

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. W. Reith

Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von: Philipp Dominik Dietrich

geb. am: 22.05.1990 in Neunkirchen (Saar)

Tag der Promotion:

Dekan:

Berichterstatter:

.....

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung und Abstract	1
1.1 Zusammenfassung: Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen	1
1.2 Abstract: Treatment of high-grade intracranial stenoses	2
2. Einleitung.....	3
2.1 Intrakranielle Gefäßstenosen	3
2.1.1 Epidemiologie.....	3
2.1.2 Blutversorgung des Gehirns	3
2.1.3 Regulation der Blutversorgung des Gehirns.....	7
2.1.4 Ätiopathogenese, Pathophysiologie und Prognose des ischämischen Schlaganfalls	7
2.2 Bisherige Behandlungsansätze.....	11
2.2.1 Medikamentöse Behandlungsansätze	11
2.2.2 Operative Behandlungsansätze.....	14
2.2.3 Endovaskuläre Behandlungsansätze	15
2.2.3.1 Ballonangioplastie	15
2.2.3.2 Stentangioplastie.....	16
2.3 Fragestellung der Arbeit	18
3. Methodik und Patientenpopulation.....	20
3.1 Diagnostische Methodik.....	20
3.1.1 Nichtinvasive diagnostische Methodik.....	20
3.1.1.1 Transkranielle Doppler- (TCD) und farbkodierte Duplexsonographie (TCCS)	20
3.1.1.2 Computertomographie (CT)	21
3.1.1.3 Kernspintomographie/Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	22
3.1.2 Invasive diagnostische Methodik	24
3.1.2.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	24
3.2 Interventionelle Methodik	25
3.2.1 Präinterventionelles Management.....	25
3.2.2 Vorgehensweise Angiographie und Ballon- bzw. Stentangioplastie.....	26
3.2.3 Postinterventionelles Management.....	27
3.3 Patienten	27
3.3.1 Einschlusskriterien.....	27
3.3.2 Datenerhebung.....	28

3.3.3 Verlaufskontrollen	29
3.3.4 Statistische Auswertung	29
4. Ergebnisse.....	31
4.1 Epidemiologie	31
4.2 Präinterventionelle Diagnostik.....	32
4.2.1 Gefäßrisikofaktoren.....	32
4.2.2 Präinterventioneller neurologischer Status	33
4.2.3 Präinterventionelle Bildgebung.....	34
4.2.4 Lokalisation der Stenosen	34
4.2.4.1 Stenosen der intrakraniellen und extrakraniellen Gefäße	34
4.2.4.2 Lokalisation der intrakraniellen Stenosen	34
4.2.5 Stenosegrade und Stenoselänge	35
4.3 Interventionen.....	36
4.3.1 Erstinterventionen.....	40
4.3.2 Zweitinterventionen	44
4.4 Interventionsergebnisse	47
4.4.1 Technische Erfolgsrate	47
4.4.2 Postinterventionelle Stenosegrade	47
4.5 Periinterventionelle Komplikationen und Nachbeobachtung.....	50
4.5.1 Beobachtungszeitraum.....	50
4.5.2 Periinterventionelle Komplikationen und Verlaufskontrolle	51
4.6 Patientenoutcome in Abhängigkeit vom Therapieregime	60
4.7 Mortalität	62
5. Diskussion.....	63
5.1 Epidemiologie und Prognose intrakranieller Stenosen	63
5.2 Medikamentöse Therapie	64
5.3 Operative Therapie.....	67
5.4 Endovaskuläre Therapie	69
5.5 Fazit und Ausblick.....	74
6. Literaturverzeichnis.....	78
7. Publikationen/Danksagung	96
7.1 Publikationen.....	96
7.2 Danksagung	97
8. Lebenslauf	98

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACI	A. carotis interna
ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACP	A. cerebri posterior
ADC	apparent diffusion coefficient
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
BA	A. basilaris
BB	beschichteter Ballon
BES	ballonexpandierbares Stentsystem
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAPRIE	Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events
CBF	cerebral blood flow
cCT	kraniale Computertomographie
CE	contrast enhanced
CHARISMA	Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance
COSS	Carotid Occlusion Surgery Study
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CURE	Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events
CVRC	cerebrovascular reserve capacity
d. h.	das heißt
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusion weighted imaging
EDAS	Enzephalo-Duro-Arterio-Synangiome

EPI	echo planar imaging
ESASIS	Early stent-assisted angioplasty in symptomatic intracranial stenoses
ESPS-2	European stroke prevention study 2
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
Hb	Hämoglobin
HDE	Humanitarian Device Exemption
HE	Houndsfield-Einheiten
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
i. a.	intraarteriell
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i. d. R.	in der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
MATCH	Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent TIA or ischemic stroke
MCA	A. cerebri media
MRA	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American symptomatic carotid endarterectomy trial
NIH	National Institutes of Health
PC	phase-contrast
Proc.	Processus
PRoFESS	Prevention regimen for effectively avoiding second strokes
PROGRESS	Perindopril protection against recurrent stroke study
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTAS	perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PWI	perfusion weighted imaging

RF-Pulse	Radiofrequenzpulse
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAMMPRIS	Stenting versus aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis
SES	selbstexpandierbares Stentsystem
sog.	sogenannt
SPARCL	Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels
SSYLVA	Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries
STA	A. temporalis superficialis
Tab.	Tabelle
TCCS	farbkodierte Duplexsonographie
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOF	time-of-flight
TOSS	Trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis
u. a.	unter anderem
UB	unbeschichteter Ballon
VA	A. vertebralis
vgl.	vergleiche
VISSIT	Vitesse intracranial stent study for ischemic therapy
WARS	Warfarin-Aspirin recurrent stroke study
WASID	Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease study
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der extra- und intrakraniellen Blutgefäße.....	5
Abbildung 2: Anatomie der intrakraniellen Blutgefäße.....	6
Abbildung 3: Pathophysiologie intrakranieller Atherosklerose.....	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung verschiedener Infarktmuster in der Bildgebung.....	10
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Stents.....	16
Abbildung 6: Altersverteilung ischämischer Schlaganfälle infolge intrakranieller Stenosen.....	31
Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Altersverteilung ischämischer Schlaganfälle infolge intrakranieller Stenosen.....	32
Abbildung 8: Übersicht über das Gefäßrisikoprofil des Patientenkollektivs.....	33
Abbildung 9: Differenz der Stenosegrade (post- minus präinterventionell) in Abhängigkeit von der Behandlung.....	48
Abbildung 10: Differenz der Stenosegrade (post- minus präinterventionell) in Abhängigkeit von der Stenosenlänge in mm.....	48
Abbildung 11: Patient Nr. 14 mit A. vertebralis-Stenose links.....	49
Abbildung 12: Patient Nr. 30 mit A. vertebralis-Stenose rechts.....	49
Abbildung 13: Patient Nr. 43 mit A. basilaris-Stenose.....	50
Abbildung 14: Strömungsveränderungen des Blutflusses hervorgerufen durch einen extra-/intrakraniellen Bypass.....	68
Abbildung 15: Therapiealgorithmus zum Management von Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung atherosklerotischer Risikofaktoren.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die bei den Ballon- bzw. Stentangioplastien eingesetzten Devices.....	27
Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach einem Schlaganfall.....	28
Tabelle 4: Präinterventioneller modifizierter Rankin-Score.....	33
Tabelle 5: Lokalisation der intrakraniellen Stenosen.....	35
Tabelle 6: Übersicht über die bei der Erst- und Zweitintervention verwendeten Devices.....	37
Tabelle 7: Ergebnisse der Erstintervention.....	41
Tabelle 8: Ergebnisse der Zweitintervention.....	46
Tabelle 9: Prä- und postinterventioneller modifizierter Rankin-Score.....	61
Tabelle 10: Übersicht über die aufgetretenen nicht neurologischen Komplikationen und unerwünschten Behandlungszwischenfälle („adverse events“).	62

1. Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung: Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen

Hintergrund: Ca. 10 % aller Schlaganfälle können auf intrakranielle atherosklerotische Stenosen zurückgeführt werden. In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, wie sich die derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsansätze (medikamentöse Therapie, Ballon- sowie Stentangioplastie) auf das Patientenoutcome (Auftreten TIA/Schlaganfall) auswirken.

Patienten & Methode: Eingeschlossen wurden 64 Patienten mit 76 angiographisch bestätigten, hochgradigen ($\geq 70\%$) symptomatischen intrakraniellen Stenosen, die sich in den Jahren 2010/2011 einer Intervention unterzogen haben. Davon entfielen 41 Interventionen auf den vorderen und 35 auf den hinteren Kreislauf. 7 intrakranielle Stenosen wurden mittels medikamentöser Therapie behandelt, 13 durch Stentangioplastie und 54 mithilfe der Ballonangioplastie. Bei 13 Patienten wurde eine Zweitintervention durchgeführt (20,3 % (13/64)).

Ergebnisse: Das erneute Auftreten einer TIA bzw. eines Schlaganfalles im Follow-up (\emptyset 9,3 Monate, 65,6 % vorhandene Verlaufskontrollen) war hochgradig signifikant abhängig von der Therapie ($p = 0,001$). Sowohl die Stentangioplastie ($p = 0,002$) als auch die Ballonangioplastie ($p = 0,000$) waren der medikamentösen Therapie signifikant überlegen, untereinander war kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,321$). Die technische Erfolgsrate der endovaskulären Behandlung lag bei 96,5 % (82/85). Innerhalb von 30 Tagen post interventionem erlitten 5 Patienten (11,9 % (5/42)) ein Rezidiv, davon 3 eine TIA (60 % (3/5)) und 2 einen minor stroke (40 % (2/5)). Die Gesamt-Rezidivrate über die Follow-up-Zeit lag bei 21,9 % (14/64).

Schlussfolgerung: Die Frage nach der optimalen Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden. In dieser Studie zeigte die endovaskulär behandelte Patientengruppe ein günstigeres Outcome als die medikamentöse Vergleichsgruppe. Für die Zukunft entscheidend ist die zuverlässige Senkung der Komplikationsraten, eine sorgfältige Patientenauswahl mit klarer Indikationsstellung, eine technische Weiterentwicklung der Interventionsmaterialien, sowie die Erfahrung und das Können des endovaskulär tätigen Neuroradiologen.

Schlüsselwörter: Intrakranielle Stenose, Intrakranielle Atherosklerose, Schlaganfall, Stent, Angioplastie

1.2 Abstract: Treatment of high-grade intracranial stenoses

Background: Ca. 10 % of all strokes are caused by intracranial atherosclerotic stenoses.

Object of this retrospective study was to determine the safety and efficacy of the currently available treatment approaches (medical treatment, percutaneous transluminal angioplasty alone and together with stenting) in terms of patient outcome (TIA/stroke).

Patients & Methods: Included were 64 patients with 76 angiographically confirmed high-grade ($\geq 70\%$) symptomatic intracranial stenoses, who underwent an intervention in the years 2010/2011. Thereof 41 interventions were conducted in the anterior circulation and 35 in the posterior circulation. 7 intracranial stenoses were treated medicinally, 13 per stenting and 54 through angioplasty. In 13 patients a reintervention was conducted (20,3 % (13/64)).

Results: The renewed occurrence of TIA or stroke during follow-up ($\bar{\emptyset}$ 9,3 months, 65,6 % available for follow-up) was highly significant depending on treatment ($p = 0,001$). Both percutaneous transluminal angioplasty with stenting ($p = 0,002$) and without stenting ($p = 0,000$) was significant superior to medical treatment, but among themselves, there was no statistic difference ascertainable ($p = 0,321$). The technical success rate of endovascular treatment was 96,5 % (82/85). Within 30 days after treatment, 5 patients (11,9 % (5/42)) suffered a relaps, 3 a TIA (60 % (3/5)) and 2 a minor stroke (40 % (2/5)). The overall recurrence rate during follow-up was 21,9 % (14/64).

Conclusion: The question concerning the optimal treatment of high-grade intracranial stenoses could not be answered conclusively as yet. In this study the endovascular treated patient group showed a favourable outcome compared to the medically treated arm. Important for the future is the reliable lowering of the complication rate, meticulous criteria for patient selection with clear defining criteria for intervention, further improvements of materials and techniques as well as the experience and expertise of the interventionalist.

Keywords: intracranial stenosis, intracranial atherosclerosis, stroke, stent, angioplasty

2. Einleitung

2.1 Intrakranielle Gefäßstenosen

2.1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten und bedeutendsten vaskulären Erkrankungen. Nach Schätzungen erlitten im Jahr 2010 16,9 Mio. Menschen einen Schlaganfall, mehr als ein Drittel (5,9 Mio.) endeten tödlich [48]. In Deutschland ereignen sich jährlich ca. 262 000 Schlaganfälle, davon 196 000 erstmalige und 66 000 Reinfarkte (Stand 2008). Der Schlaganfall ist hierzulande die dritthäufigste Todesursache mit ca. 62 000 Todesfällen (Todesursachenstatistik 2010; ICD-10: I60-I69) hinter Herz- und Krebserkrankungen [64]. Aufgrund des demographischen Wandels stehen Schlaganfälle in der Todesursachenstatistik weltweit an zweiter Stelle [48]. Sie gehören zu den häufigsten Ursachen für erworbene, lebenslange Behinderungen im höheren Lebensalter. In westlichen Industrieländern belaufen sich die Ausgaben für Schlaganfallpatienten auf ca. 2 - 5 % der gesamten Gesundheitskosten [64]. Basierend auf Daten des Erlanger Schlaganfall Registers werden in Deutschland bis zum Jahr 2025 schätzungsweise 3,4 Mio. Menschen einen erstmaligen ischämischen Insult erleiden, die direkten Kosten für die Versorgung der Patienten werden auf ca. 108,6 Milliarden Euro veranschlagt [64], [79]. Schlaganfälle werden generell in ischämische (80 %) und hämorrhagische (20 %) Insulte unterteilt [100]. Ca. 8 - 10 % aller zerebralen Ischämien können bei Kaukasiern auf intrakranielle atherosklerotische Stenosen zurückgeführt werden [30], [130], bei der asiatischen Bevölkerung liegt der Anteil bei bis zu 50 % [75]. Das Risiko einen Schlaganfall aufgrund einer intrakraniellen Stenose zu erleiden liegt zwischen 7 - 24 % [30]. Im Gegensatz zu extrakraniellen A. carotis interna (ACI)-Stenosen [2], [103], besteht für intrakranielle Stenosen kein standardisiertes Therapiekonzept.

2.1.2 Blutversorgung des Gehirns

Die arterielle Versorgung des Gehirns erfolgt über einen vorderen und hinteren Kreislauf. Der vordere Kreislauf versorgt über die aus der A. carotis communis (ACC) entspringende A. carotis interna (ACI) die Gehirnabschnitte in der vorderen und mittleren Schädelgrube (Karotisstromgebiet). Der hintere Kreislauf, gebildet von den auf dem Clivus zur unpaaren A. basilaris (BA) zusammenfließenden Aa. vertebrales (VA), versorgt die Gehirnteile der

hinteren Schädelgrube (vertebrobasiläres Stromgebiet). Beide Stromgebiete sind über einen Anastomosenkreislauf, den *Circulus arteriosus cerebri Willisii*, miteinander verbunden.

Die Abschnitte der *A. carotis interna* (ACI) ab Eintritt in den *Canalis caroticus* der Schädelbasis, die aus ihr abzweigenden *A. cerebri anterior* (ACA) und *A. cerebri media* (MCA), die *Aa. vertebrales* (VA) ab Eintritt in das *Foramen magnum*, die *A. basilaris* (BA), die aus ihr hervorgehende *A. cerebri posterior* (ACP) sowie die von diesen Arterien abgehenden Gefäße bilden in ihrer Gesamtheit das intrakranielle Stromgebiet.

Die *A. carotis interna* geht auf Höhe des vierten Halswirbelkörpers aus der *A. carotis communis* hervor. Ihr Verlauf von der Karotisgabel (*Bifurcatio carotidis*) bis zu ihrer Aufzweigung in die *Aa. cerebri anterior* und *media* in Höhe der *Substantia perforata anterior* des Frontalhirns kann in vier topographische Abschnitte unterteilt werden:

- Pars cervicalis: von der Karotisgabel bis zum Eintritt in die Schädelbasis
- Pars petrosa: im Verlauf durch die Schädelbasis im *Canalis caroticus* des Felsenbeins
- Pars cavernosa: im Verlauf durch den *Sinus cavernosus*
- Pars cerebrialis: nach Verlassen des *Sinus cavernosus* bis zur Aufzweigung in die *A. cerebri anterior* und *media*. [139]

Die Pars cervicalis stellt somit den extrakraniellen Abschnitt, die Pars petrosa, die Pars cavernosa und die Pars cerebrialis die intrakraniellen Abschnitte der *A. carotis interna* dar.

Die *A. carotis interna* zieht, ohne einen Ast abzugeben, bis zur Schädelbasis. Für die intrakraniellen Abschnitte der *A. carotis interna* existieren keine einheitlichen Bezeichnungen. Nach KRAYENBÜHL und YASARGIL [73] werden fünf Segmente (C1 - C5) unterschieden (s. Abb. 1). Nach Austritt aus dem *Canalis caroticus* verläuft die *A. carotis interna* zunächst nach medial (C5-Segment), zieht dann S-förmig lateral der Hypophyse durch den *Sinus cavernosus* (C4-Segment) und durchbricht medial vom *Proc. clinoides anterior* die *Dura mater* (C3-Segment, Karotisknie). Von dort läuft sie innerhalb des Subarachnoidalraumes (*Cisterna chiasmatica*) nach occipital (C2-Segment) und geht bis zur Bifurkation in ihren Endabschnitt über (C1-Segment). Der Durchmesser des Karotisendabschnittes beträgt in der Regel 3,5 - 5 mm [139].

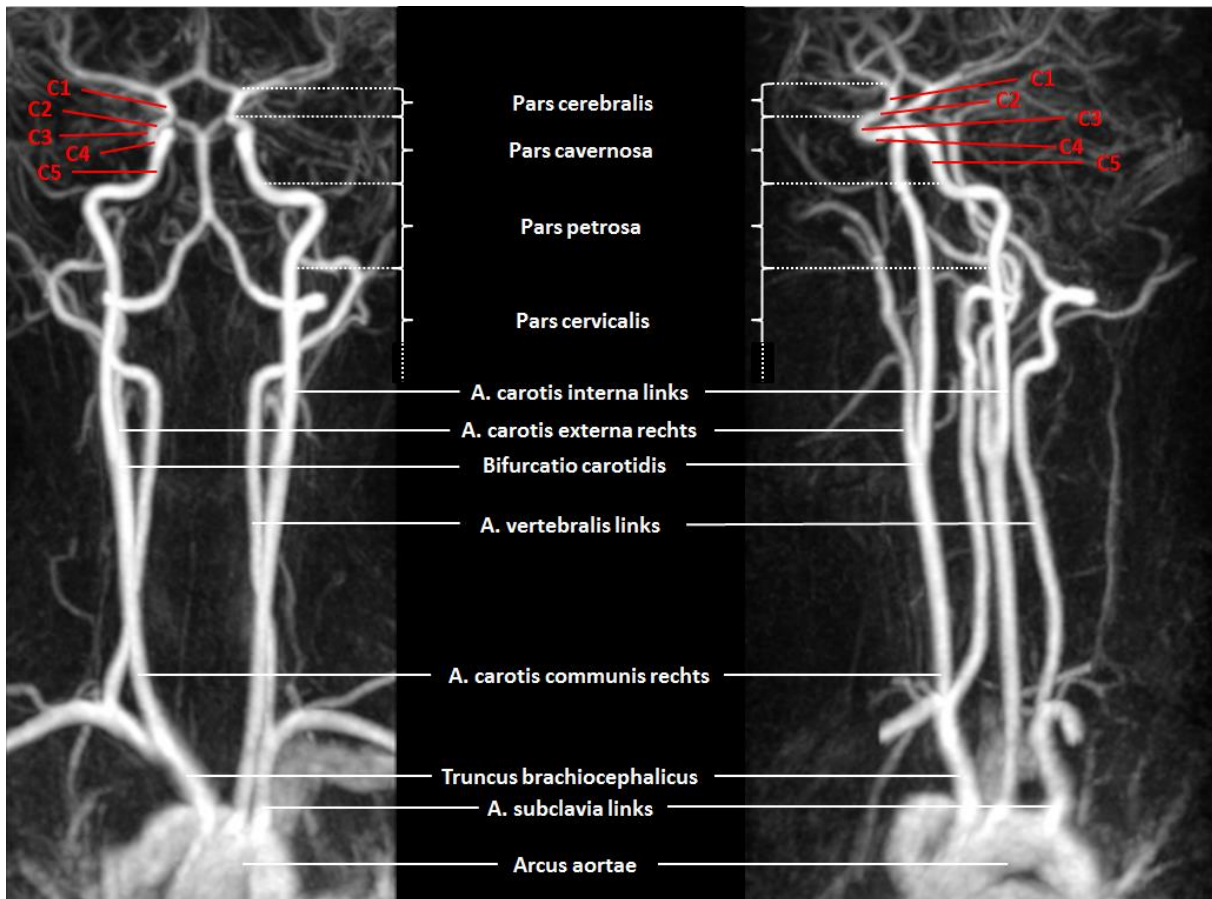


Abbildung 1: Anatomie der extra- und intrakraniellen Blutgefäße (CE-MRA). Ansicht von ventral (links) und schräg von lateral (rechts). Neben dem extra- und intrakraniellen Verlauf der Blutgefäße sind die anatomischen Abschnitte der A. carotis interna (Pars cervicalis, Pars petrosa, Pars cavernosa und Pars cerebralis) und die intrakranielle Einteilung der A. carotis interna nach KRAYENBÜHL und YASARGIL dargestellt.

Die A. cerebri media ist als Endast der A. carotis interna die stärkste der drei großen Gehirnarterien. Sie verläuft horizontal an der Hirnbasis als Pars sphenoidalis (M1-Segment) bis zur Fossa lateralis, wo sie in die Pars insularis auf der Insel (M2-Segment) übergeht. Sie zieht dann durch den Sulcus lateralis und bildet die Pars opercularis (M3-Segment) und schließlich den Endabschnitt des Medialstromgebietes, die Pars terminalis (M4-Segment). Aus der A. carotis interna entspringt ebenfalls die A. cerebri anterior. Der Abschnitt vor Abgang der A. communicans anterior wird als Pars precommunicalis oder A1-Segment bezeichnet. Der sich auf die A. communicans anterior anschließende Arterienabschnitt stellt die Pars postcommunicalis oder das A2-Segment dar. Er verläuft im Interhemisphärenspalt und teilt sich in die A. pericallosa und die A. callosomarginalis auf. [139]

Die Aa. vertebrales gehen jeweils aus der linken bzw. rechten A. subclavia hervor. Sie verlaufen extrakraniell durch die Foramina costotransversaria vom sechsten bis zum zweiten

Halswirbel und ziehen über den Atlasbogen gemeinsam mit dem Hirnstamm durch das Foramen magnum in das Schädelinnere. Am Unterrand der Brücke vereinigt sich die A. vertebralis mit der A. vertebralis der Gegenseite zur unpaaren A. basilaris. Die extrakraniellen Abschnitte werden in die Segmente V0 - V3 untergliedert, der intrakranielle Abschnitt vom Eintritt ins Schädelinnere bis zur Verschmelzung zur A. basilaris entspricht dem V4-Segment. [89]

Die A. basilaris verläuft mittig am Pons entlang und zweigt sich an dessen Oberrand in die beiden Endäste, die Aa. cerebri posteriores auf, die somit zum Versorgungsgebiet des vertebrobasilären Systems gehören. Die A. basilaris hat i. d. R. einen Durchmesser von ungefähr 4 - 4,5 mm [139].

Der Abschnitt der A. cerebri posterior von der Aufzweigung der A. basilaris bis zum Abgang der A. communicans posterior wird als P1-Segment oder Pars precommunicalis bezeichnet. Daran schließt sich das Segment P2 (= Pars postcommunicalis) an. Das Segment P3 verläuft durch die Cisterna quadrigemina und das Segment P4 entspricht dem Endabschnitt im Bereich des Sulcus calcarinus (s. Abb. 2). [89]

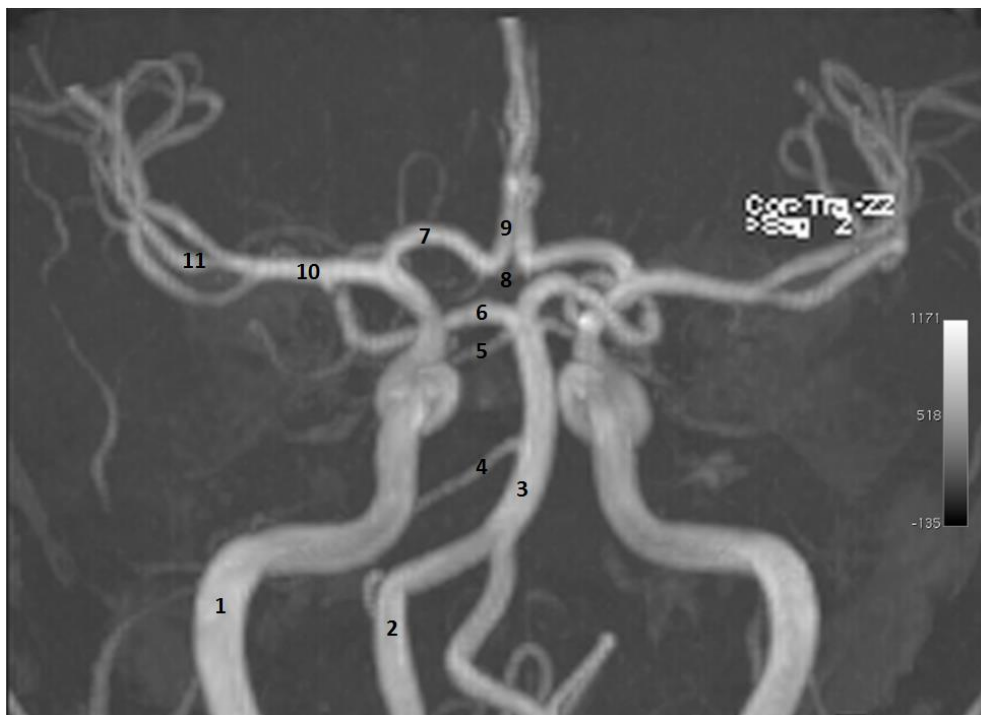


Abbildung 2: Anatomie der intrakraniellen Blutgefäße (TOF-MRA).

1 A. carotis interna rechts, **2** A. vertebralis rechts, **3** A. basilaris, **4** A. cerebelli inferior anterior rechts, **5** A. superior cerebelli rechts, **6** A. cerebri posterior rechts, Pars precommunicalis, Segmentum P1, **7** A. cerebri anterior rechts, Pars precommunicalis, Segmentum A1, **8** A. communicans anterior, **9** A. cerebri anterior rechts, Pars postcommunicalis, Segmentum A2, **10** A. cerebri media rechts, Pars sphenoidalis, Segmentum M1, **11** A. cerebri media rechts, Pars insularis, Segmentum M2

2.1.3 Regulation der Blutversorgung des Gehirns

Das Gehirn benötigt trotz seines vergleichsweise geringen Gewichtes, das ungefähr 2 % des Körpergewichts ausmacht, 20 % des Körperbedarfs an Sauerstoff und 16 - 17 % des Herzzeitvolumens, was unter physiologischen Bedingungen einem Blutfluss von 750 - 1000 ml/min entspricht. Die Durchblutung weist dabei große regionale Unterschiede auf. So ist sie in der weißen Substanz ungefähr konstant bei 16 ml/100 g/min und in der grauen Substanz variabel und liegt durchschnittlich bei 85 ml/100 g/min.

Das Gehirn verfügt im Rahmen der Autoregulation über zwei Mechanismen, die es ihm ermöglichen, regulatorisch auf die Durchblutung und somit auf die Stoffwechsellage Einfluss zu nehmen. Zum einen ist die Autoregulation an den systemischen Blutdruck gekoppelt. Ziel der Autoregulation ist es eine konstante Blutversorgung des Gehirns sicher zu stellen. Bei einem Abfall des systemischen Blutdrucks erfolgt eine Weitstellung der Gehirnarteriolen, die in einer Zunahme des zerebralen Blutflusses (CBF) resultiert. Bei einem Blutdruckanstieg verengen sich die Gehirnarteriolen, sodass es umgekehrt zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) kommt. Der Autoregulationsmechanismus ist bei mittleren arteriellen Drücken zwischen 60 - 160 mmHg (Autoregulationsbereich) wirksam. Zum anderen ist die Autoregulation an die Blutgase und den pH-Wert gekoppelt. Bei einem Abfall der $p\text{CO}_2$ -Konzentration (Hypokapnie) im Blut konstringieren sich die Blutgefäße und die zerebrale Durchblutung nimmt ab. Im Gegensatz dazu erweitern sich die Gefäße bei einem Anstieg des $p\text{CO}_2$ (Hyperkapnie) und der Blutfluss steigt an. Ein gegenläufiger Mechanismus lässt sich bei einer Änderung des $p\text{O}_2$ beobachten. [124]

2.1.4 Ätiopathogenese, Pathophysiologie und Prognose des ischämischen Schlaganfalls

Die Einteilung des ischämischen Schlaganfalls hinsichtlich der Ätiologie erfolgt anhand der TOAST-Klassifikation („Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“) [11] in fünf Subgruppen: makroangiopathische, kardioembolische oder mikroangiopathische Hirninfarkte, sowie Hirninfarkte anderer oder unklarer Ätiologie.

