

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. W. Reith

# **Interventionelle Behandlungen von Stenosen der Arteria vertebralis**

Eine retrospektive Studie zu kurz- und langfristigen Ergebnissen der  
Stent- und Ballonangioplastie

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2018

vorgelegt von:

Marcel Philippe Zeisberger

geboren am 18.09.1988

in Aschaffenburg

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Reith

2. Berichterstatter:

***Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit gewidmet.***

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT .....</b>      | <b>1</b>  |
| 1.1      | Zusammenfassung .....                          | 1         |
| 1.2      | Abstract .....                                 | 3         |
| <b>2</b> | <b>EINLEITUNG .....</b>                        | <b>4</b>  |
| 2.1      | Anatomie der Arteria vertebralis .....         | 5         |
| 2.2      | Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls ..... | 8         |
| 2.3      | Einteilung zerebraler Ischämien .....          | 9         |
| 2.4      | Risikofaktoren.....                            | 10        |
| 2.5      | Vertebralistenosen.....                        | 12        |
| 2.6      | Klinik.....                                    | 14        |
| 2.7      | Behandlungsansätze .....                       | 16        |
| 2.8      | Fragestellung der Arbeit .....                 | 22        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL UND METHODIK.....</b>              | <b>23</b> |
| 3.1      | Diagnostische Methodik .....                   | 23        |
| 3.2      | Patienten .....                                | 26        |
| 3.3      | Intervention.....                              | 27        |
| 3.4      | Statistische Auswertung .....                  | 29        |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>                        | <b>30</b> |
| 4.1      | Patientenkollektiv.....                        | 30        |
| 4.2      | Stenosen .....                                 | 32        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 4.3       | Interventionen.....                        | 34        |
| 4.4       | Interventionsergebnisse .....              | 36        |
| 4.5       | Komplikationen.....                        | 40        |
| 4.6       | Nachbeobachtung .....                      | 41        |
| 4.7       | Restenosen .....                           | 43        |
| 4.8       | Mortalität.....                            | 47        |
| <b>5</b>  | <b>DISKUSSION.....</b>                     | <b>49</b> |
| 5.1       | Patientenkollektiv und Epidemiologie ..... | 49        |
| 5.2       | Interventionen.....                        | 51        |
| 5.3       | Restenosen .....                           | 56        |
| 5.4       | Bisherige Therapieansätze .....            | 59        |
| 5.5       | Limitationen und Fazit .....               | 65        |
| <b>6</b>  | <b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>           | <b>67</b> |
| <b>7</b>  | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>         | <b>85</b> |
| <b>8</b>  | <b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>            | <b>88</b> |
| <b>9</b>  | <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>         | <b>88</b> |
| <b>10</b> | <b>LEBENS LAUF .....</b>                   | <b>89</b> |
| <b>11</b> | <b>DANKSAGUNG.....</b>                     | <b>90</b> |

# 1 Zusammenfassung und Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Stenosen der Arteria vertebralis (VAS) standen bisher deutlich weniger im Fokus von Studien als Stenosen der Arteria carotis, obwohl 20% der ischämischen Insulte auf VAS zurückzuführen sind. In dieser unizentrischen, nicht randomisierten, retrospektiven Studie wurde untersucht, inwiefern sich die im Moment zur Verfügung stehenden interventionellen Behandlungsansätze der Stent- und Ballonangioplastie im Kurz- und Langzeitverlauf auf das klinische Outcome der Patienten, sowie auf das Auftreten von Restenosen auswirken.

**Patienten und Methode:** Es wurden 120 Patienten mit insgesamt 152 Läsionen im Rahmen endovaskulärer Interventionen mittels Stent- oder Ballonangioplastie behandelt. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 13,5 Monate, bei einer Follow-Up Quote von 66,7%.

**Ergebnisse:** Die technische Erfolgsrate lag bei 99,3%. Das Auftreten einer TIA bzw. eines Schlaganfalls war nicht signifikant abhängig von der Interventionsart. Die Patienten der Ballon-Gruppe zeigten im Langzeitverlauf jedoch weniger TIA/Schlaganfälle ( $p=0,057$ ). Die 30-Tage TIA-/Schlaganfallrate im behandelten Stromgebiet lag bei 3,6%. Für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum lag die Rate eines ischämischen Ereignisses im Versorgungsgebiet bei 6,6%. Das Auftreten einer postinterventionellen Verschlechterung des mRS-Scores war signifikant abhängig von der Entscheidung Stent- oder Ballonangioplastie ( $p=0,017$ ), dabei kam es nach alleiniger Ballonangioplastie seltener zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Auch nach 12 Monaten besaßen die Patienten der Ballon-Gruppe einen signifikant niedrigeren mRS-Score ( $p=0,033$ ). Die symptomatische Restenoserate betrug 11,9%. Restenosen traten im Mittel nach 10,7 Monaten auf und waren unabhängig von der Interventionsart. Dagegen war die Ausprägung der Restenosen nach Stentimplantation hochsignifikant höher ( $p=0,003$ ). Ebenfalls konnten wir für den extrakraniellen Abschnitt der VA eine geringere Ausprägung der Restenosen beim Einsatz medikamentenbeschichteter Ballons zeigen. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme des Restenosegrades und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines neuen zerebral-ischämischen Ereignisses gezeigt werden ( $p=0,037$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Frage nach der optimalen Behandlung von VAS konnte bisher nicht abschließend beantwortet werden. Endovaskuläre Interventionen sind sichere Verfahren und mit einer hohen technischen Erfolgsrate durchführbar. Unser Patientenkollektiv zeigte im Hinblick auf die klinische Symptomatik nach alleiniger Ballonangioplastie kurz- und langfristig ein besseres Outcome. Unter Einbeziehung der zuletzt enttäuschenden Ergebnisse großer Studien zur Untersuchung der Überlegenheit der stentgestützten Angioplastie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie bei VAS, können unsere Ergebnisse ein Anstoß dafür sein, der alleinigen Ballonangioplastie mehr Raum bei der Therapie der VAS zu gewähren und dies in zukünftigen prospektiven Studien zu belegen.

## 1.2 Abstract

**Background:** Posterior circulation strokes account for approximately 20% of all ischemic strokes. Up to a fifth of the cases are caused by a stenosis of the vertebral artery (VAS). The best therapeutic regime for VAS is still unknown.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of electronic case records and imaging data of 120 patients with a VAS of at least 50% who underwent balloon angioplasty or stenting of the lesion at our institution between January 2011 and December 2014. Average follow-up time was 13.5 months with 66.7% of patients available for follow-up.

**Results:** The technical success rate was 99.3%. The 30 day stroke rate in the treated territory was 3.6%, respectively 6.6% during follow-up. The recurrence of TIA or stroke was not significant depending on treatment ( $p=0.057$ ). Patients treated with balloon angioplasty alone showed a lower rate of strokes and TIAs during follow-up and a significantly better clinical outcome referred to lower neurological deficits. The mRS-scores were significantly lower immediately after intervention as well as after a 12 month reevaluation ( $p=0.017/ p=0.033$ ). Symptomatic restenosis occurred in 11.9% of the patients after an average time of 10.7 months. The severity of restenosis after stent angioplasty was significantly higher ( $p=0.003$ ). There was a statistically significant correlation between the degree of restenosis and the likelihood of recurrent ischemic events ( $p=0.037$ ). Extracranial VAS treated with drug-eluting balloons showed a lower degree of restenosis than lesions treated with conventional balloons.

**Conclusion:** Our results demonstrate the safety and feasibility of endovascular treatment of VAS. Regarding the results, studies to date have failed to demonstrate the superiority of stenting over best medical treatment of VAS. Whereas, our results are showing that a reappraisal of balloon angioplasty should be considered. Primary balloon angioplasty may offer a better treatment option in VAS, but prospective studies will be required to confirm this theory and to establish the procedure.



## 2 Einleitung

Stenosen der A. vertebralis (VAS) standen im Vergleich zu Stenosen der A. carotis (CAS) bisher deutlich weniger im Fokus von Studien. Die Prävalenz, Pathophysiologie und der Ursprung der VAS sind bei weitem nicht so gut verstanden wie bei Erkrankungen des vorderen Stromgebietes, obwohl die VAS die zweithäufigste Stenose-lokalisierung der hirnversorgenden Gefäße nach der Karotisbifurkation ist [67]. Der VAS kommt eine zentrale Bedeutung bei ischämischen Ereignissen wie TIAs und Schlaganfällen des hinteren Stromgebietes zu [162].

Der Schlaganfall ist in Deutschland, nach der koronaren Herzkrankheit, die zweithäufigste Todesursache und stellt dabei im Verlauf eine der Hauptursachen von Behinderungen dar [21, 22]. Dabei finden sich bei 25% der überlebenden Patienten eines erstmalig aufgetretenen Schlaganfalls nach drei Monaten noch schwere Beeinträchtigungen im Umgang mit Aktivitäten des alltäglichen Lebens [73]. Auf Basis der Zahlen des Erlanger Schlaganfall Registers ereignen sich in der Bundesrepublik jährlich ca. 196.000 Schlaganfälle [91]. Es wird im Moment davon ausgegangen, dass in Deutschland bis zu 263/100.000 Einwohner einen ischämischen Schlaganfall erleiden [198]. Damit sind 80% der Schlaganfälle ischämischen Ursprungs [49, 87]. Davon gehen 20% auf einen Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet zurück [18]. Ohne erfolgreiche Therapie haben Patienten eine schlechte Prognose mit einer Mortalität von 80-95% [151]. Eine VAS erhöht das Risiko einer TIA oder eines Infarkts [37, 63, 169]. Eine Stenose  $\geq 50\%$  steigert das Risiko für multiple TIAs sogar um 22% [112]. Die Autoren der Oxford Vascular Studie (OXVASC) fanden bei 26,2% der Patienten mit einer TIA im vertebrobasilären Stromgebiet eine entsprechende vorgeschaltete Stenose. Das entspricht einer mehr als doppelt so hohen Prävalenz im Vergleich zu Patienten mit vergleichbaren Ereignissen im vorderen Stromgebiet und gleichzeitiger CAS [112]. Das New England Medical Center Posterior Circulation Register (NEMC-PCR) ist eines der größten Schlaganfallregister für Infarkte des hinteren Stromgebietes weltweit. Hier zeigte sich, dass 24% der posterioren Schlaganfälle eine TIA vorausgegangen war [27]. Das Risiko nach einem Erstereignis ein ischämisches Folgeereignis oder einen Schlaganfall zu erleiden, ist signifikant erhöht. Das relative Risiko im Vergleich zu Patienten ohne solches Vorereignis beträgt 3,4 [62].

Neben der medizinischen Herausforderung stellen Schlaganfälle die Solidargemeinschaft auch vor ökonomische Probleme. Die Ausgaben für Schlaganfallpatienten in den westlichen Industrieländern belaufen sich auf ca. 2-5% der Gesundheitsgesamtkos-

ten [73]. Die lebenslangen direkten Behandlungskosten für die Betroffenen betragen durchschnittlich 43.129 Euro pro Patient. Bis ins Jahr 2030 werden die direkten Kosten des ischämischen Schlaganfalls auf ca. 108 Milliarden Euro geschätzt [91]. Diese Summe entspricht nach Angaben des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherungen fast der Hälfte der Gesamtausgaben des Jahres 2017.

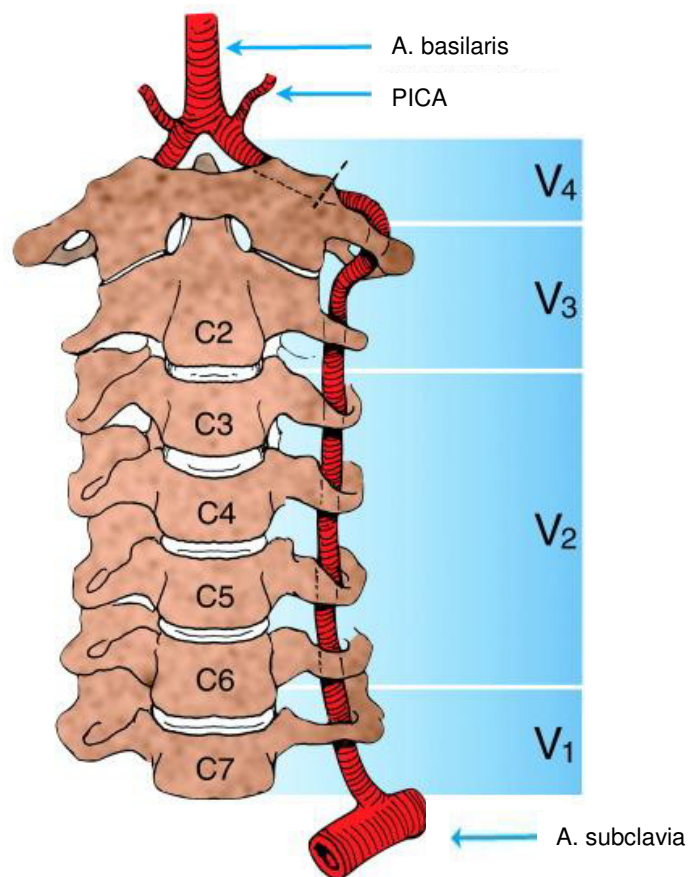
Bisher besteht zwischen den Experten kein Konsens bei der Entscheidung der optimalen Behandlung der VAS. Die vorliegende Arbeit befasste sich mit den Möglichkeiten der endovaskulären Therapien der VAS und versucht ihren Beitrag zur Konsensfindung zu leisten. Dafür wurden die vorhandenen Therapieoptionen auf ihre Durchführbarkeit, ihre Komplikationsraten, ihre Auswirkungen auf die klinische Symptomatik der Patienten, auf etwaige Restenosen und das Wiederauftreten von Schlaganfällen untersucht.

## 2.1 Anatomie der Arteria vertebralis

Die paarig angelegte A.vertebralis (VA) entspringt in circa 90% der Fälle aus der hinteren Wand der A.subclavia (SA). Die Unterteilung des Gefäßverlaufs erfolgt gemäß ihres anatomischen Verlaufs vom Ursprung bis zum Ende in der hinteren Schädelgrube. Die Einteilung in vier Segmente V1 bis V4 hat sich dabei bewährt [14]. Diese Einteilung erwies sich auch im Hinblick auf die Pathogenese als sinnvoll.

Der erste Abschnitt (V1), auch Pars prevertebralis genannt, erstreckt sich vom Vertebralisabgang bis zum Eintritt ins Foramen transversarium der zervikalen Halswirbel. In der Regel erfolgt dies auf Höhe des 6. Halswirbels (ca. 90% der Fälle). Das Segment V2 (Pars transversaria) entspricht dem Verlauf zwischen den Foramina transversaria der Halswirbelkörper C6 bis C2. Der dritte Verlaufsabschnitt V3 beschreibt den bogenförmigen Verlauf der VA nach Austritt aus dem Foramen transversarium des Axis um die Massa atlantis, die sogenannte Atlasschleife. Das Segment V4 stellt den intrakraniellen Verlauf dar (Pars intercranialis). Nach Durchbruch der Membrana atlantooccipitalis posterior sowie der Dura mater spinalis gelangt die VA in den Subarachnoidalraum. Über das Foramen magnum treten die Aa. vertebrales dextra et sinistra in die hintere Schädelgrube ein und vereinigen sich am Unterand des Pons zur A.basilaris (BA). Die BA wiederum geht später in die A.cerebri posterior des Circulus arteriosus Willisi über [170].

Abbildung 1: Verlauf der A.vertebralis



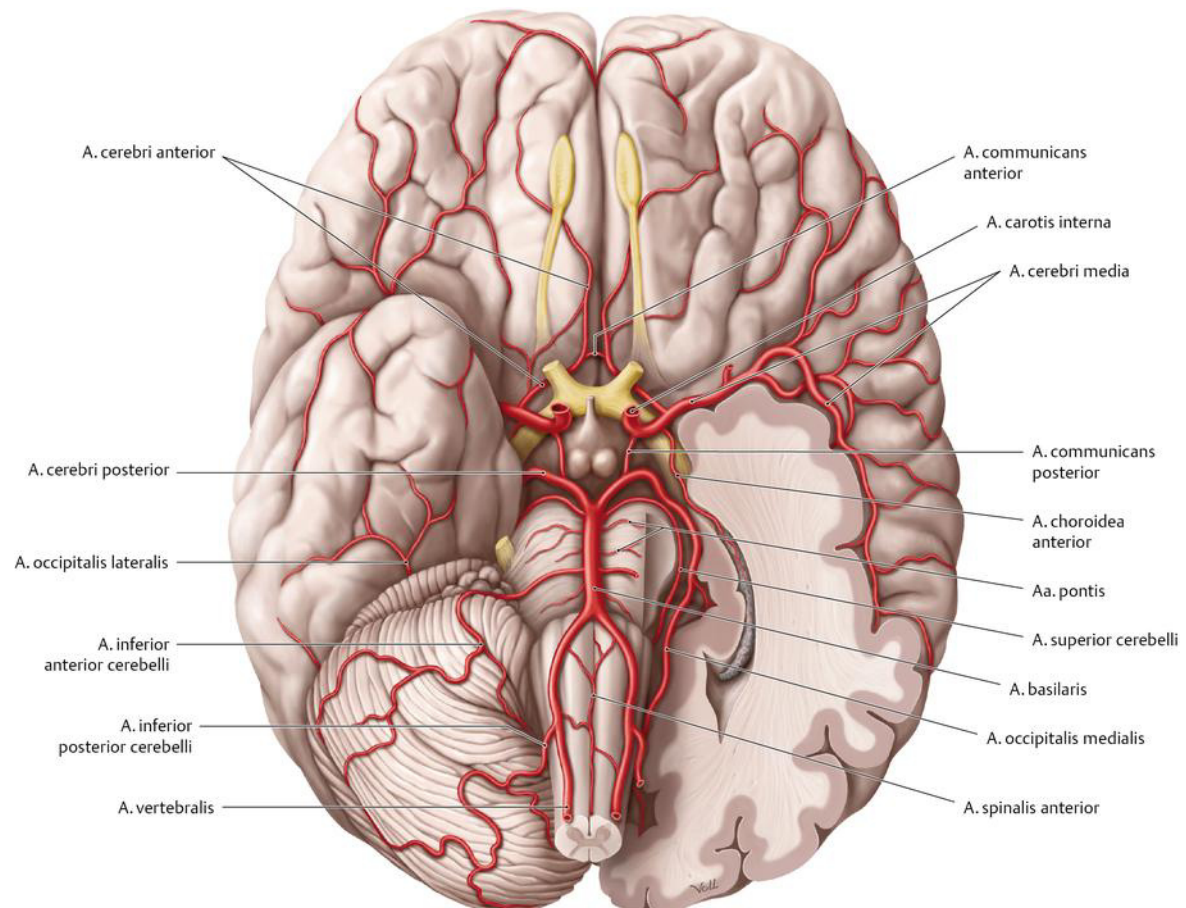
modifiziert nach [79]

Im extrakraniellen Verlauf gibt die VA Verbindungen ab, welche mit Muskelästen der A. carotis externa oder des Truncus thyreocervicalis anastomosieren können [182]. Im Falle eines Verschlusses der VA können sich diese Anastomosen in der Bildgebung als Kollateralkreisläufe darstellen [184]. Im intrakraniellen Verlauf entspringt die A. spinalis anterior dem V4-Segment und versorgt mit der Arterie der Gegenseite Teile des Hirnstamms. Zu den kaliberstärkeren Ästen zählt die A. cerebelli posterior inferior (PICA). Der Verlauf der PICA ist variantenreich. In ca. 20% der Angiographien der VA ist keine PICA darstellbar. In diesen Fällen übernimmt eine kräftige A. cerebelli inferior anterior die Gefäßversorgung [182].

Die VA weist mehr anatomische Varianten auf als die A. carotis. Dies sollte bei allen Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Bei der Kaliberstärke der VA beispielsweise stellt sich bei 50% der Bevölkerung die linke VA als dominanter dar. 25% der Menschen besitzen eine dominante rechte VA und nur bei den verbleibenden 25% liegt eine symmetrische Kaliberstärke vor [109, 187, 196]. Histologisch zeigt die VA in ihrem Verlauf eine Abnahme der elastischen Elemente in der Tunica media. Dafür nimmt im fast gleichen Maße der muskuläre Anteil zu. Im Abgangsbereich weist die VA eine dichte Adventitia mit viel Elastin und Kollagen auf [116]. Der Ursprung der Fasern

liegt meist bereits in der SA. Der Gefäßdurchmesser der VA liegt mit 3 – 5mm unter dem der SA (6 – 7mm) [111, 196]. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die unterschiedlichen Gefäßdurchmesser am elastischen Gefäßabgang der Grund für die Entstehung von Residualstenosen durch elastische Rückstellung der Gefäßwand nach Intervention (sog. Recoiling) sein dürften [3].

**Abbildung 2: Gefäßversorgung des Gehirns [154]**



## 2.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Die Unterteilung des ischämischen Schlaganfalls erfolgt nach der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Diese unterscheidet makroangiopathische, kardioembolische, mikroangiopathische Ursachen von anderen selteneren Ursachen. Zur fünften Kategorie zählen ischämische Schlaganfälle unklarer oder nicht eindeutiger Genese [1].

Die Zuordnung zu den Makroangiopathien erfolgt, sofern eine Stenose von mehr als 50% oder ein Verschluss einer hirnversorgenden Arterie diagnostiziert werden kann. Hierbei sollte sich durch weitere Untersuchungen kein Hinweis auf eine kardiale Emboliequelle ergeben.

Als zweite mögliche Ursache ist die kardiale Embolie zu nennen. Diese wird angenommen, falls im Rahmen einer Zusatzdiagnostik mindestens eine mögliche kardiale Ursache für eine Embolie gefunden wurde. Dazu zählen beispielsweise Endokarditiden, künstliche Herzklappen, Herzwandaneurysmata, bereits länger bestehende Herzrhythmusstörungen sowie echokardiografisch nachgewiesene Thromben in den Ventrikeln.

Ein Schlaganfall mikroangiopathischer Genese liegt vor, falls keine kortikalen Dysfunktionen (z.B. Aphasie, Neglekt oder Hemianopsie) vorliegen und bildgebend subkortikale oder Hirnstamminfarkte mit einem maximalen Durchmesser von weniger als 1,5cm nachgewiesen werden. Zu den häufigsten Ursachen zählen hierbei die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.

In die vierte Kategorie der anderen Ursachen zählen beispielsweise Vaskulitiden, Dissektionen, hämatologische Erkrankungen, Migräne oder mitochondriale Zytopathien.

Zur fünften und letzten Zuordnung werden alle Ursachen zusammengefasst, bei denen trotz eingehender Untersuchungen keine oder mehrere konkurrierend gleichwertige Ursachen gefunden wurden.

## 2.3 Einteilung zerebraler Ischämien

Eine Einteilung zerebraler Ischämien ist zum einen nach ihrem Schweregrad und dem zeitlichen Verlauf möglich. Dabei wird eine Ischämie mit völliger oder weitestgehender Rückbildung der Symptomatik als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet. Die WHO definiert sie als Ischämie mit vollständiger Remission der neurologischen Symptomatik innerhalb von 24 Stunden. Ein ischämischer Schlaganfall ist eine Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch einen fokalen Infarkt des Gehirns verursacht wird. Ein Infarkt des zentralen Nervensystems wird als Zelltod des Gehirns, der einer Ischämie zuzuordnen ist, basierend auf neuropathologischer, bildgebender oder klinischer Evidenz eines dauerhaften Schadens, definiert [148].

Zum anderen besteht die Möglichkeit zerebrale Ischämien nach der Infarktmorphologie einzuteilen. Befunde im MRT und CT enthalten Hinweise auf den Entstehungsmechanismus eines ischämischen Infarkts [72, 144].

### Territorialinfarkte

Sie sind oft keilförmig auf das Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie beschränkt, thrombembolischen Ursprungs und kortikal oder subkortikal nachweisbar.

### Hämodynamische Infarkte

Hier werden Endstrominfarkte des Marklagers und kortikal-subkortikal gelegene Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten zweier oder drei großer Gefäße unterschieden. Ihnen liegen zumeist hochgradige, hämodynamisch wirksame Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Gefäße (z.B. Karotisbifurkation, VA-Abgang, distale VA) oder der intrakraniellen großen Arterien zugrunde.

### Lakunäre Infarkte

Sind häufig Folge einer zerebralen Mikroangiopathie und subkortikal lokalisiert. Besteht darüber hinaus eine periventrikulär betonte Dichteminderung im Marklager, spricht man von einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) [72, 142].

## 2.4 Risikofaktoren

### 2.4.1 Modifizierbare Risikofaktoren

Arteriosklerose stellt eine Systemerkrankung dar. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum [65, 135, 156].

#### Arterielle Hypertonie

Für die Einteilung des Hypertonus gibt es verschiedene Möglichkeiten. Nach den Leitlinien der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology spricht man ab einem Blutdruckgrenzwert von 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch von einem Hypertonus Grad 1. Für einen normalen Blutdruck wurden die Grenzwerte 129/84 mmHg festgelegt. Bei systolischen Werten zwischen 130-139 mmHg und diastolischen zwischen 85-89 mmHg spricht man von einem sogenannten hochnormalen Blutdruck. Bei Progredienz der Krankheit und einem Überschreiten von Blutdruckwerten von 160 mmHg systolisch und/oder 100 mmHg diastolisch, geht man von einer Hypertonie Grad 2 aus. Ein drittgradiger Hypertonus liegt vor bei systolischen Blutdruckwerten jenseits von 180 mmHg bzw. diastolischen Werten >110 mmHg.

Im November 2017 veröffentlichten die American Heart Association (AHA) und das American College of Cardiology (ACA) eine neue Hypertonieleitlinie. Dabei wurden bereits systolische Blutdruckwerte zwischen 130-139 mmHg und diastolische Werte zwischen 80-89 mmHg als Hypertonus Grad 1 klassifiziert. Die Autoren sprachen sich für eine Anpassung des Lebensstils bei bereits niedrigen Blutdruckwerten aus [186]. In einer ersten Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga (DHL) kündigte diese an, die Ergebnisse der AHA und ACA zu überprüfen. Die DHL plädierte allerdings dafür, vorerst die bisherigen Grenzwerte der europäischen Leitlinie beizubehalten [93].

Der arterielle Hypertonus ist die häufigste Komorbidität bei Schlaganfallpatienten. Bei etwa 75% der Menschen in dieser Patientengruppe wird dieser diagnostiziert. Das relative Risiko für einen Schlaganfall bei Bluthochdruckpatienten steigt um das Zwei- bis Vierfache [143]. Vaccarino et al. zeigten 2001 einen direktproportionalen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und einem gesteigerten Risiko einen Schlaganfall zu erleiden [175]. Die groß angelegte PROGRESS-Studie zeigte, dass eine Senkung des Blutdrucks mit einer Reduktion des Schlaganfallrisikos einherging. Bei der Untersuchung von 6105 Probanden wurde deutlich, dass die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum zu einer durchschnittlichen Blutdrucksenkung von

12/5 mmHg führt. Die damit verbundene Reduktion des relativen Risikos um 43% stellte das prognostisch beste Ergebnis dar [134, 138].

### Diabetes mellitus

Momentanen Schätzungen zufolge leiden 4,6 Millionen (7,2%) der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland an einem ärztlich diagnostizierten Diabetes [69]. Dies macht den Diabetes zu einem, sowohl epidemiologisch als auch im Hinblick auf die Gesundheitsökonomie, bedeutenden Krankheitsbild. Mehrere Studien belegen die Bedeutung des Diabetes als Risikofaktor für Arteriosklerose und zerebrale Insulte. In der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) wurden 12.000 Erwachsene über einen sechs- bis achtjährigen Zeitraum im Hinblick auf das Auftreten von Schlaganfällen beobachtet. Dabei lag das relative Risiko der Diabetiker bei 3,7 einen Schlaganfall zu erleiden [55]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam bereits die sogenannte Nurses Health Studie. Im Rahmen dieser wurden knapp 116.000 US-amerikanische Frauen für insgesamt acht Jahre beobachtet. Unter den Diabetikerinnen lag das relative Risiko eines Schlaganfalls bei 3,0 [109]. Darüber hinaus erhöht sich das Schlaganfallrisiko im Verlauf einer Diabeteserkrankung. Bei den Betroffenen erhöht sich das Risiko um 3% pro Jahr und verdreifacht sich bei einem seit über 10 Jahren bestehenden Diabetes [11].

