

**Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen**

Langzeitprognose nach Angioplastie und Stentung von Stenosen intrakranieller Arterien

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Heldmaier, geb. Hoberg, Lynn Vera Ilona

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Bischof

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Seizer

Tag der Disputation: 04.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls	5
1.2 Definition des Schlaganfalls	6
1.3 Ätiologie des Schlaganfalls	6
1.4 Arterielle Blutversorgung	7
1.5 Leitsymptome des Schlaganfalls	8
1.6 Pathogenese der Arteriosklerose	9
1.7 Risikofaktoren des Schlaganfalls	10
1.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	12
1.9 Prognose des Schlaganfalls	15
1.10 Fragestellung	15
2 Methoden	17
2.1 Studienaufbau und Rekrutierung des Patientenkollektivs	17
2.2 Einschlusskriterien	17
2.3 Ausschlusskriterien	20
2.4 Endpunkte	20
2.5 Datenerhebung	21
2.6 Ablauf der Intervention	22
2.7 Medikamentöse Therapie	24
2.8 Nachuntersuchung/Follow-up	24
2.9 Stents	24
2.10 Diagnostische Verfahren	25
2.10.1 Dopplersonografie der intrakraniellen Gefäße	25
2.10.2 Computertomografie	28
2.10.3 Magnetresonanztomografie	30
2.11 Statistik	32
2.12 Zustimmung der Ethikkommission	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 Follow-up	37
3.3 Endpunkte	41
3.3.1 Instentstenosen	42
3.3.2 Stent-Verschluss	45

3.3.3	Re-Apoplex	46
3.3.4	Myokardinfarkt	48
3.3.5	Stentimplantationen in weitere Gefäße	48
3.3.6	Todesfälle	49
3.4	Risikofaktoren	50
3.4.1	Arterielle Hypertonie	50
3.4.2	Diabetes mellitus	51
3.4.3	Fettstoffwechselstörung	51
3.4.4	Raucheranamnese	51
4	Diskussion	54
4.1	Ergebnisse im Vergleich zur Studienlage	55
4.1.1	Patientenkollektiv	55
4.1.2	Instentstenose-Risiko	55
4.1.3	Stent-Verschluss	57
4.1.4	Re-Apoplex-Risiko	57
4.1.5	Myokardinfarkt	58
4.1.6	Stentimplantationen in weitere Gefäße	58
4.1.7	Todesfälle	58
4.1.8	Risikofaktoren	59
4.2	Implikationen für die Forschung	61
4.3	Auswirkung der SAMMPRIS-Studie	63
4.4	Limitationen	64
5	Zusammenfassung	66
	Abbildungsverzeichnis	68
	Tabellenverzeichnis	69
	Literaturverzeichnis	81
	Anhang	
	Eigenanteilserklärung	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ACT	aktivierte Gerinnungszeit
AFS	Arteria femoralis superficialis
ASS	Acetylsalicylsäure
BA	Arteria basilaris
BES	ballon-expandierender Stent
BMS	bare metal stent
CCT	kraniale Computertomografie
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL	high density lipoprotein
HE	Hounsfield-Einheiten

ICAS	intrakranielle arterielle Stenose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Instentstenose
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MRA	MR-Angiografie
MRT	Magnetresonanztomografie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTAS	perkutane transluminale Angioplastie mit Stentung
RKI	Robert Koch-Institut
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SES	selbst-expandierender Stent
TCD	transkranielle Dopplersonografie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VA	Arteria vertebralis
VA/BA	Übergang der Arteria vertebralis und der Arteria basilaris

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls

In Deutschland erleiden jährlich zwischen 160 und 210 Menschen je 100.000 Einwohner einen Schlaganfall [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für einen erstmaligen Hirninfarkt liegt bei 73 Jahren [2]. Die Inzidenz eines Schlaganfalls ist bei Männern höher als bei Frauen, aufgrund der höheren Lebenserwartung ereignen sich jedoch insgesamt mehr Schlaganfallereignisse bei Frauen [3, 4]. Bezieht man die Zahlen des Erlanger Schlaganfall Registers auf die deutsche Bevölkerung des Jahres 2008, so waren ca. 196.000 erstmalige und 66.000 erneute Schlaganfälle (Re-Apoplex) innerhalb eines Jahres zu erwarten [5]. Laut der Global Burden of Disease Study 2010 ist der Schlaganfall nach der koronaren Herzkrankheit weltweit die zweithäufigste Todesursache [6]. Außerdem stellt diese Erkrankung die häufigste Ursache für eine erworbene Behinderung dar [4]. Knapp ein Viertel der Patienten leidet 3 Monate nach einem erstmaligen Schlaganfall unter schweren und 27 % unter moderaten Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens. Von den schwer Betroffenen müssen 60 % in einer stationären Pflegeeinrichtung betreut werden [7]. Im Verlauf kann nur ein Drittel der Patienten erneut einer geordneten Tätigkeit nachgehen [8].

In Deutschland konnte durch die verbesserte medizinische Versorgung in den letzten 2 Jahrzehnten sowohl die Anzahl an jährlichen Neuerkrankungen als auch die Sterblichkeit des Schlaganfalls gesenkt werden. Die Prävalenz nahm jedoch durch die steigende Lebenserwartung zu (ca. 2000–2500/100.000 Einwohner) [1]. In Anbetracht des steigenden Alters der Weltbevölkerung ist mit einer deutlichen Zunahme der durch Schlaganfälle verursachten Therapie- und Pflegekosten zu rechnen. So schätzt das Erlanger Schlaganfall Projekt für den Zeitraum von 2006 bis 2025 direkte Kosten für die Schlaganfallversorgung in Höhe von 108 Milliarden

Euro [9]. Hinzu kommen die Kosten durch den Arbeitsausfall und Berufsunfähigkeit. Folglich kommt der Schlaganfallbehandlung und Prävention in Zukunft eine große Bedeutung zu.

1.2 Definition des Schlaganfalls

Das Robert Koch-Institut (RKI) definiert einen Schlaganfall, als einen plötzlich einsetzenden Ausfall von Hirnfunktionen [10]. Hierbei unterscheidet man den ischämischen vom hämorrhagischen Insult. In 80–85 % der Fälle handelt es sich um eine cerebrale Ischämie, 10–15 % sind durch cerebrale Blutungen verursacht und 5 % der Ereignisse entstehen aufgrund einer Subarachnoidalblutung (SAB) [1, 11]. Ursächlich für die Durchblutungsstörung bei einem ischämischen Insult können zum einen stenosierende Gefäßprozesse oder auch thrombotische oder thromboembolische arterielle Verschlüsse sein [1]. Abhängig vom betroffenen Hirnareal kommt es zu unterschiedlichen Ausfallerscheinungen wie beispielsweise Lähmungen, Sprach-, Seh- oder Gefühlsstörungen. Weitere Symptome sind unter anderem Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichts-, Koordinations- und Bewusstseinsstörungen [12].

1.3 Ätiologie des Schlaganfalls

Zur ätiologischen Beurteilung eines ischämischen Insults wurden die TOAST-Kriterien definiert. Die 5 Kriterien dienen der Einordnung der Schlaganfallgenese. Hierzu zählen die Makro-, Mikroangiopathie, kardiale Embolien, andere Ursachen und unklare Ätiologie [13].

Als eine der Hauptursachen für einen ischämischen Schlaganfall gilt die cerebrale Atherosklerose. Hierbei unterscheidet man nach extra- (ECAS) und intrakranieller Atherosklerose (ICAS), deren Häufigkeit in den verschiedenen ethnischen Gruppen sehr unterschiedlich ist. Während die ECAS bei Kaukasiern vermehrt auftritt, ist die ICAS bei Asiaten, Dunkelhäutigen und Hispanos häufiger [14–16]. Laut Literatur werden 6,5–8 % aller ischämischen Insulte durch eine intrakranielle arterielle Stenose (ICAS) verursacht [17]. Hierbei führen makroangiopathische Prozesse zu einer Einengung des Gefäßes, sodass es im Rahmen eines Blutdruck-

abfalls zu einer poststenotischen Minderperfusion und damit zu neurologischen Ausfallerscheinungen kommen kann. Hierdurch kommt es zu einem sogenannten Grenzzoneninfarkt, da die Ischämie das Grenzgebiet zweier Gefäßterritorien betrifft. Der Definition nach liegt eine Makroangiopathie beim Nachweis einer mindestens 50%igen Stenose vor [18]. Im Allgemeinen gelten arterielle Stenosen ab einer Lumeneinengung von $\geq 70\%$ als hämodynamisch relevant und werden als hochgradig bezeichnet [19].

Des Weiteren kann es durch embolische Ereignisse zu einem Schlaganfall kommen. Zum einen können kardiale Thromben, welche vor allem bei Vorhofflimmern auftreten, cerebrale Durchblutungsstörungen verursachen, aber auch arterio-arterielle Thromben, die durch das Ablösen von thrombotischem Material aus atherosklerotischen Plaques entstehen. Hierdurch kommt es in der Regel zu einem sogenannten Territorialinfarkt, bei dem das gesamte Versorgungsgebiet des entsprechenden Gefäßes betroffen ist. Am häufigsten tritt diese Form im Stromgebiet der Arteria cerebri media auf [20].

Die Mikroangiopathie stellt einen weiteren Mechanismus zur Entstehung eines Schlaganfalls dar. Im Rahmen der mikroangiopathischen Veränderungen kommt es durch einen lange bestehenden Bluthochdruck zu einer Hyalinisierung der Gefäßwand und in deren Folge zum Verschluss dünnlumiger Arterien. Hierdurch werden kleine Ischämien verursacht (durchschnittlich 1,5 cm Durchmesser), die man als lakunäre Infarkte bezeichnet [21].

Mit 30 % die häufigste Ursache für einen ischämischen Schlaganfall ist das kardioembolische Ereignis, in 26 % der Fälle liegt eine Mikroangiopathie und bei rund 15 % eine Makroangiopathie zugrunde [22]. Weitere, jedoch seltenere Ursachen für cerebrale Perfusionsstörungen sind, neben den obengenannten Hirnblutungen, unter anderem Vaskulitiden, hämatologische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, Dissektionen sowie Gefäßspasmen (z. B. im Rahmen einer SAB) [18, 23].

1.4 Arterielle Blutversorgung

Die Blutversorgung des Hirnparenchyms erfolgt über 4 große Arterien, die jeweils rechts und links angelegte Arteria carotis interna (ACI) sowie Arteria vertebralis (VA). Die ACI ist ein Ast der Arteria carotis communis (ACC), welche aus dem

Aortenbogen bzw. aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt. Die ACC teilt sich in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa (ACE). In ihrem Verlauf zieht die ACI durch die Schädelbasis nach intrakraniell. Hier zweigt sie sich in die Arteria cerebri media (ACM) sowie die Arteria cerebri anterior (ACA) auf.

Die Arteriae vertebrales entspringen aus den Arteriae subclaviae und ziehen jeweils rechts und links durch die Foramina transversaria der Halswirbelsäule bis zum Atlas, treten dann in den Spinalkanal ein und verlaufen am Hirnstamm entlang nach intrakraniell. Kurz darauf vereinigen sich die beiden Arteriae vertebrales zur Arteria basilaris (BA), welche sich im Verlauf wiederum in die rechte und linke Arteria cerebri posterior (ACP) aufteilt [24].

Eine ringförmige Anastomose verbindet das Stromgebiet der A. carotis und der A. vertebralis mit dem linken und rechten Versorgungsgebiet. Die verbindenden Gefäße werden als Arteriae communicantes anteriores bzw. posteriores bezeichnet und können sehr variabel (z. B. fehlend oder hypoplastisch) angelegt sein. Dieser Gefäßring wird Circulus arteriosus cerebri genannt. Hierüber kann bei langsam entstehenden Stenosen eine Minderdurchblutung gegebenenfalls kompensiert werden [25].

Die Blutversorgung über die beiden Karotiden wird als vordere Zirkulation oder vorderes Stromgebiet bezeichnet, die Versorgung über die Vertebralarterien als hinteres Stromgebiet oder hintere Zirkulation. Jede Arterie versorgt einen bestimmten Teil des Hirnparenchyms der jeweiligen Seite. Die mittlere Hirnarterie speist den lateralen Teil der entsprechenden Großhirnhemisphäre, während die vordere Hirnarterie die Blutversorgung der medialen Anteile der jeweiligen Großhirnhemisphäre übernimmt. Über das hintere Stromgebiet, sprich durch die VA, BA und hinteren Hirnarterien, werden der Hirnstamm, das Kleinhirn, der Okzipitallappen und Teile des Temporallappens versorgt [26]. So lassen sich anhand der auftretenden Symptome eines Schlaganfalls Rückschlüsse auf das betroffene Gefäßterritorium ziehen [27].

1.5 Leitsymptome des Schlaganfalls

Bei einer Minderperfusion im Versorgungsgebiet einer der 3 großen Hirnarterien, Aa. cerebri anterior, media und posterior, kommt es zu typischen neurologischen

Ausfallerscheinungen. So tritt bei einer Durchblutungsstörung im Bereich der A. cerebri anterior eine kontralaterale beinbetonte Hemiparese auf, in der Hälfte der Fälle in Kombination mit einer Sensibilitätsstörung im betroffenen Areal. Ebenso kann es zu Blasenfunktionsstörungen kommen. Eine kontralaterale brachiofazial betonte Hemiparese zeigt sich bei einem Infarkt im Mediastromgebiet. Zudem kann hierbei eine Aphasie auftreten, sofern die dominante Hemisphäre betroffen ist [28]. Außerdem können ein Neglect, eine Hemianopsie oder Hemihypästhesie die Folge sein [12]. Eine Ischämie im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior präsentiert sich mit einer Hemianopsie, auch eine Hemihypästhesie kann auftreten. Perfusionsstörungen im vertebrobasilären Stromgebiet verursachen Hirnstamminfarkte, zudem kann das Kleinhirn mitbeteiligt sein. Hier können neben Schwindel auch eine Ataxie, Schluck- oder Sprechstörungen, Blickparesen, Hemi- oder Tetraparesen sowie Bewusstseinsstörungen auftreten [12].

1.6 Pathogenese der Arteriosklerose

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems, die mit einer Verhärtung und Lumeneinengung der betroffenen Arterien einhergeht. Das Krankheitsbild der Arteriosklerose fasst verschiedene Formen der Angiopathie zusammen. Hierzu gehören unter anderem die Atherosklerose, Mediasklerose, Arterionekrose, entzündliche Arterienerkrankung und die durch eine Hypertonie verursachte hyperplastische Arteriopathie [29]. Der Begriff der Atherosklerose wird oft auch synonym für Arteriosklerose verwendet und betont den histopathologischen Prozess der Plaque-Entstehung [30].

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist noch nicht vollständig geklärt [31]. Die Theorie von Epstein und Ross postuliert eine Schädigung des Endothels als pathogenetischen Mechanismus. Gründe für die endotheliale Dysfunktion können unter anderem Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Rauchen sein [32]. Hierdurch kommt es zur Zelladhäsion von Monozyten, welche daraufhin in die Intima der Gefäßwand einwandern und sich dort zu ortsständigen Makrophagen differenzieren. Im Blut zirkulierendes Cholesterin des LDL-Typs (Näheres siehe unten: Hypercholesterinämie) wird von den Makrophagen aufgenommen, infolgedessen wandeln sich diese in Schaumzellen um. Im Rahmen die-

ses Prozesses kommt es zu einer Entzündungsreaktion. Zudem proliferieren Myozyten der Gefäßwand und Fibroblasten wandern ein. Dies hat eine Fibrosierung der Arterie zur Folge. Durch diesen Umbauvorgang entstehen subendotheliale Plaques, so kommt es zu einer Versteifung und Stenosierung des Gefäßes. Die Lumenreduktion hat einen verminderten Blutfluss zur Folge, sodass es je nach Lokalisation der Stenose zu einem Herzinfarkt, Schlaganfall oder einer Durchblutungsstörung einer Extremität kommen kann [33]. Ebenso besteht die Gefahr einer Plaqueruptur, bei der es zu einem plötzlichen Gefäßverschluss oder einer intravasalen Thrombenbildung kommen kann. Hierdurch können arterio-arterielle Embolien entstehen, welche zur Okklusion kleinerer Arterien im nachgeschalteten Stromgebiet führen [32, 34]. Bei diesen schnellen Perfusionsänderungen können, im Gegensatz zu langsam entstehenden Stenosierungen, die Kollaterale die plötzliche Minderdurchblutung nicht kompensieren [25, 35]. Infolgedessen kommt es durch eine Hypoxie zur Infarzierung des Gewebes. Betrifft dies eine hirnversorgende Arterie, so führt dies zu einem Schlaganfall.

1.7 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Zu den Risikofaktoren für eine intrakranielle arterielle Stenose zählen vor allem die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und das Rauchen [36]. Übergewicht, Alter, Geschlecht, familiäre Disposition und Hyperurikämie stellen weitere Risikofaktoren dar [37]. Im Allgemeinen führen diese auch zu koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkten, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sowie anderen Gefäßstenosen wie z. B. der Karotisstenose.

Arterielle Hypertonie

Laut den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2013 liegt eine arterielle Hypertonie vor, wenn eine Blutdruckerhöhung der systolischen Werte über 140 mmHg und/oder der diastolischen Werte über 90 mmHg gemessen wird. Als optimal gelten Werte unter 120/80 mmHg. Ein normaler Blutdruck ist definiert als systolisch 120–129 und/oder diastolisch 80–84 mmHg. Als hoch-normal werden Werte von

bis zu 139/89 mmHg eingestuft [38]. Epidemiologische Untersuchungen ergaben eine Prävalenz von 30 % innerhalb Europas, am häufigsten ist der Bluthochdruck in Nordjapan [39]. Bluthochdruck gilt als ein wichtiger Risikofaktor für alle Formen des Schlaganfalls. Da es sich um einen modifizierbaren Faktor handelt, kommt der Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Primärprävention große Bedeutung zu. So haben Untersuchungen gezeigt, dass ein diastolischer Blutdruck über 100 mmHg das Apoplexrisiko zehnfach erhöht. Durch eine antihypertensive Therapie mit dem Zielwert von 135/85 mmHg lässt sich das Risiko um 40–50 % verringern [40]. Die SHEP-Studie ergab, dass eine alleinige Senkung des systolischen Blutdrucks um 11 mmHg das Schlaganfallrisiko um mehr als ein Drittel senkt [41].

Diabetes mellitus

Eine chronische Hyperglykämie verursacht durch verschiedene endokrine Erkrankungen wird unter dem Begriff des Diabetes mellitus zusammengefasst. Dem erhöhten Blutzucker können eine Störung der Insulinwirkung, Insulinsekretion oder auch eine Kombination beider Pathologien zugrunde liegen. Zur Diagnosestellung werden unterschiedliche Parameter herangezogen. So ist das Vorliegen eines $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$, ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert ≥ 200 mg/dl, ein Nüchtern-Glukosespiegel im Plasma ≥ 126 mg/dl oder ein 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest ≥ 200 mg/dl der Definition nach ausreichend zur Diagnosestellung [42, 43]. Studien haben ergeben, dass Diabetiker eine zwei- bis dreifach erhöhte Schlaganfall-Inzidenz aufweisen [44]. Diabetes mellitus und die damit einhergehende Hyperglykämie sind einer der bedeutsamsten Faktoren bei der Entstehung der Mikro- und Makroangiopathie [45]. Eine isolierte Senkung des Blutzuckers hat jedoch keinen Einfluss auf die Schlaganfall-Inzidenz, wie die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigte. Erst in Kombination mit der Behandlung eines arteriellen Hypertonus und der Reduktion anderer Risikofaktoren kann das Schlaganfallrisiko gesenkt werden [40, 46].

Hypercholesterinämie

Eine Hypercholesterinämie ist definiert als eine Erhöhung des Gesamtcholesterins auf über 200 mg/dl. Das Gesamtcholesterin wird unterteilt in low density li-

poprotein (LDL) und high density lipoprotein (HDL). Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Erhöhung des LDL-Anteils zu einer Erhöhung des Arterioskleroserisikos führt, während hohe HDL-Werte diesbezüglich einen protektiven Effekt aufweisen [47]. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und der Entstehung einer cerebralen Ischämie wird kontrovers diskutiert. So konnte in einer großen prospektiven Studie keine signifikante Assoziation zwischen Hypercholesterinämie und einem erhöhten Schlaganfallrisiko gezeigt werden [48]. Andere Studien belegen jedoch den positiven Effekt bezüglich einer Reduktion des Schlaganfallrisikos unter einer Therapie mit Cholesterinesterasehemmern [49]. Abhängig vom Risikoprofil des Patienten werden LDL-Werte < 100 mg/dl bzw. bei sehr hohem Risiko < 70 mg/dl angestrebt [50].

Nikotinabusus

Die Metaanalyse von Shinton und Beevers ergab eine Verdoppelung des Schlaganfallrisikos bei Rauchern. Zudem zeigte sich, dass das Risiko für eine Subarachnoidalblutung ebenfalls erhöht ist, hier sogar um Faktor 3 [51]. Es wird vermutet, dass eine vermehrte Aggregabilität der Thrombozyten, eine direkte Endothelschädigung sowie ein erhöhter Fibrinogen- und Hämatokritwert hierfür verantwortlich sind [40]. Laut der Framingham Studie sinkt das Risiko innerhalb von 2 Jahren nach Rauchstopp signifikant und entspricht 5 Jahre nach Beendigung des Nikotinabusus wieder dem eines Nichtrauchers [52]. Diese Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit Patienten zur Aufgabe des Rauchens anzuhalten.

1.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Dem Satz „Time is brain“ folgend soll ein Schlaganfallpatient schnellstmöglich in eine Klinik transportiert und dort versorgt werden. Die Untersuchungen von Saver ergaben, dass während eines Schlaganfalls jede Minute fast 2 Millionen Neuronen, 14 Milliarden Synapsen und 12 Kilometer myelinisierter Fasern zugrunde gehen. So altert das Gehirn während einer einstündigen Ischämie ohne Therapie um 3,6 Jahre [53].