Intrakranielle atherosklerotische Stenosen stellen weltweit die häufigste Ursache für zerebrale Ischämien dar [53], [75], [134]. Neben atherosklerotischen Veränderungen kommen als Ursache für intrakranielle Stenosen auch Vaskulitiden, Dissektionen, Vasospasmen und verschiedene Intoxikationen in Frage [18].

Entsprechend der WHO-Definition versteht man unter Atherosklerose eine variable

Kombination von degenerativen Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Anhäufungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumeinlagerungen, begleitet von Veränderungen in der Media (s. Abb. 3) [146]. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen zählen nicht modifizierbare und modifizierbare Komponenten (s. Tab. 1) [112].

Tabelle 1: Einteilung atherosklerotischer Risikofaktoren.

nicht modifizierbare Risikofaktoren	modifizierbare Risikofaktoren
Alter	arterielle Hypertonie
Ethnizität	Diabetes mellitus
Geschlecht	Nikotinabusus
genetische Prädisposition	Dyslipidämie
	Hyperhomozysteinämie

Prädilektionsstellen von intrakraniellen Stenosen sind die Pars petrosa und cavernosa der A. carotis interna, das M1-Segment der A. cerebri media, sowie in der hinteren Zirkulation das V4-Segment der A. vertabralis und die A. basilaris. Im Unterschied zu extrakraniellen Stenosen werden intrakranielle Stenosen als dynamische Prozesse angesehen, die neben einem stabilen Verlauf durch Progression und Regression gekennzeichnet sind. [77]

Vier verschiedene Mechanismen werden als Ursache für einen ischämischen Schlaganfall infolge intrakranieller atherosklerotischer Veränderungen angenommen, wobei auch eine Kombination der einzelnen Mechanismen möglich ist:

1. Poststenotische Hypoperfusion
2. Thrombusbildung durch Plaqueruptur mit konsekutivem Gefäßverschluss
3. Thromboembolische Verlegung des distalen Gefäßabschnittes (arterio-arterielle Embolie)
4. Direkter Verschluss perforierender Arterien auf Höhe des Plaques. [54], [66]

Dabei führt eine Durchblutungsverminderung unter die Infarktschwelle ($< 18 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) zum Ausfall der neuronalen Funktion. Kommt es zu einem weiteren Absinken unter die sog. Ischämieschwelle ($< 10 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$), resultiert daraus ein irreversibler Funktionsverlust der Nervenzellen. Die Dauer der Ischämie ist hinsichtlich der Langzeitfolgen entscheidend. [124]

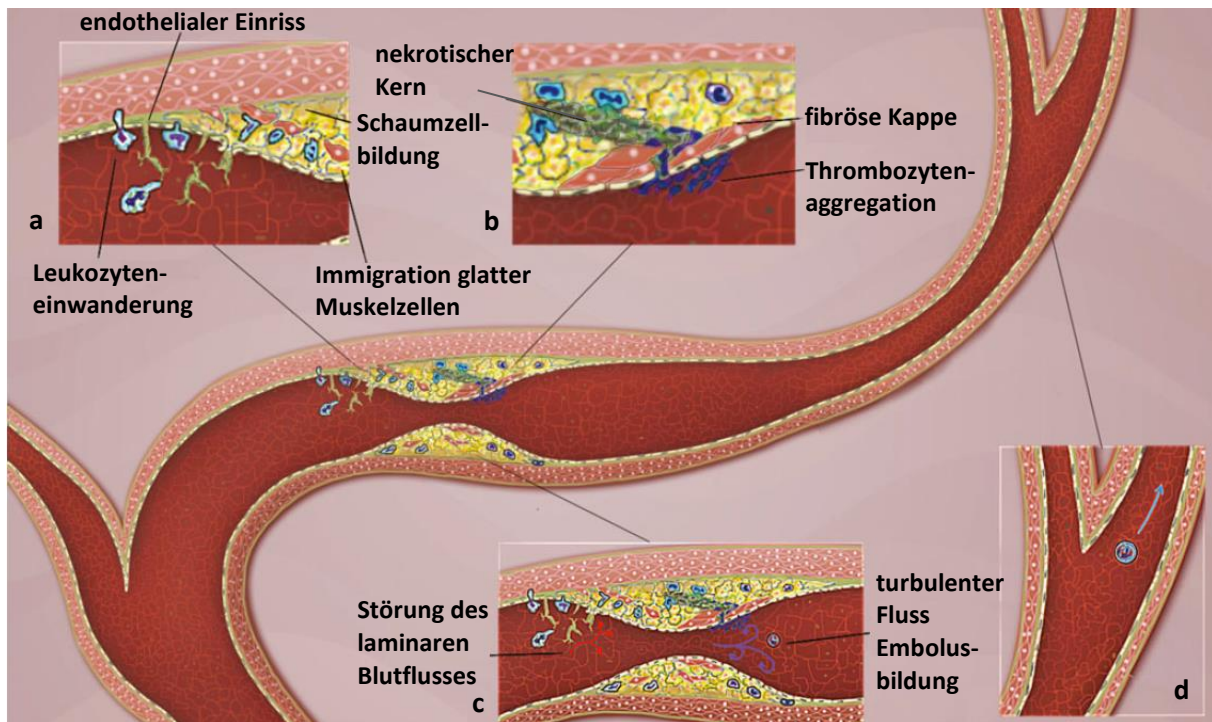


Abbildung 3: Pathophysiologie intrakranieller Atherosklerose. **a** Vaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. Bluthochdruck und Rauchen, verursachen im Rahmen einer Endothelzellschädigung der Intima eine endotheliale Dysfunktion. In der Folge erhöht sich die Permeabilität des Endothels für Monozyten, Lymphozyten und andere Plasmabestandteile, sodass sie sich an diesen Stellen anlagern, in subendotheliales Gewebe einwandern und sich dort zusammenlagern können. Durch die Aufnahme von Lipiden wandeln sich Makrophagen in Schaumzellen um. Bei ihrem Zerfall setzen sie Botenstoffe frei, die eine Entzündungsreaktion initiieren sowie die Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima stimulieren. **b** Im Verlauf bildet sich ein stabiler Plaque mit fibröser Kappe, bestehend aus Leukozyten, Lipiden und nekrotischem Gewebe aus. Der ursprünglich stabile Plaque kann mit zunehmender Instabilität der fibrösen Kappe in einen vulnerablen Plaque übergehen. Rupturiert der Plaque werden darunter liegende Gefäßwandschichten freigelegt und es folgt eine Thrombozytenaggregation mit evtl. Embolusbildung. **c, d** Durch die Gefäßwandveränderungen kommt es zu Störungen im laminaren Blutfluss, die zu verstärkten Scherkräften auf das bereits vorgeschädigte Endothel führen. Dies verursacht eine fortwährende Schädigung des Endothels und der Gefäßwand. Das Zusammenspiel von Gefäßeinengung und Embolusbildung resultiert in Schlaganfällen mit hämodynamischer und embolischer Komponente. (aus [54])

In der Bildgebung lassen die verschiedenen Läsionsmuster Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus der zerebralen Ischämie zu. Dabei ist eine Einteilung der Infarktmuster in drei Hauptgruppen möglich [111]:

1. Lakunäre Infarkte: Sie sind subkortikal lokalisiert und zumeist Folge einer zerebralen Mikroangiopathie. Besteht darüberhinaus eine periventriculär

betonte Dichteminderung im Marklager spricht man von einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE).

2. Hämodynamisch bedingte Infarkte: Hierzu gehören Endstrominfarkte des Marklagers und kortikal-subkortikal gelegene Extraterritorial- bzw. Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten zweier Arterien. Ursächlich ist zumeist eine hochgradige Stenose oder der Verschluss der A. carotis interna mit unzureichend ausgebildetem Kollateralnetzwerk.
3. Territorialinfarkte: Sie sind kortikal oder subkortikal nachweisbar und thromboembolischer Genese. Eine Sonderform ist der sog. „ausgedehnte Linsenkerninfarkt“. (s. Abb. 4)

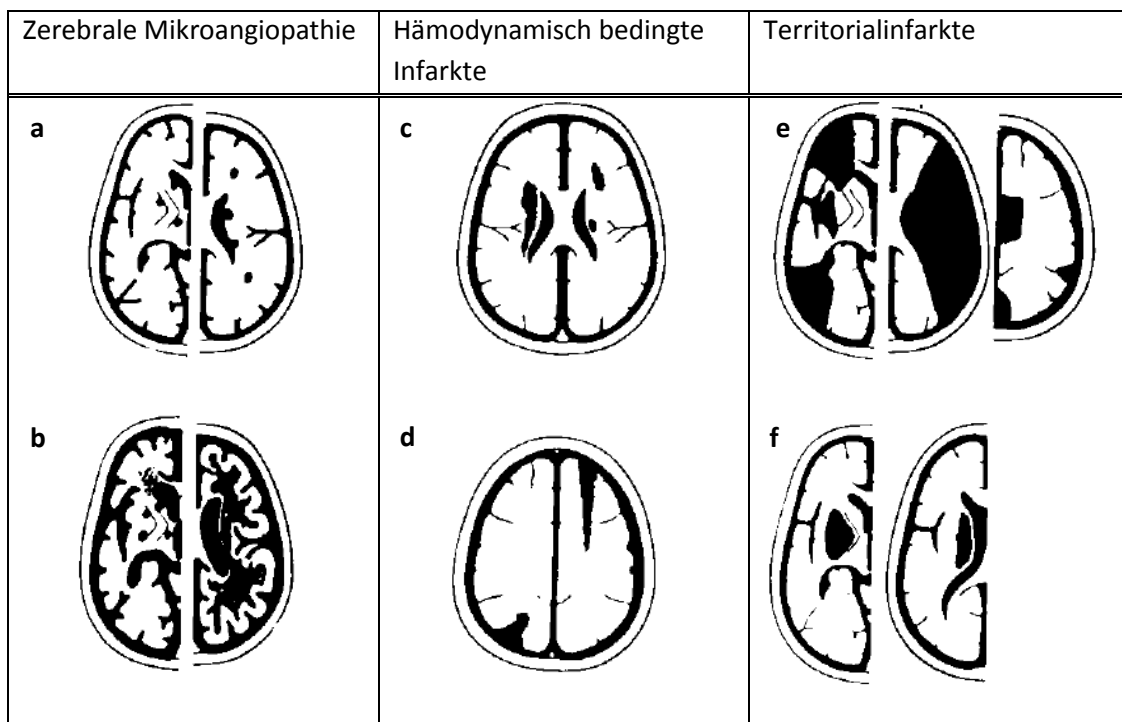


Abbildung 4: Schematische Darstellung verschiedener Infarktmuster in der Bildgebung. **a** Lakunäre Infarkte, **b** Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), **c** Endstrominfarkte, **d** Vorderer und hinterer Grenzzoneninfarkt, **e** Territorialinfarkte unterschiedlicher Ausprägung im Media-, Anterior- und Posteriorstromgebiet, **f** „ausgedehnter Linsenkerninfarkt“ (aus [111])

Je nach Lokalisation des Schlaganfalls finden sich unterschiedliche Symptome. Zu den typischen Symptomen bei Gefäßverschlüssen im Karotisstromgebiet gehören u. a. die kontralaterale Hemiparese und Hemihypästhesie, die Aphasie sowie die Amaurosis fugax. Im vertebrobasilären Stromgebiet treten als typische Symptome v. a. Schwindel, Hemiataxie, Gang- und Standataxie, ferner auch Dysarthrie auf. [38]

Das Schlaganfallrisiko und damit die Prognose für den Patienten hängt neben der Stenose-lokalisierung, Stenosenlänge und Kollateralversorgung von dem Stenosegrad selbst, aber auch davon ab, ob es sich um eine asymptomatische oder eine symptomatische Gefäßeinengung handelt [18]. Unter suffizienter antithrombotischer Therapie konnte für asymptomatische intrakranielle Stenosen ein jährliches Schlaganfallrisiko von < 2 % eruiert werden [30]. Bei symptomatischen Patienten lag das Risiko für eine erneute TIA oder Schlaganfall im selben Gefäßgebiet trotz medikamentöser Sekundärprophylaxe bei ca. 20 % [27], [109]. Ein Stenosegrad > 70 % konnte als unabhängiger Prädiktor festgestellt werden [74].

2.2 Bisherige Behandlungsansätze

Als Behandlungsansätze stehen neben der medikamentösen Therapie, die Anlage extra-/intrakranieller Bypässe, die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) sowie das Stenting zur Verfügung.

2.2.1 Medikamentöse Behandlungsansätze

Die primäre Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen beruht auf der adäquaten Einstellung vaskulärer Risikofaktoren, wie z. B. der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus [122], [154].

Neben der Optimierung vaskulärer Risikofaktoren bildet die Gabe von Thrombozyten-funktionshemmern (TFH) einen Grundpfeiler in der Sekundärprävention des Schlaganfalls. Die Thrombozytenaggregationshemmung kann über verschiedene pharmakologische Mechanismen erfolgen.

Bereits seit Jahrzehnten ist die Acetylsalicylsäure (ASS) in der Sekundärprophylaxe etabliert. Infolge der Hemmung der COX-1 vermittelten Thromboxan-Synthese der Blutplättchen kommt es zu einer verringerten Thrombozytenaggregationsneigung [128]. In mehreren Studien konnte eine effektive Sekundärprophylaxe ischämischer zerebrovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden [13], [14]. Lediglich die Frage nach der optimalen Dosierung konnte bisher nicht abschließend geklärt werden [1], [6], [7], [8], [13], [35], [47], [71]. In den Leitlinien wird eine Therapie mit niedriger ASS-Tagesdosis von 100 mg bei intrakraniellen Stenosen empfohlen, um zusätzlich die dosisabhängig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen zu verhindern [47], [123], [133], [154].

Einen ebenfalls thrombozytenaggregationshemmenden Effekt weisen die Thienopyridine Ticlopidin und Clopidogrel auf. Ihre Wirkungsweise beruht, nachdem sie als Prodrugs im Körper in ihre Wirkform umgewandelt wurden, auf der irreversiblen Blockade des ADP-Rezeptor-Subtyps P2Y₁₂. Infolgedessen entfällt die ADP-abhängige Aktivierung des Glykoproteins IIb/IIIa. Dies resultiert in einer beeinträchtigten Vernetzung zwischen Thrombozyten und Fibrinmolekülen. [90]

Ticlopidin hat, trotz der in Studien belegten Wirksamkeit [52], [62], seinen Stellenwert in der Verhinderung zerebraler ischämischer Ereignisse gegenüber moderneren Substanzen, wie z. B. Clopidogrel mit geringeren unerwünschten Nebenwirkungen eingebüßt und sollte nicht mehr verordnet werden [22], [154].

Die CAPRIE-Studie („Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events“) [25] bescheinigte Clopidogrel im direkten Vergleich zu ASS eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) mit einer relativen Risikoreduktion um 8,7 %. Allerdings fand in dieser Studie keine Subgruppenauswertung für Patienten mit intrakraniellen Stenosen statt.

Bei der Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall versuchte man zudem von den Erfahrungen aus kardiologischen Studien zu profitieren. Die zur Untersuchung des akuten Koronarsyndroms konzipierte und richtungsweisende CURE-Studie („Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events“) [150] wies eine Überlegenheit der Kombinationstherapie bestehend aus ASS und Clopidogrel gegenüber der Monotherapie mit ASS nach. Diese Ergebnisse wurden zum Anlass genommen, eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel in die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls zu übernehmen [58]. Die dazu im Mai 2004 auf dem 13. Europäischen Schlaganfallkongress in Mannheim vorgestellten Resultate der MATCH-Studie („Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent TIA or ischemic stroke“) [36] offenbarten, dass Ergebnisse aus kardiologischen Studien nicht ohne weiteres auf andere Patientenkollektive übertragbar sind. Die MATCH-Studie verglich die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel mit einer Monotherapie mit Clopidogrel bei Hochrisikopatienten mit kürzlich stattgehabter TIA oder ischämischem Insult hinsichtlich ihres Präventionspotenzials neuer ischämischer Ereignisse. Es ergab sich kein statistisch signifikanter klinischer Nutzen der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zur Monotherapie mit

Clopidogrel, jedoch traten unter der Kombinationstherapie lebensbedrohliche Blutungskomplikationen signifikant häufiger auf. Auch die im Jahr 2006 publizierte CHARISMA-Studie („Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance“) [20], in der die duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS plus Clopidogrel mit einer Monotherapie mit ASS verglichen wurde, ließ keinen zusätzlichen präventiven Effekt der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie erkennen. Unter kombinierter Therapie mit ASS und Clopidogrel stiegen die moderaten Blutungen signifikant und die schweren Blutungen nicht signifikant an.

Mit Dipyridamol steht ein weiterer klinisch relevanter Thrombozytenaggregationshemmer zur Verfügung. Neben der aggregationshemmenden Wirkung, die Dipyridamol durch Hemmung der Phosphodiesterase und Blockierung der Wiederaufnahme von Adenosin in Thrombozyten entfaltet, besitzt es auch vasodilatatorische Eigenschaften [60]. Seine Effektivität in der Sekundärprophylaxe zerebrovaskulärer Ereignisse wurde in mehreren Studien belegt [7], [35], [45]. Insbesondere die Kombination aus ASS plus retardiertem Dipyridamol stellte sich in der ESPS-2-Studie („European stroke prevention study 2“) [35] sowohl dem mit ASS und retardiertem Dipyridamol alleine behandelten Studienarm, als auch der Placebo-Gruppe als überlegen dar. Im direkten Vergleich mit Clopidogrel in der PROFESS-Studie („Prevention regimen for effectively avoiding second strokes“) [116] war die Kombination von ASS und Dipyridamol nicht wirksamer als eine Monotherapie mit Clopidogrel, führte jedoch zu vermehrten Blutungskomplikationen.

In der aktuellen Leitlinie zur „Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults“ [154] werden hinsichtlich der Thrombozytenfunktionshemmung folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- „Empfehlung 1.1: Acetylsalicylsäure (ASS) soll in der Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Insult zur Prävention vaskulärer Ereignisse gegeben werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia [...]
- Empfehlung 1.3: ASS soll in einer Dosis von 100 mg verabreicht werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia [...]
- Empfehlung 1.5: Patienten nach einem ischämischen Insult sollen ASS zur Sekundärprävention erhalten. Alternativ sollte die Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel zur Sekundärprävention verabreicht werden. Empfehlungsstärke für ASS (A), Kombination aus ASS (25 mg) und retardiertem Dipyridamol (200 mg) (B) und Clopidogrel (75 mg) (B) [...]

- Empfehlung 1.6: Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll bei Patienten nach ischämischem Insult nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. [...]
- Empfehlung 1.10: Eine Empfehlung zur Therapieeskalation bei wiederholtem Schlaganfall oder TIA kann mangels Daten nicht gegeben werden. [...]“

Orale Antikoagulantien leisten als Antagonisten von Vitamin K, das zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber notwendig ist, bei der Sekundärprävention kardiogener thromboembolischer Ereignisse einen entscheidenden Beitrag [5]. Bei nicht kardiogen bedingten zerebralen Ischämien ist die Thrombozytenaggregationshemmung der oralen Antikoagulation gemäß der WARS-Studie („Warfarin-Aspirin recurrent stroke study“) [96] und der WASID-Studie („Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease study“) [27] vorzuziehen [154].

2.2.2 Operative Behandlungsansätze

Eine Therapieoption stellt die extra-/intrakranielle Bypass-Chirurgie dar. Der operative Ansatz beruht auf der Schaffung einer Anastomose zwischen einem außerhalb des Schädels gelegenen Gefäßes (Spendergefäß) mit einem Gefäß im Schädelinneren (Empfängergefäß). Die Anastomosierung erfolgt im vorderen Kreislauf zwischen der A. temporalis superficialis (STA) und der A. cerebri media [3] und im hinteren Kreislauf zwischen der A. occipitalis und der A. cerebelli inferior posterior, der A. cerebelli inferior anterior oder der A. temporalis superficialis (STA) und der A. cerebelli superior [15]. Nach Erprobung dieses Verfahrens an Hunden führte M. G. YASARGIL am 30.10.1967 in Zürich den ersten STA-MCA-Bypass an einem Menschen durch [102]. 1985 veröffentlichte die EC/IC Bypass Study Group zu diesem Thema die Ergebnisse ihrer prospektiv durchgeführten Multicenter-Studie, in der Patienten mit chirurgischem Bypass ein schlechteres Outcome als Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie hatten [3], [77]. Auch in neueren Studien, wie der 2011 publizierten COS-Studie („Carotid Occlusion Surgery Study“) [104], konnte kein Nachweis für einen Benefit der Bypass-Chirurgie gegenüber der rein medikamentösen Sekundärprophylaxe erbracht werden. Aus neurochirurgischer Sicht besteht bis heute kein etablierter alternativer Behandlungsansatz.

2.2.3 Endovaskuläre Behandlungsansätze

2.2.3.1 Ballonangioplastie

Der Begriff „transluminale Angioplastie“ wurde 1964 von C. DOTTER geprägt [41]. Bei dem als Dotter-Methode bzw. Dotterung bekannten Verfahren, erfolgte die Dilatation des stenotischen Gefäßes mittels Kathetern mit zunehmendem Durchmesser. Modifiziert wurde dieses Verfahren durch A. GRÜNTZIG [57], [120]. Am 12.02.1974 führte er die erste Ballondilatation an einer peripheren Arterie durch. Mit der Entwicklung eines doppellumigen Polyvinylchloridballonkatheters gelang ihm am 16.09.1977 die erste PTCA [56], [120]. Seit den 1980er Jahren wird die Ballonangioplastie zur Aufdehnung intrakranieller Stenosen analog zur PTA der Koronargefäße therapeutisch angewandt [77], [126]. Hierzu war die technische Entwicklung flexibler Ballonkathetersysteme notwendig, die eine Passage des Karotissiphons oder der Atlasschleife ermöglichten [18]. Über einen arteriellen Zugang, üblicherweise über die A. femoralis communis, wird der Ballonkatheter über einen Führungsdraht im stenotierten Gefäßabschnitt platziert und aufgeblasen. Infolge der Gefäßwanddehnung rupturiert der atheromatöse Plaque und es entsteht ein Einriss in Intima und Media des Gefäßes [21]. Im Laufe des Heilungsprozesses kommt es zur Thrombusorganisation, Intimareaktion und Fibrosierung [92].

Trotz der hohen technischen Erfolgsrate ist mit nicht unerheblichen periprozeduralen Risiken zu rechnen, vornehmlich Gefäßdissektionen mit konsekutiver Thrombose oder Ruptur, Residualstenosen infolge der elastischen Rückstellung der Gefäßwand, dem sog. „Recoiling“, sowie der akute oder subakute Gefäßverschluss durch Ausbildung eines Wandhämatoms [65], [93], [122]. Zusätzlich ist das Interventionsergebnis und letzten Endes die Prognose für den Patienten eng an die Gestalt der Stenose gekoppelt [97]. Um das Komplikationsrisiko zu reduzieren, sollte die Stenose mittels eines zum gesunden Gefäßlumens unterdimensionierten Ballons langsam aufdilatiert werden [18], [31], [122]. In neueren Studien konnte hierdurch zwar keine optimale Rekanalisation erreicht werden, klinisch gelang es jedoch den überwiegenden Anteil der mit Ballonangioplastie behandelten Patienten, trotz verbleibender Residualstenosen zu stabilisieren, sodass im weiteren Verlauf keine neuen Symptome auftraten [18], [31], [93].

2.2.3.2 Stentangioplastie

Mit zunehmender Erfahrung in der interventionellen Behandlung atherosklerotischer Gefäßstenosen und der kontinuierlichen technischen Weiterentwicklung von gefäßrevaskulierenden Interventionsmaterialien, erhielt auch die Stent-PTA (PTAS) Einzug in die Behandlung intrakranieller Stenosen. Bei einem Stent handelt es sich um eine Gefäßstütze, die nach intravasaler Einbringung am Zielort zur Offenhaltung des entsprechenden Gefäßabschnittes dient. Die Entwicklung solcher Stents ist eng mit den Namen C. DOTTER, A. CRAGG, C. GIANTURCO und J. PALMAZ verknüpft [113]. Man unterscheidet zwei verschiedene Stentarten, die heutzutage klinische Anwendung finden: den von J. PALMAZ entwickelten ballonexpandierbaren Stent und den selbstexpandierbaren „Wallstent“ von H. WALLSTEN (s. Abb. 5) [113].

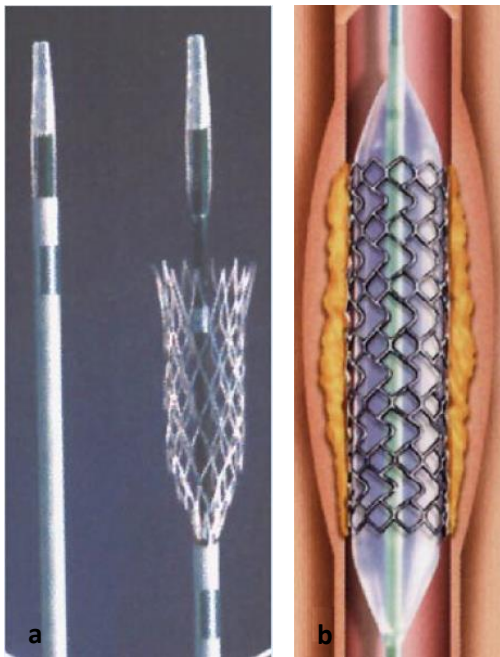


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Stents. **a** Stenteinführungsbesteck und Freisetzung des selbstexpandierenden Stents. **b** Schematische Darstellung der Stentung eines stenotischen Gefäßes mit einem ballonmontierten Stent. Mit der Inflation des Ballons erfolgt die Entfaltung und das Einpressen des Stents in das Plaquematerial der Gefäßwand. (aus [110])

Vorteile der Stentimplantation gegenüber der alleinigen PTA bestehen in der „Schienung“ des Gefäßes. Hierdurch können zum einen unzureichende Rekanalisationsergebnisse aufgrund von Dissektionen und „Recoiling“ verhindert werden. Zum anderen wird effektiv die Entstehung eines Wandhämatoms, welches das Gefäß einengt bzw. verschließt, vermindert. Dennoch bleibt das Risiko der lokalen intraluminalen Thrombose sowie das der Gefäßruptur bestehen. Ferner kann es bei beiden Behandlungsverfahren durch die Manipulation am Plaquematerial zu distalen Embolisationen kommen. Nachteilig beim Stenting ist die Tatsache, dass ein Fremdkörper in den Organismus eingebracht wird. Dies

erhöht das Risiko der peri- und postinterventionellen Thrombenbildung und erfordert eine suffiziente antithrombotische Therapie [122]. In Anlehnung an die Kardiologie erfolgt eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel pro Tag [18]. Häufig kommen bei der endovaskulären Behandlung intrakranieller Stenosen koronare Stents zum Einsatz [77], [91]. Diese „off-label“ verwendeten Stents verhindern oftmals, aufgrund ihres Designs (geringe Flexibilität, hohe Inflationsdrücke,...) das Erreichen der Stenoselokalisierung. Daher sind speziell auf die Verwendung bei intrakraniellen Stenosen entwickelte Stentsysteme notwendig [55], [61], [122]. In der SSYLIVIA-Studie („Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries“) [125], einer prospektiven, nicht-randomisierten Multicenter-Studie, kam erstmalig ein verbessertes ballonexpandierbares Stentdesign in der Behandlung symptomatischer intrakranieller atherosklerotischer Stenosen zum Einsatz [77], [122]. Die Schlaganfallrate lag innerhalb von 30 Tagen bei 6,6 % und jährlich bei 13,1 %. Die technische Erfolgsrate betrug über 95 %, eine 50-prozentige Restenose wurde in 32,4 % der Fälle beschrieben, 39 % davon waren symptomatisch.

Im Vergleich zu Koronararterien besitzen intrakranielle Gefäße eine schwächer ausgebildete Muscularis und eine schwache bis nicht vorhandene Adventitia [18], [77], [122]. Die Intervention mit relativ starren Ballonkathetern und Stents führt leicht zu Komplikationen. Ein vielversprechendes Konzept sind die ursprünglich für die stentassistierte Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen entwickelten selbstexpandierbaren Stents. Sie kombinieren die Vorzüge der Ballonangioplastie mit denen der Stentbehandlung. Ihre hohe Flexibilität ermöglicht das Erreichen weit distal gelegener Gefäßabschnitte. Der Stent selbst adaptiert sich nach gefäßschonender Vordilatation mit einem unterdimensionierten Ballon und niedrigen Inflationsdrücken problemlos auch an unterschiedliche Gefäßdurchmesser [122]. Die WINGSPAN-Studie [23] zeigte Schlaganfall- und Mortalitätsraten nach 30 Tagen von 4,5 % und nach 6 Monaten von 7,0 %. Die technische Erfolgsrate lag bei annähernd 100 %. Der mittlere Stenosegrad wurde von präinterventionell 75 % auf 50 % nach Ballonangioplastie und nach Einbringen des selbstexpandierenden Stents auf 32 % reduziert. Durch die remodelierende Wirkung infolge der Radialkraft konnte im Verlauf eine weitere Reduktion des durchschnittlichen Stenosegrades auf 28 % festgestellt werden. Allerdings scheint in neueren Arbeiten die Komplikationsrate bei selbstexpandierenden Stentsystemen vergleichbar mit denen von ballonexpandierenden zu sein [84].

Die SAMMPRIS-Studie („Stenting versus aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis“) [29] ist die erste prospektive randomisierte, multizentrische Studie, die die endovaskuläre Stenttherapie bei Patienten mit symptomatischen arteriosklerotischen intrakraniellen Stenosen mit der intensivierten medikamentösen Therapie verglichen hat. Nach Einschluss von 451 (59 %) von anfänglich 764 geplanten Studienpatienten wurde die Studienrekrutierung vorzeitig beendet, da die Schlaganfall- oder Todesrate innerhalb von 30 Tagen bei der endovaskulär behandelten Gruppe bei 14,7 % gegenüber 5,8 % in der medikamentös behandelten Gruppe und innerhalb von 12 Monaten bei 20 % gegenüber 12,2 % lag.

Eine weitere technische Neuerung ist die Beschichtung von Interventionsmaterialien mit Medikamenten. Bis dato liegen keine klinischen Studien mit medikamentenbeschichteten Stents („drug eluting stents“) zur Behandlung intrakranieller Stenosen vor. Daher sollte zum jetzigen Zeitpunkt auf eine Anwendung dieser Behandlungsmethode außerhalb von Studien verzichtet werden [122].

2.3 Fragestellung der Arbeit

In der Arbeit wurde retrospektiv untersucht, wie sich die derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsansätze (medikamentöse Therapie, Ballon- sowie Stentangioplastie) bei der Therapie symptomatischer hochgradiger intrakranieller Stenosen auf das Patientenoutcome (Auftreten TIA/Schlaganfall) auswirken. Besonderes Interesse galt dabei der Fragestellung, ob eine Überlegenheit eines Behandlungsansatzes gegenüber einem anderen besteht. Hierzu wurde das Augenmerk auf die Ermittlung der Schlaganfall- oder Todesrate innerhalb von 30 Tagen nach erfolgter Intervention sowie dem Wiederauftreten einer TIA oder eines Infarktes während der Nachbeobachtungszeit in dem ursprünglich endovaskulär behandelten Gefäßterritorium gelegt.

Weiterhin sollen folgende Fragestellungen mithilfe dieser Arbeit beantwortet werden:

- Wie viele Interventionen wurden an symptomatischen hochgradigen intrakraniellen Stenosen im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2011 im Universitätsklinikum Homburg durchgeführt?
- Welche Faktoren stellen ein Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung dar?
- In welchem Alter tritt diese Erkrankung vornehmlich auf?

- In welchem Gefäßabschnitt sind die Stenosen lokalisiert und welche Ausprägung (Stenosegrad, Stenosenlänge) haben diese?
- Wie hoch ist die technische Erfolgsrate bei endovaskulären Interventionen?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate bei den einzelnen Behandlungsansätzen und welche Komplikationen treten auf?
- Wie hoch ist die Mortalitätsrate bei endovaskulären Eingriffen?

3. Methodik und Patientenpopulation

3.1 Diagnostische Methodik

3.1.1 Nichtinvasive diagnostische Methodik

3.1.1.1 Transkranielle Doppler- (TCD) und farbkodierte Duplexsonographie (TCCS)

Die transkranielle Doppler- und Duplexsonographie ist ein nichtinvasives, kostengünstiges Verfahren zur Beurteilung der basalen Gehirnarterien. Neben der rein morphologischen Gefäßdarstellung können zusätzlich flussdynamische Parameter erfasst werden.

Entscheidend für die diagnostische Anwendung ist ein ausreichendes Schallfenster mit möglichst geringer Schallabsorption und -streuung an der intakten Schädelkalotte [46].

Die Erstbeschreibung der TCD erfolgte 1982 durch R. AASLID und Mitarbeiter [9]. Die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS) wurde Ende der achtziger Jahre eingeführt und erweiterte das Spektrum der sonographischen Diagnostik des Gehirns und seiner Gefäße [78]. Die TCD basiert auf dem von C. DOPPLER 1842 entdeckten „Doppler-Effekt“, bei dem sich die Wellenlänge eines Signals ändert, wenn Sender und Empfänger eine relative Bewegung zueinander erfahren [118]. Das von einer gepulsten Ultraschallsonde ausgesandte und an korpuskulären Bestandteilen des Blutes reflektierte Signal ist in charakteristischer Weise um eine bestimmte Frequenz im Vergleich zur emittierten Frequenz verschoben, abhängig davon, ob sich bei stationärem Sender der Empfänger auf ihn zu oder weg bewegt. Hierüber lässt sich eine Aussage über hämodynamische Eigenschaften innerhalb eines Blutgefäßes treffen. Durch den Strömungsgradienten entlang einer Gefäßlumeneinengung entstehen prä- und poststenotisch charakteristische Veränderungen der Dopplersignale [118]. Die TCD weist in der Diagnose intrakranieller atherosklerotischer Läsionen eine hohe Sensitivität, Spezifität und negativen prädikativen Wert auf, aber nur einen mäßigen positiven prädikativen Wert (36 - 75 %) [105]. Die TCD eignet sich daher zum Ausschluss signifikanter atherosklerotischer Läsionen mit hoher Sicherheit, jedoch muss bei bestehendem Verdacht auf Stenosen eine weiterführende Diagnostik erfolgen [105].

Bei der TCCS wird die konventionelle Dopplersonographie mit einem zweidimensionalen Schnittbild des Hirnparenchyms kombiniert. Die TCCS hat gegenüber der TCD, neben der Darstellung des Hirngewebes, den Vorteil einer besseren Lokalisation hämodynamischer Befunde sowie einer besseren Reproduzierbarkeit erhobener Daten durch die Winkelkorrektur [78].

3.1.1.2 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) stellt ein tomographisches Röntgenverfahren dar, bei der die Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch unterschiedlich dichte Gewebe eine Schwächung erfährt, die mithilfe von Detektoren gemessen werden kann. Mittels mathematischer Bildrekonstruktion wird dabei die Dichteverteilung des Gewebes in Form von Graustufen, sog. CT-Werten in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben. Wasser hat definitionsgemäß eine Röntgendichte von 0 HE. [137]

Mit der Etablierung der kranialen CT in das Schlaganfallmanagement Ende der siebziger Jahre konnte erstmals in vivo eine Differenzierung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Insult getroffen werden [131]. Sie dient weiterhin zur Beurteilung erlittener Schlaganfälle und dem Ausschluss bzw. Nachweis periinterventioneller Blutungskomplikationen.

Bei der Beurteilung des nativen CT in der Schlaganfalldiagnostik wird vorrangig auf sog. „Ischämiefrühzeichen“ geachtet. Zu diesen zählen u. a. eine verstrichene Rinden-Mark-Grenze, eine fehlende Abgrenzbarkeit der Stammganglien, verstrichene Hirnfurchen infolge von Schwellung und ein hyperdenses Gefäßzeichen. Dabei korreliert das Ausmaß der „Ischämiefrühzeichen“ mit dem Patientenoutcome [131], [140].

Aus einer poststenotischen Minderperfusion ergibt sich pathophysiologisch eine Gewebeischämie, die zu einer Wasseraufnahme in die Gewebszellen und in der Folge zur Ausbildung eines zytotoxischen Ödems innerhalb der ersten vier Stunden führt [121], [131], [142]. Die intrazelluläre Flüssigkeitszunahme hat eine verminderte Absorption von Röntgenstrahlung zur Konsequenz, wodurch es zu einer Dichteabnahme des entsprechenden Gehirnareals und einer hypodensen Darstellung in der Bildgebung kommt [81]. Eine Nettowasseraufnahme von 1 % in die Zelle bewirkt in der CT eine Abnahme um 2 - 3 HE. Berücksichtigt man, dass das menschliche Auge erst Unterschiede ≥ 4 HE wahrnimmt, lässt sich hieraus auch die zeitliche Latenz von bis zu zwei Stunden zwischen Symptombeginn und Infarktdemarkation erklären [70]. Je ausgeprägter die Dichteabnahme zur Darstellung kommt, desto ausgeprägter ist das Perfusionsdefizit [82], [131] und desto ausgeprägter ist die irreversible Gewebeschädigung [131], [141].

Ausgehend von neueren Beobachtungen wird, als Basis für das Phänomen der verstrichenen Hirnfurchen, eine reaktive Hyperämie leptomeningealer Kollateralen angenommen,

wodurch es nicht zwangsläufig zu einer irreversiblen Parenchymschädigung kommt [99], [131].

Das hyperdense Gefäßzeichen, das vornehmlich in der A. cerebri media zu finden ist und dort als hyperdenses Mediazeichen bezeichnet wird, entsteht durch einen zellreichen Thrombus innerhalb des Gefäßlumens [132]. Das hyperdense Mediazeichen ist spezifisch für eine Gefäßokklusion, die Sensitivität liegt jedoch nur bei 30 % [17], [131], [147].

Zusätzlich ermöglicht die CT-Angiographie (CTA) nach intravenöser Kontrastmittelgabe die nichtinvasive Darstellung der intrakraniellen Gefäße. Sie zeichnet sich im Vergleich mit der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) ebenfalls durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus [33], [42].

Die CT-Bildgebung erfolgte in dem Universitätsklinikum des Saarlandes an einem Toshiba Aquilion 32 (Neuss, Deutschland). Das Standard-CT-Protokoll beinhaltete ergänzend zu der nativen Bildgebung eine CT-Angiographie.

3.1.1.3 Kernspintomographie/Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die MRT stellt ein Schnittbildverfahren dar, bei der starke Magnet- und Hochfrequenzfelder zur Bildgebung herangezogen werden. Basierend auf der Ausrichtung freier Wasserstoffprotonen im Magnetfeld entstehen, nach Anregung des Körpergewebes mit der entsprechenden Resonanzfrequenz in Abhängigkeit von der Protonendichte und der zugehörigen Relaxationszeit unterschiedliche Signalintensitäten, die in Graustufen umgerechnet zur Bildgebung verwendet werden. [138]

Besondere Bedeutung in der Schlaganfalldiagnostik haben diffusionsgewichtete Sequenzen („diffusion weighted imaging“, DWI), mit deren Hilfe über die Messung der Braun-Molekularbewegung von Wasser im Gewebe ischämische Veränderungen bereits in der Frühphase nach dem Ereignis visualisiert werden können, sowie perfusionsgewichtete Sequenzen („perfusion weighted imaging“, PWI), mit denen die Anflutung von Kontrastmittel über definierten Hirnabschnitten erfasst wird und somit eine Aussage über die Gewebedurchblutung des Gehirns gemacht werden kann [108].

Mit der Einführung schneller Pulssequenzen, z. B. EPI-Sequenzen, konnte die DWI der Routinediagnostik zugänglich gemacht werden [131]. Die DWI basiert auf der unterschiedlichen Beweglichkeit von Wassermolekülen innerhalb einer Zelle und im Extrazellulärraum. Bei zerebraler Ischämie kommt es durch einen Funktionsverlust von

Ionenpumpen in der Zellmembran zum Wassereinstrom in die Zelle mit konsekutiver Ausbildung eines zytotoxischen Zellödems [98], [131]. Durch die Umverteilung des Wassers vom Extrazellulärraum in das Zellinnere vermindert sich der Wasserdiffusionskoeffizient („apparent diffusion coefficient“, ADC) [67], [81], [98], [114]. Für die Erzeugung eines diffusionsgewichteten Bildes werden in der DWI-Sequenz, aufgrund der Anisotropie, Diffusionsgradienten nacheinander in drei orthogonalen Raumrichtungen mit einem Diffusionsgewichtungsfaktor (b-Wert) geschaltet, der die Stärke und Dauer des Diffusionsgradienten bestimmt. Durch die Umschaltung der Gradienten von zunächst positiven auf betragsmäßig gleich große negative Amplituden, erfahren intrazelluläre ortsgebundene Wassermoleküle nach einer anfänglichen Dephasierung eine Rephasierung, frei bewegliche extrazelluläre Wassermoleküle hingegen nicht. Stationäre Spins werden daher in der DWI-Sequenz durch einen Signalanstieg wiedergegeben. Aus den angefertigten DWI-Aufnahmen mit unterschiedlichen b-Werten lässt sich für jedes Voxel ein Diffusionskoeffizient (ADC-Wert) bestimmen. Er ist ein Maß für die Stärke der Diffusion im Gewebe und wird auf sog. ADC-Maps veranschaulicht. Verminderte Diffusion kommt auf ADC-Maps hypointens zur Darstellung. Die einzelnen diffusionsgewichteten Bilder werden zu tracegewichteten Bildern zusammengefügt. [108]

Die Signalveränderungen sind im betroffenen Gehirnareal bereits kurze Zeit nach Beginn der Ischämie mit deutlich höherer Sensitivität als in der CT nachzuweisen [49], [119]. Diffusionsgestörtes Gewebe ist irreversibel geschädigt.

Die Magnetresonanzangiographie (MRA) erlaubt weiterhin eine nichtinvasive Darstellung der Blutgefäße durch flusssensitive Sequenzen (TOF-MRA, „time-of-flight“ und PC-MRA, „phase-contrast“) oder über gadoliniumhaltige Kontrastmittelgabe („contrast-enhanced“, CE-MRA) [87]. Gadoliniumhaltige Kontrastmittelverbindungen weisen, im Gegensatz zu den bei der CTA und DSA verwendeten iodhaltigen Kontrastmitteln, eine geringere Nephrotoxizität auf und besitzen ein geringeres allergenes Potenzial [63], [87].

Bei den erwähnten MRA-Verfahren werden die Blutgefäße signalreich dargestellt, weshalb auch von „bright blood MRA“ gesprochen wird [87]. Die TOF-MRA nutzt repetitive Radiofrequenzpulse (RF-Pulse) zur relativen Sättigung des ortsständigen Gewebes im Untersuchungsvolumen. Hierdurch nimmt die Magnetisierung ab und das Gewebe kommt signalarm zur Darstellung. Frisch in die Untersuchungsschicht einströmendes Blut ist hingegen durch die repetitiven RF-Pulse nicht vorgesättigt, weist somit eine höhere

Magnetisierung auf und erscheint signalreich [87]. Die PC-MRA basiert auf durch Magnetfeldgradienten induzierten Phasenverschiebungen. In Flussrichtung werden aufeinanderfolgend betragsmäßig gleich große, entgegengesetzt gerichtete Gradienten-Echo-Impulse eingesetzt. Dies führt in stationärem Gewebe zu keiner Nettophasenverschiebung, fließendes Blut hingegen erfährt eine relative Phasenverschiebung [87]. Alle MRT-Untersuchungen wurden in dem Universitätsklinikum des Saarlandes entweder an einem Siemens MAGNETOM Symphony 1,5 Tesla (Erlangen, Deutschland) oder einem Siemens MAGNETOM Skyra 3 Tesla (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Standardmäßig wurden eine axiale T2-Sequenz, eine axiale FLAIR-Sequenz, eine DWI in 3 Ebenen, eine ADC-Map, eine TOF sowie eine T2*-Sequenz gefahren.

3.1.2 Invasive diagnostische Methodik

3.1.2.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die digitale Subtraktionsangiographie ist ein invasives Verfahren, das es der untersuchenden Person ermöglicht, Gefäße isoliert nach Kontrastmittelgabe darzustellen. Hierzu wird über einen Zugang in der Leistenarterie eine Schleuse in Seldinger-Technik eingelegt, über die ein Diagnostikkatheter zur selektiven Darstellung der hirnversorgenden Gefäße eingeführt wird. Bei der DSA wird zunächst ein sog. Maskenbild oder Leeraufnahme ohne intravasale Kontrastmittelgabe angefertigt. Das Maskenbild wird vom Füllungsbild nach intravasaler Kontrastmittelapplikation subtrahiert, sodass alle statischen Bildaspekte entfernt werden und nur das kontrastierte Gefäß zur Darstellung kommt [136]. Die DSA stellt den Goldstandard in der Beurteilung pathologischer Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße dar [33], [42], [63], [115], [129], [131]. Zusätzlich zur morphologischen Gefäßdarstellung kann eine Aussage über flussdynamische Parameter, wie z. B. der Fließrichtung des Blutes innerhalb eines Gefäßes, getroffen werden [42], [129]. Als invasives Verfahren muss ihr Einsatz gründlich gegenüber nichtinvasiven Bildgebungsverfahren hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgewogen werden. Neben lokalen können auch systemische Komplikationen auftreten. In der Literatur wird das Auftreten permanenter bzw. transienter und reversibler neurologischer Defizite mit einer Häufigkeit von 0,3 - 5,7 % bzw. 0,3 - 6,8 % beschrieben [129]. In einer neueren Fallserie mit 1715 eingeschlossenen Patienten lag das Risiko für neurologische Defizite bei diagnostisch durchgeführten zerebralen Angiographien deutlich unter 0,1 % [129]. Gefahren gehen dabei u. a. von Thromboembolien aus, die durch

das eingebrachte Kathetermaterial selbst oder durch Abspaltung atherosklerotischer Plaques von der Gefäßwand entstehen. Lokale Komplikationen an der Punktionsstelle in Form von Hämatomen treten in 0,6 - 14 % der Fälle auf [129]. Neben Hämatomen kann es zur Dissektion der Arterie kommen. In beiden Situationen kann eine operative Revision notwendig sein. Die Wahrscheinlichkeit an einer diagnostischen Angiographie zu versterben liegt unter 0,1 % [59].

Die mittels DSA angefertigten Aufnahmen dienen der Bestimmung des prä- und postinterventionellen Stenosegrades. Da hierzu keine einheitlichen Vorschriften existieren [117], erfolgte die Bestimmung des Stenosegrades anhand der für die extrakranielle A. carotis interna verwandten NASCET-Kriterien [4]. Gemäß dieser Kriterien lässt sich der Stenosegrad aus dem Verhältnis der maximalen Einengung des Gefäßlumens auf Höhe der Stenose ($D_{stenosis}$) und dem distal der Stenose gelegenen Gefäßdurchmesser (D_{normal}) mit folgender Formel berechnen:

$$\left[1 - \left(\frac{D_{stenosis}}{D_{normal}} \right) \right] \times 100 = \% \text{ Stenosegrad}$$

Um im Falle einer poststenotischen Dilatation des Gefäßes keine Überbewertung des Stenosegrades zu erhalten, wurde der unmittelbar distal zu der stenotischen Gefäßaufweitung sich anschließende Gefäßdurchmesser als Referenzwert herangezogen.

3.2 Interventionelle Methodik

3.2.1 Präinterventionelles Management

Alle Patienten erhielten ausreichend lange (3 - 5 Tage) präinterventionell beginnend eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg, um das Risiko einer möglichen Blutgerinnselbildung am eingebrachten Fremdmaterial zu minimieren. In besonderen Fällen einer sofortigen endovaskulären Intervention war die Gabe einer „loading dose“, i. d. R. 300 mg Clopidogrel plus 500 mg ASS i. v. möglich.

Die Interventionen im intrakraniellen Gefäßsystem fanden ausschließlich in Allgemein-anästhesie statt, um unerwartete Bewegungen des Patienten zu vermeiden und somit bestmögliche Rahmenbedingungen für eine sichere Platzierung des Devices im stenotischen Gefäßabschnitt zu schaffen sowie das einhergehende interventionelle Risiko so gering wie möglich zu halten.

3.2.2 Vorgehensweise Angiographie und Ballon- bzw. Stentangioplastie

Alle diagnostischen Angiographien und Interventionen wurden im Uniklinikum Homburg an einer biplanaren Siemens AXIOM Artis (Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Nach Punktion der A. femoralis communis in Seldinger-Technik erfolgte das Einbringen einer kurzen 5 French-Schleuse, an die eine heparinisierte Dauerspülung angeschlossen wurde.

Über einen Führungsdraht wurde ein Diagnostikkatheter zur selektiven Darstellung der intra- und extrakraniellen Gefäße nacheinander im Abgangsbereich der Aa. carotides communes beidseits bzw. der Aa. carotides internae sowie beider Aa. vertebrales platziert. Nach

Anfertigung der diagnostischen Serie fand das Umschleusen auf eine lange 6 French-Schleuse statt. Mithilfe eines langen Führungskatheters erfolgte dabei das Vorbringen der Schleuse in das der Stenose vorgeschaltete Gefäß. Anschließend wurde die Gabe eines Heparinbolus von 3000 IE Heparin i. v. durchgeführt. Nach dem Entfernen des Führungskatheters wurde ein Planungsbild in zwei Ebenen per Roadmapping-Technik erstellt. Anhand der Aufnahme konnte mittels eines Mikrodrahtes der stenosierte Gefäßabschnitt sondiert und der Draht über die Stenose hinweg vorgeschoben werden. Über den liegenden

Mikrodraht konnte der entsprechende, für die Intervention vorgesehene Device, in das verengte Gefäßlumen eingebracht werden. Bei der Ballonangioplastie wurde der Ballon entsprechend der Morphologie der Stenose in den angiographischen Aufnahmen ausgesucht und nach optimaler Platzierung im Bereich der Gefäßeinengung vorsichtig auf den vom Hersteller angegebenen Druck aufgeblasen, bis eine suffiziente Aufdehnung der Stenose erreicht wurde. Bei der Stentimplantation wurde zunächst der benötigte Durchmesser und die Länge der Gefäßstütze ebenfalls anhand der vorher angefertigten angiographischen Aufnahmen bestimmt. Die Wahl der Gefäßstütze erfolgte nach dem vom Hersteller angegebenen Enddurchmesser des Stents in Bezug auf das nichtstenosierte Gefäßlumen des betroffenen Gefäßabschnittes. War eine unmittelbare Passage der Stenose mit dem Stent nicht möglich, fand eine Vordilatation mit einem unterdimensionierten Ballon mit niedrigen Inflationsdrücken statt. Bei den verwendeten Stents kamen zwei verschiedene Stentsysteme zum Einsatz. Nach korrekter Platzierung des Ballonkatheters beim ballonexpandierbaren System wurde der Stent passiv durch Inflation des Ballons mit dem vom Hersteller vorgegebenen Druck abgesetzt und daraufhin die Stentablöseeinheit entfernt. Beim selbstexpandierbaren System adaptierte sich der Stent nach Zurückziehen der Schutzhülle infolge seiner frei werdenden Radialkraft von alleine an den entsprechenden Gefäß-

durchmesser. Nach Aufdilatation des stenotischen Gefäßabschnittes wurde standardmäßig eine Kontrollserie in zwei Ebenen zur Beurteilung des postinterventionellen Ergebnisses sowie zum Ausschluss intrakranieller Thromben angefertigt. Im Anschluss wurde das verwendete Material entfernt und die Punktionsstelle entweder mit einem Druckverband oder mit einem arteriellen Verschlussystem (Angio-Seal™, St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) versorgt.

Tabelle 2: Übersicht über die bei den Ballon- bzw. Stentangioplastien eingesetzten Devices.

Device		Hersteller	Beschichtung
Ballon	Voyager™	Abbott Vascular, Chicago, IL, USA	-
	SeQuent® Please	Braun, Melsungen, Deutschland	Paclitaxel
Stent	Pharos™ Vitesse™	Micrus Endovascular, San Jose, CA, USA	-
	Tsunami® Gold	Terumo, Tokio, Japan	-
	Solitaire™	Covidien plc, Mansfield, MA, USA	-
	Wingspan®	Boston Scientific, Natick, MA, USA	-
	Leo	BALT Extrusion, Montmorency, Frankreich	-

3.2.3 Postinterventionelles Management

Nach Beendigung der Intervention und der Allgemeinanästhesie wurde der Patient intensivmedizinisch überwacht. Im Falle von Komplikationen erfolgte zur besseren Beurteilbarkeit und Ursachenfindung eine Schnittbildgebung. Postinterventionell wurde eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung, bestehend aus täglich 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel für einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten empfohlen. Im Anschluss sollte eine Monotherapie fortgesetzt werden, des Weiteren erfolgte eine Optimierung des zerebrovaskulären Risikoprofils.

3.3 Patienten

3.3.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv 64 Patienten zwischen 30 und 80 Jahren einbezogen, die in dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2011 im Universitätsklinikum Homburg/Saar aufgrund einer angiographisch bestätigten, hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenose vorstellig wurden.

3.3.2 Datenerhebung

Zur Auswertung wurden neben den Patientenakten alle archivierten bildgebenden Diagnostiken herangezogen. Anhand der verfügbaren Patientenakten wurde standardisiert das Gefäßrisikoprofil (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie) erfasst.

Beim zeitlichen Verlauf der Insultsymptome wurde zwischen einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), deren „Defizite definitionsgemäß maximal 24 Stunden bestehen und sich vollständig zurückbilden“ und einem vollendeten Insult (completed stroke), dessen „Symptome über die 24-Stunden-Grenze hinaus“ fortbestehen, differenziert. Mithilfe der Begriffe minor stroke (= reversible oder nicht behindernde Defizite) und major stroke (= behindernde Defizite) ließ sich die Schwere der Insultsymptomatik beschreiben. Als maligner Hirninfarkt „wird ein sehr großer, lebensbedrohlicher, mit einer Raumforderung und Hirnkompression einhergehender Hirninfarkt bezeichnet“. [37]

Als Grundlage für eine einheitliche Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall wurde der prä- und postinterventionell erhobene neurologische Untersuchungsbefund in die modifizierte Rankin-Skala (mRS) überführt (s. Tab. 3) [135].

Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach einem Schlaganfall.

Schweregrad	Neurologisches Defizit
Rankin 0	Keine Symptome
Rankin 1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
Rankin 2	Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
Rankin 3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
Rankin 4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
Rankin 5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
Rankin 6	Tod

Als neurologische Komplikation wurde jedes neu aufgetretene neurologische Symptom oder jede Verschlimmerung des vorbestehenden neurologischen Defizits gewertet, das zu einer Verschlechterung des mRS um mindestens einen Punkt führte. Neurologische Komplikationen wurden als transient klassifiziert, wenn sie sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildeten, als reversibel, wenn sie länger als 24 Stunden aber nicht länger als sieben Tage andauerten und als permanent, wenn sie länger als 7 Tage persistierten. Nicht neurologische Komplikationen wurden definiert als Zeichen oder Symptome, die lokal an der Punktionsstelle oder systemisch innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention auftraten. Als unerwünschte Behandlungszwischenfälle („adverse events“) wurden in Zusammenhang mit der Intervention stehende angiographische Befunde ohne neurologische Zeichen oder Symptome definiert, die unter Umständen eine Behandlung erforderlich machten, wie z. B. eine arterielle Dissektion.

Des Weiteren wurde für jeden Patienten separat sowohl die prä- und postinterventionelle angiographische als auch tomographische Bildgebung betrachtet. Dabei erfolgte die Bestimmung des Stenosegrades anhand der für die extrakranielle A. carotis interna verwandten NASCET-Kriterien [4]. Bei den Kontrolluntersuchungen wurde analog vorgegangen.

3.3.3 Verlaufskontrollen

Allen Patienten, die sich einer Intervention unterzogen hatten, war eine Kontrolluntersuchung innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Eingriff angeraten worden. Bei rezidivierender Symptomatik sollte eine unmittelbare Wiedervorstellung erfolgen.

Als Beobachtungszeitraum wurde der Zeitraum zwischen Intervention und letzter Nachuntersuchung definiert. Alle Nachuntersuchungen bis einschließlich 31. Juli 2012 wurden in der Auswertung berücksichtigt. Die Verlaufskontrollen wurden mittels TCD/TCCS, DSA, MRA oder CTA durchgeführt.

3.3.4 Statistische Auswertung

Die primäre Datenverarbeitung und Berechnung von Mittelwerten sowie Standardabweichungen erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel. Zur weiteren Datenaufbereitung und statistischen Auswertung wurde SPSS Statistics von der

Softwarefirma IBM verwendet. Für alle statistischen Untersuchungen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant und p-Werte $< 0,01$ als hochsignifikant angesehen. Dabei wurden folgende statistischen Verfahren angewandt:

- Mann-Whitney-Test: Bei diesem statistischen Verfahren handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test. Er dient der Überprüfung, ob zwei unabhängige Stichproben derselben Verteilung entstammen oder nicht. [144] Dieser Test wurde angewendet um den Effekt der verschiedenen eingesetzten endovaskulären Behandlungsverfahren auf die Differenz der Stenosegrade zu bestimmen. Des Weiteren sollte mithilfe dieses Verfahrens geklärt werden, ob das Patientenoutcome bei einem bestimmten Therapieansatz günstiger war.
- Chi²-Test: Mit dem Chi²-Test werden Häufigkeitsunterschiede analysiert. Der Chi²-Unabhängigkeitstest gibt Aufschluss, ob zwei Merkmale unabhängig voneinander sind. [145] Mit diesem Verfahren wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA und dem jeweiligen Therapieansatz besteht.
- Regressionsanalyse: Die Regressionsanalyse dient der Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen besteht [143]. Sie wurde bei der Frage angewendet, inwieweit die Differenz der Stenosegrade von der Stenosenlänge und dem präinterventionellen Stenosegrad beeinflusst wird. Weiterhin sollte geklärt werden, ob das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA mit der Differenz der Stenosegrade, des präinterventionellen Stenosegrades oder der Stenosenlänge zusammenhängt.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Interventionen von 64 Patienten, davon 22 Frauen (34,4 % (22/64)) und 42 Männer (65,6 % (42/64)), in dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2011 erfasst und ausgewertet. Das Patientenalter lag zum Zeitpunkt der Intervention bei 30 - 80 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 66,1 Jahre. Die Altersverteilung der Patienten zum Interventionszeitpunkt lässt sich aus Abbildung 6 entnehmen:

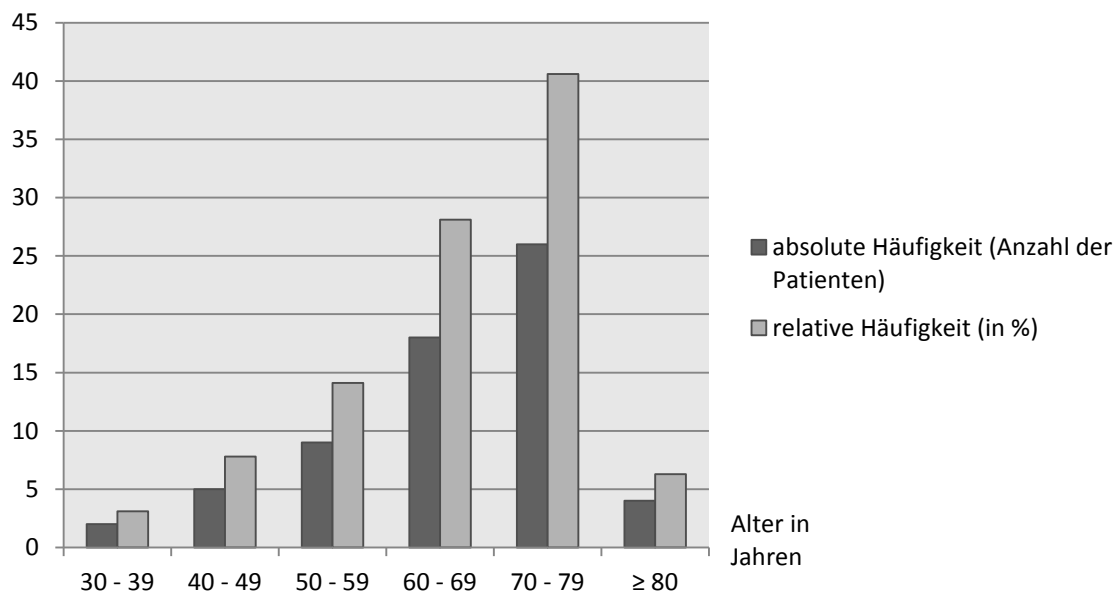


Abbildung 6: Altersverteilung ischämischer Schlaganfälle infolge intrakranieller Stenosen. Deutliche Zunahme der Schlaganfallinzidenz mit dem Lebensalter. 75 % (48/64) aller Schlaganfälle ereigneten sich in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre.

Bei Betrachtung der geschlechtsspezifischen Altersverteilung zeigte sich, neben der altersabhängigen Zunahme der Schlaganfallinzidenz, eine höhere Schlaganfallhäufigkeit bei Männern als bei Frauen. Das Erkrankungsalter lag bei Frauen etwas höher als bei Männern (66,8 Jahre vs. 65,7 Jahre). Unter den hochbetagten Patienten (≥ 80 Jahre) waren deutlich mehr Frauen als Männer von Schlaganfällen betroffen (s. Abb. 7).

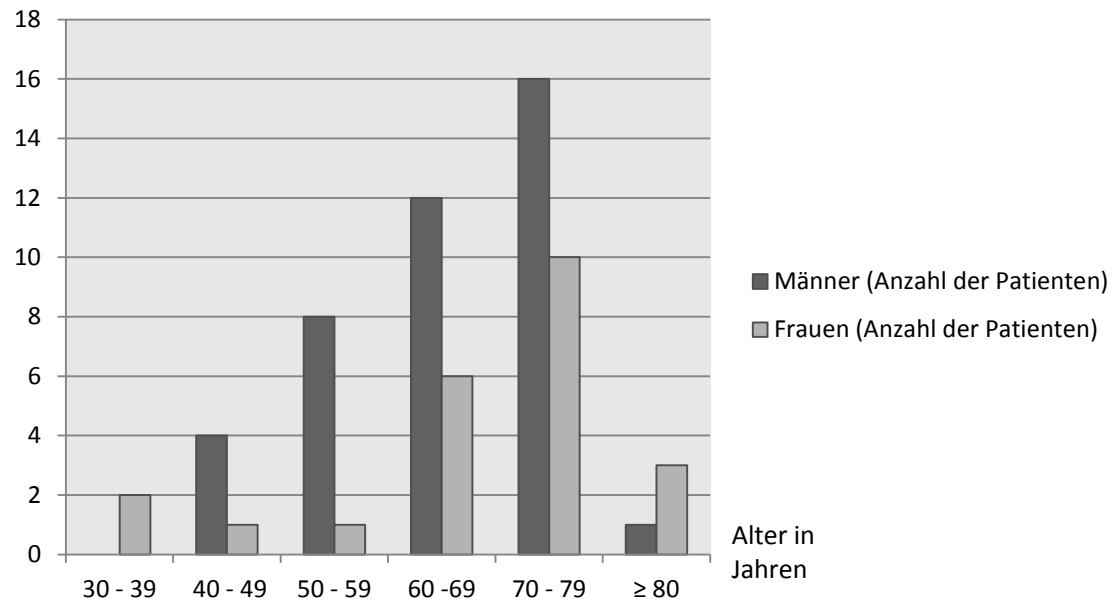


Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Altersverteilung ischämischer Schlaganfälle infolge intrakranieller Stenosen. Das Erkrankungsalter lag bei Frauen etwas höher als bei Männern (66,8 Jahre vs. 65,7 Jahre). Unter den ≥ 80 -jährigen Patienten ist der überwiegende Anteil der Schlaganfallpatienten weiblich (75 % (3/4) vs. 25 % (1/4)).

4.2 Präinterventionelle Diagnostik

4.2.1 Gefäßrisikofaktoren

Anhand der verfügbaren Patientenakten wurde retrospektiv das Gefäßrisikoprofil erstellt (s. Abb. 8). Eine Raucheranamnese wurde lediglich bei 29 Patienten (45,3 % (29/64)) durchgeführt. Dabei wiesen 20 Patienten (69,0 % (20/29)) einen Nikotinabusus auf. Unter den Patienten fand sich bei 26 (41,3 % (26/63)) ein Diabetes mellitus, bei einem Patienten lagen keine Daten vor. In 60 (93,8 % (60/64)) Patientenberichten war eine arterielle Hypertonie dokumentiert, in 54 (84,4 % (54/64)) eine Hypercholesterinämie.

Ein Patient (1,6 % (1/64)) besaß keine Gefäßrisikofaktoren für Arteriosklerose. Bei 4 Patienten (6,3 % (4/64)) trat ein Gefäßrisikofaktor auf, bei 28 Patienten (43,8 % (28/64)) zwei, bei 25 Patienten (39,1 % (25/64)) drei und 6 Patienten (9,4 % (6/64)) wiesen alle vier Gefäßrisikofaktoren auf.

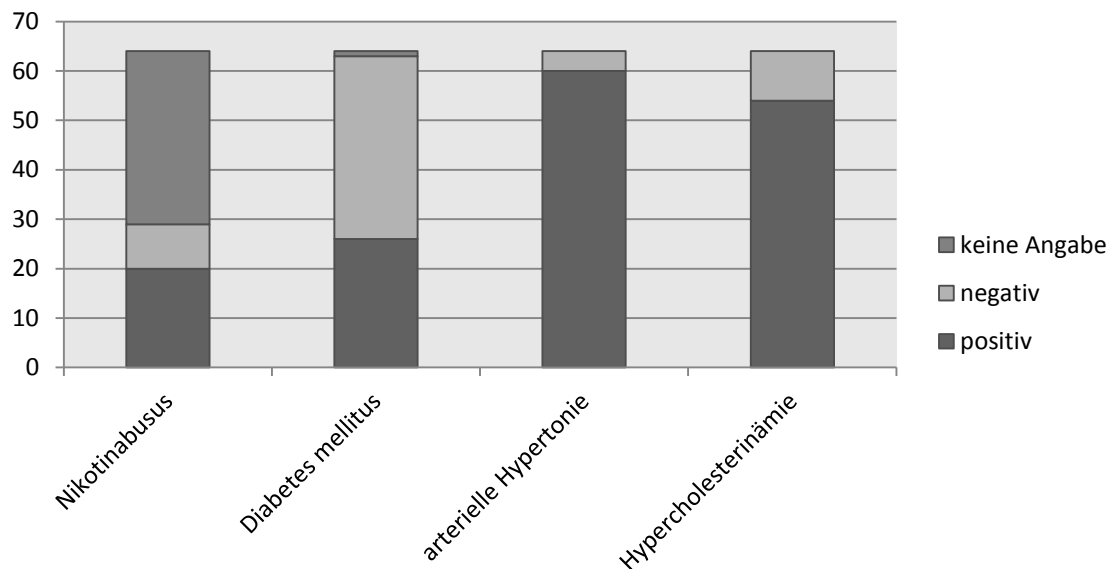


Abbildung 8: Übersicht über das Gefäßrisikoprofil des Patientenkollektivs.
 positiv = Risikofaktor vorhanden, negativ = Risikofaktor nicht vorhanden, keine Angabe = anamnestisch keine zur Auswertung verfügbaren Daten

4.2.2 Präinterventioneller neurologischer Status

Als Grundlage für eine einheitliche Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung nach einer TIA oder einem Schlaganfall wurde im Voraus zu jeder Intervention der erhobene neurologische Untersuchungsbefund in die modifizierte Rankin-Skala (mRS) überführt. Die erhobenen Befunde sind in der nachstehenden Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 4: Präinterventioneller modifizierter Rankin-Score.

Modifizierte Rankin-Skala (mRS)	Anzahl der Patienten (n = 64)	Relative Häufigkeit (in %)
0	14	21,9
1	32	50,0
2	11	17,2
3	3	4,7
4	3	4,7
5	1	1,6
6	0	0,0

4.2.3 Präinterventionelle Bildgebung

Alle Patienten erhielten präinterventionell eine Schnittbildgebung. Bei 25 Patienten (39,1 % (25/64)) wurde sowohl ein CT als auch eine MRT durchgeführt. Bei 29 Patienten (45,3 % (29/64)) wurde eine Bildgebung mittels MRT und in 10 Fällen (15,6 % (10/64)) eine mittels CT angefertigt.

Dabei konnten bei 51 Patienten (79,7 % (51/64)) Infarkte in der Bildgebung in dem der Stenose nachgeschalteten Gefäßterritorium nachgewiesen werden. Bei MRT-Aufnahmen zeigten sich in 75,9 % (41/54) der Fälle frische Ischämien in der DWI-Sequenz.

Bildmorphologisch ließen sich hämodynamisch bedingte Endstrom- bzw. Grenzzoneninfarkte bei 7 Patienten (10,9 % (7/64)) und thromboembolisch bedingte Territorialinfarkte bei 45 Patienten beobachten (70,3 % (45/64)). Mikroangiopathische Veränderungen in Form einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) fanden sich bei 43 Patienten (67,2 % (43/64)).

4.2.4 Lokalisation der Stenosen

4.2.4.1 Stenosen der intrakraniellen und extrakraniellen Gefäße

Bei allen 64 Patienten (100 % (64/64)) wurde mindestens eine Stenose der intrakraniellen Gefäße nachgewiesen. 30 Patienten (46,9 % (30/64)) hatten zwei oder mehr intrakranielle Stenosen. Insgesamt gab es 76 interventionell behandlungsbedürftige intrakranielle Stenosen. Bei 5 Patienten (7,8 % (5/64)) lagen Tandemstenosen der extrakraniellen und intrakraniellen A. carotis interna vor. Darüber hinaus fanden sich bei 15 Patienten (23,4 % (15/64)) weitere extrakranielle Stenosen im Bereich der A. carotis interna und/oder der A. vertebralis. Des Weiteren wurden bei 21 Patienten (32,8 % (21/64)) intrakranielle Stenosen festgestellt, die interventionell nicht behandlungsbedürftig waren.

4.2.4.2 Lokalisation der intrakraniellen Stenosen

Es wurden 76 intrakranielle Stenosen im Rahmen einer Erstintervention behandelt. Eine Zweitintervention war bei 16 Stenosen erforderlich. Im Zuge der Erst- und der evtl. nötigen Zweitintervention wurden somit insgesamt 92 intrakranielle Interventionen erbracht. Auf den vorderen Kreislauf entfielen 49 Interventionen (53,3 % (49/92)). 15 betrafen die intrakraniellen Abschnitte der A. carotis interna (16,3 % (15/92)) und 34 die der A. carotis

media (37,0 % (34/92)). Im hinteren Stromgebiet wurden 43 Interventionen (46,7 % (43/92)) durchgeführt. Dabei erfolgten 30 Eingriffe im Bereich der A. vertebralis im Segment V4 (32,6 % (30/92)) und in 13 Fällen eine Behandlung der A. basilaris (14,1 % (13/92)) (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Lokalisation der intrakraniellen Stenosen.
 ACI = A. carotis interna, MCA = A. cerebri media, VA V4 = A. vertebralis V4-Segment,
 BA = A. basilaris

Stenose-lokalisierung	Erstintervention		Zweitintervention		Σ	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ACI	13	17,1 %	2	12,5 %	15	16,3 %
MCA	28	36,8 %	6	37,5 %	34	37,0 %
VA V4	23	30,3 %	7	43,8 %	30	32,6 %
BA	12	15,8 %	1	6,3 %	13	14,1 %
Σ	76	100 %	16	100 %	92	100 %

4.2.5 Stenosegrade und Stenosenlänge

Der mittlere Stenosegrad vor der Erstintervention betrug $81,4 \pm 9,4$ % (Spannweite 70 - 99 %) bei einer mittleren Stenosenlänge von $6,0 \pm 3,7$ mm (Spannweite 1 - 19,5 mm). Innerhalb der medikamentös therapierten Gruppe waren die Gefäße durchschnittlich zu $79,0 \pm 5,5$ % (Spannweite 70 - 90 %) stenotisiert.

Bei den mit Stentangioplastie behandelten Patienten lag der mittlere Stenosegrad bei $81,0 \pm 9,4$ % (Spannweite 70 - 99 %). In der Subgruppe der mit ballonexpandierbaren Systemen intervenierten Patienten belief sich der präinterventionelle Stenosegrad auf $85,7 \pm 10,1$ % (Spannweite 70 - 99 %) und in der Subgruppe mit selbstexpandierbaren Systemen auf $75,5 \pm 4,2$ % (Spannweite 70 - 80 %).

Der mittlere Stenosegrad betrug in der mit Ballonangioplastie versorgten Vergleichsgruppe $81,8 \pm 9,7$ % (Spannweite 70 - 99 %). Bei Betrachtung der mit medikamentenbeschichteten Ballons behandelten Untergruppe ergab sich im Schnitt eine $82,0 \pm 8,9$ prozentige (Spannweite 70 - 99 %) Einengung des Gefäßlumens, in der mit unbeschichteten Ballons intervenierten Untergruppe eine $81,5 \pm 10,3$ prozentige (Spannweite 70 - 99 %).

4.3 Interventionen

Jeder der 64 Patienten unterzog sich einer Erstintervention. Im Rahmen der Erstintervention wurden 76 intrakranielle Stenosen behandelt. Bei 13 Patienten wurde eine Zweitintervention durchgeführt. Hierbei war eine endovaskuläre Behandlung von 16 Stenosen erforderlich.

Insgesamt wurden somit 92 Interventionen durchgeführt: 7 konservative Behandlungen (7,6 % (7/92)), 14 Stentimplantationen (15,2 % (14/92)), davon je 7 mit einem ballonexpandierbaren (50,0 % (7/14)) oder einem selbstexpandierbaren (50,0 % (7/14)) Stent und 71 Ballonangioplastien (77,2 % (71/92)), 31 mit einem beschichteten (43,7 % (31/71)) und 37 mit einem unbeschichteten (52,1 % (37/71)) Ballon. In 3 Fällen (3,5 % (3/85)) war eine Dilatation der Stenose technisch nicht möglich (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Übersicht über die bei der Erst- und Zweitintervention verwendeten Devices.

Ergänzend wurden die Stenose Lokalisationen und die unerwünschten Behandlungszwischenfälle aufgeführt.

ACI C = Segment der A. carotis interna, MCA M = Segment der A. cerebri media, VA V4 = A. vertebralis V4-Segment, BA = A. basilaris, mT = medikamentöse Therapie

Patient Nr.	Stenose-lokalisierung	Erstintervention			Zweitintervention		
		Verwendeter Device	Größe in mm	unerwünschte Behandlungszwischenfälle/Komplikationen	verwendeter Device	Größe in mm	unerwünschte Behandlungszwischenfälle/Komplikationen
1	ACI C4	SeQuent Please	3 x 20				
2	MCA M1	Solitaire-Stent	4 x 20				
3	MCA M1-2	mT			Voyager-Ballon	2 x 12	
4	BA	SeQuent Please	2 x 15		SeQuent Please	2,5 x 10	
5	MCA M2	Voyager-Ballon	1,5 x 12		Voyager-Ballon	1,5 x 12	
6	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15	Dissektion: Solitaire-Stent 3 x 20			
7	VA V4	Voyager-Ballon	2,5 x 12	Dissektion: Leo-Stent 3,5 x 35			
8	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 8				
9	ACI C3	SeQuent Please	2,5 x 10				
10	VA V4	SeQuent Please	2,5 x 15				
11	ACI C5	mT			Voyager-Ballon	2 x 12	
	VA V4				Voyager-Ballon	2 x 12	
12	MCA M1	Solitaire-Stent	3 x 20				
13	ACI C3	Voyager-Ballon	3,5 x 12				
14	VA V4	SeQuent Please	2 x 20				
15	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 8				
16	BA	Pharos Vitesse	3 x 15				
	VA V4	Voyager-Ballon	2 x 8				
17	ACI C5	Pharos Vitesse	3,5 x 15				
18	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20			
19	ACI C2	SeQuent Please	2 x 15				
20	VA V4	Voyager-Ballon	3 x 12				technisch nicht möglich
	VA V4	SeQuent Please	2,5 x 15	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20	SeQuent Please	2,5 x 10	
	BA	SeQuent Please	2,5 x 15				

21	VA V4	mT			Voyager-Ballon	2,5 x 12	
22	ACI C3	SeQuent Please	2,5 x 10	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20			
23	VA V4	SeQuent Please	2,5 x 20				
	VA V4	Voyager-Ballon	1,5 x 12				
	BA			technisch nicht möglich			
24	VA V4	Voyager-Ballon	3 x 8				
25	BA	SeQuent Please	3 x 15				
26	ACI C5	Solitaire-Stent	6 x 20				
27	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 8				
28	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 12				
29	ACI C5	Voyager-Ballon	3 x 12				
30	VA V4	SeQuent Please	2,5 x 20				
	VA V4	Voyager-Ballon	2 x 12				
31	VA V4	Voyager-Ballon	2 x 12		Solitaire-Stent	4 x 20	
32	MCA M1	mT			SeQuent Please	2 x 15	
33	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 12		Voyager-Ballon	2,5 x 12	
34	MCA M1	mT			Voyager-Ballon	2 x 12	
35	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 12				
36	VA V4	Voyager-Ballon	3 x 12				
37	VA V4	Solitaire-Stent	4 x 20				
	BA	Voyager-Ballon	3 x 12	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 30			
38	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15				
39	MCA M1	Voyager-Ballon	2,5 x 12	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20			
40	MCA M1	SeQuent Please	2,5 x 20				
41	BA	SeQuent Please	3 x 15				
42	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15				
43	BA	Pharos Vitesse	3,5 x 15				
44	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15				
45	VA V4	Pharos Vitesse	2,5 x 15				
46	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 12				
47	MCA M1	Voyager-Ballon	1,5 x 12				
	BA	Pharos Vitesse	2,5 x 15				

48	VA V4	SeQuent Please	3,5 x 15				
49	MCA M1	SeQuent Please	2,5 x 15	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20			
50	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15				
51	MCA M1	Voyager-Ballon	2,5 x 12				
52	MCA M1	SeQuent Please	2 x 15	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20			
53	VA V4	Voyager-Ballon	2,5 x 12		SeQuent Please	2,5 x 10	Dissektion: Solitaire-Stent 4 x 20
	VA V4	Solitaire-Stent	4 x 20		SeQuent Please	2,5 x 15	
54	VA V4	SeQuent Please	2,5 x 10				
55	ACI C5	Voyager-Ballon	2 x 12		SeQuent Please	2,5 x 8	
56	ACI C5	Voyager-Ballon	2 x 8				
57	BA	Pharos Vitesse	3 x 15				
58	MCA M1-2	Voyager-Ballon	2 x 12				
59	BA	Voyager-Ballon	3 x 12				
60	MCA M1	mT			SeQuent Please	2 x 15	
61	VA V4	Tsunami Gold	2,5 x 20				
	VA V4	Voyager-Ballon	2 x 12	Dissektion: Solitaire-Stent 3 x 20			
	ACI C3	Voyager-Ballon	3,5 x 12				
62	BA			technisch nicht möglich			
63	MCA M1	Voyager-Ballon	2 x 8				
64	ACI C5	Wingspan-Stent	4,5 x 20				

4.3.1 Erstinterventionen

Von den 64 Patienten mit über 70-prozentiger symptomatischer intrakranieller Stenose wurden ursprünglich 6 (9,4 % (6/64)) medikamentös behandelt. Bei 13 Patienten (20,3 % (13/64)) erfolgte ein Stenting. In 7 Fällen (53,8 % (7/13)) kam dabei ein ballonexpandierbares Stentsystem zum Einsatz und in 6 (46,2 % (6/13)) ein selbstexpandierbarer Stent. 56 Stenosen (73,7 % (56/76)) von insgesamt 76 interventionsbedürftigen Stenosen wurden mittels Ballonangioplastie aufdilatiert. Unter den Ballonangioplastien wurden 24 Eingriffe (42,9 % (24/56)) mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon und 30 (53,6 % (30/56)) mit einem unbeschichteten Ballon durchgeführt (s. Tab. 7). Bei 2 Patienten (Nr. 23, Nr. 62) war aufgrund der vaskulären Verhältnisse (Gefäßkinking bzw. ausgeprägte makroangiopathische Veränderungen) ein Zugang zur Stenose technisch nicht möglich (3,6 % (2/56)). Bei Patient Nr. 23 wurde der Eingriff komplikationslos abgebrochen. Bei Patient Nr. 62 kam es zu einer akzidentellen Verletzung der A. vertebralis im V 1-2-Segment im Sinne einer Dissektion. Aus diesem Grund wurde die im Hinblick auf die Intervention begonnene duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel um Clopidogrel reduziert und eine PTT-gesteuerte Vollheparinisierung angefangen, da im Rahmen der Dissektion ein thrombotischer Verschluss drohte.

Während den Ballonangioplastien ereigneten sich 10 Dissektionen (17,9 % (10/56)) (Nr. 6, Nr. 7, Nr. 18, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 37, Nr. 39, Nr. 49, Nr. 52 und Nr. 61), die mit einem selbstexpandierenden Stent versorgt wurden. Von den 10 Dissektionen waren 6 (60 % (6/10)) im Zuge einer endovaskulären Behandlung mit einem beschichteten Ballon (Nr. 6, Nr. 18, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 49 und Nr. 52) aufgetreten und 4 (40 % (4/10)) mit einem unbeschichteten (Nr. 7, Nr. 37, Nr. 39 und Nr. 61). In einem Fall (Nr. 52) trat, infolge der Dissektion, eine intrakranielle Massenblutung mit konsekutiver Mittellinienverlagerung zur Gegenseite auf, sodass eine chirurgische Ausräumung durchgeführt werden musste.

Tabelle 7: Ergebnisse der Erstintervention.

Aufgeführt ist die entsprechende Stenose-lokalisierung des zu intervenierenden Gefäßes mit der durchgeführten Therapie. Weiterhin wurden die angiographisch gemessenen Stenosegrade prä- und postinterventionell sowie die Stenose-länge angegeben. Die technische Erfolgsrate stellt den erfolgreichen Eingriff dar. Erwähnt sind außerdem die prä- und postinterventionellen neurologischen Untersuchungsbefunde.

ACI C = Segment der A. carotis interna, MCA M = Segment der A. cerebri media, VA V4 = A. vertebralis V4-Segment, BA = A. basilaris, konservativ = medikamentöse Therapie, BES = ballonexpandierbarer Stent, SES = selbstexpandierbarer Stent, BB = beschichteter Ballon, UB = unbeschichteter Ballon, '+' = technischer Erfolg, '-' = kein technischer Erfolg, '÷' = technische Erfolgsrate findet bei medikamentöser Therapie keine Anwendung, mRS = modifizierter Rankin-Skala

Patient Nr.	Stenose-lokalisierung				Therapie				Stenosegrad prä interventionem (in %)	Stenose-länge (in mm)	Stenosegrad post interventionem (in %)	technische Erfolgsrate	mRS prä	mRS post	
	ACI	MCA	VA V4	BA	konservativ	Stent		PTA							
						BES	SES	BB							UB
1	C4						x		90	7	51	+	2	1	
2		1					x		76	2	40	+	0	0	
3		1-2			x				79	3		÷	4	4	
4				x			x		80	7,3	33	+	1	1	
5		2						x	99	2	40	+	2	2	
6		1					x		99	3	33	+	0	0	
7			x					x	95	3	51	+	0	6	
8		1						x	75	2	13	+	1	0	
9	C3						x		82	4	52	+	1	0	
10			x				x		72	7	42	+	2	2	
11	C5		x		x				78	4		÷	0	0	
					x				76	7,7		÷			
12		1					x		77	5	44	+	2	2	
13	C3							x	75	4	21	+	1	1	
14			x				x		95	4	0	+	0	0	
15		1						x	75	4,5	0	+	2	2	
16			x		x			x	77	6,3	0	+	3	3	
									70	3,4	32	+			
17	C5					x			70	5,1	0	+	1	1	

18		1					x		78	6,1	19	+	1	1
19	C2						x		80	9,9	29	+	1	1
20			x					x	84	1,9	45	+	1	1
			x				x		75	18,3	30	+		
				x			x		75	15,7	43	+		
21			x		x				90	5,9		÷	1	1
22	C3						x		80	5,5	39	+	1	1
23			x				x		95	11	35	+	1	1
			x					x	95	19,5	55	+		
				x								-		
24			x					x	73	5,8	53	+	1	1
25				x			x		80	5,9	46	+	1	0
26	C5					x			70	8	30	+	1	1
27		1						x	75	3	31	+	2	2
28		1						x	75	7	27	+	1	1
29	C5							x	77	7,5	51	+	3	3
30			x				x		70	5,3	15	+	0	0
			x					x	99	2	0	+		
31			x					x	80	6,2	13	+	1	1
32		1			x				80	1		÷	1	1
33		1						x	95	3,9	28	+	0	0
34		1			x				80	1		÷	0	0
35		1						x	73	1	0	+	0	0
36			x					x	99	4,8	36	+	1	4
37			x			x			80	6,7	0	+	1	4
				x				x	70	6,2	0	+		
38		1					x		99	5	36	+	2	2
39		1						x	76	4	0	+	1	1
40		1					x		90	4,7	40	+	2	2
41				x			x		77	6,1	40	+	1	1
42		1					x		95	5,8	53	+	1	1
43				x		x			95	4,6	0	+	2	2

44		1						x		70	2	0	+	1	1
45			x			x				95	11,4	13	+	1	1
46		1							x	99	7,1	43	+	1	0
47		1							x	76	14	56	+	4	4
				x		x				79	3,7	0	+		
48			x					x		79	3,7	0	+	5	5
49		1						x		74	8,5	0	+	3	4
50		1						x		81	10,9	0	+	1	1
51		1							x	80	10,2	54	+	1	1
52		1						x		78	2,3	0	+	1	5
53			x						x	76	10,5	0	+	0	0
			x				x			70	7	20	+		
54			x					x		75	4	38	+	1	1
55	C5								x	99	8,4	52	+	1	1
56	C5								x	80	3	29	+	0	0
57				x		x				85	9,5	36	+	2	2
58		1-2							x	70	4,1	53	+	0	0
59				x					x	77	13,2	28	+	0	0
60		1			x					70	6,2		÷	2	2
61			x			x				99	3,2	0	+	4	4
			x						x	86	3,8	0	+		
	C3								x	70	4,9	20	+		
62				x									-	1	1
63		1							x	73	4	28	+	1	0
64	C5							x		80	6	43	+	0	0
Σ 64	13	28	23	12	7	7	6	24	30	$\bar{x} = 81,4$	$\bar{x} = 6,0$	$\bar{x} = 26,3$	97,1 %	$\bar{x} = 1,25$	$\bar{x} = 1,42$

4.3.2 Zweitinterventionen

Von 64 Patienten mussten sich 13 Patienten (20,3 % (13/64)) einer Zweitintervention unterziehen. Bei 1 Patienten (7,7 % (1/13)) wurde eine Stentimplantation mit einem selbstexpandierbaren Stent vorgenommen. Unter den restlichen 12 Patienten (92,3 % (12/13)) mit 14 reinterventionsbedürftigen Stenosen (87,5 % (14/16)) erfolgte in der Hälfte der Fälle eine ballongestützte Angioplastie mit einem beschichteten (50,0 % (7/14)) oder unbeschichteten (50,0 % (7/14)) Ballon (s. Tab. 8). In einem Fall (Nr. 20) war das Platzieren eines Ballons technisch nicht möglich (6,3 % (1/16)), sodass der Eingriff komplikationslos abgebrochen wurde.

Eine Zweitintervention war bei allen medikamentös behandelten Patienten notwendig (Nr. 3, Nr. 11, Nr. 21, Nr. 32, Nr. 34 und Nr. 60). In einer zweiten Intervention wurden alle Patienten mittels Ballonangioplastie versorgt. Bei 4 Patienten (Nr. 3, Nr. 11, Nr. 21 und Nr. 34) kam ein unbeschichteter Ballon zum Einsatz, bei 2 Patienten (Nr. 32 und Nr. 60) ein beschichteter.

Bei einem Patient (Nr. 53) mit einer Stenose der A. vertebralis rechts, der während der Erstintervention einen selbstexpandierbaren Stent erhielt, wurde eine progrediente In-Stent-Restenose in einer Zweitintervention mit einem beschichteten Ballon versorgt.

Bei diesem Patienten (Nr. 53) wurde eine Woche vor der Erstintervention auf der Gegenseite im Bereich der A. vertebralis V4 eine Dilatation mit einem unbeschichteten Ballon durchgeführt. Im weiteren Verlauf war in der Angiographie auch hier eine deutlich progrediente Stenose zu erkennen. In einem einzeitigen Vorgehen im Rahmen der Zweitintervention, erfolgte in der linken Vertebralarterie ebenfalls eine Aufdehnung mit einem beschichteten Ballon. Eine im Laufe der Intervention vorgefallene Dissektion wurde ohne Komplikationen mit einem selbstexpandierbaren Stent gestentet.

Bei 5 weiteren Patienten (Nr. 5, Nr. 20, Nr. 31, Nr. 33 und Nr. 55) war nach primärer Behandlung mittels unbeschichtetem Ballon eine Zweitintervention indiziert.

Sowohl bei Patient Nr. 5 als auch bei Patient Nr. 33 wurde eine aufgetretene Restenose nochmals per unbeschichtetem Ballon behandelt.

In einer Zweitintervention wurde bei Patient Nr. 31 eine A. vertebralis-Restenose mit einem selbstexpandierbaren Stent erneut aufdilatiert.

Ebenfalls entwickelte sich bei Patient Nr. 55 eine höchstgradige Restenose im M2-Segment der A. cerebri media, sodass die Indikation zur Zweitintervention mit einem beschichteten Ballon gestellt wurde.

Im intrakraniellen Stromgebiet konnte bei Patient Nr. 20 eine hochgradige Stenose sowohl der linken als auch der rechten A. vertebralis nachgewiesen werden, wobei die rechte zu Beginn nicht interventionsbedürftig war. Nach stattgefundener Erstintervention mit einem unbeschichteten Ballon zeigten sich im Verlauf progrediente Stenosen in beiden V4-Segmenten. Dies erforderte zum einen die Zweitintervention der linken A. vertebralis, die jedoch technisch nicht möglich war und komplikationslos abgebrochen wurde. Zum anderen wurde in einer ersten Intervention die Stenose der rechten A. vertebralis mit einem beschichteten Ballon aufdilatiert. Eine Dissektion wurde mit einem Solitaire-Stent versorgt. Eine höchstgradige Restenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment wurde in einer zweiten Sitzung abermals mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon suffizient aufgedehnt. Neben Patient Nr. 20 wurde auch bei Patient Nr. 4 die ursprünglich hochgradige Basilaris-Stenose mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon aufgeweitet. Eine Restenose wurde in einem zweiten Eingriff mit einem beschichteten Ballon erweitert.

Tabelle 8: Ergebnisse der Zweitintervention.

Aufgeführt ist die entsprechende Stenose-lokalisierung des zu intervenierenden Gefäßes mit der durchgeführten Therapie. Weiterhin wurden die angiographisch gemessenen Stenosegrade prä- und postinterventionell sowie die Stenose-länge angegeben. Die technische Erfolgsrate stellt den erfolgreichen Eingriff dar. Erwähnt sind außerdem die prä- und postinterventionellen neurologischen Untersuchungsbefunde.

ACI C = Segment der A. carotis interna, MCA M = Segment der A. cerebri media, VA V4 = A. vertebralis V4-Segment, BA = A. basilaris, konservativ = medikamentöse Therapie, BES = ballonexpandierbarer Stent, SES = selbstexpandierbarer Stent, BB = beschichteter Ballon, UB = unbeschichteter Ballon, '+' = technischer Erfolg, '-' = kein technischer Erfolg, mRS = modifizierter Rankin-Skala

Patient Nr.	Stenose-lokalisierung				Therapie				Stenosegrad prae interventionem (in %)	Stenose-länge (in mm)	Stenosegrad post interventionem (in %)	technische Erfolgsrate	mRS prä	mRS post	
	ACI	MCA	VA V4	BA	konservativ	Stent		PTA							
						BES	SES	BB							UB
3		1-2						x	72	3	47	+	4	4	
4				x				x	70	7,3	22	+	1	1	
5		2						x	99	2	0	+	2	2	
11	C5							x	73	4	41	+	0	0	
			x					x	76	7,7	34	+			
20			x									-	0	0	
			x				x		77	16,7	25	+			
21			x					x	90	5,9	20	+	0	0	
31			x				x		76	3,1	12	+	1	0	
32		1					x		80	1	0	+	1	1	
33		1						x	99	4,5	0	+	0	0	
34		1						x	80	1	0	+	0	0	
53			x					x	90	10,5	0	+	1	1	
			x					x	81	7	20	+			
55	C5							x	99	8,4	0	+	2	2	
60		1						x	70	6,2	65	+	2	2	
Σ 13	2	6	7	1	0	0	1	7	7	$\bar{x} = 82,1$	$\bar{x} = 5,9$	$\bar{x} = 19,1$	93,8 %	$\bar{x} = 1,08$	$\bar{x} = 1,00$

4.4 Interventionsergebnisse

4.4.1 Technische Erfolgsrate

Eine Stenosebehandlung wurde als technischer Erfolg angesehen, wenn postinterventionell nach einer Ballon- oder Stentangioplastie, eine Reduktion des Stenosegrades auf < 70 % erzielt wurde.

Der Anteil der technisch erfolgreich durchgeführten Interventionen lag bei 96,5 % (82/85). Dabei waren Stentangioplastien in 100 % (14/14) der Fälle und Ballonangioplastien in 95,8 % (68/71) der Fälle erfolgreich. Bei einem Patient (Nr. 20) konnte ein unbeschichteter Ballon, aufgrund der lokalen Gefäßverhältnisse, nicht im distalen V4-Segment der A. vertebralis platziert werden. Bei einem anderen Patienten (Nr. 23) war ein Zugang zur Basilaris-Stenose wegen eines Gefäßkinkings am Übergang der A. vertebralis zur A. basilaris technisch nicht möglich. In einem weiteren Fall (Nr. 62) gestaltete sich der Zugang zur Stenose aufgrund ausgeprägter makroangiopathischer Veränderungen derart schwierig, dass es zur akzidentellen Verletzung der A. vertebralis im V1-2-Abschnitt im Sinne einer Dissektion des Gefäßes kam.

4.4.2 Postinterventionelle Stenosegrade

Der mittlere Stenosegrad post interventionem betrug $26,3 \pm 19,5$ % (Spannweite 0 - 56 %). Innerhalb der mit Stentangioplastie behandelten Patientengruppe lag der mittlere Stenosegrad bei $17,4 \pm 18,0$ % (Spannweite 0 - 44 %). In der Subgruppe der mit ballonexpandierbaren Systemen intervenierten Patienten belief sich der postinterventionelle Stenosegrad auf $7,0 \pm 12,7$ % (Spannweite 0 - 36 %) und in der Subgruppe mit selbstexpandierbaren Systemen auf $29,5 \pm 15,6$ % (Spannweite 0 - 44 %).

Der mittlere Residualstenosegrad betrug in der mit Ballonangioplastie versorgten Vergleichsgruppe $28,4 \pm 19,2$ % (Spannweite 0 - 56 %). Bei Betrachtung der mit medikamentenbeschichteten Ballons behandelten Untergruppe ergab sich eine Aufdehnung der stenotischen Gefäße auf eine $28,1 \pm 18,4$ prozentige (Spannweite 0 - 53 %) Reststenosierung, in der mit unbeschichteten Ballons intervenierten Untergruppe eine verbleibende Reststenosierung von $28,6 \pm 19,9$ % (Spannweite 0 - 56 %). Die Verwendung ballonexpandierbarer Stentsysteme zeigte eine signifikant höhere Reduktion des

Stenosegrades gegenüber selbstexpandierbaren Stentsystemen ($p = 0,022$), bei den Ballonangioplastien war kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,972$) (s. Abb. 9). Hinsichtlich der Abhängigkeit des Dilatationsergebnisses von der Stenosenmorphologie zeigte sich bei umschriebenen kurzstreckigen Stenosen eine signifikant ($p = 0,042$) höhere Reduktion des Stenosegrades als bei längerstreckigen Stenosen (s. Abb. 10). Unter Einschluss des präinterventionellen Stenosegrades in die multiple Regressionsanalyse ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Dilatationsergebnis ($p = 0,004$).

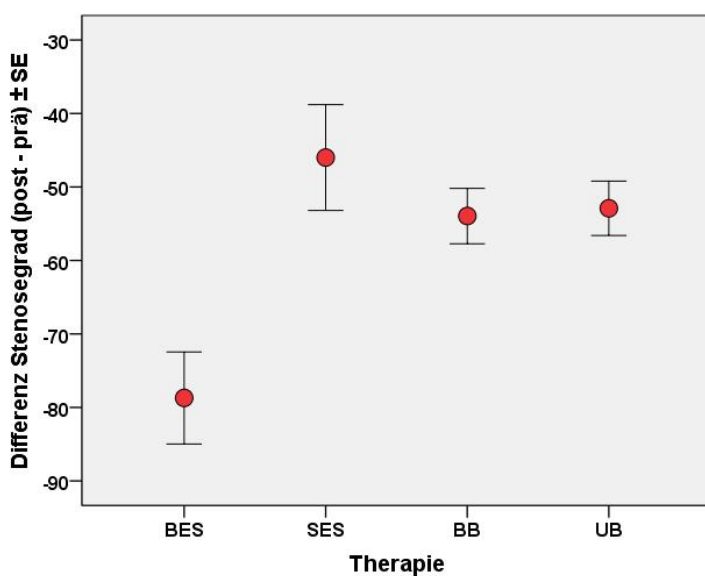


Abbildung 9:

Differenz der Stenosegrade (post- minus präinterventionell) in Abhängigkeit von der Behandlung. Unter Verwendung von BES wird eine deutlich höhere Reduktion des Stenosegrades erzielt.

BES = ballonexpandierbarer Stent, SES = selbstexpandierbarer Stent, BB = beschichteter Ballon, UB = unbeschichteter Ballon

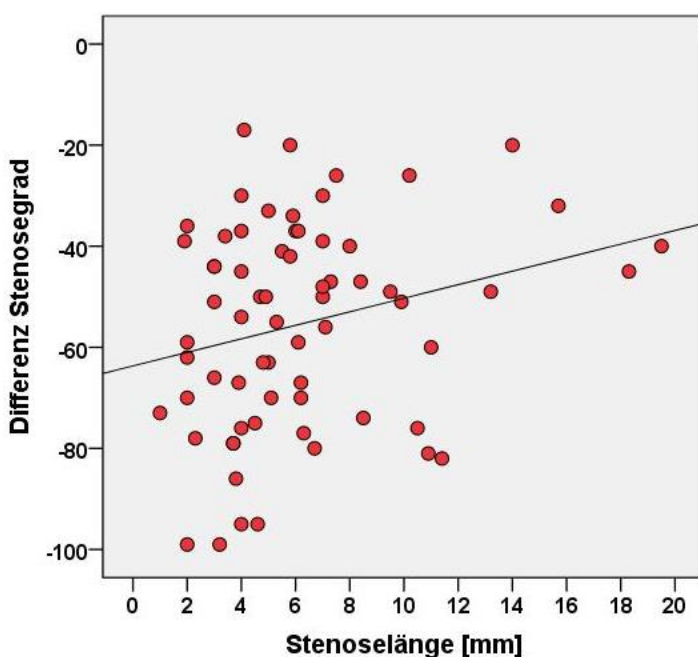


Abbildung 10:

Differenz der Stenosegrade (post- minus präinterventionell) in Abhängigkeit von der Stenosenlänge in mm. Kurzstreckige Stenosen weisen ein signifikant ($p = 0,042$) besseres Dilatationsergebnis auf als langstreckige Stenosen.

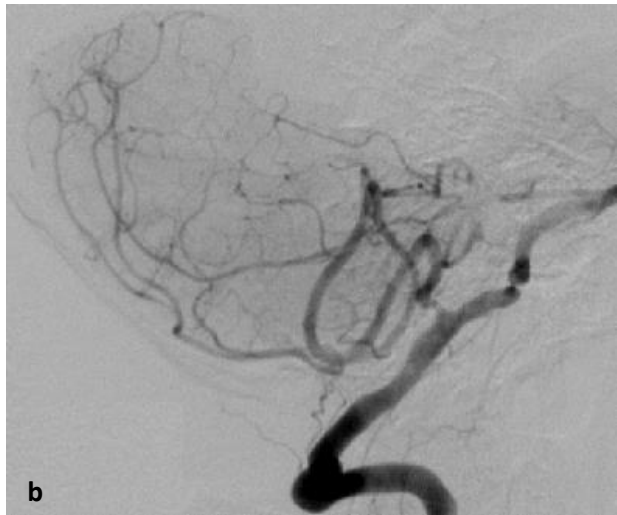


Abbildung 11:

Patient Nr. 14 mit A. vertebralis-Stenose links.

a, b In der selektiven intrakraniellen Einstellung kommt bei Patient Nr. 14 in der DSA eine 95-prozentige Stenose der A. vertebralis links im V4-Segment zur Darstellung. **c** Postinterventionell regelrechte Darstellung der A. vertebralis links ohne erkennbare Resteinschnürung.

DSA = digitale Subtraktionsangiographie

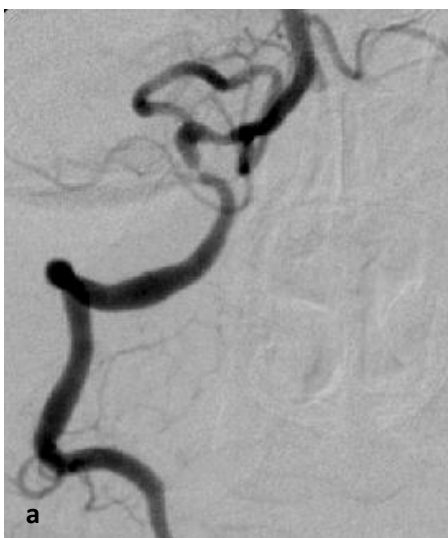


Abbildung 12:

Patient Nr. 30 mit A. vertebralis-Stenose rechts.

a In der DSA bei Patient Nr. 30 zeigt sich proximal des Abganges der A. cerebelli inferior posterior eine höchstgradige (99 %), kurzstreckige, filiforme Stenose der A. vertebralis rechts im V4-Segment. **b** Kontroll-DSA nach erfolgreicher Ballonangioplastie ohne Nachweis einer Reststenose.

DSA = digitale Subtraktionsangiographie

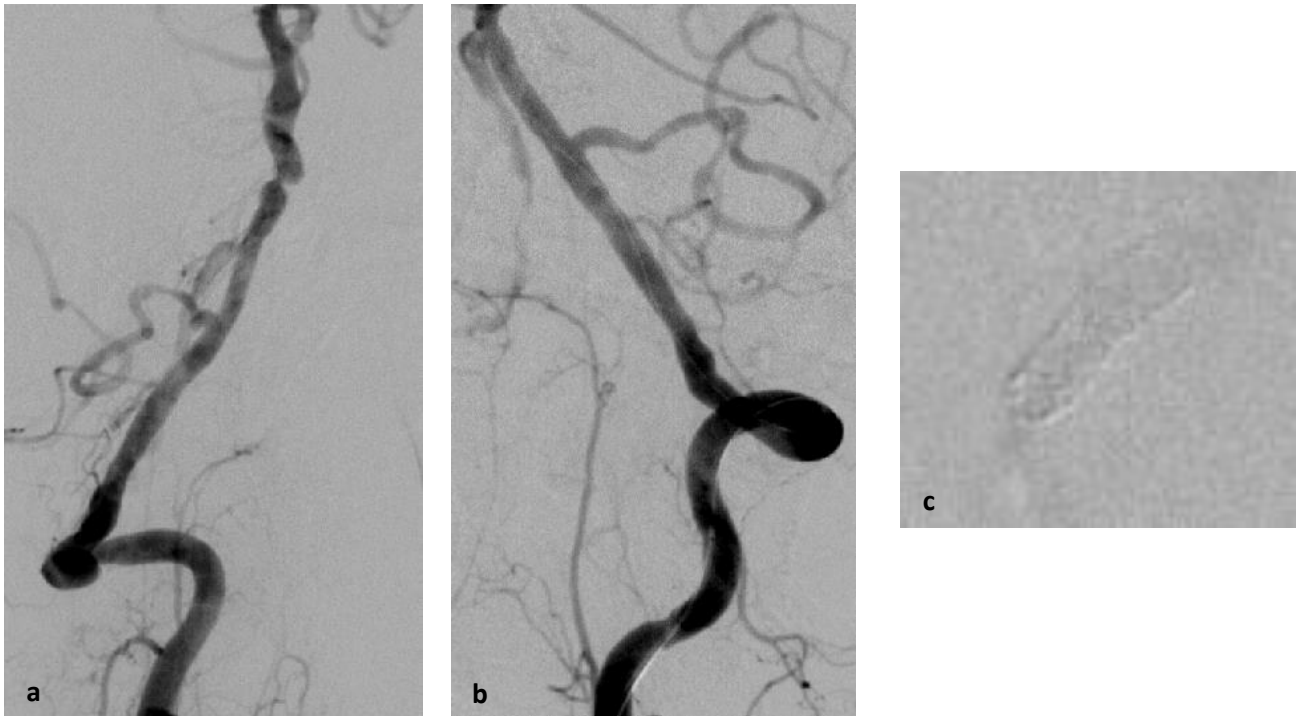


Abbildung 13: Patient Nr. 43 mit A. basilaris-Stenose.

a Die DSA zeigt bei Patient Nr. 43 eine kurzstreckige, hochgradige 95-prozentige Stenose der A. basilaris im proximalen Drittel. **b, c** Kontroll-DSA nach erfolgreichem Stenting mittels ballonexpandierbarem Stentsystem. Postinterventionell stellt sich die Stenose vollständig wiedereröffnet dar.
 DSA = digitale Subtraktionsangiographie

4.5 Periinterventionelle Komplikationen und Nachbeobachtung

4.5.1 Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurde die Zeit zwischen Intervention und letztmalig durchgeführter Nachuntersuchung festgelegt. Es wurden alle Nachuntersuchungen bis einschließlich 31. Juli 2012 in der Auswertung berücksichtigt. Alle Patienten, die sich einer Intervention unterzogen hatten, sollten sich im Rahmen der Verlaufskontrolle unabhängig vom Auftreten erneuter Symptome innerhalb der ersten sechs Monate wieder vorstellen. Bei rezidivierender Symptomatik sollte eine unmittelbare Wiedervorstellung erfolgen. Besonderes Augenmerk galt der Ermittlung der TIA-, Schlaganfall- und Todesrate innerhalb von 30 Tagen nach erfolgter Intervention sowie dem Wiederauftreten einer TIA oder eines Infarktes in dem ursprünglich endovaskulär behandelten Gefäßterritorium während der Follow-up Zeit.

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 9,3 Monate (Spannweite 4 Tage - 24 Monate).

42 Patienten (65,6 % (42/64)) erschienen zur Verlaufskontrolle, die mittels TCD/TCCS, DSA, MRA oder CTA durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 23 digitale Subtraktionsangiographien, 13 transkranielle Doppler- bzw. Duplexsonographien, 5 MR-Angiographien und 1 CT-Angiographie primär erbracht.

4.5.2 Periinterventionelle Komplikationen und Verlaufskontrolle

Innerhalb der medikamentös behandelten Patientengruppe wurden alle Patienten wieder symptomatisch (Nr. 3, Nr. 11, Nr. 21, Nr. 32, Nr. 34 und Nr. 60). Vier Patienten (66,7 % (4/6)) (Nr. 3, Nr. 32, Nr. 34 und Nr. 60) erlitten innerhalb von 30 Tagen eine erneute TIA oder einen Schlaganfall. Innerhalb der Follow-up Zeit lag die Rezidivrate bei 100 % (6/6), sodass eine endovaskuläre Intervention erforderlich war. Die durchschnittliche symptomfreie Zeit betrug bei dieser Patientengruppe 27,7 Tage. In einer zweiten Intervention wurden alle Patienten mittels Ballonangioplastie versorgt. In der fortgesetzten Verlaufsdagnostik traten keine weiteren Ereignisse auf.

Patient Nr. 3 zeigte bereits am dritten Tag nach Beginn der konservativen Therapie eine akute Zustandsverschlechterung mit Hemiplegie links, Dysarthrie und Somnolenz einer TIA im Mediastromgebiet rechts entsprechend. Postinterventionell kam es bei der Extubation zu einer oropharyngealen Blutung mit Aspiration, sodass eine Reintubation erfolgte und eine kalkulierte Antibiose eingeleitet wurde. In der postinterventionellen cCT ergab sich keine Blutung, sondern eine Schrankenstörung im Mediastromgebiet rechts. In der cCT-Kontrolle vom Folgetag fand sich eine stärkere Infarktdemarkierung im hinteren Schenkel der Capsula interna rechts, jedoch kein Nachweis von neu aufgetretenen demarkierten Infarkten.

Patient Nr. 11 entwickelte nach 3 Monaten (95 Tage) erneut eine TIA mit intermittierender Hypästhesie teils Parästhesie der rechten Hand und des rechten Fußes. Zum Zeitpunkt der klinisch-neurologischen Untersuchung war der Patient symptomfrei. Die Intervention verlief komplikationslos, sodass der Patient beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Im Verlauf erfolgte bei Patient Nr. 21 bei aufgetretenem Drehschwindel mit Fallneigung sowie Übelkeit und Erbrechen die komplikationslose therapeutische Intervention an einer 90-prozentigen A. vertebralis-Stenose im V4-Segment.

Trotz medikamentöser Sekundärprophylaxe klagte Patient Nr. 32 nach 10 Tagen konservativer Behandlung über ein persistierendes Taubheitsgefühl im rechten Unterschenkel und über ein intermittierendes Taubheitsgefühl in der rechten Gesichtshälfte.

In der Bildgebung korrelierten punktförmige Ischämien im linken Thalamus mit der Diagnose minor stroke. Mittels durchgeführter DSA konnte eine linksseitige 80-prozentige A. cerebri media-Stenose für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden. Im Verlauf ergab sich kein Hinweis auf eine Restenose, jedoch blieben die Taubheitsgefühle bestehen.

Bei Patient Nr. 34 kam es am 6. Tag unter medikamentöser Sekundärprophylaxe zu einer linkshirnigen TIA mit Aphasie und Hemiparese auf der Gegenseite. Bei Eintreffen in der neurologischen Ambulanz hatten sich die Symptome bereits zurückgebildet. Die ursprüngliche Symptomatik korrelierte in diffusionsgewichteten Sequenzen mit punktförmigen Ischämien im Medialstromgebiet links. Nach Ballonangioplastie der A. cerebri media M1-Stenose gestalteten sich die nachfolgenden sonographischen Kontrollen stabil. Innerhalb der ersten 30 Tage (19. Tag) manifestierte sich bei Patient Nr. 60, aufgrund einer angiographisch bestätigten 70-prozentigen A. cerebri media-Stenose, ein Reinfarkt im abhängigen Stromgebiet. Im Anschluss an die diagnostische Angiographie entwickelte sich bei diesem Patienten an der Punktionsstelle der rechten Leiste ein Hämatom ohne Nachweis einer aktiven arteriellen Blutung, einer Gefäßdissektion oder einer AV-Fistel. Das Hämatom wurde konservativ behandelt.

In der Gruppe der mit Ballonangioplastie versorgten Patienten ereigneten sich bei 25 Patienten (Nr. 1, Nr. 4, Nr. 5, Nr. 6, Nr. 7, Nr. 9, Nr. 14, Nr. 15, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 23, Nr. 31, Nr. 33, Nr. 36, Nr. 37, Nr. 38, Nr. 46, Nr. 47, Nr. 49, Nr. 51, Nr. 52, Nr. 53, Nr. 55, Nr. 61 und Nr. 62) Komplikationen bzw. erfolgte eine Wiedervorstellung, darunter 11 Patienten (Nr. 1, Nr. 4, Nr. 6, Nr. 9, Nr. 14, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 23, Nr. 38, Nr. 49 und Nr. 52) aus der Gruppe der mit beschichteten Ballons behandelten Patienten und 16 (Nr. 5, Nr. 7, Nr. 15, Nr. 20, Nr. 23, Nr. 31, Nr. 33, Nr. 36, Nr. 37, Nr. 46, Nr. 47, Nr. 51, Nr. 53, Nr. 55, Nr. 61 und Nr. 62) aus der Gruppe der mit unbeschichtetem Ballons behandelten Patienten.

Innerhalb von 30 Tagen trat bei 1 Patienten (Nr. 6) und im Verlauf bei insgesamt 8 Patienten (Nr. 4, Nr. 5, Nr. 6, Nr. 22, Nr. 31, Nr. 51, Nr. 53 und Nr. 55) eine TIA oder ein Schlaganfall auf. Während der Ballonangioplastien ereigneten sich 11 unerwünschte Behandlungszwischenfälle in Form von Dissektionen (15,5 % (11/71)) (Nr. 6, Nr. 7, Nr. 18, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 37, Nr. 39, Nr. 49, Nr. 52, Nr. 53 und Nr. 61), die alle mit einem selbstexpandierenden Stent versorgt wurden. Von den 11 Dissektionen waren 7 (63,6 % (7/11)) im Zuge einer endovaskulären Behandlung mit einem beschichteten Ballon (Nr. 6, Nr. 18, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 49, Nr. 52 und Nr. 53) aufgetreten und 4 (36,4 % (4/11)) mit einem unbeschichteten

(Nr. 7, Nr. 37, Nr. 39 und Nr. 61).

Patient Nr. 1 zeigte postinterventionell ein kleines Hämatom in Höhe der Punktionsstelle an der rechten Leiste. Der Patient war stabil und der weitere klinische Verlauf gestaltete sich unauffällig. Im Beobachtungszeitraum erlitt der Patient einen epileptischen Anfall.

Bei Patient Nr. 4 traten 51 Tage nach der Intervention mit einem beschichteten Ballon im hinteren Kreislauf aufs Neue Kribbelparästhesien im Gesichtsbereich und ferner Verschwommensehen und Schwindel auf. Der Patient wurde wegen des Verdachts auf eine TIA stationär aufgenommen. Die Bildgebung offenbarte eine hochgradige, interventionsbedürftige Restenose im proximalen Abschnitt der A. basilaris. Nach erneuter Dilatation mit einem beschichteten Ballon verbesserte sich postinterventionell die Symptomatik, dennoch blieb der mRS unverändert. Die weitere Verlaufsdagnostik ergab keinen Hinweis auf lokale Restenosen.

Weiterhin erlitt Patient Nr. 5 innerhalb des Follow-up einen Reinfarkt (minor stroke) im ursprünglich mit einem unbeschichteten Ballon intervenierten Mediastromgebiet infolge einer höchstgradigen Restenosierung. In der Zweitintervention wurde die Stenose erfolgreich mit einem unbeschichteten Ballon aufgedehnt.

Postinterventionell trat bei Patient Nr. 6 eine TIA des Mediastromgebietes mit Hemiplegie und speech arrest auf. In der Bildgebung zeigte sich keine frische Infarktdemarkierung. Innerhalb kurzer Zeit erfolgte eine vollständige Remission, weshalb es zu keiner Verschlechterung des mRS kam. Die nach drei Monaten durchgeführte Kontrollangiographie bot, nach Ballondilatation mit erfolgreichem Stenting einer Dissektion, keinen Anhalt für eine Restenose oder ein Rest-Dissektat. Weitere Verlaufskontrollen zeigten einen unveränderten Befund. Der Patient wurde 6 Monate nach erfolgter Intervention wegen Schwäche im rechten Bein stationär aufgenommen. Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte u. a. eine diskrete Mundastschwäche rechts, einen pathologischen Arm- und Beinhalteversuch rechts bei unauffälliger Gegenseite, sowie eine Bradydiadochokinese rechts bei ansonsten regelrechter Koordination. In der Bildgebung erfolgte der Nachweis einer frischen Ischämie im linksseitigen Mediastromgebiet. Das mittels Stenting versorgte M1-Segment links zeigte keinen Anhalt für Stenosen. Aus differenzialdiagnostischer Sicht kam neben einer arterio-arteriellen Embolie eine kardioembolische Genese bei zwischenzeitlich neu diagnostizierter absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern in Frage.

Patient Nr. 7 wurde an einer angiographisch bestätigten, symptomatischen 95-prozentigen

Stenose der A. vertebralis im V4-Segment mit einem unbeschichteten Ballon behandelt. Während der Intervention ereignete sich eine Dissektion, die erfolgreich mit einem selbstexpandierbaren Stent versorgt wurde. Nach vollendeter Intervention kam es beim Herausziehen des Katheters zur plötzlichen Asystolie. Mechanische und medikamentöse Reanimationsmaßnahmen führten zum Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus. Am folgenden Tag entwickelte der Patient ein delirantes Bild mit Halluzinationen, das unter medikamentöser Therapie innerhalb weniger Stunden sistierte. Der Patient verstarb am 4. Tag post interventionem.

Nach erfolgreicher Ballondilatation der ACI-Stenose präsentierte sich Patient Nr. 9 nach der Intervention beschwerdefrei ohne ein neues neurologisches Defizit. In der post-interventionell durchgeführten cMRT zeigten sich im Mediastromgebiet rechts mehrere kleine ischämische Läsionen in der DWI-Sequenz ohne klinisches Korrelat, sodass am ehesten von einem Reperfusionstrauma postinterventionell auszugehen war.

Bei Patient Nr. 14 kam es am Folgetag der diagnostischen Angiographie zu einer hypotonen Entgleisung unklarer Genese. Der Patient entwickelte eine Hirnstammsymptomatik mit Hemihypästhesie links und dysarthrischer Sprachproduktion. Nach medikamentösem Anheben des Blutdrucks zeigte sich die Symptomatik rasch rückläufig. Im Anschluss an die Intervention kam es zu Übelkeit und Erbrechen, zudem traten eine Mundastschwäche rechts und horizontale Doppelbilder bei Abduktion auf. Eine daraufhin angefertigte cMRT erbrachte eine kleine frische Ischämie rechts cerebellär bei ansonsten unauffälligem Befund. Die Symptome bildeten sich innerhalb einiger Stunden vollständig zurück, weshalb der mRS im Vergleich zum präinterventionellen neurologischen Untersuchungsbefund unverändert blieb.

Bei Patient Nr. 15 kam es am dritten stationären Tag unter der obligaten doppelten Thrombozytenfunktionshemmung zu einer oberen gastrointestinalen Blutung bei floridem, *Helicobacter pylori* positivem Ulcus ventriculi mit chronischem Hb-Abfall, der durch die Transfusion von Blutkonserven ausgeglichen und mit hochdosierter Protonenpumpenhemmer-Gabe sowie einer antibiotischen Eradikation kausal therapiert wurde. Weiterhin erfolgte die Umstellung auf eine einfache Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel. Im weiteren Verlauf war der Patient unauffällig, sodass er zur neurologischen Anschlussheilbehandlung entlassen werden konnte.

Im intrakraniellen Stromgebiet konnte bei Patient Nr. 20 eine hochgradige Stenose sowohl

der linken als auch der rechten A. vertebralis nachgewiesen werden, wobei die rechte zu Beginn nicht interventionsbedürftig war. Nach stattgefundener Erstintervention mit einem unbeschichteten Ballon stellte sich in der Verlaufskontrolle nach fünf Monaten eine progrediente Stenose in beiden V4-Segmenten dar. Dies erforderte zum einen die Zweitintervention der linken A. vertebralis, die jedoch technisch nicht möglich war und komplikationslos abgebrochen wurde. Zum anderen wurde in einer ersten Intervention die Stenose der rechten A. vertebralis mit einem beschichteten Ballon aufdilatiert. Eine Dissektion wurde mit einem Solitaire-Stent versorgt. Nach über einem Jahr offenbarte die Kontroll-DSA eine höchstgradige Restenose der rechten A. vertebralis im V4-Segment, die in einer zweiten Sitzung mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon suffizient aufgedehnt wurde.

Patient Nr. 22, der in der Erstintervention einen beschichteten Ballon und aufgrund einer aufgetretenen Dissektion einen selbstexpandierenden Stent erhielt, stellte sich nach sechs Monaten zur Kontrolldiagnostik vor. In der MRA bestand kein Verdacht auf eine höhergradige Restenose. Dennoch stellte sich Patient Nr. 22 innerhalb der Verlaufsbeobachtung mit Verdacht auf eine TIA vor, die mittels cCT, cMRT und Angiographie abgeklärt wurde. Aktuell ergab sich weder ein Anhalt für einen frischen Infarkt noch für eine Restenose. Dieser Befund konnte in einer im weiteren Fortgang durchgeführten Kontrollangiographie bestätigt werden.

In der Kontrollangiographie nach drei Monaten zeigte sich bei Patient Nr. 23 eine filiforme Restenose der distalen A. vertebralis rechts im V4-Abschnitt sowie die bekannte Reststenose der linken A. vertebralis im V4-Segment. Interdisziplinär wurde ein konservatives Vorgehen besprochen.

Nach gutem postinterventionellen Ergebnis und dopplersonographisch stabilem Befund in der nach drei Monaten stattgefundenen Verlaufskontrolle wurde bei Patient Nr. 31 die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung auf eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel umgestellt. Zwei Monate später kam es zur Wiedervorstellung des Patienten mit akuter Schwindelsymptomatik, Dysdiadochokinese und Ataxie im Beinbereich, sodass eine TIA im hinteren Stromgebiet bei Restenose der A. vertebralis im V4-Segment vermutet und in der Bildgebung bestätigt wurde. Nach komplikationsloser Stentimplantation gestaltete sich der weitere Verlauf unauffällig. In einer nach drei Monaten durchgeführten Kontrollangiographie stellten sich keine Restenosen dar.

Bei Patient Nr. 33 erfolgte vier Monate post interventionem eine stationäre Aufnahme zur geplanten Kontrollangiographie. Seit dem letzten stationären Aufenthalt traten keine neuen fokalneurologischen Defizite auf. Der Patient zeigte sich beschwerdefrei. Die angiographische Nachkontrolle brachte eine höchstgradige Restenosierung der A. cerebri media zum Vorschein, die eine Zweitintervention mit einem unbeschichteten Ballon erforderte. In der sich anschließenden Nachkontrolle zeigte sich die A. cerebri media unauffällig.

Während den Vorbereitungen zur DSA beklagte Patient Nr. 36 zusätzlich zu der bei der Eingangsuntersuchung festgestellten Dysarthrie eine akute Dysphagie und zeigte ferner eine komplette Mydriasis, sodass eine notfallmäßige Intubation vorgenommen wurde.

Interventionell erfolgte die Ballondilatation der subtotal stenosierten A. vertebralis. Die Kontrollbildgebung zeigte einen großen malignen Kleinhirninfrakt links und kleinere Infarkte in der rechten Kleinhirnhemisphäre und im Posteriorstromgebiet rechts, wodurch sich der mRS von 1 auf 4 verschlechterte. Bei noch zu erwartender Schwellung wurde eine Osmotherapie mit Mannitol eingeleitet. In den weiteren Kontrollen sah man eine Kompression des vierten Ventrikels, jedoch ohne Liquoraufstau. Klinisch war der Patient stabil und eine Befundprogredienz wurde ausgeschlossen.

Patient Nr. 37 wies postinterventionell nach einer Ballonangioplastie der A. basilaris und einer Stentangioplastie der A. vertebralis im V4-Segment multiple arterio-arterielle embolische Infarkte im vertebrobasiliären Kreislauf auf. Die Symptomatik stellte sich im Verlauf fluktuierend dar. Klinisch persistierte eine Abducens- und Facialisparese, sowie eine Hemiparese, die mit einer Veränderung des mRS von 1 auf 4 einherging. Außerdem kam es zu rezidivierenden ballistischen Bewegungen des Beins.

Bei Patient Nr. 38 trat postinterventionell eine kurzfristige globale Aphasie und Blickdeviation nach links auf, die im Verlauf rückläufig war. CT-morphologisch ergab sich kein Hinweis auf frische Ischämien oder eine Blutung. Aufgrund der bereits präinterventionell bestehenden neurologischen Symptomatik blieb der mRS unverändert.

Nach erfolgreicher Ballondilatation einer Mediastenose zeigte sich bei Patient Nr. 46 in der nach drei Monaten durchgeführten transkraniellen Duplexsonographie erneut ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit einer Restenose entsprechend. In einer ergänzenden MRT-Untersuchung ließen sich die vorbekannten Infarkte darstellen, allerdings keine frischen Areale und kein Perfusionsdefizit. Bei fortgesetzter doppelter Thrombozytenfunktionshemmung und Statingabe konnte sowohl klinisch als auch sonographisch ein stabiler Verlauf

beobachtet werden. In einer Kontrolle nach fünf Monaten zeigte sich sogar eine Besserung des Befundes bei weiterhin beschwerdefreiem Patienten.

Zur weiteren diagnostischen Abklärung eines Infarktes im Mediastromgebiet wurde bei Patient Nr. 49 eine CT-Angiographie durchgeführt. Nach Kontrastmittel-Gabe kam es zu einem starken Hustenanfall, Tachykardie und Blutdruckabfall. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion wurden Antihistaminika sowie Dexamethason intravenös verabreicht und der Blutdruck mittels Infusionstherapie angehoben. Weiterhin verschlechterte sich die zuvor fluktuierende Symptomatik des Patienten postinterventionell, sodass sich nach der Intervention eine inkomplette sensomotorische Aphasie, eine Hemiplegie rechts und eine Hemianopsie nach rechts fanden. Dies führte zu einer Verschlechterung des mRS von ursprünglich 3 auf 4.

Nach Dilatation einer hochgradigen A. cerebri media-Stenose mit einem unbeschichteten Ballon, wurde bei Patient Nr. 51 bereits postinterventionell eine ca. 50-prozentige Reststenose nachgewiesen. Nach drei Monaten stellte sich der Patient erneut mit einer TIA vor. In der Bildgebung demarkierte sich keine frische Ischämie, jedoch zeigte sich eine ca. 70-prozentige Restenose der A. cerebri media. Die Sekundärprophylaxe mit ASS und Clopidogrel wurde beibehalten. Aus differentialdiagnostischer Sicht kam eine hypertensive Krise in Frage. Der Patient blieb im weiteren Verlauf hinsichtlich zerebrovaskulärer Ereignisse unauffällig.

Patient Nr. 52, der aufgrund eines Grenzzoneninfarktes im A. cerebri media- und A. cerebri posterior-Stromgebiet endovaskulär mit einem beschichteten Ballon versorgt wurde, erlitt im Rahmen der Intervention eine Dissektion mit einer daraus im Verlauf resultierenden intrakraniellen Blutung mit raumfordernder Wirkung und einer damit einhergehenden Mittellinienverlagerung zur Gegenseite. Neurochirurgisch wurde eine osteoklastische Trepanation durchgeführt, die intrakranielle Blutung ausgeräumt und die A. cerebri media mit einem Gefäßclip versorgt. In der postoperativen cCT-Kontrolle war eine weitgehende Ausräumung der Blutung und ferner ein Rückgang der Mittellinienverlagerung zu sehen, zudem war ein sich flau demarkierender kompletter Mediainfarkt linksseitig zu erkennen. Die aufgetretene Komplikation resultierte in einer schweren Funktionseinschränkung, die in einer Verschlechterung des mRS von 1 auf 5 resultierte. Kardiopulmonal war der Patient stabil, sodass er nach knapp einmonatigem stationärem Aufenthalt zur neurologischen Frührehabilitation verlegt werden konnte. Im weiteren Behandlungsverlauf erfolgte eine

Deckung der osteoklastischen Trepanation mittels Schädeldachplastikimplantation. Die Verlaufskontrollen zeigten den Parenchymdefekt links fronto-parietal und temporal bei Zustand nach Blutung. Frische Blutungen oder frische Ischämien waren nicht nachweisbar. Die im Laufe der Intervention vorgefallene Dissektion wurde ursprünglich mit einem selbstexpandierbaren Stent versorgt.

Ein Patient (Nr. 53) mit einer Stenose der A. vertebralis rechts, der während der Erstintervention mit einem selbstexpandierbaren Stent behandelt wurde, zeigte trotz postinterventionell gutem Ergebnis nach 113 Tagen erneut Symptome im Sinne einer TIA. Im Vergleich zur Voruntersuchung zeigte sich bereits in der nach drei Monaten durchgeführten Verlaufsbeobachtung eine angiographisch darstellbare In-Stent-Stenose.

Bei diesem Patienten (Nr. 53) wurde eine Woche vor der Erstintervention auf der Gegenseite im Bereich der linken A. vertebralis V4 eine Dilatation mit einem unbeschichteten Ballon durchgeführt. Im weiteren Verlauf war in der nach drei Monaten erbrachten Angiographie ebenfalls eine deutlich progrediente Stenose zu erkennen, die als Ursache für die neu aufgetretenen Symptome und die Wiedervorstellung des Patienten angesehen wurde. Es zeigte sich sowohl eine progrediente In-Stent-Restenose in der rechten Vertebralarterie, als auch eine hochgradige, 90-prozentige Restenosierung der linken Seite. Aufgrund der akuten Klinik entschied man sich für eine Reintervention. In einem einzeitigen Vorgehen erfolgte eine Aufdehnung der In-Stent-Restenose und der gegenüberliegenden Restenose im V4-Segment der A. vertebralis jeweils mit einem beschichteten Ballon. Eine im Laufe der Intervention vorgefallene Dissektion im linken V4-Segment wurde ohne Komplikationen mit einem selbstexpandierbaren Stent gestentet. Drei Monate nach der Zweitintervention wurde dieser Patient kontrolliert. In der Angiographie zeigte sich eine regelrechte Darstellung beider Aa. vertebrales ohne relevante Rest- bzw. Restenose.

Ebenfalls entwickelte sich bei Patient Nr. 55 eine höchstgradige Restenose im M2-Segment der A. cerebri media, infolgedessen es 3,5 Monate nach der endovaskulären Primärbehandlung zu einem erneuten Infarkt (minor stroke) im abhängigen Mediastromgebiet hämodynamischer Genese kam. Die Indikation zur Zweitintervention mit einem beschichteten Ballon wurde angiographisch gestellt. Der erneut dilatierte Gefäßabschnitt stellte sich in der Verlaufsdiagnostik mit regelrechtem Fluss ohne Hinweis auf Rest- oder Restenose dar.

In der Erstintervention wurde bei Patient Nr. 61, neben zwei Stenosen in den Vertebralarterien, auch eine Stenose im Endabschnitt der A. carotis interna aufgedehnt. Am 18. Tag post interventionem stellte sich der Patient wegen Verschlechterung seines Zustandes vor. Klinisch präsentierte sich eine Residualsymptomatik, die sich im Vergleich zum Vorbefund deutlich gebessert hatte. In der Bildgebung konnten keine frischen Pathologien festgestellt werden. CT-angiographisch zeigten sich keine Restenosen, der Stent war offen. In der zusätzlich angewandten Dopplersonographie ließen sich ebenfalls keine Stenosen nachweisen. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum blieb der Patient asymptomatisch. Bei Patient Nr. 62 gestaltete sich, wie in Abschnitt 4.3.1 Erstinterventionen bereits beschrieben, der Zugang zur Stenose aufgrund ausgeprägter makroangiopathischer Veränderungen derart schwierig, dass es zur akzidentellen Verletzung der A. vertebralis im V1-2-Abschnitt im Sinne einer Dissektion des Gefäßes kam. Aus diesem Grund wurde die im Hinblick auf die Intervention begonnene duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel um Clopidogrel reduziert und eine PTT-gesteuerte Vollheparinisierung angefangen, da im Rahmen der Dissektion ein thrombotischer Verschluss drohte. Der Patient zeigte sich im weiteren Verlauf klinisch stabil. In einer Kontrollangiographie am fünften Tag nach der Intervention kam die Basilarisstenose unverändert zur Darstellung. Die Dissektionswand der Vertebralarterie hatte sich noch nicht angelegt, sodass eine Reevaluation mit erneuter Intervention in vier bis sechs Wochen erfolgen sollte. Hierbei stellte sich in der DSA die A. vertebralis sowie die proximale A. basilaris verschlossen dar. Aufgrund einer guten Kollateralisierung durch das vordere Stromgebiet war der Patient asymptomatisch. Die Sekundärprophylaxe erfolgte in Form einer doppelten Thrombozytenfunktionshemmung mittels ASS und Clopidogrel.

Aus der Gruppe der mit Stentangioplastie behandelten Patienten traten bei 6 Personen (Nr. 2, Nr. 37, Nr. 47, Nr. 53, Nr. 57 und Nr. 61) Komplikationen auf bzw. erfolgte eine Wiedervorstellung. Dabei stammten 3 Patienten (Nr. 47, Nr. 57 und Nr. 61) aus der mit ballonexpandierbaren Stentsystemen und 3 Patienten (Nr. 2, Nr. 37 und Nr. 53) aus der mit selbstexpandierbaren Stentsystemen intervenierten Gruppe.

Periinterventionell kam es bei Patient Nr. 2 zu einer passageren Schwäche des linken Armes, die jedoch keine Veränderung des mRS nach sich zog. Die im Anschluss durchgeführte cMRT ergab keinen Hinweis auf einen Infarkt. Komplikationen traten während der postinterventionellen Überwachung auf der Stroke-Unit nicht auf.

Patient Nr. 47, der zusätzlich zu einer Ballondilatation der A. cerebri media eine Stent-implantation der A. basilaris erhielt, wurde 9 Tage nach erbrachter Intervention mit Verdacht auf Ponsinfarkt wieder vorstellig. Die notfallmäßig durchgeführte Bildgebung zeigte den alten, demarkierten Ponsinfarkt rechts, ferner eine nicht sicher zu beurteilende Diffusionsstörung auf der Gegenseite. Eine am selben Tag durchgeführte Angiographie ließ eine regelrechte Perfusion der A. basilaris inklusive des eingebrachten Pharos Vitesse-Stents erkennen. Es konnte weder ein Thrombus noch eine Stenose nachgewiesen werden. In einer drei Monate später erfolgten Kontrollangiographie konnte ebenfalls keine Restenose nachgewiesen werden.

Patient Nr. 57 erlitt während der Einleitungsphase der Narkose eine ventrikuläre Tachykardie, die unter Gabe von β -Blockern in einen Sinusrhythmus rekonvertiert wurde. Auf die Patienten Nr. 37, Nr. 53 und Nr. 61 wurde bereits ausführlich eingegangen.

4.6 Patientenoutcome in Abhängigkeit vom Therapieregime

Das erneute Auftreten einer TIA bzw. eines Schlaganfalles im Follow-up war hochgradig signifikant abhängig von der Therapie ($p = 0,001$). Sowohl die Stentangioplastie ($p = 0,002$) als auch die Ballonangioplastie ($p = 0,000$) waren der medikamentösen Therapie signifikant überlegen, untereinander war kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,321$).

Innerhalb von 30 Tagen post interventionem erlitten 5 Patienten (11,9 % (5/42)) ein Rezidiv, davon 3 eine TIA (60,0 % (3/5)) und 2 einen minor stroke (40,0 % (2/5)). Dabei stammten 4 Patienten (66,7 % (4/6)) aus der medikamentös behandelten Gruppe und 1 Patient (2,8 % (1/36)) aus der endovaskulär behandelten Patientenpopulation. Somit ergibt sich für die einzelnen Subgruppen bezogen auf die behandelten Stenosen eine 30-Tage-TIA-Schlaganfall- und Todesrate in der medikamentösen Gruppe von 57 % (4/7), bei den Ballonangioplastien von 3,6 % (2/56) und bei den Stentangioplastien von 0 % (0/13).

Die Gesamt-Rezidivrate über die Follow-up-Zeit lag bei 21,9 % (14/64). Hierbei traten 10 transitorische ischämische Attacken und 4 minor strokes auf. In der medikamentösen Therapiegruppe wurden alle Patienten während der Nachbeobachtungszeit wieder symptomatisch. Bei Betrachtung der mit Stent- oder Ballonangioplastie versorgten Stenosen lag der Anteil bei 13,8 % (8/58). Auf den Anteil der Stenosen bezogen, bedeutet dies eine Rezidivrate von 11,6 % (8/69). In Verlauf der mit Stentangioplastie behandelten Gruppe kam es zu keinem Rezidiv. Dabei zeigte sich, dass das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder

einer TIA hochgradig signifikant abhängig ($p = 0,001$) von der der Differenz der Stenosegrade, des präinterventionellen Stenosegrades, wie auch von der Stenoselänge.

Die Restenosierungsrate im Beobachtungszeitraum lag bei der endovaskulären Behandlung bei 17,4 % (12/69). Dabei traten 10 Restenosen in der mit Ballonangioplastie behandelten Gruppe auf, davon 8 (Nr. 5, Nr. 23, Nr. 31, Nr. 33, Nr. 46, Nr. 51, Nr. 53 und Nr. 55) mit einem unbeschichtetem Ballon und 2 (Nr. 4 und Nr. 20) mit beschichtetem Ballon. 2 (Nr. 20 und Nr. 53) Restenosen waren bei Patienten mit selbstexpandierbarem Stent nachweisbar. Von den 12 Restenosen waren 7 Stenosen (Nr. 4, Nr. 5, Nr. 31, Nr. 51, Nr. 53 und Nr. 55) symptomatisch und 5 (Nr. 20, Nr. 23, Nr. 33 und Nr. 46) asymptomatisch.

Neurologische Komplikationen, die zu einer Verschlechterung des mRS führten, traten bei 5 Patienten (Nr. 7, Nr. 36, Nr. 37, Nr. 49 und Nr. 52) auf. In einem Fall verschlechterte sich der mRS um einen Punkt (Nr. 49), in zwei Fällen um drei Punkte (Nr. 36 und 37), und jeweils in einem Fall um vier Punkte (Nr. 52) bzw. sechs Punkte (Nr. 7). Dabei veränderte sich der präinterventionelle Rankin-Score von durchschnittlich 1,25 auf 1,42 (s. Tab. 9). Nicht neurologische Komplikationen und unerwünschte Behandlungs-zwischenfälle sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 9: Prä- und postinterventioneller modifizierter Rankin-Score.

Modifizierte Rankin-Skala (mRS)	Präinterventionell		Postinterventionell	
	Anzahl der Patienten (n = 64)	Relative Häufigkeit (in %)	Anzahl der Patienten (n = 64)	Relative Häufigkeit (in %)
0	14	21,9	18	28,1
1	32	50,0	25	39,1
2	11	17,2	10	15,6
3	3	4,7	2	3,1
4	3	4,7	6	9,4
5	1	1,6	2	3,1
6	0	0,0	1	1,6
\bar{x}	1,25		1,42	

Tabelle 10: Übersicht über die aufgetretenen nicht neurologischen Komplikationen und unerwünschten Behandlungszwischenfälle („adverse events“).

Nicht neurologische Komplikationen bzw. unerwünschte Behandlungszwischenfälle	Anzahl der Patienten
Leistenhämatom	2 (Nr. 1, Nr. 60)
Intracerebrale Blutung (ICB)	1 (Nr. 52)
Gastrointestinale Blutung	1 (Nr. 15)
Anästhesie	2 (Nr. 3, Nr. 57)
Allergische Reaktion auf Kontrastmittel	1 (Nr. 49)
Dissektionen	11 (Nr. 6, Nr. 7, Nr. 18, Nr. 20, Nr. 22, Nr. 37, Nr. 39, Nr. 49, Nr. 52, Nr. 53, Nr. 61)
Reperfusionstrauma	1 (Nr. 9)

4.7 Mortalität

Ein 79-jähriger Patient (Nr. 7) wurde an einer Stenose der A. vertebralis im V4-Segment mit einem unbeschichteten Ballon behandelt. Eine während der Intervention aufgetretene Dissektion wurde erfolgreich mit einem selbstexpandierbaren Stent versorgt. Beim Entfernen des Kathetermaterials kam es nach Beendigung des Eingriffs zur plötzlichen Asystolie. Mechanische und medikamentöse Reanimationsmaßnahmen führten zum Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus. Der Patient entwickelte am folgenden Tag ein delirantes Bild mit Halluzinationen, das unter medikamentöser Therapie innerhalb weniger Stunden sistierte. Er verstarb am 4. Tag post interventionem. Todesursächlich ist in Anbetracht der Patientenvorgeschichte vermutlich eine Kreislaufdysregulation kardialer Ursache. Eine Obduktion wurde von den Angehörigen abgelehnt. Die Sterblichkeit betrug somit insgesamt 1,6 % (1/64) bzw. 1,7 % (1/58) in Bezug auf die endovaskulär behandelte Patientenpopulation.

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie und Prognose intrakranieller Stenosen

Intrakranielle arterielle Stenosen sind weltweit gesehen die häufigste Schlaganfallursache [53], [134]. Mit zunehmendem Patientenalter nimmt die Prävalenz intrakranieller Atherosklerose zu. BAKER und Kollegen haben während 5035 Obduktionen intrakranielle Gefäße an 22 vorher definierten Gefäßabschnitten untersucht und eine ausgeprägte Atherosklerose in 43 % der Fälle bei 60 - 69-jährigen, in 65 % bei 70 - 79-jährigen und in 80 % der Fälle in der Altersgruppe ≥ 80 Jahren festgestellt [16]. Dabei spiegelt sich die erhöhte Frequenz atherosklerotischer Veränderungen mit zunehmendem Alter im gehäuften Auftreten ischämischer Schlaganfälle wider [100]. So lag das Durchschnittsalter der untersuchten Patientenpopulation bei 66,1 Jahren und 75 % aller Schlaganfälle ereigneten sich in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht häufiger von Infarkten betroffen ist als das weibliche.

Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden liegt zwischen 7 - 24 %, variiert aber stark in Abhängigkeit, ob es sich bei dem Patienten um eine asymptomatische oder symptomatische intrakranielle Stenose handelt [30]. So weisen asymptomatische intrakranielle Stenosen ein jährliches Schlaganfallrisiko von < 2 % auf [30]. Bei symptomatischen Patienten liegt das Risiko für eine erneute TIA oder einen Schlaganfall im selben Gefäßgebiet trotz medikamentöser Sekundärprophylaxe bei ca. 20 % [27], [109]. In einer von THijs und Mitarbeitern publizierten Studie konnte bei Patienten mit symptomatischen, über 50-prozentigen intrakraniellen Stenosen sogar ein über 50-prozentiges Schlaganfallrisiko pro Jahr nachgewiesen werden [130]. Die durchschnittliche Zeit bis zum Wiederauftreten einer TIA oder eines Schlaganfalls in der Gruppe mit neu verordneter medikamentöser Therapie lag mit 32 Tagen in einem vergleichbaren Zeitrahmen zu den in dieser Arbeit ermittelten Daten. Als stärkster Prädiktor für wiederkehrende Ereignisse im Gefäßterritorium einer symptomatischen Stenose konnte ein Stenosegrad > 70 % festgestellt werden [74]. Die in dieser Studie untersuchten Patienten gehörten somit zu einem Hochrisikokollektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit für rezidivierende Ereignisse.

Während die aggressive medikamentöse Therapie das Risiko embolischer Schlaganfälle reduziert, bleibt in Fällen mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen ein persistierendes Ischämierisiko bestehen [54]. So besteht bei symptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen unzureichenden Kollateralversorgung, d. h. einer hämodynamischen

Insuffizienz oder erschöpfter zerebraler Perfusionsreserve (zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVRC)), im Vergleich zu Patienten mit intakter Kollateralversorgung ein mit dem Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung steigendes Insultrisiko [30]. Das jährliche Schlaganfallrisiko liegt bei einer hämodynamischen Beeinträchtigung Grad I zwischen 4 - 16 %, bei einer hämodynamischen Beeinträchtigung Grad II („misery perfusion“) bei bis zu 57 % [39]. In einer von LIEBESKIND et al. publizierten Analyse auf Grundlage von Daten der WASID-Studie ließ sich demonstrieren, dass einem suffizient ausgebildeten Kollateralnetzwerk eine entscheidende Rolle in der Vermeidung von Schlaganfällen bei Patienten mit hochgradigen Gefäßeinengungen ($\geq 70\%$) zukommt [54], [88]. Liegt keine bzw. eine unzureichende Kollateralisierung vor, so ist das Schlaganfallrisiko im abhängigen Stromgebiet um das 6-fache erhöht [54], [88]. Nicht nur in der Prävention, sondern auch nach erneutem Insult können Kollateralgefäße die Infarktgröße und klinische Schwere günstig beeinflussen [88]. Neben dem Auftreten ischämischer Symptome, dem Stenosegrad, sowie der Kollateralisierung, stellt die Progressionstendenz einer Stenose weiterhin einen wichtigen Prädiktor für ein ungünstiges Patientenoutcome dar [148].

5.2 Medikamentöse Therapie

Die alleinige aggressive medikamentöse Therapie hat in zwei vor kurzem veröffentlichten Studien, der COS-Studie und der SAMMPRIS-Studie, ein deutlich besseres Patientenoutcome gezeigt, als ursprünglich erwartet [54]. Auf Grundlage der aus der WASID-Studie gewonnenen Daten wurde das Risiko für einen wiederkehrenden Insult mit 24,7 % veranschlagt [28], [54]. Im medikamentös behandelten Arm der COS-Studie lag die 2-Jahres-Schlaganfall- und Todesrate bei 22,7 % und in der SAMMPRIS-Studie bei 12,2 % im ersten Jahr [29], [54], [104]. Das medikamentöse Therapieregime der SAMMPRIS-Studie bestand aus Thrombozytenaggregationshemmern (täglich 325 mg Aspirin und 75 mg Clopidogrel für 90 Tage) und einer strikten Modifikation vaskulärer Risikofaktoren (systolischer Blutdruck < 140 mmHg, bei Diabetikern < 130 mmHg; LDL < 70 mg/dl (= 1,81 mmol/l)). Sekundäre Risikofaktoren, wie z. B. Diabetes mellitus, Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel wurden im Rahmen eines Lifestyle-Modifikationsprogrammes behandelt.

Wie aus dem Therapieregime der SAMMPRIS-Studie ersichtlich ist, liegt ein Schwerpunkt in der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen auf der Optimierung klassischer vaskulärer Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Auftreten von intrakraniellen athero-

sklerotischen Gefäßeinengungen assoziiert sind [44], [68]. Dabei sind z. B. erhöhte Blutdruckwerte und erhöhte Cholesterinwerte nicht nur mit einem gesteigerten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet, sondern auch mit der gehäuften Problematik anderer vaskulärer Krankheiten [26]. Bei den erhobenen Daten konnten diese Gefäßrisikofaktoren bei einem hohen Anteil der Patienten nachgewiesen werden. So fanden sich u. a. in 84,4 % der Fälle eine Hypercholesterinämie und bei 93,8 % eine arterielle Hypertonie. Einer Behandlung genannter Risikofaktoren sollte daher im Therapiemanagement entsprechende Bedeutung zugemessen werden [26], [134]. Exemplarisch sei in diesem Kontext auf die Ergebnisse der PROGRES- („Perindopril protection against recurrent stroke study“) [106] und der SPARCL-Studie („Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels“) [12] verwiesen. Hoher Stellenwert kommt hierbei der strikten Einstellung vaskulärer Risikofaktoren zu. So konnte über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 1,8 Jahren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen und einem mittleren systolischen Blutdruckwert ≥ 140 mmHg signifikant häufiger ein Endpunkt-Ereignis auftrat als bei Patienten mit Blutdruckwerten < 140 mmHg (30,7 % gegenüber 18,3 %; $p = 0,0005$) [26]. Ähnliches konnte über den gleichen Zeitraum bei den LDL-Werten beobachtet werden: 25,0 % der Patienten mit LDL-Werten ≥ 115 mg/dl erlitten ein erneutes Ereignis, bei LDL-Werten < 115 mg/dl waren es lediglich 18,5 % ($p = 0,029$) [26]. Legt man die in der SAMMPRIS-Studie empfohlenen LDL-Werte von < 70 mg/dl zugrunde, erlitten lediglich 7 % einen primären Endpunkt gegenüber 23 % der Patienten mit LDL-Werten ≥ 70 mg/dl ($p = 0,09$) [134]. In der SAMMPRIS-Studie erreichten bei der Patientenrekrutierung 34 % systolische Blutdruckwerte < 140 mmHg und 24 % LDL-Werte < 70 mg/dl. Nach einem Jahr waren es 70 % bzw. 62 % [34]. In der WASID-Studie waren es bei Patientenaufnahme 49 % bzw. 6 % und nach einem Jahr 50 % bzw. 12 % der Patienten (Ziel-LDL-Wert in der WASID-Studie war $< 2,59$ mmol/l und wurde nach einem Jahr von 42 % der Patienten erreicht) [34]. Betrachtet man vor diesem Hintergrund die viel geringere Schlaganfallrate in der SAMMPRIS-Studie verglichen mit den Daten der Patienten aus der WASID-Studie, die ähnliche Einschlusskriterien aufwiesen, so lässt sich dies womöglich auf Unterschiede im medikamentösen Therapieregime zurückführen. Im Gegensatz zum bereits erwähnten Therapieregime in der SAMMPRIS-Studie, erhielten Patienten in der WASID-Studie eine gängige Modifikation vaskulärer Risikofaktoren und entweder Aspirin oder Warfarin.

Jedoch wurde die 30-Tage-Schlaganfall- und Todesrate, die im medikamentösen Arm von SAMMPRIS (5,8 %) halb so hoch war wie in der WASID-Studie (10,8 %), wahrscheinlich nur begrenzt durch die intensiviertere Modifikation von vaskulären Risikofaktoren beeinflusst [34]. Von daher liegt die Vermutung nahe, dass die duale Thrombozytenaggregationshemmung einen positiven Einfluss auf das frühe Patientenoutcome hat [26], [34]. Mit Ausnahme von Aspirin ist Cilostazol die einzige thrombozytenaggregationshemmende Substanz, die in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie in der Sekundärprävention bei Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen getestet wurde („Trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis“, TOSS) [85], [134]. In beiden Studienarmen, Aspirin plus Cilostazol bzw. Aspirin plus Placebo, traten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten keine Schlaganfälle auf, jedoch war die Progressionstendenz intrakranieller Stenosen in der mit Cilostazol behandelten Patientengruppe weniger verbreitet (6,7 % gegenüber 28,8 %; $p = 0,008$). Diese Erkenntnis gab Anlass zur Initiierung einer Folgestudie „Trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis-2“ (TOSS-2) [86]. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Progressionstendenz intrakranieller Stenosen unter Therapie mit Aspirin plus Cilostazol (Cilostazol-Gruppe) gegenüber Aspirin plus Clopidogrel (Clopidogrel-Gruppe) untersucht. Die Auswertung ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie aus jeweils zwei Thrombozytenaggregationshemmern ($p = 0,092$). Die Studie gibt keine detaillierte Auskunft über die Sicherheit und Wirksamkeit beider Kombinationstherapien hinsichtlich der Prävention vaskulärer Ereignisse und lässt somit auch keinen Vergleich zwischen den beiden Therapieregimen zu. In einer Übersichtsarbeit, die Cilostazol direkt mit Aspirin in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse nach einem Schlaganfall verglich, erwies sich unter den 3477 eingeschlossenen asiatischen Patienten Cilostazol als überlegen [72]. So war Cilostazol mit einem signifikant geringeren Risiko für den kombinierten Endpunkt eines vaskulären Ereignisses (6,77 % gegenüber 9,39 %) und einem geringeren Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls (0,53 % gegenüber 2,01 %) assoziiert, jedoch traten unter Cilostazol häufiger unerwünschte Nebenwirkungen auf (8,22 % gegenüber 4,95 %). In der Sekundärprävention eines Schlaganfalls zeigte sich unter Cilostazol ebenfalls ein positiver Effekt gegenüber Aspirin (5,54 % gegenüber 8,32 %). In Bezug auf die Prävention eines ischämischen Insultes war ein nicht signifikanter Trend zugunsten von Cilostazol zu erkennen (4,89 % gegenüber 6,08%).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insbesondere durch die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie sowohl der Stellenwert einer ausreichenden antithrombotischen Therapie als auch die Relevanz einer strikten Einstellung vaskulärer Risikofaktoren durch den behandelnden Arzt, aber auch die Compliance des Patienten nochmals unterstrichen wurden. Inwieweit sich eine ähnlich konsequente Patientenbeaufsichtigung, wie sie in der SAMMPRIS-Studie erfolgt war, außerhalb eines Studienprotokolls im klinischen Alltag umsetzen lässt, ist ungewiss [94]. Kritisch anzumerken bleibt weiterhin, dass die alleinige medikamentöse Therapie keinen bzw. keinen ausreichenden Einfluss auf die in Abschnitt 5.1 „Epidemiologie und Prognose intrakranieller Stenosen“ angesprochenen Faktoren (z. B. Hypoperfusion im nachgeschalteten Gefäßterritorium, unzureichendes Netzwerk von Kollateralgefäßen) nimmt und bei den Patienten ein hohes persistierendes Schlaganfallrisiko, wie es sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit widerspiegelt, bestehen bleibt.

5.3 Operative Therapie

Aus neurochirurgischer Sicht stellt die extra-/intrakranielle Bypass-Chirurgie das am besten untersuchte Verfahren bei Patienten zur Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen dar. Die EC/IC Bypass Study Group veröffentlichte 1985 hierzu die Ergebnisse ihrer prospektiv und randomisiert durchgeführten Multicenter-Studie, in der die Bypass-Chirurgie zwischen der A. temporalis superficialis und der A. cerebri media mit der alleinigen medikamentösen Therapie bei 1377 Patienten mit Verengung bzw. Verschluss der A. carotis interna oder der A. cerebri media verglichen wurde [3]. In der Studie konnte kein Nutzen der Bypass-Operation gegenüber der medikamentösen Therapie nachgewiesen werden, sodass in der Folge die zerebrale Bypass-Chirurgie als Therapieoption verlassen und nur noch in gesonderten Ausnahmefällen vorgenommen wurde [3]. Auch neuere Studien, wie die unter der Leitung von W. J. POWERS 2011 publizierte multizentrische, kontrollierte und randomisierte COS-Studie zeigte ernüchternde Ergebnisse und wurde vorzeitig abgebrochen [104]. So lag in der transkraniellen Bypass-Gruppe die ipsilaterale Schlaganfallrate innerhalb von 30 Tagen bei 14,4 %, in der medikamentösen Kontrollgruppe bei 2,0 %. Die 2-Jahres Schlaganfall- und Todesrate differierte in der chirurgisch behandelten Patientenpopulation nicht signifikant gegenüber der medikamentösen Kontrollgruppe (21 % vs. 22,7 %, $p = 0,78$). Ursächlich für die außergewöhnlich hohe perioperative Schlaganfallrate wird eine durch den zerebralen Bypass herbeigeführte Stase des Blutflusses angesehen. Infolge des geänderten

Druckgradienten kann sich auf Höhe der Stenose eine Thrombose ausbilden, wodurch einerseits Perforatorarterien verschlossen werden können und es andererseits zu distalen Embolisationen kommen kann, die mit neu auftretenden neurologischen Defiziten assoziiert sind (s. Abb. 14) [43], [54]. Es konnte somit kein zusätzlicher Nutzen der Bypass-Chirurgie gegenüber der rein medikamentösen Sekundärprophylaxe gezeigt werden [104].

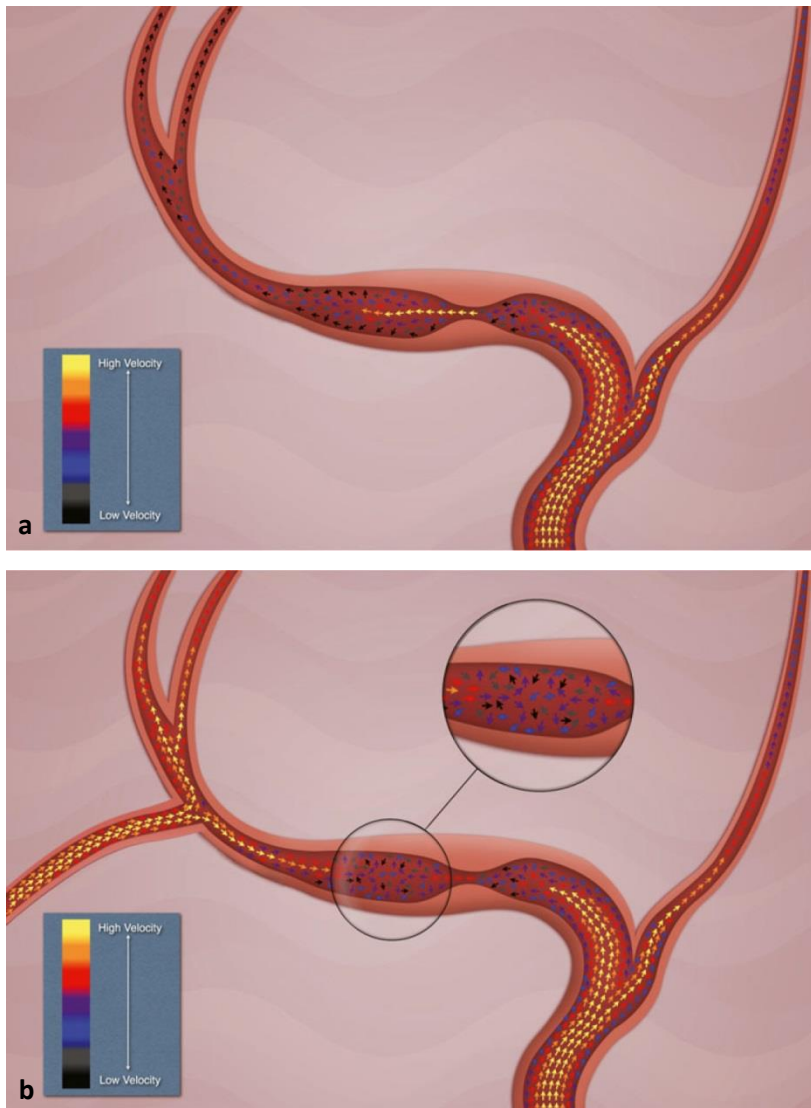


Abbildung 14:

Strömungsveränderungen des Blutflusses hervorgerufen durch einen extra-/intrakraniellen Bypass. **a** Qualitative Darstellung des Strömungsprofils intrakranieller Stenosen mit charakteristischer Abnahme der Flussgeschwindigkeit proximal der Gefäßverengung und Beschleunigung des Flusses innerhalb des stenotisierten Abschnittes. Poststenotisch kann es zu einer kritischen Abnahme der Fließgeschwindigkeit kommen (blaue und schwarze Pfeile). **b** Durch den Bypass entsteht distal der Stenose ein mit dem antegraden Blutfluss konkurrierender Blutfluss. Folgen sind verstärkte Blutverwirbelungen, eine Stase des Blutflusses, Thrombosierungen von Perforatorarterien oder eine Thrombosierung des Blutgefäßes selbst. high velocity = hohe Fließgeschwindigkeit, low velocity = niedrige Fließgeschwindigkeit (aus [54])

Neben den bereits angesprochenen direkten Revaskularisationsverfahren ist die seit Jahren aus der Behandlung der Moyamoya-Erkrankung bekannte indirekte Revaskularisation Gegenstand neuerer Untersuchungen [54], [68]. Bei der sog. Enzephalo-Duro-Arterio-Synangiose (EDAS) nach MATSUSHIMA [95] wird ein Spendergefäß, z. B. die A. temporalis superficialis über eine osteoplastische Kraniotomie in unmittelbare Nähe distal des stenotischen Gefäßabschnittes verlagert. Mit der Zeit bildet sich ein Netzwerk von

Kollateralgefäßen zwischen dem Spender- und dem Empfängergefäß aus, ohne dass eine chirurgische Anastomose notwendig ist. Der Vorteil der indirekten Revaskularisation besteht gegenüber der direkten zum einen im geringeren technischen Aufwand und zum anderen wird der temporäre Gefäßverschluss, wie er bei der direkten Bypass-Chirurgie notwendig ist, vermieden [43]. Nachteilig an der indirekten Revaskularisation ist die Tatsache, dass es erst sukzessiv zu einer verbesserten Versorgung des hämodynamisch kompromittierten Gehirnareals kommt, sodass Patienten postoperativ weiterhin der Gefahr ischämischer Komplikationen ausgesetzt sind [43]. Zu diesem Verfahren wurden bisher zwei Fallserien mit 12 bzw. 13 Patienten veröffentlicht [43], [80]. Dabei zeigte sich bei der 2009 von KOMOTAR et al. publizierten Fallserie ein ungünstiges Patientoutcome [80]. In 2012 wurde die indirekte Revaskularisation bei konservativen Therapieversagern in einer Fallserie mit 13 Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen untersucht [43]. Von den 13 Patienten, die im Mittel 54 Monate nachbeobachtet wurden, traten in zwei Fällen rezidivierende ischämische Ereignisse auf [43]. Weiterhin zeigte sich in den angiographischen Kontrollen bei allen, mit Ausnahme eines Patienten, eine Größenzunahme des Spendergefäßes und es fand sich bei allen nachweislich eine Kollateralenbildung ausgehend vom Spender- und/oder Empfängergefäß [43]. Trotz dieser neueren vielversprechenden Ergebnisse sollte diese Methode, aufgrund der spärlichen und inkonsistenten Datenlage in der Behandlung symptomatischer, nicht-moyamoya-bedingter intrakranieller Stenosen, keine Anwendung außerhalb klinischer Studien finden. Es bleibt somit zu konstatieren, dass bis heute keine neurochirurgische Behandlungsalternative besteht.

5.4 Endovaskuläre Therapie

Seit der Erstbeschreibung der Angioplastie intrakranieller Stenosen durch SUNDT und Kollegen im Jahre 1980 hat eine kontinuierliche technische Weiterentwicklung endovaskulärer Therapiemaßnahmen stattgefunden [126]. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 haben S. CRUZ-FLORES und A. L. DIAMOND die Sicherheit und Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit Ballonangioplastie mit der medikamentösen Therapie untersucht [32]. In die Arbeit wurden sowohl Patienten mit asymptomatischer als auch symptomatischer intrakranieller Stenose von > 50 % eingeschlossen. Insgesamt wurden 79 Veröffentlichungen mit 1999 Patienten ausgewertet, darunter befanden sich jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien. Die

perioperative Schlaganfallrate lag bei 7,95 % (Spannweite 0 - 50 %), die perioperative Todesrate bei 3,4 % (Spannweite 0 - 33 %) und andere perioperative Komplikationen, wie z. B. Leistenhämatome und arterielle Dissektionen, ereigneten sich in 9,9 % (Spannweite 0 - 75 %) der Fälle. In den Fallserien mit einem Follow-up von mindestens einem Jahr lag die Schlaganfall- und Todesrate bei 5,6 % (Spannweite 0 - 50 %). Vergleichbar zu den in der Literatur angegebenen Daten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine 30-Tage-TIA- und Schlaganfallrate von 2,8 % sowie eine perioperative Todesrate von 1,7 %. Die Gesamt-Rezidivrate über den Nachbeobachtungszeitraum lag bei der endovaskulären Therapie bei 13,8 %. Der Anteil der technisch erfolgreich durchgeführten Interventionen lag bei 96,5 %. Dabei waren Stentangioplastien in 100 % der Fälle und Ballonangioplastien in 95,8 % der Fälle erfolgreich.

Aufgrund der Limitationen der Ballonangioplastie, auf die in den Abschnitten 2.2.3.1 und 2.2.3.2 bereits ausführlich eingegangen wurde, ist sie im Laufe der Zeit weitgehend von der Stentangioplastie verdrängt worden. Als entscheidende Fortschritte in der Behandlung von Patienten mittels Stents können hierbei die SSYLVA-Studie [125], in der symptomatische intrakranielle atherosklerotische Stenosen mit einem optimierten ballonexpandierbaren Stentsystem versorgt wurden und die Einführung des selbstexpandierenden Wingspan-Stentsystems der Firma Boston Scientific angesehen werden. Das Wingspan-Stentsystem wurde von der Food and Drug Administration (FDA) auf der Basis einer „Humanitarian Device Exemption (HDE)“ im August 2005 für die Behandlung von Patienten mit ≥ 50 -prozentigen intrakraniellen Stenosen, die unter ausgereizter antithrombotischer Therapie eine rezidivierende Symptomatik entwickelten, zugelassen [23], [156].

Die bereits erwähnte SAMMPRIS-Studie [29] ist die erste prospektive randomisierte, multizentrische Studie, die die endovaskuläre Stenttherapie mittels dem Wingspan-Stentsystems und dem Gateway-Ballonkatheter bei Patienten mit symptomatischen atherosklerotischen intrakraniellen Stenosen (70 - 99 %) mit der intensivierten medikamentösen Therapie verglichen hat. Nach Einschluss von 451 (59 %) von anfänglich 764 geplanten Studienpatienten wurde die Studienrekrutierung vorzeitig beendet. Von den 451 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt 227 in den Studienarm mit alleiniger medikamentöser Therapie randomisiert und 224 in den Studienarm mit endovaskulärer Behandlung plus medikamentöser Therapie. Die Schlaganfall- oder Todesrate lag innerhalb von 30 Tagen bei der endovaskulär behandelten Gruppe bei 14,7 % gegenüber 5,8 % in der

medikamentös behandelten Gruppe ($p = 0,002$) und innerhalb von 12 Monaten bei 20,0 % gegenüber 12,2 % ($p = 0,009$). Die Studienergebnisse zeigten eine höhere 30-Tage-Schlaganfallrate im endovaskulären Arm als erwartet und eine niedrigere erwartete 30-Tage-Schlaganfallrate im medikamentösen Studienarm. Nach den ersten 30 Tagen ohne Auftreten eines Endpunktes ereigneten sich in beiden Studienarmen jeweils 13 Schlaganfälle im abhängigen Gefäßterritorium. Die intensivierete medikamentöse Therapie zeigte sich auch im Langzeitverlauf der endovaskulären Behandlung überlegen [34]. Als Folge der Studienergebnisse wird die Stentangioplastie und ihre Bedeutung in der Behandlung intrakranieller Stenosen kontrovers diskutiert [40]. Am 09.10.2014 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein Gutachten mit dem Thema „Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen“ publiziert [69]. Die Nutzenbewertung erfolgte auf „Antrag des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) zur Überprüfung dieser Behandlungsmethode auf der Grundlage des §137c SGB V“ [155]. Die Analyse des IQWiG basierte auf insgesamt vier randomisierten kontrollierten Studien. Aufgrund der geringen Fallzahl und der im Vergleich kurzen Nachbeobachtungszeit, stützte sich die Nutzenbewertung des IQWiG hauptsächlich auf die Daten der SAMMPRIS-Studie [69]. Das IQWiG zog als Fazit aus der Untersuchung, dass es „für den Endpunkt Schlaganfall ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der PTAS-Gruppe“ gäbe [69]. „Dieser Schaden war insbesondere auf die deutliche Erhöhung der periprozeduralen Schlaganfälle zurückzuführen. Für alle anderen betrachteten patienten-relevanten Endpunkte ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der PTAS mit medikamentöser Behandlung im Vergleich zur medikamentösen Behandlung feststellen.“ [69]

Allerdings weist die SAMMPRIS-Studie aufgrund von Limitationen im Studiendesign und der Patientenpopulation diverse Kritikpunkte auf. Auf einige ausgewählte Kritikpunkte soll an dieser Stelle näher eingegangen werden:

- Die Indikation zur Stentangioplastie bezieht sich auf medikamentöse Therapieversager, also auf Patienten, die trotz ausgereizter medikamentöser Therapie symptomatisch sind oder auf Patienten mit Vorliegen einer hämodynamisch relevanten hochgradigen intrakraniellen Stenose, womit ein Vergleich mit Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, unzulänglich ist [83].

- Die Anforderungen an die Interventionalisten, die im Rahmen der Qualifikationsprüfung eine geforderte Vorerfahrung von 20 intrakraniellen Angioplastien, darunter drei mit dem Wingspan-Stentsystem nachweisen mussten, erscheint fraglich [10], [83]. Auch wenn die mit dem Eingriff in Zusammenhang stehenden Schlaganfallraten in der SAMMPRIS-Studie über die Zeit nicht abnahmen und es auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Zentren mit vielen und wenigen Studienpatienten gab, ist in diversen Publikationen ein Lernprozess nachweisbar, der sich mit zunehmender Erfahrung des Interventionalisten mit einem Verfahren in geringeren Komplikationsraten widerspiegelt [149]. Ähnliches lässt sich auch zwischen großen und kleinen Studienzentren beobachten [149]. Im NIH Wingspan Registry zeigte sich, dass die 30-Tage-Schlaganfall- und Todesrate in Studienzentren, die eine geringe Anzahl an Patienten rekrutierte (< 8 Patienten) im Gegensatz zu Studienzentren, die zwischen 14 - 19 Patienten rekrutierten, ein deutlich höheres Risiko von 23 % gegenüber 9 % aufwiesen [151].
- Neben der Erfahrung der Interventionalisten lässt sich als mögliche weitere Erklärung für die höheren Komplikationsraten im endovaskulären Arm der SAMMPRIS-Studie die unterschiedlichen Einschlusskriterien verschiedener Studien heranziehen [157]. Einschlusskriterium für die SAMMPRIS-Studie war u. a. ein Stenosegrad ≥ 70 % mit Indexereignis innerhalb der letzten 30 Tage im abhängigen Gefäßterritorium. In der HDE-Studie und überwiegend auch in Registerstudien genügte ein Stenosegrad ≥ 50 % zum Einschluss und das Indexereignis konnte auch länger als 30 Tage zurückliegen [23], [29], [50], [151], [157]. Ein frühes endovaskuläres Vorgehen birgt dabei ein erhöhtes periprozedurales Interventionsrisiko [29], [157].
- Die Studie wurde an 50 US-Zentren durchgeführt und lief über einen Zeitraum von 29 Monaten. Dabei unterzogen sich 224 Patienten einem endovaskulären Eingriff. Dies entspricht nicht einmal 2 Patienten/Jahr [83].
- Weiterhin wurden nur Patienten in einem klinisch stabilen Zustand in die Studie aufgenommen [155]

Als Reaktion auf den IQWiG-Bericht veröffentlichten der Berufsverband Deutscher Neuroradiologen, die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft am 10.10.2014 eine gemeinsame Stellungnahme, in der sie mit dem „Pauschalurteil über die intrakranielle Stentbehandlung“

nicht übereinstimmten. „Wissenschaftlich korrekt wäre der Schluss, dass der Nutzen der Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen mit dem *Wingspan*-Stent bei Patienten in einem *klinisch stabilen Zustand* nicht belegt ist und es Hinweise auf einen möglichen Schaden durch eine solche Behandlung gibt.“ [155]

Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass 9 Patienten (4,0 %), die ursprünglich zur rein medikamentös randomisierten Therapiegruppe gehörten, nach rezidivierenden Symptomen einer endovaskulären Intervention zugeführt wurden, was die Bedeutung der Stentangioplastie als echte Therapieoption bei nachweislich unwirksamer medikamentöser Therapie hervorhebt [29], [157].

Des Weiteren sei an dieser Stelle auf die momentan noch laufende „Early stent-assisted angioplasty in symptomatic intracranial stenoses (ESASIS)“-Studie, der ein ähnliches Studiendesign wie der SAMMPRIS-Studie zugrunde liegt, hingewiesen [153]. Ergebnisse sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht verfügbar, dürfen aber mit Spannung erwartet werden, insbesondere im Kontext mit den aus der SAMMPRIS-Studie gewonnenen Erkenntnissen.

Das Wingspan-Stentsystem mit dem Gateway-Ballonkatheter ist das erste seiner Art. Neben den Vorteilen (vgl. Abschnitt 2.2.3.2 Stentangioplastie) beherbergt das selbstexpandierbare Stentdesign auch inhärente Nachteile, wie z. B. ein Wechselmanöver während der Prozedur, welches ein erhöhtes Komplikationsrisiko birgt [94]. In neueren Arbeiten scheint die Komplikationsrate bei selbstexpandierenden Stentsystemen vergleichbar mit denen von ballonexpandierenden zu sein [84]. Wie die endovaskuläre Behandlung mit einem ballonexpandierbaren Stent plus medikamentöser Therapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie abschneidet, ist Gegenstand der VISSIT-Studie („Vitesse intracranial stent study for ischemic therapy“) [152]. Die VISSIT-Studie ist die erste internationale, randomisierte klinische Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit eines ballonexpandierbaren Stentsystems bei Patienten mit hochgradigen symptomatischen intrakraniellen Stenosen evaluiert. Bis zum vorzeitigen Ende der Patientenrekrutierung im Januar 2012 wurden 112 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Ergebnisse stehen zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Ebenfalls liegen in diesem Kontext bis dato keine Daten zur alleinigen Ballonangioplastie als weitere Therapieoption vor.

Die Behandlung intrakranieller Stenosen mithilfe endovaskulärer Techniken ist und bleibt sehr komplex [24]. Ein interdisziplinäres gemeinsames Vorgehen zwischen Neurologen und

Neuroradiologen mit individueller Nutzen-Risiko-Bewertung des Eingriffs unter Einbeziehung aller diagnostischen Befunde ist für jeden Patienten unerlässlich. Diese Vorgehensweise, die essenziell für ein gutes Patientenoutcome ist, ist in randomisierten Studien unter Umständen nicht immer gewährleistet [51]. So gelten angiopathische Veränderungen, nur schwer zugängliche atherosklerotische Läsionen oder auch nicht verschiebbare chirurgische Eingriffe, die mit einem Absetzen der antithrombotischen Therapie verbunden sind, nicht zwangsläufig als Ausschlussfaktoren für die endovaskuläre Behandlung [51]. Entscheidend für die Zukunft wird, neben der Indikationsstellung und technischen Weiterentwicklung der Interventionsmaterialien, die zuverlässige Senkung der Komplikationsraten sein [19].

5.5 Fazit und Ausblick

Die Frage nach der optimalen Behandlung intrakranieller Stenosen konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden. Es besteht in besonderem Maße Handlungsbedarf bzgl. der Therapie hochgradiger symptomatischer Stenosen, nicht nur in Anbetracht der ungünstigen Prognose, sondern auch im Rahmen des demographischen Wandels. Die Therapie sollte dabei interdisziplinär in auf zerebrale Gefäßerkrankungen spezialisierten Neurozentren mit einer entsprechenden Infrastruktur erfolgen [18]. Angesichts der gegenwärtigen Studienlage und unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Arbeit erscheint der in Abbildung 15 dargestellte Therapiealgorithmus zum Management von Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen als therapeutische Vorgehensweise sinnvoll.

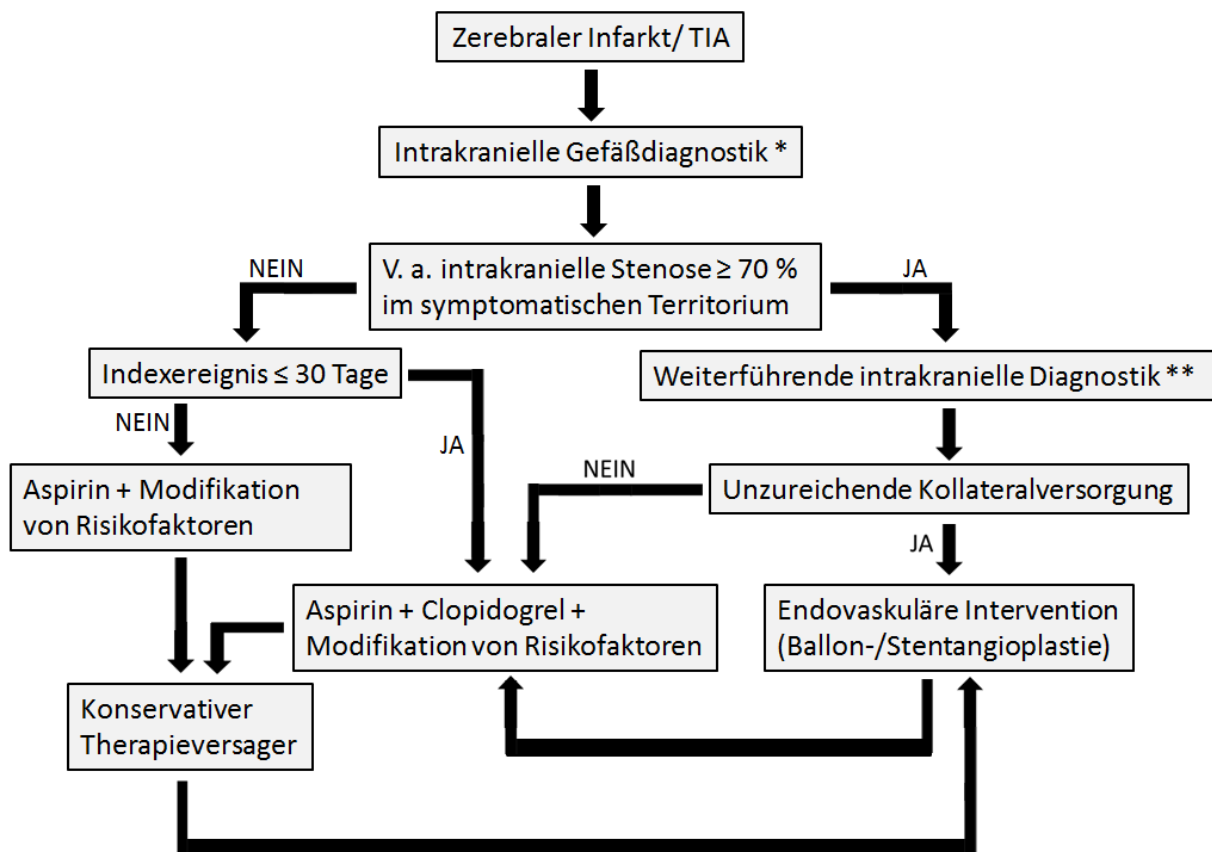


Abbildung 15: Therapiealgorithmus zum Management von Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen. (aus [18], [68])

* Transkraniale Dopplersonographie, CT- oder MR-Angiographie

** i. a. DSA (digitale Subtraktionsangiographie)

Es besteht weiterhin die Notwendigkeit zur Durchführung randomisierter kontrollierter Studien um den klinischen Nutzen therapeutischer Verfahren nachzuweisen und dem Patienten im Rahmen der evidenzbasierten Medizin die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Darüber hinaus helfen uns diese Studien ein besseres Verständnis über die zugrunde liegenden Pathomechanismen und Risikofaktoren, z. B. für das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder über entscheidende prognostische Merkmale in der Bildgebung zu entwickeln [68]. So konnte PURROY und Kollegen nachweisen, dass zusätzlich zu den bereits genannten Prädiktoren, auch Biomarker, wie z. B. das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP), bei Schlaganfallpatienten ebenfalls einen Prädiktor für rezidierende Insulte darstellen [54], [107]. Diese Erkenntnis lässt sich gut mit der entzündlichen Komponente im Entstehungsprozess der Atherosklerose in Einklang bringen [54]. Inwieweit solche Biomarker eine verlässliche Vorhersage über das erstmalige Auftreten eines Schlaganfalls bei asymptomatischen intrakraniellen atherosklerotischen Stenosen zulassen, ist zum

gegenwärtigen Zeitpunkt weitestgehend unklar [54], [76], [127]. Asymptomatische intrakranielle Stenosen sind jedenfalls nicht mit einem signifikanten Anstieg des hs-CRP vergesellschaftet [127]. Als eine mögliche Erklärung werden Unterschiede in der Morphologie asymptomatischer und symptomatischer intrakranieller Stenosen angesehen, wonach asymptomatische Läsionen mit stabilen Plaques ohne einen aktiven Entzündungsprozess in der Gefäßwand einhergehen [127]. Auch ist das Zusammenspiel zwischen pro- und antiangiogenetischen Faktoren und ihre Bedeutung für Patienten mit intrakraniellen Stenosen nur unzureichend bekannt. NAVARRO-SOBRINO und Kollegen konnten in einer Studie mit 109 Schlaganfallpatienten zeigen, dass der frühe Nachweis proangiogenetischer Faktoren im Serum mit einem besseren neurologischen Outcome assoziiert ist, als der Nachweis antiangiogenetischer Faktoren, v. a. von Endostatin [54], [101]. Den positiven Effekt proangiogenetischer Faktoren versucht man zum einen über eine gesteigerte Kollateralenbildung zu erklären, die zu einer verbesserten Versorgung der Penumbra führt, zum anderen erleichtern die neu gebildeten Gefäße Entzündungszellen, wie z. B. Makrophagen und Granulozyten, das nekrotische Gewebe abzuräumen [54].

Trotz aller Forderungen nach randomisierten kontrollierten Studien muss an dieser Stelle explizit daraufhin gewiesen werden, dass die direkte Verwendbarkeit von Ergebnissen aus diesen Studien, auch wenn sie oftmals Anlass zur Überarbeitung von Leitlinien geben, im klinischen Alltag fragwürdig ist, da das in den Studien eingeschlossene Patientenkollektiv nicht zwangsläufig repräsentativ für das Patientenkontinuum im klinischen Routinebetrieb ist [76]. Es sollte angesichts des heterogenen Entstehungsmechanismus des Schlaganfalls sowie der Tatsache, dass Patienten mit identischem Schlaganfallmechanismus unterschiedliche Charakteristika aufweisen, eine auf diesen Charakteristika basierte personalisierte Medizin ausgearbeitet werden [76]. So rückt zunehmend die Pharmakogenetik in den Fokus der Forschung. Es ist denkbar, dass die Indikation und Dosierung für ein medikamentöses Therapieregime in naher Zukunft anhand der Bestimmung genetischer Polymorphismen erfolgt, infolgedessen Arzneimittelresistenzen frühzeitig entdeckt und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermieden werden können [76].

Neben der bereits erwähnten technischen Weiterentwicklung der Interventionsmaterialien werden zweifelsohne auch die rasch voranschreitenden Entwicklungen in der Bildgebung ihren Beitrag zu einer verbesserten Patientenselektion leisten. Insbesondere die nicht-invasive Bildgebung weist ein enormes Potenzial auf, das es zukünftig im klinischen Alltag bei

der weiterführenden intrakraniellen Gefäßdiagnostik (s. Abb. 14) auszuschöpfen gilt [68]. Den behandelnden Ärzten wird auf diese Weise eine gezieltere Patientenselektion ermöglicht, die mit einer präziseren Indikationsstellung einhergeht und somit dazu beiträgt, Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko zu erkennen und diese dann einer optimalen Behandlung zuzuführen. Neue Bildgebungstechniken, wie z. B. die intravenöse Flachdetektor-CT-Angiographie, können die ambulante und nichtinvasive Nachbeobachtung insbesondere von mit Stents behandelten Patienten ermöglichen und evtl. erneute Stenosierungen frühzeitig erfassen, ohne dass eine invasive Katheterangiographie notwendig ist [19].

Nicht zuletzt wird neben einer sorgfältigen Patientenauswahl mit klarer Indikationsstellung und der technischen Weiterentwicklung der Interventionsmaterialien auch die Erfahrung und das Können des endovaskulär tätigen Neuroradiologen eine entscheidende Rolle spielen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] [keine Autoren genannt]. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(18):1261-1266
- [2] [keine Autoren genannt]. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996;347(9015):1591-1593
- [3] [keine Autoren genannt]. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985;313(19):1191-1200
- [4] [keine Autoren genannt]. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991;22(6):711-720
- [5] [keine Autoren genannt]. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342(8882):1255-1262
- [6] [keine Autoren genannt]. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):320-331
- [7] [keine Autoren genannt]. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet* 1987;2(8572):1351-1354
- [8] [keine Autoren genannt]. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):316-320
- [9] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57(6):769-774
- [10] Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of "Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 2012;43(2):616-620

- [11] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41
- [12] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-559
- [13] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86
- [14] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-1860
- [15] Ausman JI, Diaz FG, Vacca DF, Sadasivan B. Superficial temporal and occipital artery bypass pedicles to superior, anterior inferior, and posterior inferior cerebellar arteries for vertebrobasilar insufficiency. *J Neurosurg* 1990;72(4):554-558
- [16] Baker AB, Flora GC, Resch JA, Loewenson R. The geographic pathology of atherosclerosis: A review of the literature with some personal observations on cerebral atherosclerosis. *J Chron Dis* 1967;20(9):685-706
- [17] Barber PA, Demchuk AM, Hill MD, Pexman JH, Hudon ME, Frayne R, Buchan AM. The probability of middle cerebral artery MRA flow signal abnormality with quantified CT ischaemic change: targets for future therapeutic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1426-1430
- [18] Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, Kurre W, Steinmetz H, Zanella FE, Sitzer M. Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Stenosen: Eine gemeinsame

Stellungnahme von Neurologen und Neuroradiologen. *Der Nervenarzt*
2006;77(12):1444-1455

- [19] Berkefeld J, Zanella FE. Intracranial stenting of atherosclerotic stenosis: current status and perspectives. *Klin Neuroradiol* 2009;19(1):38-44
- [20] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-1717
- [21] Block PC. Mechanism of transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53(12):69C-71C
- [22] Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R. Perkutane Koronarintervention (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008;97:513-547
- [23] Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38(5):1531-1537
- [24] Broderick JP. The challenges of intracranial revascularization for stroke prevention. *N Engl J Med* 2011;365(11):1054-1055
- [25] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339
- [26] Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G, Frankel M, Chimowitz MI; WASID Study Group. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2007;69(22):2063-2068
- [27] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin

- and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-1316
- [28] Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S, Derdeyn CP; SAMMPRIS Investigators. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(4):357-368
- [29] Chimowitz M, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365(11):993-1003
- [30] Cissarek T, Kröger K, Santosa F, Zeller T (eds). *Gefäßmedizin - Therapie und Praxis*. ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, Berlin, 2009 (1. Auflage), S. 17
- [31] Connors JJ 3rd, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999;91(3):415-423
- [32] Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004133
- [33] Degnan AJ, Gallagher G, Teng Z, Lu J, Liu Q, Gillard JH. MR angiography and imaging for the evaluation of middle cerebral artery atherosclerotic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1427-1435
- [34] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk

- patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014;383(9914):333-341
- [35] Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):1-13
- [36] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-337
- [37] Diener HC, Hacke W, Forsting M (eds). *Schlaganfall*. Thieme, Stuttgart, 2004 (1. Auflage), S. 1 ff
- [38] Diener HC, Hacke W, Forsting M (eds). *Schlaganfall*. Thieme, Stuttgart, 2004 (1. Auflage), S. 42 ff
- [39] Diener HC, Hacke W, Forsting M (eds). *Schlaganfall*. Thieme, Stuttgart, 2004 (1. Auflage), S. 197 ff
- [40] Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Role of stenting for intracranial atherosclerosis in the post-SAMMPRIS era. *Biomed Res Int* 2013;2013:304-320
- [41] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 1964;30:654-670
- [42] Duffis EJ, Jethwa P, Gupta G, Bonello K, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):1013-1017
- [43] Dusick JR, Liebeskind DS, Saver JL, Martin NA, Gonzalez NR. Indirect revascularization for nonmoyamoya intracranial arterial stenoses: clinical and angiographic outcomes. *J Neurosurg* 2012;117(1):94-102

- [44] Eicke M. Schlaganfall. Notfall & Rettungsmedizin 2005;8:247-254
- [45] ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9523):1665-1673
- [46] Eyding J, Hölscher T, Postert T. Transkranielle Neurosonologie beim akuten Schlaganfall: Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl 2007;104(6):A340-345
- [47] Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(12):1044-1054
- [48] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014;383(9913):245-254
- [49] Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, Schramm P, Jüttler E, Oehler J, Hartmann M, Hähnel S, Knauth M, Hacke W, Sartor K. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. Stroke 2002;33(9):2206-2210
- [50] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. Stroke 2007;38(3):881-887
- [51] Gandini R, Chiaravalloti A, Pampana E, Massari F, Morosetti D, Spano S, Loreni G, Simonetti G. Intracranial atheromatous disease treatment with the Wingspan stent system: evaluation of clinical, procedural outcome and restenosis rate in a single-

- center series of 21 consecutive patients with acute and mid-term results. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(6):741-747
- [52] Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-1220
- [53] Gizewski ER, Weber R, Forsting M. Diagnostik und endovaskuläre Therapie intrakranieller arterieller Stenosen. *Fortschr Röntgenstr* 2011;183:104-111
- [54] Gonzalez NR, Liebeskind DS, Dusick JR, Mayor F, Saver J. Intracranial arterial stenoses: current viewpoints, novel approaches, and surgical perspectives. *Neurosurg Rev* 2013;36(2):175-185
- [55] Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2009;40(5):e340-e347
- [56] Grüntzig A. Perkutane Dilatation von Coronarstenosen - Beschreibung eines neuen Kathetersystems. *Klin Wschr* 1976;54:543-545
- [57] Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61-68
- [58] Hacke W. From CURE to MATCH: ADP receptor antagonists as the treatment of choice for high-risk atherothrombotic patients. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 1:22-26
- [59] Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21(2):209-222
- [60] Harker LA, Kadatz RA. Mechanism of action of dipyridamole. *Thromb Res Suppl* 1983;4:39-46
- [61] Hartmann M, Jansen O. Angioplasty and stenting of intracranial stenosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18(1):39-45
- [62] Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the

- prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(8):501-507
- [63] Hassan AE, Rostambeigi N, Chaudhry SA, Khan AA, Zacharatos H, Khatri R, Uzun G, Qureshi AI. Combination of noninvasive neurovascular imaging modalities in stroke patients: patterns of use and impact on need for digital subtraction angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):e53-58
- [64] Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 2010;37:333-340
- [65] Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, Dowd CF, Smith T, Fraser K, Hieshima GB. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg* 1993;78(2):192-198
- [66] Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, Sacks D, Strother CM, Barr JD, Wojak JC, Duckwiler GR; American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Society of Interventional Radiology; American Society of Neuroradiology. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(10):1281-1285
- [67] Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K, Mies G, Leibfritz D, Hossmann KA. Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain: the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(6):1002-1011
- [68] Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2013;12(11):1106-1114
- [69] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bericht Nr. 243: Stents zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen - Rapid Report,

10. September 2014. https://www.iqwig.de/download/N14-01_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf (accessed 13.11.2014)
- [70] John C, Elsner E, Müller A, Knauth M, von Kummer R. Computertomographische Diagnostik bei akuter Hirnischämie. *Radiologe* 1997;37:853-858
- [71] Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1248-1253
- [72] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:CD008076
- [73] Kaps M, von Reutern GM, Stolz E, von Büdingen HJ (eds). *Ultraschall in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart, 2005 (2. Auflage), S. 36
- [74] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ, Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113(4):555-563
- [75] Khan M, Naqvi I, Bansari A, Kamal AK. Intracranial atherosclerotic disease. *Stroke Res Treat* 2011;2011:282845
- [76] Kim SJ, Moon GJ, Banga OY. Biomarkers for Stroke. *J Stroke* 2013;15(1):27-37
- [77] Klein GE. Stentimplantation zur Behandlung intrakranieller Stenosen. *Z Gefäßmed* 2007;4(1):4-10
- [78] Klötzsch C, Mäurer M, Seidel G, Sliwka U. Stellenwert der transkranialen Farbduplexsonographie. *Dt Ärztebl* 2001;98(11):A686–690
- [79] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37(5):1179-1183

- [80] Komotar RJ, Starke RM, Otten ML, Merkow MB, Garrett MC, Marshall RS, Elkind MS, Connolly ES. The role of indirect extracranial-intracranial bypass in the treatment of symptomatic intracranial atheroocclusive disease. *J Neurosurg* 2009;110(5):896-904
- [81] Kucinski T, Väterlein O, Glauche V, Fiehler J, Klotz E, Eckert B, Koch C, Röther J, Zeumer H. Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(7):1786-1791
- [82] Kucinski T, Majumder A, Knab R, Naumann D, Fiehler J, Väterlein O, Eckert B, Röther J, Zeumer H. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2004;46(9):716-722
- [83] Kühn AL, Grunwald IQ. SAMMPRIS – Ein Blick hinter die Kulissen. *Radiologe* 2012;52:105-106
- [84] Kurre W, Brassel F, Brüning R, Buhk J, Eckert B, Horner S, Knauth M, Liebig T, Maskova J, Mucha D, Sychra V, Sitzer M, Sonnberger M, Tietke M, Trenkler J, Turowski B, Berkefeld J; INTRASTENT study group. Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses: analysis of the INTRASTENT multicentric registry. *Neuroradiology* 2012;54(1):43-50
- [85] Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, Lee JH, Kim JS. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2005;36(4):782-786
- [86] Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, Yu KH, Koo JS, Wong KS, Lee SH, Lee KB, Kim DE, Jeong SW, Bae HJ, Lee BC, Han MK, Rha JH, Kim HY, Mok VC, Lee YS, Kim GM, Suwanwela NC, Yun SC, Nah HW, Kim JS. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011;42(10):2883-2890
- [87] Lanzman RS, Schmitt P, Kröpil P, Blondin D. Techniken der kontrastmittelfreien MR-Angiografie. *Fortschr Röntgenstr* 2011;183:913-924

- [88] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, Chimowitz MI; Warfarin–Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Investigators. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011;69(6):963-974
- [89] Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (eds). *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage), S. 58 ff
- [90] Lüllmann H, Mohr K, Hein L (eds). *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart, 2010 (17. Auflage), S. 208
- [91] Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Endovascular reconstruction of intracranial arteries by stent placement and combined techniques. *J Neurosurg* 2002;97(6):1306-1313
- [92] Lyon RT, Zarins CK, Lu CT, Yang CF, Glagov S. Vessel, plaque, and lumen morphology after transluminal balloon angioplasty. Quantitative study in distended human arteries. *Arteriosclerosis* 1987;7(3):306-314
- [93] Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):1016-1020
- [94] Marks MP. Is there a future for endovascular treatment of intracranial atherosclerotic disease after Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke and Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)? *Stroke* 2012;43(2):580-584
- [95] Matsushima Y, Fukai N, Tanaka K, Tsuruoka S, Inaba Y, Aoyagi M, Ohno K. A new surgical treatment of moyamoya disease in children: a preliminary report. *Surg Neurol* 1981;15(4):313-320
- [96] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-1451

- [97] Mori T, Fukuoka M, Kazita K, Mori K. Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(8):1525-1533
- [98] Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(3):423-429
- [99] Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, Song IC, Chang KH. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;235(3):992-998
- [100] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain Basics: Preventing Stroke. http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/Brain_Basics_Preventing_Stroke_brochure.pdf (accessed 07.05.2014)
- [101] Navarro-Sobrino M, Rosell A, Hernández-Guillamon M, Penalba A, Boada C, Domingues-Montanari S, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Montaner J. A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2011;216(1):205-211
- [102] Newell DW. Superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass. *Skull Base* 2005;15(2):133-141
- [103] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-453
- [104] Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306(18):1983-1992
- [105] Prabhakaran S, Romano JG. Current diagnosis and management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Curr Opin Neurol* 2012;25(1):18-26

- [106] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-1041
- [107] Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Arenillas JF, Chacon P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. *Acta Neurol Scand* 2007;115(1):60-66
- [108] Quick HH. Aktuelle MR-Methoden in der Neuroradiologie: Grundlagen und Anwendungen. *Neuroradiologie up2date* 2011; DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256560>
- [109] Qureshi AI, Ziai WC, Yahia AM, Mohammad Y, Sen S, Agarwal P, Zaidat OO, Suarez JJ, Wityk RJ. Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery* 2003;52(5):1033-1039
- [110] Reith W. Die Entwicklung der Neuroradiologie - Von der Darstellung der Knochen bis zum molekularen Imaging. *Radiologe* 2005;45:327-339
- [111] Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R. Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialtypologie und Differentialtherapie des ischämischen Großhirninfarktes. *Fortschr Neurol Psychiat* 1985;53:315-336
- [112] Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation* 2014;130(16):1407-1414
- [113] Rösch J, Keller FS, Kaufman JA. The birth, early years, and future of interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(7):841-853
- [114] Röther J, de Crespigny AJ, D'Arceuil H, Iwai K, Moseley ME. Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke* 1996;27(5):980-986; discussion 986-987
- [115] Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994;25(10):1931-1934

- [116] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-1251
- [117] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):643-646
- [118] Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J* 2007;83(985):683-689
- [119] Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Röther J. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(5):878-885
- [120] Schlumpf M. 30 Jahre Ballonkatheter: Andreas Grüntzig, ein Pionier in Zürich. *Schweizerische Ärztezeitung* 2004;85:346-351
- [121] Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980;11(6):593-601
- [122] Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg AW, Hacke W (eds). *NeuroIntensiv*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012 (2. Auflage), S. 342 ff
- [123] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95(10):1218-1222
- [124] Siegenthaler W, Blum HE (eds). *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, 2006 (9. Auflage), S. 1080 ff

- [125] SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35(6):1388-1392
- [126] Sundt TM Jr, Smith HC, Campbell JK, Vlietstra RE, Cucchiara RF, Stanson AW. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis. *Mayo Clin Proc* 1980;55(11):673-680
- [127] Takahashi W, Ohnuki T, Ohnuki Y, Kawada S, Takagi S. The role of high-sensitivity C-reactive protein in asymptomatic intra- and extracranial large artery diseases. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(5):549-555
- [128] Tarnawski AS, Caves TC. Aspirin in the XXI century: its major clinical impact, novel mechanisms of action, and new safer formulations. *Gastroenterology* 2004;127(1):341-343
- [129] Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(2):230-234
- [130] Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55(4):490-497
- [131] Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebich JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 2009;36:354-367
- [132] Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA, Fox AJ, Gaskill MF, Lukin RR, Pleatman CW, Wiot JG, Bourekas E. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(3):473-477
- [133] Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT; Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion Trial Investigators. Randomized, double-

- blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108(4):399-406
- [134] Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Chimowitz MI. Treatment of atherosclerotic intracranial arterial stenosis. *Stroke* 2009;40(6):2257-2261
- [135] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604-607
- [136] Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (eds). *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage), S. 24
- [137] Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (eds). *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage), S. 30
- [138] Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (eds). *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage), S. 38 ff
- [139] Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (eds). *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage), S. 79 ff
- [140] von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(1):9-15; discussion 16-18
- [141] von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219(1):95-100
- [142] Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 1977;8(1):71-76
- [143] Weiß C (ed). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013 (6. Auflage), S. 81 ff

- [144] Weiß C (ed). Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013 (6. Auflage), S. 187 ff
- [145] Weiß C (ed). Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2013 (6. Auflage), S. 200 ff
- [146] WHO. Classification of atherosclerotic lesions. Wld Hlth Org techn Rep Ser 1958;143:1-20
- [147] Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, del Zoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. AJNR Am J Neuroradiol 1993;14(1):3-13
- [148] Wong KS, Li H, Lam WW, Chan YL, Kay R. Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. Stroke 2002;33(2):532-536
- [149] Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK. Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients. J Neurointerv Surg 2014;6(3):212-218
- [150] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345(7):494-502
- [151] Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. Neurology 2008;70(17):1518-1524
- [152] Zaidat OO, Castonguay AC, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Eliasziw M, Thomas Megerian J, Shetty S, Yoklavich Guilhermier M, Barnwell S, Smith WS, Gress DR; VISSIT Trial Investigators. Design of the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy

(VISSIT) trial in symptomatic intracranial stenosis. J Stroke Cerebrovasc Dis
2013;22(7):1131-1139

- [153] http://www.cct.cuhk.edu.hk/Registry/publictrialrecord.aspx?trialid=CUHK_CCT00116
(accessed 14.03.2014)
- [154] <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2332-II-23-2012-sekundaerprophylaxe-des-ischaeemischen-insults.html> (accessed 20.03.2014)
- [155] <http://www.dgn.org/stellungnahmen-der-dgn/2816-stents-stellungnahme-vom-10-oktober-2014.html> (accessed 13.11.2014)
- [156] <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/medicaldevicesadvisorycommittee/neurologicaldevicespanel/ucm296523.pdf> (accessed 07.03.2014)
- [157] <http://www.neuroradiologie.de/presse/pressemitteilungen/339-stellungnahme-dae-wingspan-stent> (accessed 10.03.2014)

7. Publikationen/Danksagung

7.1 Publikationen

Dietrich P, Roth C, Simgen A, Junk D, Reith W. Behandlung hochgradiger intrakranieller Stenosen. Radiologe 2012;52(12):1112-1117

7.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Reith für die Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit. Er hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen und stand mir mit hilfreichen Anregungen zur Seite. Sein persönlicher Einsatz und die produktive Zusammenarbeit haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn Dr. rer. med. C. Krick für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein weiterer Dank gilt Frau K. Schmidt und Herrn S. Scheid, die mich bei organisatorischen Fragen tatkräftig unterstützten.

Auch möchte ich mich bei dem gesamten Team der Neuroradiologie bedanken. Ich habe die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie stets als eine Klinik der kurzen Wege wahrgenommen.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Eltern für alles bedanken, was sie mir ermöglicht haben. Ohne ihre Unterstützung und Förderung, wäre mein bisheriger Lebensweg nicht möglich gewesen.

8. Lebenslauf