### Hyperlipidämie

Die Bedeutung der Hypercholesterinämie bei der Entstehung von Schlaganfällen war lange Zeit umstritten. Es wurde zwar belegt, dass eine Senkung des Cholesterin- und LDL-Spiegels zu einer erheblichen Senkung des Schlaganfallrisikos führt [120], doch konnte in vielen Studien kein stabiler Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegeln und Schlaganfallhäufigkeit nachgewiesen werden. Hier zeigt sich zumindest ein schwacher Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterin und ischämischen Schlaganfällen [52]. Amarencio et al. werteten in ihrer Meta-Analyse mehrere Studien zum Thema Serumcholesterinreduktion durch Statine aus. Dabei zeigten sie, dass das relative Risiko um 21% und das absolute Risiko um 0,9% gesenkt werden konnten [4]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Vergouwen et al. in ihrem Review. Bei den 8832 mit Statinen behandelten Patienten wurde das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um 20% reduziert [179]. Das Risiko für einen Schlaganfall verringert sich dabei proportional zur Senkung des LDL-Cholesterins und ist unabhängig von der Höhe des ursprünglichen LDL-Cholesterinwertes [108]. Bei der Effektivität der Behandlung mit Statinen konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden [34].



## Nikotinabusus

Die Framingham Studie zeigte, dass Zigarettenrauchen zu den größten Risikofaktoren für die Entstehung von Arteriosklerose und Schlaganfällen gehört. Dabei wurden 4225 Patienten über 26 Jahre beobachtet [189]. In einer Arbeit von Peters et al. wurden mehrere Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Auswertung von nahezu 4.000.000 Patienten zeigte, dass das Risiko für männliche und weibliche Raucher einen Schlaganfall zu erleiden, vergleichbar hoch ist [130].

### **2.4.2 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren**

Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gehören Alter, das männliche Geschlecht und eine genetische Prädisposition zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen [114].

Dabei ist das Lebensalter ein ganz wesentlicher Risikofaktor für Schlaganfälle. Die Inzidenz ischämischer Hirninfarkte steigt mit höherem Alter des Patienten. Dabei verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko ab dem 55.Lebensjahr mit jeder Lebensdekade [19, 162].

## **2.5 Vertebralisstenosen**

Die Stenosen der VA (VAS) standen im Vergleich zu Stenosen der Karotiden bisher deutlich weniger im Fokus von Studien. Daher bieten die bisher vorhandenen Daten zur VAS weniger Substanz als die der Karotisstenose (CAS) und das obwohl die VAS die zweithäufigste Lokalisation von Stenosen nach der CAS ist [162]. Die Prävalenz, die Pathophysiologie und der Ursprung der VAS sind bei weitem nicht so gut verstanden wie bei Erkrankungen des vorderen Stromgebietes. Gründe hierfür könnten sein, dass die Symptomatik des hinteren Stromgebietes, verglichen mit dem anterioren Stromgebiet, oftmals weniger eindeutig diesem zuzuordnen ist. Ebenfalls sind VAS in der nicht-invasiven Diagnostik häufig schwerer darzustellen als CAS. Trotzdem kommt der VAS eine zentrale Bedeutung beim Krankheitsbild der vertebrobasilären Insuffizienz (VBI) und ischämischen Ereignissen des posterioren Stromgebietes zu. 80% der Schlaganfälle sind ischämischen Ursprungs [57]. Davon gehen 20% auf einen Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet zurück [10, 18]. Ohne erfolgreiche Therapie haben Patienten eine schlechte Prognose mit einer Mortalität von 80-95% [151].

### 2.5.1 Extrakranielle Vertebralisstenosen

Bei der zerebrovaskulären Bildgebung gehören Stenosen der proximalen VA zu den üblichen Befunden. Bereits 1968 unterzogen W.Hass und Kollegen insgesamt 3788 Patienten einer kompletten Untersuchung der Gefäße der zerebralen Blutversorgung. Mit Hilfe der durchgeführten Angiographien stellte sich heraus, dass eine Stenose der extrakraniellen VA (EVAS) die zweithäufigste Lokalisation nach Stenosen der Karotisbifurkation ist [67]. Schätzungsweise 20% aller Ischämien betreffen die hintere Strombahn [10, 18]. Denen wiederum bei 9% eine EVAS zugrunde liegt [7, 188].

Der Großteil der Daten zu Prävalenzen stammt aus Untersuchungen von Patienten mit Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet. Bei der OXVASC waren bei 16% (23/141) der Patienten VAS extrakraniell lokalisiert [112]. Die Zahlen des NEMC-PCR lagen noch etwas höher. Hier waren bei 25% (131/407) der untersuchten Patienten EVAS zu finden [27]. Legt man diese Zahlen für Rückschlüsse auf die Gesamtzahl der Schlaganfälle in Deutschland zugrunde, bedeutet dies, dass 3500 bis 9800 Schlaganfälle pro Jahr durch EVAS verursacht werden könnten (von den 196.000 Schlaganfällen jährlich sind 80% ischämischer Genese, davon etwa 20% das vertebrobasiläre Stromgebiet betreffend und wiederum 9-25% durch EVAS bedingt). Untersuchungen von 2009 legen nahe, dass EVAS mit einem Grad >30% wesentlich mit einem Infarkt im Posteriorstromgebiet korrelieren [115].

Die Datenlage zu Prävalenzen der EVAS ohne Symptome der hinteren Strombahn ist zum derzeitigen Zeitpunkt schwächer. Im Rahmen der SMART-Studie (Second Manifestations of ARterial disease study) wurde bei 7,6% der Patienten (282/3717) eine EVAS entdeckt [37, 38]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 2014 Koch et al. in ihrer Studie. Im untersuchten Kollektiv lag bei 8,2% (204/2490) der Patienten eine mindestens einseitige Stenose vor [90].

Es gibt unterschiedliche Pathologien, die die VA beeinflussen und in ihrer Folge zu einem Schlaganfall führen können. Dazu gehören u.a. Dissektionen der VA (diese betreffen vornehmlich die Segmente V2 und V3) [9], extrinsische Kompression der VA nach Trauma der Zervikalwirbel oder durch osteophytäre Anbauten an den Zervikalwirbeln (V2-Segment), sowie Vaskulitiden. Am häufigsten liegen allerdings arteriosklerotische Veränderungen der VA zugrunde [36]. Dabei ist der Abgang der VA die prädisponierte Stelle für atheromatöse Läsionen [27]. Hierbei scheinen ethnische Unterschiede eine Rolle zu spielen. Weiße kaukasischstämmige Männer leiden häufig unter arteriosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Gefäße [151] und öfter an Abgangsstenosen der VA als Afroamerikaner oder Asiaten [24, 26]. EVAS sind oft mit

arterieller Hypertonie, Rauchen (siehe auch zerebrovaskuläre Risikofaktoren), KHK und pAVK vergesellschaftet [24, 26].

## **2.5.2 Intrakranielle Vertebralisstenosen**

Die intrakranielle VAS (IVAS) ist nach der Abgangsstenose die zweithäufigste Lokalisation für eine VAS [27]. Im Rahmen der SSYLVIA- und der VAST Studie waren 21,7% (5/23), respektive 20,4% (19/93) der behandelten VAS im V4-Segment lokalisiert [161]. Für den V4 Abschnitt gilt ebenfalls die Arteriosklerose als ein Hauptgrund für steno-okklusive Veränderungen [36]. Atheromatöse Läsionen sind im V4-Segment meistens an der Stelle des Duradurchtritts der VA oder an der Gabelung der beiden VA vor dem Zusammentritt zur Basilararterie lokalisiert. Die atheromatösen Plaques können Ursache von Embolien oder im Falle schwerer Stenosierung Grund für hämodynamische Beeinträchtigungen sein [24, 151]. Das NEMC-PCR liefert Daten zur Untersuchung von 75 symptomatischen IVAS. Dabei zeigte sich, dass die häufigste Lokalisation innerhalb des V4 Abschnittes distal der PICA zu finden ist und damit eine prädisponierte Stelle für embolisch bedingte Verschlüsse darstellt. [121].

Allgemein betrachtet kommt der Arteriosklerose der intrakraniellen Gefäße eine große Bedeutung bei der Entstehung von Schlaganfällen zu. Die sogenannte „intracranial atherosclerotic disease“ (ICAD) ist schätzungsweise für 8-10% der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich [164, 172]. Dabei konnte auch hier gezeigt werden, dass es zu erheblichen Unterschieden zwischen ethnischen Gruppen kommt. So ist die ICAD in der asiatischen Bevölkerung mit 30-50% der häufigste Grund eines ischämischen Schlaganfalls [129]. Ebenfalls bei Afroamerikanern und Hispanics betrifft die Arteriosklerose bevorzugt die intrakraniellen Gefäße [191]. Trotz Therapie liegt für intrakranielle Stenosen  $\geq 70\%$  das Wiederholungsrisiko einen Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten nach dem Erstereignis zu erleiden bei 24,8% [33].

## **2.6 Klinik**

### **2.6.1 Ischämien des hinteren Stromgebietes**

Patienten mit VAS fallen meist erstmalig durch das Auftreten von Symptomen im Rahmen von TIAs auf. Durch Emboli können unerwartete und wiederkehrende TIAs mit kurzen, noch reversiblen neurologischen Symptomen auftreten [57, 196]. In der klinischen Praxis werden Symptome unter dem Begriff der vertebrobasilären Insuffizienz (VBI) zusammengefasst [151]. Typische Symptome der VBI sind Benommenheit, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Dreh- und

Schwankschwindel. Darüber hinaus sind auch Synkopen, sogenannte „Drop Attacks“ (abruptes Stürzen ohne oder mit kurzzeitiger Bewusstseinsstörung), Sehstörungen (z.B. Doppelbilder), Nystagmus, Hörstörungen (Tinnitus), Gangataxien, sowie Sensibilitätsstörungen möglich [119, 125, 196]. Diese Symptome können Vorboten eines ischämischen Schlaganfalls sein. Diese Patienten besitzen nach stattgefundenen TIAs ein Risiko von 25-35% innerhalb von fünf Jahren einen Schlaganfall zu erleiden [8].

Infarkte des hinteren Stromgebietes können sich mit einer Vielzahl an Symptomen und Zeichen präsentieren. Dies ist auf die unmittelbare Nähe zu Kernen des Hirnstamms und den dort verlaufenden afferenten und efferenten Bahnen zurückzuführen [153]. Klassische Zeichen der Infarkte des hinteren Stromgebietes treten vergleichsweise selten auf [113]. Patienten zeigen oft Symptome eines multifokalen Infarktgeschehens. Trotzdem ist die Zahl der Symptome, die hinweisend auf eine Ischämie in diesem Gebiet sind, groß. Die häufigsten Symptome sind Schwindel, Dysarthrie, Kopfschmerzen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Zu den typischen Zeichen gehören einseitige Schwäche der Extremitäten, Gangataxie, einseitige Ataxien der Extremitäten und Nystagmus [125, 157]. Arteriosklerotisch bedingte Stenosen oder Okklusionen der IVA verursachen oft Ischämien im dorsolateralen Anteil der Medulla oblongata. Die dadurch entstehenden Symptome werden als Wallenberg-Syndrom zusammengefasst. In ca. 50% der Fälle sind isolierte dorsolaterale Medullainfarkte mit IVA-Stenosen oder Verschlüssen assoziiert [85].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Österreich zeigte, dass es bei Patienten mit einem Schlaganfall im hinteren Stromgebiet signifikant später zum Beginn einer revaskularisierenden Therapie kam, verglichen mit Patienten mit ischämischen Ereignissen im vorderen Stromgebiet. Ein erhöhte Sensibilität und Wachsamkeit beim Auftreten der oben genannten Symptome ist daher von großer Bedeutung, um eine zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden [160].

### **2.6.2 Subclavian-Steal-Syndrom**

Eine kurzzeitige mangelhafte Blutversorgung des Gehirns kann auch durch eine Strömungsumkehr bedingt sein. Zu den bekanntesten Vertretern zählt das Subclavian-Steal-Syndrom. Dieses kann bei einer Stenose vor dem Abgang der VA oder bei einem proximalen Verschluss der SA auftreten. Dies verläuft meist solange symptomlos bis bei verstärkter Beanspruchung des betroffenen Arms und entsprechend höherem Sauerstoffbedarf, Blut rückläufig aus der VA „angezapft“ wird (sog. Anzapfphänomen). Die dadurch entstehende kurzzeitige Minderversorgung des Gehirns kann zu neurologi-

schen Symptomen wie Schwindel, Sehstörungen, Ohrgeräuschen, okzipitalen Kopfschmerzen und Synkopen führen [57].

### **2.6.3 Bowhunter-Syndrom**

Eine vertebrobasiläre Symptomatik bzw. Synkopen durch eine Einklemmung der VA bei Kopfdrehung sind vergleichsweise selten. Beim sogenannten Bowhunter-Syndrom liegen der Kompression der VA bei älteren Patienten meist Osteophyten der Zervikalwirbel oder eine Überbeweglichkeit der Halswirbel C1 und C2 vor [92]. Bei jüngeren Patienten ist sogar eine Hypertrophie der Nackenmuskulatur als Möglichkeit in Betracht zu ziehen [150].

## **2.7 Behandlungsansätze**

Bisher herrscht unter Experten kein klarer Konsens bezüglich der besten Therapie von VAS. Die Möglichkeiten umfassen die medikamentöse Therapie, sowie invasive Verfahren wie den chirurgisch-operativen Ansatz oder endovaskuläre Verfahren.

### **2.7.1 Medikamentöse Therapie**

Aufgrund fehlender Evidenz wurden medikamentöse Empfehlungen der CAS auf VAS übertragen. Dabei zielt die primäre Behandlung bei extra- und intrakraniellen Stenosen auf die Einstellung vaskulärer Risikofaktoren, der Plaquestabilisierung, die Reduktion des Thrombembolierisikos und die Stärkung der zerebralen Blutversorgung ab [46, 127, 155]. Patienten mit VAS haben im Vergleich zu Patienten ohne VAS ein höheres Risiko wiederholt einen Schlaganfall zu erleiden. Zur Risikoreduktion nutzt man die medikamentöse Therapie als Standardtherapie [63]. Die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls des hinteren Stromgebietes entspricht dem des vorderen und ist in den S3-Leitlinien der DGN und der DSG festgehalten. Diese umfasst den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Acetylsalicylsäure), die Behandlung der Hyperlipidämie, eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern, sowie die Behandlung einer gegebenenfalls vorliegenden arteriellen Hypertonie [46].

Sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt, sollte die Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) innerhalb von 48 Stunden nach stattgefundenem Insult begonnen werden. Es sollten 100mg ASS, alternativ eine Kombination aus ASS 25mg und retardiertem Dipyrimadol 200mg oder 75mg Clopidogrel verabreicht werden. Im Rahmen der PRoFESS-Studie konnte kein Vorteil der ASS-Dipyrimadol Kombination gegenüber alleiniger Therapie mit Clopidogrel festgestellt

werden [47]. Es gibt keine Hinweise, dass TFH ihre Wirkung bei langanhaltender Gabe verlieren [126]. Sofern keine schwerwiegenden Nebenwirkungen ein Absetzen erfordern, sollte gemäß der Leitlinie die Therapie mit TFH zur Sekundärprophylaxe ein Leben lang erfolgen. Darüber hinaus sollte bei Patienten nach stattgefundenem ischämischen Schlaganfall die Einnahme von Statinen angedacht werden. Es liegt aktuell für Schlaganfallpatienten noch keine direkte Evidenz für einen Zielwert des LDL-Cholesterins vor [5, 6]. Basierend auf den Ergebnissen kardiovaskulärer Studien wird auch bei Schlaganfallpatienten ein Zielwert des LDL-Cholesterins von  $<100\text{mg/dl}$  bei der Statinbehandlung angestrebt.

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und gleichzeitig vorliegendem persistierendem, permanentem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sollten eine orale Antikoagulation (z.B. mittels Vitamin-K-Antagonisten) erhalten. Diese sind TFH in ihrer Wirkung überlegen [152]. Daher sollten TFH bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern, sofern keine andere kardiologische Indikation für diese vorliegt, abgesetzt werden. Die sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) können eine Alternative zu den klassischen Vitamin-K-Antagonisten darstellen. Bei einer vorliegenden Kontraindikation gegenüber Vitamin-K-Antagonisten und vorliegendem Vorhofflimmern sollten NOAKs den TFH vorgezogen werden. Die Studie von Connolly et al. wurde vorzeitig abgebrochen, da frühzeitig die überlegene Wirksamkeit von Apixaban gegenüber ASS gezeigt werden konnte [39].

In der PROGRESS-Studie wurde gezeigt, dass eine antihypertensive Therapie nach einem Schlaganfall oder TIA das Rezidivrisiko um 28% senken kann [134]. Die WASID-Studie zeigte, dass bei Patienten mit ischämischen Insult oder TIA und intrakraniellen Stenosen  $\geq 50\%$  hohe Blutdruckwerte mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert sind [173].

### **2.7.2 Operative Therapie**

Bei der operativen Revaskularisierung kommen in Abhängigkeit der Lokalisation und des Ausmaßes des Stenosierungsprozesses Bypassverfahren, Endarteriektomien oder Thrombendarteriektomien mit Patchplastik, sowie Transpositionsoperationen in Frage. Die erste bekannte operative Revaskularisierung der VA wurde von Cate und Scott 1957 durchgeführt. Es handelte sich dabei um eine notfallmäßige Thrombendarteriektomie am Abgang der linken VA [29]. Generell werden Endarteriektomien in der heutigen Zeit, trotz ihrer technischen Umsetzbarkeit, nur selten durchgeführt. Zu den Verfahren im V1 Abschnitt gehört die VA-A.carotis communis-Transposition. Dabei können sowohl Abgangs- als auch durch Elongation des Gefäßes

hervorgerufene Knickstenosen sicher (Letalität <2%) korrigiert werden [28, 71]. Die Langzeitoffenrate liegt bei über 90% [106]. Rangel-Castilla et al. konnten sogar eine geringe Restenoserate von 4,5% darlegen [123]. Stenosen und Verschlüsse der VA im V2 Abschnitt aufgrund degenerativer Veränderungen der Halswirbelsäule werden nicht mehr mit knöchernen Dekompressionsoperationen therapiert. Hier bevorzugt man indirekte Bypässe zum V3-Segment [14]. Im V3 Abschnitt kann die VA zwischen den Zervikalwirbeln C1 und C2 als Atlasschlinge freigelegt werden und als sog. C1-Bypass mit der ipsilateralen ACC anastomosiert werden. Als Bypassmaterial wird in der Regel die V. saphena magna verwendet [28, 71, 106]. Die für das V4-Segment benötigte extra-intrakranielle Bypasschirurgie dagegen konnte in Studien bisher den Nachweis eines Vorteils beim Patientenoutcome, gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie, nicht erbringen [133]. Zu den Risiken der operativen Verfahren gehören Schädigungen des N. laryngeus recurrens mit anschließender Heiserkeit, Verletzungen des N. vagus, des Ductus thoracicus, des Truncus sympathicus oder ein Horner-Syndrom [106, 139].

Die operativen Therapieverfahren konnten sich wegen der größeren Invasivität und der möglichen perioperativen Komplikationen im Vergleich zur endovaskulären Therapie nicht durchsetzen [25].

### **2.7.3 Endovaskuläre Therapie**

#### Ballonangioplastie

1964 veröffentlichten C. Dotter und M. Judkins erstmalig die Technik einer perkutanen Katheterintervention mit Rekanalisierung arteriosklerotisch bedingter Gefäßstenosierung. Dabei erfolgte die Dilatation der verengten Gefäße mittels Katheter mit zunehmendem Durchmesser [48]. In den 1970er Jahren modifizierte und verbesserte A. Grüntzig das Verfahren durch die Entwicklung eines insufflierbaren PVC-Ballons. Dieser ermöglichte eine gezielte lokale Erweiterung des stenosierten Gefäßlumens [61]. Die erste Publikation einer erfolgreich durchgeführten PTA zur Behandlung einer VAS erschien 1981 [119]. Zum Einsatz bei IVAS war eine weitere technische Weiterentwicklung notwendig. Die Kathetersysteme wurden modifiziert und ermöglichten durch ein höheres Maß an Flexibilität der Katheter eine Passage der Atlasschleife [15]. Weitere technische Modifikation erfuhr die Ballonangioplastie durch die Beschichtung der Ballonoberfläche mit proliferationshemmenden Medikamenten (z.B. Paclitaxel). Auf den Einsatz der sogenannten drug-eluting balloons (DEB) und den damit verbundenen Möglichkeiten für die Therapie der VAS wird ausführlich in Abschnitt 5.4.3 eingegangen.

Mittels eines arteriellen Zugangs, klassischerweise über die A. femoralis communis, wird der Ballonkatheter mit Hilfe eines Führungsdrahtes im stenosierten Gefäßsegment platziert und aufdilatiert. In Folge der Dehnung der Gefäßwand rupturiert der atheromatöse Plaque. Dadurch entstehen tangentielle und radiale Einrisse in der Intima und Media des Gefäßes [17]. Während des Heilungsprozesses kommt es zu Thrombusorganisation, Intimahyperplasie und Fibrosierung [107]. Die technische Erfolgsrate der PTA bei VAS ist hoch und das Verfahren als sicher einzustufen [76]. Trotzdem muss man auch bei diesem Verfahren mit periinterventionellen Risiken rechnen. Dazu gehören Dissektionen oder Rupturen der Gefäßwand (speziell im intraduralen Abschnitt), Thrombembolien und dadurch verursachte neurologische Symptome, Residualstenosen infolge einer elastischen Rückstellung der Gefäßwand (sog. Recoiling) [110].

Komplikationen sollen reduziert werden, indem ein im Verhältnis zum Diameter des Gefäßes kleinerer Ballon gewählt wird und dieser extrem langsam aufdilatiert wird [15]. Dissektionen und unzufriedenstellende Rekanalisierungsergebnisse infolge eines Recoils erfordern oftmals den konsekutiven Einsatz der Stentangioplastie.

### Stentangioplastie

Um die Entwicklung der Stentangioplastie haben sich viele Menschen verdient gemacht. Der bereits oben genannte C.Dotter, sowie J.Cragg präsentierten 1983 unabhängig voneinander erste Stents mit Nitinolbeschichtung. 1985 wurden drei weitere Stents veröffentlicht. Die selbstexpandierenden Stents von C.Gianturco (Z-Stent) und H.Wallsten (Wallstent), sowie der ballonexpandierende Stent von J.Palmaz [145]. Nachdem seit Mitte der 1980er Jahren damit begonnen wurde Koronararterien zu stenten, wurden VAS erstmals 1996 mit Hilfe der Stentangioplastie behandelt [163]. In der heutigen klinischen Praxis finden zwei unterschiedliche Stenttypen ihre Anwendung. Zum einen der ballonexpandierende Stent (BES) und zum anderen der selbstexpandierende Stent (SES) nach Wallsten. Ziel des Stents ist es nach intravasaler Platzierung, im Sinne einer Gefäßstütze, die Offenhaltung des Gefäßabschnittes sicherzustellen. Ein Stent kann zur Rekanalisierung eines Gefäßabschnitts entweder direkt oder im Falle hochgradiger oder stark verkalkter Stenosen nach vorheriger Dilatation mittels Ballon (Prädilatation) implantiert werden. Falls nach der Stentimplantation eine unzureichende Wiedereröffnung des Gefäßlumens bzw. eine Reststenose vorliegt, besteht die Möglichkeit mit Hilfe eines weiteren Ballons die Stelle nochmals zu dilatieren und so die Reststenose auszuschalten bzw. weiter zu minimieren (Postdilatation) [64].



Bei der Stentimplantation kommt es im Vergleich zur PTA zu einem höheren Maß an Verletzungen des Gefäßendothels. Infolgedessen kommt es zu myofibroblastischer Hyperplasie der Gefäßintima. Dabei wandern aktivierte und proliferierende Muskelzellen und Fibroblasten aus der Media ein [3]. Fibröses und neointimales Gewebe überwachsen den Stent und bilden eine Schicht über dem atheromatösen Gewebe [88]. Um in dieser Phase eine Thrombusbildung zu verhindern, erfolgt eine peri- und postinterventionelle duale Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS und Clopidogrel [136].

Die Stentangioplastie der EVAS weist technische Erfolgsraten von bis zu 99,3% auf, bei einem 30-Tage Schlaganfallrisiko von 1,2% [162]. In der SSYLVIA Studie lag die Erfolgsrate bei Stentimplantation der VA oder intrakranieller Gefäße bei 95%, das 30-Tage Schlaganfallrisiko bei 6,6% [161]. In der VISSIT-Studie, bei der ebenfalls intrakranielle Gefäße mit Stents versorgt wurden, bei 79% Erfolgsrate und 24,1% 30-Tage-Risiko für einen Schlaganfall. Hierbei konnte keine Überlegenheit der BES gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie gezeigt werden (30-Tage-Schlaganfallrisiko 9,4%) [168].

In der VAST Studie (Vertebral Artery Stenting Trial) wurden, erstmals seit der CAVATAS Studie, im Rahmen einer randomisierten Studie die interventionelle Therapie der VA mit der medikamentösen verglichen. Dabei kam es bei 5% der mit Stents versorgten Patienten (3/57) innerhalb von 30 Tagen zu einem Schlaganfall, Myokardinfarkt oder einer tödlichen Gefäßerkrankung. Im Vergleich dazu nur bei einem der 58 medikamentös versorgten Patienten (1,7%) [38]. Diese Ergebnisse sorgten für einen vorzeitigen Abbruch der Studie und konnten keinen Vorteil der Stents gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie belegen.

Weitere technische Modifikation erfuhr die Stentangioplastie durch die Beschichtung der Kathetermaterialien mit Medikamenten. Die medikamentenbeschichteten Stents (Drug eluting Stents/DES) sollen durch die Abgabe eines antiproliferativen Medikaments die Neointimabildung verzögern. Dies soll bspw. sekundär das Risiko postinterventioneller In-Stent-Restenosen verringern. Erste Untersuchungen deuteten auf eine Verbesserung der Restenoserate hin. Es konnte eine Reduktion der Restenoserate von 30% bei mit unbeschichteten Stents behandelten Patienten, auf 11% mit DES behandelten Patienten gezeigt werden [162]. Langwieser et al. bestätigen diese Tendenz. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass ihre Studie keinen signifikanten Unterschied ausmachen konnten ( $p= 0,070$ ) [99]. Inwieweit DES einen signifikanten Beitrag zur Vermeidung von Restenosen leisten können, ist zum gegen-

wärtigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend untersucht und bedarf vor dem generellen klinischen Einsatz der weiteren Überprüfung durch Studien.

Die Angaben in der Literatur über das Auftreten von Restenosen und In-Stent-Restenosen (IRS) nach endovaskulärer Behandlung der VA sind sehr variabel. Für den intrakraniellen Abschnitt der VA sind 11-43%, bei der EVAS sogar bis zu 48% der Patienten nach interventionellen Angioplastien von Restenosen betroffen [78]. Nach einem Stenting der VA wird sogar über IRS-Raten von 11-67% berichtet [140]. Das Fehlen eindeutiger Ergebnisse macht eine weitere Auseinandersetzung mit dem Thema zwingend notwendig. Die vorliegende Arbeit möchte ihren Beitrag zur Lösung des Problems leisten.

