schlüssig, dass in unserer Studie in der Verteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern festgestellt worden sind. Es zeigte sich jedoch, dass die arterielle Hypertonie sowie die Hypercholesterinämie wichtige Risikofaktoren für eine Karotisstenose sind.

Neben den kardiovaskulären Erkrankungen leiden Raucher aufgrund ihres Risikoprofils auch vermehrt an respiratorischen Komorbiditäten [63]. In unserer Studie konnte bestätigt werden, dass Raucher signifikant häufiger an respiratorischen Erkrankungen wie der COPD leiden ($p = 0,0033$). Dies lässt sich vornehmlich durch den oxidativen Stress auf das Bronchialsystem erklären, welcher durch den Nikotinabusus verursacht wird [64, 65].

Während bisher kaum Studien bezüglich einer Karotis-PTA bei Rauchern vorliegen, gibt es im Rahmen der CEA bei Rauchern einzelne Untersuchungen, die sich für einen Vergleich mit unseren Ergebnissen bezüglich des Outcomes heranziehen lassen.

Studie aus dem Jahr 2015, mit insgesamt allerdings nur 33 Patienten, wurden bei Rauchern (20 Patienten) und Nicht-Rauchern (13 Patienten) die Ergebnisse einer CEA und einer PTA bezogen auf das Risiko einer Hirnembolie und ggf. einsetzenden neurologischen Symptomen vergleichend analysiert. Es zeigte sich, dass Nicht-Raucher bei beiden Methoden das gleiche Gesamt-Outcome hatten ($p = 0,09$), Raucher aber signifikant häufiger eine Embolie im Rahmen einer PTA ($p = 0,02$) erlitten und damit ein erhöhtes periprozedurales Risiko hatten [66]. In unserer Studie, welche mit 163 Rauchern ein wesentlich größeres Kollektiv untersuchte, hatten Raucher gegenüber Nicht-Rauchern kein schlechteres periprozedurales Outcome.

Studien an Rauchern bezüglich perkutaner bzw. operativer Verfahren bei anderen Krankheitsbildern wie z.B. der KHK sind in der Literatur häufiger.

Bezogen auf eine koronare Bypass-OP zeigen sich sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeit-Outcome schlechtere Ergebnisse als in unserer Studie. In einer Studie von Mortasawi et al. mit 6.367 Patienten rauchten 14,9% der Patienten noch im letzten Monat vor der Intervention. Raucher benötigten nach der Operation häufiger eine postoperative maschinelle Beatmung über mehr als zwei Tage ($p = 0,003$) und mussten häufiger einer intensivmedizinischen Behandlung über 3 Tage ($p < 0,001$) zugeführt

werden. Im Verlauf zeigten die Ex-Raucher keine höhere Letalitätsrate ($p = 0,11$), während die Raucher mit einem p-Wert von 0,029 eine höhere Letalitätsrate aufwiesen [67]. Somit lässt sich im Rahmen der koronaren Bypass-OP festhalten, dass Raucher sowohl ein schlechteres Kurzzeit- als auch Langzeit-Outcome zu haben scheinen. Die Tatsache, dass Raucher bei einer koronaren Bypass-OP ein signifikant schlechteres Ergebnisse aufweisen, könnte daran liegen, dass Raucher häufig unter verschiedenen systemischen Begleiterkrankungen leiden und im Rahmen der Bypass-OP sich einem ausgedehnten Eingriff mit erhöhtem Narkoserisiko unterziehen müssen. Bei einer Karotis-PTA handelt es sich um einen wesentlich kleineren Eingriff, welcher ohne Intubationsnarkose durchgeführt wird. Entsprechend bleibt ein solches Risiko für die Raucher aus.

Zum Vergleich unserer Ergebnisse bezüglich der Komplikationsraten lassen sich mehrere Studien heranziehen, die das Outcome von Rauchern und Nicht-Rauchern im Rahmen von perkutanen koronaren Angioplastien (PTCA) untersuchten. Als einer dieser größeren Untersuchungen konnte die INTERHEART-Studie mit einem Kollektiv von 15.000 Patienten zeigen, dass Raucher im Langzeit-Outcome nach einer Intervention an den Koronarien, durchschnittlich 10 Lebensjahre verlieren [68]. Dies entspricht einem ähnlichen Langzeitverlauf der Raucher in unserer Studie. In unserer Analyse kann dies durch die zahlreichen kardiovaskulären Komorbiditäten der Raucher erklärt werden, welche zum Teil zu einem frühzeitigen Tod führten.

