

Diplomarbeit

**Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballonen
zur endovaskulären Behandlung symptomatischer
Stenosen hirnversorgender Gefäße: erste Erfahrungen**

eingereicht von

Christian Strametz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Martin Wehrschütz

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann

Hollenegg, 04.03.2015

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Hollenegg, am 04.03.2015

Christian Strametz eh.

GLEICHHEITSGRUNDSATZ

Um den Lesefluss nicht zu stören wird in dieser Arbeit entweder eine geschlechtsneutrale Formulierung angewandt oder es wird nur eines der beiden Geschlechter genannt, mit dem Verweis darauf, dass beide Geschlechter angesprochen sind.

DANKSAGUNGEN

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Familie und bei meinen Freunden bedanken, die mich während meiner Studienzeit unterstützt haben und auf die ich mich immer verlassen konnte. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir durch ihre finanzielle Unterstützung das Studium ermöglicht haben.

Weiters bedanke ich mich bei Dr.med.univ. Martin Wehrschütz und Univ.-Prof.Dr.med.univ. Hannes Deutschmann die mir während der Erstellung dieser Arbeit stets durch ihren fachlichen Rat zur Seite gestanden sind.

ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 2012 und 2013 wurden an der Universitätsklinik Graz 10 Patienten (6♂ und 4♀) im Alter zwischen 49 und 84 Jahren (mean: 67a) mit dem ELUTAX Paclitaxel eluting balloon behandelt. Diese Daten wurden in einer retrospektiven Analyse in der Hinsicht auf den technischen und klinischen Erfolg im Bereich der hirnversorgenden Arterien ausgewertet. Präoperativ konnten folgende Symptome ermittelt werden: Beschwerdefreiheit in 30% (N=3), Sehstörungen in 30% (N=3) Schwindel und Anisocorie in 20% (N=2) und Bewusstlosigkeit, Mundastschwäche, Gaumensegelparese, Sprachstörungen, Herdblick, Cephalaea und Schwäche der Extremitäten in 10% (N=1). Es wurden folgende Risikofaktoren ermittelt: Arterielle Hypertonie in 80% (N=8), Hypercholesterinämie in 60% (N=6), Diabetes Mellitus in 50% (N=5) und chronischer Nikotinabusus in 40% (N=4).

Nach der Behandlung konnte man in 80% (N=8) eine Verbesserung der Stenose feststellen, wobei es zu einer mittleren Lumenerweiterung von 38,5% kam. Für das Follow-up liegen Daten von 80% (N=8) der Patienten mit einem Beobachtungszeitraum zwischen 20 und 526 Tagen vor. Es zeigte sich, dass die Stenose bei 88% (N=7) der der Patienten konstant oder sogar rückläufig war, während sich die Stenose nur bei 12% (N=1) der Patienten verschlechterte.

Durch den experimentellen Charakter der Interventionen, die oft aus der Notsituation heraus gewählt wurden kam es in 40% (N=4) zu Komplikationen. Dabei kam es in 10% (N=1) zum Tod durch einen nicht rekanalisierbaren Insult und in 10% (N=1) fand ein postinterventioneller Myokardinfarkt statt. Die restlichen Komplikationen bildeten sich vollständig zurück.

Die technischen Ergebnisse lassen darauf hoffen, dass der ELUTAX Paclitaxel eluting balloon bei richtiger Indikationsstellung als Alternative zu den Stents eingesetzt werden kann.

ABSTRACT

In 2012 and 2013 10 patients (6♂ und 4♀) at the age between 49 to 84 years (mean 67a) have been treated with the ELUTAX Paclitaxel eluting balloon at the department of neuroradiology of graz. The collected data have been retrospectively analysed in regard to the technical and calinical success rate of the revascularisation of the cerebral arteries. Prior to the intervention following risk factors have been detected: 30% (N=3) were symptom free, visual disorders in 30% (N=3), vertigo and anisocoria in 20% (N=2) and unconsciousness, facial nerve paralysis, soft palate paralysis, speech impairment, ipsilesional gaze shift, cephalea and limb paralysis in 10% (N=1). The following risk factors have been identified: hypertension in 80% (N=8), hypercholesterinämia in 60% (N=6), diabetes mellitus in 50% (N=5) and smoking in 40% (N=4).

The intervention showed a technical success rate in 80% (N=8) with a mean reduction of the stenosis by 38,5%. Follow up data were collected for 80% of patients (N=8) over the time of 20 to 526 days. These data presented that 88% (N=8) of the stenotic lesions were constat or even in regression, while only 12% (N=1) of patiens had to deal with a worsening of the treated lesion.

Due to the experimental character of the treatment there has been a high rate of complications of 40% (N=4). In 10% (N=1) there was a fatal outcome because of non treatable lesion of the middle cerebral artery. In 10% (N=1) a postinterventional myocardial infarction occured.

The technical outcome of the ELUTAX Paclitaxel eluting balloon results in a possible alternative to the established stents in the treatment of cerebral artery stenosis when indicated correctly.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
GLEICHHEITSGRUNDSATZ.....	II
VORWORT.....	III
DANKSAGUNGEN.....	IV
ZUSAMMENFASSUNG.....	V
ABSTRACT.....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	IX
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 ANATOMIE.....	1
1.2 URSACHEN FÜR STENOSIERENDE PROZESSE IM BEREICH DER HIRNVERSORGENDEN GEFÄSSE.....	5
1.2.1 AKUTE URSACHEN.....	5
1.2.1.1 ARTERIELLE EMBOLIE UND THROMBOSE.....	5
1.2.2 CHRONISCHE URSACHEN.....	6
1.2.2.1 TAKAYASU ARTERIITIS.....	6
1.2.2.2 ATHEROSKLEROSE.....	8
1.2.2.3 TUMORBEDINGTE GEFÄSSSTENOSEN.....	10
1.2.2.4 INSTENT-RESTENOSE UND INTIMAHYPERPLASIE.....	10
1.2.2.5 STRAHLUNGSINDUZIERTER STENOSEN.....	12
1.3 FOLGEN STENOSIERENDER PROZESSE IM BEREICH DER HIRNVERSORGENDEN GEFÄSSE.....	13
1.3.1 ISCHÄMISCHER INSULT.....	13
1.3.1.1 DIAGNOSTIK.....	14
1.3.1.2 THERAPIE.....	16
1.3.1.3 PROGNOSE.....	17
1.4 THERAPIEOPTIONEN OBSTRUKTIVER UND STENOSIERENDER GEFÄSSVERÄNDERUNGEN	18
1.4.1 OPERATIVES MANAGEMENT.....	18
1.4.1.1 ENDARTERIEKTOMIE.....	19
1.4.1.2 PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTA).....	19

1.4.1.2.1	TECHNIK.....	19
1.4.1.2.2	DRUG ELUTING BALLOONS (DEB).....	20
1.4.1.3	STENTING DER ARTERIA CAROTIS.....	21
1.4.1.3.1	INDIKATION.....	21
1.4.1.3.2	TECHNIK.....	21
2	MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1	PATIENTENDATEN.....	22
2.1.1	ASSOZIIERTE RISIKOFAKTOREN.....	23
2.1.2	SYMPTOME UND IHRE VERTEILUNG.....	25
2.2	URSACHEN UND LOKALISATION DER STENOSEN.....	25
2.3	STENOSEGRADE.....	27
3	ERGEBNISSE – RESULTATE.....	28
3.1	PRIMÄR TECHNISCHER ERFOLG.....	28
3.2	TECHNISCHER LANGZEITERFOLG.....	28
3.3	PRIMÄR KLINISCHER ERFOLG.....	29
3.4	KOMPLIKATIONEN.....	30
4	DISKUSSION.....	32
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	35

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACE	Arteria carotis externa
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
CAS	Carotid artery stenting
CEA	carotid endarterectomy
CT	Computertomografie
dext.	Dexter
DEB	Drug eluting balloon
EA	Endarteriektomie
FDA	Food and Drug Administration
MRT	Magnetresonanztomografie
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
sin.	Sinister

Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Einteilung nach Bouthillier.....	2
Abb 2: Aufteilung der ACI in die A. cerebri anterior und media.....	3
Abb 3: Übersicht über die Blutversorgung des Halses und Kopfes.....	4
Abb 4: Takayasu-Arteriitis.....	8
Abb 5: Instent-Restenose.....	12
Abb 6: Infarkt der A. cerebri media links.....	16
Abb 7: Endarteriektomie.....	19
Abb 8: Stenting der Arteria Carotis Interna	22
Abb 9: Risikofaktoren und ihre Häufigkeit.....	24
Abb 10: Anzahl der Risikofaktoren.....	24
Abb 11: Symptome.....	25
Abb 12: Grund für die Intervention.....	26
Abb 13: Lokalisation der Stenosen.....	26
Abb 14: Stenosegrade.....	27
Abb 15: Interventionsergebnis.....	28
Abb 16: Technischer Langzeiterfolg.....	29
Abb 17: primär klinischer Erfolg.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten.....	23
Tabelle 2: Komplikationen.....	31

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Für das bessere Verständnis der Gefäßsituation am Hals ist es sinnvoll, sich einen Überblick über die gesamte Region zu verschaffen. Die aus dem linken Ventrikel entspringende Aorta gibt im Bereich des Aortenbogens mit dem Truncus brachiocephalicus, der ACC sinistra und der A. subclavia drei Gefäße ab, die für die Blutversorgung der Arme, des Halses und des Kopfes verantwortlich sind. Der Truncus brachiocephalicus ist der gemeinsame Stamm der ACC dext. und der A. subclavia dext. Die A. subclavia gibt in ihrem Verlauf wiederum Äste ab, die mit Ausnahme der A. vertebralis hier nicht behandelt werden.

- A. carotis communis: Während die ACC dext. aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt, hat die ACC sin. ihren Ursprung aus der Aorta. Sie verläuft lateral der Trachea kranial bis zum vierten Halswirbel (C₄) ohne Äste abzugeben. Dort teilt sie sich in eine das Gehirn versorgende ACI und eine den Gesichtsschädel versorgende ACE. Die Aufteilung der ACC wird als Carotidgabel bezeichnet.(1)
 - Arteria carotis interna: Aus der Carotidgabel hervorgehend verläuft die ACI zunächst als Pars cervicalis (C₁) bis zur Schädelbasis. Danach tritt sie als Pars petrosa (C₂) durch die Schädelbasis um als Pars cavernosa (C₃) in den Sinus cavernosus zu gelangen. Schließlich verlässt sie den Sinus cavernosus als Pars intracranialis (C₄) und teilt sich letztendlich in die A. cerebri anterior und A. cerebri media auf.(1)
 - Neben dieser Einteilung gibt es eine weitere, vor allem in der Radiologie gebräuchliche Einteilung der ACI nach Bouthillier. Hier wird die ACI beginnend an der Bifurkation in sieben Segmente aufgeteilt. Von hier aus verläuft das cervicale Segment (C₁) in Begleitung der Vena jugularis interna und des Nervus vagus bis zum Eintritt in den Canalis caroticus. Nun verläuft sie als petröses Segment (C₂) im Canalis caroticus bis hin zum Hinterrand des Foramen lacerum um folglich als foramen-lacerum

Segment (C₃) weiterzulaufen. Es beginnt am Ende des Canalis caroticus, bildet eine Schleife und kommt schlussendlich im Sinus cavernosus zu liegen. Ab dem Ligamentum petrolinguale verläuft sie als cavernöses Segment (C₄), bildet das Karotissiphon und geht am proximalen Duraring in das clinoidale Segment (C₅) über. Am distalen Duraring endet das clinoidale Segment der ACI, sodass sie intradural bis zum Abgang der Arteria communicans posterior als ophthalmisches Segment (C₆) weiterläuft. Ab der A. communicans posterior bildet die ACI hier das terminale Segment (C₇) bis zu ihrer Aufteilung in die Arteria cerebri anterior und media. (2)

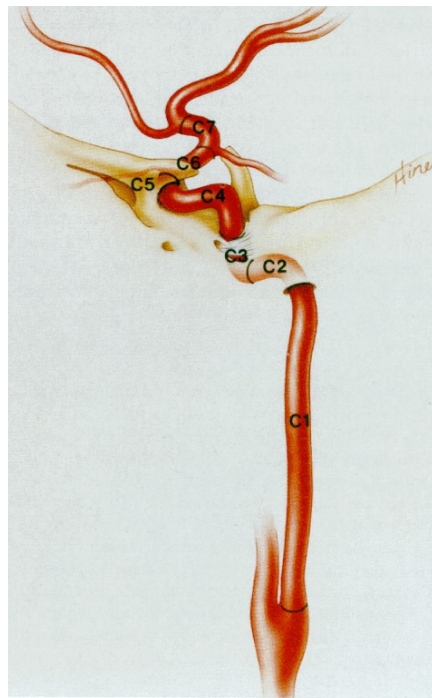
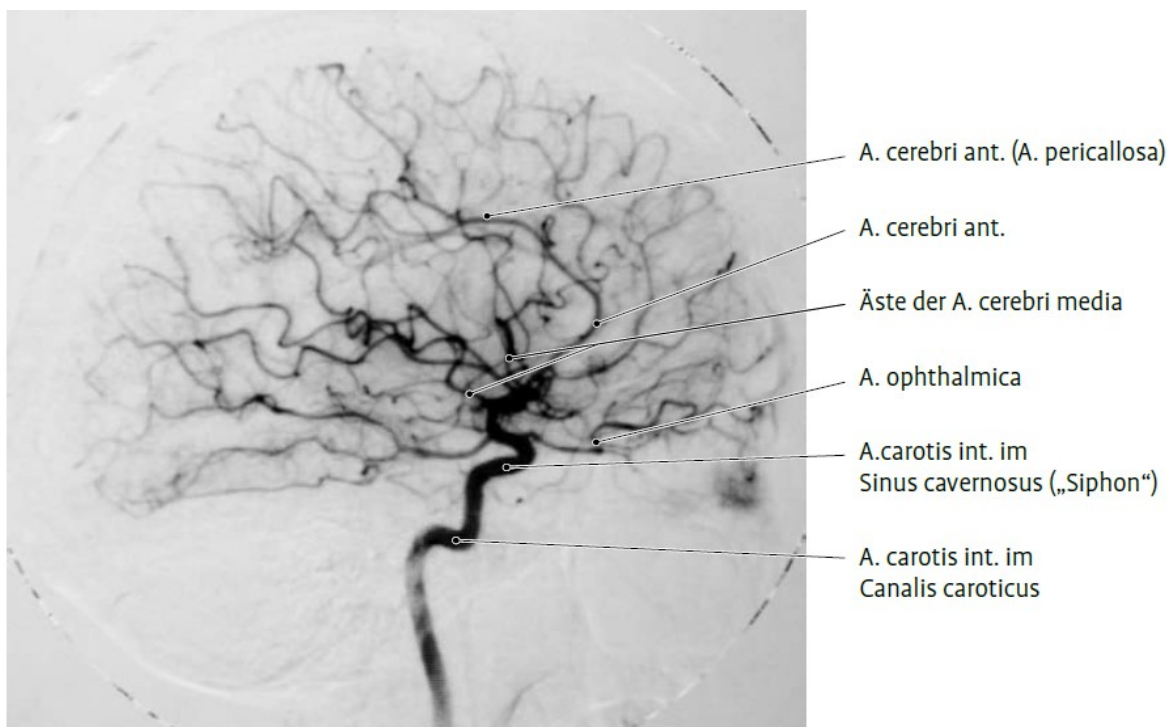


Abb 1: Einteilung nach Bouthillier

Nach Bouthillier et al.(2)

- A. cerebri anterior: Sie zieht über den N. opticus hinweg zur Fissura longitudinalis cerebri. Hier steht sie mit der A. cerebri anterior der Gegenseite über die A. communicans anterior in Verbindung. Schlussendlich teilt sie sich in die A. pericallosa und in die A. callosomarginalis auf.

- A. cerebri media: Die A. cerebri media gliedert sich in vier Segmente. Die Pars sphenoidalis (M1 Segment) reicht bis zum vorderen, unteren Inselrand. Hier geht sie in die Pars insularis (M2 Segment) über, welche bis zum Oberrand der Insula reicht und danach als Pars opercularis (M3 Segment) und als Pars terminalis (M4 Segment) bis auf die Kortexoberfläche reicht. (3)



*Abb 2: Aufteilung der ACI in die A. cerebri anterior und media
Nach Waldeyer et al. (1)*

- Arteria carotis externa: Die ACE zieht durch das Trigonum caroticum, durch die Regio retromandibularis bis zum Collum mandibulae, wo sie sich in ihre Endäste aufteilt. Während ihres Verlaufes gibt sie die A. thyroidea superior für die Schilddrüse, die A. lingualis für die Zunge und die A. facialis für das Gesicht ab, bevor sie sich in ihre Endäste, die A. temporalis superficialis und die A. maxillaris für den Ober- und Unterkiefer teilt.(1)

- A. vertebralis: Die A. vertebralis entspringt meistens als erster Ast aus der A. subclavia, steigt als Pars praevertebralis (V₁) bis zu ihrem Eintritt in den Querfortsatz des zumeist sechsten Halswirbels auf und läuft anschließend als Pars transversaria (V₂) bis zum Atlas. Hier kommt sie als Pars atlantica (V₃) auf dem hinteren Atlasbogen zu liegen. Weiters verläuft sie schlingenförmig, um die Bewegungen des Kopfes zu ermöglichen. Den letzten Abschnitt bildet die Pars cranialis (V₄) bis sie sich mit der A. vertebralis der Gegenseite zur A. basilaris vereint. (1)

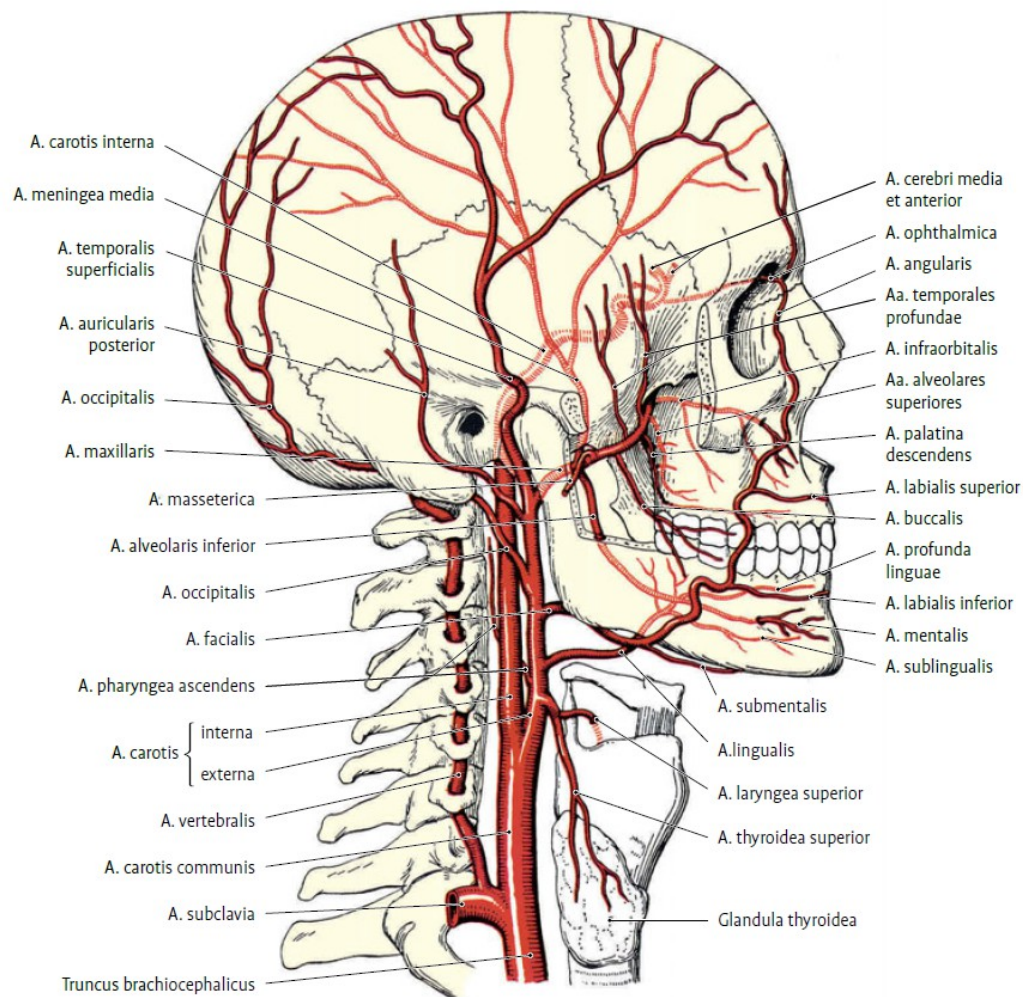


Abb 3: Übersicht über die Blutversorgung des Halses und Kopfes
Nach Waldeyer et al.(1)

1.2 Ursachen für stenosierende Prozesse im Bereich der hirnversorgenden Gefäße

Die Ursachen für Verschlüsse der oben beschriebenen Gefäße und insbesondere der ACI sind vielfältig, wodurch sich ein breites Spektrum an klinischen Bildern präsentieren kann. Andererseits können sich ähnliche klinische Bilder in der Pathogenese völlig voneinander unterscheiden woraus sich stark voneinander abweichende Präventions-, und Interventionsstrategien ergeben. In den folgenden Kapiteln werde ich einen Überblick über die häufigsten Ursachen stenosierender Prozesse, deren klinische Erscheinung, deren Therapie und deren Prognose geben.

1.2.1 Akute Ursachen

1.2.1.1 Arterielle Embolie und Thrombose

Eine Thrombose ist definitionsgemäß eine intravasale, intravitale Blutgerinnung bei der ein als Thrombus bezeichnetes Blutgerinnsel entsteht. Ätiologisch kommt die intravasale Blutgerinnung durch die aus Gefäßwandveränderungen, Störung der Hämodynamik und Störung der Blutzusammensetzung bestehenden Virchow Trias zustande. Je nach Lokalisation der Thromben unterscheidet man arterielle, venöse und kardiale Thrombosen, die sich klinisch mit sehr unterschiedlichen Bildern präsentieren können. Arterielle Thrombosen können Gefäße einengen oder gar verschließen und somit zu einem anämischen Infarkt in dem nachfolgenden minder versorgten Gebiet führen. Bei kardialen Thrombosen bilden sich die Blutgerinnsel in den Herzhöhlen welche jedoch nicht obliteriert werden. Die Gefahr besteht in der Verschleppung dieser Thromben in das arterielle Gefäßsystem mit einem anschließenden Verschluss welcher zu einem Herzinfarkt oder einer zerebralen Ischämie führen kann. Der größte Risikofaktor für die Ausbildung von kardialen Thrombosen ist das Vorhandensein einer Vorhofflimmerarrhythmie. (4)

Venöse Thrombosen sind vor allem in den großen Beinvenen lokalisiert und sorgen für eine lokale Blutstauung mit darauffolgender Zerstörung der Venenklappen. Das führt schlussendlich zur Bildung eines Ulcus cruris mit sehr schlechter Heilungstendenz. Auf eine ausführliche Beschreibung der Pathogenese wurde hier verzichtet, da sich die Diplomarbeit mit arteriellen Verschlüssen beschäftigt. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass ein venöser Thrombus über ein offenes Foramen ovale in den arteriellen Kreislauf gelangt und somit eine Embolie verursacht. Dies wird als paradoxe Thromboembolie bezeichnet, setzt voraus, dass der Blutdruck im rechten Herzen höher ist als der im linken und ist somit eine Rarität. (5)

1.2.2 Chronische Ursachen

1.2.2.1 Takayasu Arteriitis

Die Takayasu arteriitis (syn.: pulsless disease) ist eine granulomatöse, progressive obliterierende Arteriitis im Bereich der Media und Adventitia. Typischerweise finden sich die Läsionen in der Aorta (46%) und in den vom Aortenbogen abgehenden Arterien. Die am häufigsten betroffenen Arterien sind die A. subclavia sin. (69%), die A. subclavia dext. (40%) die A. carotis sin. (37%) und die Aorta abdominalis (37%).(6) Die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen beträgt etwa 9:1 wobei sich die Krankheit typischerweise um das 30. Lebensjahr manifestiert. (7) Histologisch zeigt sich ein dichtes Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten. Selten finden sich auch noch Riesenzellen zwischen den neu gebildeten Kapillaren. Es kommt zur Zerstörung von elastischen Fasern und in weiterer Folge führt eine zunehmende Fibrosierung und Stenosierung der Arterien zu einer Pulsschwäche bzw. zu einer Pulslosigkeit. Etwa 90% der betroffenen Patienten zeigen stenosierende oder okkludierende Läsionen der Arterien.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen wie Unwohlsein, Fieber, Bluthochdruck, Nachtschweiß, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust und Arthralgien. Diese Symptome verschwinden in der Regel und es entwickelt sich eine individuelle, der befallenen Arterie

entsprechende Symptomatik. Im Falle der A. carotis kann es zu neurologischen Ausfallserscheinungen kommen.(5)

Das „American College of Rheumatology“ entwickelte 1990 Klassifikationskriterien für die Takayasu Arteriitis. Dafür wurden die folgenden 6 Kriterien ausgewählt.

- Krankheitsbeginn \leq 40 Jahren
- Claudikatio einer Extremität
- Verringerter Puls der A. brachialis
- \geq 10mmHg Unterschied des systolischen Blutdruckes zwischen den Armen
- Strömungsgeräusch über der A. subclavia oder der Aorta
- Einengung oder Verschlüsse der Aorta, ihrer Hauptäste oder der großen Arterien in der proximalen oberen oder unteren Extremität

Wenn drei der oben genannten Kriterien vorliegen, kann eine Takayasu Arteriitis mit einer Sensitivität von 90,5% und einer Spezifität von 97,8% Diagnostiziert werden. Falls fünf dieser Kriterien zutreffen erhöht sich die Sensitivität auf 92,1% bei einer Spezifität von 97%.(8)

Die Therapie der Wahl stellen Glukokortikoide dar, die bei unzureichender Wirkung mit immunsuppressiven Medikamenten wie Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Leflunomide kombiniert werden können. TNF-alpha-Inhibitoren finden langsam Einzug in die Therapie, werden jedoch noch kontrovers diskutiert.(9)

Sollte die medikamentöse Therapie nicht ausreichen, besteht auch noch die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention. Dabei stellt sich die Indikation durch die Folgen von Gefäßeinengungen wie Bluthochdruck bei einer Nierenarterienstenose, einer Lebensstil-limitierenden Claudikatio einer Extremität, einer Stenose von drei oder mehr hirnversorgenden Arterien. Die chirurgischen Möglichkeiten beruhen hier vor allem auf gefäßerweiternden Methoden wie eine PTA oder eine Stentimplantation.(10)

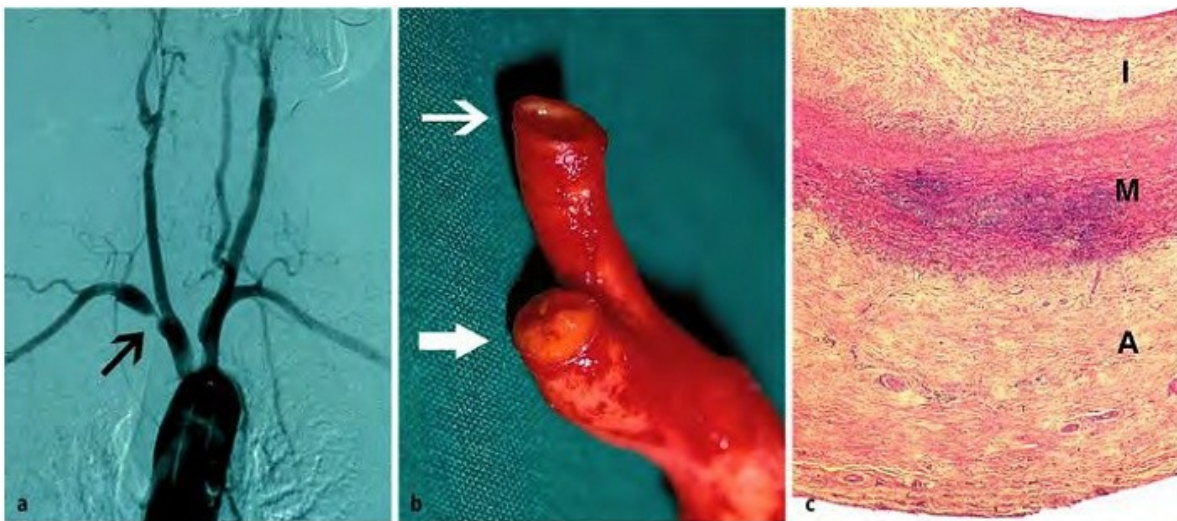


Abb 4: Takayasu-Arteriitis

- a) Angiographisch gesicherte Stenose der A. subclavia rechts (Pfeil).
- b) Operationspräparat mit hochgradiger Stenose der A. Subclavia (dicker Pfeil) bei unauffälliger A. carotis communis (dünner Pfeil)
- c) Destruierende granulomatöse Entzündung im Bereich der Media (M) mit Fibrose der Intima (I) und Adventitia (A)

Nach Böcker et al.(5)

1.2.2.2 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der großen und mittleren Arterien und wird laut WHO als „variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ definiert.

Die Pathogenese der Atherosklerose ist bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt und es existieren deswegen mehrere Theorien zu ihrer Entstehung. Es hat sich jedoch mit der Response-to-Injury Hypothese in den letzten Jahren ein Favorit herauskristallisiert. Die Theorie dreht sich um das Auftreten von Endothel-läsionen, welche deren Permeabilität für Plasmabestandteile erhöht. Die pathogenetischen Mechanismen lassen sich in fünf Stadien einteilen.

- **Initiale Phase:** Der Beginn wird durch eine endotheliale Dysfunktion markiert. Sie kann durch Bluthochdruck, Nikotin, hämodynamische Faktoren, Immunmechanismen und eine Hyperlipidämie ausgelöst werden, wodurch es zu einem Lipideinstrom (v.a LDL) in die Intima kommt.
- **Inflammatorische Phase:** Nach einer Akkumulation von LDL kommt es zur Produktion von Chemokinen, die die Einwanderung von Monozyten und deren Umwandlung in Makrophagen fördern. Weiters fördern diese Chemokine die Migration von T-Lymphozyten in die Intima und es kommt zu einem lokalen inflammatorischen Prozess.
- **Bildung von Schaumzellen und Lipidflecken:** Die Bildung von Schaumzellen erfolgt durch die rasche Aufnahme von LDL in Makrophagen. Bevor LDL jedoch rasch genug aufgenommen werden können müssen sie durch ROS (reaktive Sauerstoffspezies) oxidiert werden. Abhängig von der Lipidmenge in der Intima akkumulieren immer mehr Schaumzellen, welche im weiteren Verlauf zu Grunde gehen und eine zunehmende Menge an hochgradig oxidierten Lipiden hinterlassen.
- **Bildung fibröser Plaques:** Durch die veränderte Intima und die entstandenen chemotaktischen Stoffe kommt es zur Einwanderung von zahlreichen Lymphozyten wodurch eine entzündliche Reaktion entsteht. Dadurch wird die Einwanderung von glatten Muskelzellen und deren Proliferation gefördert.
- **Entstehung der komplexen Läsionen und Thrombosen:** Durch den Entzündungsprozess kommt es zu einer zunehmenden Matrixinstabilität welche die Gefahr von Ulzerationen der atheromatösen Plaques steigen lässt. Die folgende Verkalkung entsteht durch Kalziumphosphatablagerungen. Die abschließende Thrombusbildung erfolgt durch Plaqueruptur.(5)

Die Entstehung einer Atherosklerose wird stark durch das Vorhandensein von zahlreichen Risikofaktoren beeinflusst. Diese Risikofaktoren werden je nach Bedeutung für die Progression der Atherosklerose in Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung gegliedert. Risikofaktoren erster Ordnung sind Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen wie Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus,

Alter und Geschlecht. Risikofaktoren zweiter Ordnung sind Adipositas, Hyperurikämie, Stress und Bewegungsmangel.(5)

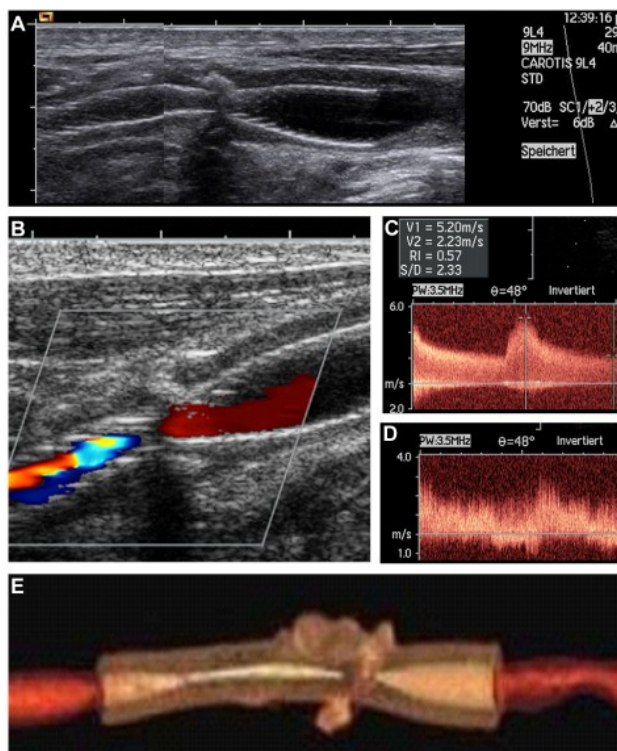
1.2.2.3 Tumorbedingte Gefäßstenosen

Der Ursprung stenosierender Prozesse von hirnversorgenden Gefäßen muss nicht immer im Gefäßsystem selbst lokalisiert sein. Im Falle von tumorbedingten Stenosen kann es durch das Wachstum und den dadurch benötigten Platz des Tumors zur Einengung von Gefäßen kommen. Durch die Vielzahl der möglichen Tumorentitäten werde ich hier auf keine genauer eingehen. Dies ist für das Verständnis der Stenosen auch nicht nötig, da es sich pathogenetisch um die mechanische Einengung der Gefäße handelt und der zu Grunde liegende Tumor nur eine untergeordnete Rolle spielt. Es finden sich jedoch relativ häufig Meningeome und Hypophysenadenome als Ursache. Die Symptome sind von dem Versorgungsareal der eingeengten Gefäße abhängig und können sich mit einer Hemiparese und Aphasie wie ein Schlaganfall präsentieren. Die Therapieentscheidung muss individuell getroffen werden um ein für den Patienten zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen. Fallberichte zeigen, dass die Stenosen mit endovaskulären Angioplastien wieder eröffnet und für die Patienten gute Ergebnisse erzielt werden können.(11,12)

1.2.2.4 Instent-Restenose und Intimahyperplasie

Die Intimahyperplasie (auch neointimale oder myointimale Hyperplasie) ist eine Reaktion eines Gefäßes auf eine Verletzung oder ein Trauma wie es z.B. bei chirurgischen Eingriffen oder Angioplastien zugefügt wird. Es können aber auch nicht iatrogen bedingte Ursachen wie z.B. stumpfe Traumata als Auslöser fungieren.(13) Dabei spielen vor allem die drei Mechanismen „vessel recoil“, „negative arterial remodeling“ und „neointimale Hyperplasie“ eine entscheidende Rolle. Unter „vessel recoil“ versteht man das unmittelbare Zusammenziehen der Arterien nach erfolgter Aufdehnung. Das „negative arterial remodeling“ ist eine lokale Kontraktion der Arterienwand und somit eine Einengung des Lumens im Bereich des beschädigten Gefäßsegmentes. Diese beiden Mechanismen stellen bei Ballondilatationen die Hauptkomponenten für eine Restenose dar und konnten

durch den Einsatz von Stents jedoch weitestgehend eliminiert werden. Somit bildet die „neointimale Hyperplasie“ die Grundlage auf der eine In-stent-Restenose basiert. Diese wird üblicherweise ab einer Einengung von 50% des Gefäßlumens als solche bezeichnet.(14,15) Pathogenetisch lassen sich drei Phasen abgrenzen während denen es zu einer Restenose kommt. Initial kommt es durch die mechanische Läsion des Endothels und der Arterienwand bei der Stentplatzierung in den ersten drei Tagen zur thrombotischen Phase. Dabei kommt es durch eine Entzündungsreaktion zur Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen, zur Fibrinablagerung und zur Thrombusbildung im Bereich des geschädigten Gefäßes. Diese Thromben locken in der Rekrutierungsphase (Tage 3-8) Makrophagen und Lymphozyten aus dem Blutstrom an welche durch die Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen die glatten Muskelzellen in der Media zur Replikation anregen. Ab dem achten Tag wandern die proliferierenden glatten Muskelzellen in die Intima und in den Thrombus im Stent (proliferative Phase) und können so eine neointimale Schicht bilden. Obwohl die Proliferation der glatten Muskelzellen nach zwei Wochen endet, bilden sie Extrazellulärmatrix, die das neointimale Volumen vergrößert. Wenn dieses neointimale Wachstum überhand nimmt, kommt es zur Lumeneinengung und folglich zur In-stent-Restenose.(14)



A) Sichtbare Verengung im mittleren Teil einer A. carotis communis durch einen kalzifizierten Plaque

B) Fokale Erhöhung der Flussgeschwindigkeit

C) Der maximale systolische Flow erreicht 520 cm/s

D) Verändertes poststenotisches Flow-Muster

E) Die Rekonstruktion mittels Kontrastmittel-CT bestätigt eine hochgradige Instent-Restenose

Abb 5: Instent-Restenose

Nach Wasser K. et al.(37)

1.2.2.5 Strahlungsinduzierte Stenosen

Durch die Fortschritte in der Therapie maligner Erkrankungen hat sich das Überleben der Patienten deutlich verbessert. Durch die Aggressivität der Therapie kommt es aber auch zu erheblichen Nebenwirkungen die mitunter erst Jahrzehnte später in Erscheinung treten können. So verhält es sich auch bei strahleninduzierten Stenosen. Obwohl sie mittlerweile in das Bewusstsein der Mediziner gerückt sind, ist die genaue Pathogenese noch immer ungeklärt. Es wird jedoch eine endotheliale Dysfunktion als Auslöser diskutiert, denn die Endothelzellen sind sehr empfindlich gegen Strahlung. Auf diese Endothelschädigung mit der Beschädigung von Zellkernen, Aggregation von Blutplättchen und Fibrinablagerungen folgt die Zerstörung der membrana elastica interna und eine Verdickung der Endothelschicht. Dadurch werden die großen Arterien immer steifer, was zu einer verringerten diastolischen Funktion führt. Durch die ständige Proliferation von Bindegewebe kommt es schlussendlich zur Lumeneinengung der betroffenen

Gefäße. Weiters wird eine Zerstörung der Vasa Vasorum, die für die Ernährung der großen Gefäße zuständig sind, diskutiert. Durch die Schädigung der versorgenden Gefäße soll es zur ischämische Nekrose und zur Fibrosierung der Adventitia kommen. Als dritter großer Mechanismus steht eine Beschleunigung der Atherosklerose im Raum.(16,17)

Es gibt jedoch auch wie bei der „normalen Atherosklerose“ Risikofaktoren die das Fortschreiten beschleunigen können. Signifikante Stenosen (>70%) der ACI/ACC sind mit höherem Alter, Rauchen, KHK, einem vorangegangenen Schlaganfall und dem seit der Radiotherapie vergangenen Zeitintervall assoziiert.(18)

1.3 Folgen stenosierender Prozesse im Bereich der hirnversorgenden Gefäße

1.3.1 Ischämischer Insult

Der Begriff Insult (Schlaganfall) umfasst verschiedene Formen zerebraler Durchblutungsstörungen die sich aufgrund ihrer Ätiologie in zwei große Gruppen einteilen lassen. In ca. 80-85% der Fälle liegt eine Ischämie zu Grunde, wobei die restlichen 15-20% durch eine Blutung bedingt sind. In der Diagnostik und der folgenden Therapie ist die exakte Unterscheidung zwischen Blutung und Ischämie unerlässlich. Da sich diese Arbeit mit der Therapie verengter Blutgefäße beschäftigt, wird auf den hämorrhagischen Infarkt nicht weiter eingegangen.(19)

Obwohl das Gehirn nur etwa 2% des Körpergewichtes ausmacht, erhält es etwa 15% des Herzminutenvolumens. Bestimmte regulatorische Mechanismen erlauben es, dass die Hirndurchblutung auch bei Blutdruckschwankungen auf einem konstanten Niveau gehalten wird. Durch kompensatorische Dilatation der Arterien kann die Nährstoffzufuhr des Gehirns auch bei einem Blutdruckabfall aufrechterhalten werden.

Kann die Versorgung des Gehirns oder Teilen davon nicht mehr gewährleistet werden, kommt es zu einer Ischämie. Dabei ist eine relative von einer totalen Ischämie zu unterscheiden. Eine relative Ischämie geht mit einer

Funktionsbeeinträchtigung des betroffenen Gewebes einher, kann sich jedoch bei anschließender Normalisierung des Blutflusses wieder erholen. Die Regenerationsmöglichkeit schwindet jedoch mit der Dauer der relativen Ischämie. Eine totale Ischämie hat eine irreversible Schädigung des Hirngewebes zur Folge. Durch die mangelnde Versorgung der betroffenen Gebiete versagen auch die energieabhängigen Na⁺/K⁺ - Pumpen wodurch es zu einem Flüssigkeitseinstrom in die Zellen und somit zum zytotoxischen Hirnödem kommt. Durch den späteren Einstrom von Plasmabestandteilen und osmotisch aktiven Substanzen ins Hirngewebe kommt ein vasogenes Ödem hinzu. Durch diese Ödembildung wird das Hirngewebe komprimiert und die Durchblutung weiter gestört.

Als Ursachen für ischämische Infarkte sind besonders embolische Prozesse und stenosierende Gefäßveränderungen wie Arteriosklerose verantwortlich. Hauptverantwortlich für embolische Prozesse sind kardiogene und aortogene Embolien. Als weitere Ursachen sind noch Koagulopathien und Vaskulopathien zu nennen.(19)

Ischämische Infarkte sind mit einer Vielzahl von Risikofaktoren verknüpft. Jedoch sind die fünf häufigsten Risikofaktoren (Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, falsche Ernährung, zu wenig körperliche Aktivität) für etwa 80% der Fälle verantwortlich.(20) Davon ist Bluthochdruck der wichtigste, am besten dokumentierte und auch am besten beeinflussbare Risikofaktor. Die Behandlung des Bluthochdrucks ist die effektivste Strategie zur Prävention von ischämischen und hämorrhagischen Infarkten.(21)

Klinisch präsentiert sich ein sehr facettenreiches Bild das von der Lokalisation der Ischämie abhängt. Je nach Ort der Lokalisation finden sich sehr häufig Sprachstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Ausfall von Hirnnerven, Wesensveränderungen, Halbseitensymptomaten, Schluckstörungen, Gedächtnisstörungen, Ataxie, Hirndrucksymptomatik, Bewusstseinsbeschränkung und Bewusstlosigkeit. Für eine genaue Zuordnung zu betroffenen Hirnregionen sei hier ausdrücklich auf Fachliteratur der Neurologie verwiesen.(19)

1.3.1.1 Diagnostik

Bei einem Insult ist eine rasche und exakte Diagnose in der Akutsituation unerlässlich. Das Ziel ist es die Evaluation des Patienten so rasch wie möglich abzu-

schließen um mit der Therapie spätestens 60 Minuten nach dem Eintreffen des Patienten zu beginnen.(22) Dabei sollten die Lokalisation, die Ausdehnung, die zu Grunde liegende Ursache und die Zeit, die seit Beginn der Symptome vergangen ist geklärt werden. Hier stehen die Anamnese und die klinische Untersuchung mit der Diagnostik akuter neurologischer Ausfälle an erster Stelle. Weitere Schwerpunkte der Akutdiagnostik sind Bewusstseinslage, Blutdruck, Puls, Herzauskultation, EKG, Atmung, neuropsychologische Störungen, Hirnnervenstatus, Motorik, Koordination, Sensibilität und Meningismus. Danach wird ein Akutlabor mit Blutbild, Gerinnungsstatus, Elektrolytstatus, Leber,- und Nierenfunktionswerte, Entzündungswerten, Blutzucker und Herzfermenten abgenommen. Anschließend wird zum Blutungsausschluss ein CT angefertigt. Hier reicht in der Regel ein Nativ CT um die nötigen Informationen für die weiterführende Therapie zu erlangen. Liegt ein ischämischer Infarkt vor, demarkiert sich das betroffene Areal erst nach einigen Stunden. Dafür ist der Nachweis von frischem Blut mit sehr hoher Sensitivität möglich. Sollte eine intraarterielle Fibrinolyse oder eine mechanische Thrombektomie in Betracht gezogen werden, wird eine nichtinvasive Darstellung der intrakraniellen Gefäße empfohlen. Diese sollte jedoch keine Verzögerung einer intravenösen rtPA(recombinant tissue plasminogen activator) Applikation nach sich ziehen. Ist das Zeitfenster für eine intravenöse fibrinolyse bereits verstrichen, empfiehlt es sich das Ausmaß des Infarktes und der Penumbra mittels perfusions-CT oder perfusions und diffusions MRT darzustellen. (19,22,23)

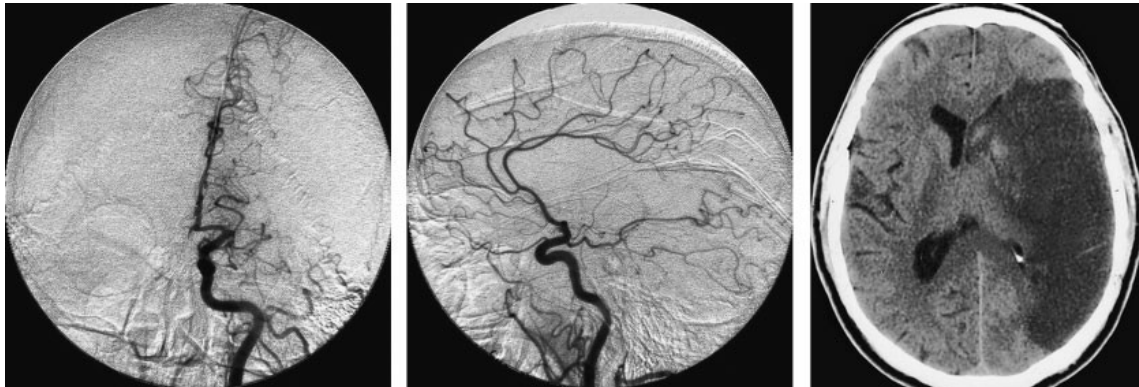


Abb 6: Infarkt der A. cerebri media links

links: Verschluss der A. cerebri media; Es stellt sich nur die A. cerebri anterior dar.

mitte: Es stellt sich nur die A. pericallosa und die A. cerebri posterior dar. Das Areal der A. cerebri media bleibt leer.

rechts: CT Befund eines ausgedehnten Medianinfarktes links (zwei Tage nach Symptombeginn)

1.3.1.2 Therapie

Die Therapie eines akuten ischämischen Infarktes gestaltet sich trotz groß angelegter Studien noch immer problematisch. Bis jetzt ist die intravenöse Applikation von rtPA die einzige von der FDA zugelassene pharmakologische Therapie ischämischer Infarkte. (22,24) Sind weniger als 3 Stunden seit dem Beginn der Symptome vergangen, ist die intravenöse Thrombolyse mittels rtPA angezeigt. Es müssen jedoch die Ausschlusskriterien die hier auf Grund der Übersichtlichkeit nicht angeführt werden beachtet werden. Diese sind in den „Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke“ genauestens nachzulesen. Der Erfolg der Thrombolyse hängt sehr stark von der verstrichenen Zeit zwischen dem Einsetzen der Symptome und Beginn der Behandlung ab. Die Applikation des ersten Bolus sollte spätestens 60 Minuten nach dem Eintreffen in der Ambulanz erfolgen. Die intravenöse Thrombolyse ist nach der derzeitigen Studienlage die beste pharmakologische Therapie für ischämische Infarkte. Sie ist auch der intraarteriellen Fibrinolyse vorzuziehen, sofern es keine Kontraindikationen gibt. Patienten mit einem großen ischämischen Infarkt von unter 6 Stunden Dauer, der durch einen Verschluss der Arteria cerebri media bedingt ist, profitieren von einer intraarteriellen Lyse, sofern sie für eine

intravenöse rtPA Applikation nicht in Frage kommen. Wenn die intravenöse Lyse nicht den gewünschten Erfolg bringt, besteht die Möglichkeit eine Rekanalisation mittels intraarterieller Lyse oder mittels mechanischer Thrombektomie zu versuchen. Eine weitere Möglichkeit einer Rekanalisation bietet die intrakranielle Angioplastie, welche mit der Implantation eines Stents kombiniert werden kann. Laut den aktuellen Leitlinien gibt es keine gesicherten Ergebnisse zur Verabreichung von Antikoagulantien bei einem ischämischen Infarkt. Eine orale Gabe von Aspirin mit einer initialen Dosis von 325 mg in den ersten 24 bis 48 Stunden führt zu einem besseren Ergebnis nach einem ischämischen Infarkt. Weiters gilt es die akuten Komplikationen einen Schlaganfalls zu behandeln. Es sollte ein kardiales Monitoring angelegt werden, mit dem Ziel Kammerflimmern oder andere potentiell therapiebedürftige Arrhythmien zu detektieren. Bei stark erhöhtem Blutdruck (>220 mmHg systolisch oder >120 mmHg diastolisch) sollte eine blutdrucksenkende Therapie eingeleitet werden. Sie hat das Ziel den Blutdruck um ca. 15% im Vergleich zum Ausgangswert zu senken. Zusätzlich sollten Hypovolämien, Hypoglykämien und Hyperthermien (>38° C) korrigiert werden.(22)

1.3.1.3 Prognose

Die Frage nach der Prognose eines Schlaganfalles ist in erster Linie von der Art, der Lokalisation und der Ausdehnung abhängig und kann nicht pauschal beantwortet werden. Weiters hängt die Prognose auch stark davon ab, ob eine ursächliche Therapie möglich ist oder ob man sich auf eine best-supportive care beschränken muss. Etwa 72% der Patienten überleben ihren ersten Schlaganfall länger als 27 Tage und ca. 59% sind ein Jahr nach dem abgelaufenen Infarkt noch am Leben. Bei Patienten, die einen Schlaganfall überlebt haben steigt das Risiko eines cerebrovaskulären Ereignisses auf das achtfache der Normalbevölkerung und ist somit die führende Todesursache.(25)

Das outcome wird auch sehr stark durch die Zuweisung an eine organisierte Stroke-Unit beeinflusst. Es zeigte sich, dass die Behandlung an einer spezialisierten Station die Sterblichkeit und die Pflegebedürftigkeit nach

Entlassung im Vergleich zu einer nicht spezialisierten Einrichtungen verringerte.
(26)

1.4 Therapieoptionen obstruktiver und stenosierender Gefäßveränderungen

Um eine optimale Therapie von Obstruktionen und Stenosen der extra und intrakraniellen Hirngefäße zu erreichen muss neben der interventionellen Therapie auch eine optimale medikamentöse Therapie erfolgen. Dabei sollten alle Risikofaktoren, die ein Fortschreiten einer Stenose oder das Auftreten eines Schlaganfalles begünstigen minimiert werden. Die wichtigsten Risikofaktoren sind: Bluthochdruck(27), Hypercholesterinämie, Rauchen(28) und Diabetes Mellitus. Ist eine operative Intervention angezeigt muss ein exaktes perioperatives Management erfolgen um Komplikationen zu minimieren. Das perioperative medikamentöse Management sollte folgende Punkte beinhalten: Blutdruckeinstellung mit RR <140/80mmHg, beta-Blockade mit einer Herzfrequenz von 60-80 Schlägen/min, Statin-Therapie mit einem LDL <100mg/dL. Weiters ist eine antithrombotische Therapie mit ASS und Clopidogrel angezeigt.(29)

1.4.1 Operatives Management

Wenn eine Operation indiziert ist, gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Therapieoptionen. Einerseits gibt es die Möglichkeit einer offenen Operation mittels Endarteriektomie, andererseits kann eine endovaskuläre Therapie erfolgen. Die endovaskuläre Therapie bietet eine Reihe verschiedener Möglichkeiten, die je nach individueller Situation ausgewählt werden können. Diese Therapiemöglichkeiten sind:

- PTA (perkutane transluminale Angioplastie): Hierbei wird der verengte Gefäßabschnitt mittels eines in das betroffene Gefäß eingeführten Ballons aufgedehnt.
- DEB (drug eluting balloon): Diese Methode verläuft analog zur PTA wobei ein medikamentenbeschichteter Ballon zur Dehnung des Gefäßes

eingesetzt wird, der seinen Wirkstoff während der Behandlung an die Gefäßwand abgibt.

- Stenting: Hier wird im Rahmen der Aufdehnung ein Stent im Gefäß platziert, der eine erneute Stenose verhindern soll. Ähnlich den DEB können auch drug eluting stents eingesetzt werden, die ihren Wirkstoff kontinuierlich an die Gefäßwand abgeben und einer neuerlichen Stenose vorbeugen sollen.

1.4.1.1 Endarteriektomie

Bei der Endarteriektomie handelt es sich um ein offenes chirurgisches Verfahren, bei dem der stenosierende Plaque nach der chirurgischen Darstellung und Eröffnung der ACI entfernt wird. Danach wird die eröffnete ACI wieder mit einem Patch verschlossen um Restenosen zu vermeiden. Dieses Verfahren ist über Jahrzehnte erprobt und wird somit als Vergleich für neue Methoden herangezogen. Die aktuelle Studienlage empfiehlt die Endarteriektomie als first line Therapie für die Revaskularisierung der Arteria Carotis bei low risk Patienten.
(30)

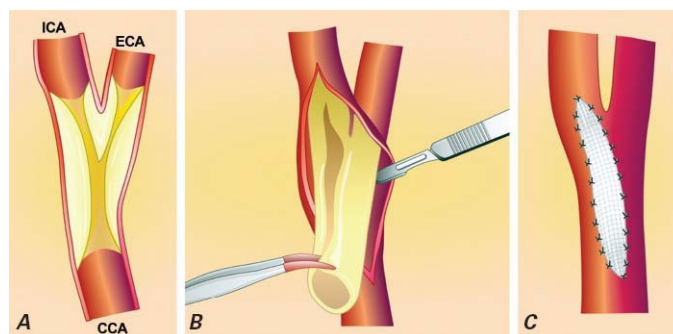


Abb 7: Endarteriektomie

A: Querschnitt der Arteria Carotis

B: Entfernung des Artherosklerotischen Plaques

C: Verschluss der Arteria Carotis mittels Patch (38)

1.4.1.2 Perkutane transluminale angioplastie (PTA)

1.4.1.2.1 Technik

Bei der PTA wird die Arteria femoralis in Lokalanästhesie mittels Seldinger Technik punktiert und somit ein Zugang zum Gefäß geschaffen. Danach wird eine

Angiographie des zu behandelnden Gefäßabschnittes mittels eines Diagnostik-katheters durchgeführt. Im nächsten Schritt wird ein Führungskatheter eingebracht und bis zur Stenose vorgeschoben. Über diesen Führungskatheter wird anschließend ein Mikrodraht eingeführt mit dem die Stenose überbrückt wird. Danach wird ein Ballonkatheter eingebracht, exakt in der Stenose platziert und insuffliert. Die Insufflation kann je nach Stenose für bis zu 60 Sekunden belassen werden. Danach erfolgt eine vorsichtige Deflation des Ballons und eine neuerliche Angiographie zur Beurteilung des technischen Behandlungserfolges. Sollte das Behandlungsergebnis den Erwartungen widersprechen, kann eine neuerliche Dehnung mittels Ballon versucht werden. Ist der Behandlungserfolg eingetreten oder entschließt man sich die Intervention abubrechen, wird schlussendlich sämtliches Katheter-, Draht - und Schleusenmaterials entfernt und die Wunde verschlossen.

Intraoperativ werden ein Bolus Heparin sowie eventuell benötigte spasmolytisch wirkende Substanzen appliziert.

1.4.1.2.2 Drug eluting balloons (DEB)

Analog zur PTA gibt es die Möglichkeit der Behandlung mittels Medikamenten freisetzenden Ballonen. Dabei kommen Medikamenten beschichtete Ballone zum Einsatz, die ihren Wirkstoff nach der Insufflation und somit während des Eingriffes abgeben um eine erneute Stenose des Gefäßes zu verhindern. Zur Zeit sind alle am Markt befindlichen DEB's mit Paclitaxel, einem Zytostatikum beschichtet. Durch die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel soll das Auftreten einer Intimahyperplasie und somit die erneute Stenose verhindert werden. Es gibt bereits einige Studien zur Wirksamkeit von DEB's die jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen noch keine konkreten Aussagen zulassen. Es scheint jedoch so, als ob ihre Wirksamkeit bei genauer Indikationsstellung in etwa mit Bare metall stents zu vergleichen ist. Nach aktueller Datenlage bieten sich Drug eluting balloons an, wenn der Einsatz von Stents technisch schwierig ist wie bei Gefäßbifurkationen oder wenn nach einer Behandlung eine lange Antikoagulation nötig wäre.(31,32)

1.4.1.3 Stenting der Arteria carotis

1.4.1.3.1 Indikation

Da es viele kontroverse Studien zum Thema CAS (carotid artery stenting) und CEA (carotid endarterectomy) gibt, ist es äußerst wichtig auf eine genaue Indikationsstellung zu achten um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen. Ricotta et al. empfiehlt die CEA als first line therapy bei Stenosen der Arteria carotis. Diese Empfehlungen inkludieren symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von 50% bis 99% und asymptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von 60% bis 99%. Damit der Patient von der CEA profitiert, muss das perioperative Risiko eines Schlaganfalles oder Todes <3% sein.

Sollte eine CEA bei symptomatischen Patienten mit einem Stenosegrad von >50% aus anatomischen Gründen wie etwa bei einem Tracheostoma, bei Vernarbung nach vorangegangenen Operationen, etc. nicht möglich sein, ist das CAS angezeigt. Eine weitere Indikation sind symptomatische Patienten mit >50% Stenose und schwerer KHK oder COPD.(29)

1.4.1.3.2 Technik

Der Vorgang erfolgt analog zur PTA wobei hier zusätzlich noch ein Stent angebracht wird. Dieser kann entweder direkt oder nach vorangegangener Dilatation des Gefäßes eingebracht werden und soll einer neuerlichen Lumeneinengung vorbeugen. Eine weitere Methode zur Verringerung der Restenoserate ist die Verwendung von Drug-Eluting-Stents. Dabei werden medikamentenbeschichtete Stents eingebracht, die nach und nach ihren Wirkstoff freisetzen und somit der Entwicklung einer Intimahyperplasie entgegenwirken sollen.

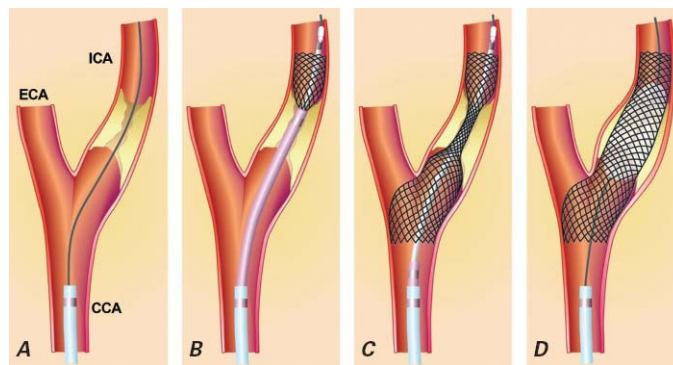


Abb 8: Stenting der Arteria Carotis Interna

A: Führungsdraht wird durch die Stenose geschoben

B,C: Absetzen des Stents

D: Dilatation des Stents mittels Ballon(38)

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit untersucht in einer retrospektiven Analyse die technischen und klinischen Ergebnisse von Patienten die mittels eines ELUTAX Paclitaxel Eluting Balloon behandelt wurden. Ziel der Arbeit ist es, erste Erfahrungen mit Drug-Eluting-Balloons im Bereich der hirnersorgenden Arterien zu machen. Dabei werden die postoperativen Ergebnisse im Hinblick auf den technischen Erfolg und die damit verbundene Lumeneröffnung sowie die Langzeitergebnisse der behandelten Stenosen untersucht. Als weiteres Kriterium wird der klinische Erfolg hinsichtlich neurologischer Symptome herangezogen. Mit dem ELUTAX Paclitaxel Eluting Balloon gibt es erstmals ein medikamentenbeschichtetes System, welches im Bereich der hirnersorgenden Gefäße eingesetzt werden kann.

2.1 Patientendaten

Als Grundlage zur Datenauswertung wurde das Krankenhausinformationssystem Medocs benützt. Dabei wurden 10 Patienten im Alter von 49 bis 84 Jahren ermittelt, die in den Jahren 2012 und 2013 an der Universitätsklinik Graz mittels eines ELUTAX Drug Eluting Balloon behandelt wurden. Bei 8 der 10 behandelten Patienten konnte ein sonografisches Follow-up durchgeführt werden. Durch die bis jetzt sehr geringe Fallzahl konnte keine homogene Studiengruppe ausgewählt

werden. Der postinterventionelle Beobachtungszeitraum schwankt zwischen 0 und 18 Monaten bei einem Mittelwert von 8,8 Monaten.

Wert		Anzahl
Patientenzahl		10 (100%)
Männer		6 (60%)
Frauen		4 (40%)
Patientenalter in Jahren	min	49
	mean	67
	max	84

Tabelle 1: Patientendaten

2.1.1 Assoziierte Risikofaktoren

In Abb 9 sind die bei den behandelten Personen vorhandenen Risikofaktoren graphisch dargestellt. Trotz der kleinen Personenzahl stehen auch hier wieder die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren im Vordergrund. Die arterielle Hypertonie ist bei 80% der Patienten (N=8) vorhanden und somit Spitzenreiter. Weitere häufig vorhandene Risikofaktoren sind mit 60% (N=6) Hypercholesterinämie, mit 50% (N=5) Diabetes Mellitus und mit 40% (N=4) chronischer Nikotinabusus. Neben diesen die Gefäße belastenden Risikofaktoren bestanden auch noch zahlreiche weitere Erkrankungen wie etwa eine KHK oder eine COPD, die zu einem erhöhten Operationsrisiko führen. Bei einer Patientin war als Grunderkrankung ein Meningeom bekannt, welches zur Umscheidung des stenosierten Gefäßes führte. Dadurch war die Intervention in diesem Bereich technisch besonders anspruchsvoll, jedoch aufgrund rezidivierender Amaurosis fugax und rezidivierender Halbseitenschwäche indiziert.

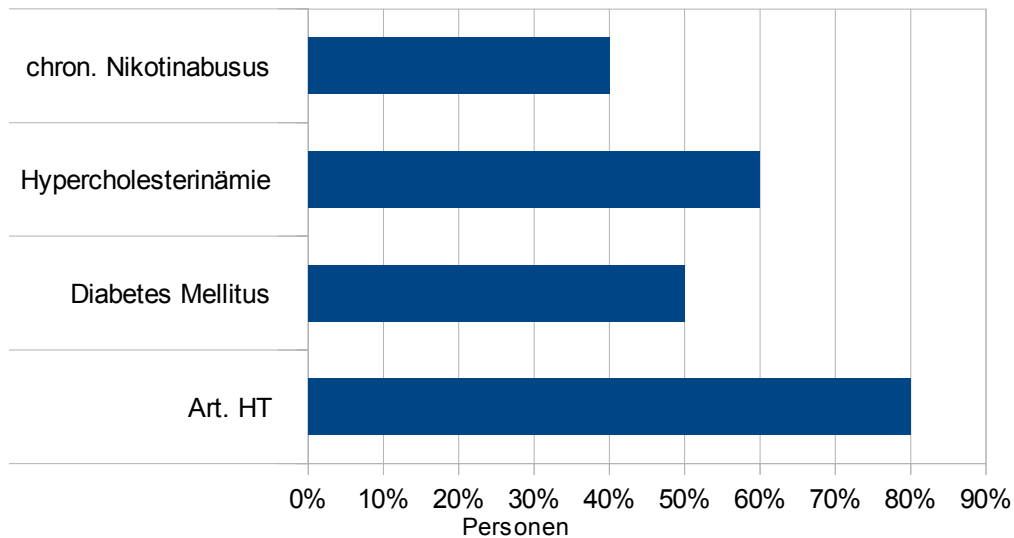


Abb 9: Risikofaktoren und ihre Häufigkeit

Meistens ist nicht ein einzelner Risikofaktor allein vorhanden, sondern es präsentiert sich eine Kombination von Risikofaktoren die durch das zunehmende Alter und die Wohlstandsgesellschaft hervorgerufen werden. In Abb 10 zeigt sich, dass 50% (N=5) der Patienten drei Risikofaktoren aufweisen und nur 10% (N=1) der Patienten ohne Risikofaktor vorstellig wurden.

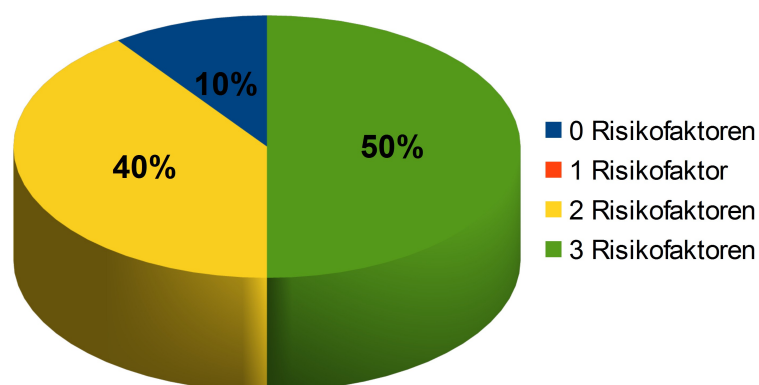


Abb 10: Anzahl der Risikofaktoren

2.1.2 Symptome und ihre Verteilung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann eine Minderdurchblutung der hirnversorgenden Gefäße eine Vielzahl von Symptomen auslösen. Diese Symptome unterscheiden sich in Abhängigkeit vom betroffenen Gefäß, vom Grad der Stenose und von den vorliegenden Kollateralkreisläufen. Dies zeigte sich auch in der Analyse der behandelten Personen. Das häufigste Symptom war mit 30% (N=3) Sehstörungen, gefolgt von Schwindel und Anisocorie mit jeweils 20% (N=2). Weitere Symptome waren mit einer Häufigkeit von jeweils 10% N=(1) Bewusstlosigkeit und Herdblick (bei Insult), Sprachstörungen, Gaumensegelparese, Mundastschwäche und Cephalaea. Bei einem Patienten konnten die auswärtigen Arztbriefe nicht eingesehen werden und somit konnten auch keine Symptome eruiert werden. 30% der Patienten (N=3) waren zum Zeitpunkt der Intervention beschwerdefrei. Die Indikation zur Therapie wurde durch regelmäßige sonografische Kontrollen gestellt, wo sich eine Progredienz der Stenosen zeigte. Durch die frühzeitige Intervention konnte einer Minderdurchblutung vorgebeugt werden

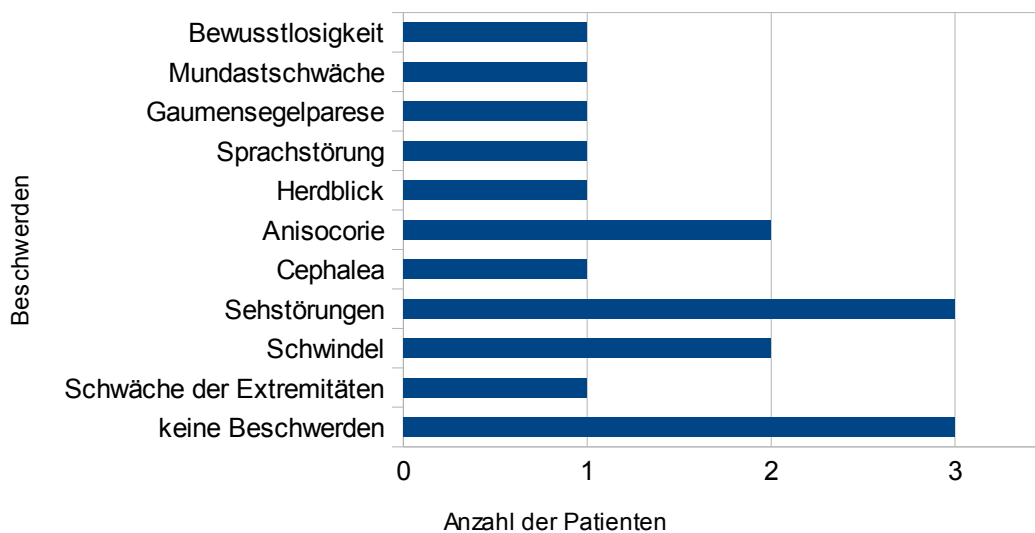


Abb 11: Symptome

2.2 Ursachen und Lokalisation der Stenosen

Wie oben bereits beschrieben, war es durch die kleine Anzahl behandelter Patienten nicht möglich, sich auf eine einzige pathologische Veränderung zu beschränken. Dadurch weist der Patientenpool verschiedene Ursachen für die

Verengung der hirnversorgenden Gefäße auf. Der häufigste Grund ist wie in Abb 12 zu entnehmen mit 70% (N=7) eine Instent-Restenose nach vorangegangener Stent-PTA. Mit jeweils 10% (N=1) sind ein Meningeom, eine Vaskulitis und der V.a. Insult vertreten.

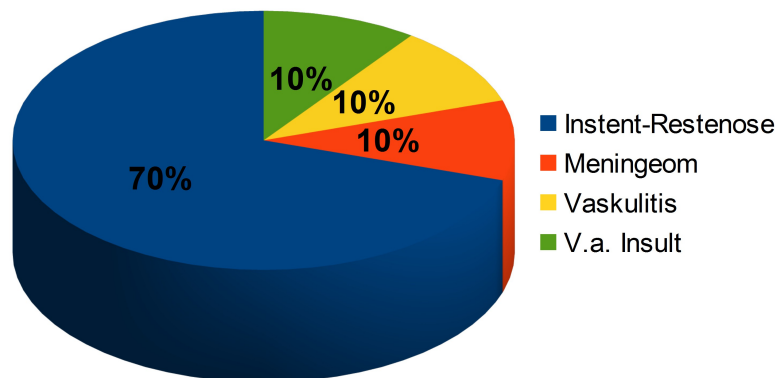


Abb 12: Grund für die Intervention

Durch die geringe Fallzahl wäre eine Aussage über die Häufigkeitsverteilung der betroffenen Gefäße statistisch nicht signifikant. Weiters muss man sich bewusst sein, dass der ELUTAX Paclitaxel eluting balloon noch keine etablierte und durch prospektiv randomisierte Studien untermauerte Therapiemethode ist. Das führt dazu, dass besonders schwierige Fälle, deren Therapie mit den gängigen Verfahren frustriert war, behandelt wurden. Dadurch kommt es zu einer weiteren Verzerrung der tatsächlich vorliegenden Prävalenz hinsichtlich des betroffenen Gefäßes und der Seitenverteilung.

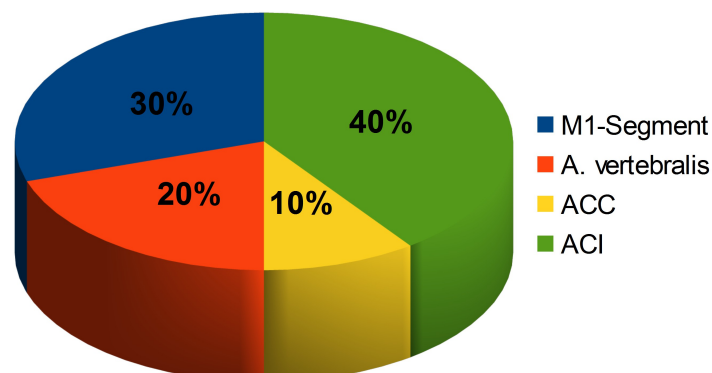


Abb 13: Lokalisation der Stenosen

2.3 Stenosegrade

Vor der Intervention wurde der Stenosegrad sonografisch bei allen Patienten erfasst. Dadurch konnte man sich bereits vor dem Eingriff ein Bild über die vorliegende Situation machen und nach der Intervention war es dadurch möglich, den technischen Erfolg zu objektivieren. Die sonografische Exploration ergab präoperativ in 60% (N=6) der Fälle einen Stenosegrad von 90%, in 30% (N=3) einen Stenosegrad von 80% und in 10% (N=1) einen Stenosegrad von 75%.

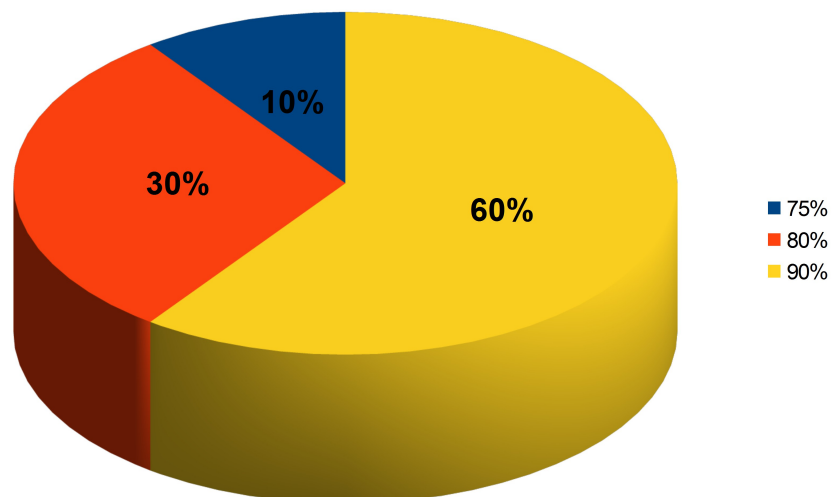


Abb 14: Stenosegrade

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Primär technischer Erfolg

Es wurde bei 10 Patienten eine Behandlung mittels ELUTAX Paclitaxel Eluting Balloon durchgeführt. In Abb 15 ist das unmittelbare Ergebnis der Behandlung zu sehen wobei die blauen Balken die Obstruktion vor und die roten Balken die Obstruktion nach der Intervention repräsentieren.

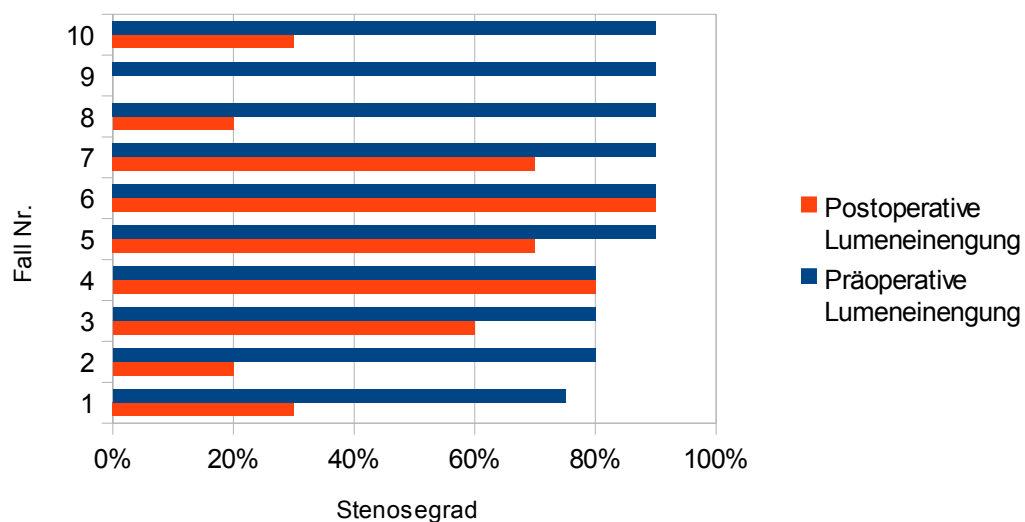


Abb 15: Interventionsergebnis

In 80% (N=8) konnte eine Verbesserung der Stenose erzielt werden. In 20% (N=2) war dies nicht möglich. In einem Fall konnte der zu einem akuten ischämischen Insult führende Verschluss der A. cerebri media nicht rekanalisiert werden. Im zweiten Fall musste die Intervention durch auftretende Komplikationen beendet werden. Das durchschnittliche Behandlungsergebnis ergibt eine Verringerung der Stenose um 38,5%.

3.2 Technischer Langzeiterfolg

In Abb 16 ist der technische Langzeiterfolg als Verlauf der während der Kontrollen erhobenen Stenosegrade abgebildet. Von den 10 behandelten Patienten liegen bei 8 Patienten Befunde der Kontrolluntersuchungen vor, wobei der Beobachtungszeitraum zwischen 20 und 526 Tagen schwankt. Abb 16 zeigt, dass

die Stenose bei 88% (N=7) der beobachteten Patienten gleich bleibt, oder sogar rückläufig ist, wie es durch die Paclitaxel-Beschichtung zu erhoffen ist. In nur 12% (N=1) der Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Befundes während des Beobachtungszeitraumes.

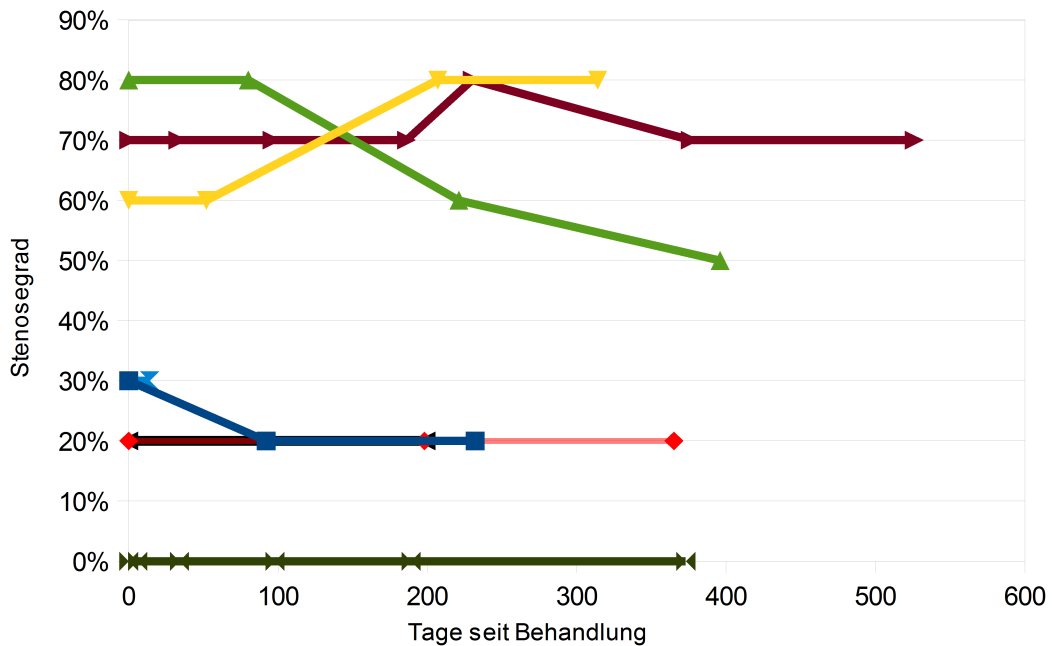


Abb 16: Technischer Langzeiterfolg

3.3 Primär klinischer Erfolg

In Abb 17 ist die postinterventionelle klinische Symptomatik verglichen mit der Symptomatik vor der Operation dargestellt. Es konnte bei 80% (N=8) der Patienten ein neurologischer Status zum Zeitpunkt der Entlassung aus den Arztbriefen entnommen werden. Zu 20% (N=2) war dies nicht möglich. Postinterventionell waren 60% (N=6) der Personen beschwerdefrei, wobei 50% (N=3) dieser Patienten vor dem Eingriff asymptomatisch waren und es in 50% (N=3) durch die Operation zur Beschwerdefreiheit kam. Bei 10% (N=1) kam es zu einer Veränderung der Beschwerden dahingehend, dass die Sehstörungen verschwanden und dafür der Geruch subjektiv eingeschränkt war. In weiteren 10% (N=1) kam es zu einer Verschlechterung der Symptomatik und anschließend zum Tod des Patienten, da der akute zu einem Insult führende Gefäßverschluss nicht rekanalisiert werden konnte.

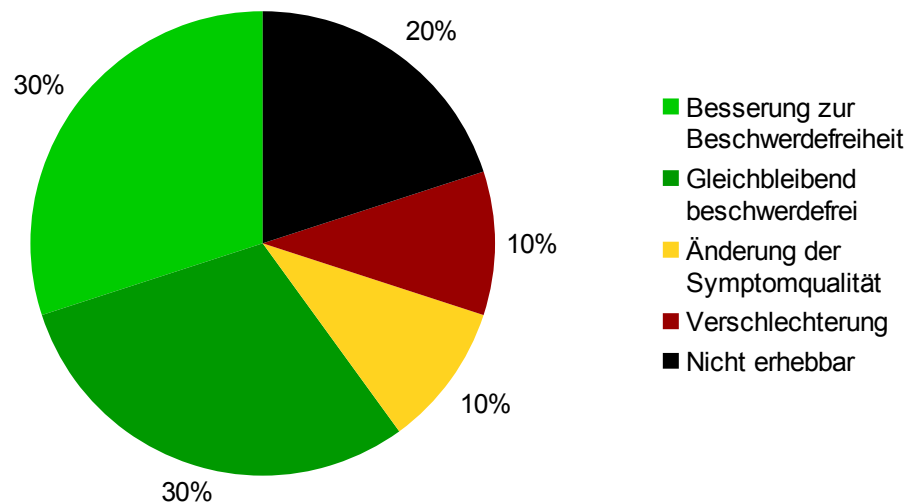


Abb 17: primär klinischer Erfolg

3.4 Komplikationen

In Tabelle 2 sind die Komplikationen aufgelistet, die direkt mit der Intervention in Zusammenhang stehen können. 60% (N=6) durchgeführten Eingriffe verliefen komplikationslos. In 40% (N=4) kam es zu Komplikationen während oder nach des Eingriffes. Bei 3 der 4 komplikationsbehafteten Behandlungen herrschte ein stark erhöhtes Operationsrisiko welches man nach dem Vergleich der Risiken und des Nutzens bewusst eingegangen ist.

Beim ersten Fall kam es postinterventionell zum Auftreten eines intracerebralen Hämatoms mit passagerer Halbseitensymptomatik. In diesem Fall wurde das behandelte Gefäß von einem Meningeom umschieden und es kam vor der Behandlung bereits mehrmals zum Auftreten einer Halbseitensymptomatik und zu wiederholten Episoden von Amaurosis fugax.

Beim zweiten Fall kam es während der Behandlung wiederholt zum Auftreten von Vasospasmen. Postinterventionell trat ein klinisch stummer Mediateilinfarkt auf. Auch hier kam es vor der Intervention bereits zu einem Mediateilinfarkt und zu rezidivierenden Episoden von Amaurosis fugax.

Im dritten Fall verlief die Intervention komplikationslos. Bei St. p. CABG kam es nach der Intervention zu einem Myokardinfarkt.

Der vierte Fall war ein Notfallseingriff bei einem akuten ischämischen Insult. Der Patient wurde noch vom Notarzt intubiert und beatmet. Trotz erfolgreicher Stent-PTA musste der Patient für Tod erklärt werden.

Komplikation	Häufigkeit
komplikationslos	60% (N=6)
intracerebrales Hämatom postinterventionell, passgere Halbseitensymptomatik	10% (N=1)
Vasospasmus und stumme Stammganglieninfarkte postinterventionell	10% (N=1)
postinterventioneller Myokardinfarkt	10% (N=1)
Tod durch nicht rekanalisierbaren Insult	10% (N=1)

Tabelle 2: Komplikationen

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, erste Erfahrungen mit dem ELUTAX Paclitaxel Drug Eluting Balloon für Stenosen von hirnersorgenden Gefäßen zu sammeln und die Daten hinsichtlich des technischen und klinischen Erfolges zu analysieren. Hier stehen sich ein technischer Erfolg als Verringerung der Lumeneinengung in 80% (N=8) und ein klinischer Erfolg als Besserung zur Beschwerdefreiheit in 30% (N=3) gegenüber. Da präoperativ 30% (N=3) der Patienten beschwerdefrei waren stehen sich schlussendlich ein technischer Erfolg von 80% (N=8) mit Beschwerdefreiheit von 60% (N=6) gegenüber. Andererseits konnte bei 20% (N=2) der behandelten Patienten keine Verbesserung der Stenose erreicht werden. Klinisch kam es bei 10% (N=1) der Patienten zu einer Veränderung der Beschwerden dahingehend, dass die Sehstörungen verschwanden, der Geruchssinn aber subjektiv vermindert war. Bei weiteren 10% (N=1) der Patienten kam es zum Tod, da der akute zu einem Insult führende Gefäßverschluss nicht rekanalisiert werden konnte.

Während des Follow-up Zeitraumes zeigte sich, dass die Stenose bei 88% (N=7) der Patienten konstant blieb, oder sogar wie durch die Paclitaxel-Freisetzung zu erhoffen rückläufig war. In nur 12% (N=1) der Patienten kam es zu einer Verschlechterung des Befundes während des Beobachtungszeitraumes.

Wie in Abb 9 ersichtlich spielen auch hier die „klassischen“ Risikofaktoren eine wichtige Rolle für die Entstehung von Stenosen hirnersorgender Gefäße. Es präsentierten sich 80% (N=8) der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, 60% (N=6) der Patienten mit einer Hypercholesterinämie, 50% (N=5) der Patienten mit einem Diabetes Mellitus und 40% (N=4) der Patienten warteten mit chronischem Nikotinabusus auf.

Für die Anwendung von Medikamentenbeschichteten Ballonen gibt es bis jetzt nur einige wenige Studien im Bereich der Koronararterien und peripherer Arterien, nicht jedoch für die Behandlung von Stenosen von hirnersorgenden Gefäßen.

Die IN.PACT SFA Randomized Trial Studie von Tepe et al. untersuchte in einer multizentrischen, verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie die Sicherheit und Effizienz des IN.PACT Admiral Drug coated balloon im Vergleich zu einer Standard-PTA bei Patienten mit superfiziellen femoralen und proximalen poplitealen Gefäßstenosen. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit des IN.PACT Drug coated balloon im Vergleich zu unbeschichteten PTA-Balloonen durch eine höhere primäre Offenheitsrate und durch eine geringere Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation (2,4% vs 20,6%). Durch das Fehlen einer Stentimplantation gibt es bei eventuell nötigen erneuten Eingriffen keine Limitationen bei der Wahl der therapeutischen Methode. (33)

Die LEVANT I Studie von Scheinert et al. war eine prospektive, verblindete randomisierte Studie, die den LLL (late lumen loss) von femoropoplitealen Gefäßstenosen untersuchte, die mit dem Lutonix Paclitaxel-coated balloon behandelt wurden und mit dem Ergebnis von unbeschichteten PTA Ballonen verglichen. Dabei zeigte sich eine Verringerung des LLL nach der Behandlung mit dem Lutonix DCB im Vergleich zu unbeschichteten Ballonen. ($0,46 \pm 1,13\text{mm}$ vs $1,09 \pm 1,07\text{mm}$) Auch die Rate der Langzeitnebenwirkungen wie etwa Thrombosen oder Tod war in der Gruppe des Lutonix DCB Balloon niedriger als in der Kontrollgruppe mit unbeschichteten Ballonen.(34)

In der Valentines II Studie von R. Waksman et al. wurden Patienten mit stabiler oder instabiler AP mit de novo Stenosen >50% mit einer Ballonangioplastie gefolgt von einem DIOR DCB (Paclitaxel) behandelt. Als primärer Endpunkt wurden MACE (major adverse cardiac events) nach sechs bis neun Monaten definiert. Die Rate der major adverse cardiac events wurde mit 1% Mortalität, 1% Myokardinfarkten und 6,9% TVR (target vessel revascularisation) beziffert. Die Studie konnte zeigen, dass eine zusätzliche Behandlung mit DIOR DCB der zweiten Generation von de novo Stenosen der Koronarien eine sichere Alternative für Patienten ist, die für einen drug eluting Stent nicht in Frage kommen.(35)

Diese Studien zeigten, dass DCB unter richtiger Indikationsstellung eine sichere und effektive Alternative zum Einsatz von Stents/Drug eluting stents sind. Da die Einsatzbereiche in den bis jetzt untersuchten Bereichen sehr limitiert sind, und stark von der Kaliberstärke der zu behandelnden Gefäße abhängen, ist eine Übertragbarkeit auf Stenosen der hirnversorgenden Gefäße derzeit noch nicht möglich.

Für den Bereich der Carotiden gibt es bis jetzt noch keine Vergleichsstudien mit drug eluting balloons. Jedoch wurden einige Untersuchungen durchgeführt, die die Ergebnisse von PTA's mit unbeschichteten Ballonen und der Implantation von Stents vergleichen.

Hier zeigte sich in einer Studie von T. Terada et al., dass der Gebrauch eines Stents eine signifikante Reduktion der Stenose und der Restenose im Vergleich zur PTA zur Folge hat. Jedoch geht der Gebrauch von Stents auch mit einigen Nachteilen einher, wie etwa der schwierigen exakten Positionierung vor allem bei längeren Läsionen.(36)

Durch den Einsatz von medikamentenbeschichteten Ballonen hofft man auf ähnliche technische Ergebnisse, jedoch ohne stentbedingte Komplikationen wie Dislokationen oder Stentthrombosen.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass der hier verwendete ELUTAX Paclitaxel eluting balloon im Vergleich zu anderen Ballonkathetern wie dem Gateway deutlich steifer ist. Dadurch ist während der Intervention mehr Manipulation am Gefäß nötig und es kann auch nicht jede Läsion erreicht werden.

Die Langzeitergebnisse lassen sich in der vorliegenden Studienpopulation trotz der geringen Fallzahl bereits erahnen, da es nur in 12% (N=1) zu einer Zunahme der Stenose gekommen ist. Diese Daten müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um ein inhomogenes Patientenkollektiv handelt und die Therapie mit dem ELUTAX Paclitaxel eluting balloon oft experimentell und aus der Notsituation heraus angewandt wurde.

5 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Fanghänel J, Nitsch R, Pera F, Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen. Berlin: de Gruyter; 2012.
2. Bouthillier AMD, van Loveren HRMD, Keller JT. Segments of the Internal Carotid Artery: A New Classification. *Neurosurgery*. 1996 Mar;38(3):425–33.
3. Born M, Schild H. *Angiographie: 41 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2003.
4. Wasilewska M, Gosk-Bierska I. Thromboembolism associated with atrial fibrillation as a cause of limb and organ ischemia. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2013 Dec;22(6):865–73.
5. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. *Pathologie*. München [etc.]: Urban & Fischer; 2008.
6. Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, Cuthbertson D, Carette S, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1329–34.
7. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):100–7.
8. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1129–34.
9. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Bozzolo E, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Anti-cytokine treatment for Takayasu arteritis: State of the art. *Intractable Rare Dis Res*. 2014 Feb;3(1):29–33.
10. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol*. 2002 Jul;55(7):481–6.
11. Chivoret N, Fontaine D, Lachaud S, Chau Y, Sedat J. Endovascular Angioplasty before Resection of a Sphenoidal Meningioma with Vascular Encasement. *Interv Neuroradiol*. 2011 Sep;17(3):391.
12. Heye S, Maleux G, Loon JV, Wilms G. Symptomatic Stenosis of the Cavernous Portion of the Internal Carotid Artery due to an Irresectable Medial Sphenoid Wing Meningioma: Treatment By Endovascular Stent Placement. *Am J Neuroradiol*. 2006 Aug 1;27(7):1532–4.

13. Larena-Avellaneda DA, Franke S. Die Intimahyperplasie—Bedeutung für den Gefäßchirurgen und therapeutische Möglichkeiten. *Gefässchirurgie*. 2004 May 1;9(2):89–95.
14. Htay T, Liu MW. Drug-Eluting Stent: A Review and Update. *Vasc Health Risk Manag*. 2005 Dec;1(4):263.
15. Wong A, Chan C. Drug-eluting Stents: The End of Restenosis?
16. Xu J, Cao Y. Radiation-Induced Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2013;2(4):183–92.
17. Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh S-R. Effects of Neck Radiation Therapy on Extra-Cranial Carotid Arteries Atherosclerosis Disease Prevalence: Systematic Review and a Meta-Analysis. *Norata GD, editor. PLoS ONE*. 2014 Oct 16;9(10):e110389.
18. Cheng SW., Wu LL., Ting AC., Lau H, Lam LK, Wei WI. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg*. 1999 Oct;178(4):323–8.
19. Mumenthaler M, Mattle H. *Kurzlehrbuch Neurologie 135 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
20. Niewada M, Członkowska A. Prevention of ischemic stroke in clinical practice: a role of internists and general practitioners.
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Oct 28;STR.0000000000000046.
22. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar 1;44(3):870–947.
23. Rohkamm R, Güther M. *Taschenatlas Neurologie*. Stuttgart; New York: Thieme; 2009.
24. Adams H, Adams R, Zoppo GD, Goldstein LB. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke 2005 Guidelines Update A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2005 Apr 1;36(4):916–23.
25. Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-Term Survival and Causes of Death After. *Stroke*. 2001 Sep 1;32(9):2131–6.
26. Stroke Unit Trialists' Collaboratio. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*

- [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000197.pub3/abstract;jsessionid=37DCD085FCAFE0C59AF49D6F62758938.f02t03>
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec 1;42(6):1206–52.
 28. Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative Effects of High Cholesterol Levels, High Blood Pressure, and Cigarette Smoking on Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 1997 Aug 21;337(8):516–22.
 29. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*. 2011 Sep;54(3):e1–31.
 30. Murad MH, Shahrour A, Shah ND, Montori VM, Ricotta JJ. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg*. 2011 Mar;53(3):792–7.
 31. Fröhlich GM, Lansky AJ, Ko DT, Archangelidi O, De Palma R, Timmis A, et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions – a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11(1):123.
 32. Loh JP, Waksman R. Paclitaxel Drug-Coated Balloons. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Oct;5(10):1001–12.
 33. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-Coated Balloon Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and Popliteal Peripheral Artery Disease 12-Month Results From the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circulation*. 2015 Feb 3;131(5):495–502.
 34. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, et al. The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-Coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial for Femoropopliteal Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Jan;7(1):10–9.
 35. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT-N, Torguson R, Stahnke S, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013 Sep;9(5):613–9.
 36. Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Yamaga H, Moriwaki H, et al. Endovascular Surgery for Internal Carotid Stenoses: Results of PTA vs. Stenting. *Interv Neuroradiol*. 2000 Nov;6(Suppl 1):233.
 37. Wasser K, Schnaudigel S, Wohlfahrt J, Psychogios M-N, Knauth M, Gröschel K. Inflammation and In-Stent Restenosis: The Role of Serum Markers and Stent

- Characteristics in Carotid Artery Stenting. Kleinschnitz C, editor. PLoS ONE. 2011 Jul 28;6(7):e22683.
38. Gahremanpour A, Perin EC, Silva G. Carotid Artery Stenting versus Endarterectomy: A Systematic Review. Tex Heart Inst J. 2012;39(4):474.