1.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Die nachfolgend erläuterte Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls folgt den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Stand März 2017). So soll die Behandlung des Schlaganfall-Patienten in einer hierfür spezialisierten Stroke Unit erfolgen. Als wichtigstes bildgebendes Verfahren soll die Computertomografie bei akuter Symptomatik umgehend durchgeführt werden. Steht eine Magnetresonanztomografie zeitnah zur Verfügung, so kann diese alternativ erfolgen. Zur Überwachung des Patienten sollen der neurologische Status sowie die Vitalparameter regelmäßig überprüft werden. Die Therapie etwaiger pathologischer Vitalparameter, wie ein entgleister Blutdruck, gelten als Basis der Schlaganfallversorgung. Zur Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose, eines Dekubitus oder einer (Aspirations-)Pneumonie soll eine frühzeitige Mobilisation angestrebt werden. Beim Vorliegen eines malignen, raumfordernden Mediainfarkts soll eine Hemikraniektomie zur Verbesserung des Outcomes und der Überlebenschance frühzeitig durchgeführt werden [54].

Die Leitlinien der DGN wurden im Jahr 2016 durch die Leitlinien zur rekanalisierenden Therapie ergänzt. Die medikamentöse Rekanalisation soll innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden mittels recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) erfolgen. Es wird eine Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht (maximal 90 mg) empfohlen. 10 % der Gesamtdosis sollen zunächst als Bolus und der Rest danach als 60-minütige Infusion appliziert werden. Eine Altersbegrenzung liegt hierfür nicht vor. Liegt der Beginn der Symptomatik bereits 4,5 bis 6 Stunden zurück, so kann unter bestimmten Voraussetzungen die intravenöse Thrombolyse als individueller Heilversuch angewendet werden.

Eine mechanische Rekanalisation wird von interventionellen Neuroradiologen als Kathetereingriff durchgeführt. Die DGN empfiehlt dieses Verfahren bei Schlaganfallpatienten mit akuten klinisch relevanten neurologischen Ausfallerscheinungen und großem arteriellem Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn. Eine systemische Therapie mit rtPA soll, nach Ausschluss von Kontraindikationen, bei Patienten im 4,5-Stunden-Zeitfenster additiv erfolgen. Auch nach 6 Stunden Symptompersistenz kann diese Therapie bei bestimmten Patienten noch wirkungsvoll sein. Das Zeitintervall zwischen Einlieferung in das Krankenhaus und Beginn der Intervention soll höchstens 90 Minuten betragen. Hierfür ist eine möglichst schnelle nicht-invasive Gefäßdarstellung

zur Indikationsstellung anzustreben. Auch bei Vorliegen eines akuten Basilarisverschlusses sollte eine mechanische Thrombektomie erfolgen. Ein Zeitfenster wurde hierfür in den Leitlinien nicht definiert. Es wird lediglich die Vermutung geäußert, dass die Obergrenze des Zeitfensters höher liegt als bei Verschlüssen im vorderen Stromgebiet [55].

Ein weiteres interventionelles Verfahren stellt die Angioplastie mit Stentimplantation zur Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen dar. Diese Therapie wird aktuell kontrovers diskutiert. So wird nach dem Beratungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) derzeit eine perkutane transluminale Angioplastie mit Stentung (PTAS) nur unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen. Wie zum Beispiel für Patienten, die eine mindestens 70%ige Stenose aufweisen und trotz intensiver medikamentöser Therapie erneut einen Schlaganfall erleiden oder bei schlechter Kollateralisierung wiederholt Symptome auftreten. Zudem heißt es, dass Patienten mit akuten Gefäßverschlüssen, bei denen andere Therapien versagen oder nicht angewendet werden können, von einer Stentimplantation profitieren können [56]. Dieser zurückhaltenden Empfehlung liegen die Ergebnisse der SAMMPRIS- und VISSIT-Studie zugrunde, die beide vorzeitig abgebrochen wurden. Beide Studien ergaben ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko für Patienten mit PTAS und medikamentöser Therapie im Vergleich zur Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde [57, 58]. So traten in der SAMMPRIS-Studie bei 26 % der PTAS-Gruppe Schlaganfälle auf im Vergleich zu 19 % in der Medikamenten-Gruppe. Hämorrhagische Insulte zeigten sich bei 13 % der Stent-Patienten und lediglich bei 4 % der medikamentös Behandelten [57].

Aufgrund des hohen Re-Apoplex-Risikos (siehe Abschnitt 1.9) ist eine konsequente Reduktion der Risikofaktoren und eine effiziente Sekundärprophylaxe von großer Bedeutung. Die DGN empfiehlt für Patienten mit ischämischem Schlaganfall den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern. Eine Therapie mittels Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) soll, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, bereits in der Frühphase einer cerebralen Ischämie begonnen werden. Statine sollen bei cerebralen Ischämien mit einem LDL-Zielwert von < 100 mg/dl eingesetzt werden. Beim Vorliegen eines Vorhofflimmerns soll ein Patient mit ischämischem Schlaganfall antikoaguliert werden. Eine antihypertensive Therapie soll laut Leitlinie den Blutdruck auf Werte unter 140/90 mmHg senken [59].

1.9 Prognose des Schlaganfalls

Wie die Untersuchungen des Erlanger Schlaganfall Projekts ergaben, liegt die Letalität eines Schlaganfalls nach 4 Wochen bei knapp 20 %, nach 3 Monaten bei ca. 29 % und innerhalb eines Jahres bei ca. 37 % [5]. Ein Viertel der Patienten wird nach der Therapie in einer Klinik direkt in eine stationäre Rehabilitation verlegt. Nach der Akutbehandlung können 57 % in ihr häusliches Umfeld entlassen werden. Bei 7 % der Patienten nach ischämischem Insult ist eine Verlegung in eine Pflegeeinrichtung erforderlich [4]. Lediglich ein Drittel der Patienten nimmt nach dem Insult wieder eine berufliche Tätigkeit auf [8]. In Deutschland gibt es derzeit 300 zertifizierte Stroke Units (Stand März 2017) [60]. Durch die spezialisierte Betreuung von Schlaganfall-Patienten in einer solchen Schlaganfalleinheit konnten sowohl die Morbidität als auch die Letalität gesenkt werden [8].

Das Risiko für Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen innerhalb eines Jahres erneut einen Schlaganfall zu erleiden liegt bei 18 % und über 3 Jahre gesehen bei 23 % [61]. Johnston et al. geben ein Risiko von 4–20 % an, innerhalb von 3 Monaten nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) einen Schlaganfall zu erleiden [62]. Wesentlich für die weitere Prognose sind die Sekundärprophylaxe sowie die Reduktion etwaiger Risikofaktoren [8].

1.10 Fragestellung

Der Schlaganfall ist ein häufiges Krankheitsbild mit zunehmender Prävalenz und den damit verbundenen Herausforderungen für die zukünftige Versorgung und Kostenabdeckung [1]. Arteriosklerotische Stenosen intrakranieller Arterien stellen hierbei eine wichtige Ursache dar.

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Therapien des arteriosklerotischen Schlaganfalls untersucht. So stehen sich vor allem 2 Therapieansätze gegenüber. Die aggressive medikamentöse Therapie im Gegensatz zur interventionellen Stentimplantation. Die WASID-Studie untersuchte, ob Warfarin oder Aspirin besser zur Prävention ischämischer Ereignisse bei ICAS-Patienten geeignet ist. Es zeigte sich eine erhöhte Komplikationsrate in der Warfarin-Gruppe, sodass der Einsatz von Aspirin empfohlen wurde [63]. Weitere Studien zeigten, dass ei-

ne duale Plättchenhemmung (Clopidogrel + ASS) effektiver ist als eine alleinige Aspirin-Gabe [64, 65].

Dennoch ergaben die WASID- und andere Studien, dass für Patienten mit hochgradigen intrakraniellen Stenosen trotz intensiver medikamentöser Therapie ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko bestehen bleibt [62, 63]. Dies zeigt die Wichtigkeit weiterer Therapien neben der medikamentösen Behandlung. Hier erwies sich die Stentimplantation als zusätzlicher Ansatz zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Dieses Verfahren kam bereits längere Zeit zum Einsatz bis im Jahr 2011 eine amerikanische Studie diese Therapie der aggressiven medikamentösen Behandlung gegenüberstellte. Diese Untersuchung von Derdeyn et al. mit dem Titel „Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“ (SAMMPRIS) wurde 2013 veröffentlicht und führte zu einer großen Diskussion bezüglich des Einsatzes von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da eine Zwischenauswertung eine erhöhte Komplikationsrate zuungunsten der Stent-Gruppe ergab [57]. Diese Ergebnisse stellten den Nutzen der PTAS für ICAS-Patienten in Frage. Aus diesem Grund erfolgte die Untersuchung zur Langzeitprognose nach Angioplastie und Stentung von Stenosen intrakranieller Arterien an 75 Patienten. In dieser Studie wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Wie häufig wurden die Endpunkte Instentstenose, Stent-Verschluss, Re-Apoplex, transitorisch ischämische Attacke, Myokardinfarkt und Exitus erreicht?
- Mit welchen Risikofaktoren ist das Erreichen der Endpunkte assoziiert?
- Ist das Risiko für das Auftreten einer Instentstenose in bestimmten Gefäßen erhöht?
- Ergeben die Untersuchungen Hinweise zur Verbesserung der Therapie und Nachbeobachtung?
- Ist die PTAS eine sichere und wirksame Therapie für intrakranielle arterielle Stenosen?

Kapitel 2

Methoden

2.1 Studienaufbau und Rekrutierung des Patientenkollektivs

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Langzeitstudie, welche am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) durchgeführt wurde. Die der Studie zugrunde liegenden Daten wurden durch Auswertung der Datenbank, Nachuntersuchungen sowie durch Befragung der Patienten und gegebenenfalls deren Angehöriger und behandelnder Ärzte ermittelt.

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte zunächst durch Analyse der Verschlüsselungscodices der Datenbank des UKT. Hierdurch konnten solche Patienten ($n = 200$) ermittelt werden, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis Dezember 2012 eine PTAS einer intrakraniellen arteriellen Stenose erhalten haben. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden 75 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Übersicht der Rekrutierung ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

2.2 Einschlusskriterien

Die Auswahl der Einschlusskriterien erfolgte in Anlehnung an die SAMMPRIS Studie [57]. Diese Kriterien fanden auch in der Studie von Toni Silber zum periinterventionellen Risiko nach PTAS Anwendung [66]. Hierbei wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die entweder eine transitorisch ischämische Attacke oder einen „non-disabling stroke“ aufgrund einer hochgradigen Stenose einer intrakraniellen Arterie erlitten haben. Der Stenosegrad wurde mittels CT-Angiografie, MR-Angiografie oder digitaler Subtraktionsangiografie gemäß der WASID-Kriterien bestimmt [67]. Eine TIA ist definiert als ein neurologisches Defizit aufgrund ei-

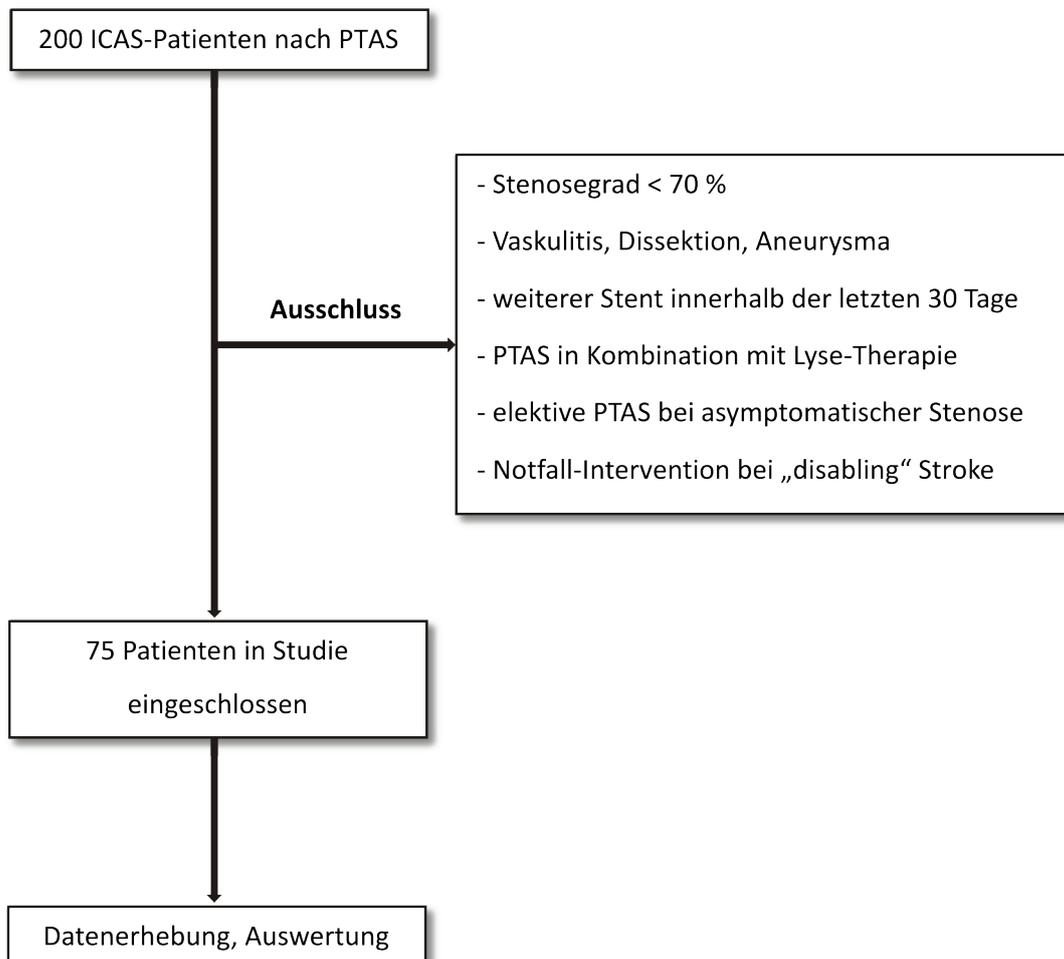


Abbildung 2.1: Rekrutierung der Patienten

ner vorübergehenden Durchblutungsstörung des Hirnparenchyms, welches sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückbildet [68]. Einen „non-disabling stroke“ definierten wir als einen Apoplex mit einem Wert kleiner 7 auf der Schlaganfallsskala des „National Institute of Health“ (NIHSS) (siehe Abb. 2.2), einem Rankin Score ≤ 3 auf einer Skala von 0 bis 6 oder einem Barthel-Index kleiner 80 auf einer Skala von 0 bis 100.

NIH Stroke Scale (NIHSS)

Item	0	1	2	3	4
1a. Vigilanz (0–3)	<input type="radio"/> wach	<input type="radio"/> somnolent	<input type="radio"/> soporös	<input type="radio"/> komatös	
1b. Orientierung (0–2)	<input type="radio"/> kennt sein/ihr Alter und den Monat	<input type="radio"/> nur eines	<input type="radio"/> keins		
1c. Kooperation (0–2)	<input type="radio"/> öffnet/-schließt Augen/Faust auf Aufforderung	<input type="radio"/> nur eines	<input type="radio"/> keins		
2. Blickbewegungen (0–2)	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> partielle Blickparese	<input type="radio"/> komplette Blickparese		
3. Gesichtsfelder (0–3)	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> partielle Hemianopsie	<input type="radio"/> komplette Hemianopsie	<input type="radio"/> blind	
4. Facialisparese (0–3)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> diskret	<input type="radio"/> partiell	<input type="radio"/> komplett	
5. Motorik – linker Arm (0–4)	<input type="radio"/> kein Absinken	<input type="radio"/> Absinken	<input type="radio"/> kein Halten gegen die Schwerkraft	<input type="radio"/> kein Versuch gegen Schwerkraft	<input type="radio"/> keine Bewegung
5. Motorik – rechter Arm (0–4)	<input type="radio"/> kein Absinken	<input type="radio"/> Absinken	<input type="radio"/> kein Halten gegen die Schwerkraft	<input type="radio"/> kein Versuch gegen Schwerkraft	<input type="radio"/> keine Bewegung
6. Motorik – linkes Bein (0–4)	<input type="radio"/> kein Absinken	<input type="radio"/> Absinken	<input type="radio"/> kein Halten gegen die Schwerkraft	<input type="radio"/> kein Versuch gegen Schwerkraft	<input type="radio"/> keine Bewegung
6. Motorik – rechtes Bein (0–4)	<input type="radio"/> kein Absinken	<input type="radio"/> Absinken	<input type="radio"/> kein Halten gegen die Schwerkraft	<input type="radio"/> kein Versuch gegen Schwerkraft	<input type="radio"/> keine Bewegung
7. Extremitätenataxie (0–2)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> in Arm oder Bein	<input type="radio"/> in Arm und Bein		
7. Schweregrad der Ataxie pro Extremität (0–2)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leichte	<input type="radio"/> schwere		
8. Sensibilität (0–2)	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> partiell, subjektiv seitenunterschiedlich	<input type="radio"/> komplett, keine Berührungswahrnehmung		
9. Aphasie (0–3)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> schwer	<input type="radio"/> komplett	
10. Dysarthrie (0–2)	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> leicht bis mäßig	<input type="radio"/> unverständlich oder schlechter		
11. Neglect (0–2)	<input type="radio"/> keiner	<input type="radio"/> partiell	<input type="radio"/> komplett		

Punktzahl: _____

Abbildung 2.2: NIH Stroke Scale: Die Schlaganfallskala des „National Institute of Health“ (NIHSS) dient der Erhebung des Schweregrades eines Schlaganfalls; Datei von PD Dr. Hufschmidt zur Verfügung gestellt, verändert.

2.3 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss führte das Vorliegen einer Vaskulitis, Dissektion oder eines Aneurysmas in der entsprechenden Arterie. Auch ein Stenosegrad kleiner 70 % oder das Vorliegen einer asymptomatischen Stenose zählen ebenfalls zu den Ausschlusskriterien. Zudem wurden Patienten nicht berücksichtigt, bei denen ein weiterer Stent innerhalb der letzten 30 Tage in die gleiche Arterie implantiert wurde oder eine Kombination der PTAS mit einer Lyse-Therapie durchgeführt wurde. Notfallmäßige Behandlungen bei „disabling“ Stroke oder nicht vollendete Interventionen führten ebenfalls zum Ausschluss.

2.4 Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden das Auftreten einer Instentstenose, eines Stent-Verschlusses, eines Re-Apoplexes, einer transitorischen ischämischen Attacke, eines Myokardinfarkts und der Exitus nach Durchführung der PTAS festgelegt.

Instentstenose

Eine Instentstenose wurde definiert als eine Einengung des Gefäßlumens im Bereich des implantierten Stents um mindestens 70 %. Es wurde erhoben, ob diese symptomatisch waren oder als Zufallsbefund in einer Nachuntersuchung festgestellt wurden.

Stent-Verschluss

Eine vollständige Unterbrechung des arteriellen Blutflusses durch den Stent wurde als Stent-Verschluss gewertet und es wurde ermittelt, ob der Verschluss asymptomatisch oder symptomatisch war.

Re-Apoplex

Das Wiederauftreten eines Schlaganfalls nach Stentung einer intrakraniellen arteriellen Stenose wurde als Re-Apoplex dokumentiert. Soweit möglich wurde das

Gefäßterritorium des Schlaganfalls ermittelt und ein Zusammenhang mit der gesteneten Arterie beurteilt.

Transitorisch ischämische Attacke

Bei einem vorübergehenden neurologischen Defizit im Sinne einer TIA wurde ebenfalls untersucht, ob ein Zusammenhang zur Intervention beobachtet werden konnte.

Myokardinfarkt

Durch Auswertung der Patientenakten und Befragung der Patienten bzw. deren behandelnder Ärzte wurde erhoben, ob im Verlauf nach PTAS ein Herzinfarkt aufgetreten war, da dies ebenfalls eine Folge des atherosklerotischen Prozesses ist.

Exitus

Die Todesfälle, die im Beobachtungszeitraum festzustellen waren, wurde dokumentiert und ein Zusammenhang zu der Intervention beurteilt.

2.5 Datenerhebung

Zunächst wurden die elektronischen Patientenakten zur Datenerhebung ausgewertet. Im Anschluss wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und ein Fragebogen (siehe Anhang) zugesandt. Falls erforderlich wurde nach Einwilligung durch den Patienten oder die Angehörigen der Hausarzt oder der behandelnde Arzt befragt. Bei der schriftlichen und telefonischen Kontaktaufnahme wurde jeder Patient darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und erfragt, ob der Patient dieser zustimmt. Die gewonnenen Daten wurden in anonymisierter Form gespeichert und an einem verschlossenen Ort aufbewahrt. Die Datenerhebung erfolgte bis Juni 2014.

2.6 Ablauf der Intervention

Die perkutanen transluminalen Angioplastien mit Stentung der Patienten mit ICAS wurden von der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Vor der Intervention erfolgte eine Blutabnahme unter anderem zur Bestimmung der Blutgerinnungsparameter, der Nieren- und Schilddrüsenfunktion sowie eine Dopplersonografie, eine entsprechende Bildgebung und ein Elektrokardiogramm. Nach Indikationsstellung und Ausschluss von Kontraindikationen wurde der Patient über den Eingriff aufgeklärt, welcher nach Einwilligung des Patienten durchgeführt werden konnte. Üblicherweise erfolgte die Intervention am wachen Patienten unter Anästhesiebereitschaft. Begleitend erhielt der Patient 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel. Zur Vermeidung einer Koagulation durch das eingebrachte Kathetermaterial wurde eine körperrgewichtsadaptierte Heparindosis verabreicht, die Wirkung wurde mit Hilfe der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) überwacht [69].

