

**Periinterventionelle
Komplikationen der perkutanen Angioplastie und
Stentimplantation in Stenosen intrakranieller Arterien in
46 Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von:
Silber, Toni

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Bischof

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Wilke

Inhaltsverzeichnis

I INHALTSVERZEICHNIS	3
II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie	6
1.2. Anatomie der hirnversorgenden GefäÙe	7
1.3. Schlaganfall - Definition	9
1.4. Pathogenese des arteriosklerotischen Schlaganfalls	11
1.5. Risikofaktoren	13
1.6. Prognose	16
1.7. Fragestellung	17
2. Methodik	19
2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign	19
2.2. Übersicht des Studienablaufes	20
2.3. Aufnahme und Voruntersuchungen	21
2.4. Einschlusskriterien	24
2.5. Ausschlusskriterien	24
2.6. Nachbeobachtung	25
2.7. Endpunkt der Studie	27
2.8. Diagnostische Methodik	27
2.8.1. Computertomografie	27
2.8.2. Magnetresonanztomografie	30
2.8.3. Dopplersonografie	31
2.9. Intervention	34
2.10. Stents	37
2.11. Statistik	38
3. Ergebnisse	39
3.1. Patientendaten und klinische Parameter	39
3.2. Endpunkte und Komplikationen	43
4. Diskussion	49
4.1. Datenvergleich mit der Literatur	50
4.2. Patientenkollektiv	52
4.3. Intervention	52
4.5. Komplikationen	55
4.6. Nachbeobachtung	57
4.7. Limitationen	58
5. Zusammenfassung	59
6. Schlussfolgerung	61

III ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	62
IV LITERATURVERZEICHNIS.....	63
V ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	71
VI VERÖFFENTLICHUNGEN	72
DANKSAGUNG	73
LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

II Abkürzungsverzeichnis

ACA	A. cerebri anterior
ACI	A. carotis interna
ACM	A. cerebri media
AICA	A. inferior anterior cerebelli
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BA	A. basilaris
BES	Ballon-expandierender Stent
CT	Computertomografie
DWI	diffusion weighted imaging
HDL	high density lipoprotein
ICAD	intracranial artherosklerotic disease
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomografie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RR	relatives Risiko
SES	selbstexpandierender Stent
TIA	transistorische ischämische Attacke
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VA	A. vertebralis
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Jährlich erleiden in Deutschland rund 200.000 Menschen einen ischämischen Apoplex, wovon im Durchschnitt 66000, also knapp ein Drittel, einen erneuten Schlaganfall erleiden. [1, 2] Hinter Herzerkrankungen und Tumoren ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache weltweit. [3] Von der jährlichen übergeordneten globalen kardiovaskulären Mortalität von ca. 16,7 Millionen, dies schließt koronare Herzerkrankungen an erster und Schlaganfälle an zweiter Stelle mit ein, entfällt mit etwa 5,5 Millionen rund ein Drittel auf den Schlaganfall. [3, 4] Laut dem Statistischen Bundesamt ist der Schlaganfall mit knapp 22000 Toten im Jahre 2011, was 2,5 % aller Todesfälle entspricht, die sechsthäufigste Todesursache in Deutschland. Vergleicht man dies weltweit, resultiert jener Unterschied sicherlich aus der besseren medizinischen Zugänglichkeit und den höheren medizinischen Standards in der Bundesrepublik, aber dennoch ist der Schlaganfall einer der häufigsten Gründe für erworbene Behinderungen. [5] Drei Monate nach dem Vorfall klagen weiterhin 27 % der Betroffenen über moderate und 24 % über große Einschränkungen im alltäglichen Leben, wovon knapp 60 % dieser Patienten weiter in Pflegeheimen betreut werden müssen. [6]

Rund 50 % aller Schlaganfälle erleiden Menschen die über 70 Jahre alt sind. [7] Neben den medizinischen Herausforderungen stellt uns das auch vor ökonomische Probleme. Aktuell entstehen zwei – fünf Prozent aller Kosten im Gesundheitswesen durch die Folgen des Schlaganfalles. [8] Laut Schätzungen werden sich die direkten Kosten aufgrund des demographischen Wandels bis 2025 auf über 100 Mrd. Euro belaufen. [9] Diese Summe entspricht in etwa 60 % der diesjährigen Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenkassen. [9]

Unter den Gefäßveränderungen kommt der intrakraniellen Arteriosklerose eine besondere Bedeutung zu. Die „Intracranial atherosclerotic disease“ (ICAD) ist möglicherweise für acht bis zehn Prozent aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich. [10] Es konnte gezeigt werden, dass sie sogar der häufigste Grund für Schlaganfälle in bestimmten ethnischen Gruppen wie z.B. in der asiatischen Bevölkerung ist. [11, 12] Außerdem scheint die Arteriosklerose in der afroamerikanischen und hispanischen Bevölkerung bevorzugt die intrakraniellen Gefäße zu betreffen. [10] Neben der korrekten Einstellung der für die Arteriosklerose auslösenden Faktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Hypercholestinämie kommt der Prophylaxe von Rezidiven eine besondere Bedeutung zu, da es in 23 % der Fälle innerhalb des ersten Jahres zu einem erneuten neurologischen Ereignis kommt. [13, 14]

Aus diesen Gründen stellt uns das Krankheitsbild des Schlaganfalls mit all seinen Facetten neben dem medizinischen Problem, auch vor ökonomische Herausforderungen. Um den Standard für die Therapie auf einem hohen Niveau zu halten, ist es wichtig ständig nach verbesserten und neuen Therapieansätzen zu forschen.

1.2. Anatomie der hirnversorgenden Gefäße

Das menschliche Gehirn wird aus vier großen Gefäßen mit Blut versorgt. Hierzu gehören die linke und die rechte A. carotis interna (ACI), sowie die linke und rechte A. vertebralis (VA). Diese vier prominenten Gefäße anastomosieren zu einem Gefäßring an der Schädelbasis, dem Circulus arteriosus cerebri. Diese Kollateralisierung gewährleistet eine zusätzliche Sicherung der zerebralen Perfusion.

Die A. carotis communis teilt sich in variabler Höhe in die ACI, welche ohne Äste abzugeben bis zur Schädelbasis zieht, und in die A. carotis externa, welche hingegen mit ihren vielen Abgängen die Halsorgane, die harte Hirnhaut und den äußeren Kopf versorgt. Die ACI zieht weiter durch den Canalis

caroticus durch die Schädelbasis und gelangt über das Foramen lacerum ins Schädelinnere. Dort verläuft sie im Sinus cavernosus, im sogenannten Carotissiphon, an der Hypophyse vorbei. Hier gibt sie die A. hypophysialis superior, A. ophthalmica und die A. choroidea anterior ab. Die ACI zieht weiter nach rostral, wo sie sich in die A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri media (ACM) aufteilt. Man unterteilt den Verlauf der ACI in vier Abschnitte (C1-C4). Die Pars cervicalis (C1) von der Bifurkation, ihrer Entstehung, bis zur Schädelbasis, die Pars petrosa (C2), sie stellt den Verlauf durch die Schädelbasis dar. Die Pars cavernosa (C3), im Verlauf durch den Sinus cavernosus und die Pars cerebralis (C4) zwischen Sinus und den Abgängen in die ACM und ACA. Die ACA ist über eine A. communis anterior mit der kontralateralen ACA verbunden und stellt den vorderen Teil des oben genannten Circulus arteriosus cerebri dar. Die ACM lässt sich weiter in fünf Abschnitte unterteilen: das M1-Segment, welches den Bereich zwischen ACI und erster Aufteilung der ACM darstellt, das M2-Segment, welches den insulären Abschnitt bildet und die Endabschnitte M3-5. Zusammenfassend kann man sagen, dass die ACI das Frontalhirn, den Parietallappen, weite Teile des Temporallappens, Teile des Zwischenhirns, sowie das Auge und die Hypophyse mit Blut versorgt.

Für die Versorgung des hinteren Gehirns, wie z.B. Kleinhirn, Hirnstamm, Sehrinde und Rückenmark, ist das vertebro-basiläre Stromgebiet zuständig. Hierzu zählen zum einen die beiden Aa. vertebrales, welche als erste Abgänge der A. subclavia durch die Foramina transversaria der ersten sechs cervicalen Wirbelkörper zur Schädelbasis ziehen und zum anderen die A. basiliaris (BA). Kurz bevor sich die beiden Aa. vertebrales vor dem Pons zur kaliberstärkeren BA vereinigen, bilden insgesamt drei ihrer Abgänge die A. spinalis anterior und zwei A. spinalis posterior, welche für die Versorgung des Rückenmarks zuständig sind. Analog zur Einteilung der ACI kann man den Verlauf der VA in vier Abschnitte gliedern. Das Segment V1 stellt hierbei den freien Verlauf der VA bis zum Eintritt in die Wirbelkörper dar, V2 bezeichnet den Abschnitt im Canalis vertebralis, V3 vom Ausgang des Kanals bis zum Eintritt in die Dura

und schließlich V4 zwischen Dura und der BA. Die BA ist mit den Abgängen A. cerebelli inferior anterior und posterior, A. cerebelli superior und A. labyrinthi an der Versorgung des Kleinhirns und des Innenohrs maßgeblich beteiligt. Schließlich teilt sich die BA in eine linke und eine rechte A. cerebri posterior auf, welche beide über eine A. communicans posterior mit der ACI und somit mit dem vorderen Stromgebiet in Verbindung stehen.

1.3. Schlaganfall - Definition

Die WHO definiert den Schlaganfall im Wortlaut, als „eine schlagartig einsetzende und für einen bestimmten Zeitraum bestehende symptomatische Funktionsstörung des Gehirns aufgrund einer Durchblutungsstörung“. Im Allgemeinen teilt man den Apoplex in den ischämischen und in den hämorrhagischen Insult bzw. Infarkt ein. Mit ca. 85 % aller Schlaganfälle sind die Ischämien wesentlich häufiger als die intrakraniellen Blutungen mit 10% und die Subarachnoidalblutungen mit fünf Prozent. Die zerebrale Ischämie lässt sich weiter in verschiedene Infarktmuster unterteilen. Es gibt zum einen den Territorialinfarkt, der meist embolischer Genese ist und mit dem Verschluss größerer hirnversorgender Gefäße einhergeht. Es kommt hierbei oft zu kortikalen Funktionsdefiziten wie z.B. Aphasie, Neglect und Hemianopsie. Ein anderes Infarktmuster stellt der lakunäre Infarkt dar, der meist auf dem Boden einer Mikroangiopathie entsteht, wie z.B. bei Diabetes mellitus. Im Gegensatz zum Territorialinfarkt steht hier der Verschluss kleiner Perforansarterien im Vordergrund, welche sich in subkortikalen Marklager- oder Stammganglienschäden manifestieren. Hierzu gehört z.B. die Capsula interna, eine der größten Nervenfasersammlungen im menschlichen Gehirn. Die Infarktareale sind im Durchschnitt mit unter 1,5 cm deutlich kleiner als die der Territorialinfarkte. Ein weiteres Ischämie-Muster lässt sich bei einem Grenzzoneninfarkt erkennen. Dieses Muster ist Ausdruck eines minderperfundierte Areal des Gehirns, welche zwischen den Endstromgebieten zweier intrakranieller Gefäße liegt. Hier kann es z.B.

aufgrund von hämodynamisch relevanten Stenosen zum Untergang des Hirngewebes kommen.

Die ätiologische Zuordnung beim ischämischen Schlaganfall erfolgt nach der sogenannten TOAST-Klassifikation. („Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“). [15] Diese unterscheidet fünf mögliche Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls.

Zum einen in die Genese der Makroangiopathien, die laut Definition mit dem Nachweis einer Stenose größer 50 %, eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie oder ihrer Abgänge einhergehen muss. Hierbei sollten weitere Untersuchungen keine Hinweise auf eine kardiale Emboliequelle ergeben. Die häufigste Ursache einer Makroangiopathie ist die Arteriosklerose. Als zweite mögliche Genese in der TOAST-Klassifikation ist die kardiale Embolie zu nennen. Von dieser ist auszugehen, falls mindestens eine mögliche Ursache für eine kardiale Embolusbildung im Rahmen der Zusatzdiagnostik nach dem Schlaganfall gefunden wurde. Hierzu zählen unter anderem Herzwandaneurysmata, länger bestehende Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, eine Endokarditis, künstliche Herzklappen oder sonografisch nachgewiesene Thromben in den Herzkammern.