In einer weiteren Studie, die bei 271 Patienten die physische Verfassung nach einer PTCA zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nicht-Raucher verglich, zeigte sich eine deutlich schlechtere körperliche Verfassung bei den Rauchern. Untersucht wurden unter anderem die allgemeine physische Verfassung der Patienten mittels Belastungstests, das Einsetzen einer Angina pectoris und die allgemeine subjektive Lebensqualität der Patienten. Ex-Raucher und Nicht-Raucher hatten ein signifikant besseres Outcome nach perkutaner Intervention an den Koronarien als die Raucher [69].

Bezogen auf die Karotis-PTA ist neben der Wahrscheinlichkeit einer Embolie, welche die häufigste periprozedurale Komplikation darstellt, im Rahmen des Langzeit-Outcomes die Wahrscheinlichkeit einer Re-Stenose und damit unter Umständen einer

erneuten Intervention relevant. In der CREST-Studie, in der asymptomatische und symptomatische Patienten zu einer Karotis-PTA bzw. CEA randomisiert wurden, konnte eine Re-Stenose (min. 70% Lumenreduktion) bzw. ein vollständiger Verschluss der Karotis nach zwei Jahren im Kollektiv der Karotis-PTA bei 6%, nach CEA gleichermaßen bei 6,3% festgestellt werden. Bei beiden Methoden stellten ein bestehender Diabetes mellitus bzw. Fettstoffwechselstörungen Risikofaktoren für eine Re-Stenose dar. Der Risikofaktor Rauchen hatte allerdings nur eine negative Auswirkung für eine Re-Stenose bei der Karotisoperation, nicht aber nach Stenting [70]. Dies bedeutet, die Ergebnisse der CREST-Studie entsprechen unseren Beobachtungen, dass Raucher bei einer Karotis-PTA kein signifikant schlechteres Langzeit-Outcome haben.

Die Ergebnisse unserer Studie entsprechen hinsichtlich des Gesamt-Outcomes häufig nicht den Ergebnissen von Studien, welche eine Intervention an den Koronarien untersuchten. Die Unterschiede im Rahmen des Outcomes könnten einerseits aus den unterschiedlichen Anatomien (z.B. Gefäßdurchmessern) und andererseits aus den verschiedenen Patientencharakteristika und dem gewählten Studienmodell resultieren.

Je geringer der Gefäßdurchmesser, desto wahrscheinlicher tritt ein Vasospasmus auf [71]. Gerade im Hinblick auf die vasospastische Wirkung von Nikotin, sind die Koronargefäße mit ihrem kleinen Gefäßdurchmesser, hiervon bevorzugt betroffen [72]. Ein derartiger Defekt ist bei den wesentlich größeren Gefäßdiametern der extra- und intrakraniellen Segmente der a. carotis interna weniger wirksam. Möglicherweise ist auch die Nikotin- bzw. Stickoxidwirkung, als metabolische Substanz, in Folge der cerebrovaskulären Autoregulation weniger ausgeprägt [73]. Dies könnte erklären warum Raucher im Rahmen einer PTCA, anders als bei einer Karotis-PTA, ein schlechteres Kurzzeit-Outcome haben.

Zudem könnte das signifikant jüngere Alter der Raucher in unserer Analyse eine Erklärung dafür sein. Man könnte annehmen, dass dieses Kollektiv durch „Rauchen“ als Risikofaktor gekennzeichnet war, die Patienten aber insgesamt auf Grund ihres jüngeren Alters weniger Komplikationen erlitten und damit kein signifikant schlechteres Kurzzeit-Outcome hatten. Zudem ist die Patientenzahl mit 163 Rauchern relativ gering, um eine genauere Differenzierung der Komplikationen ermitteln zu können. Eine Studie,

die zum Vergleich herangezogen werden kann, ist die CADILLAC-Studie, in der zum Zeitpunkt der Intervention 898 Patienten rauchten. Die Raucher waren ebenfalls jünger, da sie fast 10 Jahre früher einen akuten interventionsbedürftigen Myokardinfarkt entwickelten. Diese Diskrepanz im Alter der Raucher und Nicht-Raucher entspricht den Beobachtungen unserer Studie. Obwohl das größere Kollektiv der CADILLAC-Studie eine bessere Randomisierung wie auch eine genauere Erfassung von möglichen Komplikationen zulässt, konnten, wie auch in unserer Analyse, keine Unterschiede im Kurzzeit-Outcome aufgezeigt werden. Dies bedeutet, dass unsere Ergebnisse von der größer angelegten Studie unterstützt werden [74].