In der Regel wurde die PTAS über einen transfemorale Zugang durchgeführt. Alternativ konnte auch die Arteria brachialis punktiert werden [70]. Die Gefäßschleuse wurde in Seldinger-Technik eingebracht. Ein Katheter wurde daraufhin in den Bereich des betroffenen Gefäßes vorgeschoben und ein Angiogramm erstellt [71]. Nun erfolgte die genaue Messung der Stenosenlänge und des normalen Gefäßdurchmessers im angrenzenden Abschnitt [72]. Zur Rekanalisation wurde die Stenose mittels eines flexiblen Führungsdrahts sondiert. Die Ballondilatation zur Aufdehnung der Stenose wird als Angioplastie bezeichnet [71]. In manchen Fällen ist eine Vordilatation erforderlich, wie zum Beispiel bei höchstgradigen oder stark verkalkten Stenosen [72]. Bei der Stentimplantation wurde eine Gefäßendoprothese (Stent) mittels eines Kathetersystems im Bereich der Stenose platziert und dort freigesetzt. Die ballon-expandierenden Stents wurden hierbei durch den Druck eines aufpumpbaren Ballons entfaltet, während sich die selbst-expandierenden Stents durch den speziellen Aufbau selbst entfalteten und das Gefäß weiteten [73].

Ziel war es, den Gefäßdurchmesser auf mindestens 70–80 % zu dilatieren [74]. Nach erfolgreicher Stentplatzierung wurde zur Kontrolle ein weiteres Angiogramm erstellt [72]. Nach Beseitigung der Engstelle wurde das Kathetersystem zurück-

gezogen und entfernt. Zur Vermeidung einer Nachblutung oder eines Hämatoms erfolgte zunächst eine manuelle Kompression der Punktionsstelle. Im Anschluss wurde für 24 Stunden ein Druckverband angelegt und zusätzlich ein Sandsack aufgelegt [75]. Der Patient musste 24 Stunden Bettruhe einhalten und wurde regelmäßig neurologisch untersucht, zudem wurden die Durchblutung, Motorik und Sensibilität der punktierten Extremität überprüft. Innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgte zudem eine transkranielle Dopplersonografie, um den Interventionserfolg zu verifizieren. Beim Auftreten eines fokal neurologischen Defizits wurde ein CT oder MRT zum Ausschluss einer Blutung, Ischämie oder Stentthrombose durchgeführt.

Die Abbildung 2.3 zeigt exemplarisch den angiografischen Befund vor und nach der PTAS einer höchstgradigen ACM-Stenose.

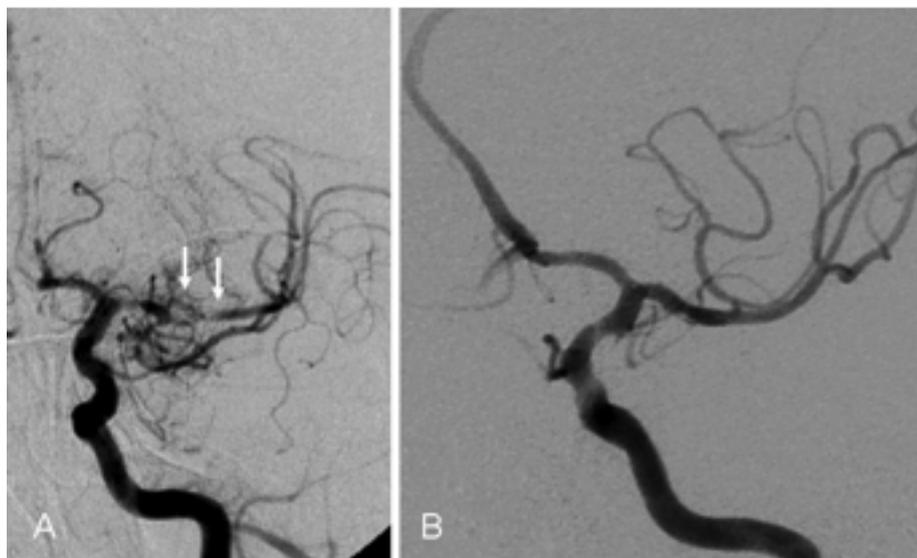


Abbildung 2.3: Angiogramm vor und nach Intervention: Die Abbildung zeigt eine angiografische Darstellung einer höchstgradigen Stenose der linken Arteria cerebri media (A, Pfeile). Nach Angioplastie und Stentimplantation weist das Gefäß wieder einen normalen Durchmesser auf (B); <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Arterielle-Stenosen.126811.0.html>, Zugriff: 29.03.2017.

2.7 Medikamentöse Therapie

Zur Vorbereitung der PTAS erhielten die Patienten mindestens 3 Tage präinterventionell 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel, jeweils einmal täglich. Die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmung wurde mittels Impedanzaggregometrie überprüft und falls erforderlich eine Dosisanpassung vollzogen [76]. Die ASS-Therapie soll lebenslang fortgeführt werden. Die Behandlung mit Clopidogrel erfolgte je nach Befund zwischen 6 Wochen bis 6 Monate, in Einzelfällen auch bis zu 12 Monate oder länger. Des Weiteren sind die optimale Einstellung des Blutdruck und gegebenenfalls eines Diabetes mellitus sowie der Einsatz von Statinen zur Behandlung einer Fettstoffwechselstörung und zur Plaquestabilisierung von Bedeutung [77]. Eine Reduktion weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen oder Übergewicht sollten ebenfalls angestrebt werden.

2.8 Nachuntersuchung/Follow-up

Die Nachuntersuchungsintervalle für Patienten nach PTAS sind 6 Wochen nach Intervention sowie nach 3, 6 und dann 12 Monaten. Anschließend soll jährlich eine Nachuntersuchung erfolgen. Hierbei wird der Patient klinisch und dopplersonografisch untersucht, falls erforderlich wurde eine Bildgebung, wie zum Beispiel CT, CTA oder MRT, veranlasst. Beim Auftreten von Symptomen oder auffälligen Untersuchungsbefunden, wurde die Untersuchung vorgezogen und das Intervall gegebenenfalls entsprechend verkürzt. Die Nachuntersuchungen wurden durch die Neurologische Klinik des UKT oder durch einen niedergelassenen Neurologen durchgeführt.

2.9 Stents

Bei der perkutanen Angioplastie mit Stentung wurden verschiedene Stentsysteme verwendet. Zum einen wurden selbst-expandierende Stents implantiert, welche sich nach Freisetzen aus dem Kathetersystem selbstständig entfalten. Des Weiteren wurden Stents eingesetzt, die mittels dilatierbarem Ballon expandiert werden. Diese Stents werden ballon-expandierende Stents genannt [73]. Es wurden

ausschließlich reine, unbeschichtete Metallstents, sogenannte bare metal stent (BMS) eingesetzt. Eine detaillierte Auflistung der verwendeten Stentmodelle findet sich in Tabelle 3.2.

2.10 Diagnostische Verfahren

2.10.1 Dopplersonografie der intrakraniellen Gefäße

Die Dopplersonografie stellt ein nicht-invasives, günstiges Verfahren dar, welches auch als bedside-Untersuchung innerhalb eines Krankenhauses flexibel eingesetzt werden kann. Diese Methode beruht auf dem Doppler-Effekt [78]. Hierbei wird durch Analyse der Frequenzverschiebung des ausgesendeten Ultraschallsignals der Blutfluss in den Gefäßen dargestellt. Es können neben der Flussgeschwindigkeit auch die Strömungsrichtung und Strömungsveränderungen durch Stenosen, wie Flussbeschleunigung und poststenotische Turbulenzen, detektiert werden [79].

Die Untersuchung der intrakraniellen Arterien erfolgt durch die Schädelkalotte hindurch und wird als transkraniale Dopplersonografie (TCD) bezeichnet. Hierzu kann an 3 verschiedenen Lokalisationen eine Messung erfolgen. Zum einen durch das sogenannte transtemporale Schallfenster (siehe Markierung 1 in Abb. 2.4), welches zur Darstellung der ACM, ACA und ACP dient. Des Weiteren kann durch das Foramen magnum im Hinterhauptbereich hindurch untersucht werden. Dieses wird als transforminales Schallfenster bezeichnet (siehe Markierung 2 in Abb. 2.4) und eignet sich zur Darstellung der VA und BA. Außerdem kann durch das transorbitale Schallfenster (siehe Markierung 3 in Abb. 2.4) der Blutfluss der A. ophtalmica gemessen werden, um so eine Aussage über eine mögliche retrograde Blutversorgung des Hirnparenchyms über das Stromgebiet der Arteria carotis externa zu treffen, wie es bei einer ACI-Stenose der Fall sein kann.

Für die jeweiligen Arterien liegen Mittelwerte für eine normale Flussgeschwindigkeit vor. Dem physikalischen Gesetz folgend nimmt die Flussgeschwindigkeit in einem Gefäß zu, wenn sich dessen Durchmesser verringert [80]. Diese Flussbeschleunigung kann dann mittels Dopplersonografie festgestellt werden [81]. Nachfolgend sind 2 exemplarische Untersuchungsbefunde dargestellt. Die Abbildung 2.5

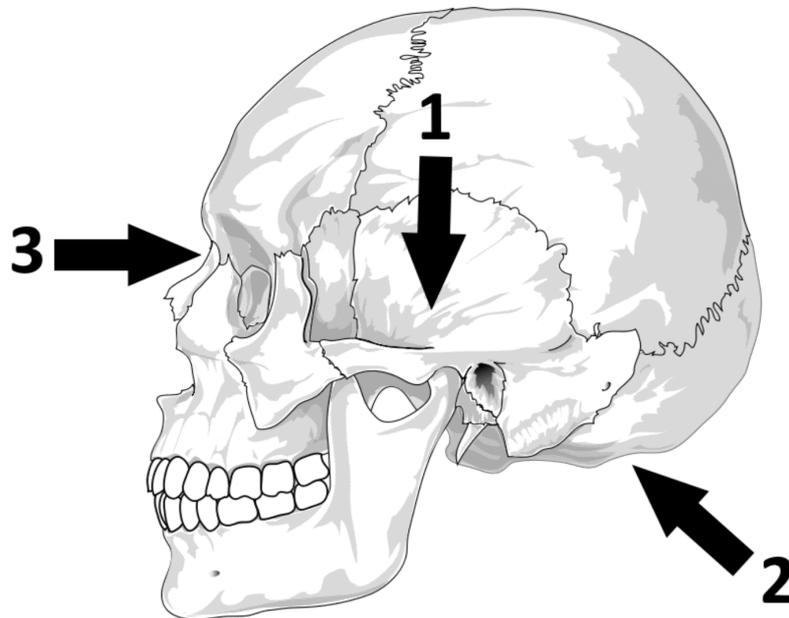


Abbildung 2.4: Die Lokalisationen der verschiedenen Schallfenster zur transkranialen Dopplersonografie am Schädel: 1=transtemporal, 2=transforaminal, 3=transorbital. http://www.wissen-digital.de/images/3/39/Med_3B-Scientific-schaedel-seitlich.jpg, Zugriff: 26.01.2017, verändert.

zeigt einen Normalbefund mit einer maximalen Flussgeschwindigkeit von 62 cm/s in der linken Arteria cerebri media. Im weiteren Dopplerbefund liegt eine Flussbeschleunigung auf 129 cm/s in der rechten mittleren Hirnarterie vor (siehe Abb. 2.6). Ab einer Strömungsgeschwindigkeit von 120 cm/s ist von einer Stenosierung auszugehen und es sind weitere Untersuchungen wie zum Beispiel eine CT-Angiografie erforderlich.

2.10 Dopplersonografie der intrakraniellen Gefäße

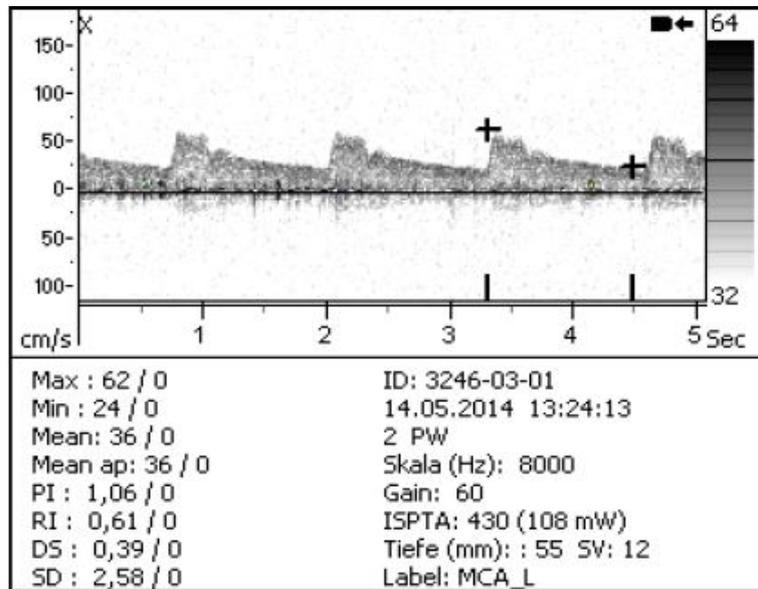


Abbildung 2.5: Normalbefund einer Dopplersonografie: maximale Flussgeschwindigkeit 62 cm/s in der linken Arteria cerebri media; Abbildung des Universitätsklinikums Tübingen.

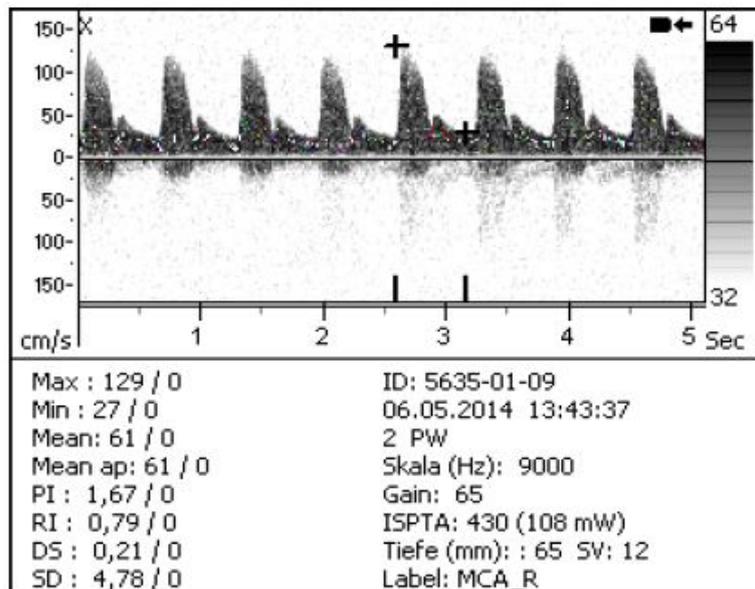


Abbildung 2.6: Ein Dopplerbefund mit Flussbeschleunigung: maximale Flussgeschwindigkeit 129 cm/s in der rechten Arteria cerebri media; Abbildung des Universitätsklinikums Tübingen.

2.10.2 Computertomografie

Auch das bildgebende Verfahren der Computertomografie (CT) ist nicht-invasiv und dient der Darstellung des untersuchten Körperteils in einzelnen Schichten. Bei der CT kommen Röntgenstrahlen zum Einsatz. Die von den Detektoren erfassten Messdaten werden mittels Algorithmen verarbeitet und zu einem Schnittbild rekonstruiert. Das Verfahren beruht auf den unterschiedlichen Dichtewerten der verschiedenen Gewebe. Die Darstellung erfolgt durch Graustufen und wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben [82].

Bei der Schlaganfalldiagnostik kommt der CT eine große Bedeutung zu. CT-Geräte sind vielerorts verfügbar und dienen unter anderem dem schnellen Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. Frühzeichen eines Schlaganfalls sind erst 3 Stunden nach Beginn der Ischämie im CT zu erkennen. Hierbei zeigt sich bspw. eine verminderte Mark-Rinden-Differenzierung oder eine Abblassung der Stammganglien. Das „hyperdense media sign“ ist ebenfalls ein Frühzeichen. Hierbei kommt es zu einer Hyperdensität im Bereich der Arteria cerebri media durch eine Thrombosierung [83]. Für eine genauere Beurteilung und in der Frühdiagnostik ist die Magnetresonanztomografie (MRT) der CT deutlich überlegen [84].

Durch intravenöse Kontrastmittel-Applikation mit gleichzeitig angefertigten CT-Schichtaufnahmen, können durch ein rechnerisches Verfahren die Gefäße dargestellt werden. In dieser sogenannte CT-Angiografie (CTA) können unter anderem Stenosen oder Aneurysmata erkannt werden [85]. Bei der digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) können die Gefäße isoliert als „Gefäßbaum“ abgebildet werden. Hierbei wird eine CT-Aufnahme vor Kontrastmittel-Gabe angefertigt, welche als „Maskenbild“ bezeichnet wird. Von dieser wird dann das sogenannte „Füllungsbild“, welches nach Gefäßkontrastierung erzeugt wird, subtrahiert. Anschließend können die Bilder digital bearbeitet werden [86]. Die DSA ist der Goldstandard zur Darstellung von Kollateralen [87].

Nachfolgend sind Beispiele für eine kraniale Computertomografie (CCT), CT-Angiografie und DSA abgebildet (siehe Abb. 2.7, 2.8, 2.9).

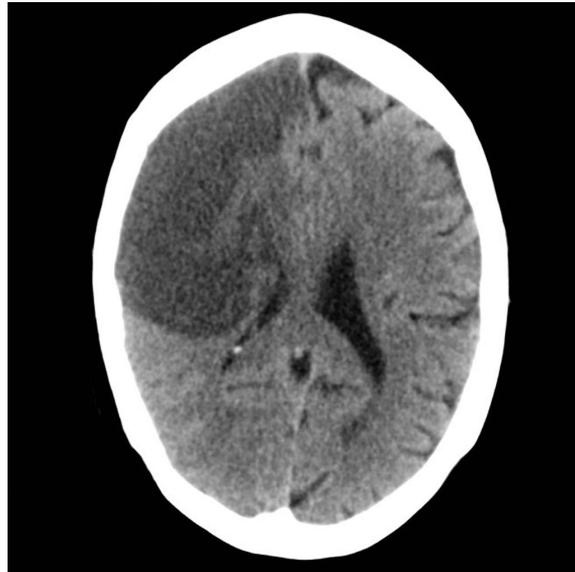


Abbildung 2.7: Computertomografie bei Mediainfarkt: Dieser Befund einer kranialen CT-Untersuchung 3 Tage nach einem ischämischen Infarkt zeigt die Demarkierung des Infarktareals im rechten Medialstromgebiet; Case courtesy of A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org. From the case rID: 13581, Zugriff: 29.03.2017.



Abbildung 2.8: CT-Angiografie: Diese angiografische Untersuchung zeigt ein Aneurysma der rechten Arteria cerebri media; Case courtesy of Dr Ayush Goel, Radiopaedia.org. From the case rID: 28347, Zugriff: 29.03.2017.

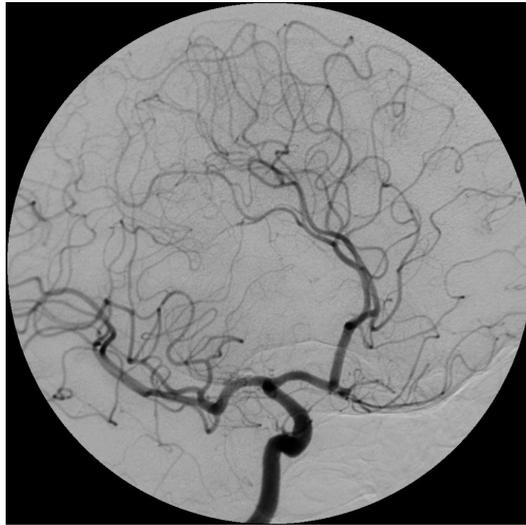


Abbildung 2.9: Digitale Subtraktionsangiografie: Die Abbildung zeigt eine angiografische Darstellung der rechten Arteria carotis interna und deren Äste; Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org. From the case rID: 5609, Zugriff: 29.03.2017.

2.10.3 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie, auch Kernspintomografie genannt, ist ein röntgenfreies, nicht-invasives Verfahren, welches ebenfalls zur Schnittbildgebung angewandt wird. Hierbei werden durch ein starkes äußeres Magnetfeld die Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper angeregt. Es kommt zu einer bestimmten Ausrichtung der Protonen. Nach Wegfall des Impulses kommt es zu einer Energieabgabe. Diese wird von Detektoren erfasst, daraufhin wird durch eine komplexe rechnerische Verarbeitung ein Schnittbild erzeugt [88, 89]. Es gibt verschiedene Gewichtungen, wobei sich die Gewebe mit unterschiedlichen Kontrasten darstellen. Bei der T1-Gewichtung erscheint Wasser dunkel (hypointens), wohingegen z. B. die weiße Hirnsubstanz hell (hyperintens) erscheint. Umgekehrt verhält es sich in der T2-Gewichtung, hier stellt sich Wasser und so auch der Liquor cerebrospinalis hyperintens dar, die weiße Substanz ist hypointens [90]. In der diffusiongewichteten Sequenz, auch DWI (diffusion weighted imaging) genannt, zeigen sich bereits 30 Minuten nach Beginn der Ischämie Signalveränderungen, welche durch den zytotoxischen Effekt des Sauerstoffmangels in den Zellen ent-

stehen (siehe Abb. 2.10). Aufgrund dieser Tatsache kommt der DWI-Sequenz in der Frühdiagnostik des Schlaganfalls große Bedeutung zu. Ein Perfusionsdefizit lässt sich in der perfusionsgewichteten Sequenz darstellen. Hier kommt es zu einer Signalveränderung im minderdurchbluteten Areal [91].

Ein Nachteil der MRT gegenüber der CT ist die lange Untersuchungsdauer. Diese beträgt ca. 15–20 Minuten. Für diese Zeit muss der Patient absolut ruhig liegen, da es ansonsten zu Bewegungsartefakten kommt [89].