Von der dritten möglichen Ätiologie, einer mikroangiopathischen Genese, ist auszugehen, falls keine kortikalen Dysfunktionen, wie z.B. Aphasie, Neglekt oder Hemianopsie, vorliegen und bildgebend subkortikale oder Hirnstamminfarkte mit einem maximalen Durchmesser von weniger als 1,5 cm nachgewiesen werden. Als häufigste Ursache ist hier der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie zu nennen.

In selteneren Fällen liegen ischämischen Schlaganfällen andere Ursachen zugrunde. Diese wurde in einer vierten Gruppe zusammengefasst. Hierzu gehören z.B. Vaskulitiden, Dissektionen, hämatologische Erkrankungen, Migräne oder mitochondriale Zytopathien. Klinisch und radiologisch sind Symptome,

Größe und Lokalisation der Infarke je nach Ursache sehr unterschiedlich. Der Ausschluss kardialer oder arteriosklerotischer Ursachen ist obligat.

Letztlich werden als fünfte mögliche Ursache alle Infarkte zusammengefasst, bei denen eingehende ätiologische Untersuchungen keine oder mehrere gleichwertig konkurrierende Ursachen ergeben haben.

Ausgehend von den epidemiologischen Untersuchungen von Kolominsky-Rabes et al. stellt eine kardioembolische Genese mit 26,9 % die häufigste bekannte Ursache eines ischämischen Schlaganfalls, gefolgt von den Ätiologien Mikroangiopathie (22,6 %) und Makroangiopathie (13,4 %), dar. Bei 35,4 % aller Patienten blieb der Ursprung unklar. [16]

1.4. Pathogenese des arteriosklerotischen Schlaganfalls

Die Folgen der Arteriosklerose, oder auch veraltet Atherosklerose, zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Hierzu gehören unter anderem die periphere arterielle Verschlusskrankheit, der Myokardinfarkt, die Gangrän und der ischämische Schlaganfall. Die WHO definiert die Arteriosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, die mit einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, von Blut und Blutbestandteilen, ferner mit der Bildung eines fibrösen Gewebes und mit Kalkablagerungen einhergeht, sowie mit Veränderungen der Gefäßmedia verbunden sein kann. Nach der Respose-to-injury-Hypothese von R. Ross kommt es aufgrund von endothelialen Dysfunktionen durch endogene sowie exogene Noxen, wie z.B. Zigarettenrauch oder Hypercholesterinämie, zur Einschwemmung von Cholesterin in die Gefäßintima und damit verbunden zu einer chronischen Entzündung. [17] Durch die angesprochene endotheliale Dysfunktion wird es Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten ermöglicht sich mittels Adhäsion an die Gefäßwand zu lagern und dann Entzündungsprozesse in Gang zu setzen. Cholesterin darf keinesfalls als generell schädlich „abgestempelt“ werden. Cholesterin ist für viele lebensnotwenige physiologische Vorgänge notwendig. Es ist zum Beispiel Baustein für die Synthese von Steroidhormonen, verantwortlich für die Fluidität

in Zellmembranen und Bestandteil der neuronalen Axone. [18] Im Körper herrscht physiologischerweise ein stetiges Gleichgewicht zwischen dem „high density lipoprotein“, HDL, und dem „low density lipoprotein“, LDL. Das HDL bindet überschüssiges Cholesterin in der Peripherie und transportiert es zur Leber, wo es dann weiter verstoffwechselt wird. Das „low density lipoprotein“ transportiert wiederum das gebundene Cholesterin in die Peripherie. Besteht ein chronisches Überangebot, schafft es das HDL nicht mehr das ganze Cholesterin abzutransportieren. Es kommt zu einem Ungleichgewicht zu Gunsten des LDL. [18] Die wandständigen Makrophagen werden unter Aufnahme von genau diesem Cholesterin in der Peripherie zu Schaumzellen, welche eine ganze Signalkaskade in Gang setzen. Diese bilden zusammen mit den glatten Muskelzellen und den T-Lymphozyten die sogenannten „fatty streaks“. Diese „fatty streaks“ sind grundsätzlich reversibel und können auch schon in der zweiten Lebensdekade vorhanden sein. [19] Diese werden noch als physiologisch angesehen. [20] Erst durch die Persistenz von Risikofaktoren über Jahre hinaus, wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Adipositas können in den „fatty streaks“ weitere komplexere Läsionen entstehen. Unter Einlagerung von weiteren Fetten, glatten Muskelzellen, extrazellulären Matrixmetalloproteasen und Kollagen bilden sich fibröse Plaques, welche zur Stenosierung des Gefäßlumens führen.

1.5. Risikofaktoren

Man geht davon aus, dass die Arteriosklerose in den intrakraniellen Gefäßen, die „Intracranial atherosclerotic disease“ (ICAD), für acht – zehn Prozent aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich ist. [21] Zu den Risikofaktoren der ICAD gehören unter anderem der arterielle Hypertonus, die Hypercholesterinämie, der Nikotinkonsum und der Diabetes mellitus. [22]

Arterielle Hypertonie

Es gibt mehrere Möglichkeiten den arteriellen Hypertonus einzuteilen. Eine der bekanntesten und überschaubarsten Einteilungen ist die der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., kurz AWMF, welche sich an denen der WHO orientiert. Hier wird die obere Grenze eines normalen Blutdrucks bei 130/85 mmHg festgelegt. Ein systolischer Blutdruck zwischen 130 und 139 mmHg und ein diastolischer zwischen 85 – 89 mmHg wird als sog. hochnormaler Blutdruck gewertet. Überschreitet der systolische Wert die 140 mmHg-Grenze, bzw. der diastolische Wert die 90 mmHg-Grenze, spricht die AWMF bereits von einer erstgradigen oder milden arteriellen Hypertonie. Schreitet die Erkrankung fort und überschreitet systolische Blutdruckgrenzen von 160 mmHg bzw. diastolische von 100, geht man von einer zweitgradigen oder mittleren Hypertonie aus. Von einer schwereren bzw. drittgradigen arteriellen Hypertonie spricht man bei systolischen Blutdruckwerten jenseits der 180 mmHg bzw. diastolischen Werten von über 110 mmHg. Der arterielle Hypertonus ist als Risikofaktor an fast allen Unterformen der Schlaganfälle beteiligt. [22]. Es besteht ein direktproportionaler Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und einem gesteigertem Schlaganfallrisiko. [23] In einer sehr großen Untersuchung mit über 6000 Probanden, der PROGRESS Studie, konnte gezeigt werden, dass die Senkung des Blutdrucks zu einer Reduktion

des Schlaganfallrisikos führte. [24, 25] Diese Studie vergleicht drei Kollektive miteinander. Eine Placebogruppe, eine Gruppe die Perindopril, einen ACE-Hemmer, bekam und eine dritte Gruppe, der man neben dem ACE-Hemmer ein Diuretikum, Indapamid, verabreichte. Deutlich wurde, dass die Kombination beider Präparate zu prognostisch besten Ergebnissen führte, nämlich zu einer durchschnittlichen Senkung des Blutdrucks von 12/5 mmHg und einer damit verbundenen relativen Risikoreduktion von 43 %. [25]

Hyperlipoproteinämie / Hypercholesterinämie

Es konnte zwar nicht direkt gezeigt werden, dass ein zu hoher Cholesterinspiegel unmittelbar mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht, jedoch wurde belegt, dass eine Senkung des LDL und des Cholesterinspiegels durch Statine zu einer deutlichen Reduktion des Schlaganfallrisikos führt. [26, 27] In einer Arbeit von Amarenco et al. wurden Studien zum Thema Serumcholesterinreduktion durch Statine in einer Meta-Analyse zusammengefasst und ausgewertet. In dieser Auswertung von 70000 Probanden zeigte sich, dass man das Risiko von Myokardinfarkten und Schlaganfällen durch den Einsatz von Statinen um ein relatives Risiko von 21 % und um ein absolutes Risiko von 0,9 % senken konnte. [28] Dieses Ergebnis bedeutet konkret, dass von 1000 Patienten, die z.B. an einer koronaren Herzkrankheit leiden und mit einem Statin behandelt werden, 9 Patienten von einem erneuten Infarkt verschont bleiben. [28] Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch die „Cholesterol and Recurrent Events“ (CARE) Studie. Mit einer absoluten Risikoreduktion von drei Prozent und einer relativen Risikoreduktion von 24 % im Vergleich zur Placebogruppe senkte das verwendete Statin das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit in der Vorgeschichte. [29]

Diabetes mellitus

Gegenwärtig geht man davon aus, dass rund sechs Millionen (7,5 %) der deutschen Bevölkerung an einem Diabetes mellitus leiden. [30] Somit ist der Diabetes epidemiologisch und gesundheitsökonomisch ein außerordentlich bedeutendes Krankheitsbild. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Diabetes einen klaren Risikofaktor für Arteriosklerose und Schlaganfälle darstellt. In der „Nurses Health Studie“ wurden 120000 Frauen über acht Jahre beobachtet. Hier wurde deutlich, dass Frauen mit einem Diabetes ein dreifach erhöhtes Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden. [31] Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die „ARIC“ Studie. Sie beobachtete 12000 Erwachsene mit einer Prävalenz für Diabetes von zehn Prozent über sechs bis acht Jahre. Das relative Risiko für Schlaganfälle lag bei 3,7. [32] Ging man früher noch davon aus, dass der Diabetes eine Erkrankung des mittleren bis späten Erwachsenen ist, legen neuere Studienergebnisse nahe, dass der Diabetes bei jungen Menschen einer der führenden Gründe für Schlaganfälle ist. [30] Eine australische Studie untersuchte junge Patienten im Alter zwischen 15 und 55 Jahren, die einen ersten Schlaganfall erlitten hatten. You et. al kamen zu dem Ergebnisse, dass junge Patienten mit einem Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle besitzen. (RR = 11,6) [33] Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch die „Baltimore Washington Cooperative Young Stroke“ Studie. Abhängig von Geschlecht und Ethnizität steigt das Risiko einen Schlaganfall als junger Diabetiker zu erleiden mit einem relativen Risiko zwischen sechs und zweiundzwanzig deutlich an. [34]

Nikotinkonsum

Nach der Framingham Studie und einer Metaanalyse von Shinton et al. zu urteilen, zählt der Zigarettenkonsum zu den wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose und Schlaganfälle. [35, 36] In der Framingham Studie wurden 4255 schlaganfallfreie Patienten über 26 Jahre lang beobachtet. Verglichen mit Nichtrauchern hatten diese Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. [35] In der Metaanalyse von Shinton et al. wurden 32 Einzelstudien ausgewertet. Ihren Ergebnissen zur Folge haben Raucher ein

1,5fach erhöhtes Risiko. Ebenfalls wurde festgestellt, dass sich das Risiko mit steigendem Zigarettenkonsum, den sog. „pack years“, erhöht. [36]

1.6. Prognose

Je nach Art und Lokalisation des Schlaganfalles kommt zu es unterschiedlichen neurologischen Ausfallerscheinung. Knapp fünf Prozent aller Schlaganfallpatienten sterben noch in der akuten Behandlungsphase auf einer Stroke Unit oder auf einer anderen Intensivstation. Das Erlanger Stroke Projekt ist ein großes Schlaganfallregister und berechnete die Überlebenszeit von 1637 Patienten nach einem Schlaganfall. Im Durchschnitt lebten die Männer noch 8,6 Jahre und die Frauen noch 6,3 Jahre nach ihrem ersten Schlaganfall. [9]

Laut dem Schlaganfallregister Nordwest-Deutschland können sich nur ca. 57 % der Patienten im Anschluss an die Akutbehandlung auf einer Stroke Unit oder einer anderen Intensivstationen alleine zu Hause versorgen. 25 % der Patienten müssen im Anschluss in eine stationäre Rehabilitation überwiesen werden und ca. 17 % müssen in Pflegeheimen oder anderen vergleichbaren Institutionen versorgt werden. Ist die Akutbehandlung und die Rehabilitation abgeschlossen, leben drei Monate nach dem Ereignis ca. 70 % unabhängig zu Hause, ca. ein Viertel wird durch Angehörige oder Pflegedienste zu Hause versorgt und ungefähr sechs Prozent sind dauerhaft auf Pflege in Heimen angewiesen. [37]

Die Langzeitfolgen eines Schlaganfalles sind sehr heterogen und oft nicht auf den ersten Blick erkennbar. Zu den Komplikationen gehören nicht nur die klassischen Schlaganfallbilder wie Lähmungen der Arme und Beine oder eine verwaschene Sprache, eine sogenannte Dysarthrie, sondern auch weniger offensichtliche Symptome wie Depressionen oder kognitive Einschränkungen, die oft schwer festzustellen sind. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Behinderungen und Schäden in Folge eines Schlaganfalls unterschätzt werden.