Die Beobachtungsdauer in unserer Studie, bezogen auf das Langzeit-Outcome, ist mit $4,2 \pm 6,7$ Jahren relativ kurz. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Attribut Rauchen und Komorbiditäten (z.B. pAVK). Die erfassten Komorbiditäten weisen meist chronische Verläufe auf [75], sodass bei einem entsprechend kurzen Beobachtungszeitraum wie in unserer Studie der daraus entstehende Endpunkt „Tod“ oder Schlaganfall nicht erfasst werden kann. Entsprechend sind auch mögliche Restenosen der Karotisgefäße nach Intervention und spät auftretende Komplikationen der Intervention eingeschränkt berücksichtigt.

Um nachzuvollziehen, weshalb sich im Gesamt-Outcome keine signifikanten Unterschiede ergeben haben, ist es relevant, den Pathomechanismus der häufigsten Komplikationen zu verstehen. So können im Rahmen der Vorbereitung entsprechende Präventionsmaßnahmen ergriffen werden um vor allem die Komplikationsrate der risikobehafteten Raucher möglichst gering zu halten.

Raucher weisen häufig eine ausgeprägte Karotisstenose auf und damit ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall als Folge einer arterio-arteriellen Embolie im Rahmen einer PTA zu erleiden [49]. Eine Abschätzung dieses Risikos mittels präinterventioneller Diagnostik ist für ein komplikationsarmes Outcome maßgeblich. Wie vulnerabel eine solche Plaque ist, lässt sich durch die Sonographie der Halsgefäße beurteilen, welche auch ein wichtiger Bestandteil unserer Vorbereitung war. Echoarme und heterogene Plaques weisen ein erhöhtes Risiko auf. Irregularitäten und Ulzerationen der Plaqueoberfläche stellen weitere Kriterien für einen vulnerablen Plaque dar [76]. Aber auch die Größe der Oberfläche und ein schnell wachsender Plaque in Verlaufsultraschalluntersuchungen stellt ein deutliches Risiko dar. Der Operateur

konnte in unserer Studie auf Basis der Untersuchungsergebnisse die Operabilität des Patienten besser einschätzen und im Extremfall eine Kontraindikation bezüglich der PTA aussprechen. Bei ausgeprägten, aber operablen Karotisstenosen konnte die Durchführung der PTA auf diesem Wege konkret geplant werden. Auffälligkeiten führten häufig zu einer Ausweitung der präinterventionellen Diagnostik um eine noch präzisere Ermittlung des Interventionsrisikos und der Interventionsplanung durchzuführen. So stellen eine CT oder eine MRT weitere Diagnostikmöglichkeiten dar. Eine CT ermöglicht die Beurteilung der Verkalkungen des Plaques [77]. Eine MRT stellt zudem eine sensitive Untersuchungsmethode zur Darstellung des Lipidanteils dar. Dieser ist bei vulnerablen Plaques deutlich erhöht. Des Weiteren kann die fibröse Kappe des Plaques als bereits ulzeriert, intakt oder intakt-dick beurteilt werden. Außerdem kann die MRT den Grad der Einblutung des Plaques feststellen. Je höhergradiger die Einblutung, desto wahrscheinlicher ist ein neurologisches Ereignis bei Intervention [78]. Eine solche apparative Diagnostik wurde in unserer Studie in 19,0% der Fälle durchgeführt, beispielsweise um im Fall spezieller anatomischer Besonderheiten des Aortenbogens oder der extrakraniellen Karotisstrombahn (z.B. ausgedehnte Verkalkung) eine präzisere Risikostratifizierung zu ermöglichen und den Eingriff besser zu planen.