In der MR-Angiografie (MRA) können, wie in der CT-Angiografie, Gefäße dargestellt werden. Hierbei kommt keine ionisierende Strahlung zum Einsatz und beispielsweise in der Time of flight (TOF)-MRA ist kein Kontrastmittel erforderlich. Die Veränderung des MR-Signals durch den Blutfluss ist die physikalische Grundlage zur Darstellung der Gefäße. Durch Artefakte ist die MRA allerdings der CTA oder DSA, welche auch eine bessere Auflösung bieten, unterlegen [92].

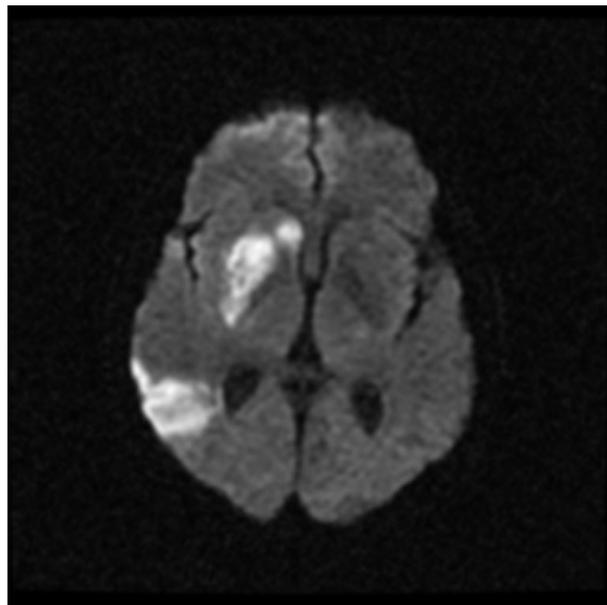


Abbildung 2.10: Kraniale Magnetresonanztomografie: Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie des Schädels zeigt Ischämien im rechten Media-Strömgebiet; Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org. From the case rID: 38608, Zugriff: 29.03.2017.

2.11 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 22. Zur Prüfung der Signifikanz wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

Als Mitte eines Jahres wurde der 01. Juli definiert. Für Ereignisse bei denen lediglich die Jahreszahl bekannt war, wurde der 01. Januar des jeweiligen Jahres zur Auswertung herangezogen.

2.12 Zustimmung der Ethikkommission

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Aktenzeichen: 030/2014BO2).

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Oktober 2007 bis Dezember 2012 unterzogen sich 200 Patienten einer PTAS einer intrakraniellen Stenose am UKT. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien verblieben 75 Patienten für die Studie. Im Rahmen der Datenerhebung war die telefonische Kontaktaufnahme mit 62 Patienten (82,7 %) möglich. Die Quote an rückläufigen Fragebögen lag bei 86,7 % (n = 65). Nach Auswertung der Patientenakten und Fragebögen, sowie der Befragung von Patienten und ggf. deren behandelnder Ärzte lagen bei 46 Patienten (61,3 %) aktuelle Untersuchungsbefunde vor. Bei 22 Patienten (29,3 %) war eine Nachuntersuchung erforderlich. Daraufhin wurden im Rahmen der Studie 14 Patienten mittels Doppelsonografie nachuntersucht. Die verbleibenden 8 Patienten konnten an einer Untersuchung nicht teilnehmen (n = 5) oder lehnten diese ab (n = 3). Zu 7 Patienten konnte kein Kontakt hergestellt werden. Eine Darstellung der Teilnahme an der Studie findet sich in Abbildung 3.3.

Das Patientenkollektiv umfasst 75 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 68,8 Jahren zum Zeitpunkt der Intervention. Unter den 53 Männern (70,7 %) liegt das Durchschnittsalter bei 67,8 Jahren und unter den 22 Frauen (29,3 %) bei 71,3 Jahren.

Die PTAS der intrakraniellen Stenosen erfolgte in der Arteria carotis interna (n = 9; 12,0 %), Arteria cerebri media (n = 29; 38,7 %), Arteria vertebralis (n = 18; 24,0 %), Arteria basilaris (n = 17; 21,3 %) und im Übergang der Arteria vertebralis und der Arteria basilaris (VA/BA) (n = 2; 2,7 %) (vgl. Abb. 3.1). Die stenosierten Arterien befanden sich zu 50,7 % im vorderen (38 von 75) und zu 49,3 % im hinteren Stromgebiet (37 von 75). Die Mehrzahl der Patienten hatte eine 90–99%ige Stenose (n = 44; 58 %), 25 Patienten hatten eine 80–89%ige Stenose (n = 25; 33 %) und

lediglich 6 Patienten (8 %) wiesen eine 70–79%ige Stenose auf. Der durchschnittliche Stenosegrad betrug 85,5 %. Im Rahmen der Eingriffe wurden in 39 Fällen (52%) ein selbst-expandierender Stent (SES) und in 36 Fällen (48 %) ein ballon-expandierender Stent (BES) verwendet. Eine detaillierte Auflistung der verwendeten Stents ist in Tabelle 3.2 zu finden. Die Intervention erfolgte durchschnittlich 9 Tage nach dem Ereignis.

Zum Zeitpunkt des Ereignisses nahmen 20 Patienten (26,7 %) Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder beides ein. Zu den Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie (n = 69; 92 %), Diabetes mellitus (n = 34; 45 %), Fettstoffwechselstörung (n = 39; 52 %) und eine positive Raucheranamnese (n = 27; 36 %). 15 Patienten (20 %) hatten zum Zeitpunkt der Intervention bereits einen vorherigen Schlaganfall erlitten und 13 Patienten (17,3 %) litten an einer koronaren Herzkrankheit. Eine Übersicht dieser Daten findet sich in Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Grunddaten des Patientenkollektivs

	n = 75
Alter - Jahre	68,8 ± 10,3
Männer	67,8 ± 9,6
Frauen	71,3 ± 11,5
Alter < 60 - Anzahl (%)	17 (22,7)
Männer	14 (18,7)
Frauen	3 (4,0)
Alter 60–75 - Anzahl (%)	35 (46,7)
Männer	25 (33,3)
Frauen	10 (13,3)
Alter > 75 - Anzahl (%)	23 (30,7)
Männer	14 (18,7)
Frauen	9 (12,0)
Männer - Anzahl (%)	53 (70,7)
Frauen - Anzahl (%)	22 (29,3)

Tabelle 3.1: Fortsetzung

	n = 75
Stenosierte Arterie - Anzahl (%)	
Intrakranielle A. carotis interna	9 (12,0)
A. cerebri media	29 (38,7)
Intrakranielle A. vertebralis	18 (24,0)
A. basilaris	17 (21,3)
Übergang A. vertebralis/A. basilaris	2 (2,7)
Durchschnittlicher Stenosegrad - %	85,8 ± 6,3
Stenosegrade - Anzahl (%)	
70–79%ige Stenose	6 (8,0)
80–89%ige Stenose	25 (33,3)
90–99%ige Stenose	44 (58,7)
Durchschnittliche Anzahl vergangener Tage nach Ereignis	9,41 ± 6,7
Intervention x Tage nach Ereignis - Anzahl (%)	
2	9 (12,0)
3–10	38 (50,7)
> 10	28 (37,3)
Gerinnungshemmung zum Zeitpunkt des Ereignisses	
Keine Gerinnungshemmung - Anzahl (%)	53 (70,7)
Thrombozytenaggregationshemmer - Anzahl (%)	20 (26,7)
ASS	16 (21,3)
Clopidogrel	1 (1,3)
ASS + Clopidogrel	3 (4,0)
Orale Antikoagulation (Marcumar)	2 (2,7)
Arterielle Hypertonie - Anzahl (%)	69 (92,0)
Diabetes mellitus - Anzahl (%)	34 (45,3)
Fettstoffwechselstörung - Anzahl (%)	39 (52,0)
Raucheranamnese - Anzahl (%)	
Nicht-Raucher	48 (64,0)
Ehemalige Raucher	13 (17,3)
Raucher	14 (18,7)

Tabelle 3.1: Fortsetzung

	n = 75
Body-Mass-Index - (kg/m ²)	28,5 ± 3,9
Anzahl der gewerteten Patienten (%)	53 (70,7)
Vorhofflimmern - Anzahl (%)	6 (8,0)
Vorheriger Schlaganfall - Anzahl (%)	15 (20,0)
Vorherige koronare Herzkrankheit - Anzahl (%)	13 (17,3)

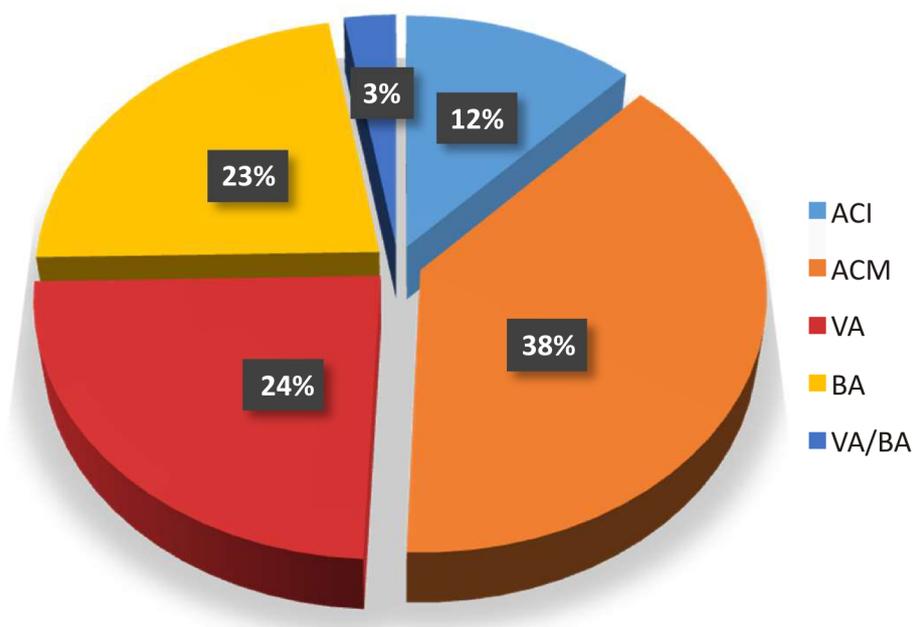


Abbildung 3.1: Stenosierte Arterien (ACI= A. carotis interna, ACM= A. cerebri media, VA= A. vertebralis, BA= A. basilaris, VA/BA= Übergang der VA und BA)

Tabelle 3.2: Stentmodelle

	n = 75 Anzahl (%)
Selbst-expandierende Stents	39 (52,0)
Wingspan™ Stent System	36 (48,0)
Solitaire™ Stent	1 (1,3)
Neuroform™ Microdelivery Stent System	2 (2,7)
Ballon-expandierende Stents	36 (48,0)
Driver® Coronary Stent	1 (1,3)
Driver® Sprint Stent	5 (6,7)
Micro Driver® Stent	9 (12,0)
Driver® Sprint RX Coronary Stent	5 (6,7)
Coroflex® Blue Ultra	11 (14,7)
Pharos™ Vitesse™ Intracranial Stent	4 (5,3)
MULTI-LINK VISION™ Coronary Stent	1 (1,3)

3.2 Follow-up

Das Follow-up konnte bei 68 der 75 Patienten (90,7 %) durchgeführt werden (siehe Abb. 3.4). Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 37,3 Monate bzw. 3,1 Jahre (Männer: 38,9 Monate, Frauen: 33,4 Monate). Diese Studie wies eine geringe Ausscheidungsrate auf. So waren 2 Jahre nach der Intervention noch 47 Patienten (62,6 %) unter Nachbeobachtung (siehe Abb. 3.2).

Tabelle 3.3: Follow-up

	Monate
Durchschnittliche Dauer des Follow-ups	37,3 ± 24,0
Männer	38,9 ± 21,9
Frauen	33,4 ± 28,7
	n = 75
	Anzahl (%)
Ultraschall-Untersuchung bei letztem Follow-up	68 (90,7)
Follow-up durch digitale Subtraktionsangiografie	24 (32,0)
Follow-up durch CT-Angiografie	21 (28,0)

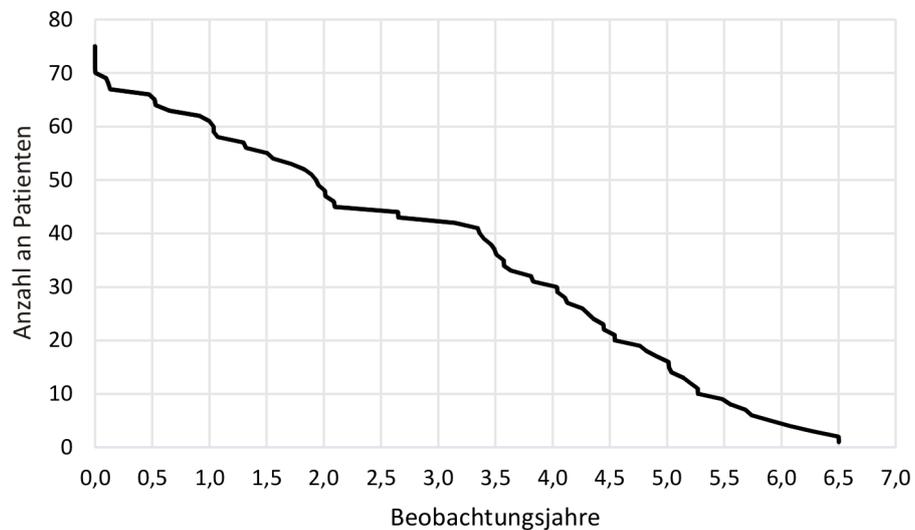


Abbildung 3.2: Ausscheidungsrate: Diese Abbildung stellt die Dauer der Nachbeobachtung der Patienten dar. Das Diagramm zeigt eine geringe Ausscheidungsrate. 2 Jahre nach der Intervention sind noch 47 der 75 Patienten (63%) unter Nachbeobachtung.

Im Rahmen des Follow-ups wurden alle Patienten klinisch untersucht und erhielten eine Ultraschalluntersuchung der intrakraniellen Arterien. Bei 29 Patienten (38,7%) wurde im Verlauf auf Grund von klinischen Auffälligkeiten, veränderten Ultraschallbefunden oder fehlendem Schallfenster eine CT-Angiografie (n = 21; 28%) und/oder eine digitale Subtraktionsangiografie (DSA) (n = 24; 32%) durchgeführt. Eine tabellarische Zusammenfassung des Follow-ups findet sich in Tabelle 3.3. Eine Übersicht der Nachuntersuchungen zeigt Abbildung 3.4.

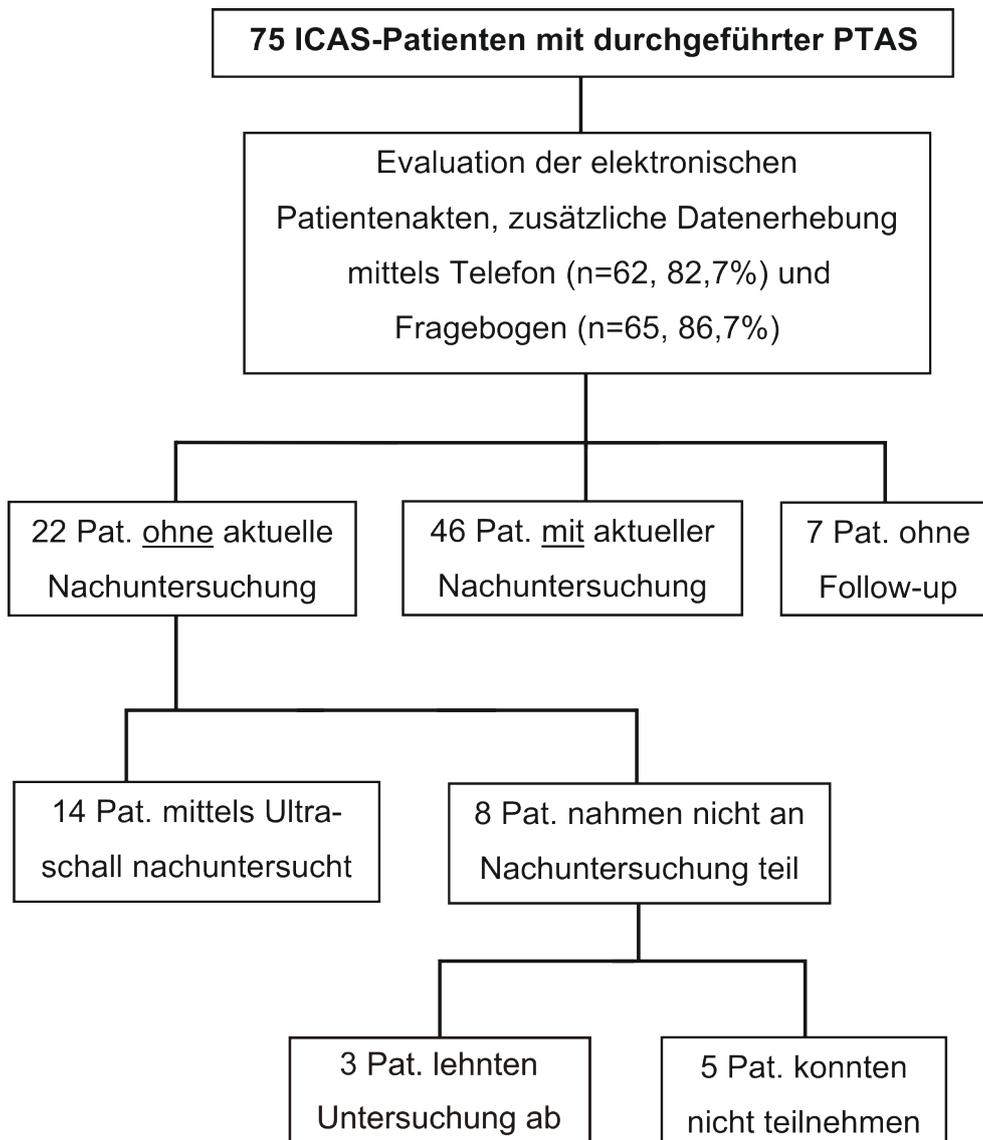


Abbildung 3.3: Studien-Teilnahme: Dieses Flussdiagramm veranschaulicht die Teilnahme an den Follow-up-Untersuchungen. (ICAS= intrakranielle arterielle Stenose, PTAS= perkutane transluminale Angioplastie mit Stentung)

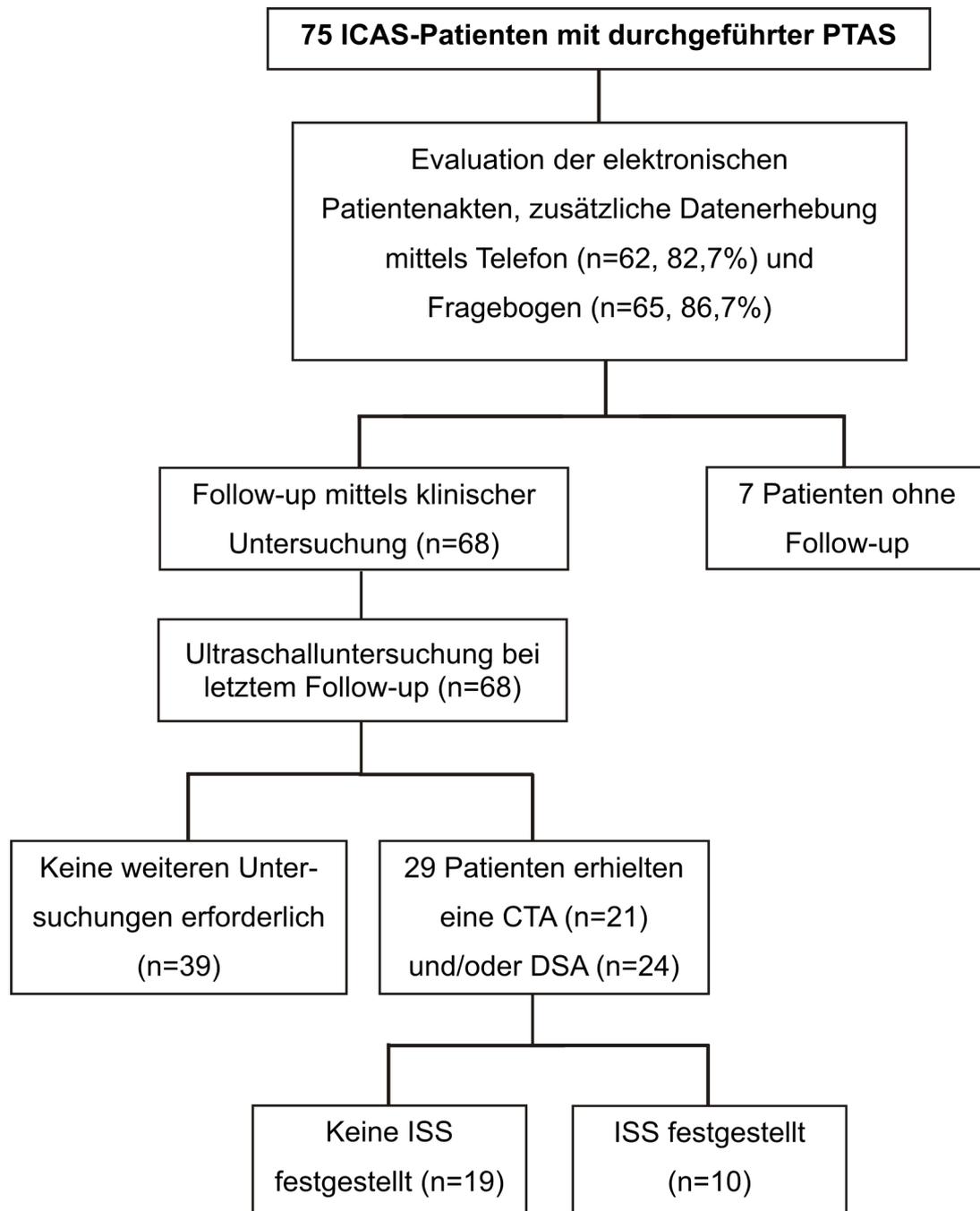


Abbildung 3.4: Nachuntersuchungen: Dieses Flussdiagramm zeigt die durchgeführten Nachuntersuchungen im Rahmen des Follow-ups. (ICAS=intrakranielle arterielle Stenose, PTAS=perkutane transluminale Angioplastie mit Stentung, CTA=CT-Angiografie, DSA=digitale Subtraktionsangiografie, ISS=Instentstenose)

3.3 Endpunkte

Für die Studie wurde das Auftreten einer Instentstenose (ISS), eines Stent-Verschlusses, eines Re-Apoplexes, einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), eines Myokardinfarkts und eines Exitus als primäre Endpunkte definiert. 28 Patienten erreichten einen Endpunkt, somit liegt die statistische Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Endpunkts bei 37,3%. Im Verlauf nach der Stentimplantation kam es zu 10 Instentstenosen (13,3%) und 3 Stent-Verschlüssen (4,0%). Bei 11 der 75 Patienten (14,7%) trat ein weiterer Schlaganfall auf und bei 3 Patienten (4,0%) eine TIA. Im Beobachtungszeitraum verstarben 7 der 75 Patienten (9,3%) und ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt (1,3%). Ein unauffälliger Verlauf nach PTAS zeigte sich bei 47 Patienten (62,7%). Im Vergleich der vorderen und hinteren Zirkulation traten im vorderen Stromgebiet mehr Restenosen auf (36,8% (14/38) vs. 37,8% (14/37)). Eine Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 3.4.