1.7. Fragestellung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Die „Intracranial atherosclerotic disease“ (ICAD) ist für rund zehn Prozent aller Schlaganfälle verantwortlich. [10] Somit kommt der Therapie von intrakraniellen Gefäßstenosen durch Arteriosklerose eine bedeutende Rolle zu. Über die Jahre haben sich zwei Therapieformen herauskristallisiert, die in ihrer Anwendung ein weites jedoch umstrittenes Spektrum finden.

Ein möglicher Therapieansatz ist die aggressive medikamentöse Therapie mit dem Ziel, die thromboembolischen Ereignisse zu verhindern und die Progression der Arteriosklerose zu stoppen. Medikamente zum Schutz vor embolischen Ereignissen sind z.B. ASS, Clopidogrel, Warfarin oder Heparin. Statine sind die zentralen Medikamente zur Verhinderung der Krankheitsprogression der Makroangiopathie. Innerhalb dieses Therapieansatzes hat sich, nicht zuletzt auch wegen der WASID Studie, der Einsatz von Aspirin gegenüber Warfarin als Medikament zum Schutz vor Thrombosen bewährt. Die WASID Studie stellte ein signifikant höheres Risikoprofil von Warfarin bei der Behandlung von hochgradigen Stenosen gegenüber Aspirin fest. [38] Dennoch hat sich in einer großen prospektiven Studie herausgestellt, dass trotz medikamentöser Therapie bei Patienten mit hochgradigen Stenosen (70 – 99 %) weiterhin ein hohes Risiko besteht einen erneuten Schlaganfall zu erleiden. [39] Laut dieser Studie muss man annehmen, dass es in über 20 % der Fälle zu einem neuen ischämischen Event innerhalb eines Jahres trotz medikamentöser Therapie kommt. [21] Von daher scheinen Zusatztherapien bei der Behandlung von hochgradig symptomatischen Stenosen gerechtfertigt zu sein.

Die perkutane transluminale Angioplastie mit Stenting, kurz PTA, stellt so eine Zusatztherapie dar. Bei der PTA wird, ähnlich wie bei Herzkranzgefäßstentung, ein „Röhrchen“ über einen Kathetersystem in die Stenose eingebracht und dilatiert. Somit wird durch die Aufweitung der Stenose für eine bessere

Perfusion gesorgt. Über die letzten Jahre hat sich die Technologie rund um die PTA rasant entwickelt und findet ein breites und spannendes Anwendungsfeld in der Praxis. [40-42]

Die Anwendung beider Therapien findet seit vielen Jahren statt, jedoch wurden beide Strategien erst 2011 in einer prospektiven Studie, der „Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“ (SAMMPRIS) Studie, miteinander vergleichen. [43] Diese große multizentrische Studie verglich die Komplikationsraten zweier Therapien (Aspirin und Clopidogrel allein vs. PTA plus Aspirin und Clopidogrel) bei der Behandlung von Patienten mit hochgradig (70 - 99 %) symptomatischen intrakraniellen Stenosen. Die SAMMPRIS Studie musste aus Gründen der Sicherheit vorzeitig gestoppt werden, da die PTA-Gruppe eine deutlich höhere Rate an Komplikationen gegenüber der medikamentösen Gruppe hatte (14.7 % vs. 5.8 %). [43]

Die Ergebnisse der SAMMPRIS Studie werfen Fragen nach der Rolle der endovaskulären Therapie bei der Behandlung von intrakraniellen Gefäßstenosen auf. Eine viel diskutierte generelle Ablehnung des Stent-Eingriffs aufgrund eines zu hohen Risikos wird der Komplexität der Erkrankungen nicht gerecht.

Wir haben deshalb mit der retrospektiven Auswertung von 46 Interventionen das periinterventionelle Risiko bei der Stentung von intrakraniellen Stenosen am Universitätsklinikum Tübingen bestimmt und versuchen folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie hoch ist das periinterventionelle Risiko bei der Stentung von intrakraniellen Gefäßstenosen?
2. Welche Ätiologie haben die möglichen Komplikationen?
3. Korrelieren bestimmte Komplikationen mit der Auswahl des Stents, der Gefäßkonstellation des Patienten oder anderen Parametern?
4. Welche Strategien zur Risikoreduktion lassen sich erkennen?

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Die Informationen des Patientenkollektivs bestehen aus retrospektiv erhobenen Daten von Interventionen, die in einem Zeitraum von sechseinhalb Jahren (Juli 2007 – Dezember 2013) am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurden. Die durchgeführte Studie ist eine retrospektive, monozentrische Untersuchung, die sich an der SAMMPRIS Studie orientiert.

Anhand von Verschlüsselungscodices konnten Patienten, die in den letzten Jahren eine stentgestützte Angioplastie erhalten haben, aus der elektronischen Patientendokumentation des UKT rekrutiert werden. Im Anschluss an eine erneute Evaluation, der bei Aufnahme durchgeführten Bildgebung mittels CT oder MRT und der Anwendung der unter 2.4 aufgeführten Einschlusskriterien, konnten 46 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Ein Überblick ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Bei der Therapieplanung musste die individuelle Situation des Patienten, die genaue Analyse der Gefäßsituation und die damit verbundenen pathophysiologischen Zusammenhänge berücksichtigt werden. Aus diesem Grund waren für die Beantwortung der Frage nach dem periinterventionellen Risiko bei der Stentung intrakranieller Stenosen folgende Faktoren und Parameter essentiell: Alter, Geschlecht, Ursprung des Schlaganfalls, TIA oder Stroke, NIHSS bei Aufnahme, Stenosegrad, Zeitpunkt der Intervention, verwendetes Stentsystem, periinterventionelle Komplikationen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, LDL, HDL, non-Cholesterol-HDL, Raucherstatus, gerinnungshemmende Medikation, koronare sowie kongestive Herzerkrankungen, Vorhofflimmern, alte Schlaganfälle in der Vorgeschichte, Blutdrücke vor der Intervention, HbA1C und der body mass index (BMI).

2.2. Übersicht des Studienablaufes

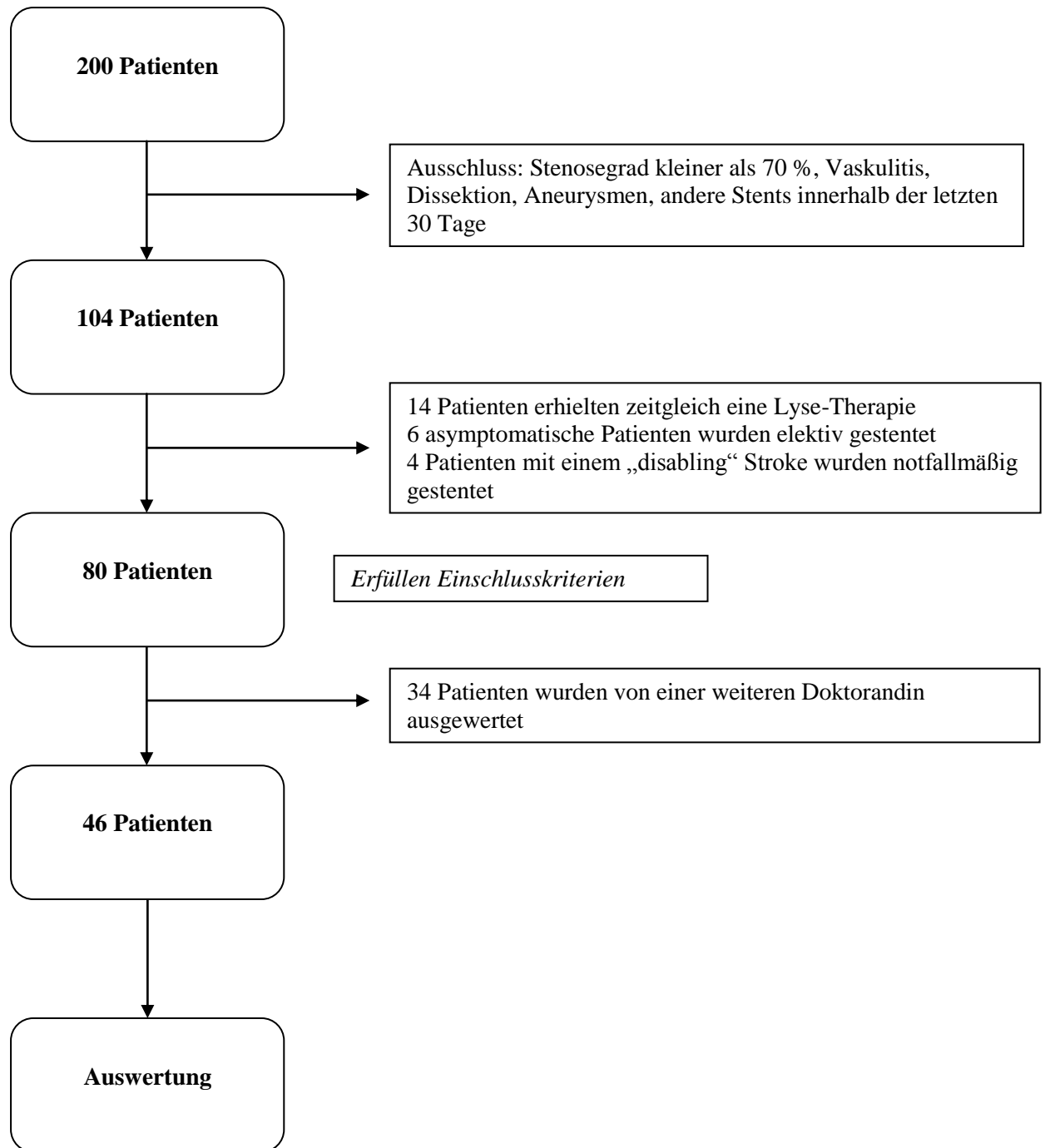


Abbildung 1: Studienablauf

2.3. Aufnahme und Voruntersuchungen

Retrospektiv wurden die elektronischen Dokumentationen von 200 Patienten evaluiert. Hierunter kamen, nach Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, 80 Patienten zur Auswertung. Dieses Kollektiv wurde an zwei Doktoranden aufgeteilt, so dass in dieser Arbeit der periinterventionelle Verlauf von 46 Patienten ausgewertet wurde.

Neben der internistischen Untersuchung wurden die Patienten bei Aufnahme nach der unten aufgeführten Abbildung 2, der sogenannten National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), neurologisch untersucht. Die NIHSS dient der Beurteilung der Schwere eines ischämischen Insults. Die Skala kann einerseits als genereller Verlaufsparemeter, andererseits auch zur Beurteilung einer möglichen Therapie genutzt werden. Die Summe aus 15 klinischen Untersuchungspunkten bildet ein Korrelat für die Ausprägung des Insults. Insgesamt können 42 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl desto ausgeprägter der Schlaganfall. Der Abbildung 2 können genauere Details der klinischen Untersuchungspunkte entnommen werden.

Für den Verlauf und die Einschätzung der Therapie der intrakraniellen Stenose war neben einer Bildgebung mittels CT oder MRT ein Doppler-Ultraschall der Hals- sowie der intrakraniellen Gefäße nötig. Anforderung an die Doppleruntersuchung war eine Aktualität von drei Monaten. Konnte der Patientendokumentation keine aktuelle Ultraschalluntersuchung der Hals- sowie der intrakraniellen Gefäße entnommen werden, wurde vor der perkutanen transluminalen Angioplastie eine Dopplersonografie an unserem Krankenhaus durchgeführt.

Innerhalb 24 Stunden nach PTA erfolgte eine Vergleichsdoppleruntersuchung zur Beurteilung der Flussgeschwindigkeit vor und nach der Stentung.