Ein weiterer Pathomechanismus für eine eingeschränkte Durchblutung von Gehirnarealen während der Intervention stellen die Gefäßspasmen dar, welche vorwiegend bei Rauchern auftreten. Der Nikotinkonsum führt zu einer eingeschränkten NO-Bioverfügbarkeit [14] und zu einem oxidativem Stress im Gefäßsystem, der wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion führen kann [12]. Darüber hinaus werden verschiedene Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, welche zu einer Inflammation in den Gefäßwänden führen [15]. Jeder dieser Faktoren erhöht die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Vasospasmus, der im Rahmen einer Karotis-PTA zu Komplikationen führen kann. Jedoch wird präinterventionell den relevanten Patienten, wie auch in unserer Studie, prophylaktisch Nitroglycerin verabreicht. Die resultierende Dilatation minimiert das periinterventionelle Risiko signifikant. Tritt bei solchen Patienten im Rahmen der Intervention ein Vasospasmus ein, kann Nitroglycerin darüber hinaus auch therapeutisch verabreicht werden. Dies bedeutet, dass besonders Raucher, von der Möglichkeit Nitroglycerin zu applizieren, profitieren und das Outcome sich deutlich verbessert [79].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Raucher bei einem Karotisstenting kein signifikant schlechteres Outcome periinterventionell, im Kurzzeitverlauf und im Langzeitverlauf haben. Lediglich im Langzeitverlauf schneiden Raucher auf Grund von atherosklerotischen Komorbiditäten tendenziell schlechter ab. Da Raucher aber signifikant jünger sind bei einer interventionsbedürftigen Karotisstenose, mit noch relativ lange zu vermutender Überlebenszeit, sollte bei der Indikationsstellung bezüglich des Therapieverfahrens keine Unterscheidung zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern erfolgen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der Arbeit konnte gezeigt werden, dass Raucher signifikant häufiger an Komorbiditäten wie der pAVK und der COPD erkranken, aber weder während der Intervention noch im darauffolgenden Beobachtungszeitraum signifikant höhere Komplikationsraten als Nicht-Raucher aufweisen. Anders als in den zum Vergleich herangezogenen Studien bezüglich einer PTCA, einer koronaren Bypass-OP, einer CEA und einer Karotis-PTA bei Rauchern, konnten in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede im Gesamt-Outcome zwischen den Kollektiven festgestellt werden. Entsprechend stellt ein Nikotinabusus aus unserer Sicht keine Einschränkung bei der Entscheidung dar, ob eine symptomatische Karotisstenose im Rahmen einer Karotis-PTA therapiert werden sollte. Rauchen ist aber für sich genommen ein Risikofaktor bei der Entstehung und Progredienz einer Karotisstenose. Zudem leiden Raucher an vielen weiteren Gefäßerkrankungen, welche sich gegenseitig potenzieren und so zu den Haupttodesursachen unter Rauchern zählen. Entsprechend ist es gerade unter diesem Gesichtspunkt wichtig, das Risikoprofil der Raucher vor und nach der Intervention genau zu erörtern und Lösungen zur Reduzierung dieser Risiken zu ermitteln.

7 Limitationen

Die Studie ist eine monozentrische Beobachtungsstudie. Es gibt keine Daten zum Rauchverhalten und der Medikamentencompliance der Patienten nach erfolgter Intervention.