Tabelle 3.4: Endpunkte der Studie (TIA=transitorisch ischämische Attacke, Anz./Ges.=Anzahl/Gesamt)

	n = 75 Anzahl (%)
Keine	47 (62,7)
Instentstenose	10 (13,3)
Stent-Verschluss	3 (4,0)
Re-Apoplex	11 (14,7)
TIA	3 (4,0)
Myokardinfarkt	1 (1,3)
Exitus	7 (9,3)
	Anz./Ges. (%)
Vorderes Stromgebiet	14 / 38 (36,8)
Hinteres Stromgebiet	14 / 37 (37,8)

3.3.1 Instentstenosen

Die Instentstenose-Rate lag bei 13,3 %. 6 der 10 aufgetretenen Instentstenosen befanden sich in der A. cerebri media (6 von 29 ACM-Stents; 20,7 %), 2 in der A. vertebralis (2 von 18 VA-Stents; 11,1 %) und jeweils eine in der A. basilaris (1 von 17 BA-Stents; 5,9 %) und im Übergang der A. vertebralis und der A. basilaris (1 von 2 VA/BA-Stents; 50 %). In Abbildung 3.5 ist das Verhältnis der implantierten Stents zu den jeweiligen Instentstenosen grafisch dargestellt. Somit traten 60 % der Restenosen in der ACM auf, während sich die verbliebenen 40 % im hinteren Stromgebiet befanden (siehe Abb. 3.6). Vergleicht man die ISS-Rate in der vorderen und hinteren Zirkulation, so traten in der Vorderen mehr Restenosen auf (15,8 % (6/38) vs. 10,8 % (4/37)). 6 Restenosen waren symptomatisch (8,0 %) und 4 asymptomatisch (5,3 %) (siehe Abb. 3.7). Der durchschnittliche Restenosegrad lag bei 81,5 %. Tabelle 3.5 zeigt einen Überblick dieser Ergebnisse.

Tabelle 3.5: Übersicht der in den Nachuntersuchungen festgestellten Instentstenosen (Anz./Ges.= Anzahl / Gesamt, ACI= A. carotis interna, ACM= A. cerebri media, VA= A. vertebralis, BA= A. basilaris, VA/BA= Übergang der VA und BA)

	Anz./Ges. (%)
ACI	0 / 9 (0,0)
ACM	6 / 29 (20,7)
VA	2 / 18 (11,1)
BA	1 / 17 (5,9)
VA/BA	1 / 2 (50,0)
Vorderes Stromgebiet	6 / 38 (15,8)
Hinteres Stromgebiet	4 / 37 (10,8)
Symptomatisch	6 / 75 (8,0)
Asymptomatisch	4 / 75 (5,3)
Durchschnittlicher Restenosegrad	81,5 % ± 8,2
Stenosegrade	
70–79%ige Stenose	4 / 75 (5,3)
80–89%ige Stenose	3 / 75 (4,0)
90–99%ige Stenose	3 / 75 (4,0)

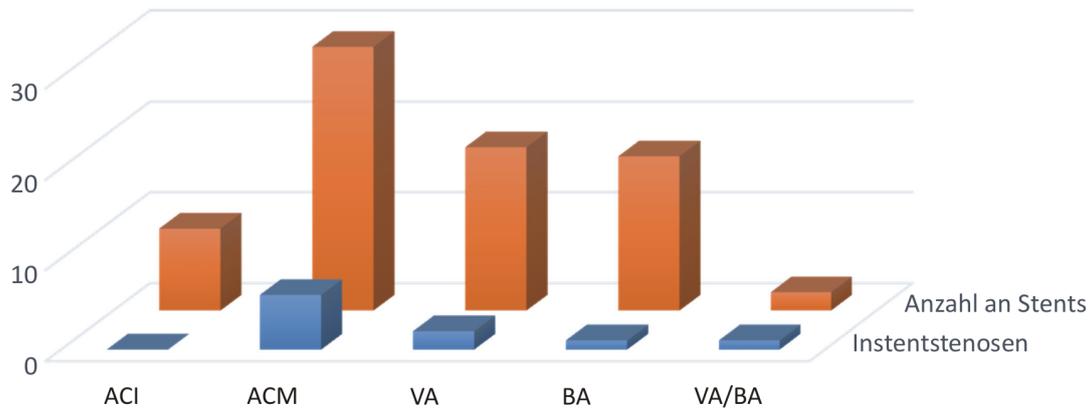


Abbildung 3.5: Instentstenosen im Verhältnis zu Stents: Das Balkendiagramm zeigt den Anteil an restenosierte Stents nach Implantation. 6 der 29 ACM-Stents wiesen eine Restenose auf. Dies entspricht einem Anteil von 20 % der implantierten ACM-Stents. (ACI= A. carotis interna, ACM= A. cerebri media, VA= A. vertebralis, BA= A. basilaris, VA/BA= Übergang der VA und BA)

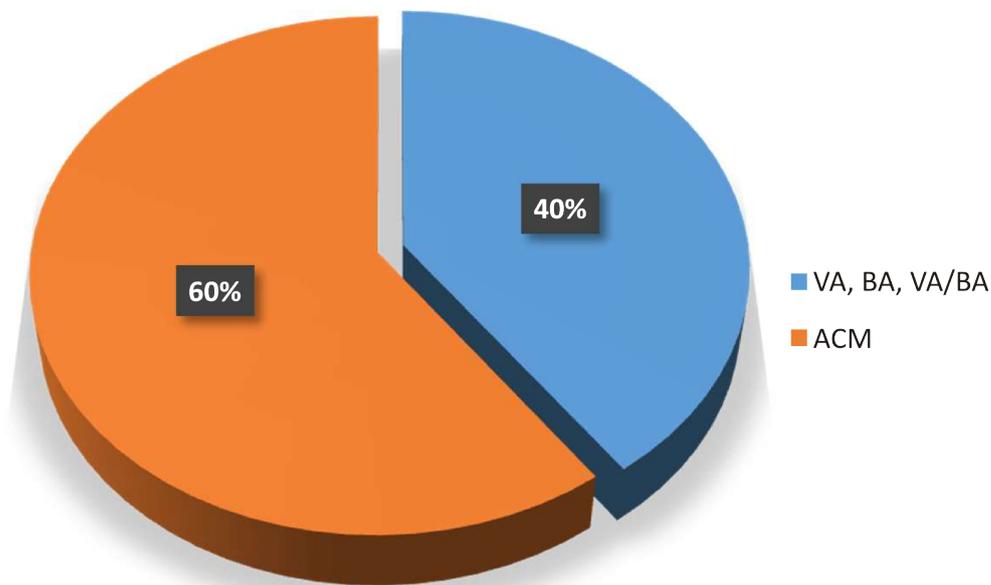


Abbildung 3.6: Instentstenosen-Verteilung nach Stromgebiet: Im vorderen Stromgebiet, hier nur ACM, traten 60 % der Instentstenosen auf. (ACM= A. cerebri media, VA= A. vertebralis, BA= A. basilaris, VA/BA= A. vertebralis und A. basilaris)

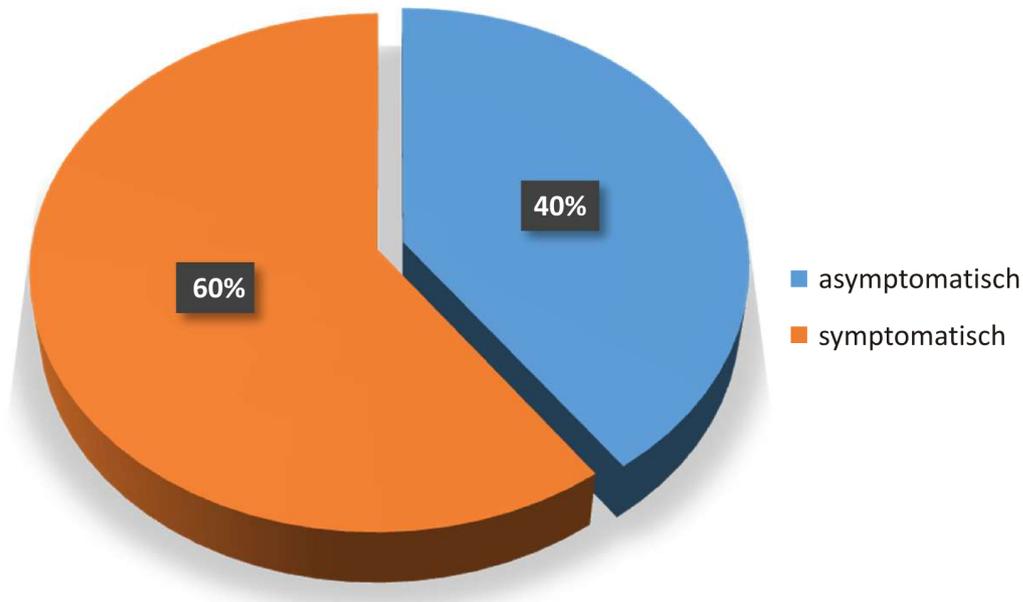


Abbildung 3.7: Instenstenosen-Verteilung nach Symptomatik: 60 % der Instenstenosen waren symptomatisch. 40 % der Restenosen waren asymptomatisch.

Die Restenosen traten im Durchschnitt nach 234,8 Tagen (7,8 Monate) auf. 70 % der ISS traten innerhalb von 200 Tagen, frühestens nach 69 Tagen (2,3 Monate) und spätestens nach 567 Tagen (18,9 Monate) nach der Intervention auf. Dies ist in Tabelle 3.6 aufgelistet. Das Risiko für das Auftreten einer Restenose sinkt nach ca. 200 Tagen nach Stentimplantation, wie Abbildung 3.8 entnommen werden kann.

Tabelle 3.6: Zeitliches Auftreten der Instenstenosen

Zeitpunkt	\bar{x}	min.	max.
Tage	$234,8 \pm 140,9$	69	567
Monate	$7,8 \pm 4,7$	2,3	18,9

Alle 10 Patienten mit einer Instenstenose wurden mittels Angioplastie behandelt, 2 dieser Patienten erhielten zudem einen weiteren Stent. Diese Patienten wurde hiernach klinisch, mittels Ultraschall und falls erforderlich mittels CT-Angiografie nachuntersucht. Der weitere Verlauf nach der ISS gestaltete sich bei bis auf einen

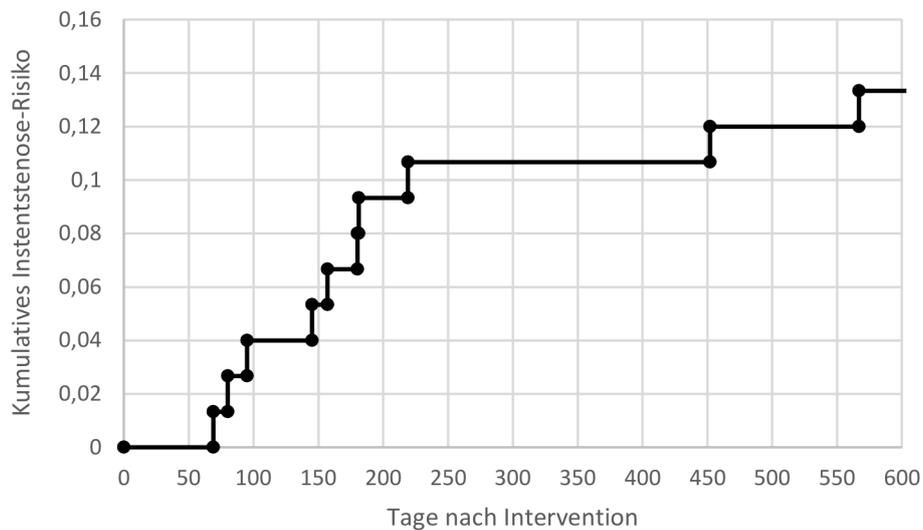


Abbildung 3.8: Kumulatives Instentstenose-Risiko: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Risiko für das Auftreten einer Restenose nach Stentimplantation. Das Risiko hierfür ist in den ersten 6–7 Monaten nach Implantation am höchsten. Innerhalb von 200 Tagen nach der Intervention traten 70 % der Restenosen auf. Nach diesem Zeitraum sinkt das Instentstenose-Risiko im weiteren Verlauf.

Patienten mit VA/BA-Stent unauffällig. Bei diesem Patienten traten nach der Redilatation weitere 3 Instentstenosen (nach 5, 11 und 53 Wochen) auf, die ebenfalls mittels Angioplastie behandelt wurden.

3.3.2 Stent-Verschluss

Unter den 3 Patienten mit Stent-Okklusion verstarb einer 313 Tage nach Erhalt eines BA-Stents an einer Basilaristhrombose. Dieser Patient wurde notfallmäßig mit Bewusstseinsstörung in das Universitätsklinikum Tübingen eingeliefert. Hier wurde der Basilarisverschluss diagnostiziert, an dem der Patient kurz darauf verstarb. Zu diesem Zeitpunkt nahm der Patient Clopidogrel, jedoch kein ASS ein. Im Intervall zwischen der Intervention und diesem Ereignis erfolgten keine Nachuntersuchungen am UKT. Die übrigen 2 Verschlüsse wurden als Zufallsbefunde festgestellt und waren asymptomatisch.

3.3.3 Re-Apoplex

Im Beobachtungszeitraum erlitten 11 Patienten einen weiteren Schlaganfall, somit lag die gesamte Re-Apoplex-Rate bei 14,7 %. Hiervon ereigneten sich 7 Ischämien (63,6 %) im Territorium der gestenteten Arterie. Die anderen 4 erneuten Schlaganfälle (36,4 %) betrafen ein Territorium unabhängig vom intervenierten Gefäß oder die Lokalisation war unbekannt. Innerhalb des ersten Jahres lag die Schlaganfall-Quote bei 6,7 %. Zudem erlitten 3 Patienten eine TIA. Bei 2 der Patienten betraf diese das Territorium der gestenteten Arterie und bei einem Patienten ein unabhängiges Gefäßterritorium.

5 (45,5 %) der aufgetretenen Re-Apoplexe ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres nach Intervention. Dies entspricht einer Schlaganfallrate von 6,7 % innerhalb von 12 Monaten. Ein Re-Apoplex zeigte sich 1,7 Jahre nach PTAS. Die weiteren erneuten Ischämien traten erst nach mehr als 3 Jahren auf. Im Zeitraum von 1,8 bis 3 Jahre nach Stentimplantation kam es zu keinen erneuten Ischämien. Der früheste Re-Apoplex ereignete sich 4,8 Monate postinterventionell und der am spätesten Aufgetretene nach 4,2 Jahren. Eine Übersicht der Patienten mit Re-Apoplex findet sich in Tabelle 3.7. Das kumulative Re-Apoplex-Risiko sinkt nach 1,5 Jahren und steigt im Verlauf nach 3 Jahren wieder an, wie in Abbildung 3.9 dargestellt.

Tabelle 3.7: Re-Apoplex: Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Patienten, die einen erneuten Schlaganfall erlitten haben. In 7 Fällen trat der Re-Apoplex im Territorium der gestenteten Arterie auf. (Pat.= Patient, Geschl.= Geschlecht, w= weiblich, m= männlich, re= rechts, li= links, verg. Zeit= vergangene Zeit nach Intervention in Jahren

Pat.	Geschl.	Alter	Stent	verg. Zeit	Infarkt	Stent-Territorium
1	w	73	ICA li	1,0	Media-Infarkt links	ja
2	m	48	VA li	0,7	Medulla oblongata links	ja
3	m	78	BA	4,2	Lokalisation unbekannt	unklar
4	m	72	VA/BA	3,3	Medulla oblongata links	ja
5	m	60	ICA re	0,7	hinteres Stromgebiet	nein
6	m	67	VA re	3,6	Hirnstamm-Ischämie	ja
7	w	71	ICA li	1,7	linkshemisphärisch	ja
8	m	80	VA re	3,1	hinteres Stromgebiet	ja
9	w	80	VA li	3,6	Lokalisation unbekannt	unklar
10	m	60	MCA li	0,4	thromboemb., paraneopl.	nein
11	m	51	MCA re	0,4	Media-Infarkt rechts	ja

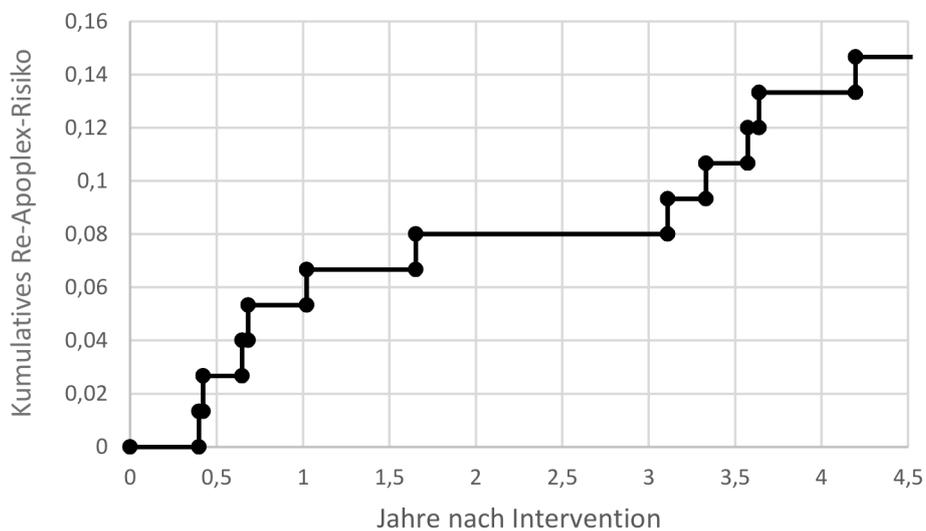


Abbildung 3.9: Kumulatives Re-Apoplex-Risiko: Das Kaplan-Meier-Diagramm zeigt das Risiko für einen erneuten Schlaganfall nach Stentimplantation.

3.3.4 Myokardinfarkt

Bei einem Patient trat 2,6 Jahre nach Stentimplantation ein Myokardinfarkt auf. Dieser litt unter Bluthochdruck und war ehemaliger Raucher.

3.3.5 Stentimplantationen in weitere Gefäße

Nach Erhalt des intrakraniellen Stents benötigten 7 der 75 Patienten (9,3 %) im Verlauf einen weiteren Stent (siehe Abb. 3.10). Hiervon wurden 3 in die Koronarien, 2 in den extrakraniellen Abschnitt der ACI, einer in die intrakranielle ACI und einer in die Arteria femoralis superficialis (AFS) implantiert. Eine Übersicht zu den weiteren Stents findet sich in Tabelle 3.8.

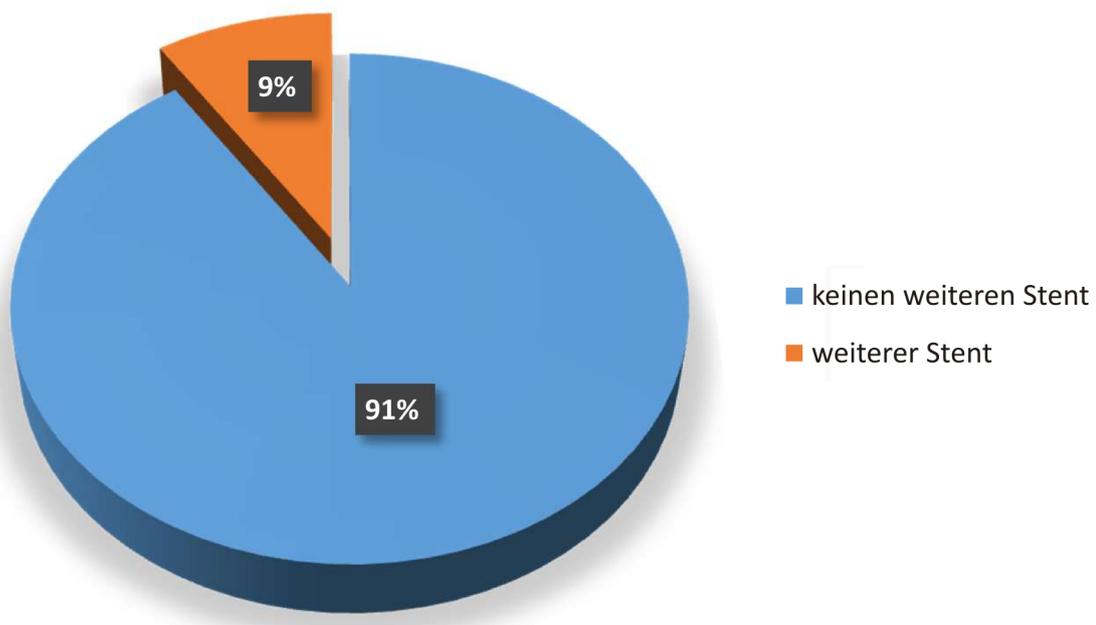


Abbildung 3.10: Weitere Stents: Dieses Kreisdiagramm zeigt den Anteil an Patienten, die nach Stentimplantation in einer intrakraniellen Arterie einen weiteren Stent erhalten haben.