Die Patienten wurden außerdem mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel für mindestens drei Tage vor der Intervention behandelt. Bei dringenderer Indikationsstellung für die Stentung der intrakraniellen Stenose wurde eine Initialdosis von 600 mg Clopidogrel verabreicht. Aspirin- und Clopidogrelresponse testeten wir mittels Impedanzaggregometry (TRAP-Testung). Ein TRAP-Test größer 60 Units und Aspirin kleiner 30 Units wurde als ausreichende Aspirinwirkung gewertet. Ein TRAP-Test größer 60 Units und Clopidogrel kleiner 45 Units wurde ebenfalls als ausreichende Clopidogrelwirkung gewertet. Im Anschluss an die Stentung wurde jeder Patient mit 75 mg Clopidogrel für 6 Monate und mit 100 mg ASS lebenslang eingestellt. Patienten mit unzureichender Impedanzantwort im TRAP-Test wurden mit einer doppelten Clopidogreldosis (2 x 75 mg) behandelt.

	0	1	2	3	4	
Vigilanz 3 pkt wenn keine Reaktion oder Automatismen	Wach	Somnolent	Soporös	Komatös		
Orientierung Alter/Monat	Beides	Eines	Keines			Aphasie=2 Dysathrie=1
Kooperation Auge/Faust öffnen/schließen	Beides	Eines	Keines			
Blickbewegungen	Normal	Partielle Blickparese	Komplette Blickparese			III,IV,VI Parese=1
Gesichtsfeld	Unauff.	Partielle Heminanopsie	Komplette Heminanopsie	Blind		
Faciale Parese	Keine	Diskret	Partielle	Komplett		
Motorik li Arm	Kein Absinken 10 s	Absinken	Kein Halten gegen Schwerkraft	Kein Versuch gegen Schwerkraft	Keine Bewegung	
Motorik re Arm	Kein Absinken 10 s	Absinken	Kein Halten gegen Schwerkraft	Kein Versuch gegen Schwerkraft	Keine Bewegung	
Motorik li Bein	Kein Absinken 5 s	Absinken	Kein Halten gegen Schwerkraft	Kein Versuch gegen Schwerkraft	Keine Bewegung	
Motorik re Bein	Kein Absinken 5 s	Absinken	Kein Halten gegen Schwerkraft	Kein Versuch gegen Schwerkraft	Keine Bewegung	
Ataxie (über paresebedingte Unsicherheit hinausgehend)	Keine	In einer Extremität	In zwei Extremitäten			
Sensibilität nur Hände oder Füße gilt nicht	Normal	Partiell, subjektiv seitenunterschiedlich	Komplett keine Berührung			Beidseitige Befunde o. Koma=2 Aphasie=0-1 Koma=3
Aphasie	Keine	Leicht	Schwer	Komplett		
Dysathrie	Keine	Leicht-mäßig	Unverständlich			
Neglect	Keiner	Partiell	Komplett			
Summe NIHSS						

Pupillen re= mm/rund

li= mm/rund

LR: re: dir./kons li: dir./kons

Lidspalte re < = > li

Zunge : gerade weicht nach re/li ab

GS: seitengleich nach re/li

Babinski: re pos./neg. li. pos/neg

Meningismus: nein/ja

	Re	li
TSR		
BSR		
BR		
PSR		
ASR		

Abbildung 2: NIHSS-Aufnahmebogen

2.4. Einschlusskriterien

Bei den Einschlusskriterien orientierten wir uns an den von der Sammpris Studie vorgegebenen Kriterien. [43]

Im Speziellen wurden Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die entweder eine TIA, eine transitorische ischämische Attacke, oder einen „non-disabling stroke“ in den letzten 30 Tagen aufgrund einer hochgradigen intrakraniellen Stenose erlitten haben. Als TIA, bezeichneten wir eine neurologische Ausfallerscheinung, die sich binnen 24 Stunden zurückbildete.

Einen „non-disabling stroke“ definierten wir anhand des „National Institute of Health“ als einen Schlaganfall mit einer Schlaganfallskala (NIHSS) kleiner als sieben, mit einem Rankin Score kleiner gleich drei auf einer Skala von null bis sechs oder einem Barthel-Index unter 80 auf einer Skala von 0-100.

In die Untersuchung wurden ausschließlich symptomatische hochgradige intrakranielle Gefäßstenosen mit einem Diameter zwischen 70 – 99 % eingeschlossen. [43] Diese evaluierten wir mittels diagnostischer Angiografie.

Letztendlich konnten 46 Patienten zur Auswertung des periinterventionellen Risikos bei der Stentung intrakranieller Stenosen am UKT berücksichtigt werden.

2.5. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit traumatischen oder atraumatischen Dissektionen, Patienten mit einem Stenosegrad kleiner als 70 %, Patienten bei denen sich das Gefäß angiografisch nicht sondieren ließ oder Patienten mit einem „disabling stroke“, die notfallmäßig gestentet werden mussten. Als „disabling stroke“ definierten wir alle symptomatischen Schlaganfälle mit einem NIHSS größer sieben.

Weitere Ausschlusskriterien waren der Nachweis von Aneurysmen im selben Gefäß, mehr als eine Stentimplantation im gleichen Gefäß innerhalb der letzten 30 Tage, sowie zerebrale Vaskulitiden. Ebenfalls wurden keine asymptomatischen hochgradigen Stenosen bei der Auswertung respektiert.

2.6. Nachbeobachtung

Wir untersuchten das periinterventionelle Risiko unserer Patienten für einen Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention der intrakraniellen Gefäßstenosen.

Generell erfolgte im Rahmen der Intervention eine doppelte Thrombozytenaggregation mit Clopidogrel und ASS bei allen unserer Patienten. Bei elektiven Eingriffen wurde drei Tage vor Intervention mit ASS 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d begonnen. Die Therapie mit Clopidogrel wurde anschließend für sechs Monate und ASS lebenslang fortgeführt. Bei Patienten die innerhalb von drei Tagen gestentet werden mussten und keine Medikation vorwies, wurde eine initiale Ladungsdosis von 600 mg Clopidogrel eingeleitet. Gegebenenfalls erfolgte die medikamentöse Therapie einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus oder einer Fettstoffwechselstörung.

Nach der Intervention erfolgte die Verlegung auf die Schlaganfallintensivstation der Universitätsklinik Tübingen. Hier wurde im Intervall von drei Stunden eine neurologische Untersuchung durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Wurden neue neurologische Defizite festgestellt, erfolgte eine CT-oder MRT-Bildgebung. Die behandelnden Ärzte waren nicht von dem Studienablauf informiert und somit unvoreingenommen.

Nach der Intervention erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden eine routinemäßige Dopplerultraschalluntersuchung des betroffenen intrakraniellen Gefäßes zur Verifizierung der Flussgeschwindigkeiten. Nach der akuten Behandlungsphase wurden die Patienten auf Normalstation und später in eine Rehabilitation entlassen.

Ein Überblick über die Nachbeobachtung ist Abbildung 3 zu entnehmen.

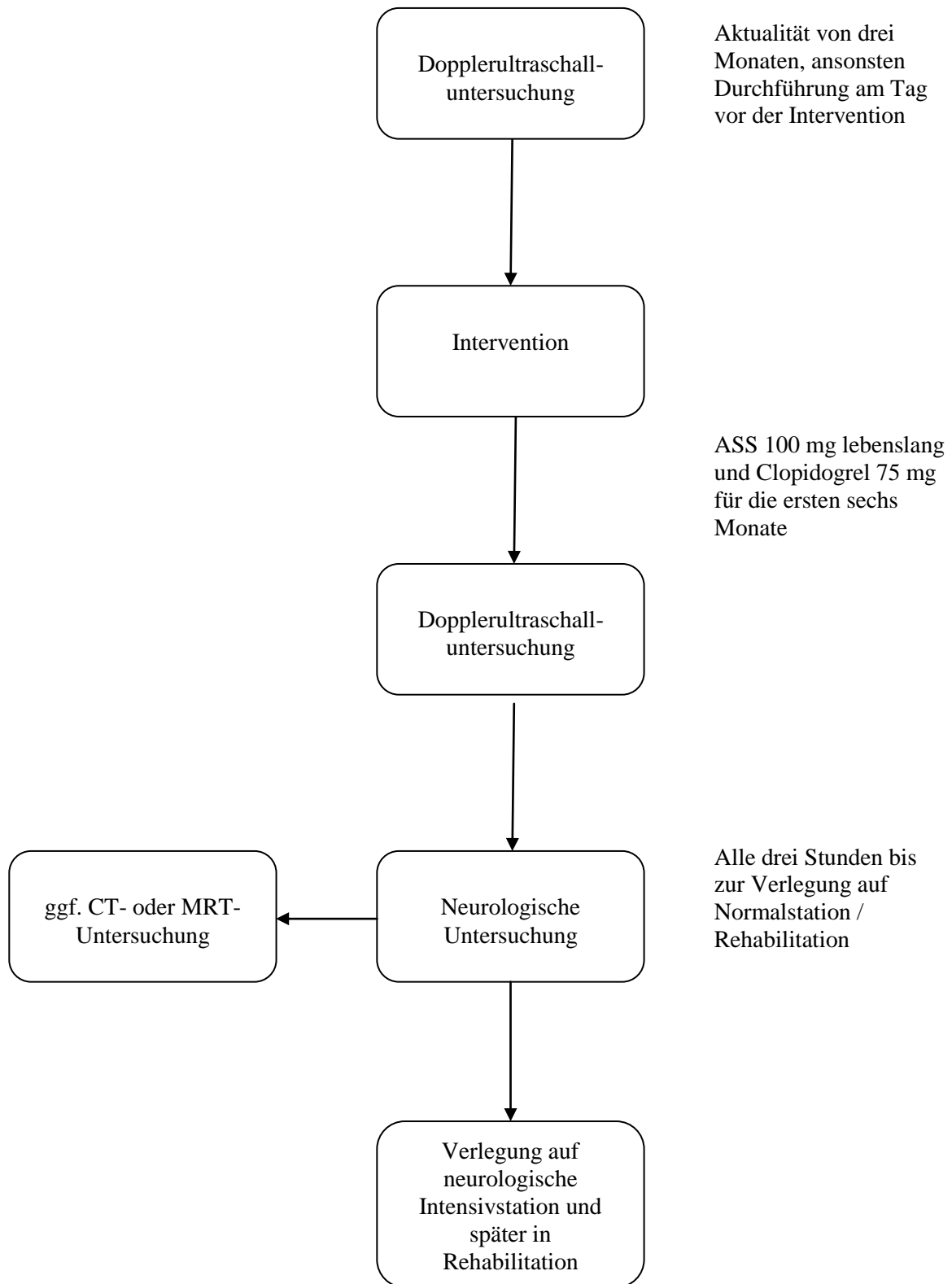


Abbildung 3: Übersicht follow-up

2.7. Endpunkt der Studie

Der primäre Endpunkt unserer Studie war ein ischämischer Schlaganfall, eine symptomatische Hirnblutung, der Tod innerhalb von 30 Tagen oder eine Revaskularisierung für eine der qualifizierenden Arterien. Wir orientieren uns hierbei ebenfalls an der SAMMPRIS Studie. [43]

2.8. Diagnostische Methodik

2.8.1. Computertomografie

Die bildgebende Diagnostik liefert die Grundlagen für eine spezifische und damit effektive Therapie des Schlaganfalls. Die Computertomografie (CT) ist die weltweit am weitesten verfügbare Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Schlaganfall. Neben dem Ausschluss bzw. Nachweis von intrakraniellen Blutungen stehen bei der Computertomografie in der Schlaganfalldiagnostik die sogenannten „frühen Ischämiezeichen“ im Vordergrund. Hierzu zählt die Frühhypodensität oder „Abblassung“, auch Attenuation genannt, des betroffenen zerebralen Gewebes. Durch eine Zunahme des läSIONALen Gewebewassers infolge einer Ischämie kommt es zu einer lokalen Dichteabnahme, welche im CT als Hypodensität imponiert. Diese Zunahme des sogenannten zytotoxischen Ödems ist linear und beträgt in den ersten Stunden ca. zwei bis drei Prozent. [44] Das Ausmaß der Hypodensität korreliert mit der Schwere des Perfusionsdefizits. [45] Eine Zunahme um ein Prozent bewirkt im CT eine Hypodensität von zwei bis drei Hounsfieldeinheiten (HE). Mit der Hounsfieldskala wird die Abschwächung von Röntgenstrahlung im Gewebe beschrieben. Die Werte können Gewebsarten zugeordnet und pathologische Abweichungen erkannt werden. Ein Absinken um weniger als vier HE ist im CT schwer erkennbar, woraus sich eine diagnostische Latenz bis zum Sichtbarwerden der Gewebewasserzunahme bzw. der Ischämie ergibt. [46] Eine Blutung zeigt sich dabei unmittelbar nach dem Ereignis als Hyperdensität.