8 Literaturverzeichnis

1. Lampert T (2011) Rauchen–Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen
2. Kolip P, Bucksch J (2015) Tabak-und Alkoholkonsum bei Kindern und Jugendlichen
3. Lampert T, von der Lippe, Elena, Müters S (2013) Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 56(5-6): 802–808
4. Lampert T, Burger M (2004) Rauchgewohnheiten in Deutschland-Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. Das Gesundheitswesen 66(08/09): 511–517
5. Waldeyer AJ, Fanghänel J, Pera F et al. (2009) Waldeyer–Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter
6. Reiff T, Ringleb PA, Hacke W Epidemiologie und Pathologie der Karotisstenose–Risiken und Progression aus neurologischer Sicht. Der Klinikarzt 38(06): 272–275
7. Reith W (2013) Extrakranielle Karotisstenose. Der Radiologe 53(6): 545–560
8. Sander D, Diehm C, Eckstein H-H et al. (2012) S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose. Gefäßchirurgie 17(6): 497–501
9. Kühnl A, Dirrigl A-M, Eckstein H-H (2009) Extrakranielle Karotisstenose. Gefäßchirurgie 14(5): 362–369
10. Ringleb P, Berkefeld J, Eckstein H-H (2012) S3-Leitlinie Extracranielle Carotisstenose. Gefäßchirurgie 17(6): 522–542
11. Chatzikonstantinou A, Hennerici MG (2009) Karotisstenose. Der Internist 50(11): 1191–1199
12. Mehlhorn S (2013) Endotheliale Dysfunktion bei inhalativem Rauchen: Beeinflussbarkeit durch Nikotinkarenz und Gabe von Antioxidantien
13. Srivastava SK, Barua RS, Saha DC et al. (2003) Endogenous free radical generating sources are involved in smoking-mediated dysfunction of nitric oxide biosynthesis in human coronary artery endothelial cells: An in vitro demonstration. Journal of the American College of Cardiology 41(6s1): 306
14. Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S et al. (2014) Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. Health Science Journal 8(2): 274–290

15. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology* 43(10): 1731–1737
16. Schindler PB Blutungskomplikation bei Karotis-Endarteriektomie
17. Arning C, Widder B, Reutern GM von et al. (2010) Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna–Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall Med* 31(3): 251–257
18. Lauerbach M (2014) Die dorsale Plikationsnaht-eine sichere Methode zur Korrektur von Gefäßelongationen im Rahmen der operativen Behandlung von Carotisstenosen
19. Baenkler H-W (2001) *Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen.* Georg Thieme Verlag
20. Cyran CC, Rist C, Paprottka PM et al. (2011) Funktionelle und Molekulare Bildgebung–Aktueller Stand. *Wiener klinisches Magazin* 14(6): 12–16
21. Weimar C, Glahn J, Reutern GM von et al. (2002) Behandlung des ischämischen Schlaganfalls in 14 neurologischen Stroke Units. *Der Nervenarzt* 73(4): 342–348
22. Diener H-C (2005) *Stroke unit manual: 30 Tabellen.* Georg Thieme Verlag
23. Diener H-C, Allenberg J-R (2004) *Schlaganfall.* Georg Thieme Verlag
24. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M et al. (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37(7): 333–340
25. Mudra H (2009) Karotisstenose und Schlaganfall. *Der Klinikarzt* 38(06): 271
26. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie* 70(12): 657–662
27. Berlit P (2000) Schlaganfall Möglichkeiten der Primärprävention. *Der Nervenarzt* 71(4): 231–237
28. Kucinski, Priv-Doz Dr Thomas, Fiehler J, Zeumer H (2005) Bildgebung und Pathophysiologie des frühen ischämischen Ödems beim akuten Schlaganfall. *Klinische Neuroradiologie* 15(3): 163–173
29. Schubert MF (2006) Schlaganfall. In: *Klinische Neuropsychologie.* Springer, pp 303–314
30. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S et al. (2016) Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: *Neurologie.* Springer, pp 181–240

31. Berkefeld J, Wagner M, Du Mesnil R (2015) Interventionelle Behandlung von Karotisstenosen–Indikationen und Versorgungsrealität nach der S3-Leitlinie. *Radiologie up2date* 15(04): 307–319
32. Brosig TC (2009) Risiken früher Mikroembolisation und cerebraler Ischämien nach Thrombendarteriektomie, Düsseldorf, Univ., Diss., 2009
33. Nelles G, Diener HC (2002) Prävention und Rehabilitation des Schlaganfalls im Alter. *Der Internist* 43(8): 941–948
34. Mathias K (2000) Die endovaskuläre Therapie der Carotisstenose. In: *Gefäßchirurgie kontrovers*. Springer, pp 171–179
35. Mathias K, Jäger H, Sahl H et al. (1999) Die interventionelle Behandlung der arteriosklerotischen Karotisstenose. *Der Radiologe* 39(2): 125–134
36. Mathias K, Jäger H, Sahl H et al. (1999) Die endoluminale Therapie der Karotisstenose. *Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 96(40): 2502–2507
37. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R et al. (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology* 7(10): 893–902
38. Scheinert, PD Dr D, Schmidt A (2007) Karotisstenose. *Der Kardiologe* 1(3): 217–228
39. Mudra, Büchele, Mathias et al. (2006) Positionspapier zur Indikation und Durchführung der interventionellen Behandlung extrakranieller Karotisstenosen. *Vasa* 35(2): 125–131
40. Weiss N, Gerber J, Reeps C (2016) Carotis-Stenose. Stenting langfristig gleichwertig zu Operation. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 141(10): 678–679
41. Roubin GS, New G, Iyer SS et al. (2001) Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation* 103(4): 532–537
42. Lerch S (2016) Stenting versus Thrombendarteriektomie bei asymptomatischer hochgradiger Karotisstenose. *CardioVasc* 16(2): 67