## 2.8 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wurde retrospektiv untersucht, wie sich die interventionellen Behandlungsansätze (Ballon- und Stentangioplastie) bei Stenosen in den unterschiedlichen Segmenten der A. vertebralis auswirken. Dabei galt ein Augenmerk der Fragestellung, ob eine Überlegenheit eines der Behandlungsansätze vorliegt. Hierzu wurden die Todesrate, das Auftreten von Schlaganfall- oder TIA-Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach erfolgter Intervention, sowie das Wiederauftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA während des Nachbeobachtungszeitraums im behandelten Gefäßgebiet ermittelt.

Ebenfalls stellte sich die Frage nach den Langzeitergebnissen der Behandlungen im Hinblick auf die Unterschiede zwischen Ballon- und Stentangioplastien. Wie hoch liegt die Rate der Restenosen? Wie viele Reinterventionen wurden nötig? Wie verläuft die Symptomatik der Patienten? Dazu wurden die Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage verglichen. Darüber hinaus sollten noch folgende Fragestellungen beantwortet werden:

Wie viele Interventionen im Gebiet der A. vertebralis wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 am UKS durchgeführt? Wie ist die Verteilung vaskulärer Risikofaktoren? In welchem Gefäßsegment sind die Stenosen vornehmlich lokalisiert und wie ist die Ausprägung der Stenosen? Wie hoch ist Komplikationsrate und welche Komplikationen treten auf? Wie hoch ist die Mortalitätsrate bei den endovaskulären Eingriffen an der A. vertebralis?

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Diagnostische Methodik

Bei der Diagnostik der VAS finden vier verschiedene Vorgehensweisen ihre Anwendung. Zu den nicht-invasiven Möglichkeiten zählen die Doppler- bzw. Duplexsonographie, die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA). Eine invasive Möglichkeit stellt die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) dar.

#### 3.1.1 Doppler- und Duplexsonographie

Bei Untersuchungen der VA kommen Sonographieverfahren in großem Umfang zum Einsatz. Doppler- und Duplexsonographie (DUS) sind nahezu in jeder Klinik verfügbar, kostengünstige und nicht-invasive bedside-Untersuchungen, welche es dem Untersucher ermöglichen, Gefäßstenosen zu erfassen und ihren Verlauf zu beurteilen. Es können neben der morphologischen Gefäßdarstellung auch dynamische Parameter, wie die Flussgeschwindigkeit dargestellt werden. Die Untersuchung basiert auf dem 1842 von Christian Doppler entdeckten und nach ihm benannten Doppler-Effekt. Hierbei ändert sich die Wellenlänge eines Signals, wenn Sender und Empfänger sich relativ zueinander bewegen. An starren Grenzen (z.B. die Gefäßwand der VA) wird der Ultraschall mit unveränderter Frequenz zurückgestrahlt. Beim Auftreffen auf eine bewegliche Struktur (z.B. Blutbestandteile wie Erythrozyten) ändern die zurückgeworfenen Ultraschallwellen ihre Frequenz. In der Medizin findet dieser Effekt Anwendung bei der Sonographie von Gefäßen. Die gemessenen Frequenzunterschiede sind direkt proportional zur Strömungsgeschwindigkeit des Blutes [182]. Bei der Duplexsonographie werden Doppler- und Schnittbildsonographie miteinander kombiniert. Dies ermöglicht eine bessere Lokalisation von Gefäßläsionen. Die farbkodierte Duplexsonographie ermöglicht es uns, Strömungsinformationen im eigentlich schwarz-weißen Schnittbild durch Farbkodierung sichtbar zu machen [182].

Die Normalwerte der Flussgeschwindigkeit der VA betragen systolisch 30 – 60cm/s und enddiastolisch 6 – 30cm/s. Anhand der systolischen Spitzengeschwindigkeit (PSV) kann man Stenosen der VA erkennen. Eine PSV  $\geq 114$ cm/s deutet stark auf eine Stenose hin. Zudem kann jeder Anstieg der Flussgeschwindigkeit  $>20$ cm/s, ausgehend vom Ausgangswert, Hinweis auf eine Restenose sein [90]. Eine hypoplastische VA ist definiert durch ein Gefäßlumen  $<2$ mm [54]. Diese Definition wird durch Untersuchungen gestützt, die eine verminderte Flussgeschwindigkeit bei Gefäßdurchmessern der

VA von <2mm belegen [44, 180] Zur Beurteilung des intrakraniellen Abschnitts der VA nutzt man das transkranielle Dopplerverfahren (TCD) bzw. die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS). Dabei wählt man einen transnuchalen bzw. einen Zugang über das transforaminale Schallfenster [12, 176, 180] Die Sensitivität der Untersuchung liegt bei 70%, die Spezifität bei 93,4% [84, 97]. Der größte Nachteil der DUS und TCD/TCCS ist, dass die Ergebnisse und damit der diagnostische Nutzen sehr stark von der Erfahrung und den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig sind. Zudem ist die direkte Darstellung des VA-Abgangs (Ort der häufigsten VAS-Lokalisation) nicht immer möglich. Die Literatur beschreibt erfolgreiche Darstellungen des rechten bzw. linken VA-Abgangs in maximal 92% bzw. 86% der Fälle. Dieser Unterschied wird mit dem höheren Anteil an Abgangsvariationen und geschlängelten Verläufen der linken VA erklärt [94].

### **3.1.2 Schnittbild-Angiographien**

Zu den Schnittbild-Angiographien zählen die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA). Beide Verfahren können Alternativen zum bisherigen Goldstandard DSA darstellen. CTA ermöglicht die Visualisierung der gesamten VA. Das Verfahren ist vergleichsweise günstig und CTs sind in deutschen Kliniken weitverbreitet. MRA ermöglicht ebenfalls die Erfassung der gesamten VA. Im Vergleich zur CTA kann es mit oder ohne Applikation von Kontrastmittel gefahren werden. Flusssensitive Sequenzen der MRA, wie z.B. die TOF-MRA (time-of-flight), nutzen die Unterschiede der Magnetisierung durch repetitive Radiofrequenzen des ortsständigen Gewebes und des fließenden Blutes aus. Durch den Einsatz spezieller Gradienten-Echo-Sequenzen lassen sich Blutbestandteile eines vorab definierten Volumens signalreicher darstellen [100]. Dennoch geht der Trend zur kontrastmittelverstärkten MRA [68]. Sogenannte CE-MRA (contrast-enhanced) verwenden ein gadoliniumbasiertes Kontrastmittel. Dieses besitzt, im Gegensatz zu den bei CTA und DSA verwendeten jodhaltigen Kontrastmitteln, ein geringeres allergenes Potenzial, sowie eine geringere Nephrotoxizität und erlaubt den Einsatz bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion [68, 97]. Nachteile der MRA liegen in der Überbewertung des Stenosegrades und ihrem eingeschränkten Nutzen bei multimorbiden Patienten mit implantierten Defibrillatoren oder Schrittmachern [68, 141]. Die Sensitivität und Spezifität der Schnittbild-Angiographien sind hoch. In der Literatur sind diese für CTA mit Werten nahe 100% bzw. 95,2%, bei CE-MRA mit 93,9% bzw. 94,8% angegeben [84].

Bisher fehlt es an Studien ausreichender Qualität, die die Genauigkeit der Diagnostik und die Einteilung von VAS nicht-invasiver diagnostischer Verfahren mit jener der DSA vergleichen. Ein Review der Cochrane Stroke Group befasst sich gerade mit diesem

Thema. Die Ergebnisse des Reviews lagen zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch nicht vor.

### 3.1.3 Digitale Subtraktionsangiographie

Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist ein invasives Verfahren, das es dem Untersucher ermöglicht, Gefäße mit Hilfe Kontrastmittels isoliert darzustellen. Dazu wird über einen arteriellen Zugang (i.d.R. über die A. femoralis communis) eine Schleuse in Seldinger-Technik gelegt, über welche ein Diagnostikkatheter zur Darstellung der Gefäße eingeführt wird. Bei der DSA werden sowohl vor, als auch nach intravasaler Kontrastmittelgabe Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Bilddatensätze des ohne Kontrastmittel aufgenommenen Maskenbildes werden vom sogenannten Füllungsbild (nach Injektion des Kontrastmittels) subtrahiert. Dabei werden die statischen Elemente der Aufnahme rechnerisch entfernt und nur die kontrastierten Gefäße kommen zur Darstellung [182]. Die DSA ist weiterhin der Goldstandard für die Diagnostik der VAS [36, 97, 123]. Da die DSA ein invasives Verfahren ist, sollte vor der Durchführung eine Abwägung des Verhältnisses von Nutzen und Risiko erfolgen.

Zu den Vorteilen der Untersuchung zählt, dass man sehr gute Informationen über den Zustand der hirnversorgenden Gefäße erhält. Etwaige Tandemläsionen, zugrundeliegende Vaskulopathien oder das Vorliegen von Muskelkollateralen können das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen. Nachteile liegen in der Invasivität des Verfahrens begründet. Es können lokale und systemische Komplikationen auftreten. Permanente neurologische Defizite treten in 0,3-5,7% der Fälle auf. Transiente und reversible neurologische Komplikationen bei 0,3-6,4% der Patienten [168]. Dabei steigt das Risiko bei Patienten mit vorliegenden Vaskulopathien, hohem Alter und arterieller Hypertonie, sowie mit der Dauer der Prozedur an [181]. Lokale Komplikationen betreffen die Punktionsstelle und treten in 0,6-14% der Fälle auf. Dabei handelt es sich meist um Hämatome, nur selten sind Dissektionen des punktierten Gefäßes mit konsekutiver operativer Revision als Folge des Eingriffs nötig [168]. Das Risiko in Folge einer DSA zu versterben ist sehr gering (0,06%) [83].

Dieser Arbeit dienen die DSA-Aufnahmen zur Bestimmung des prä- und postinterventionellen Stenosegrades. Dazu wurde der Stenosegrad aus dem Verhältnis der maximalen Engstelle des Gefäßes auf Höhe der Stenose ( $D_{\text{Stenose}}$ ) und dem distal der Stenose liegenden Gefäßdurchmessers ( $D_{\text{normal}}$ ) mit Hilfe folgender Gleichung berechnet:

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

Als Referenzwert wurde bei poststenotischen Gefäßdilataationen der unmittelbar an die Erweiterung anschließende Gefäßdurchmesser gemessen. Dadurch soll eine mögliche Überbewertung des Stenosegrades vermieden werden.

## **3.2 Patienten**

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv alle Patienten einbezogen, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2014 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) einer Angioplastie im Bereich der VA aufgrund einer VAS  $\geq 50\%$  unterzogen haben. Dabei wurden solche Patienten ausgeschlossen, deren VAS nicht arteriosklerotischen Ursprungs waren (z.B. aufgrund einer Dissektion).

### **3.2.2 Datenerhebung**

Zur Auswertung der Patientendaten wurden mit Hilfe der Programme Centricity RIS 4.2 Plus und dem klinikeigenen „SAP“ jene Patienten recherchiert, welche sich in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKS einer endovaskulären Intervention einer VAS unterzogen hatten. Patientendaten wurden aus der Patientenakte, aus archivierten bildgebenden Diagnostiken, Entlassungsbriefen und Interventionsberichten gesammelt. Zur späteren Auswertung wurden diese Daten in eine Excel-Datei übertragen. Anhand der so gewonnenen Patientendaten wurde standardisiert ein detailliertes Gefäßrisikoprofil der Patienten erstellt. Alle Patienten wurden vor und nach der Intervention neurologisch untersucht. Um eine einheitliche Beurteilung einer neurologischen Beeinträchtigung nach ischämischem Ereignis sicherzustellen, wurden die prä- und postinterventionellen Untersuchungsbefunde in die modifizierte Rankin-Skala (mRS) überführt.

Der technische Erfolg der Interventionen wurde als postinterventionelle Reduktion der Stenose auf  $< 70\%$  festgelegt. Als Restenosen galten wiedereingeengte Gefäßlumen  $\geq 50\%$  nach einer stattgefundenen Primärintervention. Patienten mit symptomatischen Restenosen wiesen zusätzlich zur oben definierten Wiedereinengung des Lumens noch klinische Beschwerden auf.

Als eine wiederholte TIA wurde eine erneute kurzzeitige ischämische Episode  $< 24$  Stunden mit reversiblen neurologischen Defiziten definiert. Ein wiederholter Schlagan-

fall wurde als neue Ischämie >24 Stunden mit zum Teil nicht mehr rückbildungsfähiger Symptomatik definiert.

### 3.3 Intervention

Vor dem eigentlichen Eingriff bekamen die Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung im Sinne einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung für mindestens 3 Tage (ASS 100mg und Clopidogrel 75mg). Im Falle einer sofortigen endovaskulären Intervention erfolgte die Gabe einer sogenannten „Loading dose“ von 300mg Clopidogrel sowie 500mg ASS intravenös. Die Interventionen wurden entweder in Allgemein- oder Lokalanästhesie durchgeführt. Bei den Interventionen wurde i.d.R. ein transfemoraler Zugang gewählt. Nach steriler Hautdesinfektion und erfolgreicher Punktion des Gefäßes in Seldinger-Technik, erfolgte das Einbringen einer kurzen 5-French-Schleuse. Über einen Führungsdraht wurde ein Diagnostikkatheter platziert. Dieser wurde nacheinander in die SA, sowie die extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße vorgebracht und ermöglichte die selektive beidseitige Darstellung der ACC, ACI und der VA. Anschließend wurde auf eine lange 5-French- oder 6-French-Schleuse umgeschleust und diese mit Hilfe eines Führungsdrahtes in den der Stenose vorgeschalteten Abschnitt platziert. Zur Verhinderung eines iatrogenen Gefäßverschlusses, aufgrund der eingebrachten thrombogenen Kathetermaterialien, wurde ein Bolus mit 3000 IE unfraktionierten Heparins verabreicht. Es erfolgte die Anfertigung eines Planungsbildes in Road-Map-Technik. Daraufhin wurde unter angiographischer Kontrolle die Stenose mit einem Mikrodraht sondiert und der Draht vorsichtig über die Läsion geschoben, bis dieser distal in einer stabilen Lage positioniert war. Über den Mikrodraht war es möglich, den für die Angioplastie vorgesehenen entsprechenden Device in den stenosierten Gefäßabschnitt vorzubringen. Die Ballon- und Stentgröße richtete sich dabei nach dem, in der Angiographie gemessenen Lumendurchmesser des nicht-stenosierten Gefäßabschnittes (Normdiameter). Die Ballons wurden dabei vorsichtig auf den Druck gemäß Herstellerangaben aufgeblasen, bis es zu einer ausreichenden Aufdilatation des stenosierten Gefäßlumens kam. Bei den Stentimplantationen kamen zwei Arten von Stents zum Einsatz. Bei BES wurde der Stent nach korrekter Platzierung passiv durch Inflation des Ballons gemäß der Druckangaben des Herstellers abgesetzt und der Ballon entfernt. Bei SES wurde nach Platzierung des Stents dessen Schutzhülle entfernt. Infolge seiner frei werdenden Radialkraft legt sich der Stent alleine an den entsprechenden Durchmesser des Gefäßes an. Sofern eine direkte Passage der Stenose mit den Stents nicht möglich war, erfolgte eine Prädilatation des Abschnittes mit einem unterdimensionierten Ballon und niedri-



gen Inflationsdrücken. Nach Aufdehnung des stenosierten Gefäßabschnittes wurde zur Beurteilung des postinterventionellen Ergebnisses eine Kontrollangiographie in zwei Ebenen durchgeführt. Nach Entfernung der Kathetermaterialien wurde die Punktionsstelle am Ende des Eingriffs mit Hilfe eines arteriellen Verschlusssystems (Angio-Seal™) oder Druckverband verschlossen.

Postinterventionell wurden die Patienten mindestens 24 Stunden auf der neurologischen Station des UKS überwacht, ggf. wurden die Patienten auch zur Überwachung auf die neurologische Intensivstation verlegt. Es wurde eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung von 100mg ASS und 75mg Clopidogrel für mindestens 3 Monate empfohlen. Im Anschluss daran sollte eine lebenslange Monotherapie erfolgen. Zur Evaluation der Interventionsergebnisse wurde vor Entlassung der Patienten i.d.R. nochmals eine Doppler- oder DUS- bzw. TCD/TCCD-Untersuchung durchgeführt.

**Tabelle 1: Verwendete Devices**

| <b>Device</b> | <b>Hersteller</b>   | <b>Beschichtung</b>                     |            |
|---------------|---------------------|---|------------|
| <b>Ballon</b> | AVIATOR® Plus       | Cordis Corp.                            | -          |
|               | Trek & Mini Trek    | Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA   | -          |
|               | Voyager™            |   |            |
|               | SeQuent®Please      | B. Braun, Melsungen, Deutschland        | Paclitaxel |
| <b>Stent</b>  | Coroflex®           | B. Braun, Melsungen, Deutschland        | -          |
|               | Leo                 | BALT Extrusion, Montmorency, Frankreich | -          |
|               | Herculink Elite®    | Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA   | -          |
|               | Pharos™<br>Vitesse™ | Micrus Endovascular, San Jose, CA, USA  | -          |
|               | Tsunami® Gold       | Terumo, Tokio, Japan                    | -          |
|               | Solitaire™          | Covidien, Irvine, CA, USA               | -          |

### 3.3.1 Verlaufskontrollen

Allen Patienten wurden postinterventionell engmaschige Nachuntersuchungen angeraten. Bei rezidivierender Symptomatik sollte eine umgehende Wiedervorstellung erfolgen. Als Beobachtungszeitraum wurde der Zeitraum zwischen Intervention und letzter Nachuntersuchung definiert. Es wurden alle Nachuntersuchungen bis einschließlich 16.10.2016 in der Auswertung berücksichtigt. Die Verlaufskontrollen wurden mittels Doppler- bzw. Duplexsonographie (extrakraniell und TCD/TCCD), DSA, CTA oder MRA durchgeführt.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die primäre Datenauswertung erfolgte mittels Microsoft® Excel 2007. Dabei wurden die Ergebnisse mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zeitintervalle wurden für jeden Patienten in Tagen berechnet und daraus die Mittelwerte berechnet. Diese Ergebnisse wurden in Monate umgerechnet. Die weitere Datenauswertung erfolgte mittels SPSS Version 24 für Windows der Firma IBM. Für die statistischen Untersuchungen wurden p-Werte  $<0,05$  als signifikant, p-Werte  $<0,01$  als hochsignifikant eingestuft.

Zur statistischen Untersuchung kamen folgende Verfahren zum Einsatz:

#### Mann-Whitney-U-Test

Dieser nicht-parametrische Test dient der Überprüfung, ob zwei voneinander unabhängige Verteilungen derselben Stichprobe entstammen oder nicht. Mit dem U-Test wurde untersucht, ob sich ein Therapieverfahren günstiger auf das klinische Outcome und die Reduktion des Stenosegrades ausgewirkt hat.

#### Chi-Quadrat-Test

Mit diesem Verfahren untersucht man, ob zwei Merkmale unabhängig voneinander sind. Wir untersuchten mit diesem Test, ob Zusammenhänge zwischen den Therapieverfahren und dem Wiederauftreten einer Restenose, eines Schlaganfalls/TIA oder einer Verschlechterung des mRS-Scores bestehen. Darüber hinaus untersuchten wir, ob und welche Merkmale im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Restenose stehen. Im Falle eines Anteils der Zellen der Kontingenztafel mit einer erwarteten Häufigkeit  $\leq 5$  bei mehr als einem Fünftel der Gesamtzellenanzahl, wurde der exakte Test nach Fisher angewendet.

#### Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse findet Anwendung, wenn geprüft werden soll, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen besteht. Beispielsweise wurde damit untersucht, ob die Reduktion des Stenosegrades von der Stenoselänge abhängt. Darüber hinaus wurde für die Fragestellung, ob das Eintreten eines postinterventionell-ischämischen Ereignisses mit dem Grad der Restenose zusammenhängt, eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von 120 Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2014 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKS einer endovaskulären Intervention an der VA unterzogen haben. Dabei wurden 89 Männer (74,2%) und 31 Frauen (25,8%) behandelt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $66,5 \pm 10,46$  Jahre (Spannweite: 40-87 Jahre). Patienten mit EVAS waren durchschnittlich  $65,3 \pm 10,6$  Jahre alt, das Alter der Patienten mit intrakraniellen VAS lag im Mittel bei  $67,9 \pm 10,1$  Jahren.

Eine arterielle Hypertonie war bei 99 Patienten (85,3%) als Diagnose gesichert. Ein Diabetes mellitus lag bei 57 Patienten (49,1%) vor. Eine positive Raucheranamnese wurde bei 47 Patienten (40,5%) erhoben. Bei 80 Patienten (68,96%) war eine Hyperlipidämie dokumentiert. Bei 4 Patienten lagen zu den vaskulären Risikofaktoren keine Angaben vor.

3 Patienten (2,6%) wiesen keinen der vaskulären Risikofaktoren auf. Bei 21 Patienten (18,1%) trat mindestens ein Risikofaktor auf, bei 27 Patienten (23,3%) zeigten sich zwei Risikofaktoren. 52 Patienten (44,8%) besaßen drei Risikofaktoren und bei 13 Patienten (11,2%) konnten alle vier vaskulären Risikofaktoren für Arteriosklerose nachgewiesen werden.

Im Patientenkollektiv lagen des Weiteren eine oder mehrere Gefäßbegleiterkrankungen vor. So wiesen 33 Patienten (27,5%) eine KHK und 14 Patienten (11,7%) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) auf.

37 Patienten (30,8%) bzw. 29 Patienten (24,2%) hatten bereits in der Vorgeschichte einen Schlaganfall bzw. eine TIA erlitten.

Die meisten Patienten hatten als Leitsymptom Schwindel angegeben (46/120). Eine Übersicht über die am häufigsten dokumentierten Symptome und Klinik des Patientenkollektivs liefert Tabelle 2. Das Auftreten einer VAS war dabei signifikant abhängig von einer positiven Raucher- und Hypertonieanamnese ( $p=0,012$  und  $p=0,038$ ). Im Vergleich der prä- und postinterventionellen mRS-Scores fanden wir signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede ( $p=0,030$  bzw.  $p=0,008$ ). Die Patienten mit EVAS wie-

sen weniger schwerwiegende neurologische Einschränkungen auf als die Patienten der IVAS-Gruppe.

**Tabelle 2: Patientendaten**

| <b>Allgemein</b>                        |  |                    |
|---|--|--------------------|
| Zeitintervall                           | 2011 - 2014                            |                    |
| Patientenzahl                           | 120                                    |                    |
| Alter                                   | 66,55 ± 10,5 Jahre [Spannweite: 40-87] |                    |
| Männer                                  | 91                                     | 74,2 %             |
| Frauen                                  | 29                                     | 25,8 %             |
| <b>Vaskuläre Risikofaktoren (n=116)</b> |  |                    |
|   | <b>Anzahl</b>                          | <b>Relativ (%)</b> |
| Arterielle Hypertonie                   | 99                                     | 85,3               |
| Diabetes mellitus                       | 57                                     | 49,1               |
| Nikotinkonsum                           | 47                                     | 40,5               |
| Hyperlipidämie                          | 80                                     | 69,0               |
| <b>Komorbiditäten (n=120)</b>           |  |                    |
| KHK                                     | 33                                     | 27,5               |
| COPD                                    | 5                                      | 4,2                |
| Adipositas                              | 14                                     | 11,7               |
| VHF                                     | 11                                     | 9,2                |
| Herzinsuffizienz                        | 6                                      | 5,0                |
| Z.n. Herzinfarkt                        | 15                                     | 12,5               |
| Maligne Tumoren                         | 8                                      | 6,7                |
| Kontralaterale hypoplastische VA        | 30                                     | 25,0               |
| Bilaterale VAS                          | 57                                     | 47,5               |
| CAS                                     | 60                                     | 50,0               |
| SAS                                     | 12                                     | 10,0               |
| pAVK                                    | 14                                     | 11,7               |
| Alkoholabhängigkeit                     | 16                                     | 13,3               |
| Stenose anderer Arterien                | 8                                      | 6,7                |
| Orale Kontrazeptiva                     | 1                                      | 0,8                |
| Positive Familienanamnese               | 2                                      | 1,7                |
| <b>Symptome (n=120)</b>                 |  |                    |
| Schwindel                               | 46                                     | 38,3               |
| Kopfschmerzen                           | 9                                      | 7,5                |
| Drop Attacks                            | 2                                      | 1,7                |
| Nausea und/oder Emesis                  | 17                                     | 14,2               |
| Ataxie                                  | 20                                     | 16,7               |
| Dysarthrie                              | 12                                     | 10,0               |
| Dysphagie                               | 4                                      | 3,3                |
| Synkope                                 | 2                                      | 1,7                |
| Sehstörung                              | 19                                     | 15,8               |
| Sensibilitätsstörung                    | 11                                     | 9,2                |
| Schwäche der Extremitäten               | 10                                     | 8,3                |
| Parese                                  | 7                                      | 5,8                |

## 4.2 Stenosen

Alle Patienten wiesen mindestens eine Stenose der VA auf (120/120). Es lag bei 57 Patienten (47,5%) eine bilaterale VAS vor. Dabei waren 39 dieser VAS hochgradig stenosierte (>70%) oder es lag ein Verschluss der VA der nicht-behandelten Seite vor (39/57; 68,4%). Bei 2 Patienten lagen Tandemstenosen der VA vor. Bei einem Viertel der Patienten (30/120) lag eine Hypoplasie der kontralateralen VA vor. Bei 60 Patienten (50%) entdeckten wir neben einer VAS zusätzlich eine CAS, davon waren 30% der CAS (18/60) hochgradig stenosierte gemäß der NASCET-Klassifikation.

Der mittlere Stenosegrad der VAS vor Erstintervention lag bei  $75,6 \pm 13,5\%$  (Spannweite 50 – 99%), bei einer mittleren Stenosenlänge von  $4,04 \pm 3,6\text{mm}$  (Spannweite: 1,0 - 17,6mm). Die mit Stentangioplastien behandelten Patienten wiesen einen mittleren Stenosegrad von  $78,8 \pm 12,9\%$  auf. In der Untergruppe der BES war der mittlere Stenosegrad  $80,4 \pm 13,4\%$ . Bei den selbstexpandierenden Systemen lag der Stenosegrad im Mittel bei  $73,8 \pm 10,2\%$ .

Der mittlere Stenosegrad bei Ballonangioplastien lag bei  $74,2 \pm 13,6\%$ . Dabei lagen die Stenosegrade in der Subgruppe der unbeschichteten Ballons (UB) bei  $76,8 \pm 12,8\%$  und der beschichteten Ballons (DEB) bei  $71,4 \pm 14,0\%$ .

Abbildung 3: Stenosegrade präinterventionell

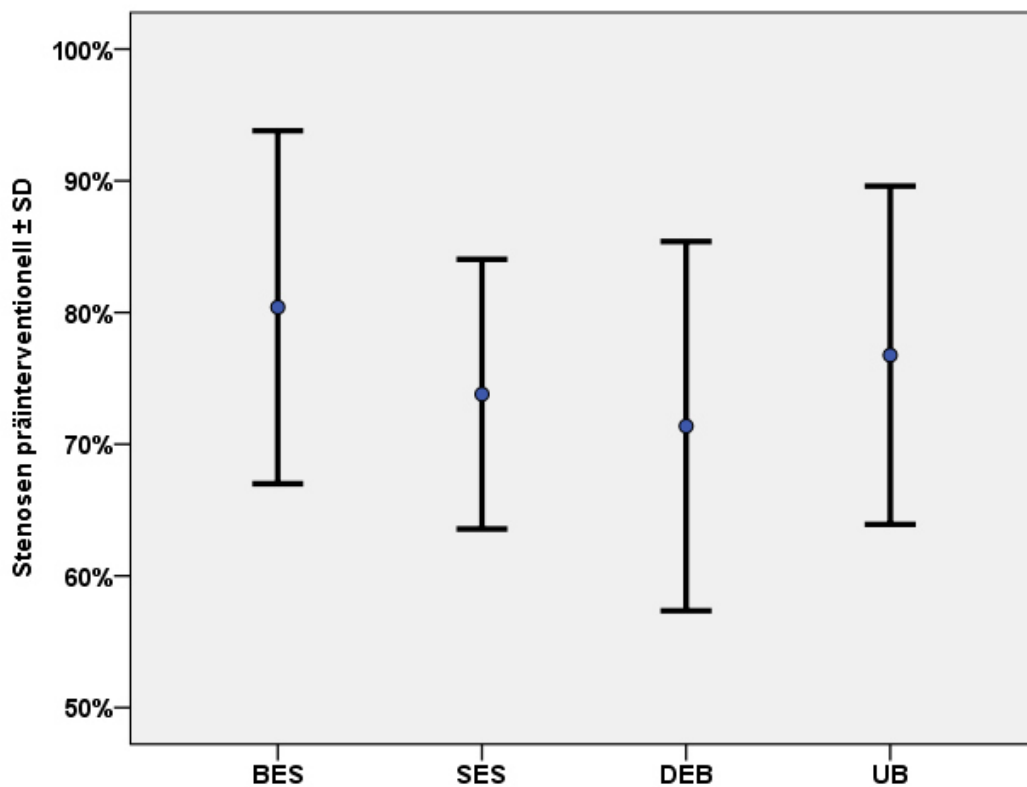
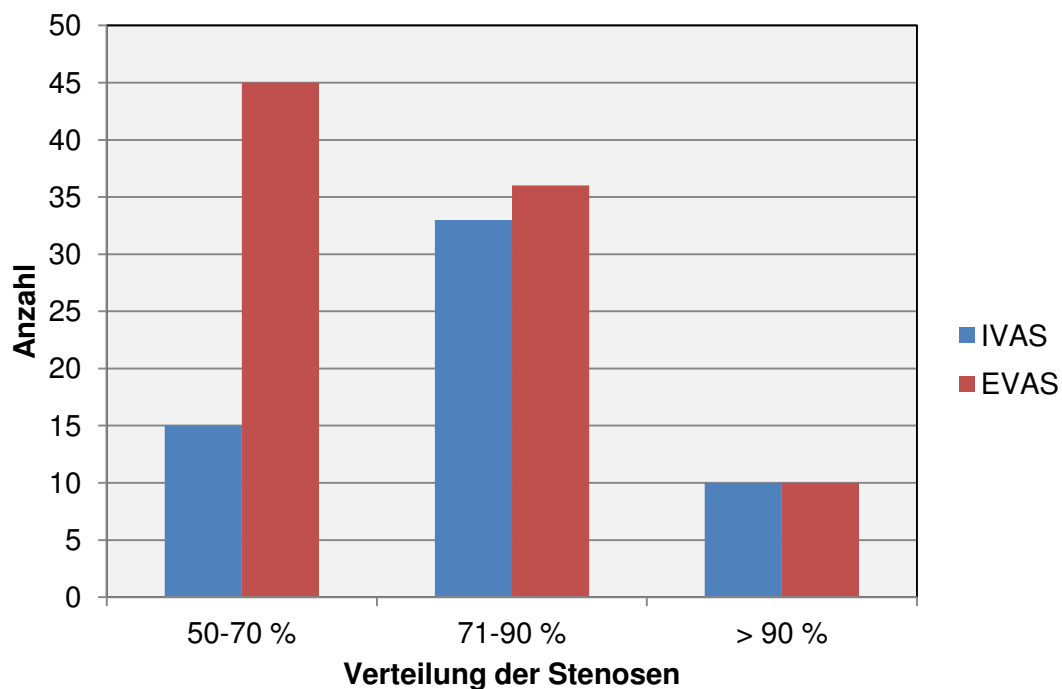


Abbildung 4: Verteilung der Stenosen nach Schweregrad



#### 4.2.1 Lokalisation der Stenosen

Im Rahmen der Erstinterventionen wurden 135 Läsionen der VA behandelt. Eine Zweitintervention war in 15 Fällen erforderlich. Bei 2 weiteren Patienten wurde eine dritte Intervention nötig. Insgesamt wurden damit 152 Läsionen der VA behandelt. Stenosen an der linken VA waren mit 60,5% (92/152) häufiger als Stenosen der rechten VA. Bei den 135 primär behandelten VAS traten dabei 80 Läsionen (59,2%) im V1-Segment auf. 7 VAS (5,2%) waren im Bereich des V2-Segments. 48 Läsionen (35,6%) waren im intrakraniellen Bereich der VA im V4-Segment lokalisiert. Im Bereich der Atlasschleife (V3-Segment) fand im betrachteten Zeitraum keine Intervention statt. Insgesamt waren somit 64,9% der VAS im extrakraniellen Bereich der VA zu finden.

Von den 15 notwendigen Zweitinterventionen wurden ein Drittel (5/15) im Bereich des V1-Segment und 10 (66,7%) am V4-Segment vorgenommen.

Bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine dritte Intervention nötig. Dabei wurde je einmal ein V1-Segment und ein V4-Segment behandelt.

Die präinterventionellen Stenosegrade, die Länge der Stenosen und die postinterventionelle Stenosereduktion waren hochsignifikant abhängig von der Lokalisation ( $p=0,009$ ). Im intrakraniellen Segment waren die VAS länger und wiesen höhere Stenosierungsgrade auf. Im V1-Segment lag der mittlere Stenosegrad prä-

interventionell bei  $71,9 \pm 13,6\%$  und im V2-Segment bei  $70,0 \pm 13,4\%$ . Im intrakraniellen V4-Segment fanden wir im Mittel Stenosegrade von  $79,5 \pm 12,0\%$  vor.

**Tabelle 3: Verteilung der Stenosen nach Intervention und Lokalisation**

| Lokalisation | Erstintervention |       | Zweitintervention |       | Drittintervention |       | Gesamt |       |
|--------------|------------------|-------|-------------------|-------|-------------------|-------|--------|-------|
| V1           | 80               | 59,2% | 5                 | 33,3% | 1                 | 50,0% | 86     | 57%   |
| V2           | 7                | 5,2%  | 0                 | 0%    | 0                 | 0%    | 7      | 4,6%  |
| V3           | 0                | 0%    | 0                 | 0%    | 0                 | 0%    | 0      | 0%    |
| V4           | 48               | 35,6% | 10                | 66,7% | 1                 | 50%   | 59     | 38,4% |
| Σ            | 135              | 100%  | 15                | 100 % | 2                 | 100 % | 152    | 100%  |

### 4.3 Interventionen

Im untersuchten Patientenkollektiv unterzogen sich im Beobachtungszeitraum insgesamt 116 Patienten Erstinterventionen. 4 Patienten mussten sich im Beobachtungszeitraum aufgrund einer Restenose einer Zweitintervention unterziehen, die aus einer Erstintervention vor Beginn des Beobachtungszeitraums folgte. 10 weitere Patienten mussten sich nach stattgefundener primärer Behandlung im Erfassungszeitraum einer Zweitintervention unterziehen. Bei 2 Patienten war eine dritte Behandlung notwendig. Insgesamt wurden für diese Arbeit 120 Patienten, an denen Interventionen an 152 Läsionen durchgeführt wurden, untersucht. Die Stenosen wurden in 70,4% (107/152) der Fälle mit Ballondilatationen ausgeschaltet. In der Gruppe der Ballonangioplastien wurden 49,5% der Stenosen (53/107) mit medikamentenbeschichteten Ballons und die übrigen mit unbeschichteten Ballons (54/107) aufdilatiert.

Bei insgesamt 45 Läsionen (29,6%) wurde ein Stent implantiert. Bei den implantierten Stents kamen bei 33 Läsionen (33/45; 73,3%) BES-Systeme zum Einsatz, die übrigen wurden mit SES-Systemen behandelt. In 52,0% der Fälle erfolgte vor der Implantation eines Stents eine Vordilatation und in einem Fall nach der Implantation eines BES eine Postdilatation mittels Ballon.

Bei 72 Patienten (60,0%) war der endovaskulären Behandlung ein ischämischer Schlaganfall vorausgegangen. 24,2% (29/120) der Patienten erlitten vorgeschaltete TIAs. Bei den übrigen Patienten konnten im kürzeren zeitlichen Vorfeld der Intervention weder TIAs noch bildmorphologisch feststellbare Ischämien diagnostiziert werden. Sie unterzogen sich elektiven bzw. präventiven Interventionen.

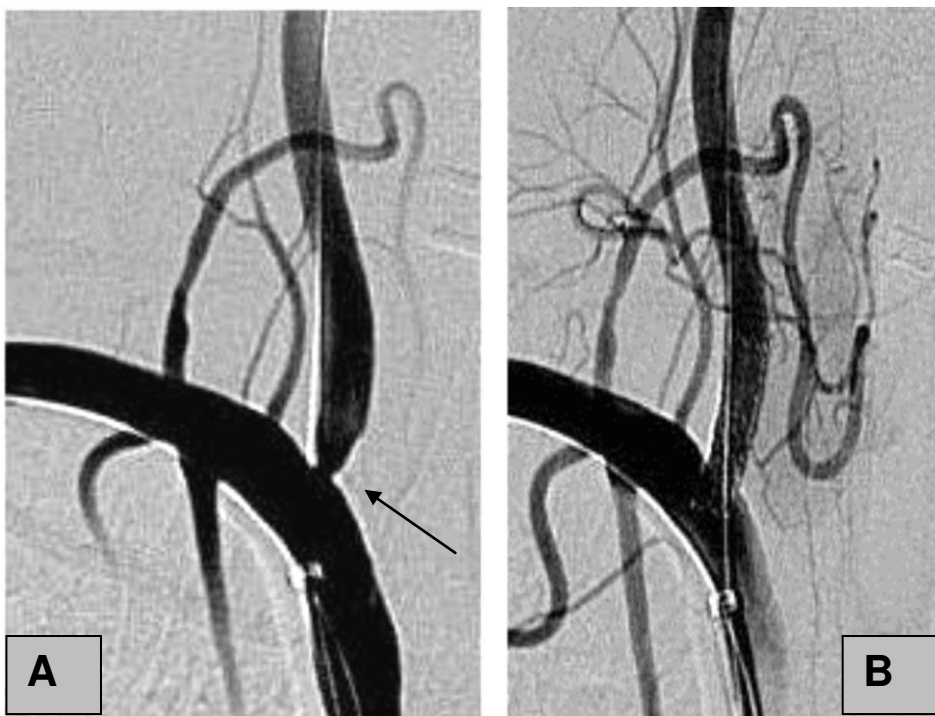
**Abbildung 5: Ballondilatation V4-Segment**



A: Patient mit einer hochgradigen VAS im Segment V4 rechts (Pfeil).

B: Nach Dilatation mittels DEB zeigt sich eine regelrechte Darstellung der VA ohne erkennbare Residualstenose.

**Abbildung 6: Stentangioplastie V1-Segment**

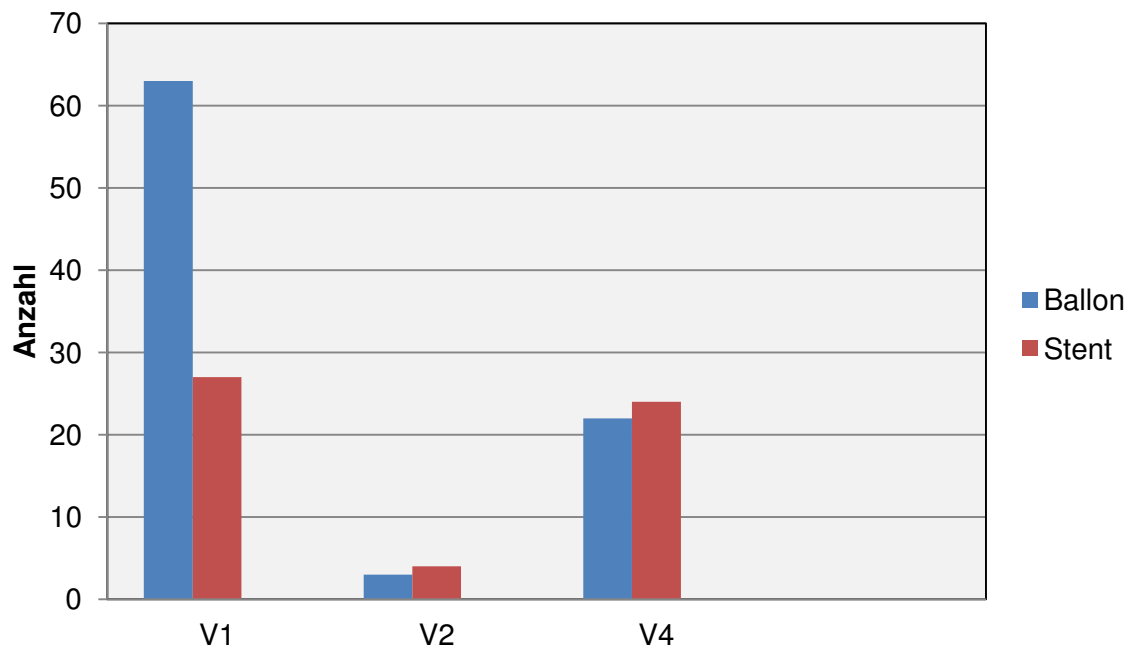


A: Patient mit einer hochgradigen Abgangstenose der rechten VA (Pfeil).

B: Postinterventionelles Bild nach Implantation eines BES mit signifikanter Stenosereduktion.



Abbildung 7: Angioplastieverfahren nach Segmenten



#### 4.4 Interventionsergebnisse

Als technischer Erfolg wurde die korrekte Platzierung eines Ballonkatheters oder Stents im stenotischen Gefäßabschnitt mit postdilatativer Stenosereduktion auf höchstens <70% gewertet. Insgesamt wurden 151 Stenosen erfolgreich behandelt. Die technische Gesamterfolgsrate lag bei 99,3% (151/152). Von den 135 Erstinterventionen konnten 134 erfolgreich durchgeführt werden (99,3%). Lediglich bei einem Patienten war die geplante Dilatation der VAS im V4-Segment mittels unbeschichteten Ballons aufgrund eines Gefäßkinkings technisch nicht möglich. Bei allen Zweit- und Drittinterventionen verlief das Platzieren der Devices erfolgreich.

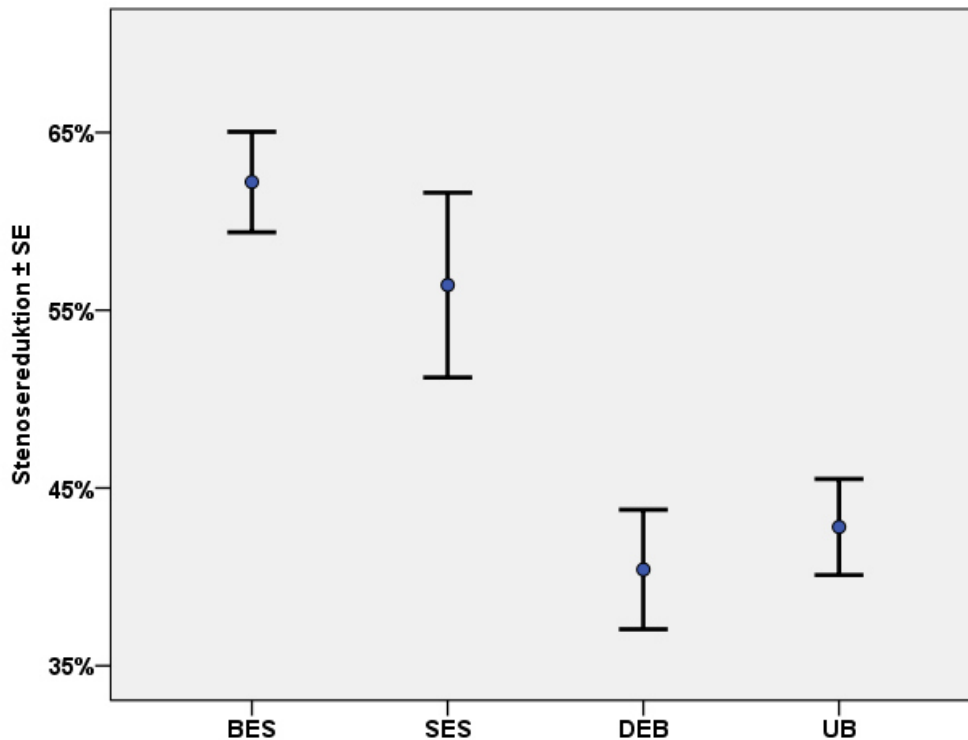
Der postinterventionelle Stenosegrad lag nach Erstintervention bei  $27,3 \pm 16,3\%$ . Nach Stentimplantation lag der mittlere Residualstenosegrad bei  $18,5 \pm 16,1\%$ , nach ballongestützter Angioplastie bei  $31,7 \pm 14,5\%$ .

Der durchschnittliche Stenosegrad nach Zweitintervention lag bei  $24,9 \pm 19,6\%$ . Die Ballonangioplastien wiesen dabei einen Reststenosegrad von  $28,0 \pm 17,1\%$ , die Stentangioplastien von 18,0% (Spannweite 0 – 60%) auf.

Mit Stentangioplastien wurde eine hochsignifikant höhere Stenosereduktion erzielt als mit Ballonangioplastien ( $p=0,000$ ). Innerhalb der Untergruppen Stent bzw. Ballon war kein signifikanter Unterschied zwischen BES und SES bzw. dem Einsatz von medikamentenbeschichteten und unbeschichteten Ballons erkennbar. In der Regressions-

analyse zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Reduktion des Stenosegrades und dem präinterventionellen Stenosegrad ( $p=0,000$ ). Dagegen konnte keine Abhängigkeit des Dilatationsergebnisses von der Länge der Stenose gezeigt werden ( $p=0,062$ ).

**Abbildung 8: Stenosereduktion in Abhängigkeit der Intervention**



Um eine einheitliche Beurteilung neurologischer Beeinträchtigungen sicherzustellen, wurden die prä- und postinterventionellen Untersuchungsbefunde in die modifizierte Rankin-Skala (mRS) überführt. Präinterventionell lag der Rankin-Score bei durchschnittlich 1,63 und verbesserte sich im Mittel postinterventionell auf 1,14. In Bezug auf die Verbesserung der neurologischen Symptomatik ( $\Delta mRS$ ) war eine Tendenz zugunsten der Ballonangioplastie erkennbar, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,061$ ). Wir konnten zwischen den Patientengruppen einen signifikanten Unterschied beim postinterventionellen mRS-Score feststellen ( $p=0,016$ ). Die Patienten besaßen nach erfolgreicher Dilatation mittels Ballon einen geringeren mRS-Wert.

Es traten bei 10 Patienten neurologische Komplikationen auf, welche zu einer Verschlechterung des modifizierten Rankin-Scores führten. In je 4 Fällen um 1 Punkt bzw. 2 Punkte und in je einem Fall um 4 bzw. 6 Punkte. Bei den mit Ballons behandelten Patienten kam es seltener zu einer Verschlechterung des Rankin-Scores. Das Eintre-

ten einer Verschlechterung war signifikant abhängig von der Wahl der Intervention ( $p=0,017$ ) und hochsignifikant abhängig von der Lokalisation der Stenose ( $p=0,009$ ).

Abbildung 9: mRS-Score in Abhängigkeit der Lokalisation und der Interventionsart

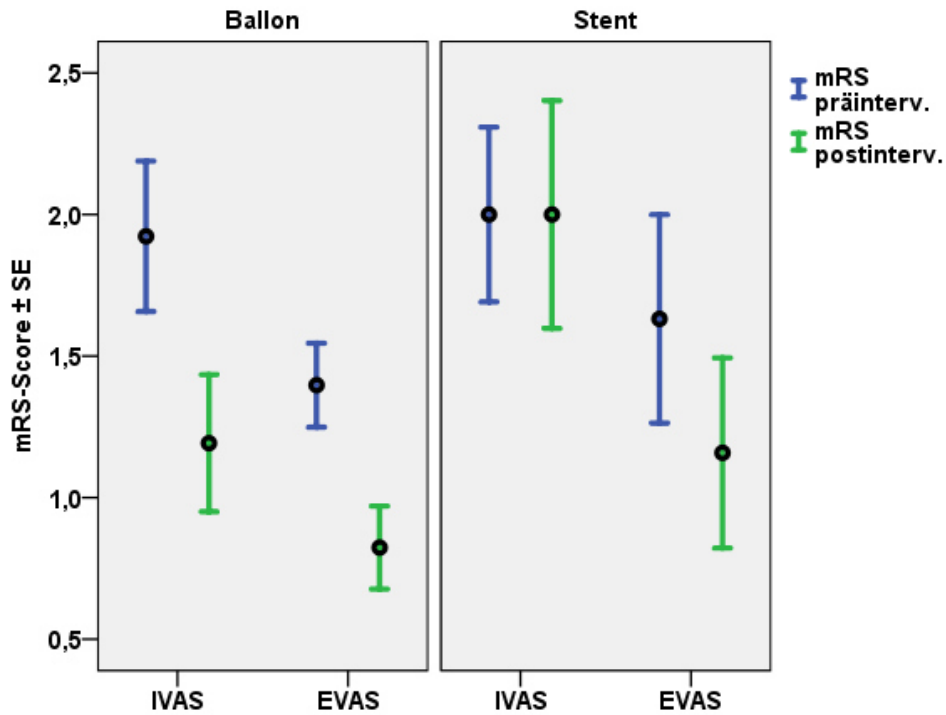
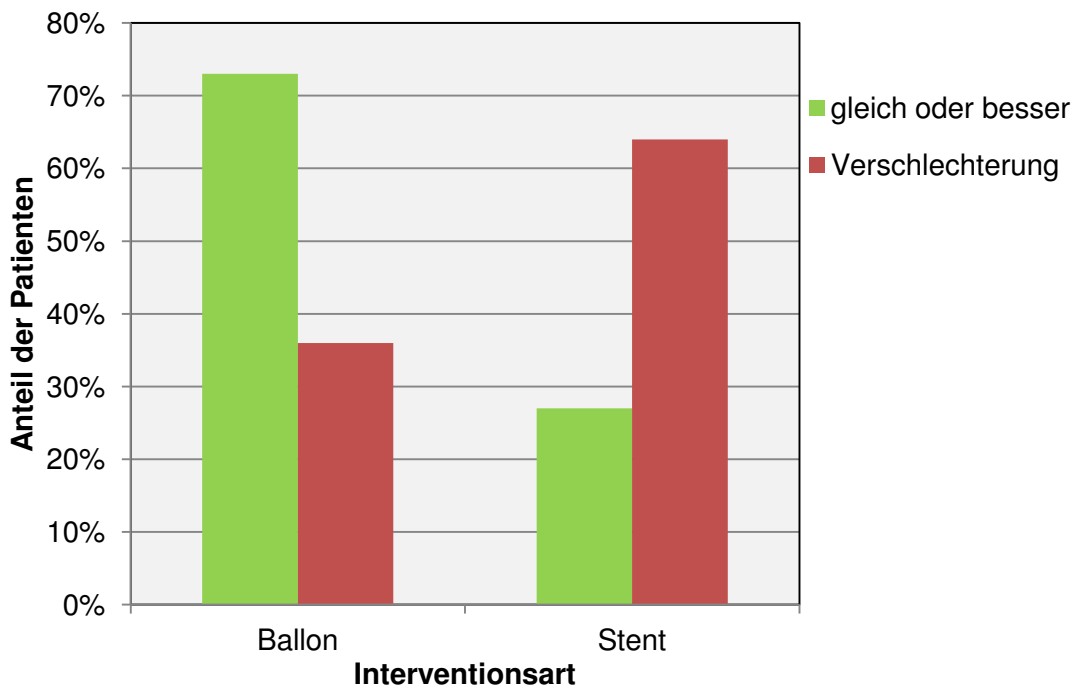


Abbildung 10: Veränderung mRS-Score



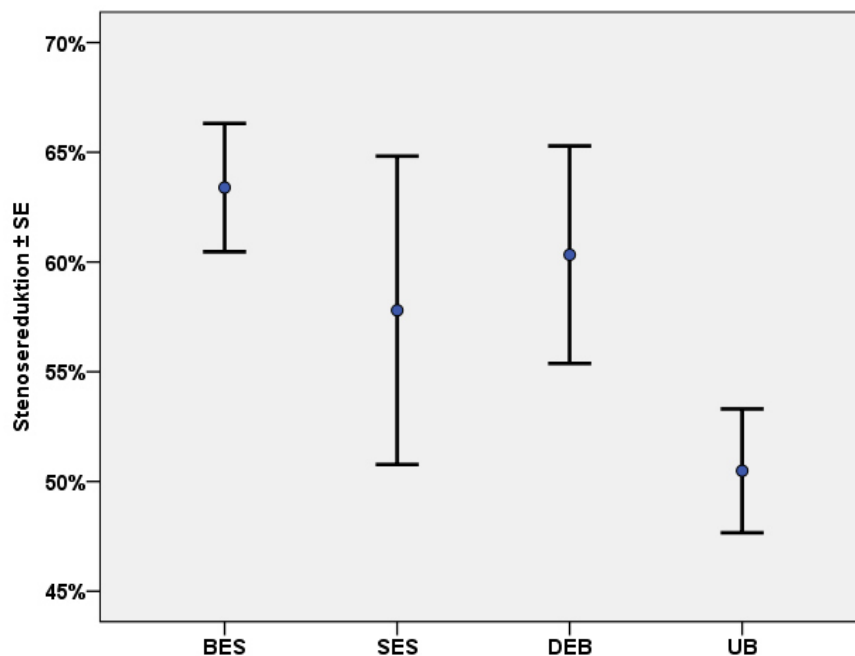
#### 4.4.1 Hochgradige Vertebralisstenosen

In der Gruppe der Erstinterventionen der hochgradigen VAS (Stenose >70%) ergab sich für die Stenosereduktion ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarten ( $p=0,038$ ). Es wurde mittels stentgestützter Angioplastie eine höhere Reduktion des Stenosegrades erreicht als mittels Ballondilatation. Innerhalb der Subgruppen der Stents bzw. Ballondilatation war erneut kein Unterschied festzustellen. Beim Vergleich der Untergruppen erreichten BES eine hochsignifikant höhere Stenosereduktion als unbeschichtete Ballons ( $p=0,005$ ). Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen BES und medikamentenbeschichteten Ballons ( $p=0,752$ ).

In Bezug auf die Verbesserung der neurologischen Symptomatik ( $\Delta mRS$ ) war das Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,113$ ). In der Gruppe der hochgradigen VAS wiesen die Patienten nach Ballondilatation einen geringeren mRS-Wert auf als nach einer Stentbehandlung. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,037$ ).

Das Auftreten einer postinterventionellen Verschlechterung des mRS-Scores war weiterhin signifikant abhängig von der Wahl der Interventionsart ( $p=0,018$ ).

Abbildung 11: Stenosereduktion hochgradiger VAS abhängig von der Interventionsart



## 4.5 Komplikationen

Die periinterventionelle Komplikationsrate lag bei 11,2% (17/152). Während der Interventionen kam es bei 3 Patienten zu neuen zerebral-ischämischen Ereignissen. Davon unterzogen sich 2 Patienten mit VAS im V1-Segment einer Ballonangioplastie mit einem beschichteten Ballon. Ein 87-jähriger Patient klagte während der Intervention über Übelkeit und musste sich übergeben. Die unmittelbar postinterventionell veranlasste Bildgebung zeigte zwei frische Ischämien in der linken Kleinhirnhemisphäre. Bei diesem Patienten zeigte sich während des stationären Aufenthaltes eine rückläufige Symptomatik und bei Entlassung eine vollständige Rückbildung. Ein 60-jähriger Patient fiel periinterventionell durch neuauftretene Desorientierung auf. Die daraufhin veranlasste Bildgebung zeigte mehrere kleine Ischämien in beiden Kleinhirnhälften. Während des stationären Aufenthalts kam es binnen weniger Stunden zur vollständigen Rückbildung und der Patient konnte ohne neues fokal-aufgetretenes neurologisches Symptom entlassen werden. Bei einem 55-jährigen Patienten kam es unmittelbar nach der Stentangioplastie im V4-Segment zu Desorientierung und Koordinationsstörungen. Bildmorphologisch zeigten sich Ischämien im linken Ponsbereich, die am ehesten einen arterio-arteriellen Ursprung aus atheromatösen Plaques der Aorta des Patienten hatten. Bis zur Entlassung des Patienten hatte sich die Symptomatik nur geringfügig verbessert. Im Rahmen der engmaschigen Nachuntersuchungen innerhalb von 3 Monaten postinterventionell, zeigte der Patient eine vollständige Rückbildung und behielt kein bleibendes neurologisches Defizit zurück.