Tabelle 3.8: Weitere Stents: Diese Tabelle zeigt die Lokalisation der im weiteren Verlauf implantierten Stents.

	Anzahl (%)
Koronararterie	3 (42,9)
Extrakranielle A. carotis interna	2 (28,6)
Intrakranielle A. carotis interna	1 (14,3)
A. femoralis superficialis	1 (14,3)

3.3.6 Todesfälle

Im Beobachtungszeitraum verstarben 7 der 75 Patienten. Dies entspricht einer Todesrate von 9,3 %. Ursächlich waren eine Stent-Thrombose, ein erneuter Schlaganfall, ein Karzinom, Spätkomplikationen nach einer periinterventionellen SAB, Multiorganversagen nach mehreren Schlaganfällen und Nierenversagen. Bei einem der verstorbenen Patienten ist die Todesursache unbekannt. Einer der Todesfälle 14,3 % war mit der Intervention assoziiert. In 3 Fällen (42,9 %) halten wir einen Zusammenhang zwischen der Intervention und dem Tod des Patienten für möglich. Der früheste Tod nach Intervention trat nach 4,3 Monaten ein. Der Todesfall mit dem größten Zeitabstand zur Stentimplantation betrug 4,2 Jahre. Im Durchschnitt verstarben die Patienten 2 Jahre nach der PTAS. Die Daten der verstorbenen Patienten sind in Tabelle 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.9: Todesursachen: Diese Übersicht zeigt die Daten der verstorbenen Patienten und die Assoziation zwischen der Intervention und dem Tod. (Pat.= Patient, Geschl.= Geschlecht, w= weiblich, m= männlich, verg. Zeit= vergange Zeit nach Intervention in Jahren, Assoz.= Assoziation, periint.= periinterventionell)

Pat.	Geschl.	Alter	verg. Zeit	Todesursache	Assoz. mit Intervention
1	m	78	0,9	Stent-Thrombose	ja
2	m	78	4,2	Re-Apoplex	möglich
3	m	74	1,3	Spätkomplikationen nach periint. SAB	möglich
4	w	81	2,1	Karzinom	nein
5	w	80	3,6	Multiorganversagen nach rezidivierenden Re-Apoplexen	möglich
6	m	74	0,4	unbekannt	unklar
7	w	89	2,2	Nierenversagen	nein

3.4 Risikofaktoren

Wie in Tabelle 3.1 gezeigt, litten fast alle Patienten an einer arteriellen Hypertonie, rund die Hälfte an einem Diabetes mellitus oder an einer Fettstoffwechselstörung und mehr als ein Drittel wiesen eine positive Raucheranamnese auf. Nachfolgend wird die Verteilung der Risikofaktoren im Verhältnis zu den aufgetretenen Endpunkten dargestellt. Einen Überblick zur Assoziation zwischen Risikofaktoren und Endpunkten zeigt Tabelle 3.10.

3.4.1 Arterielle Hypertonie

92 % (n = 69) aller Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Unter den 53 männlichen Patienten waren es 50 (94 %) und 86 % der 22 Frauen, sprich 19, litten an einem Bluthochdruck. 9 der 10 Patienten (90 %) mit Instentstenose hatten eine arterielle Hypertonie, sowie alle Patienten (3 von 3), bei denen eine Stent-Okklusion auftrat. Unter den Patienten, die einen erneuten Schlaganfall nach der Intervention erlitten, waren 9 Hypertoniker (82 %) sowie auch alle 3 Patienten, die eine transitorisch ischämische Attacke hatten. Der Patient, der im Beobachtungszeitraum einen Myokardinfarkt erlitt, wies ebenfalls einen Bluthochdruck auf.

Außerdem waren alle der 7 Todesfälle mit diesem Risikofaktor vergesellschaftet. Unter den Patienten ohne Spätkomplikationen lag der Anteil an Hypertonikern bei 66 %.

3.4.2 Diabetes mellitus

Ein Anteil von 45 % (n = 34) des gesamten Patientenkollektivs wies einen Diabetes mellitus auf, darunter 25 Männer (47 %) und 9 Frauen (41 %). Unter den ISS-Patienten waren 50 % Diabetiker. Bei den Patienten mit Stent-Verschluss waren es zwei Drittel (66 %). 4 der insgesamt 11 Re-Apoplex-Patienten (36 %) litten an dieser Stoffwechselstörung sowie 1 der 3 TIA-Patienten (33 %). 3 der 7 Verstorbenen (43 %) und 40 % der Patienten, die keinen Endpunkt erreichten, waren Diabetiker.

3.4.3 Fettstoffwechselstörung

Rund die Hälfte aller Patienten (n = 39; 52 %) litt an einer Fettstoffwechselstörung. Hiervon waren 27 Männer (51 %) und 12 Frauen (55 %). 60 % der Patienten (6 von 10), bei denen eine ISS auftrat, hatten eine Fettstoffwechselstörung sowie 4 der 11 Re-Apoplex-Patienten (36 %). Auch der Patient, der einen Herzinfarkt (1 von 1; 100 %) erlitt, wies diesen Risikofaktor auf. 2 der 3 TIA-Patienten (66 %) zeigten ebenfalls pathologische Fettstoffwechselfparameter. Unter den 7 Verstorbenen litten 5 an einer Fettstoffwechselstörung (71 %). Der Anteil der Patienten mit Fettstoffwechselstörung ohne Erreichen eines Endpunktes lag bei 47 %.

3.4.4 Raucheranamnese

Mehr als ein Drittel (n = 27; 36 %) der Studienpopulation wies eine positive Raucheranamnese auf. Unter den männlichen Patienten waren 12 (23 %) aktive Raucher und 14 ehemalige Raucher (26 %). Nur eine (5 %) der weiblichen Patienten zeigte einen Nikotinabusus. Ehemalige Raucher gab es unter den Frauen keine. Unter den Patienten mit einer Instentstenose lag der Anteil an Rauchern bei 3 von 10 (30 %), unter denen mit einem Stent-Verschluss einer von 3 (33 %). 2 der 11 Re-Apoplex-Patienten (18 %) rauchten sowie ein Patient mit TIA (1 von

3; 33%). Einer der 10 Patienten (10%) mit einer ISS waren ehemalige Raucher. Dies war auch bei einem der Patienten (1 von 3; 33%) mit Stent-Okklusion der Fall. 2 der 11 erneuten Schlaganfälle (18%) traten bei Patienten mit ehemaligem Nikotinabusus auf. Im Beobachtungszeitraum erlitt ein Patient einen Herzinfarkt. Dieser war Ex-Raucher (1 von 1; 100%). Ein Drittel der TIA-Patienten war ehemaliger Raucher (1 von 3; 33%) und einer der 7 Todesfälle (14%) war mit dem Risikofaktor Rauchen assoziiert. Bei Patienten ohne Erreichen eines Endpunktes lag die Quote aktiver Raucher bei 17% und die ehemaliger Raucher bei 15%.

Tabelle 3.10: Assoziation zwischen Risikofaktoren und Endpunkten: Diese Tabelle gibt den Anteil an Patienten mit einem Risikofaktor und dem jeweiligen Endpunkt an. So wiesen 90% der Patienten, die eine In-stentstenose entwickelten, eine arterielle Hypertonie auf. (Stent-Verschl.= Stent-Verschluss, MI= Myokardinfarkt, RF= Risikofaktoren, a. HT.= arterielle Hypertonie, FSS= Fettstoffwechselstörung, Diab. m.= Diabetes mellitus, Ex-R.= Ex-Raucher)

RF	Gesamt n= 75 (%)	ISS n= 10 (%)	Stent-Verschl. n= 3 (%)	Re-Apoplex n= 11 (%)	TIA n= 3 (%)	MI n= 1 (%)	Exitus n= 7 (%)	Keine n= 47 (%)
a. HT.	69 (92,0)	9 (90,0)	3 (100,0)	9 (81,8)	3 (100,0)	1 (100,0)	7 (100,0)	31 (65,9)
Diab. m.	34 (45,3)	5 (50,0)	2 (66,6)	4 (36,4)	1 (33,3)	0 (0,0)	3 (42,9)	19 (40,4)
FSS	39 (52,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	2 (66,6)	1 (100,0)	5 (71,4)	22 (46,8)
Raucher	14 (18,7)	3 (30,0)	1 (33,3)	2 (18,2)	1 (33,3)	0 (0,0)	7 (100,0)	8 (17,0)
Ex-R.	13 (17,3)	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (33,3)	1 (100,0)	1 (14,3)	7 (14,9)

Kapitel 4

Diskussion

Eine der wichtigsten Studien zur Therapie von intrakraniellen Stenosen mittels Angioplastie und Stentung ist die Studie von Derdeyn et al. unter dem Titel „Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“ (SAMMPRIS). Sie wurde 2013 veröffentlicht und führte zu einer großen Diskussion bezüglich des Einsatzes von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Hierbei handelte es sich um eine randomisierte Untersuchung der besten medikamentösen Therapie im Vergleich zur Behandlung mittels Angioplastie und Stentung mit dem Wingspan-System und zusätzlich bester medikamentöser Therapie. Die untersuchten Patienten wiesen eine 70-90%ige symptomatische intrakranielle arterielle Stenose auf. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als eine Zwischenauswertung eine erhöhte Komplikationsrate zuungunsten der Stent-Gruppe ergab. Hier zeigte sich eine periinterventionelle Komplikationsrate (innerhalb von 30 Tagen) von 14,7 % in der PTAS-Gruppe im Gegensatz zu 5,8 % in der medikamentösen Gruppe. Bei der weiteren Nachbeobachtung der Patienten über eine mittlere Dauer von 32,4 Monaten (2,7 Jahre) kam es bei 26 % der Stent-Patienten zu erneuten Schlaganfällen, während es in der medikamentös behandelten Gruppe lediglich 19 % waren. Deutlicher noch war der Unterschied bezüglich des Auftretens von hämorrhagischen Insulten. Hier waren 13 % der Patienten der Stent-Gruppe im Vergleich zu nur 4 % der medikamentös Behandelten betroffen [57].

Beim Vergleich unserer Resultate mit denen anderer Studien zur Langzeitprognose nach PTAS, zeigt sich, dass es nur wenige Untersuchungen gibt, die zum Vergleich geeignete Ergebnisse liefern. Die eingeschränkte Vergleichbarkeit ist vor allem den unterschiedlichen Einschlusskriterien, Endpunkten und Studiendesigns (z. B. prospektiv vs. retrospektiv) geschuldet.

4.1 Ergebnisse im Vergleich zur Studienlage

Unsere Studie ergab, dass Instentstenosen vor allem innerhalb der ersten 6–7 Monate nach Intervention auftraten. Zudem war das Restenose-Risiko in der mittleren Hirnarterie am höchsten. Die Endpunkte verteilten sich ausgeglichen auf die vordere und hintere Zirkulation, 36,8% (14/38) vs. 37,8% (14/37). Der Unterschied war nicht signifikant. Andere Studien zeigten hingegen ein höheres Risiko für das hintere Stromgebiet, gaben hierfür jedoch keine Begründung oder Vermutung an [93].

4.1.1 Patientenkollektiv

Das Durchschnittsalter unserer Studienpopulation lag bei 68,8 Jahren. Eine ähnliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs wiesen auch andere Studien zum Thema auf [58, 94]. Die in der SAMMPRIS-Studie analysierten Patienten waren allerdings jünger, hier lag das durchschnittliche Alter bei 61 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war männlich. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug in unserer Studie 70 zu 30, wie es auch in vergleichbaren Untersuchungen der Fall war [57, 58, 95]. Der höhere Anteil an männlichen Studienteilnehmern, könnte an der höheren Inzidenz an Schlaganfällen bei Männern liegen. Hiergegen spricht jedoch die höhere Prävalenz bei Frauen, aufgrund der längeren Lebenszeit [3, 4].

4.1.2 Instentstenose-Risiko

Unsere Ergebnisse zeigten eine Instentstenose-Rate von 13,3%. So traten im Beobachtungszeitraum 10 Restenosen auf. Hiervon waren 6 Instentstenosen symptomatisch (60,0%). Die ISS traten innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Intervention auf. Aufgrund der geringen Ausscheidungsrate der Studienteilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt noch 47 Patienten (62,6%; Vgl. Abb. 3.2) unter Nachbeobachtung. Insgesamt zeigte sich ein erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 200 Tage (6–7 Monate) nach Intervention. In diesem Zeitraum traten 70% der Restenosen auf (vgl. Abb. 3.8). Auch die Studie von Costalat ergab, dass die meisten Instentstenosen innerhalb des ersten halben Jahres nach perkutaner transluminaler Angioplastie mit Stentung auftreten [94].

Die Untersuchung zu In-Stent-Restenosen von Albuaueraue et al. ergab eine Rate von 28,3 % von ISS mit einem Stenosegrad von mindestens 50 % [96]. In der Studie von Costalat et al. traten innerhalb von 12 Monaten bei 11 der 60 Patienten eine ISS auf, dies entspricht einer ISS-Rate von 17,4 %. Hier wurde nur 1 der 11 Restenosen symptomatisch [94]. Auch in dieser Studie wurde eine ISS ab einem Stenosegrad von 50,0 % definiert. Bei einem der Patient traten im Verlauf 3 weitere Restenosen auf. Diese wurden, wie die übrigen ISS ebenfalls, mittels Angioplastie behandelt. Insgesamt ist in allen veröffentlichten Studien das Risiko, dass es zu mehrfach wiederkehrenden Restenosen kommt gering [97].

Die Stentlokalisierung lag in unserer Studie bei einer beinahe hälftigen Verteilung auf das vordere und hintere Stromgebiet. Eine solche Aufteilung wiesen auch die Untersuchungen von Groschel et. al auf. Im Vergleich der vorderen und hinteren Zirkulation, traten in unseren Untersuchungen in der Vorderen mehr Restenosen auf (15,8 % (6/38) vs. 10,8 % (4/37)). Von den insgesamt 29 implantierten Media-Stents wiesen 20,7 % (n = 6) im Verlauf eine Restenose auf. Somit zeigte sich das höchste Risiko für eine Instentstenose nach PTAS der A. cerebri media. Ein erhöhtes ISS-Risiko für die ACM (und ACI) zeigte auch die Studie von Albuaueraue et al. [96]. Gründe für das vermehrte Auftreten in der ACM könnten der geringere Gefäßdurchmesser und hämodynamische Ursachen sein.

Die Übersichtsarbeit von Groschel et al. zeigte eine erhöhte periinterventionelle Komplikationsrate für die hintere Zirkulation (12,1 % vs. 6,6 % in der Vorderen) [98]. Die Untersuchungen von Kurre et al. ergaben hingegen ein erhöhtes periinterventionelles Risiko für Stentimplantationen in der ACM. Hier zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für hämorrhagische Ereignisse nach PTAS. Diese waren mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität verbunden. Im hinteren Stromgebiet war das Risiko für ischämische Komplikationen z.B. durch Überstentung von Perforatorarterien erhöht. Im Allgemeinen zeigte sich hier jedoch ein vergleichbares Risiko für schwere Komplikationen im vorderen und hinteren Stromgebiet [99].

Bei einem erhöhten ISS-Risiko sowie erhöhtem periinterventionellen Blutungsrisiko sollte eine Stent-PTA der A. cerebri media kritisch abgewogen werden.

4.1.3 Stent-Verschluss

Im Rahmen unserer Nachuntersuchungen wurden 3 Stent-Verschlüsse festgestellt. Dies entspricht einem Anteil von 4,0 %. Dieses Ergebnis stimmt mit dem der Albuaeraue-Studie überein. Hier wurde eine Rate von 3,9 % angegeben [96].

2 dieser Verschlüsse waren asymptomatisch und wurden bei Nachuntersuchungen festgestellt. Eine der Stent-Okklusionen verlief jedoch fatal. Dieser Patient mit BA-Stent erlitt 313 Tage (8,5 Monate) nach der Intervention eine Basilaristhrombose, an der er verstarb. In diesem Fall gab es nach der Stentimplantation keine weiteren Untersuchungen an der Universitätsklinik Tübingen. Ob der Patient anderenorts nachuntersucht wurde ist nicht bekannt, wird allerdings als unwahrscheinlich betrachtet. Die nächste Vorstellung des Patient am UKT erfolgte bei der notfallmäßigen Einlieferung mit einer schweren Symptomatik. Zu diesem Zeitpunkt nahm der Patient Clopidogrel, jedoch kein ASS ein.

Dieser Patient sowie das zeitliche Auftreten der Restenosen zeigen, dass Nachuntersuchungen noch zumindest über einige Jahre nach der Intervention sinnvoll und notwendig sind, um Spätkomplikationen zu vermeiden.

4.1.4 Re-Apoplex-Risiko

In dieser Untersuchung zeigte sich eine Schlaganfall-Rate von 14,7 % (11 von 75 Patienten) über den gesamten Beobachtungszeitraum (im Durchschnitt 3,1 Jahre). Die Rate an Re-Apoplexen, die das gestentete Gefäß betrafen lag bei 9,3 %. Innerhalb des ersten Jahres lag die Quote bei 6,7 % (vgl. Abb. 3.9).

Laut der Studie von Fiorella et al. an 158 ICAS-Patienten mit 50–99%igen Stenosen kam es nach 12 Monaten bei 10,2 % zu einem ipsilateralen Schlaganfall außerhalb der periinterventionellen Periode (30 Tage nach Intervention) [100]. Zahlen zur gesamten Schlaganfallrate wurden nicht angegeben. Die SAMMPRIS-Studie ergab eine Schlaganfall-Rate von 21,9 % in der Stent-Gruppe nach einem Jahr und 23,3 % nach 2 Jahren [57]. Hier wurde keine Rate für ipsilaterale Schlaganfälle veröffentlicht. Die Schlaganfallraten beider Studien liegen deutlich über denen unserer Studie.

Möglicherweise wurden bei unseren Patienten die Risikofaktoren effektiver reduziert und eine konsequentere Sekundärprophylaxe durchgeführt.

4.1.5 Myokardinfarkt

Ein Patient (1,3 %) erlitt im Verlauf nach PTAS einer intrakraniellen Arterie einen Herzinfarkt. Dieser trat 2,6 Jahre nach der Intervention auf. In der SAMMPRIS-Studie traten bei 4 % der Medikamenten-Gruppe und 2 % der PTAS-Gruppe Myokardinfarkte auf [57]. Dies deutet daraufhin, dass auch eine kardiologische Untersuchung der Patienten mit ICAS von Bedeutung ist.

Die Letalität eines Herzinfarkts liegt bereits einen Tag nach Infarkt bei 40 %. Innerhalb der ersten vier Wochen sterben ca. 50 % der Myokardinfarktpatienten. Im weiteren Verlauf nach einem Herzinfarkt versterben 5–10 % innerhalb von 2 Jahren am plötzlichen Herztod [101]. Nach einem Schlaganfall liegt die Letalität nach vier Wochen bei 20 % und nach einem Jahr bei 37 % [5]. Das Risiko zu Versterben ist nach einem Schlaganfall geringer als nach einem Myokardinfarkt.

4.1.6 Stentimplantationen in weitere Gefäße

7 Patienten (9,3 %) erhielten einen weiteren Stent, hiervon wurde einer in die intrakranielle und 2 in die extrakranielle ACl sowie 3 in Koronararterien und einer in die A. femoralis superficialis eingesetzt. Die hohe Rate an weiteren Stents weist auf einen fortschreitenden generalisierten Gefäßprozess hin und zeigt die Wichtigkeit eines entsprechenden Monitorings der Patienten und der Prophylaxe der Arteriosklerose.

4.1.7 Todesfälle

Die Mortalität nach perkutaner transluminaler Angioplastie mit Stentung lag in unserer Studie bei 9,3 %. Todesursächlich waren eine Stent-Thrombose, ein erneuter Schlaganfall, ein Karzinom, Spätkomplikationen nach einer periinterventionellen Subarachnoidalblutung, Multiorganversagen nach rezidivierenden Schlaganfällen und Nierenversagen. In einem Fall war die Todesursache unbekannt (siehe Tabelle 3.9). Die Todesfälle traten im Durchschnitt nach 2 Jahren nach Stentimplantation auf. Das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten lag zum Zeitpunkt der Intervention bei 79,1 Jahren.

In der SAMMPRIS-Studie lag die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum von

2,7 Jahren in beiden Gruppen bei 6,0 % [57]. Im Rahmen der rein medikamentösen Therapie intrakranieller Stenosen lag die Todesrate der WASID-Studie in der Aspirin-Gruppe bei 4,3 % und in der Warfarin-Gruppe bei 9,7 % [63]. Hier lag die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nur bei 1,8 Jahren. In unserer Studie war dieser Zeitraum mit 3,1 Jahren deutlich länger, sodass mehr Todesfälle detektiert werden konnten. Im Vergleich zur SAMMPRIS-Studie war unser Patientenkollektiv im Schnitt ca. 8 Jahre älter, was ebenfalls zu einer erhöhten Todesrate beitragen könnte.

Ein Patient, der einen Stent in die Arteria basilaris erhalten hatte, ist im Verlauf an einer Basilaristhrombose verstorben. Dieser Fall sowie die Patienten mit Restenosen, Hirn- und Herzinfarkten nach Intervention deuten daraufhin, dass eine enge postinterventionelle Verlaufskontrolle wichtig ist, um Spätkomplikationen möglichst zu vermeiden.

4.1.8 Risikofaktoren

Die Analyse der vorhandenen Risikofaktoren und der aufgetretenen Komplikationen ergab folgende Ergebnisse.