43. Werner N, Zeymer U, Hochadel M et al. (2015) Fifteen-Year Experience With Carotid Artery Stenting (from the Carotid Artery Stenting—Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *The American Journal of Cardiology* 115(3): 360–366
44. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL (2015) Supraaortale Arterien–Langzeitergebnisse der ICSS. *Gefäßmedizin Scan* 2(04): 272–273
45. Brott et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2016(374): 1021–1031
46. Howard et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting. *Lancet* 2016(387): 1305–1311
47. Böhm G, Gschwendtner M (2008) Präinterventionelle Diagnostik vor Karotisstenting. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 5(4): 12–20
48. Mudra H (2019) Karotisstenose. *Der Klinikarzt* 48(05): 192–199
49. Mathias K (2004) Endovaskuläre Behandlung der Karotisstenose. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology* 11(5): 217–224
50. Berger T (2012) Vergleich der Effektivität zweier verschiedener zerebraler Protektionssysteme während Karotis-Angioplastie mittels transkranieller Doppler-Sonographie
51. Müller-Hülßenbeck S (ed) (2003) A new concept for covered stent protected carotid angioplasty: an ex vivo study, vol 12. © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York
52. Berkefeld, PD Dr J, de Rochemont, R du Mesnil, Sitzer M et al. (2004) Distale Protektionsverfahren beim Karotisstent. *Der Radiologe* 44(10): 991–997
53. Schlüter M Joachim Schofer Michael Schlüter Thilo Tübler Heinrich Goossens-Merk Detlef Mathey
54. Müller-Hülßenbeck S (2002) Zerebrale Protektionssysteme für die Behandlung der Karotisstenose-Eine Standortbestimmung.: 945–954
55. Berkefeld J, de Rochemont, R du Mesnil, Sitzer M et al. (2004) Distale Protektionsverfahren beim Karotisstent. *Der Radiologe* 44(10): 991–997
56. Averdung C (2008) Die klinische Relevanz der interventionellen Therapie von Karotisstenosen in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten, Universität Ulm
57. Schofer J, Schlüter M, Tübler T et al. (2003) Zerebrale Protektionssysteme bei der Stentversorgung von Karotisstenosen. *Dtsch Arztebl* 100(39): 39

58. Grunwald IQ, Dorenbeck U, Axmann C et al. (2004) Proximale Protektionssysteme beim Karotisstent. *Der Radiologe* 44(10): 998–1003
59. Friedrichsen H-P (2018) Oxidativer Stress und Entzündung als Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen. *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 16(01): 12–17
60. Schneider CA (2011) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: *Klinische Kardiologie*. Springer, pp 1–12
61. Boeters C (2018) Prävalenz der pAVK bei kardiovaskulär-erkrankten, hospitalisierten Patienten, Universität Ulm
62. Kiechl S, Falkensammer J (2004) Prävention der Atherosklerose bei gefäßchirurgischen Patienten The prevention of atherosclerosis in vascular surgery patients. *Gefäßchirurgie* 9(3): 172–179
63. Ficker JH, Fink TH, der Frau K (2009) 7 Lungenkrebsvorsorge bei Rauchern. *Check-Up-Medizin: Prävention von Krankheiten-Evidenzbasierte Empfehlungen für die Praxis*: 76
64. Hollerbach S (2017) Endoskopische Primärdiagnostik des Magen-und Kardiakarzinoms. In: *Moderne Chirurgie des Magen-und Kardiakarzinoms*. Springer, pp 29–36
65. Bootz F (2015) HNO-Karzinome. *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*: 1–15
66. Li J, Pina C, Alicea D, Giannarelli C, Mani V, Vouyouka A, Krishnan P, Tadros R, Badimon J, Fayad Z (2015) Smokers Have Significantly Increased Rates of Intraoperative Microembolization Detected on Transcranial Doppler with Carotid Angioplasty/Stenting Compared to Endarterectomy Procedure in Preliminary Study
67. Mortasawi A, Ashraf MN, Grayson AD et al. (2004) Einfluss des Rauchens auf die Ergebnisse der koronaren Bypasschirurgie Impact of Smoking on the Results of Coronary Artery Bypass Surgery. *Herz* 29(3): 310–316
68. Saner H (2009) Rauchen und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Kardiovaskuläre Medizin* 12(11): 305–312
69. Haddock CK, Poston WSC, Taylor JE et al. (2003) Smoking and health outcomes after percutaneous coronary intervention. *American heart journal* 145(4): 652–657
70. Muschler, Kommentar von Dr Marc AN, Hillemacher T (2012) Wenig Restenosen bei beiden Verfahren. *trial* 11: 755–763