**Tabelle 4: Periinterventionelle zerebral-ischämische Ereignisse**

| Pat  | Qualif. Ereignis                                       | Intervention | Bildgebung | Klinik                                | Rückbildung               |
|------|--|--------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|
| 87 M | 2 frische Ischämien Kleinhirnhemisphäre links          | DEB V1       | MRT        | Übelkeit und Erbrechen                | Ja, innerhalb von 3 Tagen |
| 60 M | mehrere kleine Ischämien Kleinhirn bds.                | DEB V1       | MRT        | Desorientierung                       | Ja, innerhalb von Stunden |
| 55 M | Pons links, arterio-arterieller Genese (Plaques Aorta) | BES V4       | MRT        | Desorientierung, Koordinationsstörung | Ja, innerhalb 3 Monaten   |

Bei 7 Patienten kam es periinterventionell zu einer Dissektion der VA. Dabei zeigten 6 Patienten nach erfolgter Ballondilatation der Stenose in der anschließenden Kontrollaufnahme Wandunregelmäßigkeiten im Sinne eines Dissekats. Diese konnten problemlos mittels Stent ausgeschaltet werden. Bei einem 48-jährigen Patienten zeigte sich in der Kontrollaufnahme nach erfolgreicher Dilatation mittels medikamentenbeschichte-

ten Ballons ebenfalls ein kleines Dissekat. Der Patient wurde für 24 Stunden vollheparinisiert. Auf eine Stentimplantation konnte verzichtet werden.

**Tabelle 5: Übersicht unerwünschter Behandlungszwischenfälle**

| <b>Unerwünschte Behandlungszwischenfälle</b> | <b>Anzahl der Fälle</b> |
|--|-------------------------|
| Dissektionen                                 | 7                       |
| Leistenhämatom                               | 1                       |
| Intrazerebrale Blutung                       | 1                       |
| Blutverlust                                  | 1                       |
| Aneurysma spurium                            | 3                       |
| Herzstillstand                               | 2                       |
| Reperfusionstrauma                           | 2                       |

## 4.6 Nachbeobachtung

Den Patienten wurde nach der Intervention empfohlen, sich engmaschig nachuntersuchen zu lassen. In den meisten Fällen wurde eine DSA-Kontrolle nach 3 Monaten empfohlen. 66,7% (80/120) der Patienten erschienen zu mindestens einer Nachuntersuchung. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug  $13,45 \pm 19,35$  Monate (Spannweite: 1 Tag – 66,47 Monate). Insgesamt 48 Patienten konnten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr verfolgt werden.

### 4.6.1 Komplikationen

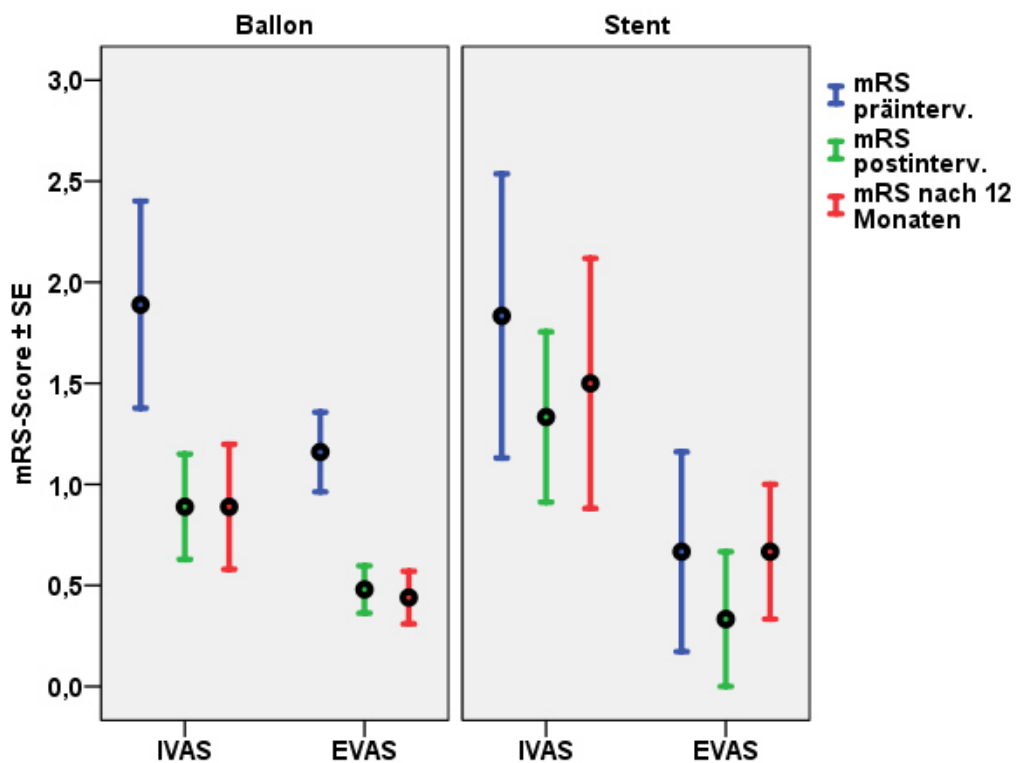
Bei 22 Patienten kam es im Nachbeobachtungszeitraum nach der Erstintervention zu einem zerebral-ischämischen Ereignis (17,5%). Es ereigneten sich 5 Minor, 6 Major und 2 maligne Schlaganfälle. Bei einem Patienten ereigneten sich sowohl eine TIA als auch ein Minor-Schlaganfall. Davon entfielen je 2 Minor, 2 Major und 1 maligner Schlaganfall auf das vordere Stromgebiet. Für das hintere Stromgebiet ergab sich eine Schlaganfallrate von 6,6%. Die mittlere Dauer bis zum Eintritt des Hirninfarkts betrug  $6,5 \pm 7,9$  Monate (Spannweite: 2 Tage – 34,5 Monate). In 8 Fällen traten TIAs nach einer mittleren Zeit von  $12,6 \pm 8,9$  Monaten auf. Innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionem kam es in 5 Fällen zu zerebral-ischämischen Ereignissen im vertebrobasilären Stromgebiet. Dabei kam es zum Auftreten von jeweils 2 Minor und Major Schlaganfällen, sowie einer TIA. Das entspricht einer Rate von 3,6% für das Auftreten eines zerebral-ischämischen Ereignisses innerhalb von 30 Tagen postinterventionem, respektive 3,3% für einen Schlaganfall bzw. 0,8% für eine TIA. Das Auftreten eines Schlaganfalls bzw. einer TIA innerhalb von 30 Tagen bzw. wäh-

rend des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes war dabei nicht signifikant von der Entscheidung Stent- oder Ballonangioplastie abhängig ( $p=0,441$  bzw.  $p=0,057$ ). Allerdings liefert der vorliegende p-Wert eine Tendenz dafür, dass die Patienten der Gruppe Ballonangioplastie im zeitlichen Verlauf ein geringeres Wiederholungsrisiko eines ischämischen Ereignisses haben könnten.

Das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA war dabei signifikant abhängig von der Länge der ursprünglichen Stenose ( $p=0,024$ ), vom Grad der Restenose ( $p=0,024$ ), der Lokalisation der Stenose ( $p=0,038$ ) und hochsignifikant abhängig vom Auftreten einer Restenose der VA ( $p=0,000$ ).

Die Nachbeobachtung war in 48 Fällen über mehr als ein Jahr möglich. Bei Patienten dieser Gruppe wurde bei Nachuntersuchungen wiederum die aktuelle klinische Symptomatik erhoben und in die modifizierte Rankin-Skala übertragen.

Abbildung 12: mRS-Score im Langzeitverlauf in Abhängigkeit der Therapie und Lokalisation



Für die mRS-Werte des Langzeitverlaufs konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarten festgestellt werden ( $p=0,033$ ). Im Verlauf besaßen mittels Ballonangioplastie behandelte Patienten eine geringere neurologische Beeinträchtigung.

## 4.7 Restenosen

Von 134 erfolgreich primär behandelten VAS kam es in 30 Fällen zu einer Restenose des Gefäßes. Dies entspricht einer Gesamtstenoserate von 22,4% (30/134).

Der mittlere Restenosegrad lag bei  $69,2\% \pm 16,6\%$ . Nach Ballondilatationen fiel der Grad der Rezidivstenose geringer aus als nach Stentangioplastien. Die Restenosen traten im Mittel nach 9,3 Monaten auf. Eine Übersicht über die Verteilung nach zeitlichem Wiederauftreten der VAS liefert Abbildung 11.

Symptomatisch wurden Patienten in 16 Fällen. Die symptomatische Restenoserate betrug somit 11,9% (16/134). In der Gruppe der symptomatischen Restenosen traten die rezidivierenden VAS im Mittel nach 10,7 Monaten auf. Der Restenosegrad lag bei  $73,0\% \pm 16,9\%$ . In 7 Fällen erlitten die Patienten eine symptomatische IRS (15,5%), den übrigen 9 Fällen ging eine Ballonangioplastie (5 medikamentenbeschichtete und 4 unbeschichtete Ballons) voraus (10,1%). Jeweils 8 Patienten wiesen Restenosen der EVA und IVA auf. Dies bedeutet für die behandelten EVAS bzw. IVAS symptomatische Restenoseraten von 8,0% (8/87) bzw. 17,0% (8/47).

16 Läsionen bedurften einer Zweitintervention. Davon wurden 15 Läsionen im Beobachtungszeitraum behandelt und fanden in der Auswertung Berücksichtigung. Hier kam es in 4 Fällen (2 IRS) zu einer wiederholten Restenose. Der mittlere Restenosegrad betrug hier  $83,5 \pm 18,1\%$ . Die erneuten Restenosen traten im Mittel nach  $10,1 \pm 5,1$  Monaten auf. Bei 2 Patienten lagen symptomatische Restenosen vor und wurden als interventionsbedürftig eingestuft. Diese wurden im Rahmen einer Drittintervention ausgeschaltet. Die symptomatische Restenoserate betrug 13,3% (2/15). Im Beobachtungszeitraum war keine erneute Restenosierung der Gefäße zu eruieren.

Insgesamt ereigneten sich nach endovaskulärer Intervention an der VA 18 symptomatische Restenosen. Das entspricht einer Restenoserate von 11,9% (18/151).

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Restenosen bzw. symptomatischer Restenosen und der gewählten interventionellen Therapie ( $p=0,974$  bzw.  $p=0,359$ ) feststellen. Einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Stenose und dem Auftreten von Restenosen allgemein ( $p=0,131$ ) bzw. symptoma-



tischer Restenosen ( $p=0,059$ ) konnte nicht dargestellt werden. Allerdings wies der p-Wert auf eine Tendenz für einen Zusammenhang hin. Intrakranielle Restenosen könnten mehr mit einer Resymptomatik assoziiert sein als extrakranielle Restenosen der VA. Die Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Restenose und den 4 zerebro-vaskulären Hauptrisikofaktoren ( $p=0,067$ ). Allerdings zeigte sich unter der Berücksichtigung der Einzelfaktoren eine Signifikanz beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ( $p=0,046$ ) und eines Diabetes mellitus ( $p=0,025$ ).

Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Restenosen und dem gewählten Angioplastieverfahren war hochgradig signifikant ( $p=0,003$ ). Der Restenosegrad ballondilatierter Gefäße lag niedriger als der mit Stents versorgter Gefäße. Für den extrakraniellen V1 Abschnitt konnten wir innerhalb der Ballon-Gruppe einen knapp nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Entscheidung unbeschichteter Ballon vs. DEB und dem Grad der Restenose zeigen ( $p=0,051$ ). Die Tendenz deutet allerdings darauf hin, dass Patienten, welche mit einem medikamentenbeschichteten Ballon therapiert wurden, einen weniger ausgeprägten Grad der Restenose erlitten als Patienten, die mittels unbeschichteten Ballon behandelt wurden.

Steigt der Grad einer Restenose  $\geq 50\%$  um jeweils eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit für ein postinterventionelles zerebral-ischämisches Ereignis um 6,1% zu. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl das Modell als Ganzes ( $p=0,022$ ), als auch der Koeffizient der Variablen signifikant war ( $p=0,037$ ). Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,232, was nach der Einteilung von Cohen einem starken Effekt entsprach.

Abbildung 13: Restenosegrad in Abhängigkeit der Interventionsart

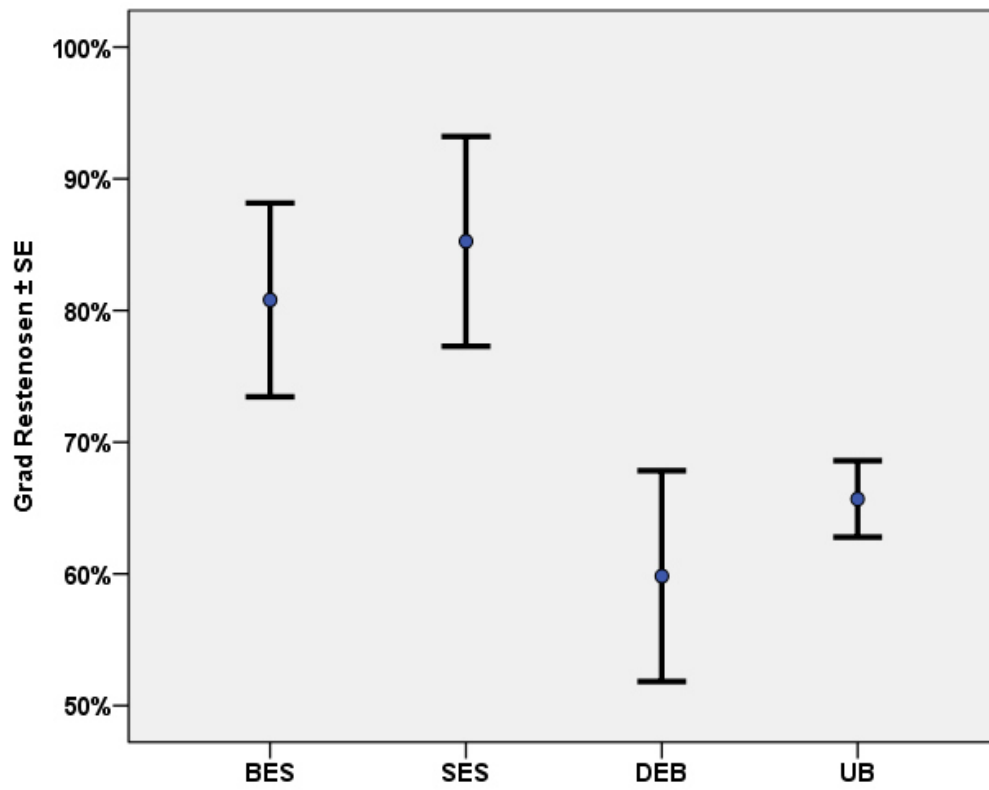


Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit zerebral-ischämischer Ereignisse abhängig vom Restenosegrad

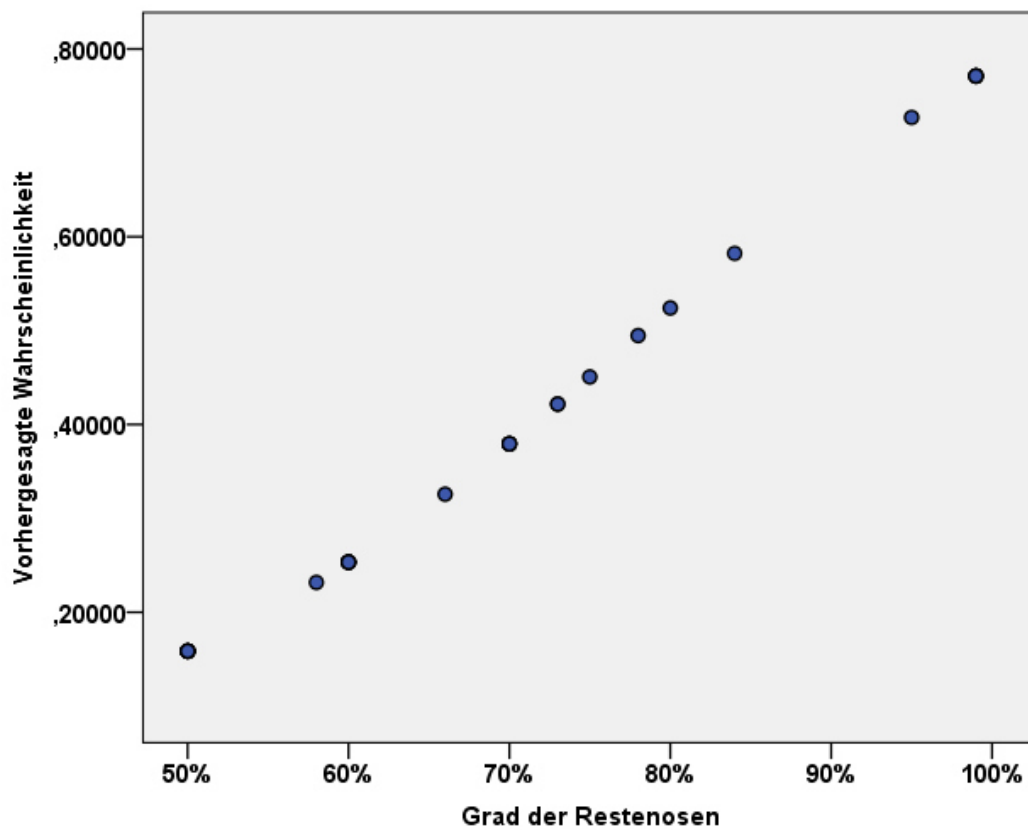
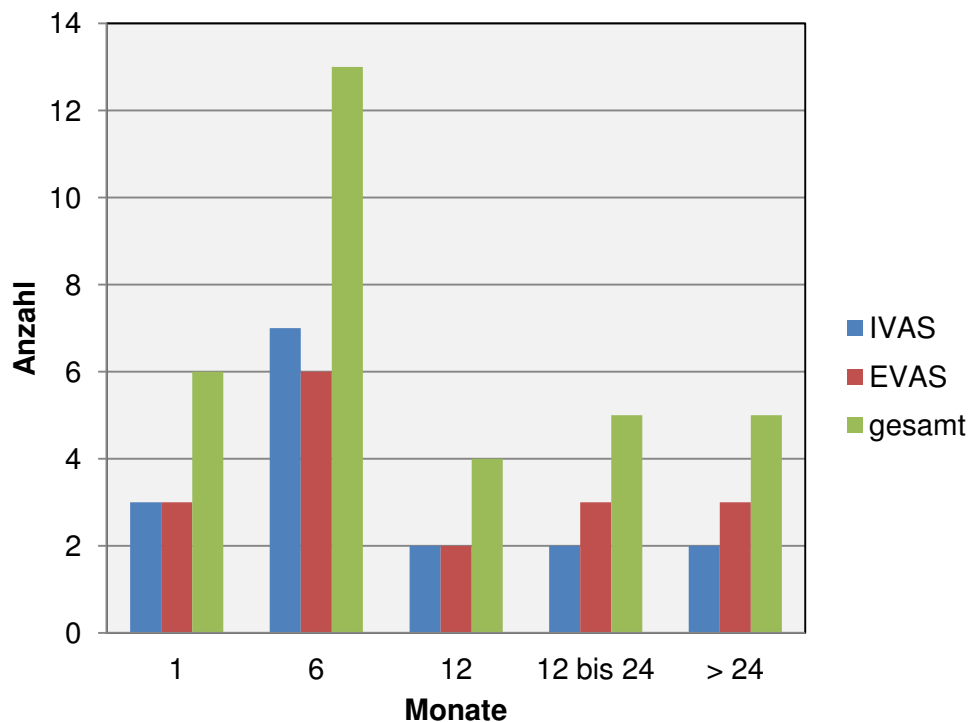


Abbildung 15: Verteilung Restenosen nach Zeit bis zum Auftritt



#### 4.7.1 Symptome

Von den insgesamt 30 Restenosen nach Erstintervention waren 16 symptomatisch (53,3%). Unter den Patienten mit Restenosen der VAS kam es in 12 Fällen (40%) zu neuen ischämischen Ereignissen. Dabei ereigneten sich im behandelten Strömungsgebiet jeweils 3 Minor- und Major-Strokes, sowie 6 TIAs. Am häufigsten stellten sich die Patienten mit einer Schwindelsymptomatik vor. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Symptome der betroffenen Patienten.

Tabelle 6: Symptome bei Restenosen

| Symptome Restenosen (n=30)   | Anzahl ( % ) |
|------------------------------|--------------|
| Schwindel                    | 4 (13,3)     |
| Kopfschmerzen                | 1 (3,3)      |
| Nausea und/oder Ermesis      | 1 (3,3)      |
| Ataxie                       | 3 (9,9)      |
| Sehstörung                   | 3 (9,9)      |
| Sensibilitätsstörung         | 4 (13,3)     |
| TIA                          | 6 (20,0)     |
| Schlaganfall (minor & major) | 6 (20,0)     |

Das Auftreten von Symptomen war dabei hochsignifikant ( $p=0,000$ ) abhängig vom Auftreten einer Restenose der VA. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ballon- oder Stentangioplastie und Symptomwiederkehr festgestellt werden ( $p=0,196$ ). Eine Abhängigkeit des erneuten Auftretens von Symptomen und zerebrovaskulären Risikofaktoren oder vaskulären Komorbiditäten konnte nur für die arterielle Hypertonie gezeigt werden ( $p=0,046$ ).

#### 4.8 Mortalität

Insgesamt verstarben 6 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention (6/120; 5,0%). Davon wurden 4 Patienten mit Stents versorgt. Die Patienten starben im Mittel nach  $6 \pm 3,7$  Tagen (Spannweite: 2 – 11 Tage). 4 Patienten wiesen bereits vor der Intervention einen mRS-Wert 5 auf. Bei ihnen lagen multiple schwere Hirninfarkte vor, in 3 Fällen im vorderen und im hinteren Stromgebiet. 2 dieser Patienten wurden aus peripheren Krankenhäusern (Merzig und Püttlingen) zur Intervention ans UKS verlegt. Die Interventionen wurden im Rahmen der Maximaltherapie durchgeführt. In der postinterventionellen Bildgebung zeigten sich massive ödematöse Schwellungen der infarzierten Areale. Infolgedessen kam es zur Einklemmung des Hirnstamms und resultierendem Exitus letalis. Der Tod der 4 Patienten ist somit vermutlich keine direkte Folge der Angioplastien, sondern auf die bereits präinterventionell vorliegenden schweren ischämischen Hirnvorschädigungen (v.a. im Media- und hinteren Stromgebiet) zurückzuführen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Interventionsart und dem Versterben von Patienten festgestellt werden ( $p=0,153$ ).

Ein 71-jähriger Patient zeigte präinterventionell eine Plegie der rechten Extremitäten. In der durchgeführten CTA zeigte sich ein Verschluss des V4-Segmentes, welcher daraufhin in der Katheterangiographie mit einem Stent versorgt und ausgeschaltet wurde. Postinterventionell zeigte der Patient weiterhin die vorbestehende Plegie. Darüber hinaus kam es zu einer ausgeprägten psychomotorischen Unruhe, welche in eine Vigilanzminderung überging. Im veranlassten cCT zeigte sich keine Veränderung im Vergleich zu den Voruntersuchungen. Einen Tag postinterventionem kam es zu einer erneuten Verschlechterung der Vigilanz, sowie einer ausgeprägten Schluckstörung, woraufhin der Patient intubiert und auf die neurologische Intensivstation übernommen wurde. Es wurde eine weitere Bildgebung veranlasst. Im cMRT zeigten sich nun multiple Infarkte beidseits (Pons, Kleinhirn, Thalamus). Aufgrund der ungünstigen Prognose, in Absprache mit den Angehörigen und gemäß des vermutlichen Patientenwillens wur-

de die Maximaltherapie auf ein palliatives Prozedere umgestellt. Der Patient verstarb 11 Tage nach der Intervention.

Ein 79-jähriger Patient wurde wegen einer VAS im V4-Segment behandelt. Während der Dilatation mittels unbeschichteten Ballons kam es zu einer Dissektion, welche unmittelbar mit einem SES versorgt wurde. Während der Entfernung der Kathetermaterialien kam es zu einer plötzlichen Asystolie. Die sofort eingeleiteten mechanischen und medikamentösen Reanimationsmaßnahmen führten zum Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus. Der Patient begann einen Tag postinterventionem ein delirantes Bild mit Halluzinationen zu entwickeln, welches unter medikamentöser Therapie innerhalb weniger Stunden sistierte. Der Patient verstarb 4 Tage nach der Intervention. Unter Berücksichtigung der Krankenvorgeschichte wurde eine Kreislaufdysregulation kardialer Ursache als Todesursache vermutet. Eine Obduktion wurde von den Angehörigen abgelehnt.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die endovaskuläre Intervention mittels Stent- oder Ballonangioplastie ein sicheres und effektives Therapieverfahren bei VAS darstellt. Sie können mit einer hohen technischen und klinischen Erfolgsrate verbunden sein. Die Frage nach der Wahl der Interventionsart sollte bei jedem Patienten neu und unter individuellen Gesichtspunkten entschieden werden. Die Ergebnisse zeigen allerdings, dass die neurologische Klinik der Patienten sowohl unmittelbar nach Intervention, als auch nach einjähriger Verlaufskontrolle bei ballongestützter Therapie besser war, als nach einem Stenting der VA. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass das Vorliegen höherer Restenosegrade mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ischämischer Ereignisse zusammenhängen könnte. Dabei zeigten Patienten, deren VAS mittels Ballonangioplastie behandelt wurden, trotz initial geringerer Stenosereduktion einen weniger ausgeprägten Restenosegrad.

### 5.1 Patientenkollektiv und Epidemiologie

Die genauen Prävalenzen und die Epidemiologie der VAS sind im Vergleich zu denen der CAS weniger genau bekannt [78, 131]. Sowohl beim Alter, als auch bei dem Überwiegen der Geschlechterunterschiede decken sich die bekannten Ergebnisse anderer Autoren mit denen dieser Arbeit.

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs dieser Arbeit betrug 66,5 Jahre (Spannweite: 40-87 Jahre), zudem waren 74,2% der Patienten männlich. Im Kollektiv fand sich ein hoher Anteil an Patienten mit Gefäßrisikofaktoren. Wobei ein arterieller Hypertonus bei 85,3%, Diabetes mellitus bei 49,1%, eine Hyperlipidämie bei knapp 69% der Patienten bestand. Diese Zahlen entsprechen den aktuellsten Ergebnissen anderer Autoren. Die VAST Studie verglich das Stenting von VAS mit der besten medikamentösen Therapie (BMT). Dabei lag das mittlere Alter der Patienten bei 65 Jahren (Spannweite: 58-72 Jahre). Diese waren zu 74% männlichen Geschlechts [38].

Die VIST Studie verglich ebenfalls das Stenting von VAS mit der BMT bei Patienten mit symptomatischen VAS. Im Interventionsarm des Kollektivs lag das mittlere Alter bei 68,3 Jahren (Spannweite: 44-89 Jahre). Wiederum wurden mehr Männer behandelt (80%) [111]. Damit verhält sich das häufigere Auftreten von Stenosen im vertebrobasilären Stromgebiet beim männlichen Geschlecht analog zu den vorliegenden Erkenntnissen für CAS. Männer sind hiervon nahezu doppelt so häufig betroffen

wie Frauen. Erst mit zunehmendem Alter der Patienten gleichen sich die Häufigkeiten an [45, 149]. Ursache hierfür sollen die nachlassenden protektiven hormonellen Einflüsse auf die Entstehung atherosklerotischer Plaques bei postmenopausalen Frauen sein [45, 53, 149]. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich für die Altersgruppe >80 Jahre ein fast einheitliches Auftreten der VAS bei beiden Geschlechtern (54,5% Männer vs. 45,5% Frauen).

In den VAST und VIST Studien wiesen die Patientenkollektive vergleichbare Gefäßrisikoprofile auf. Lediglich der Teil der Patienten mit einem Diabetes mellitus lag bei den oben genannten Autoren unterhalb der Ergebnisse dieser Arbeit (12% bzw. 22%) [38, 111]. Für einen Teil dieser Diskrepanz könnten unterschiedliche Prävalenzen für Diabetes mellitus in den Ursprungsländern der untersuchten Kollektive verantwortlich sein. Für die VAST Studie wurden Patienten aus den Niederlanden, für die VIST Studie Patienten aus dem Vereinigten Königreich und für die vorliegende Arbeit vorrangig Patienten aus Rheinland-Pfalz und dem Saarland untersucht. Dabei lagen die Prävalenzen in den Niederlanden und Großbritannien im jeweiligen Beobachtungszeitraum bei 5,5% respektive 4,7%, gegenüber 9,58-11,12% in Rheinland-Pfalz und dem Saarland [59].

Am häufigsten wurden Erstinterventionen am V1-Abschnitt vorgenommen (59,2%), gefolgt vom intrakraniellen V4-Abschnitt (35,6%). Auch in der Literatur zeigt sich, dass die Stenosen im V1-Abschnitt den Großteil der VAS ausmachen [38, 67, 111].

Die meisten Daten zur Epidemiologie der VAS stammen von großen Schlaganfallregistern des hinteren Stromgebietes [58, 90]. Das NEMC-PCR und die OXVASC zeigten Prävalenzen für EVAS von 16-25% [24, 112]. Diese Zahlen wurden durch Ergebnisse großangelegter Autopsien verstorbener Schlaganfallpatienten gestützt. Hier zeigten sich Prävalenzen von 33,1% [115]. Die genaue Inzidenz der VAS in der Bevölkerung ist weiterhin unklar [78, 131]. Bekannt ist, dass Patienten mit hohem Risikoprofil für Arteriosklerose oder einer diagnostizierten pAVK eine Inzidenz für VAS von 40% zeigen [42]. Eine 3800 Patienten umfassende Studie zeigte, dass Symptome des hinteren Stromgebietes mit einer Inzidenz von 25-40% für das Vorliegen einer VAS bzw. 10% für einen Kompletverschluss der VA korrelieren [75]. Eine VAS erhöht das Risiko einer TIA oder eines Infarkts [37, 63]. Eine Stenose  $\geq 50\%$  steigert das Risiko für multiple TIAs sogar um 22% [112]. Die Autoren der OXVASC Studie fanden bei 26,2% der Patienten mit einer TIA im vertebrobasilären Stromgebiet eine entsprechende vorgeschaltete Stenose. Verglichen mit Patienten gleichartiger Ereignisse im vorderen Stromgebiet und simultaner CAS entspricht dies einer mehr als doppelt so hohen Prävalenz [112]. Durch VAS verursachte reversible neurologische Symptome gehen mit

einem 5-Jahres-Schlaganfallrisiko von 30% einher [42, 75]. Patienten mit Symptompersistenz trotz BMT besitzen ein Risiko von 5-11% innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden oder sogar zu versterben [99]. Im Hinblick dessen erfordern therapierefraktäre atherosklerotische VAS den Einsatz revaskularisierender interventioneller Verfahren [190].

## 5.2 Interventionen

### Technische Durchführung und Erfolgsrate

Die Definition einer technisch erfolgreichen Angioplastie der VA ist nicht einheitlich geregelt. Die meisten Autoren geben beim Stenting des Abgangs der VA eine postinterventionelle Residualstenose von <20% als technischen Erfolg an. Für Interventionen des intrakraniellen Abschnitts dagegen gelten oftmals Reststenosen zwischen 50-70% als erfolgreich verlaufene Intervention [33, 124]. Im Hinblick des größeren Einsatzes der alleinigen Ballonangioplastie entschieden wir uns für die Definition des technischen Erfolgs bei einer Reduktion der Stenose auf <70% unabhängig von der Lokalisation. Die technische Erfolgsrate der hier untersuchten Interventionen lag bei 99,3%. In der vergleichenden Literatur finden sich Angaben von 92-100% [99, 117, 124, 162]. Endovaskuläre Behandlungen von VAS sind damit Verfahren mit einer sehr hohen Erfolgsrate.

### Interventionsergebnisse

Der durchschnittliche Grad der Reststenose unseres Patientenkollektivs betrug 27,3%. Bezogen auf Dilatation mittels Ballon betrug die Reststenose im Mittel 31,7%, nach Stentimplantation dagegen nur 18,5%. Die präinterventionell stenosierten VA besaßen in beiden Gruppen vergleichbare Kaliberausprägungen. Die besseren postinterventionellen Ergebnisse sind am ehesten dadurch zu erklären, dass durch die Elastizität der Gefäßwand nach Ballondilatationen leicht- bis mittelgradige Residualstenosen persistieren können. Nach einer Stentimplantation werden die aufdilatierten Gefäßabschnitte durch den Stent „gestützt“. Durch die stentbedingte Kompression von endovaskulär, können neben dem besseren Reststenosegrad, auch potenziell stenosierende Intimadissektionen vorgebeugt werden. Beim Vergleich mit der Literatur zeigte sich, dass hier die Residualstenosen nach erfolgreichem Stenting der VAS im Mittel bei 9,6-20% [66, 111] gegenüber im Mittel 23 - 51% bei alleiniger ballongestützter Intervention lagen [35, 66]. Im Hinblick auf die Residualstenosen decken sich unsere Ergebnisse größtenteils mit denen anderer Autoren.



## Komplikationen

Wie bei allen medizinischen Eingriffen besteht auch bei der Angioplastie das Risiko periinterventioneller Komplikationen. Zu den allgemeinen Risiken der PTA gehören u.a. kontrastmittelinduziertes Nierenversagen, Blutungen und Hämatome der Punktionsstelle, Dissektionen und Rupturen der Gefäßwand oder der Tod des Patienten. Zusätzlich besteht bei Interventionen der VAS das Risiko periprozeduraler TIAs oder Schlaganfälle [89, 162]. Die Angaben der Literatur zu Komplikationsraten der endovaskulären Intervention variieren von Autor zu Autor. Auch hier liegt keine einheitliche Definition vor, welche Komplikationen bei der Erfassung berücksichtigt werden [79]. Um einen Vergleich zu ermöglichen, konzentrierten wir uns im Folgenden auf die Ereignisse schwerwiegender zerebral-ischämischer Komplikationen. Auf das Mortalitätsrisiko wurde im Weiteren noch gesondert eingegangen.

Für das Erkennen frischer zerebraler Ischämien ist die diffusionsgewichtete Resonanztomographie (DWI) die aktuell sensitivste Methode [13, 20] und findet regelmäßig Anwendung bei der Detektion struktureller Hirnschäden nach endovaskulärer Intervention bspw. durch periinterventionelle Embolien [23, 82]. In unserem Kollektiv kam es bei 3 Patienten zu periinterventionellen zerebral-ischämischen Ereignissen. Die klinische Symptomatik ist Tabelle 4 zu entnehmen. Alle Patienten wurden unmittelbar einer MRT-Diagnostik zugeführt und zeigten Ischämien im behandelten Stromgebiet. Ursächlich waren am ehesten arterio-arterielle Embolien durch Manipulation der Katheter an atheromatösen Plaques. In der DWI zeigten 2 Patienten frische Ischämien im Kleinhirn und ein Patient im Pons. In keinem der Fälle blieben langfristig neurologische Defizite zurück.

Innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionem kam es bei 3,6% unserer behandelten Patienten zu zerebral-ischämischen Ereignissen im behandelten Stromgebiet. Dabei erlitten 3,3% der Patienten einen Schlaganfall. Bei einem Patienten kam es zu einer TIA. Für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum ergab sich eine postinterventionelle Schlaganfallrate im vertebrobasilaren Strömungsgebiet von 6,6%. Diverse vorliegende Studien konnten die Sicherheit und Durchführbarkeit von PTA bei atherosklerotischen VAS demonstrieren. Dabei beschränkten sich viele Autoren auf die Untersuchung des extra- oder intrakraniellen Abschnitts der VA und oftmals auf ein spezielles Interventionsverfahren. Für das Stenting von EVAS bspw. existiert eine große Reviewanalyse. Von 993 untersuchten Patienten kam es in 1,2% der Fälle zu Schlaganfällen und in 0,9% der Fälle zu TIAs innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 21 Monaten. Innerhalb dieser Zeitspanne erlitten 1,3% der Patienten einen Schlaganfall und 6,5% der Patienten eine

TIA im hinteren Stromgebiet [162]. Es liegen Ergebnisse aus mehreren kontrollierten randomisierten Studien vor, bei denen VAS meist mittels stentgestützter Angioplastie behandelt wurden. Die VAST Studie wies eine 5% Schlaganfallrate innerhalb der ersten 30 Tage und 12% ischämische Ereignisse im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren auf [38]. Die erst kürzlich veröffentlichte VIST Studie lieferte bei 3,3% der Patienten Schlaganfälle innerhalb 30 Tage postinterventionem bzw. 5,5% im Follow-Up von durchschnittlich 3,5 Jahren [111]. Bei beiden Studien wurden deutlich mehr EVAS als IVAS behandelt [38, 111].

Das Stenting intrakranieller Stenosen wurde zuletzt durch die SAMMPRIS und die VISSIT Studie untersucht. Bei beiden Studien wurden nicht ausschließlich VAS behandelt. [33, 195]. Die SAMMPRIS Studie verwendete den selbstexpandierenden Wingspan-Stent. Hier liegen Daten für Patienten mit VAS vor. In der Subgruppe der VAS kam es bei jeweils 8% der Patienten zu ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen innerhalb 30 Tage postinterventionem. Nach 2 Jahren kam es in 21% der Fälle zu neuen ischämischen Insulten [33]. Bei der VISSIT Studie fanden BES Anwendung. Hier lagen die Ergebnisse bei einer Schlaganfallrate von 9,4% nach 30 Tagen bzw. 12,6% nach einem Jahr (für alle intrakraniellen Stenosen) [195].

### Mortalität

Von den insgesamt 120 mittels Angioplastien versorgten Patienten dieser Arbeit verstarben sechs (5%) innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionem. Vergleicht man diese Zahl mit den aktuellsten Ergebnissen aus der Literatur, ergibt sich eine erhöhte Mortalitätsrate. In der bereits erwähnten VAST Studie kam es zu einer 30-Tage-Mortalitätsrate von 1,8% [38]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen die Autoren der VIST Studie 2017. Markus et al. gaben eine postinterventionelle Sterblichkeit innerhalb des ersten Monats von 1,6% an [111]. Die Ergebnisse der VISSIT Studie ergaben eine Mortalität von 5,2% (3/58) [195]. Dabei starben zwei Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden postinterventionem an einem hämorrhagischen Schlaganfall. Ein weiterer Patient erlitt nach 20 Tagen einen fatalen ischämischen Schlaganfall.

Auf den ersten Blick erschienen unsere Ergebnisse der Mortalitätsrate deutlich über denen der VAST und VIST Studie zu liegen. Eine Erklärung dafür ist, dass es bei den beiden oben genannten Studien zum strikten Ausschluss von Patienten kam, welche präinterventionem über eine mehr als mittelschwere Beeinträchtigung nach der modifizierten Rankin-Skala verfügten. Sowohl in der VAST als auch in der VIST Studie galt ein präinterventioneller mRS-Score >3 als Ausschlusskriterium. Vier unserer innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell verstorbenen Patienten besaßen einen

präinterventionellen mRS-Wert 5. Unter Anwendung des oben genannten Ausschlusskriteriums ergab sich für unsere behandelten Patienten eine Mortalitätsrate von 1,7%. Somit zeigte sich unter vergleichbaren Voraussetzungen keine erhöhte Sterblichkeit gegenüber den Ergebnissen oben genannter Literatur.

Insgesamt zeigte der Vergleich mit der Literatur, dass sich unsere Ergebnisse zu Komplikationen und Mortalität in vergleichbaren Bereichen zu denen der letzten beiden veröffentlichten großen randomisierten Studien bewegten. Dies ist durchaus bemerkenswert, da in der vorliegenden Arbeit deutlich mehr Patienten mit IVAS behandelt wurden als bei VAST und VIST. Intrakranielle Stenosen sind mit einem deutlich höheren peri- und postinterventionellen Risiko verbunden [51, 55, 162, 195]. Ein Grund für die trotzdem guten Ergebnisse könnte u.a. der vermehrte Einsatz der alleinigen Ballonangioplastie sein.

### Stent versus Ballon

Die Ballonangioplastie der VA zeichnete sich schon früh als sichere und mit hoher technischer Erfolgsrate durchführbare interventionelle Therapiemöglichkeit aus [44, 74, 162]. Zu Kritik führten die teilweise angiographisch unbefriedigenden postinterventionellen Ergebnisse. Residualstenosen, Recoiling und Dissektionen mit evtl. konsekutivem Gefäßverschluss waren die dabei am häufigsten genannten Punkte. Im intrakraniellen Abschnitt wurde über teilweise hohe Restenoseraten und 30-Tage Komplikationsraten berichtet [60, 110, 183]. Die genannten Einschränkungen der Ballonangioplastie, verbunden mit dem Erfolg der Stentangioplastie bei Koronarstenosen, führten zu einem raschen Aufstieg des Stentings als bevorzugte endovaskuläre Interventionsart bei VAS [183]. Die stentgestützten Verfahren wiesen in retrospektiven Studien hervorragende Ergebnisse im Bereich der Durchführbarkeit, der Komplikationsraten und der Schlaganfallrate innerhalb der ersten 30 Tage bei der vornehmlichen Behandlung von EVAS auf [36, 110, 162].

Erste Rückschläge erlebte das Stenting der VAS durch große Untersuchungen wie der SSYL VIA Studie. Dort zeigte sich eine Restenose bei fast einem Drittel der behandelten Patienten [161]. Stenting der intrakraniellen Gefäße wurde durch die SAMMPRIS und VISSIT Studie untersucht. Beide Studien mussten vorzeitig abgebrochen werden, da das erwartete periprozedurale Risiko deutlich höher war als in der vergleichenden Medikamentengruppe [33, 195]. Die aktuellsten Studien, die eine Überlegenheit der Stentangioplastie der VAS gegenüber der BMT untersuchten, waren die VAST und VIST Studie. Jedoch blieben auch diese Studien den Beweis einer Überlegenheit der endovaskulären gegenüber der medikamentösen Therapie schuldig [38, 111]. Auf-

grund der enttäuschenden Ergebnisse und einer technischen Modifizierung der Ballons, wie z.B. durch die Einführung medikamentenbeschichteter Devices, rückt der Einsatz der alleinigen Ballonangioplastie bei VAS langsam wieder in den Fokus von Studien und Untersuchungen. Beim Vergleich Stent- vs. Ballonangioplastie zeigten Patienten nach erfolgreichem Stenting ein geringeres Maß an Residualstenosen. Es konnte jedoch kein Benefit in der Reduzierung der Schlaganfallrate gezeigt werden [159]. Tomycz et al. konnten durch den Einsatz alleiniger Ballonangioplastie sogar ein geringeres Risiko für einen Schlaganfall nachweisen, als die vergleichbare Stent-Gruppe aus der SAMMPRIS Studie [171]. Die randomisierte Studie von Qureshi und Kollegen konnte ebenfalls keine Vorteile des Stentings gegenüber der alleinigen Ballondilatation im Hinblick auf periprozedurale Komplikationen oder einer geringeren Schlaganfallrate belegen. Eine kürzlich erschienene multizentrische Studie belegte die Sicherheit und Durchführbarkeit der Ballonangioplastie mit guten Ergebnissen bei Residualstenosen und dem klinischen Outcome der Patienten [81].

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten, dass sowohl Stent- als auch Ballonangioplastie sichere Verfahren mit einer guten Durchführbarkeit und einer hohen technischen Erfolgsrate sind. Die Residualstenosen nach erfolgreichem Stenting fielen geringer aus als nach Ballondilatation. Dies deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren [57, 158]. Bemerkenswert war dabei, dass sich der höhere Fluss nicht in einem besseren klinischen Outcome niederschlug. Die Patienten der Ballon-Gruppe besaßen unmittelbar postinterventionell einen signifikant geringeren mRS-Wert, trotz höherer Reststenose. Bei der Reevaluation nach 12 Monaten bestand dieser signifikante Unterschied weiterhin. Die Ballon-Gruppe zeigte auch im Langzeitverlauf eine bessere klinische Symptomatik. Dies zeigte sich unabhängig von der Lokalisation der Stenosen für EVAS und IVAS. Zusätzlich zeigten die Patienten der Ballon-Gruppe eine geringere Rate an Schlaganfällen und TIAs im Langzeitverlauf. Verglichen mit der Stent-Gruppe war das Ergebnis jedoch knapp nicht signifikant ( $p=0,057$ ). Die Ergebnisse unserer Arbeit und die Daten aus der Literatur zeigen, dass der Einsatz alleiniger Ballonangioplastie bei VAS ein vielversprechender Therapieansatz sein kann. Wichtig wird dabei sein, typische periprozedurale Komplikationen wie Dissektionen zu minimieren. Eine Möglichkeit hierfür könnte der Einsatz der submaximalen Ballonangioplastie sein (s.u.) [49, 50]. Eine etwaige Überlegenheit der Ballonangioplastie gegenüber dem Stenting oder der BMT bei VAS muss vor dem generellen Einsatz in der Praxis noch in randomisierten Studien untersucht und belegt werden [32, 183].

### 5.3 Restenosen

Als Restenose wird eine Einengung des Gefäßlumens  $>50\%$  innerhalb von Wochen bis Monaten nach einer endovaskulären Intervention bezeichnet [38, 111, 117, 162]. Nach erfolgreich durchgeführten Ballonangioplastien entstehen Restenosen i.d.R. binnen weniger Monate [116]. Die Pathophysiologie beruht dabei auf der Kombination einer postinterventionellen Hyperplasie bei der Intimaproliferation, welche zu einer Neoendothelisierung der Läsionen führt und einer etwaigen Instabilität der Gefäßwand. Durch das Einsetzen eines Stents wird der Intimahyperplasie und der vaskulären Instabilität eine mechanische Stabilisierung entgegengesetzt. Der so von innen gestützte Gefäßabschnitt besitzt ein zylindrisches Lumen, welches sich positiv auf die Hämodynamik und eine anfänglich geringere Thromboseneigung und Intimaproliferation auswirkt [132].

Die eher langsame Entstehung von Restenosen ermöglicht es dem Körper Kollateralkreisläufe auszubilden. Die Adaption der Patienten an die veränderte zerebrale Blutversorgung könnte eine Erklärung für die teils milde Klinik bei Restenosen sein [136]. Bis heute ist noch zu wenig bekannt darüber, welche Faktoren negativen Einfluss auf die Entstehung von Restenosen und IRS haben. Erste Untersuchungen zeigten, dass die Stenosenlänge, ein geringes Kaliber des Gefäßes, sowie Stenosen angrenzender Gefäße (bspw. der SA) die Entwicklung einer Restenose fördern [31, 104, 192]. Die Ergebnisse unserer Arbeit deuten darauf hin, dass einer aggressiven medikamentösen Therapie zur optimalen Einstellung der vaskulären Risikofaktoren eine entscheidende Bedeutung bei der Prävention von Restenosen zukommen könnte. Der Grad der Restenose war dabei signifikant abhängig vom Vorliegen eines Hypertonus ( $p=0,046$ ) und Diabetes mellitus ( $p=0,025$ ). Ebenfalls könnte sich ein fortgesetztes Fumatorium negativ auf die Entstehung von Restenosen auswirken [167].

In der vorliegenden Arbeit lag die Rate der Restenosen unter Berücksichtigung aller erfolgreich durchgeführten Angioplastien bei 11,9%. Die symptomatische Restenoserate nach gelungener Erstintervention lag bei ebenfalls 11,9%. Aufgeschlüsselt auf die behandelten VA Abschnitte bedeutete dies eine Rate von 8% bei primärinterventierten EVAS, bzw. 17% bei IVAS. Dabei zeigte sich eine symptomatische IRS-Rate von 15,5% gegenüber einer symptomatischen Restenoserate nach alleiniger Ballonangioplastie von 10,1%. In der vergleichenden Literatur fand sich eine hohe Variabilität bei den Angaben zu postinterventionellen Restenoseraten bei VAS in Abhängigkeit der Methodik, Interventionsart, Wahl der Devices und der Unterschiede in der Länge der Nachbeobachtung [128]. Bei der ersten randomisiert kontrollierten Studie zum Ver-

gleich von Angioplastien gegenüber der BMT bei VAS (CAVATAS) lag die Restenoserate bei 50%. Dabei wurden dreiviertel der Patienten der Angioplastiegruppe mittels alleiniger Ballondilatation ohne Stenting behandelt [40]. Autoren mehrerer kleinerer Studien berichteten bei ballongestützten Interventionen an intrakraniellen Gefäßabschnitten über Restenoseraten von 14-25% [80, 86, 165].

Die Rate an Restenosen nach stentgestützter Angioplastie zeigt eine noch breitere Spanne an Ergebnissen. Bei EVAS kann diese je nach Autor bei 11-67% liegen [2, 43, 140, 197]. Ein Review von Stayman et al. beinhaltete Untersuchungen von 993 Patienten mit EVAS. Ca. ein Drittel der Patienten wurde mit DES behandelt. Die IRS-Rate bei diesem Kollektiv lag bei 11,2% gegenüber 30% der Gruppe mit BMS versorgter Patienten [162]. Auf die Möglichkeiten der beschichteten Devices wird im Abschnitt 5.4.3 näher eingegangen.

Die SSYLVIA Studie, eine prospektive, nicht randomisierte Multicenter-Studie, untersuchte Patienten mit einer einzelnen symptomatischen extra- oder intrakraniellen atherosklerotischen Stenose, welche mittels BES versorgt wurde. Es lag bei 37,7% der Patienten eine VAS vor. Es kam in fast 43% der EVA-Fälle zu IRS, darunter war fast die Hälfte der symptomatischen Restenosen ein vollständiger Verschluss des stentversorgten Gefäßabschnitts. Die symptomatische intrakranielle Restenoserate dieser Studie lag bei 32,4% [161].

Restenosen bzw. Reokklusionen der VA bleiben oftmals asymptomatisch. Dies zeigten die meisten der bisher veröffentlichten Studien [8, 31, 162]. In unserer Arbeit präsentierten sich ebenfalls knapp die Hälfte der Restenosen asymptomatisch. Der Blick in die Literatur zeigt, dass unsere Ergebnisse für das Auftreten von Restenosen, bei Vorliegen einer hohen Variabilität der Ergebnisse, im unteren Bereich liegen. Dies gilt sowohl bei der Betrachtung der extra- und intrakraniellen Abschnitte, als auch für die Wahl der Devices. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Restenose und der Wahl der Interventionsart zeigen. Auch dies gilt unabhängig von der Lokalisation der Stenose. Es konnte keine Überlegenheit des Stentings gegenüber der alleinigen Ballonangioplastie gezeigt werden.

Ein großes Problem stellen Restenosen am Abgang der VA dar. Es wird vermutet, dass dem die spezielle Histologie des Ostiums zugrunde liegt. Der Abgangsbereich zeichnet sich durch ein hohes Maß an elastischen Fasern und glatten Muskelzellen aus. Dies führt oftmals zu einem Re-Coiling unmittelbar nach Ballondilatation. Nach Stentimplantation kann dies zur Ausübung eines hohen Drucks auf das implantierte Stentgerüst führen [3]. Darüber hinaus stellt sich der VA-Abgang oftmals als sehr be-

weglich dar. Eine erhöhte Mobilität des Gefäßabschnitts ist mitunter mit einer vermehrten vaskulären Entzündungsreaktion vergesellschaftet [3, 127]. Legt man diese Theorie zugrunde, müsste der Einsatz beschichteter Devices (DES und DEB) für diesen Abschnitt gut geeignet sein [127]. Von unseren 80 Patienten mit VAS im V1-Segment wurden insgesamt 63 mittels alleiniger Ballonangioplastie behandelt (78,8%). Dabei kam in 38 Fällen ein DEB zum Einsatz. Hier zeigte sich, dass im Falle einer Restenose, der Grad der Einengung in der DEB-Gruppe geringer ausfiel als nach dem Einsatz des unbeschichteten Ballons. Eine Erklärung hierfür könnte die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel sein.

Für die Detektion von Restenosen der VA bieten sich im Prinzip dieselben diagnostischen Verfahren wie zur Diagnostik der Primärstenosen an. Der Duplexultraschall (DUS) bietet als günstiges und nicht-invasives Verfahren eine gute Möglichkeit, sich bei Vorliegen neu aufgetretener Symptome und dem Verdachts auf eine Restenose ein erstes Bild über potentiell wegweisende Flussgeschwindigkeiten zu machen. Die Sensitivität dieses Verfahrens wird mit bis zu 70% angegeben [84, 97, 147]. Im Vergleich zur DUS besitzen die CE-MRA und CTA jedoch eine deutlich höhere Sensitivität (94%) und Spezifität (95%) [84]. Bei allen 3 Untersuchungsmethoden stellt sich allerdings häufig das Problem der zuverlässigen Darstellung des Abgangs der VA dar [95, 105, 147, 194]. Der diagnostische Goldstandard bleibt aus diesem Grund die Katheterangiographie. Dies gilt insbesondere für den Fall, dass der Patient Symptome angibt und der DUS stenoseverdächtige Auffälligkeiten liefert. Bestätigt sich der Verdacht der Restenose während der DSA, besteht hierbei die Möglichkeit, diese unmittelbar mittels Reintervention auszuschalten [128, 136]. Die Frage nach einem routinemäßigen Einsatz der angiographischen Kontrolle wurde bisher nicht abschließend beantwortet [103, 136, 185]. Wir empfehlen unseren Patienten i.d.R. eine Kontrollangiographie innerhalb der ersten 3 Monate postinterventionem. Im Hinblick auf die, in der Literatur angegebene mittlere Dauer bis zum Auftreten einer Restenose von 6-12 Monaten, erscheint ein Einsatz der Katheterangiographie, insbesondere bei symptomatischen Patienten, als sinnvoll [128, 136]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zum zeitlichen Auftreten einer Restenose (im Mittel nach knapp 11 Monaten; siehe auch Abbildung 15) stützen dieses Vorgehen.

Eine operative chirurgische Intervention ist prinzipiell ebenfalls zur Therapie einer Restenose geeignet, findet in der klinischen Praxis jedoch nur selten statt. Die Chancen und Möglichkeiten des Einsatzes von DES und DEB in der Behandlung der VAS und ihr Einfluss auf potentielle Restenosen werden im Folgenden erläutert.

## 5.4 Bisherige Therapieansätze

### 5.4.1 Operative Therapie

Vor der Einführung der endovaskulären Techniken stellten offen chirurgische Eingriffe die primäre interventionelle Therapieoption symptomatischer VAS dar. Das Vorgehen bei einem stenosierten Abschnitt im V1-Segment sieht klassischerweise eine poststenotische Ligatur der VA mit anschließender Reanastomose der ipsilateralen CA vor. Bei den distaleren extrakraniellen V2- und V3-Segmenten gibt es die Möglichkeit eines venösen Bypasses. Beim sogenannten C1-Bypass bspw. wird die VA im Bereich der Atlasschlinge freigelegt und mit Hilfe des venösen Grafts (i.d.R. der V.saphena magna) mit der gleichseitigen ACC anastomosiert [106]. Das V4-Segment bietet keinen geeigneten operativen Zugang für ein solches Verfahren [79].

In den letzten Jahrzehnten kam es beim chirurgischen Vorgehen bei VAS zu einer deutlichen Verbesserung der peri- und postoperativen Risiken. Eine retrospektive Arbeit schloss 369 Patienten ein, die sich im Zeitraum von 1975 – 1998 einer Rekonstruktion der EVA unterzogen. Hierbei zeigte sich für den Zeitraum vor 1991 ein perioperatives Risiko eines Schlaganfalls von 4%, sowie ein Risiko von 3% während des Eingriffs zu versterben. Verglichen mit den Zahlen nach 1991, in denen das Risiko bei 1,9% respektive 0,6% lag [14]. Eine aktuellere Untersuchung befasste sich mit den Langzeitoffenraten nach offener Intervention proximaler VAS. Die Autoren beschrieben ein perioperatives Schlaganfallrisiko von 1,4% und eine 30 Tage Mortalität von 4%. Im Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich eine Offenheitsrate von fast 95% nach 3 bzw. knapp 91% nach 6 Jahren. Diese guten Ergebnisse dürfen jedoch nicht über die beschriebenen perioperativen Komplikationen hinwegtäuschen. Es kam in fast einem Viertel der Fälle zu einem Horner-Syndrom, bei 3% der Patienten kam es zu einem Myokardinfarkt, sowie bei 8% zu nervalen Schädigungen mit der Folge einer Stimmlippenlähmung [137].

Die peri- und postoperativen Risiken müssen gegenüber den durchaus bemerkenswert hohen postoperativen Langzeitoffenraten abgewogen werden. Trotz der sich in den vergangenen Jahren deutlich verbesserten Möglichkeit der chirurgischen Rekonstruktion bleibt die hohe Morbidität und Mortalität ein großer Kritikpunkt dieses Verfahrens. Darüber hinaus sind diese technisch hochanspruchsvollen Eingriffe nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich. Aus diesen Gründen sollte im Falle einer für notwendig erachteten Intervention bei VAS, die endovaskuläre Therapie dem offen chirurgischen Vorgehen weiterhin vorgezogen werden.



#### 5.4.2 Medikamentöse versus Interventionelle Therapie

Obwohl bis zu einem Viertel der ischämischen Schlaganfälle dem hinteren Stromgebiet zugerechnet werden und bei diesen VAS in bis zu 20% der Fälle der entscheidende Auslöser sind, sind die Empfehlungen bezüglich der besten medikamentösen Therapie der VAS mangelhaft. Bisher beschränkt sich diese größtenteils auf die Reduzierung vaskulärer Risikofaktoren, sowie den Einsatz von TPH (siehe auch 2.7.1). Patienten die trotz BMT weiterhin unter Symptomen leiden, sind geeignet für den Einsatz endovaskulärer Interventionen. [79, 190]. In den letzten Jahren befassten sich mehrere Studien mit der Frage einer Überlegenheit der endovaskulären Intervention gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie bei VAS. Die erste Studie zu diesem Thema war die bereits oben erwähnte CAVATAS Studie. Diese randomisierte, multizentrische Studie untersuchte 16 Patienten, von denen jeweils 8 Patienten mit VAS entweder mit Ballon- bzw. Stentangioplastie oder mittels BMT behandelt wurden. Sie scheiterte beim Versuch eine Überlegenheit der interventionellen gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie zu zeigen. Bei keinem der Patienten kam es im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 4,7 Jahren zu einem Schlaganfall im vertebrobasilären Stromgebiet. Die sehr geringe Zahl an Patienten mit VAS erlaubte es nicht, ausreichende Daten für aussagekräftige Ergebnisse zu generieren [41].

Über 10 Jahre später untersuchten die Autoren der VAST Studie in ihrer multizentrischen, randomisierten Studie Patienten mit symptomatischen VAS und einem Stenosegrad >50%. Dabei wurde Stenting plus BMT gegen die alleinige BMT getestet. Nach dem Tod eines Patienten der Stent-Gruppe, aufgrund einer periprozeduralen Komplikation, wurde die Rekrutierung der ursprünglich 180 geplanten Patienten vorzeitig gestoppt. Insgesamt 115 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (57 Patienten in der Stent-Gruppe vs. 58 Patienten in der BMT-Gruppe). Innerhalb der ersten 30 Tage kam es bei 3 Patienten (5%) der Stent-Gruppe zu ischämischen Schlaganfällen im behandelten Stromgebiet. In der BMT-Gruppe kam es zu einem Schlaganfall (2%) im Bereich der symptomatischen VA. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren kam es in 12% (Stent) gegenüber 7% (BMT) der Fälle zu einem Schlaganfall im hinteren Stromgebiet. Die VAST Studie blieb damit ebenfalls den Beweis der Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber BMT schuldig [38]. Gründe hierfür könnten sein, dass Patienten mit IVAS eingeschlossen wurden. Bei diesen Patienten konnten frühere Studien bereits ein höheres Risiko für einen periprozeduralen Schlaganfall nachweisen [33, 195]. Deshalb wäre es möglich, dass Stenting nur bei EVAS der BMT überlegen sein könnte. Allerdings haben die Autoren bisher keine entsprechenden Daten zur Stützung dieser Theorie veröffentlicht [174].

Die aktuellste und bisher größte Untersuchung zur Frage einer Überlegenheit endovaskulärer Intervention gegenüber BMT bei VAS war die VIST Studie. Bei dieser prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie wurden insgesamt 182 Patienten mit symptomatischen VAS  $\geq 50\%$  eingeschlossen. Das Follow-Up jedes Patienten betrug mindestens ein Jahr. Über drei Viertel der Patienten der Stent-Gruppe erhielten ein Stenting der EVA. Innerhalb des mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 3,5 Jahren kam es zu 5 Schlaganfällen bei Patienten des Stent-Arms respektive 12 Schlaganfällen der BMT-Gruppe. Dies entsprach einer Verringerung des Schlaganfallrisikos im Follow-Up um 60%. Allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant ( $p=0,08$ ). Eine Meta-Analyse mit den Daten der SAMMPRIS, VAST und VIST Studien konnte keinen Vorteil des Stentings gegenüber der alleinigen BMT zeigen. Dies galt sowohl für kombinierte EVAS und IVAS als auch für eine nach Lokalisation getrennte Untersuchung [111].

Die Ergebnisse der VAST und VIST Studie erfordern eine kritische Auseinandersetzung mit dem Stenting von VAS. Mehrere Autoren kritisierten den Einschluss von Patienten mit VAS bereits ab  $>50\%$ . Sie plädieren für einen Einsatz der interventionellen Verfahren erst ab einem Stenosegrad  $>70\%$  analog zum Vorgehen bei CAS [79, 146, 174]. T.Turan verwies in ihrem kritischen Kommentar dabei auf den pathophysiologischen Mechanismus, welcher zu Schlaganfällen bei unilateralen atherosklerotischen VAS führt. Typischerweise ist dabei eine arterio-arterielle Embolie und nicht alleinige Hypoperfusion der Auslöser. Sie plädiert dafür, dass Therapiestrategien wie Statine und die Plättchenhemmung bevorzugt eingesetzt werden. Diese wirken sich positiv auf die Plaquestabilisation und Prävention einer Thrombusformation aus und könnten so effektiver sein als das Ziel der alleinigen Verbesserung des Blutflusses mittels Revaskularisierung [174]. Ebenfalls wurde der große Zeitraum zwischen stattgehabtem ischämischen Ereignis und durchgeführter Intervention kritisiert. Bei der VAST Studie wurden nur 14% der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach dem zerebrovaskulären Ereignis interveniert. Eine frühere endovaskuläre Intervention könnte den Patienten entscheidende Vorteile beim Outcome liefern [38, 62, 63, 112]. Weiterhin könnte die Erfahrung der Interventionalisten eine Rolle im Zusammenhang mit den postinterventionellen Schlaganfallraten spielen. Als Voraussetzung zur Teilnahme an der VIST Studie bspw., mussten die behandelnden Neuroradiologen 10 intrazerebrale stentgestützte Interventionen vorweisen. Es liegen weder für die VAST noch die VIST Studie Daten bezüglich etwaiger Unterschiede der Schlaganfallraten bezogen auf Zentren mit vielen oder wenigen Studienteilnehmern vor. Allerdings legen mehrere Publikationen nahe, dass sich ein Lernprozess des Interventionalisten durch zunehmende Erfahrung bei Angioplastieverfahren in einer geringeren Komplikationsrate wi-

derspiegelt [30, 193]. Bei der VAST Studie wurden in einem Zeitraum von über 5 Jahren in 7 Zentren 57 Patienten gestentet. Das entspricht einem Schnitt pro Zentrum von 1,6 Patienten/Jahr. Die VIST Studie unterbietet diesen Wert mit 1,03 Patienten/Jahr je Zentrum sogar noch. Zum Vergleich wurden bei unserer Arbeit am UKS innerhalb von 4 Jahren 120 Patienten und durchschnittlich 38 Läsionen/Jahr behandelt. Auf die einzelnen Verfahren aufgeschlüsselt, bedeutet dies im Mittel 26,8 Läsionen/Jahr für alleinige Ballondilatation und 11,3 Läsionen/Jahr für stentgestützte Verfahren. Für die Schlaganfallrate innerhalb der ersten 30 Tage zeigte sich bei unserer Arbeit eine geringere Quote (3,6% gegenüber 5% der Patienten der VAST Studie).

### **5.4.3 Beschichtete Devices**

In der ersten Generation DES wurden die Stents mit Paclitaxel oder Sirolimus beschichtet. Diese antiproliferativ wirkenden Medikamente sollten durch eine Einschränkung der Makrophagenakkumulation und einer Verminderung der Proliferation glatter Muskelzellen im Bereich des gestenteten Gefäßabschnitts zu einer Reduzierung der IRS-Rate führen. Die erste Arbeit, die über den Einsatz beschichteter Stents bei VAS berichtete, erschien 2004. Die hier publizierte Restenoserate war mit 30,8% noch vergleichsweise hoch [88]. Eine 2014 erschienene Meta-Analyse umfasste 9 retrospektive Studien, bei denen insgesamt 480 VAS behandelt wurden. Beim Vergleich des Einsatzes von DES gegen BMS, zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Restenoserate im Nachbeobachtungszeitraum von 8,2 vs. 23,7%, sowie der symptomatischen Restenosen von 4,2 vs. 11,6% [98].

Da die VA in ihrem Gefäßkaliber von 3-5mm, ihrer Morphologie, sowie hinsichtlich der Stenose Lokalisationen den Koronararterien ähnelt, finden in der Praxis Koronarkatheter, -ballons und -stents ihre Anwendung. In der kardiologischen Literatur berichten Autoren auch bei DES häufig über das Problem von späten bis sehr späten In-Stent-Thrombosierungen [96, 178, 190]. Histologisch zeigen sich bei diesen IRS typischerweise Hyperplasien der Neointima, bestehend aus einer Matrix reich an Proteoglykanen und eher arm an glatten Muskelzellen. Die verlängerte Thrombogenität der Stents erfordert deshalb eine längere Einnahme einer medikamentösen Plättchenhemmung. Zur Behebung dieses Problems wurden die DES der zweiten Generation mit Everolimus bzw. Zotarolimus beschichtet. Dennoch schützen auch diese Stents nicht vollständig vor einer IRS [96]. Ebenfalls liegen bisher noch keine belastbaren Daten über den Einsatz DES der zweiten Generation bei VAS vor [190].

Ein Teil der technischen Weiterentwicklung der Ballonangioplastie kommt ebenfalls aus der kardiologischen Intervention. Dort werden medikamentenbeschichtete Ballons so-

wohl für die Behandlung von IRS als auch von de-novo Stenosen der Koronararterien eingesetzt. Doch auch in der Therapie stenosierter hirnversorgender Gefäße haben die sogenannten drug-eluting balloons (DEB) Einzug erhalten [102, 118]. DEB sind mit antiproliferativwirkenden Stoffen wie z.B. Paclitaxel, Sirolimus oder Zitoralimus beschichtet. Dabei erfolgt eine Inflation der Ballons auf den nach Herstellerangaben vorgegebenen Druck. Der Ballon verbleibt für eine Zeit von 30 bis 60 Sekunden in aufgeblasenem Zustand. Dies ermöglicht einen Übertritt des Medikaments von der Oberfläche des Ballons in die Gefäßwand [177]. Dabei zeigten sich DEB als eine geeignete Therapieoption zur Behandlung rezidivierender IRS bei CAS [102, 118]. Eine Studie zeigte hierbei, dass die Zeit bis zum Eintreten einer erneuten IRS signifikant verlängert werden konnte [56].

Eine weitere vielversprechende Möglichkeit bietet der Einsatz DEB bei intrakraniellen Stenosen, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der enttäuschenden Ergebnisse der SAMMPRIS Studie. Diese war die erste prospektive randomisierte multizentrische Studie, welche die Stentangioplastie bei Patienten mit symptomatischen arteriosklerotischen intrakraniellen Stenosen mit der BMT verglichen hat. Die Rekrutierung der Patienten musste nach Einschluss von 451 (bei ursprünglich 764 geplanten) Patienten vorzeitig beendet werden. Die Schlaganfall- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage lag in der interventionell behandelten Gruppe bei 14,7% gegenüber 5,8% der rein medikamentös behandelten Gruppe. Nach 12 Monaten lagen diese Zahlen bei 20% vs. 12,2% [33]. Die Einsatzmöglichkeit könnte darin bestehen, den stenosierten Gefäßabschnitt vor der Stentimplantation mittels Prädilatation mit DEB vorzubehandeln [177].

Das Risiko einer Restenose ist in Gefäßen mit kleinerem Durchmesser signifikant erhöht [16]. Daher könnte eine Behandlung, welche nicht mit einem endovaskulär verbleibenden Stent und dem damit verbundenen Risiko einer späten IRS und der konsekutiven Reduzierung des Lumens verbunden ist, die überlegene Therapieoption sein. Eine Studie untersuchte insgesamt 41 Patienten aus dem Kollektiv der SAMMPRIS Studie, bei denen arteriosklerotisch bedingte Einengungen der intrakraniellen Gefäße vorlagen. Diese Stenosen wurden mittels submaximaler Ballonangioplastie ausgeschaltet. Hierbei wird ein Ballon auf ca. 75% des Durchmessers des nicht-stenosierten ursprünglichen Gefäßabschnitts insuffliert. Die Schlaganfallrate innerhalb der ersten 30 Tage lag bei 4,9%, die Rate für ein schlaganfallfreies Intervall von 12 Monaten lag bei 91%. Diese Ergebnisse sind damit denen aus der Stent- bzw. Medikamentengruppe der SAMMPRIS Studie überlegen [49]. Eine weitere, vor kurzem veröffentlichte prospektive Studie untersuchte 65 Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen. Dabei führten die Autoren bei 24 Patienten mit einer Stenose >70% eine submaximale

Ballonangioplastie durch. Hierzu wurde ein unterdimensionierter Ballon mit ca. 50-70% des Durchmessers des gesunden Gefäßabschnitts gewählt. Es kam innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionem bei keinem der Patienten und innerhalb von 12 Monaten bei 5,5% zu einem Schlaganfall oder TIA. Durch die geringere Insufflation konnten die klassischen Risiken der Ballonangioplastie (z.B. Dissektionen, Embolisationen oder sog. „Snow-plowing“) reduziert werden. Die postinterventionelle Residualstenose betrug im Mittel 54,6%. Trotzdem kam es zu einer ausreichenden Perfusion der entsprechenden zerebralen Versorgungsgebiete [50]. Eine Erklärung hierfür könnte das Gesetz von Hagen-Poiseuille sein. Es besagt, dass der Volumenstrom in einem Rohr vom Radius in der 4. Potenz abhängt. Eine weitere Theorie bezieht leptomeningeale Kollateralen mit ein. Diese verbinden die terminalen kortikalen Äste der großen Zerebralarterien. Unter physiologischen Bedingungen spielen diese beim Erwachsenen keine große Rolle. Im Falle eines chronischen Verschlusses einer der Aa. cerebri können diese Kollateralen aktiviert werden und in gewissem Ausmaß die Versorgung übernehmen [166]. Nach submaximaler Angioplastie könnte das behandelte Gefäß zusammen mit den vorhandenen leptomeningealen Kollateralen für eine sichere Blutversorgung sorgen [50]. Weiterhin konnten die Autoren bei ihrem Kollektiv eine signifikante Verbesserung zwischen präinterventionellem und Langzeit-mRS-Wert (nach 12 Monaten) ( $p=0,008$ ) zeigen.

Diese Daten unterstützen unsere Erfahrungen bei Ballonangioplastien der VAS. Trotz hochsignifikant geringerer Stenosereduktion hatten die Patienten der Ballon-Gruppe eine signifikant bessere neurologische Klinik, als die Patienten der Stent-Gruppe. Die Patienten aus der Ballon-Gruppe wiesen, bei nahezu identischem präinterventionellem mRS-Ausgangswert, einen signifikant niedrigeren mRS-Score postinterventionem auf. Dies gilt sowohl für die unmittelbar postinterventionelle Klinik, als auch bei der Verlaufskontrolle nach 12 Monaten ( $p=0,037$  bzw.  $0,033$ ). Ein höherer postinterventioneller Blutfluss war also nicht gleichbedeutend mit einer verbesserten klinischen Symptomatik. Unsere Arbeit zeigte ebenfalls, dass es beim Einsatz von DEB bei primärstenosierten EVAS im V1-Segment zu einem geringeren Grad von Restenosen kam, verglichen mit der Subgruppe der unbeschichteten Ballons. Allerdings war dieses Ergebnis knapp nicht signifikant ( $p=0,051$ ). Hierbei wurden 53 Patienten mittels DEB (SeQuent®Please der Firma B.Braun) behandelt. Es ist anzunehmen, dass bei einer größeren Anzahl an Patienten, dieser positive Effekt auf die Ausprägung von Restenosen noch aussagekräftiger sein würde.

Ergänzend dazu kann man hier noch die Ergebnisse der BELLO Studie anführen. Bei dieser randomisierten prospektiven multizentrischen Studie wurden DES gegen DEB

bei de-novo Stenosen kleiner Koronargefäße untersucht. Dabei kam es in der DEB-Gruppe zu geringer ausgeprägtem spät auftretendem Lumenverlust (sog. Late loss), sowie zu einem besseren klinischen Outcome. Die Restenoserate war auch nach zwei Jahren mit der DES-Gruppe vergleichbar [101, 122]. Sicherlich sind Ergebnisse bei Untersuchungen der Koronararterien nicht eins zu eins auf die VA übertragbar. Es zeigt jedoch Möglichkeiten auf, die medikamentenbeschichtete Ballons bei der Behandlung von VAS bzw. IVAS haben könnten und im Rahmen von randomisierten Studien untersucht werden sollten.

Ein entscheidender Faktor für den zukünftigen Erfolg submaximaler Angioplastie mit DEB wird sein, den richtigen Mittelweg zu finden. Es bedarf eines Kompromisses zwischen geringerer Inflation auf der einen und einer ausreichenden Anlagerung der DEB-Oberfläche an der Gefäßwand auf der anderen Seite [164]. Die Gesamtschau der Ergebnisse sollte Mut machen, dem Einsatz von DEB bei der Therapie der VAS mehr Raum einzuräumen. Vor einem flächendeckenden Einsatz bedarf es auch hier der Überprüfung durch kontrollierte randomisierte Studien.

## **5.5 Limitationen und Fazit**

### **5.5.1 Limitationen**

Die vorliegende unizentrische retrospektive Studie weist mehrere Limitationen auf. Da die ausgewerteten Daten der Patienten erst nachträglich aus den digitalen Archiven des UKS erfasst wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass noch weitere Patienten mit einer VAS mittels endovaskulärer Intervention behandelt wurden. Zudem ist es durch den retrospektiven Charakter der Arbeit nicht möglich gewesen, mehr Patienten im Nachbeobachtungszeitraum zu verfolgen. Diese Arbeit könnte daher im Hinblick auf nicht entdeckte und nicht miteingeschlossene Patienten, sowie einer höheren Follow-Up Quote noch aussagekräftiger sein.

### **5.5.2 Fazit**

Der Blick auf die bisherige Studienlage zeigt, dass endovaskuläre Verfahren bei VAS sicher und mit hoher technischer Erfolgsrate durchführbar sind. In den letzten Jahren konzentrierten sich die Studien hauptsächlich auf die Frage einer Überlegenheit stentgestützter Verfahren gegenüber alleiniger BMT. Bis heute muss diese verneint werden. Unsere Arbeit zeigte allerdings, dass die Versorgung von VAS mittels alleiniger Ballonangioplastie dem Stenting beim klinischen Outcome unseres Patientenkol-

ektivs signifikant überlegen war. Dies galt sowohl für die unmittelbar postinterventionell erfassten mRS-Werte, als auch konsekutiv im Langzeitverlauf nach 12 Monaten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Restenosen der behandelten VA Abschnitte gezeigt werden. Allerdings zeigte sich im Falle einer Restenose, eine signifikant geringere Ausprägung des Restenosegrades bei Patienten, die mittels Ballonangioplastie behandelt wurden. Darüber hinaus konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Restenose und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten zerebral-ischämischer Ereignisse zeigen. Unter diesen Gesichtspunkten sind wir der Meinung, dass der Ballonangioplastie bei der Therapie der VAS ein größerer Raum eingeräumt werden sollte. Der Einsatz medikamentenbeschichteter Ballons und das Verfahren submaximaler Dilatation stenosierter Gefäße lassen den Einsatz auch bei intrakraniellen Stenosen sinnvoll erscheinen. Wir konnten zeigen, dass trotz des höheren periprozeduralen Risikos bei endovaskulärer Intervention an intrakraniellen Gefäßen, das klinische Outcome der Patienten der IVAS-Ballongruppe signifikant besser war als in der Stent-Gruppe. Bis heute existiert keine Arbeit, die sich mit der Frage der Überlegenheit alleiniger Ballonangioplastie gegenüber BMT bei VAS beschäftigt. Die vorliegende Arbeit möchte dahingehend einen Anstoß geben, dieser interessanten Frage im Rahmen randomisierter Studien nachzugehen.

Die Frage nach der optimalen Behandlung VAS konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden. Eine Therapie ist in Anbetracht der ungünstigen Prognose und des fortschreitenden demographischen Wandels unabdingbar. Dabei ist ein interdisziplinäres Vorgehen von Neurologen und interventionellen Neuroradiologen von enormer Bedeutung. Neben einer medikamentösen Plättchenhemmung und der Modifizierung vaskulärer Risikofaktoren, sollten Patienten mit VAS für eine bestmögliche Therapie frühzeitig spezialisierten Neurozentren mit entsprechender Expertise und vorliegender Infrastruktur zugeleitet werden. Die stetige Weiterentwicklung der diagnostischen Bildgebung ermöglicht es, geeignete Patienten zu detektieren und der entsprechenden Therapie zuzuführen. Die Auswahl der geeigneten Patienten spielt für den Erfolg der Angioplastie eine wichtige Rolle. Patienten, die trotz medikamentöser Maximaltherapie unter rezidivierenden Symptomen leiden, sollten der endovaskulären Intervention zugeführt werden [79]. Darüber hinaus sollten Patienten mit einer hochgradigen bilateralen VAS, einer hochgradigen unilateralen VAS bei gleichzeitiger hypoplastischer kontralateraler VA, oder beim Vorliegen von arterio-arteriellen Embolien interventionell versorgt werden [70, 77, 79]. Am Ende wird nicht zuletzt dem Können und der Erfahrung des interventionellen Neuroradiologen weiterhin eine entscheidende Rolle zukommen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams HP jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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.
2. Akins PT, Kerber CW, Pakbaz RS. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. *J Invasive Cardiol*. 2008;20:14–20.
3. Albuquerque FC, Fiorella D, Han P, Spetzler RF, McDougall CG. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. *Neurosurgery*. 2003;53:607-14; discussion 614-6.
4. Amarenco P, Caplan LR, Pessin MS. Vertebrobasilar occlusive disease. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM (eds). *Stroke — Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, NY: Churchill-Livingstone. 1998;513–597.
5. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453-463.
6. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):271-8.
7. Amole AO, Akdol MS, Wood CE, Keyrouz SG, Erdem E. Endovascular management of symptomatic vertebral artery origin stenosis in the presence of an acute thrombus. *J NeurointervSurg*. 2012;4(4):e11.
8. Antoniou G, Murray D, Georgiadis G, Antoniou SA, Schiro A, Serracino-Inglott F, Smyth JV. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting with proximal vertebral artery stenosis. *J Vasc*. 2012; 55(4):1167.
9. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*. 2006;37(10):2499-503.
10. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.



11. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MS. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012;43:1212–7.
12. Bartels E. Vertebral sonography In: Color-coded duplex ultrasonography of the cerebral vessels: Atlas and manual. Schattaner-Verlag. 1999;113-155.
13. Beauchamp NJ Jr, Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology*. 1999;212(2):307-24. Review.
14. Berguer R. Vertebrobasilar ischaemia: indications, techniques and results of surgical repair. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000;1823–1837.
15. Berkefeld J, Hamann GF, du Mesnil R, Kurre W, Steinmetz H, Zanella FE, Sitzler M. *Nervenarzt*. 2006;77: 1444.
16. Biondi-Zoccai G, Mretti C, Abbate A, Sheiban I. Percutaneous coronary intervention for small vessel coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2010;11:189-198.
17. Block PC. Mechanism of transluminal angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;53(12):69C-71C.
18. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083–92.
19. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996;27(3):373-80.
20. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology*. 1999;212(2)333-9.
21. Busch M, Heuschmann P, Wiedmann S. Recent changes in stroke mortality trends in Germany. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(1):69-70.
22. Busch M, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A. *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:656.
23. Canyigit M, Arat A, Cil BE, Turkbey B, Saatci I, Cekirge S, Balkanci F. Distal Embolization After Stenting of the Vertebral Artery: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(2):189-195.
24. Caplan LR. *Stroke: A Clinical Approach*. 3rd ed. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 2000.

25. Caplan LR. Vertebrobasilar Ischemia and Hemorrhage: Clinical Findings, Diagnosis and Management of Posterior Circulation Disease. Cambridge University Press. 2015 (2.Auflage), S.205-213.
26. Caplan LR. Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Cambridge University Press. 2016 (5.Auflage), S. 256 ff.
27. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, Teal P, Dashe JF, Chaves CJ, Breen JC, Vemmos K, Amarenco P, Tettenborn B, Leary M, Estol C, Dewitt LD, Pessin MS. New england medical center posterior circulation registry. *Ann Neuro.l.* 2004;56:389-98.
28. Carstensen G, Balzer K. Verschlussprozesse der Arteria vertebralis. *Gefaesschirurgie.* Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 492-503.
29. Cate WR Jr, Scott HW Jr: Cerebral ischemia of central origin: relief by subclavian-vertebral artery thromboendarterectomy. *Surgery.* 1959;(45):19 –31.
30. Chaturvedi S, Dumont AS. The learning curve for neuroendovascular procedures. *Neurology.* 2009;72(23):1974-1975.
31. Chechetkin AO, Skrylev SI, Koshcheev AY, Shchipakin VL, Krasnikov AV, Suslina ZA. Drug-eluting stents in the treatment of proximal vertebral artery stenosis. *Hum Physiol.* 2016;42:837.
32. Chimowitz MI, Derdeyn CP. Endovascular Therapy for Atherosclerotic Intracranial Arterial Stenosis: Back to the Drawing Board. *JAMA.* 2015;313(12):1219-1220.
33. 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.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397–405.
35. Clark WM, Barnwell SL, Nesbit G, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and Efficacy of Percutaneous Transluminal Angioplasty for Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke.* 1995;26:1200-1204.
36. Cloud GC, Marcus HS. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. *QJM.* 2003;96(1):27-54.

37. Compter A, van der Hoeven EJ, van der Worp HB. Vertebral artery stenosis in the basilar artery international cooperation study (BASICS): prevalence and outcome. *J Neurol*. 2015; 262:410–417.
38. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):606-14.
39. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
40. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral arter stenosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005;(2):CD000516.
41. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, CAVATAS Inverstigators. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Arterey Transluminal Angioplasys Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007;38(5):1526-30.
42. Crawley F, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000516.
43. Dabus G, Gerstle RJ, Derdeyn CP, Cross DT. *Neuroradiology*. 2006;48: 917.
44. Delcke A, Diener HC. Die verschiedenen Ultraschallmethoden zur Untersuchung der Arteria vertebralis – eine vergleichende Wertung. *Ultraschall Med*. 1992;13:213-220.
45. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and mtearegression analysis. *Stroke*. 2009;40:1105-1113.
46. Diener HC, Aichner F, Bode C, Böhm M, Eckstein HH, Endres M, Forsting F Gesenhues S, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Lyrer P, Rin-

- gelstein B, Schrader J, Weimar C. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. Leitlinie DGN. 2008.
47. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof 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. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):875-884.
  48. Dotter CT, Judkins MP Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation.* 1964;30:654.
  49. Dumont TM, Kan P, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. Revisiting angioplasty without stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis after the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) study. *Neurosurgery.* 2012;71(6):1102-10.
  50. Dumont TM, Sonig A, Mokin M, Eller JL, Sorkin GC, Snyder KV, Nelson Hopkins L, Levy EI, Siddiqui AH. Submaximal angioplasty for symptomatic intracranial atherosclerosis: a prospective Phase I study. *J Neurosurg.* 2016;125(4):964-971.
  51. Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, Weller M, Ememann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2006;43:1145-1154.
  52. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(5):545-552.
  53. Fabris F, Zanicchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L. Carotid plaque, aging and risk factors: a study of 457 subjects. *Stroke.* 1994;25:1133-1140.

54. Fisher CM, Gore I, Okabe N, White PD. Atherosclerotic of the carotid and vertebral arteries – Extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965;24:455-476.
55. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1077-83.
56. Gandini R, Del Giudice C, Da Ros V, Sallustio F, Altobelli S, D’Onofrio A. Long-term results of drug-eluting balloon angioplasty for treatment of refractory recurrent carotid in-stent restenosis. *J Endovasc Ther.* 2014;21:671-677.
57. Gehlen W, Delank HW, Eger K, Muller T, Zierz S. Zerebrale Durchblutungsstörungen und spontane Blutungen. In: Gehlen W, Delank HW; Irmer W, Seifert S, (eds). *Neurologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2010;(12):202-241.
58. Gordon Perue GL, Narayan R, Zangiabadia AH, Romano JG, Rundek T, Sacco RL, Koch S. Prevalence of Vertebral Artery Origin Stenosis in a Multirace-Ethnic Posterior Circulation Stroke Cohort: Miami Stroke Registry (MIAMISR). *International Journal of Stroke.* 2014;10(2):185-187.
59. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Vereinigung in Deutschland (Z). *Versorgungsatlas-Bericht Nr.17/03.* Berlin 2017.
60. Gress DR, Smith WS, Dowd CF, Van Halbach V, Finley RJ, Higashida RT. Angioplasty for intracranial symptomatic vertebrobasilar ischemia. *Neurosurgery.* 2002;51:23-29.
61. Grüntzig AR, Hopff H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. Modifikation der Dotter-Technik. *Dtsch Med Wochenschr.* 1974;99:2520.
62. Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke.* 2009;40:2732–2737.
63. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke.* 2013;44(3):598-604.

64. Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, Horowitz MB, Barrow T, Vora NA, Uchino K, Hammer MD, Wechsler LR, Jovin TG. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke*. 2006;37:2562-6.
65. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006;37(8):2181-8.
66. Hatano T, Tsukahara T. Endovascular Treatment for Intracranial Vertebrobasilar Artery Stenosis in: *Trends in Neurovascular Interventions*, 1. Auflage. Hrsg. Tsukahara T, Esposito G, Steiger JH, Rinkel GJE, Regli L. Springer, Heidelberg, 2014, S.89 ff.
67. Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff II, Chase NE, Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA*. 1968;203:961-968.
68. 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):53-58.
69. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013.
70. Henry M, Polydorou A, Henry I, Ad Polydorou I, Hugel IM, Anagnostopoulou S. Angioplasty and stenting of extracranial vertebral artery stenosis. *Int Angiol*. 2005;24(4):311-24.
71. Hepp W, Kogel H. Chronische Verschlussprozesse der A. vertebralis. *Gefäßchirurgie*. Urban und Fischer, München Jena:368-376.
72. Hermann DM, Bassetti CL. Ischämischer Schlaganfall: Epidemiologie, Präsentation und Klassifikation In: *Vaskuläre Neurologie*, 1. Auflage. Hrsg. D.M. Hermann, T. Steiner, H.-C. Diener. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2010;191-194.
73. 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.

74. 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):192-8.
75. Imparato AM. Vertebral arterial reconstruction: a nineteen-year-experience. *J Vasc Surg.* 1985;2:626-34.
76. Janssens E, Leclerc X, Gautier C, Godefroy O, Koussa M, Hénon H. Percutaneous transluminal angioplasty of proximal vertebral artery stenosis: long-term clinical follow-up of 16 consecutive patients. *Neuroradiology.* 2004;46:81-4.
77. Jenkins JS, White CJ, Ramee SR. Vertebral insufficiency: when to intervene and how? *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000;2(2):91-94.
78. Jenkins JS, Patel SN, White CJ, Collins TJ, Reilly JP, McMullan PW, Grise MA, Grant MA, Ramee SR. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):538-42.
79. Jenkins JS, Stewart M. Endovascular Treatment of Vertebral Artery Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2017;59(6):619-625.
80. Jimenez C, Duong H, Olarte M, Pile-Spellman J. Recurrent abrupt occlusion after transluminal angioplasty for basilar artery stenosis: Case Report. *Neurosurgery.* 1999;44(1):210-5.
81. Karanam LSP, Sharma M, Alurkar A, Baddam SR, Pamidimukkala V, Polavarapu R. Balloon Angioplasty for Intracranial Atherosclerotic Disease: A Multicenter Study. *J Vasc Neurol.* 2017;9(4):29-34.
82. Kato K, Tomura N, Takahashi S, Sakuma I, Watarai J. Ischemic lesions related to cerebral angiography: Evaluated by diffusion weighted MR imaging. *Neuroradiology.* 2003;45:39-43.
83. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology.* 2007;243(3):812-9.
84. Khan S, Cloud GC, Keryy S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1218-25.
85. Kim JS. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. *Brain.* 2003;126:1864–72.
86. Kiyosue H, Okahara M, Yamashita M. Endovascular Stenting for Restenosis of the Intracranial Vertebrobasilar Artery After Balloon Angioplasty: Two Case Reports and Review of the Literature. *CVIR.* 2004; 27: 538.

87. Klijn CJ, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis and management. *Lancet Neurol.* 2010;9:1008–1017.
88. Ko YG, Park S, Kim JY, Min PK, Choi EY, Jung JH, Joung B, Choi D, Jang Y, Shim WH. Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents. *Yonsei Med J.* 2004;45(4):629-634.
89. Kocak B, Korkmazer B, Islak C, Kocer N, Kizilkilic O. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. *World Journal of Radiology.* 2012;4(9):391-400.
90. Koch S, Bustillo AJ, Campo B, Campo N, Campo-Bustillo I, McClendon MS, Katsnelson M, Romano JG. Prevalence of vertebral artery origin stenosis and occlusion in outpatient extracranial ultrasonography. *Journal of Vascular and Interventional Neurology.* 2014;7(3):18-22.
91. 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.
92. Koonce JD, Neal MT, Heck D, Wilson JA, Morris PP. Angiographic assessment of rotational vertebral artery syndrome (bow hunter's syndrome): a case series. *Neurographics.* 2013;3(2):100–710.3174.
93. Krämer BK, Hausberg M, Sanner B, Kusche-Vih-rog K, Weil J, Weisser B, Wenzel U, Trenkwalder P. Stellungnahme zu neuen Grenzwerten amerikanischer Fachgesellschaften. *Deutsche Hochdruckliga.* 16.11.2017.
94. Kuhl V, Tettenborn B, Eicke BM, Visbeck A, Meckes S. Color-coded duplex ultrasonography of the origin of the vertebral artery: normal values of flow velocities. *J Neuroimaging.* 2000;10(1):17-21.
95. Kumar Dundamadappa S, Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography and CT angiography. *J Neuroimaging.* 2013;23:360-7.
96. Kuramitsu S, Shirai S, Ando K. Mechanism of in-stent restenosis after second-generation drug-eluting stents (DES): is it different from bare-metal stents and first-generation DES? *J Thorac Dis.* 2015;(7):E599-E602.



97. Kurvers AG, Compter A, Wardlaw JM, van der Graaf Y, Nederkoorn PJ. Non-invasive imaging to detect vertebral artery stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(6):CD011149.
98. Langwieser N, Buyer D, Schuster T, Haller B, Laugwitz KL, Ibrahim T. Bare metal vs. Drug-eluting stents for extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis of nonrandomized comparative studies. *J Endovasc Ther*. 2014;(5):683-692.
99. Langwieser N, Prothmann S, Buyer D, Poppert H, Schuster T, Fusaro M. Safety and efficacy of different stent types for the endovascular therapy of extracranial vertebral artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:353.
100. Lanzmann RS, Schmitt P, Kröpil P, Blondin D. Techniken der kontrastmittelfreien MR-Angiografie. *Rofo*. 2011;183(10):913-24.
101. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Squeglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2473-80.
102. Liistro F, Porto I, Grotti S, Ventruzzo G, Vergallo R, Bellandi G, Bolognese I. Drug-eluting balloon angioplasty for carotid in-stent restenosis. *J Endovasc Ther*. 2012;19:729-733.
103. Lin YH, Juang JM, Jeng JS, Yip PK, Kao HL. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis treated with tubular coronary stents: clinical results and restenosis analysis. *J Endovasc Ther*. 2004;11:719-26.
104. Lin YH, Liu YC, Tseng WY, Juang JM, Hung CS, Lin JW, Jeng JS, YIP PK, Kao HL. The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. *Eur J Vasc Endovas Surg*. 2006;32:379-85.
105. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 24:43-52.
106. Luther B, Nowak T, Krasniqi H. *Gefässchirurgie*.2012;17: 46.
107. 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.

108. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002091.pub2.
109. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991.
110. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*. 2006;37:1016–1020.
111. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, Schulz UG, Rothwell PM, Clifton A, VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: The Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology*. 2017;89(12):1229-1236.
112. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: Prospective population-based study. *Brain*. 2009;132:982-8.
113. Marx JJ, Thoemke F. Classical crossed brain stem syndromes: myth or reality? *J Neurol*. 2009;256:898–903.
114. Matarin M, Singleton A, Hardy J, Meschia J. The genetics of ischaemic stroke. *J Intern Med*. 2010;267(2):139-55.
115. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of proximal extracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2009;40:713-8.
116. Meyermann R. Möglichkeiten einer Schädigung der Arteria vertebralis In: *Arteria vertebralis: Traumatologie und funktionelle Pathologie*, 1.Auflage. Hrsgb. Gutmann G. Springer-Verlag, 1985;135-152.
117. Mohammadian R, Sharifipour E, Mansourizadeh R, Sohrabi B, Navebi AR, Haririan S, Farhoudi M, Charsouei S, Najmi S. Angioplasty and stenting of symptomatic vertebral artery stenosis. Clinical and angiographic follow-up of 206 cases from Northwest Iran. *Neuroradiol J*. 2013;26(4):454-63.
118. Montorsi P, Galli S, Ravagni PM, Trabattoni D, Fabbicocchi F, Lualdi A. Drug-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis after carotid artery stenting: preliminary report. *J Endovasc Ther*. 2012;19:734-742.

119. Motarjeme A, Keifer JW, Zuska AJ. Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral arteries. *Radiology*. 1981;139(3):715-717.
120. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
121. Müller-Küppers M, Graf KJ, Pessin MS, DeWitt LD, Caplan LR. Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Eur Neurol*. 1997;37(3):146-56.
122. Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Panoulas VF, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Colombo A. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO study. *J Am Coll Cardiol* 2015;184:17-21.
123. Namini A, Naylor M, Koenigsberg RA. Vertebrobasilar Insufficiency and Stroke – A review of Posterior Circulation Diagnostic and Endovascular Treatment Options. *J Am Osteopath Coll Radiol*. 2015;4(3):15-23.
124. Nguyen TN, Zaidat OO, Gupta R, Nogueira RG, Tarig N, Kalia JS, Norbash AM, Qureshi AI. Balloon angioplasty for intracranial atherosclerotic disease: periprocedural risk and short-term outcomes in a multicenter study. *Stroke*. 2011;42(1):107-11.
125. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Frontiers in Neurology*. 2014;5:30.
126. O'Donnell MJ, Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet therapy for secondary prevention of noncardioembolic ischemic stroke: a critical review. *Stroke*. 2008;39(5):1638-1646.
127. Ogilvy CS, Yang X, Natarajan SK, Hauck EF, Sun L, Lewis-Mason L, Hopkins LN, Siddiqui AH and Levy EI. Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? *J Invasive Cardiol*. 2010;22:119-24.
128. Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Aparici F, Vasquez V, Mainar E. Angioplasty and stenting of symptomatic an asymptomatic vertebral artery stenosis: to treat or not to treat. *Eur J Neurol*. 2010;17:267-72.
129. Perren F, Vargas MI, Kargiotis O. Etiology of Intracranial Arterial Stenosis: Are Transcranial Color-Coded Duplex Ultrasound and 3T Black

- Blood MR Imaging Complementary?. *J Neuroimaging*. 2016;26:426-430.
130. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men. *Stroke*.2013;44:2821 –2828.
131. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lefler JE, Dowd CF. Endovascular treatment of noncarotid extracranial cerebrovascular disease. *Neurosurg Clin N Am*. 2000;11:331-50.
132. Poon M, Badimon JJ, Fuster V. Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet*. 2002;359:619-22.
133. 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.
134. 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.
135. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-946.
136. Raghuram K, Seynnaeve C, Rai AT. Endovascular treatment of extracranial atherosclerotic disease involving the vertebral artery origins: a comparison of drug-eluting and bare-metal stents. *J Neurointerv Surg*. 2011.
137. Ramirez CA, Febrer G, Gaudric J. Open repair of vertebral artery: a 7-year single-center report. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(1):79-85.
138. 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):1033-41.
139. Rangel-Castilla L, Kalani MY, Cronk K, Zabramski JM, Russin JJ, Spetzler RF. Vertebral artery transposition for revascularization of the posterior circulation: a critical assessment of temporary and permanent complications and outcomes *J Neurosurg*. 2015;122(3):671-7.
140. Rangel-Castilla L, Gandhi S, Munich SA, Cress MC, Sonig A, Krishna C, Hopkins LN, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH. Ischemic stroke: Original research: Experience with vertebral artery origin stenting and ostium di-

- latation: results of treatment and clinical outcomes. *J NeuroIntervent Surg.* 2016;8(5):476-480.
141. Reith W, Berkefeld J, Dietrich P, Fiehler J, Jansen O. *Clin Neuroradiol.* 2015;25:307.
  142. Ringelstein EB, Zeumer H, Schneider R. Der Beitrag der zerebralen Computertomographie zur Differentialtypologie und Differentialtherapie des ischämischen Hirninfarktes. *Fortschr Neurol Psychiat.* 1985;53:315-336.
  143. Ringelstein EB, Knecht S. Hypertension and the management of stroke risk. *Dtsch Arztebl* 2006;103(27): A-1906 / B-1635 / C-1579.
  144. Ringleb P, Veltkamp R, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W ed. *Neurologie 14., überarbeitete Auflage.* Berlin, Heidelberg : Springer, 2016e: 198-204.
  145. Rösch J, Keller FS, Kaufman JA. The birth, early years, and future of interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(7):841-853.
  146. Röther J, Diener HC, Groden C. Schlaganfall durch Verschluss der Wirbelsäulenarterien: Stent oder Medikation? Gemeinsame Pressemitteilung der DSG, DGN und DGNR. 2015.
  147. Rozeman AD, Hund H, Westein M, Wermer M, Boiten J, Schimsheimer RJ, Algra A. Duplex ultrasonography for the detection of vertebral artery stenosis: A comparison with CT angiography. *Brain and Behavior.* 2017; 7(8).
  148. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kleindorfer DE, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An Update Definition of Stroke for the 21<sup>st</sup> Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
  149. Sander D DC, Eckstein HH, et al. S3 guideline Extracranial Carotid Chapter 6: Epidemiology. *Gefäßchirurgie* 2012;17:497-501.
  150. Sarkar J, Wolfe SQ, Ching BH, Kellicut DC. Bow hunter's syndrome causing vertebrobasilar insufficiency in a young male with neck muscle hypertrophy: a case report and literature review. *Ann Vasc Surg.* 2013;10.1016.
  151. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(25):2618-26.

152. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4) CD000187.
153. Schulz UG, Fischer U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(1):45-53.
154. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (eds). PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. LernATLAS der Anatomie. Thieme-Verlag, Stuttgart. 2009 (2., überarbeitete und erweiterte Auflage), S.320.
155. Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg AW, Hacke W (eds). *NeuroIntensiv.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012 (2. Auflage), S. 342 ff.
156. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerotic: an overview. *Clin Cardiol.* 1991;14(2 Suppl 1):11-16.
157. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the New England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol.* 2012;69:346–51.
158. Siddig F, Memon MZ, Vasquez G, Safdar A, Qureshi AI. Comparism between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series. *Neurosurgery.* 2009;65(6):1024-33.
159. Siddig F, Vasquez G, Memon MZ, Suri MF, Taylor RA, Wojak JC, Chaloupka JC, Qureshi AI. Comparism of primary angioplasty with stent placement for treating symptomatic intracranial atherosclerotic disease: a multicenter study. *Stroke.* 2008;39(9):2505-10.
160. Sommer P, Seyfang L, Posekany A, Ferrari J, Lang W, Fertl E, Serles W, Töll T, Kiechl S, Greisenegger S. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol.* 2017;264:131-138.
161. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke.* 2004;35:1388–1392
162. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systamtic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke.* 2011;42:2212-6.

163. Storey GS, Marks MP, Dake M, Norbash AM, Steinberg GK. Vertebral artery stenting following percutaneous transluminal angioplasty. Technical note. *J Neurosurg.* 1996;84:883-7.
164. Taggart RA, Marks MP. The Case for Angioplasty in Patients with Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. *Front Neurol.* 2014;5:36.
165. Takis C, Kwan ES, Pessin MS, Caplan LR. Intracranial angioplasty: Experience and Complications. *Am J Neuroradiol* 1997;18(9):1661-8.
166. Tarig N, Khatri R. Leptomeningeal Collaterals in Acute Ischemic Stroke. *J Vasc Interv Neurol.* 2008;1(4):91-95.
167. Taylor RA, Sidding F, Suri MF, Martin CO, Hayakawa M, Chaloupka JC. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J Endovasc Ther.* 2008;15(2):203-12.
168. 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;31:230-234.
169. Thompson MC, Issa MA, Lazzaro MA, Zaidat OO. The Natural History of Vertebral Artery Origin Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(1):e1-4.
170. Tillmann B. In: Debus ES, Gross-Fengels W (Hrsg.). *Operative und interventionelle Gefäßmedizin.* Erste Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, S.25-26.
171. Tomycz L, Bansal NK, Lockney T, Strothers M, Connors JJ, Shay S, Singer RJ. Primary balloon angioplasty for symptomatic, high-grade intracranial stenosis. *Surg Neurol Int.* 2012;4:18.
172. Tsigoulis G, Piperidou C. Prevalence of symptomatic intracranial atherosclerosis in Caucasians: a prospective multicenter, transcranial Doppler study. *J Neuroimaging.* 2014;24(1):11-7.
173. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115(23):2969-2975.
174. Turan TN, Chimowitz M. Yet again no benefit of stenting over medical therapy. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):565-6.
175. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, Krumholz HM. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol,* 2001;88(9):980-6.

176. Valdueza M, Schreiber S, Rochl JE, Kleingebiel R. Neurosonology and neuroimaging of stroke. 1.Auflage, Thieme-Verlag. 2008.
177. Vajda Z, Guthe T, Perez MA, Heuschmid A, Schmid E, Bazner H, Henkes H. Neurovascular in-stent stenoses: treatment with conventional and drug-eluting balloons. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;(32):1942-7.
178. Vajda Z, Miloslavski E, Güthe T, Fischer S, Albes G, Heuschmid A, Henkes H. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;(30):1653-1656.
179. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39(2):497-50
180. Vicenzini E, Ricciardi MC, Sirimarco G, Di Pietro V, Lenzi GL. Extracranial and intracranial sonographic findings in vertebral artery diseases. *J Ultrasound Med.* 2010;29(12):1811-23.
181. Vilela P, Goulão A. Ischemic stroke: carotid and vertebral artery disease. *Eur Radiol.* 2005;15(3):427-433.
182. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (eds). Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011 (1. Auflage)
183. Wabnitz A und Chimowitz MI. Angioplasty, Stenting and Other Potential Treatments of Atherosclerotic Stenosis of Intracranial Arteries: Past, Present and Future. *Journal of Stroke.* 2017;19(3):271-276.
184. Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, Guterman LR, Hopkins LN. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, shortterm and long-term results. *J Interv Cardiol.* 2004;17:219-32.
185. Werner M, Braunlich S, Ulrich M, Bausback Y, Schuster J, Lukhaup A, Botsios S, Schreinert D, Schmidt A. Drug-eluting stents for treatment of vertebral artery origin stenosis. *J Endovasc Ther.* 2010;17:232-40.
186. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr., Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM&AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC.* 2017;24430.



187. Wilkinson IM. The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure. *Arch Neurol.* 1972;27(5):392-6.
188. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS and Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol.* 1998;55:470-8.
189. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA.* 1988;259(7):1025-9.
190. Yoon NK, Awad A, Kalani YS, Taussky P, Park MS. Stent technology in ischemic stroke. *Neurosurgical Focus.* 2017;(42):E11.
191. Youngman P, Wilson K, Harraf F, Kalra L. The economic burden of stroke in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(1):43-50.
192. Yu SC, Leung TW, Lam JS, Lam WW, Wong LK. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis: treatment with drug-eluting-stents. Clinical and angiographic results at 1-year follow-up. *Radiology.* 2009;251:224-32.
193. 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.
194. Yurdakul M, Tola M. Doppler criteria for identifying proximal vertebral artery stenosis of 50% or more. *J Ultrasound Med.* 2011;30:163-8.
195. Zaidat OO, Fitzsimmons B, Woodward B, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirsher H, Megerian JT, Pitzer P, Ramos J, Castonguay AC, Barnwell S, Smith WS, Gress DR, VISSIT Trial Investigators. Effect of a Balloon-Expandable Intracranial Stent vs Medical Therapy on Risk of Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis: The VISSIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;313(12):1240-1248.
196. Zavala-Alarcon E, Emmans L, Little R, Bant A. Percutaneous intervention for posterior fossa ischemia. A single center experience and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2008;127:70-7.
197. Zaytsev AY, Stoyda AY, Smirnov VE, Scherbyuk AN, Kondrashin SA, Artukchina EG, Kikevitch VA. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29:731.
198. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke research and treatment.* 2012;2012:436125. Epub 2012/05/03.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

|        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| A./Aa. | Arterie/Arterien                     |
| ACC    | Arteria carotis communis             |
| ACI    | Arteria carotis interna              |
| ASS    | Acetylsalicylsäure                   |
| bds.   | beidseits                            |
| BES    | Ballonexpandierender Stent           |
| BMT    | best medical treatment               |
| bzw.   | beziehungsweise                      |
| ca.    | circa                                |
| CAS    | Stenose der Arteria carotis          |
| cCT    | craniale Computertomographie         |
| cMRT   | craniale Magnetresonanztomographie   |
| CT     | Computertomographie                  |
| DEB    | Drug eluting Balloon                 |
| DES    | Drug eluting Stent                   |
| DGN    | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DHL    | Deutsche Hochdruckliga               |
| DSG    | Deutsche Schlaganfall Gesellschaft   |
| DUS    | Duplexultrasound (Duplexsonographie) |

|          |  |
|----------|--|
| EVA      | extrakranielle Arteria vertebralis   |
| EVAS     | Stenose der extrakraniellen Arteria vertebralis  |
| ICAD     | Intracranial atherosclerotic disease   |
| i.d.R.   | in der Regel   |
| IE       | Internationale Einheiten   |
| IRS      | In-Stent-Restenose   |
| IVA      | intrakranielle Arteria vertebralis   |
| IVAS     | Stenose der intrakraniellen Arteria vertebralis  |
| KHK      | koronare Herzkrankheit   |
| MRT      | Magnetresonanztomographie  |
| NEMC-PCR | New England Medical Center Posterior Circulation Register  |
| NOAK     | neue orale Antikoagulationsmittel  |
| pAVK     | periphere arterielle Verschlusskrankheit   |
| PICA     | Arteria cerebelli posterior  |
| PSV      | Peak systolic velocity (systolische Spitzengeschwindigkeit)  |
| PTA      | perkutane transluminale Angioplastie   |
| PVC      | Polyvinylchlorid   |
| SA       | Arteria subclavia  |
| SAE      | subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie   |
| SAMMPRIS | Stenting versus aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis |
| SD       | Standardabweichung   |

|         |   |
|---------|---|
| SE      | Standardfehler  |
| SES     | Selbstexpandierender Stent  |
| SSYLVIA | Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries |
| TCD     | Transkranielle Dopplersonographie   |
| TFH     | Thrombozytenfunktionshemmer   |
| TIA     | transitorische ischämische Attacke  |
| u.a.    | unter anderem   |
| UKS     | Universitätsklinikum des Saarlandes   |
| VA      | Arteria vertebralis   |
| VAS     | Stenose der Arteria vertebralis   |
| VAST    | Vertebral Artery Stenting Trial   |
| VISSIT  | Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy                                     |
| VIST    | Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial   |
| vs.     | versus  |
| WHO     | Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen  |
| z.B.    | zum Beispiel  |

## 8 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Verwendete Devices .....   | 28 |
| Tabelle 2: Patientendaten .....   | 31 |
| Tabelle 3: Verteilung der Stenosen nach Intervention und Lokalisation ..... | 34 |
| Tabelle 4: Periinterventionelle zerebral-ischämische Ereignisse .....       | 40 |
| Tabelle 5: Übersicht unerwünschter Behandlungszwischenfälle .....           | 41 |
| Tabelle 6: Symptome bei Restenosen .....                                    | 46 |

## 9 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Verlauf der A.vertebralis.....  | 6  |
| Abbildung 2: Gefäßversorgung des Gehirns [134] .....   | 7  |
| Abbildung 3: Stenosegrade präinterventionell.....  | 32 |
| Abbildung 4: Verteilung der Stenosen nach Schweregrad .....  | 33 |
| Abbildung 5: Ballondilatation V4-Segment .....   | 35 |
| Abbildung 6: Stentangioplastie V1-Segment.....   | 35 |
| Abbildung 7: Angioplastieverfahren nach Segmenten.....   | 36 |
| Abbildung 8: Stenosereduktion in Abhängigkeit der Intervention.....                                | 37 |
| Abbildung 9: mRS-Score in Abhängigkeit der Lokalisation und der Interventionsart ...               | 38 |
| Abbildung 10: Veränderung mRS-Score .....  | 38 |
| Abbildung 11: Stenosereduktion hochgradiger VAS abhängig von der Interventionsart .....            | 39 |
| Abbildung 12: mRS-Score im Langzeitverlauf in Abhängigkeit der Therapie und Lokalisation.....      | 42 |
| Abbildung 13: Restenosegrad in Abhängigkeit der Interventionsart .....                             | 45 |
| Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit zerebral-ischämischer Ereignisse abhängig vom Restenosegrad ..... | 45 |
| Abbildung 15: Verteilung Restenosen nach Zeit bis zum Auftritt .....                               | 46 |

## **10 Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen wird in der pdf-Datei auf die Veröffentlichung des Lebenslaufs verzichtet.

## **11 Danksagung**

Aus Datenschutzgründen wird in der pdf-Datei auf die Veröffentlichung der Danksagung verzichtet