Arterielle Hypertonie

Im gesamten Patientenkollektiv litten 92 % (n = 69) an einer arterielle Hypertonie. Unter den männlichen Patienten waren es 94 % und unter den Frauen 86 %. 9 der 10 Patienten (90 %), die eine Restenose entwickelten, wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie korrelierte nicht mit dem Auftreten einer ISS ($p= 0.589794$). Auch alle Patienten, bei denen eine Stent-Okklusion auftrat, litten an Bluthochdruck. Der Zusammenhang zwischen diesem Risikofaktor und dem Endpunkt erwies sich als nicht signifikant ($p= 1$). Unter den Patienten, die einen Re-Apoplex erlitten, waren 9 Hypertoniker (82 %) sowie auch alle 3 Patienten (100 %), bei denen eine TIA auftrat. Auch diese Ergebnisse korrelieren nicht miteinander ($p= 0.211142$ bzw. $p= 1$). Der Patient, der im Beobachtungszeitraum einen Myokardinfarkt erlitt, wies ebenfalls einen Bluthochdruck auf. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant. Außerdem waren alle der 7 Todesfälle (100 %) mit diesem Risikofaktor vergesellschaftet aber zeigten keine

Korrelation ($p= 1$). In der Gruppe der Patienten, die keinen Endpunkt erreichten, litten (66 %) an einer arteriellen Hypertonie, während beinahe alle Patienten mit Spät komplikationen Bluthochdruck aufwiesen. Eine Assoziation zwischen einer bestehenden arteriellen Hypertonie und dem Auftreten von Instentstenosen, erneuten Schlaganfällen, TIAs sowie dem Versterben nach PTAS ist möglich. Jedoch waren die Zusammenhänge nicht signifikant. Um eine Assoziation zwischen diesen Parametern feststellen zu können, wären wesentlich höhere Patientenzahlen notwendig.

Diabetes mellitus

45 % der Studienpopulation ($n= 34$) litt an einem Diabetes mellitus, unter den Männern 47 % und unter den Frauen 41 %. Die Hälfte (50 %) der ISS-Patienten war Diabetiker. Hier zeigte sich keine Korrelation ($p= 1$). Unter den Patienten, die eine Stent-Okklusion aufwiesen, waren es 66 %. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p= 0.587116$). 36 % der Re-Apoplex-Patienten litten an dieser Stoffwechselstörung sowie 1 der 3 TIA-Patienten (33 %). Zwischen dem Auftreten eines erneuten Schlaganfalls und einem bestehenden Diabetes mellitus konnte keine Korrelation nachgewiesen werden ($p= 0.744572$). 3 der 7 Verstorbenen (43 %) waren Diabetiker. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p= 0.744572$).

Diese Resultate weisen darauf hin, dass ein bestehender Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Endpunkts erhöhen könnte.

Fettstoffwechselstörung

Eine Fettstoffwechselstörung lag in knapp der Hälfte aller Fälle ($n= 39$; 52 %) vor. Unter den Männern waren es 51 % und 55 % unter den Frauen. 60 % der ISS-Patienten litt an einer Fettstoffwechselstörung sowie 36 % der Re-Apoplex-Patienten. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden ($p= 0.73815$ bzw. $p= 0.334974$). Auch der Patient, der einen Herzinfarkt erlitt, wies diesen Risikofaktor auf. Pathologische Fettstoffwechselfparameter wiesen zwei Drittel der TIA-Patienten (66 %) auf. Dieses Ergebnis war nicht signifikant ($p= 1$). Unter den 7 Verstorbenen litten 5 an einer Fettstoffwechselstörung (71 %).

Eine Korrelation zeigte sich nicht ($p= 0.432896$). Es zeigen sich Hinweise für eine Assoziation zwischen einer Fettstoffwechselstörung und dem Auftreten von Komplikationen nach Angioplastie und Stentung.

Raucheranamnese

Über ein Drittel ($n = 27$; 36 %) der untersuchten Patienten war ehemaliger oder aktiver Raucher. Unter den männlichen Patienten waren 23 % aktive Raucher und 6 % ehemalige Raucher. Nur eine Frau (5 %) gab einen Nikotinabusus an. Ehemalige Raucher waren unter den Frauen nicht zu finden. Unter den Patienten mit einer Instentstenose lag der Anteil an Rauchern bei 30 %, unter denen mit einem Stent-Verschluss bei 33 %. Diese Resultate waren nicht signifikant ($p= 0.363697$ bzw. $p= 0.439911$). 18 % der Re-Apoplex-Patienten sowie ein Patient mit TIA (33 %) rauchte. Auch hier lag keine Korrelation vor ($p= 0.090413$ bzw. $p= 0.439911$).

Unter den ISS-Patienten war einer ehemaliger Raucher (10 %). Dies war auch bei 33 % der Patienten mit Stent-Okklusion der Fall. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant ($p= 0.676717$ bzw. $p= 0.467012$). 18 % der Patienten mit erneutem Schlaganfall wiesen einen ehemaligem Nikotinabusus auf. Der Zusammenhang war nicht signifikant ($p= 0.459812$). Im Beobachtungszeitraum erlitt ein Patient einen Herzinfarkt. Dieser war Ex-Raucher. Auch hier lies sich keine Korrelation nachweisen. Ein Drittel der TIA-Patienten war ehemaliger Raucher (33 %) und 14 % der Todesfälle war mit dem Risikofaktor Rauchen assoziiert. In beiden Fällen waren die Ergebnisse nicht signifikant ($p= 0.467012$ bzw. $p= 1$).

Möglicherweise sind ein früherer oder fortbestehender Nikotinabusus mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit eines Endpunkts assoziiert.

4.2 Implikationen für die Forschung

Die SAMMPRIS-Studie weist einige Kritikpunkte auf. So wurden bei den Patienten, die in die PTAS-Gruppe eingeteilt wurden in jedem Fall eine Stentimplantation durchgeführt. Es erfolgte, im Gegensatz zu unserer Studie, keine Angiografie unter Interventionsbereitschaft zur Indikationsstellung, um die individuelle Gefäß-

situation des Patienten zu beurteilen und bei ungeeigneten Bedingungen von einer PTAS abzusehen. So kam es im Rahmen der SAMMPRIS-Studie vor allem durch Perforansarterienverschlüsse zu Ischämien nach der PTAS [102]. Eine vorherige Darstellung der Perforansarterien erfolgte nicht. In unserer Studie wurde dies in der Angiografie vor der Intervention geprüft und das Ergebnis floss in die Entscheidung zur Stentimplantation mit ein. Dies führt vor allem zur Reduktion des periinterventionellen Risikos, da Perforansarterienverschlüsse früh zu ischämischen Schlaganfällen führen [103].

Des Weiteren wurde keine Prüfung der ASS- und Clopidogrel-Wirkung durchgeführt, wie es bei unserer Untersuchung der Fall war. Laut Literatur gibt es bis zu 40 % sogenannte Low- oder Non-Responder, bei denen es zu einer verminderten oder fehlenden Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer kommt [104, 105]. In diesen Fällen ist eine höhere Dosierung oder der Wechsel des Wirkstoffs erforderlich. In der SAMMPRIS-Studie wurde dies nicht überprüft, sodass einige der Komplikationen möglicherweise durch eine eingeschränkte Plättchenhemmung entstanden sind [106].

Die Operateure der SAMMPRIS-Studie verfügten teilweise über wenig Erfahrung. Laut Studienvorgaben sollten die Interventionalisten mindestens 20 PTAS in intrakraniellen Arterien durchgeführt haben. Da nur wenige diese Vorgaben erfüllten, kamen auch Operateure mit weniger Erfahrung zum Einsatz [107]. Studien zu PTAS haben gezeigt, dass große Erfahrung mit einem besserem Outcome einhergeht [107–109]. Die Verantwortlichen der SAMMPRIS-Studie lehnen allerdings ab, dass mangelnde Erfahrung für die erhöhte Komplikationsrate verantwortlich sei [110]. Des Weiteren ergab unter anderem die Untersuchung von Chaturvedi et al., dass die Resultate an großen Zentren besser waren als an Zentren mit kleiner Fallzahl [108]. Untersuchungen am Universitätsklinikum Tübingen, einem großen Zentrum mit hoher Expertise, ergaben ein periinterventionelles Risiko von nur 7,5 % im Vergleich zu 14,7 % in der SAMMPRIS-Studie [111].

Aus den bisherigen Erfahrung im Einsatz von Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen können einige Verbesserungsmöglichkeiten abgeleitet werden. So hat sich gezeigt, dass selbst-expandierende Stents im Vergleich zu ballon-expandierenden Stents im Langzeitergebnis besser sind, da sie zu einem ge-

ringen späten Lumenverlust führen. Bei der Implantation von SES traten zudem auch weniger Perforansarterienverschlüsse auf [112]. Hieraus resultiert die Empfehlung SES bevorzugt einzusetzen [113].

Außerdem ist eine konsequente Nachuntersuchung der Patienten im kritischen Zeitraum von großer Bedeutung, um beispielsweise mögliche Restenosen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

4.3 Auswirkung der SAMMPRIS-Studie

Die Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie führten zu einer Diskussion und Prüfung der Wirksamkeit der PTAS bei Stenosen intrakranieller Arterien. Hieraus resultierten Einschränkungen für den Einsatz von Stents zur Behandlung von ICAS. In Amerika schränkte die US Food and Drug Administration (FDA) die Indikation für die Stentimplantation ein. So ist die Zulassung auf Patienten, die folgende Voraussetzungen erfüllen, beschränkt:

- Alter zwischen 22–80 Jahre
- 2 oder mehr Schlaganfälle trotz aggressiver medikamentöser Therapie
- Vorliegen einer arteriosklerotischen, 70–99%igen, intrakraniellen arteriellen Stenose, die im Zusammenhang mit dem Schlaganfall steht
- gute Erholung nach stattgehabtem Schlaganfall (Rankin Score < 3)

Des Weiteren wird angegeben, dass zum Zeitpunkt der Stentimplantation die Ischämie mindestens 7 Tage zurückliegen soll [114], da sich in mehreren Untersuchungen höhere Komplikationsraten bei frühzeitiger Implantation (< 7 Tage nach qualifizierendem Ereignis) gezeigt hatten [93, 115].

Auch in Deutschland erfolgte nach Auswertung der aktuellen Studienlage durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einschränkung des Einsatzgebiets für intrakranielle Stents, die sich an den Vorgaben der FDA orientieren [56]. Die Beurteilung beruht vor allem auf den Ergebnissen der SAMMPRIS-Studie, da andere Studien laut IQWiG nicht geeignet seien.

Betrachtet man die Ergebnisse anderer Studien, so ist die Wirksamkeit der PTAS bei intrakraniellen arteriellen Stenosen aktuell nicht abschließend zu beurteilen [107, 109, 116]. Hierfür sind weitere Studien mit sorgfältiger Patientenauswahl und differenzierter Indikationsstellung sowie die Durchführung an großen Zentren mit hoher Expertise erforderlich. Es ist zudem anzunehmen, dass die Entwicklung verbesserter Katheter und Stents in Zukunft die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Methode verbessern wird.

Ausblick

Obwohl auch die frühen Behandlungsergebnisse beim Einsatz von Stents in Koronararterien oder Karotiden mäßige Erfolge zeigten, so ist die PTAS heute ein gängiges Therapieverfahren. Alexander et al. sagen voraus, dass sich dies bei der Behandlung von intrakraniellen Arterien unter anderem durch technische Verbesserungen in Zukunft ebenso entwickeln wird [107, 109].

4.4 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf. So handelt es sich hier um eine retrospektive und monozentrische Studie. Bei dieser Studienform kann es zu einem Selektionsbias kommen. Eine weitere Schwachstelle ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, wie beispielsweise eine Gruppe, die ausschließlich medikamentös behandelt wurde. Im Allgemeinen gilt eine prospektive, randomisierte Fall-Kontrollstudie als geeignetste Studienform, um Therapien zu prüfen. Das Patientenkollektiv umfasst mit 75 Patienten eine vergleichsweise kleine Fallzahl. Zudem wird die Aussagekraft der Studie eingeschränkt durch die Tatsache, dass ein Teil der Daten mit Hilfe von Patientenbefragung ermittelt wurde und so möglicherweise fehlerhaft sein könnte. Die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung variierte stark und kann dadurch Einfluss auf das Erreichen von Endpunkten gehabt haben. Jene betrug zwischen 6 Wochen und 6 Monaten, in Einzelfällen auch bis zu 12 Monate oder länger. Dies liegt vermutlich an der Berücksichtigung der individuellen Gefäßsituation, der unterschiedlichen Empfehlungen der Jahre 2007 bis 2012 und der Verlängerung der Doppelhemmung bei Flussbeschleunigungen

in der Dopplersonografie u.ä. Des Weiteren wurden die Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet, sodass ein späteres Auftreten von Endpunkten möglicherweise nicht erfasst wurde. Zur besseren Vergleichbarkeit wäre ein 5-Jahres-Follow-up für eine zukünftige Studie geeigneter.

Kapitel 5

Zusammenfassung

In dieser Studie wird die Langzeitprognose von 75 Patienten mit symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis Dezember 2012 eine Angioplastie mit Stentung am Universitätsklinikum Tübingen erhalten haben, untersucht. Primäre Endpunkte sind eine erneute Stenose im Stent (Instentstenose), Stent-Verschluss, ein erneuter Schlaganfall (Re-Apoplex), eine transitorisch ischämische Attacke, Myokardinfarkt und Exitus. Für alle Patienten wurden die Lokalisation der Stenose und kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst.

Das Patientenkollektiv umfasst 53 Männer (70,7 %) und 22 Frauen (29,3 %) mit einem Durchschnittsalter von 68,8 Jahren. Der durchschnittliche Grad der Stenose beträgt 85,5 %. 92,0 % der Studienteilnehmer haben eine arterielle Hypertonie, 45,3 % einen Diabetes mellitus und 52,0 % eine Fettstoffwechselstörung. Eine positive Raucheranamnese weisen 36,0 % auf und 20,0 % der Patienten erlitten bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall. Neun Stents wurden in die Arteria carotis interna eingesetzt (12,0 %), 29 in die Arteria cerebri media (38,7 %), 18 in die Arteria vertebralis (24,0 %), 17 in die Arteria basilaris (21,3 %) und 2 in den Übergang zwischen Arteria vertebralis und Arteria basilaris (2,7 %). Die Patienten wurden im Durchschnitt über 3,1 Jahre klinisch nachuntersucht und erhielten im Verlauf Dopplersonografien der Hirnarterien und bei Auffälligkeiten eine Computertomographie, Magnetresonanztomografie oder CT-Angiografie. Die Nachuntersuchungen sind in einem Intervall von 6 Wochen sowie 3, 6 und 12 Monate nach Intervention erfolgt. Die Ausscheiderate betrug 37 % nach 2 Jahren.

Die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Endpunkts lag bei 37,3 %. Es traten 10 Instentstenosen (13,3 %), 3 Stent-Okklusionen (4,0 %), 11 erneute Schlaganfälle (14,7 %), 3 transitorisch ischämische Attacken (4,0 %) sowie ein Myokardinfarkt (1,3 %) auf. Sieben der 75 Patienten (9,3 %) verstarben im Beobachtungs-

zeitraum. In 7 Fällen (9,3 %) wurden im Verlauf Stents in extrakranielle Gefäße implantiert, unter anderem in hirnversorgende Arterien und Herzkranzgefäße. Das Risiko für eine In-stent-Stenose war innerhalb der ersten 7 Monate nach der Intervention am höchsten und in der Arteria cerebri media mit 6/29 (20,7 %) höher als in der A. vertebralis (2/18; 11,0 %) oder der A. basilaris (1/17; 5,9 %).

Die Ergebnisse zeigen das Risiko nach Implantation von intrakraniellen Stents erneute Stenosen oder andere kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln und bestätigen die Bedeutung der Nachsorge dieser Patienten.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Rekrutierung der Patienten	18
2.2	NIH Stroke Scale	19
2.3	Angiogramm vor und nach Intervention	23
2.4	Schallfenster	26
2.5	Normalbefund einer Dopplersonografie	27
2.6	Dopplerbefund mit Flussbeschleunigung	27
2.7	Computertomografie bei Mediainfarkt	29
2.8	CT-Angiografie	29
2.9	Digitale Subtraktionsangiografie	30
2.10	Kraniale Magnetresonanztomografie	31
3.1	Stenosierte Arterien	36
3.2	Ausscheidungsrate	38
3.3	Teilnahme	39
3.4	Nachuntersuchungen	40
3.5	Instentstenosen im Verhältnis zu Stents	43
3.6	Instentstenosen-Verteilung nach Stromgebiet	43
3.7	Instentstenosen-Verteilung nach Symptomatik	44
3.8	Kumulatives Instentstenose-Risiko	45
3.9	Kumulatives Re-Apoplex-Risiko	47
3.10	Weitere Stents	48

Tabellenverzeichnis

3.1	Grunddaten des Patientenkollektivs	34
3.2	Stentmodelle	37
3.3	Follow-up	37
3.4	Endpunkte	41
3.5	Instentstenosen	42
3.6	Zeitliches Auftreten der Instentstenosen	44
3.7	Re-Apoplex	47
3.8	Weitere Stents	49
3.9	Todesursachen	50
3.10	Assoziation zwischen Risikofaktoren und Endpunkten	53

Literaturverzeichnis

- [1] K.-F. Masuhr, F. Masuhr und M. Neumann. *Duale Reihe Neurologie*, Seite 380. Thieme Georg Verlag, 2013. 5, 6, 15
- [2] T. E. R. of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*, 40(5):1557–1563, 2009. 5
- [3] M. J. Reeves, C. D. Bushnell, G. Howard, J. W. Gargano, P. W. Duncan, G. Lynch, A. Khatiwoda und L. Lisabeth. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 7(10):915–926, 2008. 5, 55
- [4] P. Heuschmann, O. Busse, M. Wagner, M. Endres, A. Villringer, J. Röther, P. Kolominsky-Rabas und K. Berger. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37(07):333–340, 2010. 5, 15, 55
- [5] P. L. Kolominsky-Rabas, C. Sarti, P. U. Heuschmann, C. Graf, S. Siemonsen, B. Neundoerfer, A. Katalinic, E. Lang, K.-G. Gassmann und T. R. von Stockert. A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany The Erlangen Stroke Project (ESPro) : Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. *Stroke*, 29(12):2501–2506, 1998. 5, 15, 58
- [6] C. J. L. Murray, T. Vos, R. Lozano, M. Naghavi, A. D. Flaxman, C. Michaud, M. Ezzati, K. Shibuya, J. A. Salomon, S. Abdalla et al.. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859):2197–2223, 2013. 5
- [7] A. Ward, K. A. Payne, J. J. Caro, P. U. Heuschmann und P. L. Kolominsky-Rabas. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *European Journal of Neurology*, 12(4):264–267, 2005. 5
- [8] K.-F. Masuhr, F. Masuhr und M. Neumann. *Duale Reihe Neurologie*, Seite 396. Thieme Georg Verlag, 2013. 5, 15
- [9] P. L. Kolominsky-Rabas, P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski und K. J. Krobot. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a

- Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37(5):1179–1183, 2006. 6
- [10] R. K. Institut. Schlaganfall. *Gesundheit A-Z*, 2012. Zugriff 03. 03. 2017, 16:48. 6
- [11] H. G. Bone. 7. 4 Schlaganfall. In F. Wappler, P. H. Tonner und H. Bürkle (Editoren), *Anästhesie und Begleiterkrankungen*. Thieme Publishing Group, 2006. 6
- [12] K.-F. Masuhr, F. Masuhr und M. Neumann. *Duale Reihe Neurologie*, Seiten 382–385. Thieme Georg Verlag, 2013. 6, 9
- [13] L. B. Goldstein, M. R. Jones, D. B. Matchar, L. J. Edwards, J. Hoff, V. Chilkuri, S. B. Armstrong, R. D. Horner und J. Bamford. Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria Editorial Comment : Classifying the Mechanisms of Ischemic Stroke. *Stroke*, 32(5):1091–1097, 2001. 6
- [14] J. S. Kim, H.-W. Nah, S. M. Park, S.-K. Kim, K. H. Cho, J. Lee, Y.-S. Lee, J. Kim, S.-W. Ha, E.-G. Kim, D.-E. Kim, D.-W. Kang, S. U. Kwon, K.-H. Yu und B.-C. Lee. Risk Factors and Stroke Mechanisms in Atherosclerotic Stroke. *Stroke*, 43(12):3313–3318, 2012. 6
- [15] B. J. Kim und J. S. Kim. Ischemic Stroke Subtype Classification: An Asian Viewpoint. *Journal of Stroke*, 16(1):8, 2014.
- [16] R. L. Sacco, D. E. Kargman, Q. Gu und M. C. Zamanillo. Race-Ethnicity and Determinants of Intracranial Atherosclerotic Cerebral Infarction : The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 26(1):14–20, 1995. 6
- [17] E. Gizewski, A. Grams und M. Kaps. Schlaganfallprävention: intrakranielle arterielle Stenosen. *Aktuelle Neurologie*, 38(08):428–435, 2011. 6
- [18] H.-C. Diener, W. Hacke und M. Forsting (Editoren). 1. 9 Klassifikation und ätiologische Zuordnung (TOAST-Kriterien), Seite 48. Thieme Publishing Group, 2004. 7
- [19] W. Hacke. *Neurologie*, Seite 195. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, 2016. 7
- [20] S. Kunze, W. Hacke und S. Schwab. Klinik und Therapie des raumfordernden Mediainfarktes. *Deutsches Ärzteblatt*, 96(42):A–2670–, 1999. 7

- [21] K.-F. Masuhr, F. Masuhr und M. Neumann. *Duale Reihe Neurologie*, Seiten 385–88. Thieme Georg Verlag, 2013. 7
- [22] P. L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer und P. U. Heuschmann. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*, 32(12):2735–2740, 2001. 7
- [23] H.-J. Steiger, D. Hänggi, B. Assmann und B. Turowski. Zerebrale Angiopathien als Ursache von ischämischen Schlaganfällen im Kindesalter. *Deutsches Ärzteblatt*, 2010. 7
- [24] M. Trepel. *Neuroanatomie*, Seiten 275–285. Elsevier Health Sciences Germany, 2011. 8
- [25] M. Schuenke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll und K. Wesker. *Kopf, Hals und Neuroanatomie : Prometheus*, Seite 319. Thieme Georg Verlag, 2009. 8, 10
- [26] M. Schuenke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll und K. Wesker. *Kopf, Hals und Neuroanatomie : Prometheus*, Seite 322. Thieme Georg Verlag, 2009. 8
- [27] S. Schwab, D. Krieger, W. Müllges, G. Hamann und W. Hacke. *Neurologische Intensivmedizin*, Seiten 105–106. Springer-Verlag, 2013. 8
- [28] M. Schuenke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll und K. Wesker. *Kopf, Hals und Neuroanatomie : Prometheus*, Seite 337. Thieme Georg Verlag, 2009. 9
- [29] G. Schettler. Arteriosklerose. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 82(45):1932–1934, 1957. 9
- [30] W. Pschyrembel. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Seite 192. W. de Gruyter, 2010. 9
- [31] D. S. von Gemmingen-Guttenberg. Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose. *Medizinische Dissertationsschrift, Universität Berlin*, 2013. 9
- [32] F. H. Epstein und R. Ross. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2):115–126, 1999. 9, 10
- [33] W. Pschyrembel. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Seiten 163–164. W. de Gruyter, 2010. 10

- [34] C. C. Eschenfelder, J. A. Zeller, R. Stingele et al.. Schlaganfall-Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie*, 26(4):298–308, 2006. 10
- [35] B. R. Amann-Vesti. *Klinische Pathophysiologie*, Seite 626. Thieme Georg Verlag, 2006. 10
- [36] R. Erbel, S. Möhlenkamp, N. Lehmann, A. Schmermund, S. Moebus, A. Stang, N. Dragano, B. Hoffmann, D. Grönemeyer, R. Seibel, K. Mann, K. Kröger, M. Bröcker-Preuss, L. Volbracht, J. Siegrist und K. H. Jöckel. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt*, 105(1-2):1–8, 2008. 10
- [37] C. A. Schneider. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In *Klinische Kardiologie*, Seiten 1–12. Springer, 2011. 10
- [38] G. Mancia, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. D. Backer, A. Dominiczak et al.. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 22(4):193–278, 2013. 11
- [39] G. Herold (Editor). *Innere Medizin*, Seiten 299–311. G. Herold, 2017. 11
- [40] P. Berlit. Schlaganfall: Möglichkeiten der Primärprävention. *Der Nervenarzt*, 71(4):231–237, 2000. 11, 12
- [41] S. C. R. Group et al.. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama*, 265(24):3255–3264, 1991. 11
- [42] G. Herold (Editor). *Innere Medizin*, Seiten 718–731. G. Herold, 2017. 11
- [43] W. Kerner und J. Brückel. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7(S 02):S84–S87, 2012. 11
- [44] A. Zeyfang, A. Bahrmann und J. Wernecke. Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7(S 02):S163–S169, 2012. 11
- [45] M. Birrer. Macroangiopathy in diabetes mellitus. *Vasa*, 30(3):168–174, 2001. 11
- [46] P. King, I. Peacock und R. Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48(5):643–648, 2001. 11

- [47] G. Herold (Editor). *Innere Medizin*, Seiten 703–711. G. Herold, 2013. 12
- [48] P. S. Collaboration et al.. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *The Lancet*, 346(8991):1647–1653, 1995. 12
- [49] J. R. C. III, R. P. Byington und C. D. Furberg. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis*, 138(1):11–24, 1998. 12
- [50] A. L. Catapano, I. Graham, G. D. Backer, O. Wiklund, M. J. Chapman, H. Drexel, A. W. Hoes, C. S. Jennings, U. Landmesser, T. R. Pedersen et al.. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39):2999–3058, 2016. 12
- [51] R. Shinton und G. Beevers. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 298(6676):789–794, 1989. 12
- [52] P. A. Wolf. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke. *JAMA*, 259(7):1025, 1988. 12
- [53] J. L. Saver. Time Is Brain - Quantified. *Stroke*, 37(1):263–266, 2005. 12
- [54] R. Veltkamp. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 2012. 13
- [55] P. A. Ringleb und R. Veltkamp. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015: Rekanalisierende Therapie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 2015. 14
- [56] G. Bundesausschuss. Einsatz von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses*, 2016. 14, 63
- [57] C. P. Derdeyn, M. I. Chimowitz, M. J. Lynn, D. Fiorella, T. N. Turan, L. S. Janis, J. Montgomery, A. Nizam, B. F. Lane, H. L. Lutsep, S. L. Barnwell, M. F. Waters, B. L. Hoh, J. M. Hourihane, E. I. Levy, A. V. Alexandrov, M. R. Harrigan, D. Chiu, R. P. Klucznik, J. M. Clark, C. G. McDougall, M. D. Johnson, G. L. J. Pride, J. R. Lynch, O. O. Zaidat, Z. Rumboldt und H. J. Cloft. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *The Lancet*, 383(9914):333, 2013. 14, 16, 17, 54, 55, 57, 58, 59

- [58] O. O. Zaidat, B.-F. Fitzsimmons, B. K. Woodward, Z. Wang, M. Killer-Oberpfalzer, A. Wakhloo, R. Gupta, H. Kirshner, J. T. Megerian, J. Lesko, P. Pitzer, J. Ramos, A. C. Castonguay, S. Barnwell, W. S. Smith und D. R. Gress. 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*, 313(12):1240, 2015. 14, 55
- [59] M. Endres, H.-C. Diener, M. Behnke und J. Röther. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. *S3-Leitlinie*, 2015. 14
- [60] D. Schlaganfall-Gesellschaft. Liste der zertifizierten Stroke Units in Deutschland. <http://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html>, 2017. Stand: 08. 03. 2017; 14:58. 15
- [61] R. Weber, K. Kraywinkel, H.-C. Diener und C. Weimar. Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Prevalence and Prognosis in Patients with Acute Cerebral Ischemia. *Cerebrovascular Diseases*, 30(2):188–193, 2010. 15
- [62] S. C. Johnston, P. M. Rothwell, M. N. Nguyen-Huynh, M. F. Giles, J. S. Elkins, A. L. Bernstein und S. Sidney. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet*, 369(9558):283–292, 2007. 15, 16
- [63] M. I. Chimowitz, M. J. Lynn, H. Howlett-Smith, B. J. Stern, V. S. Hertzberg, M. R. Frankel, S. R. Levine, S. Chaturvedi, S. E. Kasner, C. G. Benesch, C. A. Sila, T. G. Jovin und J. G. Romano. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 352(13):1305, 2005. 15, 16, 59
- [64] Y. Wang, Y. Pan, X. Zhao, H. Li, D. Wang, S. C. Johnston, L. Liu, X. Meng, A. Wang, C. Wang et al.. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE): 1-year outcomes. *Circulation*, Seiten CIRCULATIONAHA–114, 2015. 16
- [65] X. Wang, W. H. Lin, Y. D. Zhao, X. Y. Chen, T. W. Leung, C. Chen, J. Fu, H. Markus, Q. Hao und K. S. Wong. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study. *International Journal of Stroke*, 8(8):663–668, 2013. 16

- [66] T. Silber. Periinterventionelle Komplikationen der perkutanen Angioplastie und Stentimplantation in Stenosen intrakranieller Arterien in 46 Patienten. *Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen*, 2016. 17
- [67] O. B. Samuels, G. J. Joseph, M. J. Lynn, H. A. Smith und M. I. Chimowitz. A Standardized Method for Measuring Intracranial Arterial Stenosis. *American Journal of Neuroradiology*, 21(4):643, 2000. 17
- [68] J. D. Easton, J. L. Saver, G. W. Albers, M. J. Alberts, S. Chaturvedi, E. Feldmann, T. S. Hatsukami, R. T. Higashida, S. C. Johnston, C. S. Kidwell, H. L. Lutsep, E. Miller und R. L. Sacco. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40(6):2276–2293, 2009. 18
- [69] C. Vallbracht, M. Kaltenbach, F. J. Roth, W. Schoop und A. L. Strauss. *Interventionelle Gefäßtherapie*, Seite 100. Steinkopff, 2013. 22
- [70] B. Radeleff. *Angiofibel*, Seite 18. Springer-Verlag GmbH, 2013. 22
- [71] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 423–424. Thieme Georg Verlag, 2011. 22
- [72] C. Vallbracht, M. Kaltenbach, F. J. Roth, W. Schoop und A. L. Strauss. *Interventionelle Gefäßtherapie*, Seiten 106–107. Steinkopff, 2013. 22
- [73] A. Hartmann und W.-D. Heiss (Editoren). *Der Schlaganfall*, Seite 211. Springer-Verlag GmbH, 2014. 22, 24
- [74] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz,

- P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seite 424. Thieme Georg Verlag, 2011. 22
- [75] B. Radeleff. *Angiofibel*, Seiten 13–15. Springer-Verlag GmbH, 2013. 23
- [76] K. D. Schröder. Analyse der impedanzaggregometrischen Untersuchungen zur Wirksamkeit der Therapie mit ASS und Clopidogrel bei akutem ischämischen Schlaganfall. *Medizinische Dissertationsschrift, Ruhr-Universität Bochum*, 2016. 24
- [77] R. Roth. Plaquestabilisierung: Statine sind nicht nur Lipidsenker. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. 24
- [78] B. Widder. *Grundlagen der Dopplersonographie*, Seite 55. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1995. 25
- [79] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 385–386. Thieme Georg Verlag, 2011. 25
- [80] B. Widder. *Transkranial-dopplersonographische Befunde bei Verschlussprozessen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien*, Seite 34. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1987. 25
- [81] D. Moskopp und H. Wassmann. *Neurochirurgie*, Seiten 85–87. Schattauer GmbH, 2014. 25
- [82] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 79–82. Thieme Georg Verlag, 2011. 28

- [83] N. Hosten, T. Liebig und M. Kirsch. *Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule*, Seite 65. Thieme Georg Verlag, 2011. 28
- [84] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seite 83. Thieme Georg Verlag, 2011. 28
- [85] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 387–390. Thieme Georg Verlag, 2011. 28
- [86] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P. Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 393–394. Thieme Georg Verlag, 2011. 28
- [87] F. Z. Caprio und S. Prabhakaran. Advances in Imaging of Intracranial Atherosclerotic Disease and Implications for Treatment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 15(3):335–347, 2013. 28
- [88] J. Debus. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 83–84. Thieme Georg Verlag, 2006. 30
- [89] P. Bartenstein, K. Beitzel, R. Brüning, V. Engelbrecht, S. Fritzsche, G. Grütznern, A. Haug, A. D. Helck, K. Hellerhoff, T. Helmberger, K. Herrmann, R. Hünerbein, O. Jäkel, C. Karger, D. Klütsch, I. Körte, I. Krüger-Stollfuß, R. Kursawe, J. Malms, J. D. Moritz, U. Müller-Lisse, M. Münter, J. Reinartz, P. Reuter, J. Scheidler, T. Schloßbauer, C. Schmid-Tannwald, K. Schneider, D. Schulz-Ertner, W. Sommer, F. Sterzing, D. Uhlenbrock, T. J. Vogl, C. P.

- Wallner und C. Zech. *Duale Reihe Radiologie*, Seite 556. Thieme Georg Verlag, 2011. 30, 31
- [90] J. Debus. *Duale Reihe Radiologie*, Seiten 85–86. Thieme Georg Verlag, 2006. 30
- [91] K.-F. Masuhr, F. Masuhr und M. Neumann. *Duale Reihe Neurologie*, Seiten 138–143. Thieme Georg Verlag, 2013. 31
- [92] T. J. Vogl, J. O. Balzer, C. Bergman, F. Beutel und T. Diebold. *MR-Angiographie und MR-Tomographie des Gefäßsystems*, Seiten 1–2. Springer, 2011. 31
- [93] F. Nahab, M. J. Lynn, S. E. Kasner, M. J. Alexander, R. Klucznik, O. O. Zaidat, J. Chaloupka, H. Lutsep, S. Barnwell, M. Mawad, B. Lane, M. I. Chimowitz et al.. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology*, 72(23):2014–2019, 2009. 55, 63
- [94] V. Costalat, I. L. Maldonado, J.-F. Vendrell, C. Riquelme, P. Machi, C. Arteaga, F. Turjman, H. Desal, J. Sedat und A. Bonafé. Endovascular treatment of symptomatic intracranial stenosis with the Wingspan stent system and Gateway PTA balloon: a multicenter series of 60 patients with acute and midterm results. *Journal of Neurosurgery*, 115(4):686–693, 2011. 55, 56
- [95] O. Wittkugel, J. Gbadamosi, M. Rosenkranz, J. Fiehler, H. Zeumer und U. Grzyska. Long-term outcome after angioplasty of symptomatic internal carotid artery stenosis with and without stent. *Neuroradiology*, 50(3):243–249, 2007. 55
- [96] F. C. Albuaueraue, E. I. Levy, A. S. Turk, D. B. Niemann, B. Aagaard-Kienitz, G. L. Pride, P. D. Purdy, B. G. Welch, H. H. Woo, P. A. Rasmussen et al.. ANGIOGRAPHIC PATTERNS OF WINGSPAN IN-STENT RESTENOSIS. Commentaries. *Neurosurgery*, 63(1):23–28, 2008. 56, 57
- [97] C. Bauters, J.-L. Banos, E. V. Belle, E. P. M. Fadden, J.-M. Lablanche und M. E. Bertrand. Six-Month Angiographic Outcome After Successful Repeat Percutaneous Intervention for In-Stent Restenosis. *Circulation*, 97(4):318–321, 1998. 56
- [98] K. Groschel, S. Schnaudigel, S. M. Pilgram, K. Wasser und A. Kastrup. A Systematic Review on Outcome After Stenting for Intracranial Atherosclerosis. *Stroke*, 40(5):e340–e347, 2009. 56

- [99] W. Kurre, J. Berkefeld, F. Brassel, R. Brüning, B. Eckert, S. Kamek, G. E. Klein, M. Knauth, T. Liebig, J. Maskova, D. Mucha, T. Neumann-Haefelin, S. Pilgram-Pastor, M. Sitzler, M. Sonnberger, M. Tietke, J. Trenkler und B. Turowski. In-Hospital Complication Rates After Stent Treatment of 388 Symptomatic Intracranial Stenoses. *Stroke*, 41(3):494–498, 2010. 56
- [100] A. Abou-Chebl. Intracranial Stenting With Wingspan: Still Awaiting a Safe Landing. *Stroke*, 42(7):1809–1811, 2011. 57
- [101] G. Herold (Editor). *Innere Medizin*, Seiten 252–263. G. Herold, 2017. 58
- [102] C. P. Derdeyn, D. Fiorella, M. J. Lynn, Z. Rumboldt, H. J. Cloft, D. Gibson, T. N. Turan, B. F. Lane, L. S. Janis und M. I. Chimowitz. Mechanisms of Stroke After Intracranial Angioplasty and Stenting in the SAMMPRIS Trial. *Neurosurgery*, 72(5):777–795, 2013. 62
- [103] W. J. Jiang, T. Srivastava, F. Gao, B. Du, K. H. Dong und X. T. Xu. Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*, 66(12):1868–1872, 2006. 62
- [104] K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine, J. Dichgans und H. Topka. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *Journal of Neurology*, 250(1):63–66, 2003. 62
- [105] K. Andersen, M. Hurlen, H. Arnesen und I. Seljeflot. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research*, 108(1):37–42, 2002. 62
- [106] K.-H. Grottemeyer, H.-W. Scharafinski und I.-W. Husstedt. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis Research*, 71(5):397–403, 1993. 62
- [107] M. J. Alexander. Intracranial stenting for intracranial atherosclerotic disease: still much to learn. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 4(2):85–86, 2012. 62, 64
- [108] F. Verzini, P. Cao, P. D. Rango, G. Parlani, A. Maselli, L. Romano, L. Norgiolini und G. Giordano. Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: An analysis of periprocedural complications. *Journal of Vascular Surgery*, 44(6):1205–1211, 2006. 62
- [109] A. Abou-Chebl und H. Steinmetz. Critique of "Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis" by Chimowitz et al. in the New England Journal of Medicine. *Stroke*, 43(2):616–620, 2012. 62, 64

- [110] C. P. Derdeyn, D. Fiorella, M. J. Lynn, S. L. Barnwell, O. O. Zaidat, P. M. Meyers, Y. P. Gobin, J. Dion, B. F. Lane, T. N. Turan, L. S. Janis, M. I. Chomowitz et al.. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 5(6):528–533, 2012. 62
- [111] T. Silber, U. Ziemann, U. Ernemann und F. Bischof. Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: A single center experience. *European Journal of Radiology*, 83(12):2190–2195, 2014. 62
- [112] W. Kurre, F. Brassel, R. Brüning, J. Buhk, B. Eckert, S. Horner, M. Knauth, T. Liebig, J. Maskova, D. Mucha, V. Sychra, M. Sitzler, M. Sonnberger, M. Tietke, J. Trenkler, B. Turowski und J. Berkefeld. Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses. *Neuroradiology*, 54(1):43–50, 2011. 63
- [113] Y. Kobayashi, Y. Honda, L. G. Christie, P. S. Teirstein, S. R. Bailey, C. L. Brown, R. V. Matthews, A. C. D. Franco, R. S. Schwartz, S. Goldberg, J. J. Popma, P. G. Yock und P. J. Fitzgerald. Long-term vessel response to a self-expanding coronary stent: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASSURE trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5):1329–1334, 2001. 63
- [114] U. Food, D. Administration et al.. FDA Safety communication: narrowed indications for use for the Stryker Wingspan Stent System. *Page Last Updated*, 6(03), 2014. 63
- [115] M. D. Alexander, P. M. Meyers, J. D. English, T. R. Stradford, S. Sung, W. S. Smith, V. V. Halbach, R. T. Higashida, C. F. Dowd, D. L. Cooke und S. W. Hetts. Symptom Differences and Pretreatment Asymptomatic Interval Affect Outcomes of Stenting for Intracranial Atherosclerotic Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 35(6):1157–1162, 2014. 63
- [116] C. Simon, H. K. M. Cheng, P. W. Cheng, W. M. Lui, K. M. Leung, C. B. Tan, K. Y. Pang, G. K. C. Wong, Y. L. Cheung, R. Lee et al.. Angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic stenosis: position statement of the Hong Kong Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. *Hong Kong Med J*, 19(1):69–73, 2013. 64

Anhang



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Neurologische Klinik • Hoppe-Seyler-Straße 3 • 72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Neurologische Klinik

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Vasculäre Erkrankungen
Prof. Dr. Ulf Ziemann (Ärztl. Direktor)

Prof. Dr. U. Ziemann
Tel. 07071.2982049
Fax 07071.295260
ulf.ziemann@med.uni-tuebingen.de
Ansprechpartner: PD Dr. med. F. Bischof

Fragebogen zur Stent-Langzeitprognose

Name:	Vorname:
Geburtsdatum:	Telefonnr.:
Hausarzt:	

Die folgenden Fragen beziehen sich alle auf den Zeitraum nach der Stentimplantation.

	ja	nein	Bemerkungen
1) Hatten Sie nach der Stentimplantation erneut einen Schlaganfall?			
• Ischämischer Infarkt			Wann?
• Blutung			Wann?
2) Hatten Sie seither einen Herzinfarkt?			Wann?
3) Litten Sie seither an Bewusstseinsstörungen oder Ohnmachtsanfällen?			
Wie häufig traten diese auf? Selten (1-5 mal) - häufig (5-10 mal) - sehr häufig (>10 mal)			
Dauer der Symptomatik (sek., min.)			

gefördert durch die

Gemeinnützige

Hertie-Stiftung

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 • 72076 Tübingen
Telefon (07071)-29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
UST-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat:
Hartmut Schrade (Vorsitzende)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Banken:
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST

Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

	ja	nein	Bemerkungen
4) Hatten Sie Lähmungen?			
Dauer der Symptomatik (sek, min)			
Seitenlokalisation + Arm/Bein			
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>			
5) Leiden Sie an Bluthochdruck?			Seit wann? Wie hoch?
6) Leiden Sie an Diabetes mellitus?			Seit wann? Welcher Typ?
7) Rauchen Sie?			Wie viele Jahre? Wie viele pro Tag?
8) Wie viel wiegen Sie und wie groß sind Sie?			Berechneter BMI:
	kg	cm	
9) Gab es in Ihrer Familie oder Verwandtschaft Schlaganfälle?			Wer?
10) Welche Medikamente nehmen Sie ein?			
• ASS			
• Clopidogrel			
• Marcumar			
• Aggrenox			
• Xarelto, Eliquis oder Pradaxa			
11) Wann fand die letzte Kontrolluntersuchung statt?			
• Wo?			
• Ergebnis?			

[] Ich stimme der Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt zu und entbinde diesen hierfür von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Patienten

Eigenanteilserklärung

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie an der Universität Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Felix Bischof durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Felix Bischof.

Ein Teil der Nachuntersuchungen mittels Dopplersonografie wurden nach Einarbeitung und mit Unterstützung durch Nathalie Vetter, medizinisch-technische Assistentin, und PD Dr. med. Felix Bischof von mir durchgeführt. Die übrigen dopplersonografischen Befunde wurden durch das Dopplerlabor der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen erhoben.

Die Interventionen sowie angiografischen Untersuchungen erfolgten durch die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrike Ernemann.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 17.07.2019

Lynn Vera Ilona Heldmaier,
geb. Hoberg

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Nathalie Vetter, die mir die Dopplersonografie nähergebracht hat und mir mit Rat zur Seite stand.

Darüber hinaus gilt Herrn PD Dr. med. Felix Bischof mein Dank für die Initiierung der Studie und die Betreuung der Doktorarbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere bei meinem Mann Matthias Heldmaier für die stetige Unterstützung.