71. Almasi-Sperling V (2016) Langzeitergebnisse der arterio-venösen Fistel als Gefäßzugang zur Hämodialyse bei Kindern
72. Maeder M, Ammann P, Angehrn W et al. (2003) Diagnose und Stent-Therapie eines symptomatischen Koronarspasmus. Zeitschrift für Kardiologie 92(2): 182–187
73. Hilz MJ, Stemper B, Heckmann JG et al. (2000) Mechanismen der zerebralen Autoregulation, Untersuchungsverfahren und Beurteilung mittels transkranieller Doppler-Sonographie (Mechanisms of cerebral autoregulation, assessment and interpretation by means of transcranial doppler sonography). Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie 68(9): 398–412
74. Weisz G, Cox DA, Garcia E et al. (2005) Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—the smoker's paradox revisited. American heart journal 150(2): 358–364
75. Lawall H, Luedemann C, Fischbach R (2014) Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). CardioVasc 14(6): 34–40
76. Allendoerfer J, Tanislav C (2010) Ultraschall mit Echokontrastverstärker zur Darstellung der Plaquevaskularisation. Klinische Neurophysiologie 41(04): 236–239
77. Ziegler FR von (2007) Detektion, Quantifizierung und morphologische Charakterisierung atherosklerotischer Läsionen der Koronargefäße mit der kardialen Mehrschicht-Spiral-Computertomographie, dissertation
78. Reiter M, Puchner S, Bucek R (2006) Nichtinvasive Plaquebildung am Beispiel der Arteria carotis-derzeitige Methoden und Zukunftsaussichten. Zeitschrift für Gefäßmedizin 3(2): 4–10
79. Muskalla B (2009) Evaluation von Veränderungen der kognitiven Geschwindigkeit nach Stentangioplastie mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT)

9 Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. H. Mudra, meinem Doktorvater, für die Vergabe dieses interessanten Promotionsthemas, die Bereitstellung der Daten und die ausführliche Durchsicht der Arbeit. Sein außerordentliches Fachwissen war mir bei der Planung und Umsetzung der Arbeit sehr hilfreich.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Ralph Hein-Rothweiler für seine umfassende Unterstützung in fachlichen Fragen, für die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung sowie für seine differenzierten Anmerkungen.

Meinen Eltern Frau Brigitte Bräunlein-Schmid und Herrn Dr. Arnold Schmid sowie meinen beiden Brüdern Philipp Schmid und Stefanos Schmid möchte ich für die uneingeschränkte, vielseitige und vor allem liebevolle Unterstützung während meiner Schulzeit, dem Studium und dieser Doktorarbeit besonders herzlich danken. Ohne euch würde ich heute nicht hier stehen.

Ein persönlicher Dank gilt meinem Ehemann Herrn Christian Stebani für sein uneingeschränktes Verständnis und den konstanten Rückhalt in all den Jahren während der Niederschrift dieser Arbeit.

10 Eidesstattliche Versicherung

Schmid-Stebani, Christina

ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Karotisstenting – Vergleich von periprozeduralen Komplikationsraten und Langzeitverlauf zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.12.20

Christina Schmid-Stebani

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand