

Diplomarbeit

**Assoziation zwischen basalen  
Entzündungsparametern und Restenose nach  
Carotisstenting**

eingereicht von

**Lydia Lintner**

Mat.Nr.: 0433574

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

(Dr. med. univ.)

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

**Dr.med.univ. Harald Fröhlich**

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Marianne Brodmann**

Graz, am

(Lydia Lintner)

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

*Graz, am*

*Lydia Lintner*

Es wird von der Autorin darauf hingewiesen, dass in dieser Arbeit zugunsten der besseren Lesbarkeit das Maskulinum verwendet wird. Selbstverständlich sind allerdings stets beide Geschlechter gemeint.

## Danksagungen

Besonderer Dank gilt meinen beiden Eltern Johann und Ingeborg, die mich während meines Studiums bedingungslos unterstützt und gefördert haben und mir ein außerordentlich großer Rückhalt waren.

Weiters bedanke ich mich bei Herrn Dr. Harald Fröhlich ganz herzlich für die fachlich kompetente Betreuung, die großzügige Hilfe und die rasche Beantwortung all meiner Fragen.

Nicht zuletzt möchte ich einen großen Dank an meine Hauptbetreuerin, Frau Prof. Dr. Marianne Brodmann, aussprechen, die beim Korrekturlesen viel Zeit und Mühe für mich investierte.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer Arteriosklerose. Erhöhte Lp(a)-Werte werden als Ursache arteriosklerotischer Folgeerkrankungen – wie der cerebrale Insult oder der Myocardinfarkt – kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie war es, einen Zusammenhang zwischen hohen Plasma-Lp(a)-Werten und Patienten, die eine In-Stent Restenose (ISR) nach einem Stenting der Arteria carotis (CAS) entwickelten, zu finden.

**Methoden:** Diese prospektive Studie schloss ein Gesamtkollektiv von 100 Patienten mit 108 Stents der Arteria carotis ein. Es wurden vor dem CAS, nach 1 Tag und 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten sowohl Laboruntersuchungen als auch Doppler-Ultraschall-Untersuchungen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die primäre Offenheitsrate nach 36 Monaten betrug 87,5%. 16 hämodynamisch wirksame ISR der Carotisarterien traten nach einer Durchschnittsdauer von 11,2 Monaten auf. 11 Patienten starben während der Follow-up Periode, wobei ein Fall auf ein kardiovaskuläres Event und einer auf einen tödlichen cerebralen Insult infolge arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen zurückging. Diejenigen Patienten, die eine hämodynamisch wirksame ISR der Arteria carotis entwickelten, wiesen zum Zeitpunkt Bl (174,8 vs 78 nmol/l;  $p=0,001$ ) und am Tag 1 nach dem Eingriff (147 vs 87,5 nmol/l;  $p=0,038$ ) eine signifikant höhere Serum-Lp(a)-Konzentration auf. Die Intima Media Dicke (IMD), gemessen zum Zeitpunkt baseline war sowohl bei Patienten, die eine ISR entwickelten, als auch bei Patienten ohne einer solchen Entwicklung gleich hoch (bl: 0,9 vs 1,0 mm,  $p=ns$ ). Eine signifikante Erhöhung der IMD konnte bei Patienten mit einer ISR 1 Tag (2,6 vs 1,4 mm,  $p=0,02$ ), 1 Monat (3,4 vs 1,6 mm,  $p=0,04$ ) und 3 Monate (2,7 vs 1,3 mm,  $p=0,007$ ) nach dem CAS gefunden werden. Nach 6, 12, 24 oder 36 Monaten konnte bei der IMD-Messung beider Patientengruppen kein Unterschied festgestellt werden.

**Diskussion:** Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass erhöhte präinterventionelle Serum-Lp(a)-Werte einen Risikofaktor für das Auftreten einer ISR nach einem CAS darstellen. Aufgrund der initial erhöhten IMD-Werte bei Patienten, die eine ISR entwickelten, schlussfolgern wir, dass eine erhöhte Entzündungsantwort in der Gefäßwand dieser Patienten – mediiert durch erhöhte Lp(a)-Werte – ursächlich für das Auftreten einer ISR nach einem CAS sind. Um die Rolle des Lp(a) im Restenoseprozess vollständig zu entschlüsseln, bedarf es noch weiterer Studien.

## Abstract

**Objectives:** Lipoprotein(a) [Lp(a)] is known as an atherogenic lipoprotein. Enhanced Lipoprotein(a) is controversially discussed as a risk factor for major atherosclerotic events like stroke or myocardial infarction. The purpose of this study was to evaluate the association of high plasma Lp(a) levels and in-stent restenosis in carotid artery stent (CAS) patients.

**Methods:** 100 consecutive patients (108 CAS) were enrolled in this prospective register. Before CAS, after day 1 and month 1, 3, 6, 12, 24 and 36 lab testing and duplex ultrasound of the carotid artery were performed.

**Results:** Primary patency rate of CAS after 36 months was 87.5%. 16 hemodynamic relevant in-stent restenosis of the carotid arteries occurred after a mean of 11.2 months (CI95%: 4.8-17.5). 11 patients died during follow up period including one fatal cardiovascular event and one fatal stroke due to atherosclerotic vessel disease. In patients who presented with hemodynamic in-stent restenosis of the carotid artery Lp(a) serum concentration was significantly higher at baseline (174.8 vs 78 nmol/l;  $p=0.001$ ) and at day 1 (147 vs 87.5 nmol/l;  $p=0.038$ ) after stenting. Intima media thickness (IMT), measured at baseline, was the same between patients who developed an in-stent restenosis and patients who did not (bl: 0.9 vs 1.0 mm;  $p=ns$ ). A significant increase of IMT was observed at day 1 (2.6 vs 1.4 mm;  $p=0.02$ ), month 1 (3.4 vs 1.6 mm;  $p=0.04$ ) and 3 months (2.7 vs 1.3 mm;  $p=0.007$ ) after CAS in patients who developed in-stent restenosis of the carotid artery. IMT measurements of both groups did not differ significantly after 6, 12, 24, or 36 months.

**Discussion:** The results of this study suggest that elevated pre-procedural Lp(a) serum levels are predictive for in-stent restenosis in CAS patients. Because of the initial increase of the IMT in patients with in-stent restenosis we believe that an elevated inflammatory response of the vessel wall of these patients mediated through high Lp(a) levels is responsible for restenosis of stented carotid arteries. Further studies to determine the exact role of Lp(a) in in-stent restenosis have to be done.

# Inhaltsverzeichnis:

Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen	1
1.1.1 Definition der Arteriosklerose	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Pathogenese	2
1.1.3.1 Wandaufbau von Arterien	2
1.1.3.2 Atherogenese	3
1.1.3.3 Entzündung als zentraler Prozess in der Atherogenese	4
1.1.3.4 Triggerfaktoren für den Entzündungsprozess während der Atherogenese	6
1.1.3.4.1 Oxidierte Lipoproteine und Dyslipidämie	6
1.1.3.4.2 Diabetes und Zigarettenrauchen	8
1.1.3.4.3 Infektion	8
1.1.3.4.4 Hypertonie	8
1.1.3.4.5 Nichtvaskuläre Systemerkrankungen	9
1.1.4 Klassifikation der Arteriosklerose	9
1.1.5 Risikofaktoren der Arteriosklerose	10
1.1.6 Basale Entzündungsfaktoren und deren proatherogene Rolle	11
1.1.6.1 CRP	11
1.1.6.2 Fibrinogen	13
1.1.6.3 Leukozyten	14
1.1.6.4 Homocystein	16
1.1.6.5 Lp(a)	17
1.1.6.6 SAA	18
1.2 Verschlusskrankheit der Hirnarterien	19
1.3 Carotisstenosen	19
1.3.1 Anatomie der Halsgefäße	19
1.3.2 Histologie der Carotis	20
1.3.3 Klinik der Carotisstenose	20
1.3.4 Gradeinteilung der Carotisstenosen	22
1.3.5 Diagnostik der Carotisstenose	23
1.3.6 Beschaffenheit eines Plaques an der Carotis	25

1.3.7 Therapieoptionen der Carotisstenose	26
1.3.7.1 Asymptomatische Carotisstenose	26
1.3.7.2 Symptomatische Carotisstenose	27
1.3.7.3 Konservative Therapie	28
1.3.7.4 Invasive Therapie	28
1.3.8 Carotisstentimplantation	30
1.3.9 Postinterventionelle Nachbetreuung	31
1.4 Mechanismen der In-Stent Restenose	32
1.5 Ultraschall-Kriterien zur Erfassung einer ISR	33
1.6 Ausgewählte Studien zur Restenose nach CAS	33
1.6.1 Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: Classification and implications for long term outcome	34
1.6.2 Acute-Phase Response after Stent Implantation in the Carotid Artery: Association with 6-month In-Stent Restenosis	34
2 Assoziation zwischen basalen Entzündungsparametern und Restenose nach Carotisstenting	36
2.1 Einleitung	36
3 Material und Methoden	36
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	37
3.2 Duplex-Sonographie	37
3.3 Laborparameter	37
3.4 Endovaskulärer Eingriff und antihrombotische-/ lipidsenkende Medikation	38
3.5 Follow-up	38
3.6 Statistische Analysen	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Patientenbeschreibung	40
4.1.1 Geschlecht und Alter	40
4.1.2 Risikofaktoren	40
4.1.3 Schweregrade der zAVK und der Komorbiditäten	41
4.1.4 Medikation	42
4.2 In-Stent Restenose	42
4.2.1 Entwicklung einer In-Stent Restenose	44
4.3 Mortalität	47
5 Diskussion	48
6 Literaturverzeichnis	51

## Glossar und Abkürzungen

A.:	Arteria
ACAS:	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACC:	Arteria carotis communis
ACE:	Arteria carotis externa
ACI:	Arteria carotis interna
ACST:	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AGE:	Advanced Glycation End Product
ApoA-1:	Apolipoprotein A-1
Apo(a):	Apolipoprotein(a)
ApoB-100:	Apolipoprotein B-100
aPTT:	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS:	Acetylsalicylsäure
Bl:	Baseline
BMI:	Body-Mass-Index
bzw.:	beziehungsweise
CAD:	Coronary Artery Disease
CAS:	Stenting der Arteria carotis
CC:	Common Carotid
CD:	Cluster of Differentiation
CEA:	Carotisendarterektomie
CK:	Cholecystokinin
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
CVD:	Central Vascular Disease
DEGUM:	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DNA:	Desoxyribonucleic Acid
ECST:	European Carotid Surgery Trial
EDTA:	Ethylenediaminetetraacetic Acid
EDV:	End-Diastolic Velocity
f:	weiblich
G/l:	$\times 10^9$ ausgezählte Zellen pro Liter Blut (1 G/l = 1000/ $\mu$ l)
HDL:	High-Density Lipoprotein

hs-CRP:	hoch sensitives-C-reaktives Protein
i.a. DSA:	intra-arterielle digitale Subtraktionsangiographie
IDL:	Intermediate-Density Lipoprotein
IgM:	Immunglobulin M
IgG:	Immunglobulin G
IL-1:	Interleukin-1
IL-6:	Interleukin-6
IMD:	Intima-Media Dicke
ISR:	In-Stent Restenose
KIMCL:	Klinisches Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik
KHK:	koronare Herzkrankheit
LDL:	Low-Density Lipoprotein
Lp(a):	Lipoprotein(a)
M:	Monat
m:	männlich
MAC:	Membran-Angriffs-Komplex
MCP-1:	Monocyte Chemotactic Protein-1
Mg/d:	Milligramm pro Tag
Mg/dl:	Milligramm pro Deziliter
Mg/l:	Milligramm pro Liter
MMP:	Matrix Metalloproteinasen
MR:	Magnetresonanztomographie
MRA:	Magnetresonanzangiographie
μmol/l:	Mikromol pro Liter
N:	Anzahl
NASCET:	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NK-Zellen:	natürliche Killerzellen
NO:	Stickstoffmonoxid
PAD:	Peripheral Artery Disease
PAR-4:	Protease-Related Receptor-4
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF:	Platelet Derived Growth Factor
PRIND:	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PSV:	Peak-Systolic Velocity

PTA:	perkutane transluminale Angioplastie
SAA:	Serum Amyloid A
SE:	Standard Error
SPACE:	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
T:	Tag
TIA:	transitorische ischämische Attacke
TNF- $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor-alpha
VCAM-1:	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
vs:	versus
vLDL:	very Low-Density Lipoprotein
zAVK:	zentrale arterielle Verschlusskrankheit
z.B.:	zum Beispiel
ZND:	Zentralneurologisches Defizit

## Abbildungsverzeichnis

Abb.01: Response to injury Hypothese aus (Ross, Glomset et al. 1977)	4
Abb.02: Entwicklungsstadien eines arteriosklerotischen Plaques aus (Faxon, Fuster et al. 2004)	7
Abb.03: Arteriosklerotische Verlaufsformen am Beispiel der Koronarien aus (Stary, Chandler et al. 1995)	10
Abb.04: Leukozyten-Interaktion während eines Entzündungsprozesses aus (Alkhoury, Parkin et al. 2011)	15
Abb.05: Arterienversorgung des Halses aus (Waldeyer, Mayet 1993: 103)	20
Abb.06: Angiographische Diagnostik von Carotisstenosen aus (Staikov, Arnold et al. 2000)	22
Abb.07: Normale Intima-Media Dicke der ACC aus (Gaitini, Soudack 2005)	25
Abb.08: Plaque in der Farbdoppler-Sonographie aus (Gaitini, Soudack 2005)	25
Abb.09: Primäre Offenheitsrate nach Stenting der A. carotis über eine Follow-up-Zeit von 36 Monaten mittels Kaplan-Meier Analyse	43
Abb.10: Mittlere IMD im Follow-up Verlauf: Patienten mit hämodynamisch relevanter Restenose im Vergleich zu Patienten mit <50%-igen Restenosen	45
Abb.11: Maximale IMD im Follow-up Verlauf: Patienten mit hämodynamisch relevanter Restenose im Vergleich zu Patienten mit <50%-igen Restenosen	45
Abb.12: Lp(a)-Verlauf in Abhängigkeit zur aufgetretenen Restenose	46
Abb.13: Überleben nach Stenting der A. carotis mittels Kaplan-Meier Analyse	47

## Tabellenverzeichnis

Tab.01: Histologische Einteilung arteriosklerotischer Läsionen nach (Stary, Chandler et al. 1994) (Stary, Chandler et al. 1995)	9
Tab.02: Risikofaktoren	10
Tab.03: Verschluss der Hirnarterien nach (Herold 2008: 743, 744)	19
Tab.04: Stadien des ZND nach (Herold 2008: 744, 745) (Vollbracht, Roth et al. 2002: 96, 97)	21
Tab.05: Stadien der zAVK	22
Tab.06: Indikationen für eine konservative versus interventionelle Therapie nach (Wandschneider, Hausegger et al. 2008)	29
Tab.07: Entzündungsparameter und deren chemisch-labordiagnostische Verfahren und Referenzbereiche nach (KIMCL)	38
Tab.08: Geschlechts- und Altersverteilung des Studienkollektivs	40
Tab.09: Risikofaktoren im Studienkollektiv	40
Tab.10: Schweregrade der zAVK im Studienkollektiv	41
Tab.11: Schweregrade der pAVK im Studienkollektiv	41
Tab.12: Schweregrade der KHK im Studienkollektiv	41
Tab.13: Antithrombotische Therapie des Studienkollektivs	42
Tab.14: Statin-Therapie des Studienkollektivs	42
Tab.15: Antihypertensive Therapie des Studienkollektivs	42
Tab.16: Vorkommen einer hämodynamisch wirksamen Restenose im Laufe der Follow-up-Zeit	43
Tab.17: Mittlere IMD im Studienkollektiv	44
Tab.18: Maximale IMD im Studienkollektiv	44
Tab.19: Lp(a)-Spiegel im Studienkollektiv	46

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen

### 1.1.1 Definition der Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist die bedeutendste und häufigste Manifestation einer Erkrankung der Gefäße, ungeachtet der Lokalisation des Stromgebietes. (Böcker, Denk et al. 2004: 484)

Eine Studiengruppe der World Health Organization erarbeitete im Oktober 1957 eine Klassifikation mit einheitlicher Begriffsdefinition zur Arteriosklerose. Es sollte somit ein weltweit wissenschaftlich gleichwertiger Standard zur Durchführung von Studien gewährleistet werden.

Auf folgende Definition einigte man sich:

„Atherosclerosis is a variable combination of changes of the intima of arteries (as distinguished from arterioles) consisting of the focal accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood and blood products, fibrous tissue and calcium deposits, and associated with medial changes.“ (WHO 1958)

Weiter definierte man die Begriffe fatty streaks, fibröser Plaque, Atherom und komplizierter Plaque. (WHO 1958)

### 1.1.2 Epidemiologie der Arteriosklerose

Die Prävalenz der arteriosklerotischen Systemerkrankung nimmt einen stark altersabhängigen Verlauf. Aufgrund einer älter werdenden Bevölkerung kommt den arteriosklerotischen Folgeerkrankungen eine erhöhte Aufmerksamkeit zu.

So betrug die Lebenserwartung eines 65-jährigen Menschen in den USA 1950 noch 13,9 Jahre (Männer 12,8 und Frauen 15,0) – Im Jahre 2006 stieg diese bereits auf 18,5 Jahre (Männer 17,0 und Frauen 19,7). (National Center for Health Statistics 2010)

Während der letzten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts wurde der größte Fokus auf die kardiovaskulären Folgen der Arteriosklerose gelegt. Es wurden beachtliche Fortschritte am Gebiet der Vorsorge und Behandlung der Arteriosklerose am koronar-arteriellen Gefäßstromgebiet erzielt. Hierdurch konnte die Morbidität und Mortalität bemerkenswert vermindert werden.

Als Systemerkrankung beinhaltet die Arteriosklerose auch weitere Spätkomplikationen im arteriellen Gefäßsystem. Folgende im arteriellen Versorgungsgebiet befindlichen Organe können betroffen sein: Gehirn, Nieren, Mesenterium und Extremitäten. Eine cerebrale

Arteriosklerose erhöht das Risiko eines ischämischen Insultes. Eine Arteriosklerose der Nierenarterien erhöht das Risiko einer therapierefraktären Hypertonie sowie eines Nierenversagens. Eine Arteriosklerose der Mesenterialarterien kann zu einem paralytischen Ileus führen. Eine Arteriosklerose der Extremitätenarterien, eine sogenannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), kann Symptome einer Claudicatio intermittens verursachen und über eine kritische Ischämie bis zum Verlust der betroffenen Extremität führen.

Eine Arteriosklerose der Aorta birgt das Risiko eines abdominellen Aortenaneurysmas und einer Aortendissektion.

Hat sich die Arteriosklerose einmal in einem Organsystem manifestiert, so besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Manifestation in einem weiteren Gebiet.

Patienten mit einer pAVK, als Beispiel, haben ein 4-fach erhöhtes Risiko für einen Myocardinfarkt und ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko für einen Insult verglichen mit Patienten ohne einer pAVK. (Faxon, Creager et al. 2004)

Die zwei führenden Todesursachen in den westlichen Industrieländern waren 2004 kardiovaskulär-ischämische Erkrankungen und cerebrovaskuläre Erkrankungen. Tracheal-, Bronchial- und Lungenkarzinome nahmen den 3. Platz ein. (WHO 2008)

Somit nimmt die arteriosklerotische Systemerkrankung momentan die führende Position in der Mortalitätsstatistik ein.

Weiterführend konnte bewiesen werden, dass ein niedriger sozioökonomischer Status, sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter, mit subklinischer Arteriosklerose assoziiert ist. (Nash, Cruickshanks et al. 2010)

### **1.1.3 Pathogenese der Arteriosklerose**

#### **1.1.3.1 Wandaufbau von Arterien**

Der Wandaufbau von Arterien wird histologisch folgendermaßen eingeteilt:

Von innen nach außen sind die Tunica intima (Intima), die Tunica media (Media) sowie die Tunica externa (Adventitia) zu unterscheiden.

Dabei setzt sich die Intima aus einem einschichtigen Endothel zusammen. Die Media beinhaltet ringförmig verlaufende glatte Muskelzellen sowie Elastin, Kollagen und

Proteoglykane. Die bindegewebige Adventitia ist schließlich mit der Umgebung verbunden. (Junqueira, Carneiro et al. 1996: 291f)

### **1.1.3.2 Atherogenese**

Schon 1856 stellte R. Virchow fest, dass arteriosklerotische Läsionen eine Folge von Endothelschädigungen sind und eine Kombination aus entzündlichen und proliferativen Prozessen in der Arterienwand das Fortschreiten dieses degenerativen Prozesses beschleunigt. Später wurden die Aufnahme von thrombotischem Material in die Läsionen sowie die Ansammlung von glatten Muskelzellen in der Intima diskutiert.

Folgende drei prinzipielle Ereignisse sind mit der Entstehung solcher Läsionen vergesellschaftet:

- Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima,
- Bildung großer Mengen an Bindegewebsmatrix (Kollagen, Fibrinogen, Proteoglykane)
- Extra- und intrazelluläre Lipidansammlungen (Ross, Glomset et al. 1977)

Die derzeit anerkannteste Annahme zur Entstehung von Arteriosklerose erklärt sich durch die „Response-to-Injury“-Hypothese nach Ross et al.

Sie sagt aus, dass arteriosklerotische Läsionen ihren Ursprung in einer Schädigung des Endothels nehmen. Solche weitgehend bekannten Einflüsse, die den Anstoß dazu geben, sind die Hypertonie, das Zigarettenrauchen, der Diabetes mellitus und die Hyperlipidämie.

Diese Pathomechanismen können zu einer Änderung im Gleichgewicht zwischen Endothelzellen und dem darunterliegenden Bindegewebsgrund führen. Damit erhöhen sich hämodynamische Kräfte, die es ermöglichen Zellen von der Arterienwand abzuschwemmen. Die Verletzungsherde mit Endothelverlust legen in weiterer Folge Kollagen aus dem darunterliegenden Bindegewebe frei. Thrombozyten aus der Blutzirkulation wird es nun erleichtert sich an das Bindegewebe anzuheften. Diese Anheftungen wiederum locken immer mehr Thrombozyten an und sondern gewisse Bestandteile (etwa platelet derived growth factor (PDGF)) in tiefere Gefäßschichten ab. PDGF und Plasmabestandteile, wie Lipoproteine oder/und Hormone, führen an dieser Stelle zur Migration von glatten Muskelzellen aus der Media. Auch eine Proliferation bereits vorhandener glatter Muskelzellen in der Intima ist möglich.

Schützt man die Endothelbarriere aber und lässt sie erholen, dann kann es auch zur Rückbildung der Läsion kommen. Vorausgesetzt das schädigende Agens sowie die pathologische Antwort darauf werden verringert. Wiederholte oder chronische Abläufe des

Zykluses „Verletzung, Proliferation, Reparation und Regression“ kann allerdings über Jahre zu fortschreitender intimaler Proliferation glatter Muskelzellen führen. Je größer die Läsion heranwächst, desto schlechter funktioniert die Balance zwischen Reendothelialisierung und Regression der Läsion. Stattdessen setzt sich eine langsame chronische Progression durch, die Spätkomplikationen, wie den Myocardinfarkt, den cerebralen Insult und die pAVK zur Folge hat. (Ross, Glomset et al. 1977)

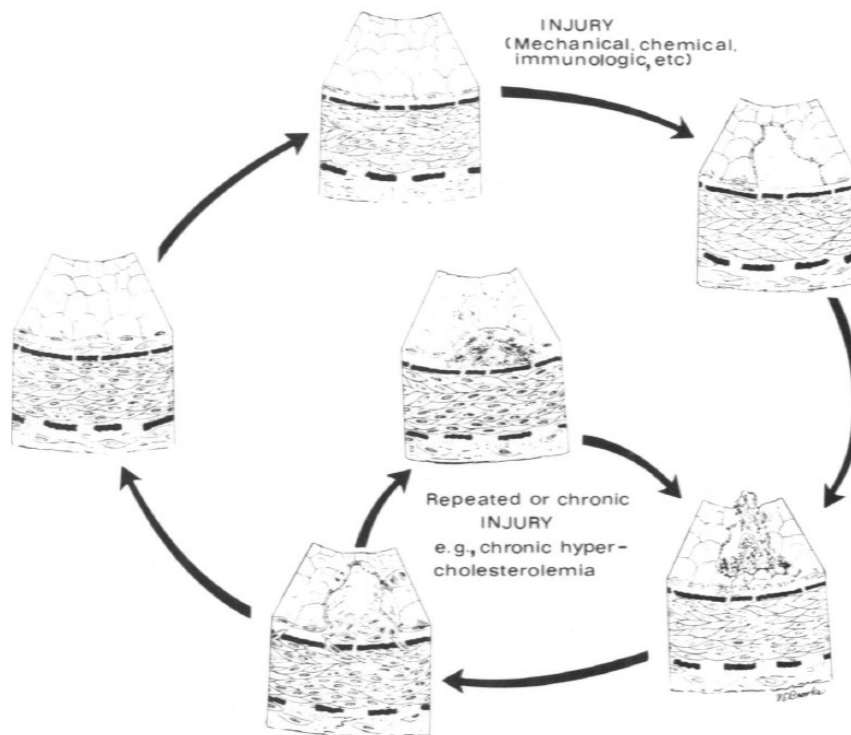


Abb.01: Response to injury Hypothese; großer, physiologischer Kreislauf; kleiner, pathologischer Kreislauf

### 1.1.3.3 Entzündung als zentraler Prozess der Atherogenese

Eine Vielzahl an klinischen Studien konnte bisher den Beweis antreten, dass ein Entzündungsprozess die zentrale Rolle in der Atherogenese spielt. (Libby, Ridker et al. 2002)

Die Entzündung entsteht in der Arterienwand, parallel zur Akkumulation von oxidiertem Low-Density Lipoprotein (LDL). Daraufhin exprimieren die Endothelzellen verschiedene Adhäsions-Moleküle, wie etwa P- und E-Selektine, intrazelluläre Adhäsionsmoleküle und Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), die die Fähigkeit besitzen, an zirkulierende Leukozyten zu binden.

Es kommt in weiterer Folge zum Durchtritt von Leukozyten durch die Arterienwand. Dieser Prozess wird über Chemokine ermöglicht, wie etwa das Monocyte Chemotactic

Protein-1 (MCP-1). Das wiederum führt zur Akkumulation von Makrophagen und T-Zellen in der Gefäßwand. (Hansson 2001)

Die aktivierten Leukozyten aktivieren ihrerseits proteolytische Enzyme und eine Reihe von Wachstumsfaktoren und Zytokine, die Matrix-Proteine zerstören und auf glatte Muskel- und Endothelzellen sowie Makrophagen stimulierend wirken. Schaumzellen entstehen als Endprodukte von Makrophagen-Anhäufungen, die oxidiertes LDL aufgenommen hatten. Von einigen Entzündungszellen, wie etwa Makrophagen, B- und T-Lymphozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen der Gefäßwand und Fibroblasten, werden Cluster of Differentiation 40 (CD40) Rezeptoren und CD40 Liganden exprimiert.

Man geht davon aus, dass dieses System einen wesentlichen Beitrag zur Adhäsion von Leukozyten, Degeneration von Matrix und schließlich Zytokine-induzierten Entzündung leistet. Das konnte in einem Experiment, welches durch die Abschaltung des CD40 Signalweges ein verlangsamtes Fortschreiten der Arteriosklerose zeigte, untermauert werden. (Schonbeck, Libby 2001a)

Der Entzündungsprozess kann auch zur Risshaftigkeit der Plaqueoberfläche und Thrombose führen. Solche vulnerablen Plaques sind charakterisiert durch einen großen Lipid-Kern, eine dünne fibröse Kappe und Entzündungszellen an der dünnsten Stelle der Kappe. (Davies, Richardson et al. 1993)

Viele Studien zeigen, dass Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und andere durch Makrophagen exprimierte Substanzen zum Abbau der Kappe führen. Dies hat einen unstablen Plaque, welcher die Gefahr einer Ruptur birgt, zur Folge. (Galis, Khatri 2002)

Die Freilegung des darunterliegenden Atheroms und Bindegewebsfaktors ermöglicht es zirkulierenden Thrombozyten einen Thrombus zu bilden. Über Effekte auf die MMP-Produktion und die Thrombogenität scheint CD40 ebenso eine wichtige Rolle bei der Plaque-Ruptur zu spielen. (Schonbeck, Libby 2001b) Bei der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms soll die Plaque-Ruptur die Hauptrolle spielen. Serummarker von Entzündungen - wie etwa das C-reaktive Protein (CRP), Fibrinogen, Homocystein und Lp(a) - sind bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und pAVK erhöht. Durch die Höhe des Serumspiegels kann sogar ein bald folgendes vaskuläres Ereignis vorausgesagt werden. (Ridker, Stampfer et al. 2001)

### **1.1.3.4 Triggerfaktoren für den Entzündungsprozess während der Atherogenese**

#### ***1.1.3.4.1 Oxidierte Lipoproteine und Dyslipidämie***

Die Oxidations-Hypothese beinhaltet fünf Phasen:

Die initiale Phase (Phase I) beschreibt den Lipoproteineinstrom und das damit verbundene Hindurchtreten von LDL in die Gefäßintima. Endothelzellen oxidieren sodann LDL.

Es folgt die inflammatorische Phase (Phase II). Ansammlungen von oxidierten LDL locken – über Chemokine und Leukozyten – Monozyten aus dem Blutkreislauf an. Sie werden in der Intima zu Makrophagen umgewandelt. Letztere wiederum sind im Stande Zytokine zu aktivieren, die ihrerseits in der Leber die Produktion von akuten Phase Proteinen ankurbeln. Beispiele für Zytokine sind Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1) oder Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Die wichtigsten Vertreter der akute Phase Proteine stellen das Serum Amyloid A (SAA) und das C-reaktive Protein (CRP) dar.

Aus den Makrophagen entstehen in weiterer Folge durch die Aufnahme der oxidierten LDL sogenannte Schaumzellen (Phase III), die allerdings zunehmend zugrunde gehen und freie oxidierte Lipide zurücklassen.

Diese Intimaveränderungen führen zu einem Einwandern von Lymphozyten, welche einen Lipidplaque bedingen und an dieser Stelle eine entzündliche Reaktion unterhalten. Es kommt nun zur Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen. In Folge dessen bildet sich ein fibröser Plaque (Phase IV).

Schließlich kann es zur Plaqueunstabilität und Thrombusbildung kommen, wobei Kalzifizierung und Plaqueruptur dabei zentrale Prozesse darstellen (Phase V).

(Böcker, Denk et al. 2004: 487, 488) (Hansson 2009)

Arterienwandveränderungen passieren bereits im Kindesalter. Sogenannte fatty streaks, dünne Lipidflecke, befinden sich praktisch bei allen Menschen ab dem 10. Lebensjahr in der Intima. (Böcker, Denk et al. 2004: 487)

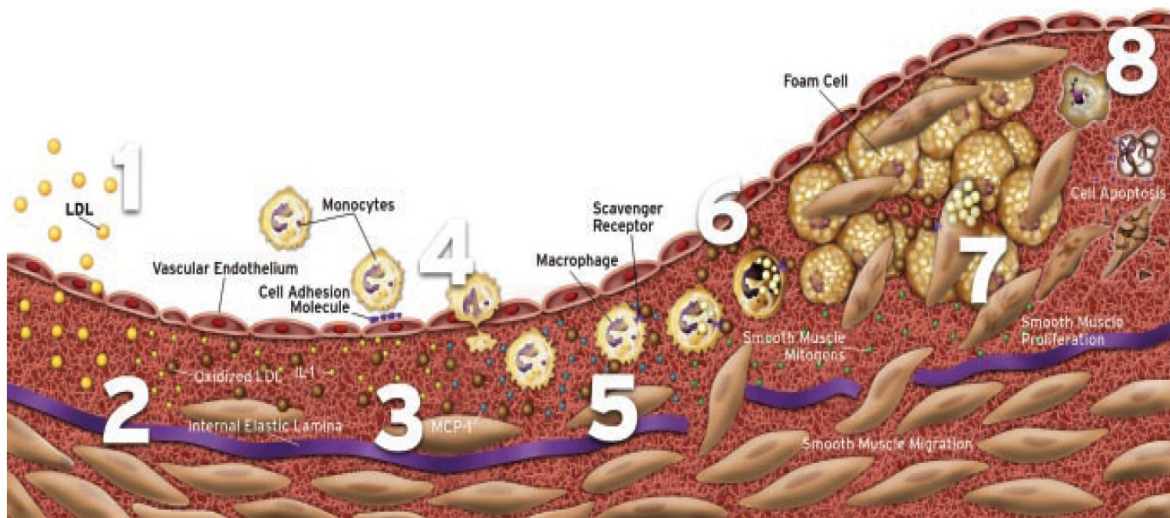


Abb.02: Entwicklungsstadien eines arteriosklerotischen Plaques;  
 1+2: Einwanderung von LDL in das Endothel und deren Oxidierung; 3+4:  
 Entzündungsreaktion; 6+7+8: Schaumzellakkumulation und Plaquewachstum

Im Experiment spiegelte die Menge von oxidiertem LDL, die via Antikörper-Titer gemessen wurde, das Arterioskleroserisiko wieder. (Tsimikas, Palinski et al. 2001)

Oxidiertes LDL unterhält eine Reihe atherogener Prozesse. Dabei ist es zum Beispiel in der Lage proatherogene Gene zu transkribieren, MMPs und Bindegewebstoffaktor zu produzieren, glatte Gefäßmuskelzellen in die Apoptose zu treiben und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) durch Endothelzellen zu antagonisieren. (Kita, Kume et al. 2001)  
 Die Plünderung von NO zieht eine erhöhte Thrombozytenaktivierung, Vasokonstriktion sowie Entzündung nach sich. (Libby 2002) (Loscalzo 2001)

Auch andere Lipoproteine, wie very Low-Density Lipoprotein (vLDL) oder Intermediate-Density Lipoprotein (IDL), besitzen ein atherogenes Potential. Der Oxidierungsvorgang läuft ähnlich der oben beschriebenen LDL-Oxidierung ab. (Libby, Ridker et al. 2002)

Adipositas begünstigt durch einen erhöhten Anteil an freien Fettsäuren im Blut die Dyslipidämie. So haben Adipozyten aus dem Fettgewebe die Eigenschaft – gleich wie Makrophagen – Zytokine freizusetzen. Eine bestimmte Fettzellpopulation kann sogar direkt SAA sekretieren. (Chait, Han et al. 2005)

#### ***1.1.3.4.2 Diabetes und Zigarettenrauchen***

Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen begünstigen die Entstehung von oxidativem Stress. Die Produktion von oxidativem Sauerstoff beeinträchtigt die Gentranskription, beschädigt die DNA und erhöht die Produktion entzündlicher Transkriptionsfaktoren. (Griendling, Harrison 2001)

Hyperglykämie führt dabei zur Bildung und Auflagerung von Advanced Glycation End products (AGEs) in Blutgefäßen. Dies wiederum kurbelt einen pathologischen Aktivierungsprozess in der Gefäßwand an. (Schmidt, Yan et al. 1999)

Sind die glatten Gefäßmuskelzellen hohen basalen Glukosewerten ausgesetzt, wird vermehrt Thrombin gebildet und die TNF $\alpha$ -Genexpression erhöht. Thrombin bewirkt über Protease-Activated Receptor-4 (PAR-4) eine Migration glatter Gefäßmuskelzellen. Dies mag einen großen Einfluss auf die beschleunigte Arteriosklerose bei Diabetikern haben. (Dangwal, Rauch et al. 2011)

#### ***1.1.3.4.3 Infektion***

Es ist auch denkbar, dass Infektionen die Ursache für den Entzündungsstimulus, der die Atherogenese begünstigt, sind. (Libby, Egan et al. 1997) (Danesh, Collins et al. 1997)

Akute Infektionen können die Hämodynamik, die Blutgerinnung und das Fibrinolysesystem in einer solchen Weise beeinflussen, dass ischämische Ereignisse folgen. Chronische extravaskuläre Infektionen, wie Gingivitis, Prostatitis oder Bronchitis, können die extravaskuläre Produktion von Zytokinen steigern, welche ihrerseits das Heranwachsen arteriosklerotischer Läsionen beschleunigen. Intravaskuläre Infektionen können ebenso einen Entzündungsstimulus auslösen. So weisen beispielsweise viele menschliche Plaques mikrobiologische Spuren von Chlamydia pneumoniae auf. (Libby, Ridker et al. 2002) Antikörpern gegen Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und den Cytomegalievirus werden mit einem erhöhten vaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht. (Bloemenkamp, Mali et al. 2002)

Auch die Parodontalerkrankung ist mit einem erhöhten pAVK-Risiko vergesellschaftet. (Hung, Willett et al. 2003)

#### ***1.1.3.4.4 Hypertonie***

Die Hypertonie ist ein relevanter Risikofaktor für die Arteriosklerose. Vor allem ist sie in der Entstehung des Insultes von Bedeutung – sie spielt aber auch bei der pAVK als Risikofaktor eine wesentliche Rolle. (Faxon, Fuster et al. 2004)

Insbesondere Angiotensin II ist für die Entstehung der Arteriosklerose relevant. Über eine Fehlregulation des Renin-Angiotensin Systems kommt es zur nachfolgenden Initiierung eines Entzündungsprozesses in der Gefäßwand. Die Unterdrückung der proinflammatorischen Wirkung von Angiotensin durch ACE-Hemmer könnte somit auch deren positiven Effekt bezüglich des verringerten Auftretens nachfolgender arteriosklerotischer Folgeerkrankungen erklären. (Kranzhofer, Schmidt et al. 1999)

#### **1.1.3.4.5 Nichtvaskuläre Systemerkrankungen**

Die rheumatoide Arthritis und der systemische Lupus erythematodes haben als gemeinsame Folgen eine erhöhte Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen und die Vermehrung von Entzündungszellen. Das Unvermögen die proinflammatorischen Prozesse zu regulieren macht diese Autoimmunerkrankungen zu einem zuverlässigen Mitspieler der Atherogenese. (Manzi, Wasko 2000)

#### **1.1.4 Klassifikation der Arteriosklerose**

Die American Heart Association definierte eine histologische Klassifikation zur Einteilung der arteriosklerotischen Läsionen nach ihren Typen:

<b>Typ I</b>	Initiale Läsion, bereits im Kindesalter vorhanden; mit freiem Auge nicht sichtbar; vereinzelte Makrophagen und Schaumzellen als minimale Veränderungen in der Intima
<b>Typ II</b>	Fatty streaks und Lipidansammlungen in den glatten Muskelzellen
<b>Typ III</b>	Bildet den Übergang zwischen Typ II und Typ IV Läsion
<b>Typ IV</b>	Fortgeschrittene Läsion; extrazelluläre Lipidansammlungen (Lipidkern); Atherom, das viele Makrophagen und Schaumzellen beinhaltet; noch keine Proliferation von glatten Muskelzellen oder Kollagenfasern
<b>Typ V</b>	Fortgeschrittene Läsion; Fibröses Bindegewebe wurde gebildet; Fibroatherom (Va); zusätzliche Verkalkung (Vb); fibrotische Läsion (Vc);
<b>Typ VI</b>	Komplizierte Läsion; Rissbildung (VIa); Hämatom oder Blutung (VIb); Thrombose (VIc)

Tab.01: Histologische Einteilung arteriosklerotischer Läsionen

Läsionen IV und V sind klinisch relevant, da sie das Potential besitzen Fissuren, Hämatome und/ oder Thromben zu bilden. (Stary, Chandler et al. 1994) (Stary, Chandler et al. 1995)

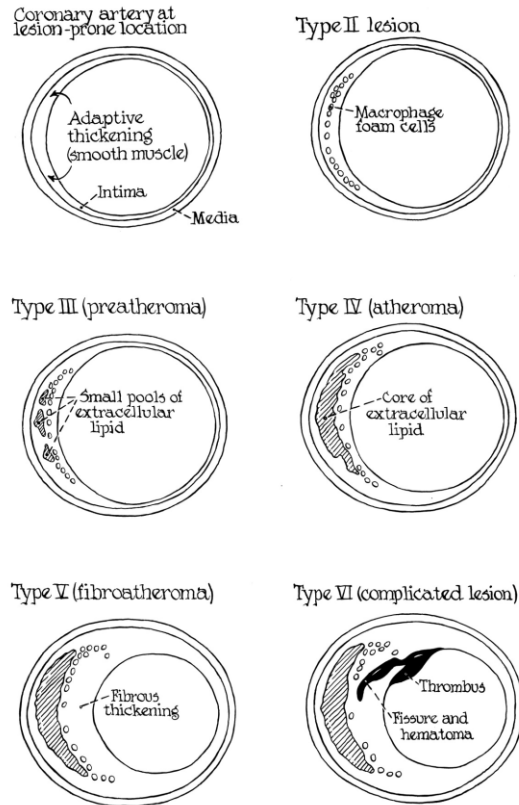


Abb.03: Arteriosklerotische Verlaufsstadien am Beispiel der Koronararterien

### 1.1.5 Risikofaktoren der Arteriosklerose

Für die Arteriosklerose werden traditionelle und neue Risikofaktoren unterschieden:

Traditionelle Risikofaktoren	Neue Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Familiäre Häufung arteriosklerotischer Systemerkrankungen</li> <li>• Dyslipidämie</li> <li>• Zigarettenrauchen</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Volkszugehörigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lp(a)</li> <li>• ApoA-1</li> <li>• ApoB-100</li> <li>• Hs-CRP</li> <li>• Fibrinogen</li> <li>• Homocystein</li> </ul>

Tab.02: Risikofaktoren

Je nach Risikofaktoren bildet sich die Arteriosklerose auch in verschiedenen Manifestationen ab.

Eine Kombination aus erhöhten basalen Triglyceriden und niedrigem basalen High Density Lipoprotein (HDL)-Spiegel – wie sie etwa beim Diabetes mellitus vorkommt – birgt ein besonders hohes Risiko für die Arteriosklerose.

Junge, starke Raucherinnen sind besonders gefährdet eine aortoiliakale Arteriosklerose und ein hypoplastisches aortoiliakales Syndrom zu entwickeln. Männliche Raucher wiederum tendieren eher dazu, ein abdominelles Aortenaneurysma zu entwickeln oder bereits in einem jungen Alter einen Myocardinfarkt zu erleiden. (Smith, Milani et al. 2004)

Ein weiteres Faktum ist, dass die pAVK häufiger in der afro-amerikanischen und spanischen Bevölkerung auftritt. (Pasternak, Criqui et al. 2004)

Prädisponierende Gegebenheiten, wie Adipositas, Mangel an Bewegung, Stress, hormonelle Faktoren, Infektionen und systemische entzündliche Erkrankungen, stellen ebenso begünstigende Faktoren für die Arteriosklerose dar. (Böcker, Denk et al. 2004: 485)

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor der Arteriosklerose sind genetische Prädispositionen. Manche Studien behaupten sogar, genetische Prädispositionen machen bis zu 50% der Arteriosklerose-Risikofaktoren aus. (Goldbourt, Neufeld 1986)

Gene, die die Arteriosklerose beeinflussen, wirken auf Entzündungsprozesse – allen voran auf Faktoren der Blutgerinnung. Außerdem haben sie Einfluss auf die Entwicklung einer Dyslipidämie, die Hypertonie, den Diabetes mellitus, die Homocysteinämie und die Adipositas. (Faxon, Creager et al. 2004) (Smith, Milani et al. 2004)

## **1.1.6 Basale Entzündungsparameter und deren proatherogene Rolle**

### **1.1.6.1 C-reaktives Protein, CRP**

An die Initialphase einer Entzündung schließt sich die Akute-Phase-Antwort an, die durch eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen eingeleitet wird. Dabei handelt es sich vorrangig um IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ . Andere Akute-Phase-Proteine sind  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Haptoglobin, Komplementfaktor C3, Komplementfaktor C4, Coeruloplasmin und Fibrinogen, die, wie auch das CRP, allesamt in der Leber synthetisiert werden.

Im Rahmen der Aktivierung des Komplementsystems binden Immunglobulin M (IgM)- und Immunglobulin G (IgG)-Antikörper an Antigene des Erregers. Diese Antigen-Antikörper-Bindung ermöglicht es dem Komplementfaktor C1 sich an die freie Bindungsstelle des Antikörpers anzulagern. Es folgt die Aktivierung des Komplementfaktors C1 und die Einleitung des klassischen Komplementsystems. Am Ende steht die Ausbildung eines Membran-Angriffs-Komplexes (MAC). Diesem folgen die Lyse des Erregers und deren Zerstörung durch Leukozyten sowie deren Phagozytose durch Phagozyten. Außerdem entwickelt sich eine Entzündung durch Komplementfragmente – sogenannte Anaphylatoxine. In weiterer Folge werden Gefäße weitgestellt und der lokale Blutfluss verlangsamt. Es entwickeln sich die 5 Kardinalsymptome einer Entzündung – Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa. (Horn, Armbruster et al. 2009: 522f)

Das CRP ist ein wichtiger unspezifischer Biomarker von Entzündungen in der klinischen Diagnostik. Es weist eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität auf.

Der Verlauf einer akuten Entzündung kann mittels basaler CRP-Bestimmung beobachtet werden. Auch Rückschlüsse auf die Ursache der Entzündung können gezogen werden, denn bakterielle Infektionen führen zu einem hohen CRP-Anstieg, während virale Infektionen kaum mit einer Erhöhung einhergehen. Weiters kann der Schweregrad rheumatischer Erkrankungen abgeschätzt, die Wirksamkeit einer entzündungshemmenden Therapie gestützt oder prognostische Aussagen getätigt werden. (Thomas 2008: 1010f)

Der Referenzwert des CRP ist altersunabhängig und liegt bei  $< 5$  mg/l. (KIMCL)

In allen Phasen der Arteriosklerose spielt die sogenannte „low grade inflammation“ eine Rolle. Diese geringe aktive Entzündung ist deshalb wesentlicher Bestandteil in der Risikoabschätzung der koronaren Herzkrankheit. Die CRP-Konzentrationen sind oft niedriger als die traditionellen Messungen der systemischen Entzündung, weshalb high-sensitivity-CRP (hs-CRP)-Tests entwickelt wurden, die einen niedrigeren Bereich messen. (Thomas 2008: 1010)

Hs-CRP konnte sowohl mit der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion (Cao, Thach et al. 2003) als auch mit der Plaqueentwicklung und –ruptur (Libby 2001) in Zusammenhang gebracht werden. Außerdem wurde es direkt in arteriosklerotischen Plaques nachgewiesen (Torzewski, Rist et al. 2000) und es konnte gezeigt werden, dass es

im Experiment auch oxidativen Stress und Intima-Hypertrophie verursacht. (Wilson, Ryan et al. 2006)

Ein erhöhtes basales hs-CRP prognostiziert eine koronare Herzerkrankung, einen ischämischen Insult und erhöht generell das Risiko an einer vaskulären Erkrankung zu versterben. (Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge et al. 2010) Die Entwicklung einer pAVK wird durch basales CRP ebenso positiv beeinflusst. (Ridker, Cushman et al. 1998)

### **1.1.6.2 Fibrinogen, Faktor 1**

Dieses weitere Akute-Phase-Protein gehört dem plasmatischen Gerinnungssystem an. Fibrin ist das Substrat des Plasmins und des Thrombins. Es bildet durch eine Vernetzung mithilfe des Faktors XIII ein Fibringerinnsel aus. Außerdem ist es für die Bildung des Thrombus verantwortlich, indem es Thrombozyten untereinander verbindet. Dabei wird Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt. (Silbernagl, Despopoulos 2003: 102f) Eine weitere Fähigkeit besteht in der Adhäsions-Beteiligung an Zelloberflächenstrukturen von Bakterien und malignen Zellen. (Thomas 2008: 799f)

Während der Akute-Phase-Reaktion steigt die Konzentration von Fibrinogen im Blut an. Erhöhte Werte findet man bei Entzündungen, Infekten, malignen Geschehen, Traumen, in der Schwangerschaft oder bei Diabetikern. Auch mit dem Alter nimmt das Protein im Plasma zu. Eine Abnahme kann man während einer fibrinolytischen Therapie, bei einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, bei schwerem Leberparenchymschaden oder bei hereditärer Hypo-, Dys- oder Afibrinogenämie beobachten. (Thomas 2008: 852f)

Der Referenzbereich ist altersunabhängig und beträgt 210 – 400 mg/dl. (KIMCL)

Fibrinogen gilt als unabhängiger Risikofaktor für arteriosklerotische Folgeerkrankungen (Okwuosa, Greenland et al. 2011), insbesondere für den Myocardinfarkt und den Insult. (Thomas 2008: 852)

Während der inflammatorischen Phase zirkuliert eine höhere Konzentration an Fibrinogen im Blut. Unter solchen Umständen könnte aus einer gerissenen Plaqueoberfläche schneller ein okklusiver Thrombus entstehen. (Libby 2001) In einer Meta-Analyse über 18 prospektive Studien konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und koronarer Herzerkrankung gefunden werden. (Danesh, Collins et al. 1998)

### 1.1.6.3 Leukozyten

Leukozyten sind Teil des Immunsystems und leiten sich von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen, die sich im Knochenmark befinden, ab.

Als einen Differenzierungsweg der Stammzellen bezeichnet man die myeloische Reihe, die Zellen der unspezifischen Abwehr (Leukozyten) sowie Erythrozyten und Thrombozyten hervorbringt. Zellen der unspezifischen Abwehr inkludieren Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, Mastzellen und Dendritische Zellen. Sie besitzen die Fähigkeit zur Phagozytose (neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen) und zur Sekretion schädigender Stoffe (Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten).

Eine weitere Differenzierung der Stammzelle erfolgt durch die lymphatische Reihe, die Zellen der spezifischen Abwehr (Lymphozyten) und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) hervorbringt. Lymphozyten reifen im Knochenmark zu B-Zellen heran, im Thymus zu T-Zellen. Als Abwehrfunktion kommt ihnen die Fähigkeit zu, sich nach der Aktivierung durch einen Antigenkontakt stark zu vermehren.

Leukozyten besitzen, wie auch einige andere Zellen, charakteristische Oberflächenmoleküle. Diese Cluster of Differentiation (CD)-Moleküle ermöglichen etwa eine Unterscheidung untereinander und vermögen über Rezeptoren Zytokine anzulocken. (Horn, Armbruster et al. 2009: 596f)

Während eines Entzündungsprozesses interagieren Leukozyten mit Endothelzellen, wobei Adhäsionsmoleküle Liganden binden. Der initiale Zellkontakt findet hauptsächlich über P-Selektin auf Endothelzellen und L-Selektin auf Leukozyten statt. Die somit festgehaltenen Leukozyten bewegen sich über die Endothelzelloberfläche mithilfe von E-Selektin bis es zu einer soliden Adhäsion kommt. Diese Schritte sind reversibel.

Die folgende Diapedese, während der mittels Chemokine Leukozyten durch die Endothelschicht wandern, beschreibt hingegen einen irreversiblen Prozess. (Alkhoury, Parkin et al. 2011)

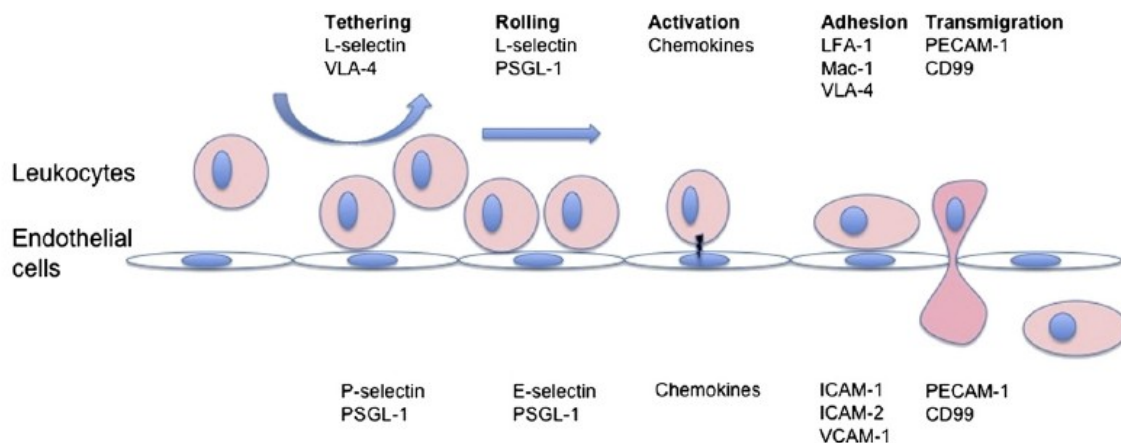


Abb.04: Leukozyten-Interaktion während eines Entzündungsprozesses

Die diagnostische Beurteilung von Leukozyten dient vor allem der Basisuntersuchung. Eine Linksverschiebung etwa, die durch einen Anteil von mehr als 6 % stabkerniger Granulozyten definiert ist, lässt auf eine akute bakterielle Entzündung schließen. (Guder, Nolte 2005: 659) Die Neutrophilie tritt aber beispielsweise auch in Stresssituationen, bei Rauchern und bei Schwangeren auf. (Thomas 2008: 746)

Eine Monozytose wiederum, die mit einem über 10 %-igem Anteil an Monozyten definiert ist, weist auf eine chronische Entzündung hin. Ein Anteil von mehr als 7 % eosinophiler Granulozyten, also eine Eosinophilie, lässt eine allergische Reaktion oder Parasiten vermuten. Sind mehr als die Hälfte Lymphozyten nachzuweisen, ist dies ein Hinweis auf eine virale Infektion. Eine Lymphopenie wiederum kann sich hinter einer HIV Infektion verbergen. Auch Knochenmarkserkrankungen sind mit Leukozytenwerten außerhalb des Referenzbereiches verknüpft. (Guder, Nolte 2005: 659)

Der Referenzbereich für Leukozyten im Blut ist altersabhängig. Ab einem Alter von 10 Jahren werden die Referenzwerte von 4,4 – 11,3 G/l herangezogen. (KIMCL)

Ältere Menschen und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen besitzen einen höheren Anteil an alternden Monozyten. Solche Monozyten des Phenotyps CD14(+)CD16(+) sind mit einer vermehrten Entzündungsaktivität und Endothelzell-Interaktion vergesellschaftet. Der chronische Entzündungsprozess kann durch die Akkumulation dieser alternden Monozyten einmal mehr mit Arteriosklerose in Verbindung gebracht werden. (Merino, Buendia et al. 2011)

Weiterführend spielen Thrombozyten-Leukozyten Interaktionen eine Schlüsselrolle bei entzündlichen Gefäßreaktionen, welche ursächlich für die Entwicklung einer Arteriosklerose und Atherothrombose sind. (Totani, Evangelista 2010)

#### **1.1.6.4 Homocystein**

Aus der Aminosäure Methionin entsteht über biochemische Prozesse die Aminosäure Homocystein. Das Enzym, das den umgekehrten Weg katalysiert – also den Umbau von Homocystein zu Methionin – ist wesentlich von zwei Vitaminen abhängig. Es handelt sich um Vitamin B12 und Folsäure. Plasma-Homocystein wird hauptsächlich renal metabolisiert und ein Bruchteil über die Niere unverändert ausgeschieden. (Horn, Armbruster et al. 2009: 196)

Erhöhte Konzentrationen im Plasma können durch einen gestörten Umbau der Aminosäure, etwa aufgrund von Vitamin B12-, Vitamin B6- oder Folsäuremangel, oder aber auch einen Enzymmangel (Methylentetrahydrofolatreduktase-Mangel) entstehen. Ursächlich hierfür können unter anderem Medikamente, Fehlernährung oder hohes Lebensalter sein.

Eine seltene angeborene Homocysteinurie führt ebenso zu sehr hohen Homocystein-Werten, wie dies auch Organschäden – etwa eine Niereninsuffizienz oder eine Hypothyreose –, Alkoholismus und Nikotingenuss bewirken. (Thomas 2008: 587f)

Der Referenzbereich für Homocystein ist alters- und geschlechtsabhängig und beträgt bei Männern 6,3 – 15  $\mu\text{mol/l}$  und bei Frauen 4,6 -12,4  $\mu\text{mol/l}$  (KIMCL)

Eine Homocystein-Konzentration jenseits des oberen Referenzbereiches wirkt atherogen. Bis zu 40% der Patienten, die an einer koronaren oder peripheren Arteriosklerose leiden, weisen erhöhte Homocystein-Werte auf. (Lawrence de Koning, Werstuck et al. 2003) Als Risikofaktor für eine Arteriosklerose entspricht Homocystein in der Wertigkeit der des Rauchens und der Hyperlipidämie. (Thomas 2008: 590)

Hyperhomocysteinämie ist an der Bildung von oxidiertem LDL beteiligt, das von Makrophagen aufgenommen wird und im weiteren Verlauf zu einer Schädigung der Gefäßwand führt. (Horn, Armbruster et al. 2009: 197) Homocystein bewirkt eine vermehrte Ausbildung endothelialer Adhäsionsmoleküle, die wiederum Leukozyten anlocken und eine Arteriosklerose initiieren. (Alkhoury, Parkin et al. 2011)

Im Zuge einer Metaanalyse wurde die Odds Ratio - in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und degenerative Gefäßerkrankungen - bei einem

Homocysteinanstieg von 5  $\mu\text{mol/l}$  für eine ischämische Herzerkrankung (1,33), eine venöse Thrombose (1,60) und einen Insult (1,59) errechnet. Eine Senkung des Ausgangswertes der Homocystein-Konzentration um 3  $\mu\text{mol/l}$  konnte mit einer signifikanten Risikoreduktion der genannten arteriosklerotischen Folgeerkrankungen verbunden werden. (Homocysteine Studies Collaboration 2002)

Ein weiterer Effekt ist die Aktivierung von Thrombozyten, wodurch die Gerinnbarkeit des Blutes erhöht wird und die Thromboseneigung steigt. (Undas, Brozek et al. 2006)

#### **1.1.6.5 Lipoprotein(a), Lp(a)**

Lp(a) gehört einer Untergruppe der LDL an. Es besteht aus dem Glykoprotein Apolipoprotein(a) (Apo(a)), welches über eine Disulfidbrücke an Apolipoprotein B-100 (ApoB-100) bindet. Wie alle Lipoproteine wird auch Lp(a) in der Leber synthetisiert. Apo(a) weist eine Strukturähnlichkeit zum Plasminogen auf. (Guder, Nolte 2005: 237f)

Lp(a) unterliegt einer genetischen Determination. Es unterscheidet sich von LDL in der Weise, dass sich seine Konzentration durch exogene Faktoren nicht beeinflussen lässt. (Thomas 2008: 237f)

Eine Lp(a)-Erhöhung tritt auf beim nephrotischen Syndrom, bei Urämie und Hämodialyse, beim Diabetes mellitus, bei der Hypothyreose und in der akuten Phase des Myocardinfarktes. Erniedrigt ist Lp(a) wiederum bei der Hyperthyreose und unter bestimmter Medikamenteneinnahme. (Thomas 2008: 237f)

Der Referenzbereich für Lp(a) im Serum ist altersunabhängig und liegt bei  $< 30 \text{ mg/dl}$ . (KIMCL)

Erhöhte Plasma-Lp(a)-Spiegel stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. (Danesh, Collins et al. 2000) (Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou et al. 2009) (Kamstrup, Tybjaerg-Hansen et al. 2009)

Das arteriosklerotische Potential von Lp(a) übertrifft sogar jenes von LDL, denn es besitzt einzigartige proatherogene und proinflammatorische Eigenschaften. (Nielsen 1999) (Okwuosa, Greenland et al. 2011) Bei gleichzeitig hohem Lp(a) und LDL-Cholesterin ist das Risiko für eine koronare Herzerkrankung besonders hoch. (Danesh, Collins et al. 2000)

In einer weiteren Studie konnte bei urämischen Mäusen eine vermehrte Lp(a)-Ausschüttung und ein damit verbundenes erhöhtes Arterioskleroserisiko festgestellt werden. (Pedersen, McCormick et al. 2010)

#### **1.1.6.6 Serum-Amyloid-A, SAA**

Das SAA ist ein durch Entzündungen induziertes Apolipoprotein, das hauptsächlich mittels HDL transportiert wird. Vergleichbar mit dem Anstieg von CRP, steigt das SAA bei akuten Entzündungen im Blut sehr schnell an. Es wird ebenso in der Leber produziert und zählt zu den Akute-Phase-Proteinen. Beim Menschen findet man drei funktionelle SAA Gene. (Thomas 2008: 1028f)

Das SAA wird als Entzündungsmarker bei Infektionskrankheiten, als Marker bei der Transplantatabstoßung und zur Abklärung einer Amyloidose herangezogen. (Thomas 2008: 1028f)

Der Referenzbereich ist altersabhängig und liegt bei Erwachsenen im mittleren Alter bei <5,7 mg/l. Bei jungen Erwachsenen und ältere Menschen liegt er etwas höher. (Thomas 2008: 1028)

Erhöhte SAA-Werte werden in weiterer Folge auch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Assoziation gebracht. Die Werte sind chronisch erhöht bei Adipositas, Insulinresistenz, beim Metabolischen Syndrom und der rheumatoiden Arthritis.

In vitro Studien fanden heraus, dass das Lipoprotein in arteriosklerotische Prozesse wie Gewebeschaden, Monozytenanheftung und Cholesterinablagerung eingebunden ist. Somit wird heute angenommen, dass das SAA sehr wahrscheinlich auch ein Arteriosklerose-Mediator sein könnte.

Grundsätzlich ist ein SAA-Anstieg während einer akuten Entzündung zur Bekämpfung derselben nützlich. Schädlich allerdings sind chronisch erhöhte Werte, wie sie mit oben erwähnten Krankheitsprozessen einhergehen. (Chait, Han et al. 2005)

## 1.2 Verschlusskrankheit der Hirnarterien

Die Verschlusskrankheit der Hirnarterien wird definiert durch folgende Begriffe:

<b>Verschluss extrakranieller Hirnarterien</b>	Stenosierende Veränderungen befinden sich am Weg zwischen Aortenbogen aufwärts bis zur Schädelbasis. An der Carotisbifurkation manifestieren sich am häufigsten Verschlüsse.
<b>Verschluss intrakranieller Hirnarterien</b>	Gefäßengungen treten im Circulus arteriosus Willisi und den weiteren gehirnversorgenden Arterien auf. Der Prädilektionsort ist die Arteria cerebri media.
<b>Apoplexie</b>	Ein vaskulär bedingtes, plötzliches neurologisches Defizit kommt in den meisten Fällen durch unzureichende Durchblutung von Gehirnarealen zustande.

Tab.03: Verschluss der Hirnarterien

## 1.3 Carotisstenosen

### 1.3.1 Anatomie der Halsgefäße

Aus dem konvexen Rand des Aortenbogens entspringen ventralwärts der Truncus brachiocephalicus, die Arteria carotis communis sinistra und dorsalwärts die Arteria subclavia sinistra.

Auf Höhe des Articulatio sternoclavicularis dextra gehen aus dem Truncus brachiocephalicus die Arteria subclavia dextra und die Arteria carotis communis dextra ab.

Aus den Arteria subclaviae entspringen die Arteria vertebrales.

Kranialwärts teilen sich die beiden Arteria carotides communes (ACC) auf Höhe des 4. Lendenwirbels sodann je in eine Arteria carotis interna (ACI) und eine Arteria carotis externa (ACE) auf. Die ACE gibt in weiterer Folge Äste zum Schädel, Gesicht und Hals ab. Die ACI mündet über den Canalis caroticus in den Schädel ein. (Waldeyer, Mayet 1993: 102f)

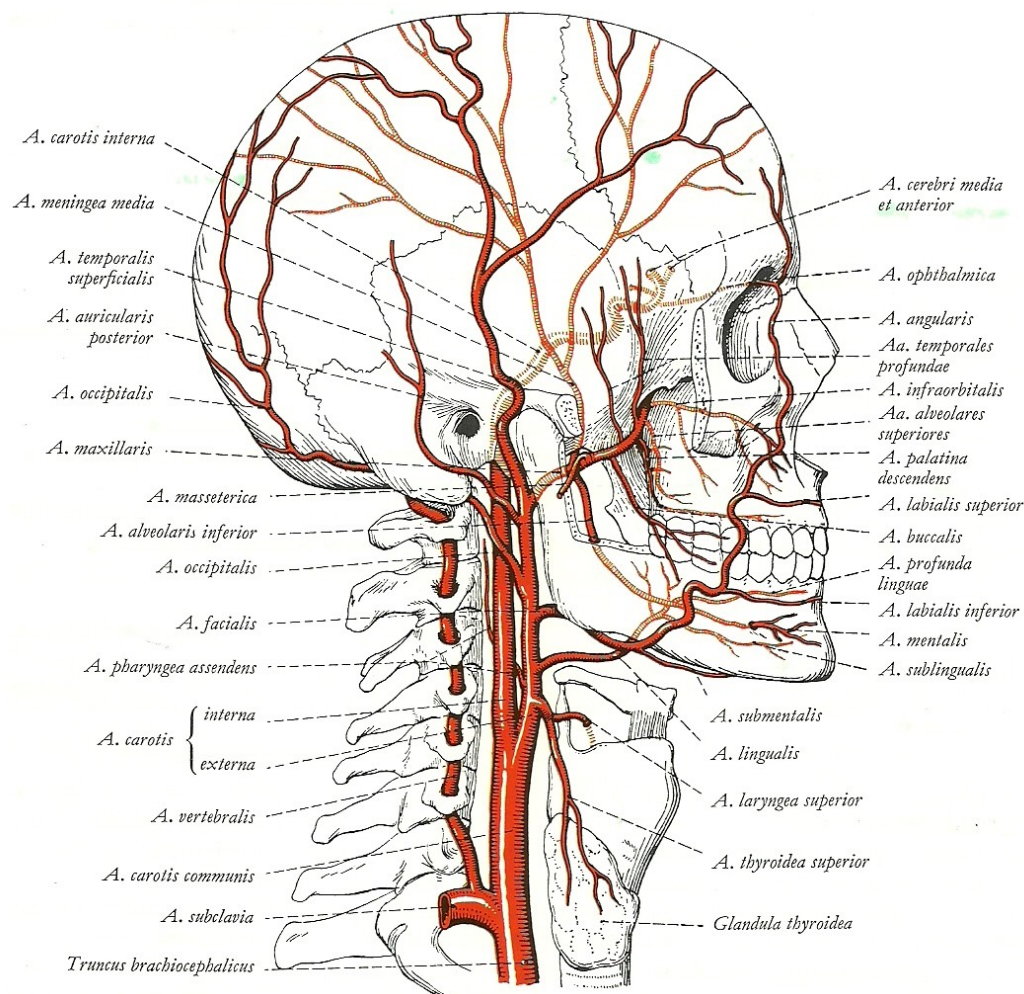


Abb.05: Arterienversorgung des Halses

### 1.3.2 Histologie der Carotis

Histologisch handelt es sich bei der Carotis um eine Arterie vom elastischen Typ. Die Intima gestaltet sich aufgrund des breiten Stratum subendotheliale als besonders dick. Für die Wandkontraktionen sind die darin gelegenen Bindegewebsfasern entscheidend. Die unter den Endothelzellen liegende Media enthält sehr viel elastisches Material, welches mit dem Alter durch Ablagerungen noch zu nimmt. Auch glatte Muskelzellen sind zwischen den elastischen Membranen zu finden. Als äußere Begrenzung dient die sehr schmale Adventitia. (Junqueira, Carneiro 1996: 297)

### 1.3.3 Klinik der Carotisstenose

Der durch Minderperfusion verursachte Insult ist zu 30% durch extrakranielle Carotisstenosen – und zwar der ACC und der ACI – bedingt. Meist spielt eine Verschleppung thrombotischen Materials aus exulcerierten Plaques die Hauptrolle. Somit

ist nicht der Stenosegrad selbst, sondern die Beschaffenheit des Plaques an der Carotis für einen cerebralen Insult von Bedeutung.

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich morphologisch um arteriosklerotische Plaques. Stenosen bilden sich aber auch im Zuge entzündlicher Prozesse, nach Bestrahlung, auf dem Boden einer fibromuskulären Dysplasie, erneut nach Carotisendarterektomien (CEA) sowie Stentimplantation oder nach spontaner Dissektion.

Die häufigsten Lokalisationen von Stenosen der extrakraniellen Halsgefäße finden sich im Bifurkationsbereich sowie am Abgang der ACI. (Vollbracht, Roth et al. 2002: 96, 97)

Durch eine gute Kollateralisierung über die kontralaterale ACI und die Arteriae vertebrales beidseits kann sogar ein einseitiger ACI Verschluss lange als symptomfrei imponieren. Erste Anzeichen sind uncharakteristischer Schwindel oder Kopfschmerzen.

In weiterer Folge kann ein zentralneurologisches Defizit (ZND) auftreten.

Beim ZND werden drei Stadien unterschieden:

<b>ZND I</b>	Transitorische ischämische Attacke (TIA): neurologische Ausfälle, die sich binnen 24 Stunden vollständig zurückbilden
<b>ZND II</b>	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND): neurologische Ausfälle bilden sich erst nach 24 Stunden wieder vollständig zurück; frischer ischämischer Insult im CT/MR sichtbar
<b>ZND III</b>	Infarkt: keine oder teilweise Rückbildung neurologischer Ausfälle; erst ab einer Lumeneinengung über 80% kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Insultrisikos

Tab.04: Stadien des ZND

Stadium I und II können mit einer vollständigen Heilung, einer sogenannten „Restitutio ad integrum“, verbunden sein während im Stadium III nur eine Defektheilung, „Reparatio“, möglich ist.

Die zentrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK) selbst wird ebenfalls in drei Schweregrade eingeteilt:

<b>zAVK I</b>	Asymptomatische Patienten mit nachgewiesener Arteriosklerose im Bereich der extrakraniellen Halsgefäße
<b>zAVK II</b>	Asymptomatische Patienten mit nachgewiesener Arteriosklerose und nach einem ZND, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch völlig asymptomatisch sind
<b>zAVK III</b>	Patienten mit nachgewiesener Arteriosklerose im Bereich der extrakraniellen Halsgefäße mit einer weiterhin bestehenden klinischen Beschwerdesymptomatik im Sinne eines ZNDs

Tab.05: Stadien der zAVK

### 1.3.4 Gradeinteilung der Carotisstenosen

Die extrakranielle Carotisstenosen können sowohl nach angiographischen Kriterien als auch nach sonographischen Kriterien in Grade eingeteilt werden. Die angiographischen Graduierungen orientieren sich nach dem European Carotid Surgery Trial (ECST), dem North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) und der Common Carotid (CC) Methode. 1986 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) erstmals Ultraschall-Kriterien publiziert. (Stolz 2010)

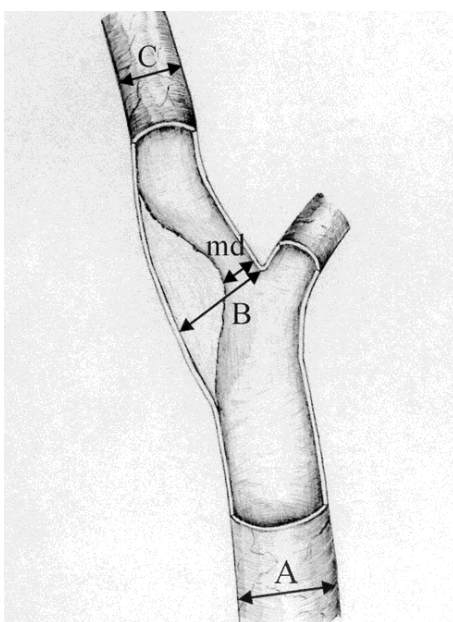


Abb 06: Angiographische Diagnostik von Carotisstenosen

NASCET:	$(1 - md/C) \times 100\%$
ECST:	$(1 - md/B) \times 100\%$
CC:	$(1 - md/A) \times 100\%$

### 1.3.5 Diagnostik der Carotisstenose

Die genaue Anamneseerhebung ist für die Diagnosestellung einer zAVK wesentlich. Subjektive Beschwerden sollen nach ihrer Intensität, Dauer und Häufigkeit erfragt werden. Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose sollen erhoben werden – etwa ob der Patient raucht, an Übergewicht, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus leidet oder erhöhte Blutfettwerte vorliegen. Die Erfassung bekannter peripherer Gefäßerkrankungen oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie die Familienanamnese gehören ebenso zu einem ausführlichen Anamnesegespräch.

Im nächsten Schritt erfolgt die äußere körperliche Begutachtung des Patienten. Man achtet auf eine mögliche Halbseitensymptomatik, die ein abgelaufenes Infarktgeschehen aufdecken kann.

Die Carotis wird weiterführend beidseits auskultiert. Dabei kann ein hochfrequentes pulssynchrones Rauschen auf eine hämodynamisch relevante Stenose hindeuten. Bei sehr hochgradigen Stenosen (in der Regel >95%) kann das systolische Geräusch der Carotis auch nicht detektierbar sein.

Aufgrund ihrer oberflächlichen anatomischen Lage sind die extrakraniellen Carotiden für die Farb- und Duplex-Doppler Sonographie optimal geeignet.

Für die standardisierte Erfassung der Stenose werden eine B-Modus Graustufen-Bildgebung, ein Farbfluss-Doppler sowie ein Spektralgeschwindigkeits-Doppler verwendet.

Der B-Modus stellt die gesamte ACC, die Carotisbifurkation, die ACI soweit distal als möglich und die ACE als ersten Schritt dar. Die Intima-Media-Dicke (IMD) und die arteriosklerotischen Plaques werden mit dieser Methode am besten sichtbar gemacht. Manuell oder elektronisch wird sodann die IMD berechnet, wobei ein Wert unter 0,8 mm als normal gilt. Ein Messwert größer als 1,1 mm gilt als pathologisch.

Auch die Lokalisation und die Charakteristik der Plaques kann erfasst werden. Es werden hierfür der – durch die Stenose verringerte und die Hämodynamik beeinflussende – Gefäßdurchmesser, die Morphologie sowie die Oberflächenbeschaffenheit der Plaques bestimmt.

Die Bildgebung via Farbdoppler erstellt eine Übersicht über den Ursprung und Verlauf der ACI. Stenotische Areale weisen dann einen typischen „Treppeneffekt“ auf, da hier die Flussgeschwindigkeit höher ist als die Pulswiedergabefrequenz.

Mittels der Spektralanalyse erfolgt die Messung der Flussgeschwindigkeit über die gesamte Stenose hindurch bis zu ihrem distalen Ende. Somit können die systolische Spitzengeschwindigkeit, genannt PSV (peak-systolic-velocity), und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit, genannt EDV (end-diastolic-velocity), der ACI bestimmt werden.

Die Berechnung des Quotienten von ACI/ACC ist zur Bestimmung der hämodynamisch wirksamen Stenose erforderlich, da die PSV selbst keinen verlässlichen Wert darstellt. Die PSV wird von einer arteriellen Hypertonie, einer verminderten kardialen Auswurfleistung, bilateralen Carotisstenosen oder anatomischen Normvarianten der Aorta beeinflusst.

Limitationen für die Carotissonographie können eine stark gewundene ACI oder stark verkalkte Plaques, die eine Schallauslöschung verursachen, darstellen. (Gaitini, Soudack 2005)

Ist der Stenosegrad mittels Ultraschall nicht zu erfassen oder bestehen Diskrepanzen zu den klinischen Untersuchungsergebnissen, so kann eine Magnetresonanztomographie (MRA) die Diagnose ergänzen.

Die Carotissonographie ist aber der Golden Standard zur Diagnose von Carotisstenosen. Sie vermag zum einen die Morphologie, zum anderen die Hämodynamik zu ermitteln, und stellt eine kostengünstige Variante dar. Die Sonographie der extrakraniellen Halsgefäße ist im Klinikalltag für die Diagnose Carotisstenose in den meisten Fällen ausreichend. (Gaitini, Soudack 2005) (Olin, Kaufman et al. 2004)

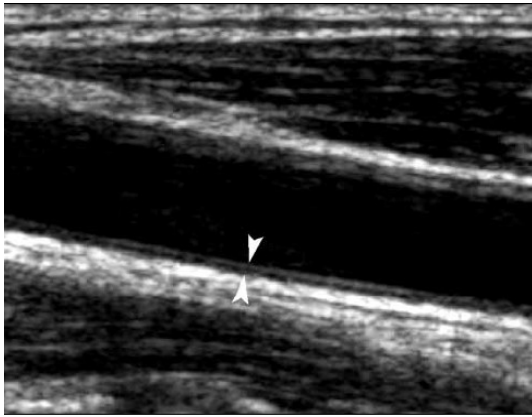


Abb.07: Normale Intima-Media Dicke der ACC (0,6 – 0,8 mm)

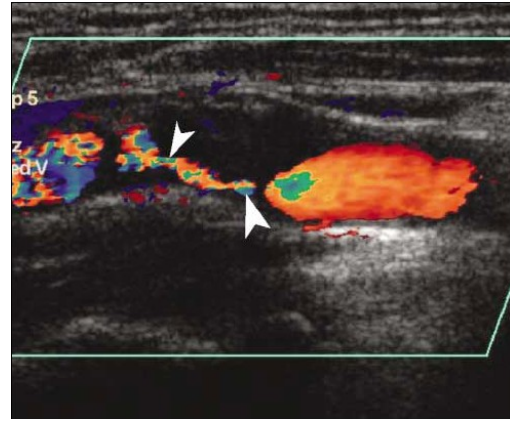


Abb.08: Plaque in der Farbdoppler-Sonographie: großer Plaque in der ACI, der hochgradige Stenose verursacht; Pfeile: im Zentrum der Stenose hohe Flussgeschwindigkeiten, poststenotisch unterbrochener Fluss

### 1.3.6 Beschaffenheit eines Plaques an der Carotis

Man weiß heute, dass nicht alleine durch den Grad der Carotisstenose eine Voraussage über ein nachfolgendes cerebrovasculäres Ereignis getroffen werden kann. Für eine genaue Aussage über dieses Risiko müssen weitere Parameter in Betracht gezogen werden. Diese betreffen die Plaquebeschaffenheit, das Vorhandensein und die Dicke einer fibrösen Kappe, eine Plaqueulzeration mit Verschleppung thrombotischen Materials sowie die Lokalisation des Plaques. Die fibröse Kappe eines Plaques stellt einen wichtigen Stabilitätsfaktor dar. Eine Ruptur ist stark assoziiert mit einer TIA oder einem Insult. (Saba, Potters et al. 2010) Yuan et al. konnte eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe in Carotisstenosen mit einer bald folgenden TIA oder einem Insult in Zusammenhang bringen. (Yuan, Zhang et al. 2002)

Arteriosklerotische Plaques können weiterführend in zwei Typen unterteilt werden: homogene und heterogene Plaques. Diese werden mittels Duplex-Sonographie beurteilt. Ein homogener Plaque stellt sich als ein hypoechogenes Atherom mit glatter Oberfläche, das sich ins Lumen der Carotis erstreckt und somit eine Engstelle bewirkt, dar. Ein heterogener Plaque stellt sich als abwechselnd hypo- und hyperechogen dar, mit sowohl Fett- als auch Kalziumanteilen, und rauher bis ulzerierter Oberfläche. Letzterer birgt ein höheres Risiko für das Erleiden einer TIA. (Dilic, Kulic et al. 2010)

## 1.3.7 Therapieoptionen der Carotisstenose

### 1.3.7.1 Asymptomatische Carotisstenose

Ab einer Lumeneinengung von 50% spricht man von einer signifikanten Carotisstenose. Häufig zufällig bei Screeninguntersuchungen gestellte Diagnosen einer asymptomatischen Carotisstenose erhalten Patienten, die keine Beschwerden äußern oder eine nicht zum Versorgungsgebiet der ACI passende klinisch-neurologische Symptomatik (z.B.: isolierter Schwindel, Ataxie) aufweisen.

Trotzdem besteht auch bei diesen Patienten ein gewisses Insultrisiko in Assoziation zum Stenosegrad. Dieses liegt bei 50-69%-igen Stenosen bei 2% pro Jahr, bei  $\geq 70\%$ -igen Stenosen bei 3-6% pro Jahr. (Rijbroek, Wisselink et al. 2006)

Aufgrund der Tatsache, dass solche Patienten ein sehr hohes Risiko für einen Myocardinfarkt und andere vaskuläre Begleiterkrankungen (etwa für eine pAVK) besitzen, bieten die Ermittlung der Risikofaktoren und die vaskuläre Abklärung mittels Gefäßultraschall wichtige Grundpfeiler in der Erkennung von Hochrisikopatienten. (Dodick, Meissner et al. 2004)

Bei der Mehrzahl der Patienten mit asymptomatischen Carotisstenosen kommt therapeutisch eine konservative Therapie zum Einsatz. So werden asymptomatische Patienten mit einer  $<70\%$ -igen Stenose jährlich sonographisch kontrolliert. Kommt es dabei zu keiner Progredienz, so bleibt die medikamentöse Therapie bestehen. Eine konservative Vorgehensweise betrifft ebenso solche Patienten, die einem hohen Operationsrisiko ausgesetzt wären und eine Lebenserwartung weniger als 5 Jahre besitzen. Weiters schließt eine Okklusion ein Carotisstenting aus. (Wandschneider, Hausegger et al. 2008)

Es stehen eine antithrombotische Therapie, eine medikamentöse Therapie der vaskulären Risikofaktoren – wie etwa der Hypertonie oder Hyperlipidämie – und eine Änderung des Lebensstils – wie etwa eine Gewichtsreduktion, Nikotinkarenz, regelmäßige Bewegung oder Diät – im Vordergrund.

Zwar beschreiben die beiden Studien Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) und Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) einen geringen Benefit durch eine interventionelle Therapie bei  $>60\%$ -igen, asymptomatischen Carotisstenosen. Die Indikation für eine solche Therapie wird heute jedoch zurückhaltend gestellt. Invasiv werden asymptomatische Patienten unter 75 Jahre mit einer  $>80\%$ -igen Carotisstenose oder Patienten mit beidseitiger  $>70\%$ -iger Carotisstenose behandelt. Eine niedrige ( $<3\%$ -

ige) Komplikationsrate des jeweiligen Zentrums ist dabei Voraussetzung. (Rijbroek, Wisselink et al. 2006)

Ausnahmsweise werden Akutoperationen bei Patienten mit einer >80%-igen Stenose durchgeführt. Auch asymptomatische Patienten mit einer hochgradigen Carotisstenose bei einer gleichzeitig bestehenden kontralateralen Okklusion werden im Sinne eines invasiven Eingriffes behandelt. (Wandschneider, Hausegger et al. 2008)

### **1.3.7.2 Symptomatische Carotisstenose**

In diese Gruppe fallen jene Patienten, die aufgrund ihrer morphologischen Veränderungen im Carotisstromgebiet Symptome entwickeln, die auf eine Embolie aus diesem Gefäßabschnitt zurückzuführen sind. Es handelt sich dabei um fokale-neurologische Symptome, wie etwa eine Hemiparese, Hemihypästhesie, Hemiataxie oder Aphasie, und okuläre Symptome, wie etwa eine Amaurosis fugax und Hemianopsie.

Das Risiko eines Insultes bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose ist mit 13% deutlich höher als bei asymptomatischen Patienten. (Dietel, Dudenhausen et al. 2003: 2597)

Große Multicenterstudien, wie NASCET und ECST erlauben eine eindeutige Indikationsstellung zur invasiven Therapie solcher Patienten. So betrug laut NASCET die ipsilaterale Insultrate für konservativ behandelte Patienten in 2 Jahren 26%, für jene Patienten, die zusätzlich einer Carotisendarteriektomie unterzogen wurden 9%.

Die NASCET-Kriterien stellen somit für hochgradige (>70%-ige), symptomatische Carotisstenosen eine Indikation für eine interventionelle Therapie. Auch geringgradige (50-69%-ige) Stenosen werden zugunsten eines invasiven Eingriffes beschrieben, wenn gewisse Kriterien, wie männliches Geschlecht, nicht-Diabetiker und ein vorangegangener Insult, zutreffen.

Für Patienten mit einer <50%-igen, symptomatischen Stenose oder Patienten mit einer Pseudookklusion (95-99%) besteht eine relative OP-Indikation und es muss eine Nutzen-Risiko Abwägung im Hinblick auf eine konservative Therapie erfolgen.

(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. 1991)

### **1.3.7.3 Konservative Therapie**

Das Ausschalten bzw. das Minimieren der Risikofaktoren für eine Arteriosklerose stellen primärpräventive Maßnahmen dar:

- Gabe von Antihypertensiva und Diät bei Hypertonie
- Nikotin- und Alkoholkarenz
- Einstellung eines Diabetes mellitus
- Statintherapie und Diät bei Hyperlipidämie
- Gewichtsreduktion bei Adipositas

Eine konservative neurologische Therapie mittels Thrombozytenfunktionshemmern soll das Auftreten eines Insultes vorbeugen:

- Acetylsalicylsäure (T-ASS) 100 mg/d
- Bei Unverträglichkeit Clopidogrel (Plavix) 75 mg/d

### **1.3.7.4 Invasive Therapie**

Mit der Entwicklung im Bereich der Kathetertechnik hat sich die Indikationsstellung für die invasive (endovaskuläre) Therapie der Carotisstenose erweitert.

Da ein chirurgischer Eingriff für ein gewisses Patientengut oft ein zu großes Risiko birgt, ist die Stent-PTA (perkutane transluminale Angioplastie und nachfolgende Stentimplantation) zu einer wichtigen Alternative zum chirurgischen Verfahren geworden.

Indikationen für eine Carotisstentimplantation sind:

- Patienten, die aufgrund von Mehrgefäßerkrankungen ein hämodynamisches Ungleichgewicht aufweisen
- Restenose nach CEA
- Stenosen nach Strahlentherapie, chirurgisch schwer zugängliche Stenosen
- Alter > 80 Jahre
- Kontralaterale Carotisstenose

(Cremonesi, Setacci et al. 2006)

Zwischen frischem Schlaganfall und Intervention zur Reperfusion sollte ein Sicherheitsfenster von 2 Wochen eingehalten werden. Andernfalls besteht die Gefahr der Blutung in das Infarktgebiet. (Wandschneider, Hausegger et al. 2008)

Schon vor 30 Jahren wurden die ersten Ballonangioplastien an Carotisstenosen angewandt. Erste klinische Studien erschienen jedoch erst in den späten 90er Jahren. Seither hat sich durch einen rasanten technischen Fortschritt die Durchführung um vieles verbessert.

Da das primäre Ziel der endovaskulären Carotistherapie der Verhinderung von peripheren Embolisationen gilt und nicht den primären Stenosegrad selbst behandelt, wird heute eigentlich immer die Stentimplantation in Kombination mit einer Ballondilatation angewandt.

Die Verwendung von selbstexpandierenden Stents, antithrombotische Beschichtungen der Stentoberfläche oder die Neuroprotektion durch Filtersysteme sind nur einige Beispiele für die sinkenden Komplikationen. Letztere hindert kleine embolische Partikel, die aus Cholesterinkristallen und Fettteilchen der Plaques bestehen, am Einschweben in die gehirnversorgenden Gefäße. Durch einen Filter werden diese Emboli abgefangen, während die Gehirnperfusion für die Zeit des Eingriffs garantiert bleibt. Zu bedenken ist, dass solche Protektionen ihr eigenes, wenn auch geringes, Risiko aufweisen. (Vollbracht, Roth et al. 2002: 96f)

konservative Therapie	interventionelle Therapie: Carotisendarterektomie bzw. Carotisstentimplantation
<p>Asymptomatische und symptomatische Stenosen &lt; 70%, Okklusion, hohes Operationsrisiko und Lebenserwartung &lt; 5 Jahren</p>	<p>Im Stadium I nur bei beidseitiger &gt; 70%-iger Stenose und bei einer Komplikationsrate des jeweiligen Zentrums &lt; 3%,  Im Stadium II nur ausnahmsweise als Akutoperation bei &gt; 80%-igen Stenosen,  asymptomatische Patienten mit hochgradiger Stenose bei Verschluss der kontralateralen Carotis,  Im Stadium III zur Vermeidung von Reinfarkten bei &gt; 70%-iger Stenose</p>

Tab.06: Indikationen für konservative versus interventionelle Therapie

Die Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Edarterectomy (SPACE) Studie beschäftigte sich mit der Rate an ipsilateralen Schlaganfällen zwei Jahre nach einem CAS. Sie kam zu dem Resultat, dass das Insultrisiko in dieser Gruppe ebenso hoch als in der Gruppe der chirurgisch versorgten Patienten war. (Eckstein, Ringleb et al. 2008)

Die geringe Komplikationsrate während des Carotisstentings konnte in einer weiteren Studie beschrieben werden. (Mehta, Zahn et al. 2009)

Die CEA sollte nach derzeitigem Wissensstand nicht vollständig von dem CAS abgelöst werden, sondern speziellen Indikationsstellungen vorbehalten bleiben. (Cremonesi, Setacci et al. 2006) (McCabe, Pereira et al. 2005) (Mas, Trinquart et al. 2008)

### **1.3.8 Carotisstentimplantation**

Ein begleitendes Monitoring und eine medikamentöse Therapie müssen sowohl peri-, prä- als auch postinterventionell durchgeführt werden.

Mindestens 3 Tage vor der interventionellen Therapie wird der Patient mit 75 mg Clopidogrel und 100-325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) behandelt. Periinterventionell soll eine Bolusgabe von 100-150 E/kg Heparin appliziert werden. Nach dem Eingriff wird die Kombination aus den Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel) noch für zumindest 3 Monate fortgesetzt.

Während der Manipulation in der Carotis kann es zu einer Druckeinwirkung auf den Carotissinus mit Vagusstimulation kommen, weshalb prophylaktisch 1 mg Atropin gegeben wird. Bei kooperationsfähigen Patienten ist eine Vollnarkose nicht nötig. Somit können am wachen Patienten eventuelle cerebrale Ischämien durch eine Minderperfusion frühzeitig entdeckt werden. (Vollbracht, Roth et al. 2002: 100, 101)

Als Zugangsweg für die Carotisstentimplantation wird in der Regel die Femoralisarterie gewählt. Zur Darstellung der Carotisbifurkation und der intrakraniellen Gefäße wird eine diagnostische Angiographie durchgeführt. Die Anwendung eines Protektionsfilters macht die angiographische Darstellung der Kollateralkreisläufe nötig. In einem nächsten Schritt kann der Diagnostikkatheter in die ACE vorgeschoben werden. Unterhalb der Stenose wird dann ein Führungskatheter über den Wechselführungsdraht in die ACC eingeführt. Das Protektionssystem wird distal der Stenose, möglichst weit cervical in der ACI entfaltet. Jeder Katheterwechsel erfolgt stets über den Führungsdraht, der mit dem Protektionssystem verbunden bleibt. Äußerst wichtig ist ein vorsichtiges Manipulieren, da es andernfalls zu Gefäßkrämpfen oder gar zur Ruptur kommen kann.

Nun folgt die Stentimplantation, wobei bei hochgradigen Stenosen eine Vordilatation des Gefäßes notwendig werden kann. Aufgrund der bevorzugten anatomischen Lage der Stenosen in der Carotisbifurkation, muss sich der Stent größtmäßig an den Durchmesser der ACC orientieren. Über einen Katheter wird ein selbstexpandierender Stent innerhalb der Stenose platziert, wobei die beiden Stentenden mit bereits gesundem Gefäßendothel

abschließen sollten. Es können sowohl Nickel-Titan-Stents als auch Wallstents zum Einsatz kommen. Erstere weisen Vorteile bezüglich einer exakteren Platzierbarkeit und einer besseren Modellierbarkeit auf. Beide werden durch Zurückziehen der Schutzhülle freigesetzt. Als weitere Herausforderung gilt das langsame Nachdilatieren des Stentabschnittes. Es ist notwendig, um das erforderliche Gefäßlumen zu garantieren. Eine angiographische Kontrolle wird schließlich zur Bestätigung des Rekanalisationsergebnisses und der Sicherstellung der cerebralen Perfusion angefertigt. Filter, Führungsdraht und -katheter werden geborgen und die Arteria femoralis mittels spezieller Verschlusstechnik versorgt. (Vollbracht, Roth et al. 2002: 100, 101)

Es hat sich herausgestellt, dass eine korrekte Einbettung des Stents in die Intima der Carotis eine bessere Prognose erzielt. Sitzt der Stent in der richtigen Tiefe der Intima, sodass sich die Endothelzellschicht leicht zwischen den Gittersträngen hervorwölbt, so erfolgt eine raschere Reendothelialisierung. In diesem Fall bildet sich eine dünne neointimale Schicht aus. Wird der Stent allerdings entfaltet und befindet sich in keinem guten Kontakt mit der Gefäßwand, dauert die Reendothelialisierung länger. In Folge dessen bildet sich eine dicke Neointima und der Durchmesser des Carotislumens verringert sich dabei zunehmend.

Ein weiterer Mechanismus der Restenose, die elastische Rückstellkraft der Gefäßwand, kann durch die Materialfestigkeit des Stents verhindert werden.

Die allerdings größte Herausforderung der Stent-PTA scheint die neointimale Hyperplasie zu sein – sie wird geradezu durch das Stentimplantieren begünstigt. Multifaktorielle, komplexe Mechanismen sind für eine In-Stent Restenose verantwortlich. (Vollbracht, Roth et al. 2002: 309f)

### **1.3.9 Postinterventionelle Nachbetreuung**

Die postinterventionelle Nachbetreuung umfasst neben dem neurologischen Status:

- Carotis-Sonographie 3 Monate postoperativ, bei unauffälligem Verlauf im Folgenden jährlich,
- Gabe von Acetylsalicylsäure (T-ASS) meist lebenslang - bei Unverträglichkeit Clopidogreltherapie (Plavix),
- Statintherapie bei Vorhandensein einer Hyperlipidämie und
- Physio- und Ergotherapie im Falle eines vorangegangenen Insultes

(Wandschneider, Hausegger et al. 2008)

## **1.4 Mechanismen der In-Stent Restenose**

Endothelzellen der Gefäßwand sind in der Lage, sich auf geänderte Umstände einzustellen. Solche Veränderungen können rasch im Zuge einer Endothelstimulation erfolgen. Es kommt dabei zwar noch zu keiner Neusynthese von Proteinen. Allerdings erhöht sich etwa die Gefäßdurchlässigkeit indem vasoaktive Substanzen, wie Histamin und Serotonin, freigesetzt werden.

Findet jedoch eine Endothelaktivierung statt, so entstehen Veränderungen in der Protheinsynthese. Man spricht dann von sogenannten aktivierten Endothelzellen, die verschiedene komplexe Moleküle hervorbringen können. Ursachen für eine Endothelzellaktivierung können eine Endothelmanipulation, entzündliche Prozesse, eine Hypertonie, ein Diabetes mellitus, Viren, ein Sauerstoffmangel und vieles mehr sein.

Als Reparaturmechanismus kommt sodann ein Prozess in Gang, der unter Stimulation von glattem Muskelzellwachstum eine Neointima entstehen lässt. Die aus der Media in die Intima eingewanderten Muskelzellen vermehren sich dort und lagern Matrixbestandteile ab. Kleinere Schäden der Endothelzellen können durch die benachbarten Zellen repariert werden. Größere und längerfristige Schäden jedoch folgen einem komplexen Heilungsprozess, der auch eine gesteigerte Mitosefrequenz mit sich bringt. Die Folge ist eine Intimaverbreiterung, die nach einer Endothelmanipulation, wie sie beim Stenting passiert, eine erneute Stenose oder Okklusion bewirkt. (Böcker, Denk et al. 2004: 483, 484)

Die Limitation der Stentimplantation liegt in der Tatsache, dass es zu In-Stent Restenosen kommen kann. Die Restenose- bzw. Okklusions-Inzidenz nach einem CAS liegt laut Studien zwischen 5% und 14%. (Gil-Peralta, Mayol et al. 1996) (Grotta 1997) (Teitelbaum, Lefkowitz et al. 1998)

Eine Stentinflation führt in der Gefäßwand zu Traumen. Endothelzellen gehen dabei zugrunde – man nennt dies Denudation. Der Stent presst den Plaque gegen die Arterienwand und übt sehr starke Kräfte aus, die zu einem Einreißen der Intima und der Media führen.

Als Reaktion auf die Verletzung von Endothelzellen folgt eine Anheftung von Thrombozyten, die sich bald zu ganzen Nestern vereinen. Durch die Druckschädigung der Gefäßwand und den dadurch bedingten Endothelschaden können nun Thrombozyten nicht mehr von ihrer Anheftung abgehalten werden. Es entsteht ein Thrombus, der über Mediatorstoffe eine gefäßverengende Wirkung nach sich zieht. Das Blutgerinnsel wirkt

sich auch, mittels PDGF, förderlich auf die Vermehrung glatter Muskelzellen aus. Die neointimale Hyperplasie entsteht durch das Einwandern dieser proliferierenden Myozyten in die Intima, sowie die Expression von Proteoglykanen, Kollagen und Elastin.

Unter negativem Remodeling versteht man die überschießende Bindegewebsbildung bei gleichzeitigem Schrumpfen der Arterienwand. (Vollbracht, Roht et al. 2002: 411)

Lafont A. et al. untersuchten den Einfluss funktioneller und struktureller Umbauprozesse im Zuge einer In-Stent Restenose (ISR). Demnach fanden sie sowohl die endotheliale Dysfunktion als auch Kollagenansammlungen in der Gefäßwand als unabhängige Faktoren für eine Restenose nach stattgehabter Angioplastie. (Lafont, Durand et al. 1999)

### **1.5 Ultraschall-Kriterien zur Erfassung einer ISR**

Ultraschalluntersuchungen nach einem CAS können potentielle Fehlerquellen enthalten. Die verminderte Anpassungsfähigkeit und erhöhte Steifigkeit einer gestenteten Arterie kann zu erhöht gemessenen Werten der PSV und des ACI/ACC-Quotienten – verglichen mit einer stentlosen Arterie – führen. (Lal, Hobson et al. 2004) (Stanziale, Wholey et al. 2005) Um eine ISR aufzudecken sind demnach eigene Ultraschall Kriterien sinnvoll.

In einer Studie wurden diesbezüglich folgende sensitive Kriterien vorgeschlagen:

- $\geq 50\%$ -ige ISR: PSV  $\geq 225$  cm/s und ACI/ACC-Quotient  $\geq 2,5$
- $\geq 70\%$ -ige ISR: PSV  $\geq 350$  cm/s und ACI/ACC-Quotient  $\geq 4,75$

(Stanziale, Wholey et al. 2005)

### **1.6 Ausgewählte Studien zur Restenose nach CAS**

Die zahlreichsten wissenschaftlichen Daten bezüglich der Mechanismen der In-Stent Restenose existieren auf dem Gebiet der Koronarangioplastie.

Nach einer Stent-Implantation spielt die vaskuläre Entzündung eine tragende Rolle in der Entwicklung und dem Fortschreiten einer Restenose. Die Entzündung, die sich in einer neointimalen Umgestaltung bemerkbar macht, wird als Folge der arteriellen Gefäßverletzung angesehen. (Kornowski, Hong et al. 1998)

### **1.6.1 (Lal, Kaperonis et al. 2007)**

#### **“Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: Classification and implications for long term outcome”**

Faktoren, die eine ISR nach einem CAS mit nachfolgend notwendiger Revaskularisation voraussagen, sind noch Gegenstand von Untersuchungen. Die Hypothese dieser Studie lautete, dass ein gewisses Muster der restenotischen Läsionen selbst einen prognostischen Wegweiser darstellt. Es wurde ein Schema zur Ultraschall-Klassifikation von ISR entwickelt, das sich an der Läsionslänge sowie der Läsionsverteilung orientiert. Somit sollte die Notwendigkeit einer wiederholten Revaskularisation besser abgeschätzt werden. 255 Carotisstentimplantationen wurden durchgeführt und mittels B-Modus Ultraschall nachkontrolliert. Die ISR wurden in Typ I-V-Läsionen eingeteilt und deren Häufigkeiten ermittelt. Die Ultraschall-Klassifikation wurde zusätzlich durch angiographische Untersuchungen gestützt.

85 ISR Läsionen traten nach erfolgreichem CAS auf. Die multivariate Statistik schloss die Patienten- und Läsionscharakteristik sowie die Verfahrenstechnik mit ein. Sie konnte zum einen den ISR Typ, zum anderen eine Diabetes mellitus-Vorerkrankung als unabhängige Vorboten für eine neuerlich notwendig werdende Carotisstentimplantation ermitteln.

Die erarbeitete Klassifikation teilt das Ausmaß einer intimalen Hyperplasie nach einer Carotisstentimplantation sehr genau ein und vermag eine prognostische Aussage zu tätigen. Das Langzeitergebnis nach einem CAS ist somit stark vom Läsionstyp (besonders Typ IV) und einem Diabetes mellitus als Grunderkrankung abhängig. Die Klassifikation stellt damit eine Möglichkeit zur frühen Identifikation von Hochrisikopatienten bereit.

### **1.6.2 (Schillinger, Exner et al. 2003)**

#### **„Acute-Phase Response after Stent Implantation in the Carotid Artery: Association with 6-month In-Stent Restenosis“**

Ziel der Studie war es, den prognostischen Wert periinterventionell gemessener Akute-Phase-Protein-Levels in Zusammenhang mit Restenosen binnen 6 Monaten nach einem CAS zu ermitteln.

Diese prospektive Kohortenstudie umfasste ein Kollektiv von insgesamt 108 ausgewählten Patienten, die eine 70%-ige oder höhergradigere Stenose der ACI aufwiesen. Nach erfolgreicher Stentimplantation wurde die Offenheitsrate in einem Zeitraum von 6 Monaten mittels Farbduplex-Sonographie evaluiert. Dabei wurde zu den Zeitpunkten

baseline, 28 Stunden und 48 Stunden postinterventionell auf einen Zusammenhang zwischen einer Restenose und erhöhten CRP- und SAA-Werten geachtet.

Als Ergebnisse der Studie konnte in den 6 Monaten eine Restenoserate von 14% gefunden werden. Zum Zeitpunkt 48 Stunden konnten die CRP-Werte – die die postinterventionelle Akute-Phase-Antwort darstellen – mit den Patienten, die eine Restenose entwickelten, assoziiert werden. Weiters wurden solche Patienten, die die Carotisstentimplantation im Zuge der Studie bereits als Restenting erhielten und solche, die nach erfolgtem Stenting eine Residualstenose von 10% – 30% aufwiesen als Risikopatienten für eine In-Stent-Restenose ermittelt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der vaskulären Entzündungsreaktion – gemessen durch die Akute-Phase-Proteine – nach einem CAS in einem klaren Zusammenhang mit der 6-monatigen-Offenheitsrate steht. Eine bereits früher erfolgte Carotisstentimplantation und weiter bestehende Residualstenosen nach dem Eingriff scheinen eine klinisch relevante Aussagekraft auf das CAS-Outcome zu haben.

## **2 Assoziation zwischen basalen Entzündungsparametern und Restenose nach Carotisstenting**

### **2.1 Einleitung**

Das CAS stellt eine minimal invasive Methode zur Behandlung hochgradiger asymptomatischer und symptomatischer Carotisstenosen dar. Diese Errungenschaft der modernen Medizin kann fortlaufend durch medizintechnische Fortschritte an Sicherheit dazugewinnen.

Das bisher ungelöste Risiko der Restenose fordert uns jedoch heraus, den Ursachen hierfür nachzugehen, um präventive und therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können.

Gefäßwandverletzungen, deren Anstoß durch die Stentinflation gegeben wird, initiieren einen entzündlichen Prozess, der mit einer Wundheilung vergleichbar ist. (Geary, Nikkari et al. 1998) Diese vaskuläre Entzündung wird durch, im Blut zirkulierende, basale Entzündungsparameter wiedergespiegelt. Infolge dessen kommt es zu einer Makrophagen-Akkumulation und Zellproliferation in der Gefäßwand, die ein hypertrophes neointimales Wachstum einleiten. Diese Neointima, die sonographisch messbar ist, kann als Maß einer aktiven Arteriosklerose angesehen werden. Erhöhte vaskuläre Entzündungsparameter wurden bisher ausreichend in Zusammenhang mit einer Restenose nach koronarer (Buffon, Liuzzo et al. 1999) (Blum, Kaplan et al. 1998) und peripherer Angioplastie (Tschopl, Tsakiris et al. 1997) beschrieben. Aber auch eine bereits vor dem Eingriff erhöhte Entzündungsaktivität wirkt sich negativ auf die Offenheitsrate aus. (Li, Ren et al. 2010)

Die Hypothese dieser Studie lautet, dass erhöhte basale Entzündungsparameter – als Maß einer gesteigerten aktiven Arteriosklerose –, gemessen zum Zeitpunkt des Einschlusses, Auswirkungen auf eine Restenose nach einem CAS haben.

## **3 Material und Methoden**

Diese Arbeit wurde als prospektive Studie durchgeführt, bei der charakteristische Patientendaten analysiert und interpretiert wurden.

Im Zuge der explorativen Datenanalyse wurden die Daten aus bereits vorhandenen Fragenkatalogen, oder zur Ergänzung derselben aus dem Patienteninformationssystem Open Medocs entnommen, und in eine neu angelegte Datenbank (Excell für Windows 2000) übernommen.

### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Die Diagnosestellung der Carotisstenose erfolgte in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz. Anamnestisch diente ein standardisierter Fragenkatalog, mithilfe dessen neben der neurologischen Symptomatik auch vaskuläre Risikofaktoren erhoben wurden. Weiters erfolgten eine physikalische Untersuchung sowie eine Duplex-Sonographie der Carotiden. Die Patienten wurden ebenso auf das Vorhandensein von Komorbiditäten, insbesondere einer KHK oder einer pAVK, untersucht. Lieferte die Sonographie Hinweise auf eine relevante morphologische Veränderung in den Carotiden (>50%-ige Stenose), so erfolgte eine Bestätigung mittels MRA. Außerdem sollte im Idealfall ein neurologisches Konsil vorliegen.

Folgte sodann eine Stentimplantation in die ACC oder ACI, so wurden jene Patienten in die Studie eingeschlossen,

- die arteriosklerotisch bedingte Stenosen aufwiesen,
- bei denen eine Stenose erstmalig auftrat oder ipsilateral bzw. kontralateral eine interventionelle Vorgeschichte einer zAVK (CEA oder CAS) vorausging, und
- die sich im Behandlungszeitraum zwischen 2004 bis einschließlich 2009 befanden.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste 100 Patienten, die 108 ACC- bzw. ACI-Stents erhielten. Alle Teilnehmer wurden über die Studie und die Stent-PTA aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Ergebnisse der Nachuntersuchungen wurden in regelmäßigen Abständen, in Anbetracht des Auftretens von In-Stent-Restenosen, ermittelt.

### **3.2 Duplex-Sonographie**

Die PSV und die EDV wurden stets vor, in und nach der Läsion gemessen. Die IMD setzte sich ebenfalls aus 3 verschiedenen Messungen über die gesamte Länge des Stents zusammen. Weiterführend wurde auch der ACC/ACI-Quotient ermittelt. Kontrolluntersuchungen erfolgten mit Farb- und Duplex-Doppler Sonographie unter Verwendung desselben Gerätes (Siemens Acuson Sequoia 512).

### **3.3 Laborparameter**

Eine komplette Routine-Laboruntersuchung wurde als Basisuntersuchung vor der Stent-Angioplastie, am 1. Tag post interventionem, nach 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und danach jährlich bis Monat 36 bei nüchternen Patienten durchgeführt. Die dokumentierten Laborwerte umfassten auch die in der Literatur bekannten - mit einer ISR assoziierten - basalen Entzündungsparameter CRP, Fibrinogen, Leukozyten und

Homocystein. Ferner wurde auch das Lp(a) als entzündungsassoziierter Laborparameter untersucht.

Dabei wurden am Klinischen Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik (KIMCL) der Medizinischen Universität Graz folgende Materialien und Methoden angewandt und folgende Referenzbereiche festgelegt:

Entzündungsparameter	Material	Methode	Referenzbereich
CRP	Lithium Heparin Blut	Immunturbidimetrie	< 5mg/l
Fibrinogen	Natrium Citrat Blut	Koagulometrie	210 – 400 mg/dl
Leukozyten	Kalium EDTA Blut	Durchflusszytometrie	4,4 – 11,3 G/l
Homocystein	Kalium EDTA Blut	High Performance Liquid Chromatography	m: 6,3 – 15 µmol/l f: 4,6 – 12,4 µmol/l
Lp(a)	Serum	Immunelektrophoretische Methode	< 30 mg/dl

Tab.07: Entzündungsparameter und deren chemisch-labordiagnostische Verfahren und Referenzbereiche

### **3.4 Endovaskulärer Eingriff und antithrombotische-/lipidsenkende Medikation**

Der Eingriff zum CAS selbst wurde an der Klinischen Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz durchgeführt.

Die Patienten erhielten eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie präoperativ (T-ASS 100 mg/d) sowie postoperativ über einen Zeitraum von 3 Monaten (T-ASS 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d). Im Anschluss daran wurde die antithrombotische Medikation mit T-ASS 100 mg/d alleine fortgeführt. Der Großteil der Patienten nahm außerdem zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie ein Statin als lipidsenkende Therapie (Simvastatin 20 bzw. 40 mg/d) ein.

### **3.5 Follow-up**

Die Kontrolluntersuchungen erfolgten stets an der Klinischen Abteilung für Angiologie. Nach erfolgter Stent-PTA der ACC bzw. ACI wurde der 1. postinterventionelle Tag in die Studie miteingeschlossen. Routinemäßige sonographische Kontrollen, die unmittelbar nach dem Eingriff erfolgten und eine mögliche Reststenose erfassten, wurden durchgeführt.

Die Evaluierung einer In-Stent-Restenose wurde mittels Nachuntersuchungen jeweils nach 30 Tagen, 90 Tagen, 180 Tagen, 12 Monaten und im Anschluss daran jährlich (bis Monat 36) ermittelt. Bei den Nachuntersuchungen wurden physikalische, Labor- sowie sonographische Befunde erhoben. Traten innerhalb der Kontrollintervalle Komplikationen auf, so wurden die Intervalle angepasst. Auch die fehlende Compliance einiger Patienten führte zu Schwankungen in der Zeit zwischen den Nachkontrollen.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen. Entweder wurden die Patienten der Gruppe zugeordnet, die keine In-Stent-Restenose entwickelten, oder jener Gruppe, die eine hämodynamisch wirksame Stenose entwickelten. Als hämodynamisch wirksame Stenose galt eine >50%-ige Lumeneinengung.

### **3.6 Statistische Analysen**

Die Auswertung der Daten, die sich auf eine indirekt-patientenbezogene Identifikation stützte, erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Für die graphische Darstellung der Verteilungsfunktion bezüglich des Überlebens und der primären Offenheitsrate nach Stenting der ACI bzw. ACC wurde eine Kaplan-Meier Analyse angewandt. Auch die Häufigkeit einer In-Stent-Restenose und der Todesfälle wurde angegeben.

Weitere statistische Verfahren waren der t-Test und Kolmogorow Smirnow zur Testung der Normalverteilung. Zu den Ergebnissen der basalen Entzündungsparameter, der Lp(a)-Spiegel und der IMD wurden die dazugehörigen p-Werte ermittelt, um einen möglichen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit einer In-Stent Restenose zu erfassen. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05.

Für die statistischen Analysen der Endergebnisse wurde das Computerprogramm PASW Statistics 18 herangezogen, die statistische Software lieferte das Programm MedCalc 11.5.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenbeschreibung

Die folgenden Patientencharakteristika beziehen sich auf den Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.

#### 4.1.1 Geschlecht und Alter

Das Patientenkollektiv umfasste 61 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 70,81 Jahren und 39 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 70,25 Jahren. Insgesamt befanden sich die Patienten in einem Alter zwischen 61,63 und 79,53 Jahren. Siehe Tabelle 08.

	female	male	total
N	39	61	100
Age, years	70,25 [± 8,90]	70,81 [± 9,04]	70,58 [± 8,95]

Tab.08: Geschlechts- und Altersverteilung des Studienkollektivs

#### 4.1.2 Risikofaktoren

Tabelle 09 beschreibt die Risikofaktoren der Studienteilnehmer. Der durchschnittliche BMI der Frauen (27,16) lag über dem der Männer (26,59). Beim gesamten Patientenkollektiv waren die wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose-Folgeerkrankungen der arterielle Hypertonus (87%), die Hyperlipidämie (78%), gefolgt vom Nikotinabusus (56%) und dem Diabetes mellitus (31%). Während 67,21% der Männer Zigaretten rauchten, waren es unter den Frauen signifikant weniger (38,46%). Eine positive Familienanamnese traf in 44% der Patienten zu.

	female	male	total	p
BMI	27.16 [± 4.72]	26.59 [± 3.38]	26.82 [± 3.97]	ns
Hypertension, N (%)	36	51	87 (87)	ns
Hyperlipidaemia, N (%)	33	45	78 (78)	ns
Smoke, N (%)	15	41	56 (56)	0,004
Diabetes, N (%)	14	17	31 (31)	ns
Family history, N (%)	20	24	44 (44)	ns

Tab.09: Risikofaktoren im Studienkollektiv

### 4.1.3 Schweregrade der zAVK und der Komorbiditäten

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 88% der Patienten bezüglich der Carotisstenose asymptomatisch. Weiterführend teilte man diese Patienten, wie in Tabelle 10 dargestellt, je nach Schweregrad in zAVK I (61%) und zAVK II (27%) ein. 12% der Patienten hatten eine bestehende Symptomatik im Sinne einer Stenose der extrakraniellen Halsgefäße vom zAVK Grad III.

	female	male	total
CVD I, N (%)	22	39	61 (61)
CVD II, N (%)	12	15	27 (27)
CVD III, N (%)	5	7	12 (12)

Tab.10: Schweregrade der zAVK im Studienkollektiv

Die Tabellen 11 und 12 beschreiben das Vorhandensein der beiden Komorbiditäten pAVK und KHK. Als häufigste Komorbidität trat die pAVK in der Studienpopulation in 51% der Fälle auf, während eine KHK in 33% der Fälle diagnostiziert wurde.

	female	male	total
PAD I, N (%)	2	6	8 (8)
PAD IIa, N (%)	6	10	16 (16)
PAD IIb, N (%)	10	11	21 (21)
PAD III, N (%)	2	2	4 (4)
PAD IV, N (%)	0	2	2 (2)

Tab.11: Schweregrade der pAVK im Studienkollektiv

	female	male	total
CAD I, N (%)	3	7	10 (10)
CAD II, N (%)	1	4	5 (5)
CAD III, N (%)	6	12	18 (18)

Tab.12: Schweregrade der KHK im Studienkollektiv

#### 4.1.4 Medikation

Tabelle 13 beschreibt die antithrombotische Medikation mittels Thrombozytenaggregationshemmer, oralen Antikoagulantien und niedermolekularen Heparinen. Insgesamt nahmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 70% der Patienten T-ASS ein, 59% Clopidogrel, 10% einen Vitamin-K Antagonisten und 35% niedermolekulare Heparine.

72% der Patienten erhielten ein Statin als lipidsenkende Medikation. Siehe dazu Tabelle 14.

In Tabelle 15 sind diejenigen Patienten zusammengefasst, die eine antihypertensive Therapie erhielten. Darunter waren 42% der Patienten, die ACE-Hemmer, 45% der Patienten, die  $\beta$ -Blocker, 19% der Patienten, die Ca-Antagonisten und 12% der Patienten, die AT II-Blocker einnahmen.

	female	male	total
ASS, N (%)	26	44	70 (70)
Clopidogrel, N (%)	26	33	59 (59)
Vit K antagonist, N (%)	2	8	10 (10)
Low weight heparin, N (%)	12	23	35 (35)

Tab.13: Antithrombotische Therapie des Studienkollektivs

	female	male	total
Statin, N (%)	30	42	72 (72)

Tab.14: Statin-Therapie des Studienkollektivs

	female	male	total
ACE inhibitor, N (%)	16	26	42 (42)
Beta blocker, N (%)	21	24	45 (45)
Ca antagonists, N (%)	5	14	19 (19)
AT II blocker, N (%)	7	5	12 (12)

Tab.15: Antihypertensive Therapie des Studienkollektivs

#### 4.2 In-Stent Restenose

Bei den 100 Patienten, die insgesamt mit 108 A. carotis Stents versorgt wurden, ist es im Follow-up-Verlauf in 16 Fällen (14,8% der A. carotis Stents) zu einer hämodynamisch wirksamen Stenose (>50%-igen Stenose) gekommen. Die primäre Offenheitsrate ist in Abbildung 09 mittels Kaplan-Meier Analyse graphisch dargestellt.

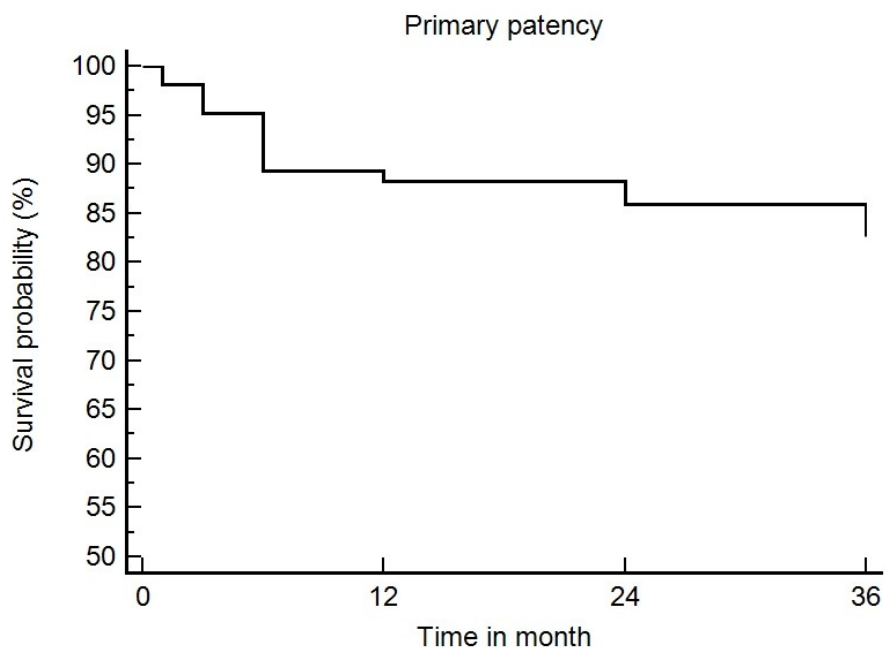


Abb.09: Primäre Offenheitsrate nach Stenting der A. carotis über eine Follow-up-Zeit von 36 Monaten mittels Kaplan-Meier Analyse

Bei insgesamt 108 Stents, die zum Zeitpunkt T1 mittels sonographischer Untersuchung kontrolliert wurden, kam es zu keiner einzigen hämodynamisch wirksamen Restenose >50%. Zum Kontrollzeitpunkt M1, der 102 Stents beinhaltete, waren 2 >50%-ige Restenosen zu verzeichnen. Bei 96 Stents zum Zeitpunkt M3 kam es in 3 Fällen zu einer >50%-igen Restenose. Die höchste Restenoserate von 6 war zum Zeitpunkt M6 unter 83 Stents aufgetreten. Zum Zeitpunkt M12 (75 Stents) kam es zu 1 >50%-igen Restenose, zu den Kontrollzeitpunkten M24 und M36 (je 54 Stents) zu je 2 >50%-igen Restenosen. Siehe dazu Tabelle 16.

Kontrollen	Stents	>50%-ige Restenose, N (%)
T1	108	0 (0)
M1	102	2 (1,96)
M3	96	3 (3,1)
M6	83	6 (7,2)
M12	75	1 (1,3)
M24	54	2 (3,7)
M36	54	2 (3,7)
Gesamt	108	16 (14,8)

Tab.16: Vorkommen einer hämodynamisch wirksamen Restenose im Laufe der Follow-up-Zeit

#### 4.2.1 Entwicklung einer In-Stent Restenose

Tabellen 17 und 18 zeigen die Entwicklung der mittleren IMD bzw. der maximalen IMD im Studienverlauf, bezogen auf Patienten mit einer In-Stent Restenose und Patienten ohne eine Restenose. Die Abbildungen 10 und 11 zeigen diesen Zusammenhang in graphischer Darstellungsform. Zum Zeitpunkt Baseline (Bl) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der IMD und der Restenose gefunden werden. Die mittlere IMD korrelierte zu T1, T30 und T90 signifikant mit der Restenose. (Tab.17) Des Weiteren korrelierte die maximale IMD signifikant zu T1 und T90 mit der Restenose. (Tab.18)

time	Restenosis [SE]	Open [SE]	p
Bl	0,093 [0,019]	0,109 [0,029]	ns
T1	0,255 [0,094]	0,149 [0,009]	0,021
T30	0,339 [0,207]	0,158 [0,019]	0,042
T90	0,272 [0,12]	0,132 [0,009]	0,007
T180	0,121 [0,008]	0,123 [0,005]	ns
M12	0,165 [0,039]	0,134 [0,009]	ns
M24	0,119 [0,012]	0,123 [0,011]	ns
M36	0,151 [0,055]	0,174 [0,033]	ns

Tab.17: Mittlere IMD im Studienkollektiv

time	Restenosis [SE]	Open [SE]	p
Bl	0,093 [0,019]	0,109 [0,029]	ns
T1	0,345 [0,147]	0,187 [0,013]	0,015
T30	0,443 [0,273]	0,224 [0,049]	ns
T90	0,306 [0,138]	0,167 [0,014]	0,03
T180	0,149 [0,012]	0,161 [0,012]	ns
M12	0,194 [0,045]	0,179 [0,019]	ns
M24	0,157 [0,017]	0,161 [0,019]	ns
M36	0,187 [0,069]	0,216 [0,039]	ns

Tab.18: Maximale IMD im Studienkollektiv

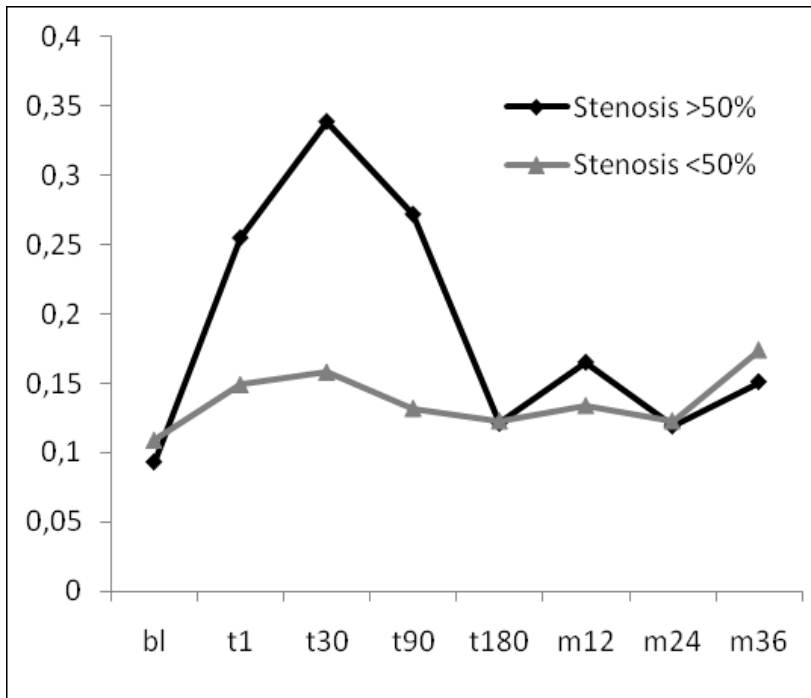


Abb.10: Mittlere IMD im Follow-up Verlauf: Patienten mit hämodynamisch relevanter Restenose im Vergleich zu Patienten mit <50%-igen Restenosen

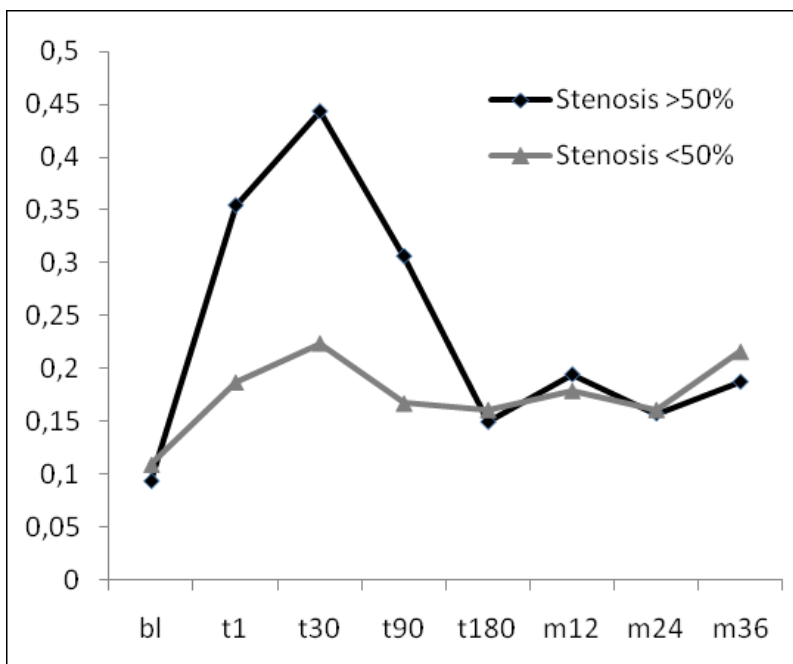


Abb.11: Maximale IMD im Follow-up Verlauf: Patienten mit hämodynamisch relevanter Restenose im Vergleich zu Patienten mit <50%-igen Restenosen

Außerdem waren die Lp(a)-Spiegel bei Patienten, die eine Restenose entwickelten, zu jedem Zeitpunkt erhöht und es konnten zu den Zeitpunkten Bl und T1 signifikante Unterschiede objektiviert werden. So war der durchschnittliche Lp(a)-Wert zu diesen Zeitpunkten bei Patienten mit einer In-Stent Restenose signifikant höher als bei Patienten, die keine In-Stent Restenose entwickelten. Siehe dazu Abbildung 12 und Tabelle 19.

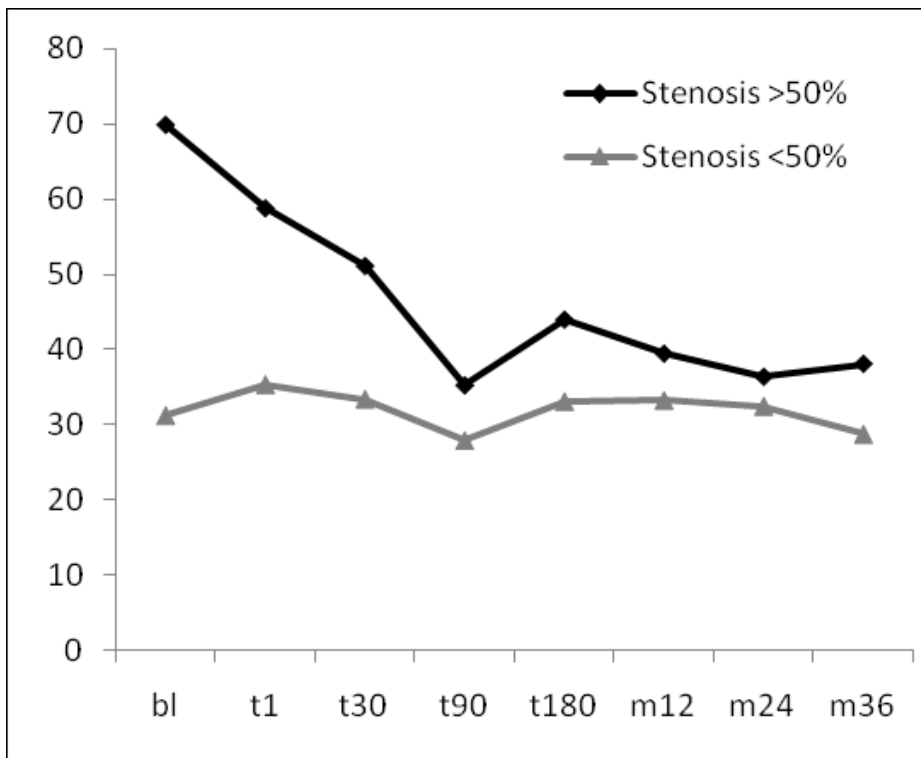


Abb.12: Lp(a)-Verlauf in Abhängigkeit zur aufgetretenen Restenose

time	Restenosis [SE]	Open [SE]	p
Bl	96,93 [12,6]	31,2 [4,04]	0,001
T1	58,81 [10,42]	35,3 [4,52]	0,038
T30	51,12 [13,3]	33,36 [4,68]	ns
T90	35,21 [9,81]	27,93 [3,46]	ns
T180	43,97 [10,81]	33,05 [4,18]	ns
M12	39,44 [10,03]	33,19 [4,14]	ns
M24	36,36 [11,21]	32,44 [3,96]	ns
M36	38,08 [11,7]	28,75 [3,37]	ns

Tab.19: Lp(a)-Spiegel im Studienkollektiv

Zwischen den Durchschnittswerten der basalen Entzündungsparameter – wie CRP, Leukozyten, Fibrinogen und Homocystein – konnte kein statistisch relevanter Unterschied gefunden werden. Sie werden aus diesem Grund nicht extra angeführt.

### 4.3 Mortalität

Im Laufe des Kontrollzeitraumes kam es im Studienkollektiv zu 11 Todesfällen. 1 Todesfall war durch ein cerebrovaskuläres Event bedingt, 1 Todesfall durch ein kardiovaskuläres Event und 9 weitere durch andere Ursachen. Abbildung 13 veranschaulicht das Überleben nach erfolgreichem Stenting der A. carotis mittels Kaplan-Meier Analyse.

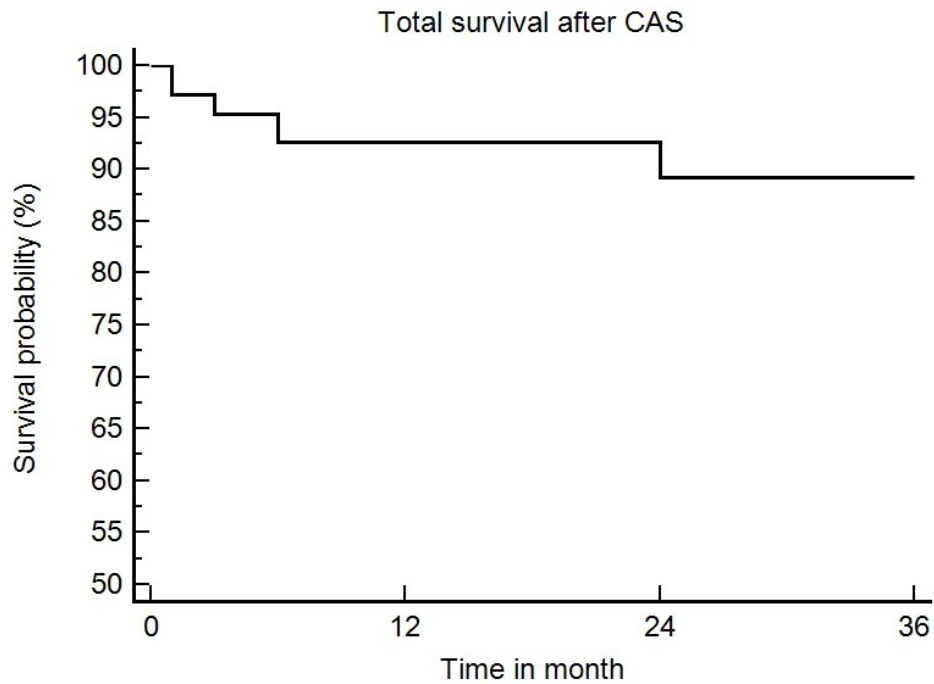


Abb.13: Überleben nach Stenting der A. carotis mittels Kaplan-Meier Analyse

## 5 Diskussion

Vaskuläre Entzündungsprozesse spielen bei der Entwicklung einer Restenose pathogenetisch eine wesentliche Rolle. Das Ausmaß dieses Prozesses spiegelt sich in den basalen Entzündungsparametern wieder und lässt sich durch deren Messung erfassen.

Im Vergleich zu muskulären Arterien, wie etwa die Femoropoplitalarterie, sind sowohl die Restenoserate als auch die vaskuläre Entzündung nach einem CAS weitaus geringer bzw. weniger stark ausgeprägt. (Schillinger, Exner et al. 2002) Die primäre Offenheitsrate in unserem Studienkollektiv von 87,5% nach 36 Monaten konnte auch in vergleichbaren Studien zur ISR nach einem CAS gefunden werden. (Schillinger, Exner et al. 2003) Ebenso konnten wir, gut mit früher publizierten Studien korrelierende, Ergebnisse bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens einer ISR der A. carotis feststellen. (Zhou, Felkai et al. 2008)

Wir fanden in unserer Studie heraus, dass die Lp(a)-Spiegel sowohl zur baseline-Untersuchung vor dem Eingriff als auch am Tag nach der Stentimplantation signifikant mit einer Restenose korrelierten. Ein in der Literatur bekannter Zusammenhang zwischen basalen Entzündungsparametern – wie hsCRP und SAA – und einer ISR nach CAS konnte in unserer Arbeit allerdings nicht beobachtet werden. (Schillinger, Exner et al. 2003)

Heute weiß man, dass erhöhte basale Lp(a)-Werte mit einem kardiovasulären Risiko vergesellschaftet sind. (Danesh, Collins et al. 2000) (Kamstrup, Tybjaerg-Hansen et al. 2009) Es ist auch bereits bekannt, dass Patienten mit erhöhten basalen Lp(a)-Werten ein schlechteres Outcome nach einem erlittenen Myocardinfarkt und einem stattgehabten Insult besitzen. Außerdem steigen bei diesen Patienten die Mortalität und das Risiko für das Erleiden eines erneuten Events. (Kim, Jung et al. 2010)

Weiterführend stellt das Lp(a) auch im Zusammenhang mit der ISR einen bekannten Risikofaktor dar. So wurde es einerseits für die Restenose nach einer Stent-PTA bei pAVK-Patienten mitverantwortlich gemacht. (Maca, Ahmadi et al. 2002) Andererseits wurde auch der Zusammenhang des Lp(a) mit der Restenose nach koronarem Stenting in der Literatur ausreichend beschrieben. (Kamitani, Taniguchi et al. 2005)

Unserem Wissen nach stellt die vorliegende Studie nun die erste Arbeit dar, die das Lp(a) als Risikofaktor für eine ISR nach Stenting der A. carotis beschreibt.

Die Höhe des basalen Lp(a) bestimmt dessen Masseneinstrom in die Arterienwand. Der Metabolismus des Lp(a) ist in der arteriosklerotischen Arterienwand dahingehend verändert, als es zu einem vermehrten Einstrom sowie zu einer verlängerten Aufenthaltszeit des Lipoproteins kommt, was wiederum zu einer Akkumulation desselben

führt. Weiterführend kommen dem Lp(a) auch proinflammatorische Eigenschaften in der Gefäßwand zu. (Nielsen 1999)

Die, im Zusammenhang mit der Restenose, zum Zeitpunkt B1 von uns gemessenen, erhöhten Lp(a)-Spiegel reflektierten eine bereits präinterventionell vorliegende, vasculäre Entzündungsaktivität. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass Patienten durch einen Stenteingriff, der eine Verletzung in der Intima und Media darstellt, anfälliger für eine überschießende Remodellierung der Arterienwand mit nachfolgender Restenose sind. Aber auch das initiale postinterventionelle Ausmaß der vaskulären Entzündung – durch hohe Lp(a)-Werte mediert – scheint einen Einfluss auf die Offenheitsrate zu nehmen.

Die Messung der IMD zum Zeitpunkt B1 brachte sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit einer hämodynamisch relevanten ISR gleiche Werte hervor. Allerdings konnte ein signifikanter Anstieg der IMD am Tag 1 bis einschließlich des Monats 3 nach dem Eingriff bei Patienten mit einer ISR objektiviert werden, während die Kontrolluntersuchungen danach keine Unterschiede mehr lieferten.

Die Carotis Intima-Media-Dicke, die strukturelle Veränderungen des Endothels der Arterienwand repräsentiert, lässt sich sonographisch bereits als subklinische Arteriosklerose erfassen und gilt als Maß für eine aktive Arteriosklerose. (Pignoli, Tremoli et al. 1986) Weiterführend stellt sie einen bekannten, unabhängigen Risikofaktor für den Myocardinfarkt und den cerebralen Insult dar. (O'Leary, Polak et al. 1999) Während eine verbreiterte IMD mit einer ISR am Gebiet der peripheren Stentangioplastie in Assoziation gebracht wurde (Hafner, Seino et al. 2010), ist dessen Zusammenhang mit der ISR nach CAS bisher noch unbeleuchtet geblieben.

Der Eingriff des CAS stellt eine Gefäßverletzung dar. Beim darauffolgenden Heilungsprozess spielen funktionelle und strukturelle Änderungen, die mit dem Grad einer Restenose assoziiert sind, in der Wand der betroffenen Arterie eine wesentliche Rolle. (Lafont, Durand et al. 1999)

Aufgrund des in unserer Studie beobachteten initialen Anstieges der IMD kurz nach dem Eingriff bei Patienten, die eine ISR entwickelten, schließen wir daraus, dass eine erhöhte vaskuläre Entzündungsantwort – stellvertretend hierfür die erhöhten Lp(a)-Werte zum Zeitpunkt T1 – die Hauptursache für die ISR nach einem CAS darstellt.

Alle unsere Patienten erhielten postinterventionell über 3 Monate eine Therapie mit Clopidogrel, während der Großteil unseres Studienkollektivs gleichzeitig auch Statine aufgrund einer Hyperlipidämie einnahm. In Tierstudien konnten durch die Gabe von Clopidogrel und Statinen neben der antiaggregativen und lipidsenkenden Wirkung sowohl

eine antiinflammatorische Wirkung als auch eine Abnahme der intimalen Hyperplasie in der arteriellen Gefäßwand festgestellt werden. Auch die Senkung basaler Entzündungsparameter, insbesondere das CRP, wird mit Clopidogrel in Zusammenhang gebracht. (Bledsoe, Barr et al. 2006) Eine weitere Studie konnte mittels Ultraschalluntersuchung feststellen, dass eine einmalige Loading-dose von Clopidogrel eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bei ISR-Patienten bewirkt. (Warnholtz, Ostad et al. 2008)

In unserer Studie konnten ab einem Kontrollzeitpunkt  $> T1$  keine signifikant erhöhten Lp(a)-Spiegel mehr in Zusammenhang mit der Restenose gefunden werden. Möglicherweise wurden die Lp(a)-Spiegel aufgrund der 3-monatigen Clopidogrelgabe durch deren antiinflammatorische Wirkung positiv beeinflusst. Eine Loading-dose von Clopidogrel präinterventionell und am T1 postinterventionell könnte über eine Unterdrückung des Lp(a)-Anstieges die primäre Offenheitsrate nach dem CAS positiv beeinflussen. Für die Prävention von Carotis In-Stent Restenosen sollten, aufgrund der Interaktionen von Lp(a) mit dem Lipidstoffwechsel, auch Statine als therapeutische Schlüsselpunkte angesehen werden.

Wir schlussfolgern daher auf Basis unserer Studienergebnisse, dass erhöhte präinterventionelle Lp(a)-Werte eine Auswirkung auf das Auftreten einer Restenose nach einem CAS haben. Um die Rolle des Lp(a) im Restenose-Prozess jedoch vollständig zu verstehen, müssen weitere Studien folgen.

## 6 Literaturverzeichnis

- ALKHOURY, K., PARKIN, S.M., HOMER-VANNIASINKAM, S. and GRAHAM, A.M., 2011. Chronic Homocysteine Exposure Upregulates Endothelial Adhesion Molecules and Mediates Leukocyte: Endothelial Cell Interactions under Flow Conditions. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, **41**(3), pp. 429-435.
- BÖCKER W., DENK H., HEITZ PH. U., 2004. Pathologie. 3. Auflage, München: Urban & Fischer.
- BLEDSON, S.L., BARR, J.C., FITZGERALD, R.T., BROWN, A.T., FAAS, F.H., EIDT, J.F. and MOURSI, M.M., 2006. Pravastatin and clopidogrel combined inhibit intimal hyperplasia in a rat carotid endarterectomy model. *Vascular and endovascular surgery*, **40**(1), pp. 49-57.
- BLOEMENKAMP, D.G., MALI, W.P., TANIS, B.C., ROSENDAAL, F.R., VAN DEN BOSCH, M.A., KEMMEREN, J.M., ALGRA, A., OSSEWAARDE, J.M., VISSEREN, F.L., VAN LOON, A.M. and VAN DER GRAAF, Y., 2002. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and cytomegalovirus infections and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Atherosclerosis*, **163**(1), pp. 149-156.
- BLUM, A., KAPLAN, G., VARDINON, N., YUST, I., BURKE, M., LANIADO, S. and MILLER, H., 1998. Serum amyloid type A may be a predictor of restenosis. *Clinical cardiology*, **21**(9), pp. 655-658.
- BUFFON, A., LIUZZO, G., BIASUCCI, L.M., PASQUALETTI, P., RAMAZZOTTI, V., REBUZZI, A.G., CREA, F. and MASERI, A., 1999. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, **34**(5), pp. 1512-1521.
- CAO, J.J., THACH, C., MANOLIO, T.A., PSATY, B.M., KULLER, L.H., CHAVES, P.H., POLAK, J.F., SUTTON-TYRRELL, K., HERRINGTON, D.M., PRICE, T.R. and CUSHMAN, M., 2003. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, **108**(2), pp. 166-170.
- CHAIT, A., HAN, C.Y., ORAM, J.F. and HEINECKE, J.W., 2005. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *Journal of lipid research*, **46**(3), pp. 389-403.
- CREMONESI, A., SETACCI, C., BIGNAMINI, A., BOLOGNESE, L., BRIGANTI, F., DI SCIASCIO, G., INZITARI, D., LANZA, G., LUPATTELLI, L., MANGIAFICO, S., PRATESI, C., REIMERS, B., RICCI, S., DE DONATO, G., UGOLOTTI, U., ZANINELLI, A. and GENSINI, G.F., 2006. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, **37**(9), pp. 2400-2409.

DANESH, J., COLLINS, R., APPLEBY, P. and PETO, R., 1998. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, **279**(18), pp. 1477-1482.

DANESH, J., COLLINS, R. and PETO, R., 2000. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, **102**(10), pp. 1082-1085.

DANESH, J., COLLINS, R. and PETO, R., 1997. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, **350**(9075), pp. 430-436.

DANGWAL, S., RAUCH, B.H., GENSH, T., DAI, L., BRETSCHEIDER, E., VOGELAAR, C.F., SCHROR, K. and ROSENKRANZ, A.C., 2011. High Glucose Enhances Thrombin Responses via Protease-Activated Receptor-4 in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**(3), pp. 624-633.

DAVIES, M.J., RICHARDSON, P.D., WOOLF, N., KATZ, D.R. and MANN, J., 1993. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *British heart journal*, **69**(5), pp. 377-381.

DILIC, M., KULIC, M., BALIC, S., DZUBUR, A., HADZIMEHMEDAGIC, A., VRANIC, H. and SVRAKIC, S., 2010. Cerebrovascular events: correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors. *Medicinski arhiv*, **64**(4), pp. 204-207.

DIETEL M., DUDENHAUSEN J., SUTTORP N., 2003. *Harrisons Innere Medizin*. 15. Auflage, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag.

DODICK, D.W., MEISSNER, I., MEYER, F.B. and CLOFT, H.J., 2004. Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, **79**(7), pp. 937-944.

ECKSTEIN, H.H., RINGLEB, P., ALLENBERG, J.R., BERGER, J., FRAEDRICH, G., HACKE, W., HENNERICI, M., STINGELE, R., FIEHLER, J., ZEUMER, H. and JANSEN, O., 2008. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet neurology*, **7**(10), pp. 893-902.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, ERQOU, S., KAPTOGE, S., PERRY, P.L., DI ANGELANTONIO, E., THOMPSON, A., WHITE, I.R., MARCOVINA, S.M., COLLINS, R., THOMPSON, S.G. and DANESH, J., 2009. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, **302**(4), pp. 412-423.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, KAPTOGE, S., DI ANGELANTONIO, E., LOWE, G., PEPYS, M.B., THOMPSON, S.G., COLLINS, R. and DANESH, J., 2010. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, **375**(9709), pp. 132-140.

FAXON, D.P., CREAGER, M.A., SMITH, S.C., JR, PASTERNAK, R.C., OLIN, J.W., BETTMANN, M.A., CRIQUI, M.H., MILANI, R.V., LOSCALZO, J., KAUFMAN, J.A., JONES, D.W., PEARCE, W.H. and AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*, **109**(21), pp. 2595-2604.

FAXON, D.P., FUSTER, V., LIBBY, P., BECKMAN, J.A., HIATT, W.R., THOMPSON, R.W., TOPPER, J.N., ANNEX, B.H., RUNDBACK, J.H., FABUNMI, R.P., ROBERTSON, R.M., LOSCALZO, J. and AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*, **109**(21), pp. 2617-2625.

GAITINI, D. and SOUDACK, M., 2005. Diagnosing carotid stenosis by Doppler sonography: state of the art. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, **24**(8), pp. 1127-1136.

GALIS, Z.S. and KHATRI, J.J., 2002. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circulation research*, **90**(3), pp. 251-262.

GEARY, R.L., NIKKARI, S.T., WAGNER, W.D., WILLIAMS, J.K., ADAMS, M.R. and DEAN, R.H., 1998. Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, **27**(1), pp. 96-106; discussion 106-8.

GIL-PERALTA, A., MAYOL, A., MARCOS, J.R., GONZALEZ, A., RUANO, J., BOZA, F. and DURAN, F., 1996. Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries. Results, complications, and follow-up. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, **27**(12), pp. 2271-2273.

GOLDBOURT, U. and NEUFELD, H.N., 1986. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, **6**(4), pp. 357-377.

GRIENDLING, K.K. and HARRISON, D.G., 2001. Out, damned dot: studies of the NADPH oxidase in atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*, **108**(10), pp. 1423-1424.

GROTTA, J., 1997. Elective stenting of extracranial carotid arteries. *Circulation*, **95**(2), pp. 303-305.

GUDER W. G., NOLTE J., 2005. Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 1. Auflage, München: Urban und Fischer.

HAFNER, F., SEINOST, G., GARY, T., FROEHLICH, H., PILGER, E. and BRODMANN, M., 2010. Are flow-mediated vasodilatation and intima-media thickness of the brachial artery associated with restenosis after endovascular treatment of peripheral arterial occlusive disease? *European radiology*, **20**(10), pp. 2533-2540.

- HANSSON, G.K., 2009. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, **7 Suppl 1**, pp. 328-331.
- HANSSON, G.K., 2001. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **21**(12), pp. 1876-1890.
- HEROLD G., 2008. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold.
- HOMOCYSTEINE STUDIES COLLABORATION, 2002. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, **288**(16), pp. 2015-2022.
- HORN F., ARMBRUSTER M., BERGHOLD S., BLAESCHKE F., GRILLHÖSL C., HELFERICH S., MOC I., PRITSCH M., SCHNEIDER N., ZIEGLER P., 2009. Biochemie des Menschen. 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- HUNG, H.C., WILLETT, W., MERCHANT, A., ROSNER, B.A., ASCHERIO, A. and JOSHIPURA, K.J., 2003. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation*, **107**(8), pp. 1152-1157.
- JUNQUEIRA L. C., CARNEIRO J., 1996. Histologie. 4. Auflage, Berlin: Springer.
- KAMITANI, T., TANIGUCHI, T., MIYAI, N., KAWASAKI, T., KAWASAKI, S. and SUGIHARA, H., 2005. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, **69**(6), pp. 644-649.
- KAMSTRUP, P.R., TYBJAERG-HANSEN, A., STEFFENSEN, R. and NORDESTGAARD, B.G., 2009. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, **301**(22), pp. 2331-2339.
- KIM, B.S., JUNG, H.S., BANG, O.Y., CHUNG, C.S., LEE, K.H. and KIM, G.M., 2010. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*, **212**(2), pp. 682-688.
- KIMCL (Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik): [online] <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter.htm>
- CRP: <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/7006.htm> [25.06.2011]
  - Fibrinogen: <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/10545.htm> [25.06.2011]
  - Leukozyten: <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/65.htm> [25.06.2011]
  - Homocystein: <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/53520.htm> [25.06.2011]
  - Lp(a): <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/7355.htm> [25.06.2011]

KITA, T., KUME, N., MINAMI, M., HAYASHIDA, K., MURAYAMA, T., SANO, H., MORIWAKI, H., KATAOKA, H., NISHI, E., HORIUCHI, H., ARAI, H. and YOKODE, M., 2001. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **947**, pp. 199-205; discussion 205-6.

KORNOWSKI, R., HONG, M.K., TIO, F.O., BRAMWELL, O., WU, H. and LEON, M.B., 1998. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*, **31**(1), pp. 224-230.

KRANZHOFER, R., SCHMIDT, J., PFEIFFER, C.A., HAGL, S., LIBBY, P. and KUBLER, W., 1999. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **19**(7), pp. 1623-1629.

LAFONT, A., DURAND, E., SAMUEL, J.L., BESSE, B., ADDAD, F., LEVY, B.I., DESNOS, M., GUEROT, C. and BOULANGER, C.M., 1999. Endothelial dysfunction and collagen accumulation: two independent factors for restenosis and constrictive remodeling after experimental angioplasty. *Circulation*, **100**(10), pp. 1109-1115.

LAL, B.K., HOBSON, R.W., 2ND, GOLDSTEIN, J., CHAKHTOURA, E.Y. and DURAN, W.N., 2004. Carotid artery stenting: is there a need to revise ultrasound velocity criteria? *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, **39**(1), pp. 58-66.

LAL, B.K., KAPERONIS, E.A., CUADRA, S., KAPADIA, I. and HOBSON, R.W., 2ND, 2007. Patterns of in-stent restenosis after carotid artery stenting: classification and implications for long-term outcome. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, **46**(5), pp. 833-840.

LAWRENCE DE KONING, A.B., WERSTUCK, G.H., ZHOU, J. and AUSTIN, R.C., 2003. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clinical biochemistry*, **36**(6), pp. 431-441.

LI, J.J., REN, Y., CHEN, K.J., YEUNG, A.C., XU, B., RUAN, X.M., YANG, Y.J., CHEN, J.L. and GAO, R.L., 2010. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St.Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*, **37**(1), pp. 49-57.

LIBBY, P., 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, **420**(6917), pp. 868-874.

LIBBY, P., 2001. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **104**(3), pp. 365-372.

LIBBY, P., EGAN, D. and SKARLATOS, S., 1997. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*, **96**(11), pp. 4095-4103.

LIBBY, P., RIDKER, P.M. and MASERI, A., 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, **105**(9), pp. 1135-1143.

LOSCALZO, J., 2001. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circulation research*, **88**(8), pp. 756-762.

MACA, T.H., AHMADI, R., DERFLER, K., EHRINGER, H., GSCHWANDTNER, M.E., HORL, W., KATZENSCHLAGER, R., MULLER-KNESPEL, E., KOPPENSTEINER, R., SCHNEIDER, B., STUMPFLER, A., UGURLUOGLU, A. and MINAR, E., 2002. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, **19**(4), pp. 300-306.

MANZI, S. and WASKO, M.C., 2000. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **59**(5), pp. 321-325.

MAS, J.L., TRINQUART, L., LEYS, D., ALBUCHER, J.F., ROUSSEAU, H., VIGUIER, A., BOSSAVY, J.P., DENIS, B., PIQUET, P., GARNIER, P., VIADER, F., TOUZE, E., JULIA, P., GIROUD, M., KRAUSE, D., HOSSEINI, H., BECQUEMIN, J.P., HINZELIN, G., HOUDART, E., HENON, H., NEAU, J.P., BRACARD, S., ONNIENT, Y., PADOVANI, R., CHATELLIER, G. and EVA-3S INVESTIGATORS, 2008. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet neurology*, **7**(10), pp. 885-892.

MCCABE, D.J., PEREIRA, A.C., CLIFTON, A., BLAND, J.M., BROWN, M.M. and CAVATAS INVESTIGATORS, 2005. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*, **36**(2), pp. 281-286.

MEHTA, R.H., ZAHN, R., HOCHADEL, M., MUDRA, H., ISCHINGER, T., HAUPTMANN, K.E., JUNG, J., SEGGEWISS, H., ZEYMER, U., SENEGES, J. and GERMAN ARBEITSGEMEINSCHAFT LEITENDE KARDIOLOGISCHE KRANKENHAUSARZTE CAROTID ARTERY STENT (ALKK-CAS) REGISTRY, 2009. Effectiveness and safety of carotid artery stenting for significant carotid stenosis in patients with contralateral occlusion (from the German ALKK-CAS Registry experience). *The American Journal of Cardiology*, **104**(5), pp. 725-731.

MERINO, A., BUENDIA, P., MARTIN-MALO, A., ALJAMA, P., RAMIREZ, R. and CARRACEDO, J., 2011. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **186**(3), pp. 1809-1815.

NASH, S.D., CRUICKSHANKS, K.J., KLEIN, R., KLEIN, B.E., NIETO, F.J., RYFF, C.D., KRANTZ, E.M., SHUBERT, C.R., NONDAHL, D.M. and ACHER, C.W., 2010. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults. *Preventive medicine*, .

National Center for Health Statistics (2010): Health, United States, 2009: With Special Feature on Medical Technology [online] <http://www.cdc.gov/nchs/data/hs/hs09.pdf> [25.06.2011]

NIELSEN, L.B., 1999. Atherogenicity of lipoprotein(a) and oxidized low density lipoprotein: insight from in vivo studies of arterial wall influx, degradation and efflux. *Atherosclerosis*, **143**(2), pp. 229-243.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. 1991. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, **22**(6), pp. 711-720.

OKWUOSA, T.M., GREENLAND, P., LAKOSKI, S.G., NING, H., KANG, J., BLUMENTHAL, R.S., SZKLO, M., CROUSE, J.R., 3RD, LIMA, J.A., LIU, K. and LLOYD-JONES, D.M., 2011. Factors Associated With Presence and Extent of Coronary Calcium in Those Predicted to Be at Low Risk According to Framingham Risk Score (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *The American Journal of Cardiology*, **107**(6), pp. 879-885.

O'LEARY, D.H., POLAK, J.F., KRONMAL, R.A., MANOLIO, T.A., BURKE, G.L. and WOLFSON, S.K., JR, 1999. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*, **340**(1), pp. 14-22.

OLIN, J.W., KAUFMAN, J.A., BLUEMKE, D.A., BONOW, R.O., GERHARD, M.D., JAFF, M.R., RUBIN, G.D., HALL, W. and AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging. *Circulation*, **109**(21), pp. 2626-2633.

PASTERNAK, R.C., CRIQUI, M.H., BENJAMIN, E.J., FOWKES, F.G., ISSELBACHER, E.M., MCCULLOUGH, P.A., WOLF, P.A., ZHENG, Z.J. and AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, **109**(21), pp. 2605-2612.

PEDERSEN, T.X., MCCORMICK, S.P., TSIMIKAS, S., BRO, S. and NIELSEN, L.B., 2010. Lipoprotein(a) accelerates atherosclerosis in uremic mice. *Journal of lipid research*, **51**(10), pp. 2967-2975.

PIGNOLI, P., TREMOLI, E., POLI, A., ORESTE, P. and PAOLETTI, R., 1986. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, **74**(6), pp. 1399-1406.

RIDKER, P.M., CUSHMAN, M., STAMPFER, M.J., TRACY, R.P. and HENNEKENS, C.H., 1998. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, **97**(5), pp. 425-428.

RIDKER, P.M., STAMPFER, M.J. and RIFAI, N., 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, **285**(19), pp. 2481-2485.

RIJBROEK, A., WISSELINK, W., VRIENS, E.M., BARKHOF, F., LAMMERTSMA, A.A. and RAUWERDA, J.A., 2006. Asymptomatic carotid artery stenosis: past, present and future. How to improve patient selection? *European neurology*, **56**(3), pp. 139-154.

- ROSS, R., GLOMSET, J. and HARKER, L., 1977. Response to injury and atherogenesis. *The American journal of pathology*, **86**(3), pp. 675-684.
- SABA, L., POTTERS, F., VAN DER LUGT, A. and MALLARINI, G., 2010. Imaging of the fibrous cap in atherosclerotic carotid plaque. *Cardiovascular and interventional radiology*, **33**(4), pp. 681-689.
- SCHILLINGER, M., EXNER, M., MLEKUSCH, W., HAUMER, M., AHMADI, R., RUMPOLD, H., WAGNER, O. and MINAR, E., 2002. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology*, **224**(2), pp. 529-535.
- SCHILLINGER, M., EXNER, M., MLEKUSCH, W., RUMPOLD, H., AHMADI, R., SABETI, S., LANG, W., WAGNER, O. and MINAR, E., 2003. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology*, **227**(2), pp. 516-521.
- SCHMIDT, A.M., YAN, S.D., WAUTIER, J.L. and STERN, D., 1999. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation research*, **84**(5), pp. 489-497.
- SCHONBECK, U. and LIBBY, P., 2001a. CD40 signaling and plaque instability. *Circulation research*, **89**(12), pp. 1092-1103.
- SCHONBECK, U. and LIBBY, P., 2001b. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, **58**(1), pp. 4-43.
- SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A., 2003. Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, Stuttgart: Thieme.
- SMITH, S.C.,JR, MILANI, R.V., ARNETT, D.K., CROUSE, J.R.,3RD, MCDERMOTT, M.M., RIDKER, P.M., ROSENSON, R.S., TAUBERT, K.A., WILSON, P.W. and AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation*, **109**(21), pp. 2613-2616.
- STAIKOV, I.N., ARNOLD, M., MATTLE, H.P., REMONDA, L., STURZENEGGER, M., BAUMGARTNER, R.W. and SCHROTH, G., 2000. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Journal of neurology*, **247**(9), pp. 681-686.
- STANZIALE, S.F., WHOLEY, M.H., BOULES, T.N., SELZER, F. and MAKAROUN, M.S., 2005. Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*, **12**(3), pp. 346-353.
- STARY, H.C., CHANDLER, A.B., DINSMORE, R.E., FUSTER, V., GLAGOV, S., INSULL, W.,JR, ROSENFELD, M.E., SCHWARTZ, C.J., WAGNER, W.D. and WISSLER, R.W., 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular

Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **15**(9), pp. 1512-1531.

STARY, H.C., CHANDLER, A.B., GLAGOV, S., GUYTON, J.R., INSULL, W., JR, ROSENFELD, M.E., SCHAFFER, S.A., SCHWARTZ, C.J., WAGNER, W.D. and WISSLER, R.W., 1994. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, **89**(5), pp. 2462-2478.

STOLZ, E., 2010. Revision of the DEGUM criteria for grading stenoses of the internal carotid artery]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, **31**(6), pp. 614; author reply 614-5.

TEITELBAUM, G.P., LEFKOWITZ, M.A. and GIANNOTTA, S.L., 1998. Carotid angioplasty and stenting in high-risk patients. *Surgical neurology*, **50**(4), pp. 300-11; discussion 311-2.

THOMAS L., 2008. Labor und Diagnose. 7. Auflage, Frankfurt/Main: Th-Books.

TORZEWSKI, M., RIST, C., MORTENSEN, R.F., ZWAKA, T.P., BIENEK, M., WALTENBERGER, J., KOENIG, W., SCHMITZ, G., HOMBACH, V. and TORZEWSKI, J., 2000. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **20**(9), pp. 2094-2099.

TOTANI, L. and EVANGELISTA, V., 2010. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**(12), pp. 2357-2361.

TSCHOPL, M., TSAKIRIS, D.A., MARBET, G.A., LABS, K.H. and JAGER, K., 1997. Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **17**(11), pp. 3208-3214.

TSIMIKAS, S., PALINSKI, W. and WITZTUM, J.L., 2001. Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **21**(1), pp. 95-100.

UNDAS, A., BROZEK, J., JANKOWSKI, M., SIUDAK, Z., SZCZEKLIK, A. and JAKUBOWSKI, H., 2006. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**(6), pp. 1397-1404.

VOLLBRACHT C., ROTH F.-J., STRAUSS A. L., 2002. Interventionelle Gefäßtherapie. Darmstadt: Steinkopff Verlag.

WALDEYER A., MAYET A., 1993. Anatomie des Menschen. 16. Auflage, Berlin: Walter de Gruyter.

WANDSCHNEIDER W., HAUSEGGER K., WEBER J., NOISTERING G., PREISS P., HLATKY P., HOLZER M. (2008): Behandlung der extrakraniellen Carotis-Stenose - Leitlinie zur Schlaganfallprophylaxe bei Stenosen und Verschlüssen der A. carotis communis, interna und externa [online] <http://www.cardiothoracic.at/pdf/Carotis-SOP.pdf> [25.06.2011]

WARNHOLTZ, A., OSTAD, M.A., VELICH, N., TRAUTMANN, C., SCHINZEL, R., WALTER, U. and MUNZEL, T., 2008. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis*, **196**(2), pp. 689-695.

WILSON, A.M., RYAN, M.C. and BOYLE, A.J., 2006. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International journal of cardiology*, **106**(3), pp. 291-297.

World Health Organization/ WHO (2008): Fact sheet No 310 The top ten causes of death [online] [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310\\_2008.pdf](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf) [25.06.2011]

World Health Organization/ WHO (1958): Classification of Atherosclerotic Lesions [online] [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_143.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_143.pdf) [25.06.2011]

YUAN, C., ZHANG, S.X., POLISSAR, N.L., ECHELARD, D., ORTIZ, G., DAVIS, J.W., ELLINGTON, E., FERGUSON, M.S. and HATSUKAMI, T.S., 2002. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*, **105**(2), pp. 181-185.

ZHOU, W., FELKAI, D.D., EVANS, M., MCCOY, S.A., LIN, P.H., KOUGIAS, P., EL-SAYED, H.F. and LUMSDEN, A.B., 2008. Ultrasound criteria for severe in-stent restenosis following carotid artery stenting. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, **47**(1), pp. 74-80.