Die CCT wurde zur Diagnostik von ischämischen Schlaganfällen, zum Ausschluss von Hirnblutungen sowie zum Nachweis periinterventioneller Komplikationen genutzt.

Die Weiterentwicklung der Computertomografie mit Angiografie bietet eine Optimierung der Frühdiagnostik von Schlaganfällen. Die CTA nutzt hierbei die rechnerbasierte Darstellung mehrerer Schnittbilder eines Mehrzeilen-Computertomographs unter Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels zur Darstellung der extra- sowie intrakraniellen Gefäße. Neben der Möglichkeit zum Nachweis von Gefäßstenosen ermöglicht die CTA-Untersuchung eine Darstellung der leptomeningealen Hirngefäße und der zerebralen Kollateralisierung.

Angewandte Beispiele aus unseren Untersuchungen sind in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt.

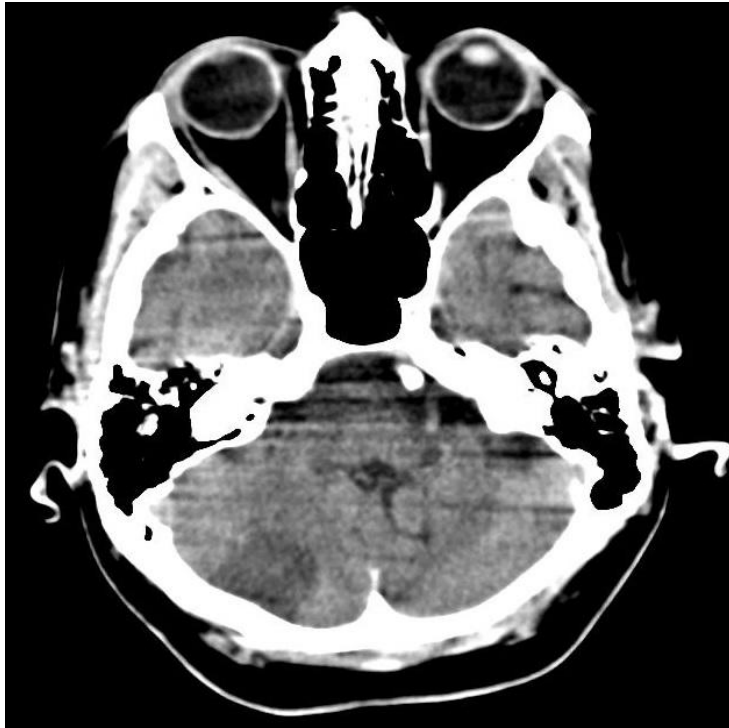


Abbildung 4: CCT, Infarktdemarkierungen der rechten Kleinhirnhemisphäre

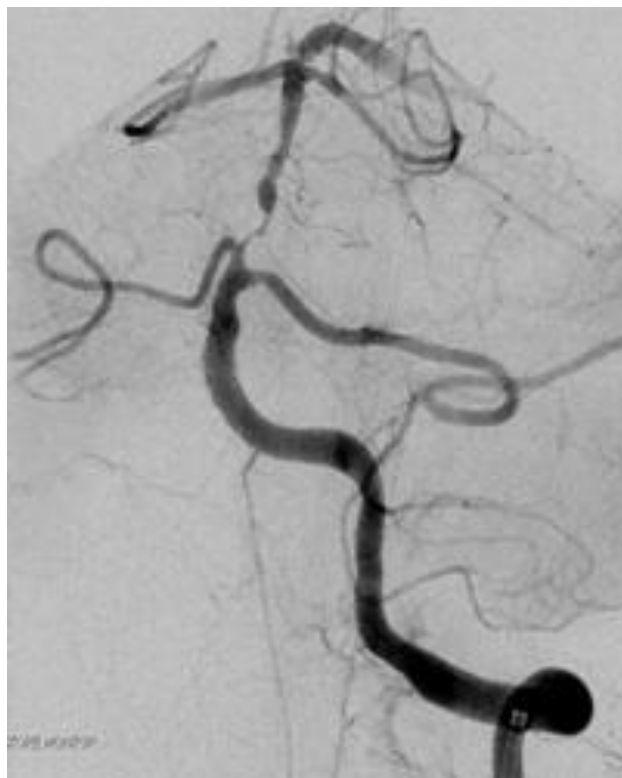


Abbildung 5: CTA einer hochgradigen Basilarisstenose

2.8.2. Magnetresonanztomografie

Im Gegensatz zur CT ist die Magnetresonanztomografie eine strahlungsfreie Bildgebung, bei der mittels Induktion eines sehr starken Magnetfeldes Protonen, meist jene in Wasserstoff und Fettsäuren, resonant angeregt werden. Dadurch wird in einem Empfängerstromkreis ein elektrisches Signal induziert. Die Amplitude des induzierten Signals führt anschließend zu einem entsprechenden Helligkeitswert des Bildpunktes, die eine Struktur im Gewebe des Patienten repräsentiert. [47]

Eine Alternative zur CCT als Bildgebung in der Frühdiagnostik eines Schlaganfalles ist die diffusionsgewichtete MRT (DWI). Sie setzt sich in den deutschen Schlaganfallzentren immer mehr als primäre Diagnostik durch. Die DWI ist ein hochempfindliches Verfahren zum Nachweis von Wasserdiffusion. Experimentell kann ein Infarkt bereits nach Minuten festgestellt werden. Die DWI-Sequenz ist eine T2-ähnliche Sequenz bei der die Diffusion von Wasser gemessen wird. Grund hierfür ist die Veränderung des Verhältnisses von intra- und extrazellulärem Wasser nach einem ischämischen Schlaganfall. Es kommt zur Minderperfusion des betroffenen Areals und einer metabolischen Erschöpfung der Zellen mit Aufbrauchen der ATP-Reserven. Aus der zunehmenden Inaktivierung der ATP-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpen resultiert eine Zelldepolarisation, die mit einer Schwellung der Zelle korreliert. Diese Einschränkung der extrazellulären Wasserdiffusion aufgrund des zytotoxischen Ödems bildet die Grundlage der DWI-Technik. [48, 49] Mehrere Studien konnten belegen, dass die DWI ein sensitives und spezifisches Verfahren für die akute Schlaganfalldiagnostik darstellt. [50-53]

2.8.3. Dopplersonografie

Für unsere Untersuchungen haben wir außerdem die transkraniale Dopplersonografie (TCD) genutzt. Sie ist ein nicht-invasives, kostengünstiges Verfahren um intrakranielle Gefäßstenosen zu validieren und im Verlauf zu beurteilen.

Die TCD ist eine bedside-Untersuchung bei der durch mehrere Schallfenster der Fluss der intrakraniellen Gefäße mittels Ultraschall dargestellt werden kann. Zum einen gibt es das transtemporale Fenster (A), durch das vor allem die ACM dargestellt werden kann. Ein weiterer Zugangsweg ist das transorbitale Fenster (B). Hier versucht der Untersucher den intrakraniellen Anteil der ACI über die A. ophtalmica darzustellen. Eine Möglichkeit Stenosen des basilären Strömungsgebiets darzustellen, ist der TCD über das transforaminale Fenster (C). [54] Abbildung 6 zeigt schematisch die möglichen Schallfenster der TCD-Untersuchung.

Eine Limitation der TCD ist die Anwenderabhängigkeit, da sie ein hohes Maß an Erfahrung benötigt, um den Grad der Stenosen korrekt und reproduzierbar nachzuweisen. [54]

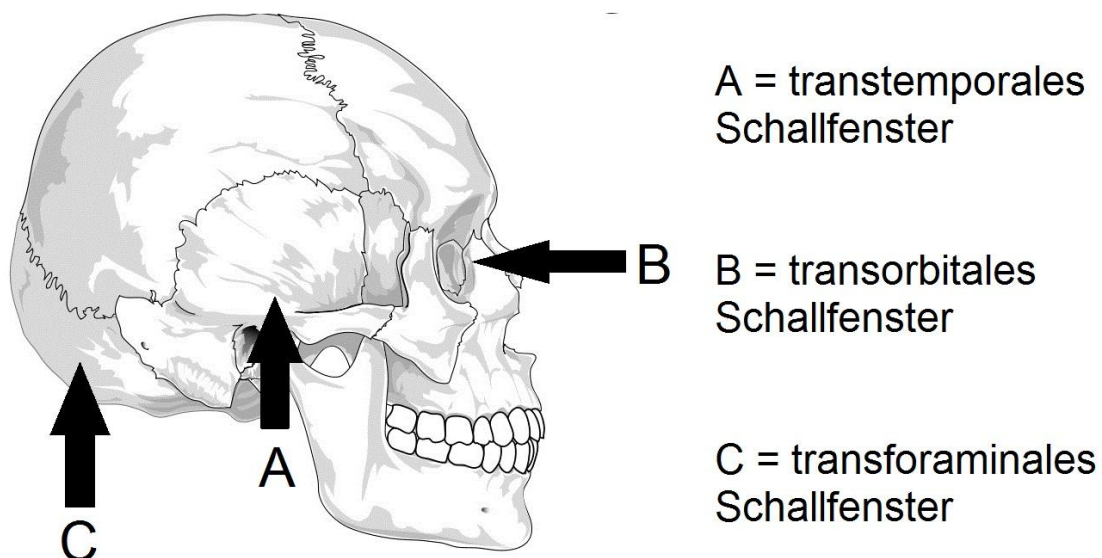


Abbildung 6: TCD-Schallfenster

[Online im Internet:] URL: http://www.wpclipart.com/signs_symbol/skull/Human_skull_side_view.png.html
[Stand: 26.11.14, 15:50], modifiziert

Jedes der genannten intrakraniellen Gefäße besitzt charakteristische Flussgeschwindigkeiten mit physiologischen Grenzen. Kommt es im betroffenen Gefäß durch arteriosklerotische Ablagerungen zur Verkleinerung des Lumens, so steigt nach dem Kontinuitätsgesetz die Flußgeschwindigkeit an. Diesem Gesetz zur Folge fließt ein konstanter Volumenstrom durch ein Lumen unabhängig von seinem Durchmesser. Je kleiner das Gefäßlumen, desto schneller die Strömungsgeschwindigkeit. Aus diesem Grund kann der Stenosegrad im Wesentlichen über die im Dopplerultraschall gemessene systolische Spitzengeschwindigkeit bestimmt werden. Anschließend können die gemessenen Flüsse in kategorisierten Tabellen zu Stenosegraden umgerechnet werden.

Zu den Kriterien für die Bestimmung einer Stenose, Restenose oder Okklusion eines Gefäßlumens gehört unter anderem die maximale Flussgeschwindigkeit in Bezug auf das prästenotische und poststenotische Segment, die Pulsatilität, die anterograde und retrograde Richtung des Flusses und das Vorhandensein eines enddiastolischen Flusssignales proximal der Stenose. Generell gilt, dass jede Flussgeschwindigkeit über 120 cm/s ein Hinweis für eine Stenose darstellt. Zudem kann jeder Anstieg der Flussgeschwindigkeit von über 20-30 cm/s ausgehend vom Ursprungswert auf eine Restenose hindeuten.

Angewandete Beispiele aus unseren Untersuchungen sind in Abbildung 7 und Abbildung 8 zu erkennen.

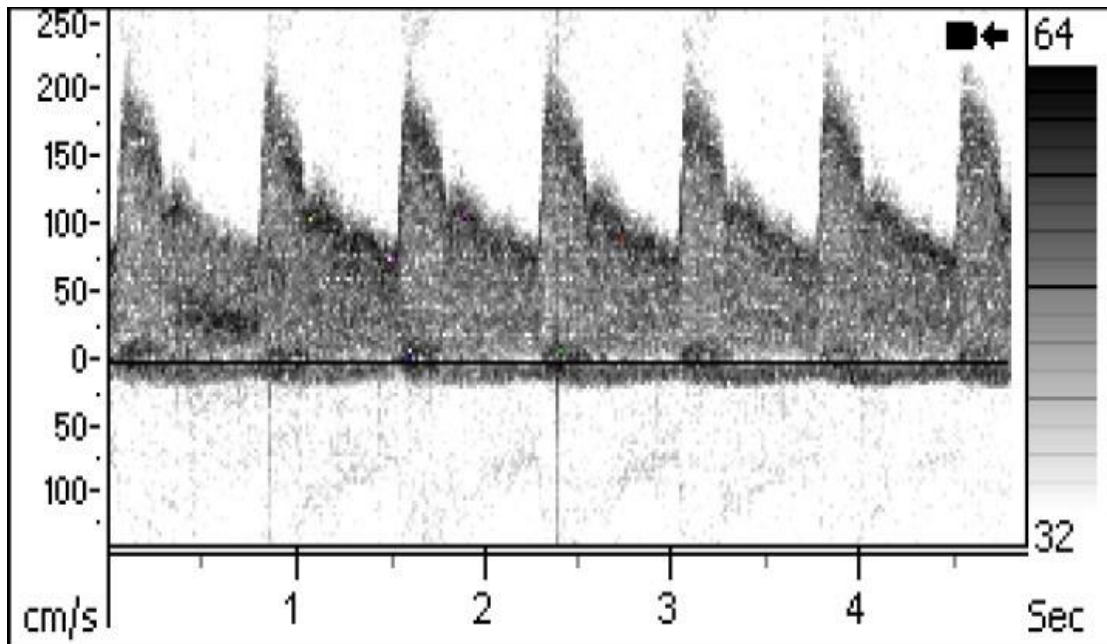


Abbildung 7: Doppler vor Stenose, hochgradige Stenose der A. cerebri media, Flussgeschwindigkeit: 218 cm/s

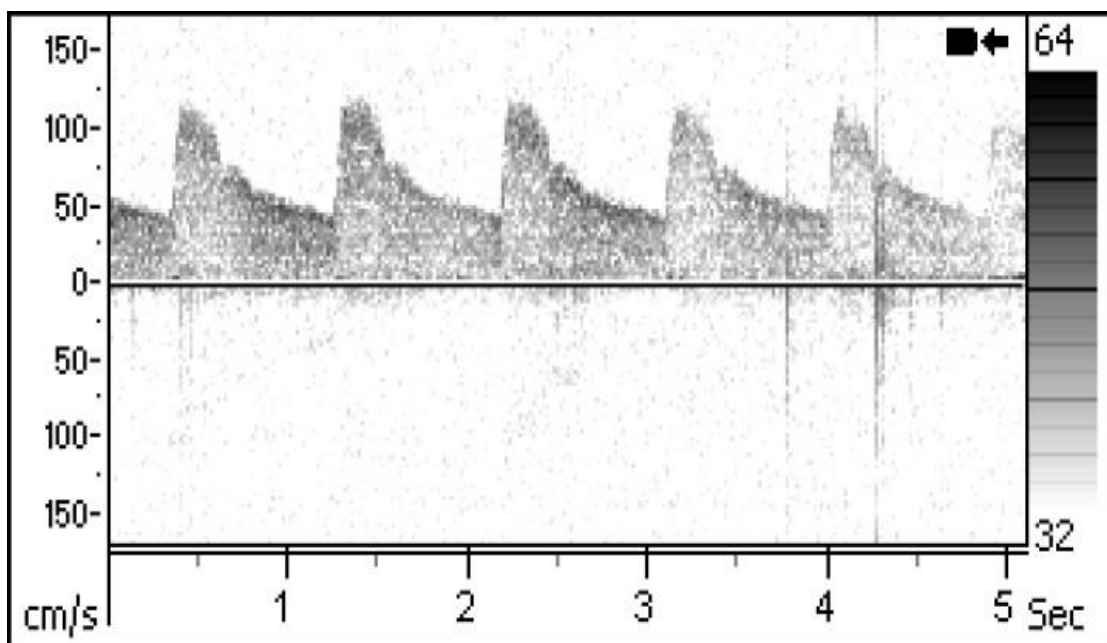


Abbildung 8: Doppler nach Stentung der A. cerebri media, deutliche Reduktion der Flussgeschwindigkeit auf 116 cm/s

2.9. Intervention

Die Interventionen zur Behandlung der hochgradig stenosierten, symptomatischen intrakraniellen Stenosen führte die Abteilung der diagnostischen und interventionellen Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen durch. Die Indikation für eine stentgestützte Angioplastie wurde nach neurologischer Untersuchung, Dopplersonografie und Angiografie in Interventionsbereitschaft gestellt.

Wir überprüften im Rahmen der diagnostischen Angiografie, die wir in Interventionsbereitschaft mit Anästhesie durchführten, die Indikation zur Stentbehandlung anhand des Grades der Stenose, des Ausmaßes der intrakraniellen Kollateralisierung und der Elongation der zuführenden Gefäße. Nach Indikationsstellung, Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten erfolgte in der Regel die Punktion der Arteria femoralis communis unter Einheiten der üblichen sterilen Kautelen. Anschließend kam es zur Anfertigung von Serien-Angiogrammen der intrakraniellen Arterien. Nach Darstellung der Gefäße wurde in der Regel ein fünf bis sechs French großer Führungskatheter in Koaxialtechnik bis zum stenosierten Anteil des betroffenen Gefäßes vorgeführt. Zur Verhinderung eines iatrogenen Gefäßverschlusses aufgrund des eingeführten thrombogenen Kathetermaterials erfolgte eine Heparinisierung mit 3000-5000 Einheiten unfraktioniertem Heparin unter Kontrolle der aktivierten Gerinnungszeit (ACT). Nach erneuter Verifizierung der hochgradigen Stenose wurde die Indikation zur stentgestützten Angioplastie abschließend gestellt und es folgte die drahtgesteuerte Sondierung der Stenose mit anschließendem Nachführen des Stents. Für die Stentimplantation wurden ballon-dilatierende (BES) oder selbst-expandierende Stents (SES) verwendet.

Beim BES dilatiert eine Balloneinheit einen über dem Ballon befindlichen Stent, sowie die Stenose mit einem vom Hersteller angegebenen Druck auf. Die aufgedehnte Stenteinheit verbleibt anschließend im dilatierten Gefäß.

Beim Einsatz eines BES orientiert sich die Wahl des Enddurchmessers des Ballons an dem Diameter des kontralateralen, intakten Gefäßabschnittes oder nach einem vergleichbaren ipsilateralen nicht stenosierten Gefäßabschnittes.

Bei der Verwendung eines SES wird das Ende des Stents über den Führungskatheter bis hinter die Stenose geführt. Je nach Herstellervorgaben kommt der Stent nun einige Millimeter prä- sowie poststenotisch zur Positionierung. Durch die anschließende intrinsische Entfaltung des Stents kommt es zur Dilatation der Stenose durch den Stent selbst.

In einigen Fällen ist das Ausmaß der Stenosierung zu groß und eine Positionierung des SES wird erschwert. In diesen Fällen bedarf es einer Vordilatation der Stenose mittels Ballon. Zum einen kommt es dadurch zur Verbesserung der distalen Perfusion bereits ohne Stentimplantation und zum anderen wird das Embolierisiko der Arteriosklerose durch eine einsetzende Neoendothelialisierung vermindert. [55] Durch die Ballondilatation entsteht ein Einriss in der Intima und Media der Gefäßwand, welche in den darauffolgenden Tagen und Wochen über sekundäre Wundheilung mit einer Intimaretraktion und Ausbildung einer meist glatten Neointima abheilt. [56, 57]

Beispielhafte Ergebnisse vor und nach der Stentung aus unseren Untersuchungen sind Abbildung 9 und Abbildung 10 zu entnehmen.

Um mögliche Einblutungen im Bereich der Punktionsstelle zu vermeiden wird nach dem Entfernen der Schleuse die Punktionsstelle mittels Druckverband komprimiert. Zur Evaluation des Therapieerfolges führten wir innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intervention eine TCD-Untersuchung durch. Kam es nach der Intervention zu neuen neurologischen Symptomen führten wir ein CT oder MRT zum Nachweis von Ischämien, Blutungen oder Stentthrombosen durch.

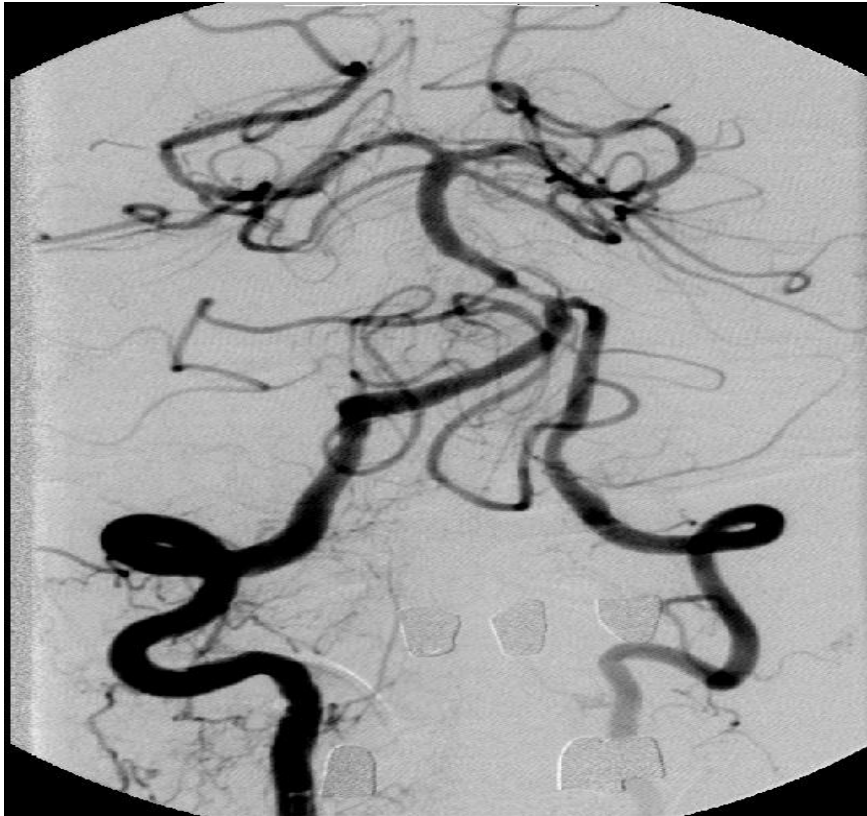


Abbildung 9: Angiogramm vor Stentung einer BA-Stenose



Abbildung 10: Angiogramm nach Stentung einer BA-Stenose

2.10. Stents

Für die Interventionen verwendeten wir folgende Stentsysteme:

Wingspan™ Stent (Fa. Boston Scientific): Der Wingspan Stent ist ein SES und besteht aus einem Führungskatheter, einem Gateway™ Ballonkatheter und dem Stent. Die Leitstruktur ist der Mikrokatheter mit dem zunächst die Stenose sondiert wird. Anschließend wird der Gateway™ Ballonkatheter vorsichtig über den Führungskatheter in die Stenose eingeführt und sollte mit nicht mehr als einer Größe von 80 % des Gefäßdiameters aufgepumpt werden. Zuletzt wird der Wingspan™ Stent über den Führungskatheter in die dilatierte Stenose gebracht und durch das Zurückziehen des Katheters entfaltet sich der Wingspan™ Stent selbstständig.

Coroflex® Stent (Fa. B. Braun): Dieser koronare mit Kobalt-Chrom beschichtete Stent gehört zu den BES. Anders als die SES entfaltet sich diese Stentklasse passiv über den aufblasbaren Ballon. Er wurde extra für kleinste Gefäße entwickelt und besitzt eine außerordentliche Flexibilität. Die Strebendicke beträgt 50 µm.

Driver® Stent (Fa. Medtronic): Der Driver® Stent ist ebenfalls ein BES und ist anders als die vorher erwähnten Stents aus runden Streben aufgebaut, welche aus einer Kobaltlegierung bestehen.

Multi-Link Vision™ RX Coronary Stent (Fa. Guidant Corporation): Dieser Stent ist mit einer Kobalt-Chrom-Legierung beschichtet und gehört ebenfalls zu den BES.

Pharos™ Vitesse™ Stent (Fa. Micrus Endovascular®): Der Pharos™ Vitesse™ Stent gehört ebenfalls zu den BES. Dieses System verbindet die Schritte des Positionierens und des Freisetzens des Stents in einem.

Eine genaue Auflistung der verwendeten Stents ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

2.11. Statistik

Für die statistischen Auswertungen verwendeten wir Microsoft® Excel 2007. Die Ergebnisse werden als Mittelwert und Standardabweichung vom Mittelwert angegeben. Zur Vergleichbarkeit der Daten ermittelten wir das 95%-Konfidenzintervall und die Signifikanz mittels exakten Fisher Test.

3. Ergebnisse

Bei der retrospektiven Auswertung der 46 Interventionen orientierten wir uns an dem Design der SAMMRPIS Studie.

Neben der Auswertung der aktuellen Krankheitsgeschichte bezüglich der Art des neurologischen Events, NIHSS, verwendeter Stent und Zeitraum zwischen TIA bzw. Schlaganfall und Intervention, erfolgte eine Analyse der erhobenen Parameter hinsichtlich der metabolischen Störungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinkonsum. Des Weiteren waren spezielle Punkte der Patientenvorgeschichte für die Beantwortung unserer Fragestellung von Bedeutung. Hierzu zählten Vorhofflimmern, Schlaganfälle und koronare Herzerkrankungen in der Vergangenheit.

3.1. Patientendaten und klinische Parameter

Das durchschnittliche Alter der 46 Patienten lag bei 70 Jahren, das der 34 Männer (73,9 %) lag bei 68,6 Jahren und das der zwölf Frauen (26,1 %) bei 73,9 Jahren.

Bei zehn der 46 Patienten (22 %) war eine TIA, bei 28 Patienten (61 %) ein Schlaganfall und bei acht Patienten (17 %) eine Kombination aus TIA und Schlagfall in den vergangenen 30 Tagen der Grund für die Aufnahme am Universitätsklinikum Tübingen. Den Zeitraum von 30 Tagen haben wir als „kürzlich“ definiert und zählt neben dem Grad der Stenose und den klinischen Symptomen zu den Haupteinschlusskriterien. Im Durchschnitt erfolgte die perkutane transluminale Angioplastie mit Stentung der intrakraniellen Stenose innerhalb von neun Tagen nach der TIA oder dem Schlaganfall.

13 der 46 Patienten (28,3 %) hatten in der Vorgeschichte bereits eine TIA oder einen Schlaganfall. Eine detaillierte Auflistung kann der Tabelle 1 entnommen werden.

Zu den dominierenden Risikofaktoren für die Arteriosklerose gehört neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, der Hyperlipidämie auch das Rauchverhalten. Wir stellten fest, dass 42 der 46 Patienten (91,3 %) an einer

arteriellen Hypertonie litten, 18 Patienten (39,1 %) als weiteren Risikofaktor einen Diabetes mellitus hatten, bei denen der HbA1C-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme einen Durchschnittswert von 7,1 % hatte und mehr als die Hälfte der Patienten (60,9 %) an einer Hyperlipidämie litten. Von 46 Patienten rauchten elf Patienten (23,9 %) bis zum Zeitpunkt des Schlaganfalls, acht Patienten (17,4 %) hatten den Nikotinkonsum bereits beendet und 27 Patienten (58,7 %) haben bis zum Eintreten des neurologischen Ereignisses nie geraucht. Der durchschnittliche body mass index (BMI) des Gesamtkollektivs liegt mit 28,5 kg/m² bereits im präadipösen Bereich. Eine Auflistung kann Tabelle 2, sowie der Abbildung 11 entnommen werden.

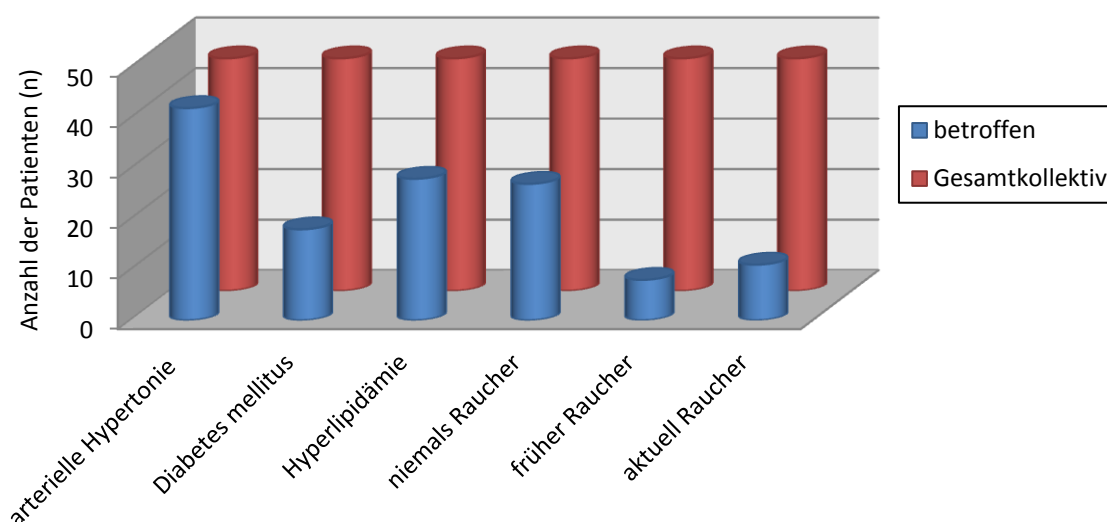


Abbildung 11: Verteilung der metabolischen Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt des Schlaganfalles bzw. der TIA hatten bereits 13 von 46 unserer Patienten (28,3 %) eine antithrombotische Medikation. Darunter wurden elf Patienten (23,9 %) mit Aspirin therapiert, vier Patienten (8,7 %) mit einer Kombination aus Aspirin und Clopidogrel und zwei Patienten (4,3 %) wurden mit oralen Antikoagulantien, jeweils mit Marcumar und mit Rivaroxaban behandelt.

Unter den stenosierten intrakraniellen Arterien waren die ACM (n = 15), die VA (n = 13), die BA (n = 12) und die ACI (n = 6) betroffen. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von: ACM 37,5 %, VA 26,3 %, BA 22,5 % und ACI 13,8 %. Ein Überblick der Verteilung der betroffenen Gefäße ist in der Abbildung 12 dargestellt.

Insgesamt waren 21 der 46 Arterien (45,6 %) im vorderen und 25 der 46 Arterien (54,3 %) im hinteren Strömungsgebiet hochgradig stenosiert. Eine Auflistung dieser Informationen ist in Tabelle 1 zu finden.

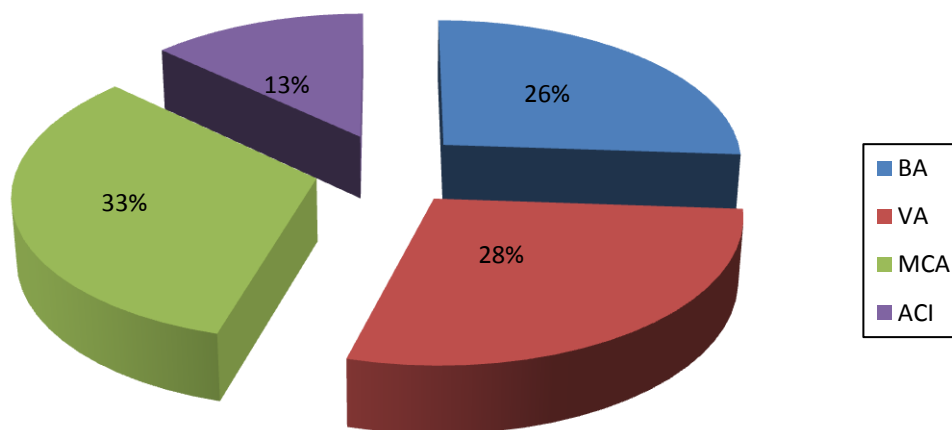


Abbildung 12: Verteilung der arteriellen Stenosen

Mit einer Anzahl von 29 aller 46 Stenosen (63 %) sind die 90 - 99%igen Stenosen für den größten Anteil der Schlaganfälle unserer Patienten ursächlich. Der Durchschnittswert aller angiografisch gesicherten Stenosen lag bei 86.4 %. Eine Übersicht der prozentualen Verteilung aller betroffenen Gefäßabschnitte kann der Abbildung 13 entnommen werden. Sechs der 46 Stenosen (13 %) wurden mit einem SES und 40 der 46 Stenosen (87 %) wurden mit einem BES

behandelt. Eine genaue Auflistung der verwendeten Stents ist der Tabelle 3 zu entnehmen. In zwei Fällen kam es periinterventionell zu arteriellen Dissektionen (4,3 %), die jedoch ohne klinische Komplikationen verliefen und keine weitere Therapie nötig machten. Eine Übersicht ist in Tabelle 4 zu finden.

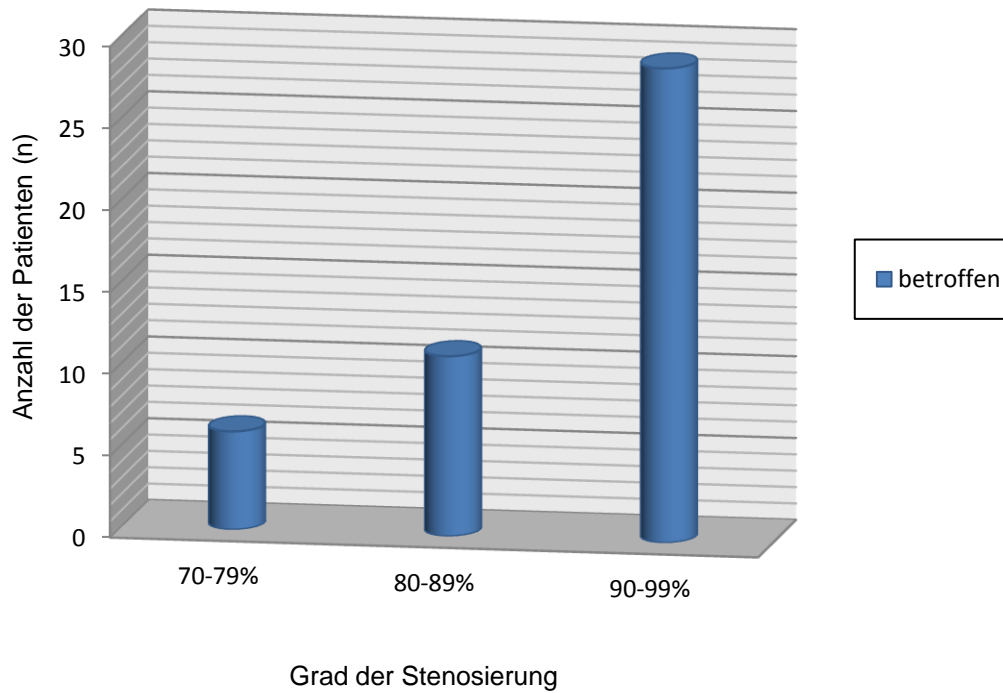


Abbildung 13: Verteilung der Stenosierungsgrade

3.2. Endpunkte und Komplikationen

Die Wahrscheinlichkeit des primären Endpunktes liegt statistisch bei 6,5 % (3 von 46 Patienten; 95 % Konfidenzintervall: 1,6 – 18,1). Ein Überblick der primären Endpunkte ist in Tabelle 5 zu finden.

Bei einem Patienten (2,2 %) entwickelte sich nach der Stentimplantation im Rahmen eines Verschlusses der Perforansarterien eine zerebrale Ischämie. Ein weiterer Patient (2,2 %) erlitt im Rahmen einer iatrogenen Gefäßverletzung eine Subarachnoidalblutung. Dieser Patient verstarb an den Folgen der intrakraniellen Blutung. Ein weiterer Patient (2,2 %) erlitt eine intrakranielle Blutung aufgrund eines Reperfusionsschadens. Eine detaillierte Auslistung der Komplikationen ist in Tabelle 6 aufgeführt. Der Abbildung 14 können die bildmorphologischen Verläufe der akuten periinterventionellen Komplikationen entnommen werden.

Bei den drei Patienten mit klinischen Komplikationen sowie bei den zwei weiteren Patienten mit den asymptomatischen Dissektionen wurden jeweils BES verwendet. Es lässt sich jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl kein statistischer Zusammenhang erkennen.

Tabelle 1 - Grunddaten des Patientenkollektivs

	(n=46)
Alter – Jahre	70 ± 6.4
Männer – Anzahl (%)	34 (73.9)
Frauen - Anzahl (%)	12 (26.1)
Ursächliches Ereignis – Anzahl (%)	
Stroke	28 (61)
TIA	10 (22)
Stroke + TIA	8 (17)
Stenosierte Arterie – Anzahl (%)	
A. carotis interna	6 (13)
A. cerebri media	15 (32.6)
A. vertebralis	13 (28.3)
A. basilaris	12 (26.1)
Durchschnittsgrad aller Stenosen	86.4 ± 7.5
Stenosegrade – Anzahl (%)	
70-79%ige Stenose	6 (13.8)
80-89%ige Stenose	11 (23.9)
90-99%ige Stenose	29 (63)
Tage zwischen TIA/Stroke und durchgeführter Intervention	9.43 ± 7.1
1	3
2	2
3-10	26

>10	15
Pat. mit Gerinnungshemmern – Anzahl (%)	17 (36.6)
keine	29 (63.4)
Plättchenaggregation zum Zeitpunkt der TIA/Stroke – Anzahl (%)	15 (32.6)
Aspirin	11 (23.9)
Clopidogrel	0 (0)
Aspirin + Clopidogrel	4 (8.7)
Orale Antikoagulation	2 (4.3)
Marcumar	1 (2.1)
Rivaroxaban	1 (2.1)
Arterieller Bluthochdruck – Anzahl (%)	42 (91.3)
Diabetes – Anzahl (%)	18 (39.1)
Fettstoffwechselstörung – Anzahl (%)	28 (60.9)
Raucheranamnese – Anzahl (%)	
niemals	27 (58.7)
früher	8 (17.4)
aktuell	11 (23.9)
KHK in Vorgeschichte – Anzahl (%)	9 (19.6)
Früheren Schlaganfall in Vorgeschichte	13 (28.3)

Tabelle 2 - klinische Parameter gemessen bei Aufnahme

	(n=46)
Blutdruck	
Systolisch – mmHg	154.7 ± 18.5
Diastolisch – mmHg	78.5 ± 11.3
Blutfette	
Anzahl der gemessenen Patienten (%)	35 (65.2)
LDL ¹ cholesterin – mg/dl	128 ± 33.3
HDL ² cholesterin – mg/dl	47.8 ± 15.3
Non-HDL cholesterin – mg/dl	144.3 ± 41.5
HbA1c - %	7.1 ± 1.9
Anzahl der gemessenen Patienten (%)	28 (60.9)
Body-mass-index	28.5 ± 3.3
Anzahl der gemessenen Patienten (%)	40 (87)

¹ = low density lipoprotein, ² = high density lipoprotein

Tabelle 3 - Stents

	n= 46
	Anzahl (%)
Self expanding stents – Anzahl (%)	6 (13)
Wingspan™ Stent System	6 (13)
Balloon dilating stents – Anzahl (%)	40 (87)
Driver® Coronary Stent	6 (13)
Driver® Sprint	4 (8.7)
Micro Driver® Stent	4 (8.7)
Driver® Sprint RX Coronary Stent	6 (13)
MULTI-LINK VISION™ Coronary Stent	1 (2.1)
Coroflex®	17 (37)
Pharos™ Vitesse™ Intracranial Stent	2 (4.3)

Tabelle 4 - Iatrogene Dissektionen

Alter/ Geschlecht	Stenosiertes Gefäß	Stent	Betroffenes Gefäß	Therapie der Dissektion	Symptomatische Dissektion (j/n) ³
66/m	BA ¹	Driver® Coronary Stent	VA ²	Stent	n
74/m	BA	Coroflex®	VA	keine	n

¹ = A. basilaris, ² = A. vertebralis, ³ = ja/nein

Tabelle 5 - primäre Endpunkte

	Anzahl (%)	Tage zwischen Intervention und primären Endpunkt
Ischämischer Schlaganfall	1* (2.2)	1
- Perforanzarterienverschluss	1 (2.2)	1
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (2.2)	1
- Reperfusionshblutung	1 (2.2)	1
- Subarachnoidalblutung	1 (2.2)	1
Tod in Zusammenhang mit Schlaganfall	1 (2.2)	4
Tod anderer Genese	0	0

*1 = innerhalb 24 h

Tabelle 6 - periinterventionelle Komplikationen

Pat.	Alter/ Geschlecht	Qualifizierendes Event	Bildgebung	Lokalisation und Grad der Stenose	Zeit zw. TIA/Stroke und Intervention (Tage)	Klinik und Schlaganfalldetails	Pathogenese des Schlaganfalls
1	72/M	TIA + Schlaganfall: rez. Schwindel, Diplopie, Gangataxie	MRT, akuter Infarkt im AICA ¹ -Gebiet	VA ² , 85	6	Progressive Dysarthrie, Hemiparese, DWI-Läsion in Pons	Ischämischer Schlaganfall der Perforanzarterien "disabling stroke"
2	80/W	TIA: Diplopie, Dysarthrie, periorale Paresthesien	MRT, alte Hirnstamm und Thalamusinfarkte	BA ³ , 90	10	SAB ⁴ durch Gefäßruptur, erhöhter ICP ⁵ , reduzierte Perfusion des posterioren Stromgebietes, Tod	SAB "disabling stroke"
3	74/M	Schlaganfall, Dysarthrie, Hemiparese	CT, Artherosklerose	BA, 90	8	Erhöhter ICP, externe Ventrikeldrainage,	Intrakranielle Blutung aufgrund eines Reperfusionsschades, "disabling stroke"

¹ = A. inferior anterior cerebella, ² = A. vertebralis, ³ = A. basilaris, ⁴ = subarachnoidale Blutung, ⁵ = intrakranieller Druck

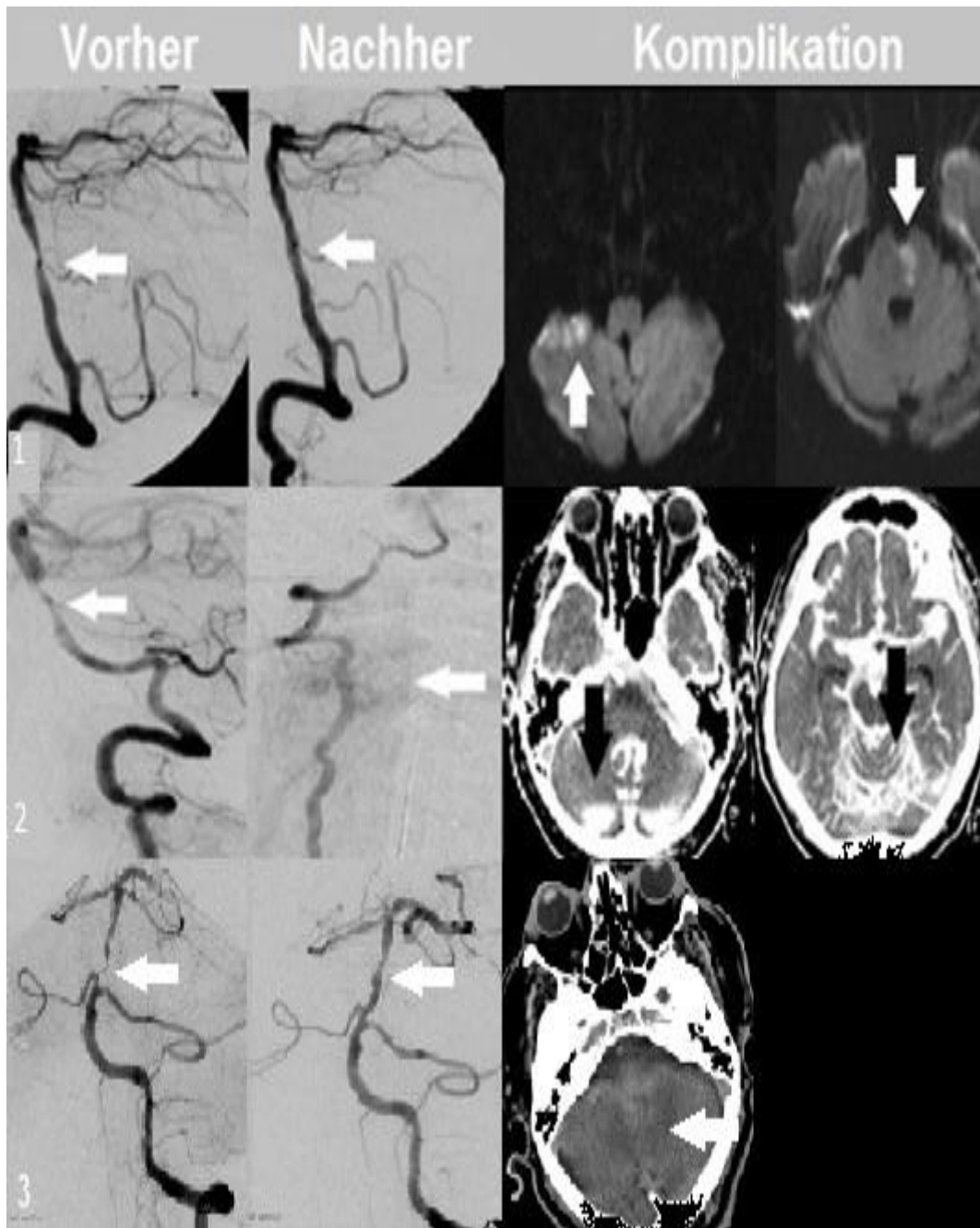


Abbildung 14: Akute Komplikationen nach Intervention. Interventionelle Angiografie zeigt die betroffenen Gefäße vor und nach Stentung, sowie die CT und MRT-Bilder mit den morphologischen Korrelaten des neu aufgetretenen neurologischen Defizits.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der „Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke and Intracranial Stenosis“ (SAMMPRIS) Studie hat als eine der ersten prospektiven, randomisierten Untersuchungen, die das Ergebnis zwischen medikamentöser und endovaskulärer Therapie von symptomatischen intrakraniellen Stenosen vergleicht, Fragen nach der Rolle der endovaskulären Therapie bei der Behandlung von hochgradig intrakraniellen Gefäßstenosen in der Zukunft aufgeworfen. In den folgenden Monaten nach Veröffentlichung der SAMMPRIS Studie wurden viele größtenteils retrospektive Studien publiziert, die sich mit dieser Problemstellung auseinandersetzten. [58-61] Eine viel diskutierte generelle Ablehnung der stentgestützten Angioplastie aufgrund eines zu hohen Risikos wird der Komplexität der Erkrankung nicht gerecht.

Wir haben mit der retrospektiven Auswertung von 46 Patienten das periinterventionelle Risiko der Behandlung von intrakraniellen Gefäßstenosen am Universitätsklinikum Tübingen untersucht.

In unseren Untersuchungen kam es bei 3 von 46 Patienten zu periinterventionellen Komplikationen. Dieses Ergebnis entspricht einer Komplikationsrate von 6,5 % und ist damit deutlich niedriger als die der SAMMPRIS Studie mit 14,6 %. ($p = 0,13$). Wie ist dieses Ergebnis zu erklären? Wir wollen im Folgenden mögliche Gründe hierfür erörtern.

4.1 Datenvergleich mit der Literatur

Die Literatur weißt hinsichtlich der technischen Erfolgsraten und Studiendesigns der Untersuchungen von stentgestützten Angioplastien ein sehr heterogenes Feld auf. Wir haben uns bei der Literaturrecherche auf möglichst vergleichbare Studien mit ähnlichen Studiendesigns bezogen.

Bose et al. publizierten 2007 die Ergebnisse ihrer prospektiven Untersuchungen von 45 Probanden. Sie bestimmten das periinterventionelle Risiko bei der Stentung von 50 – 99%igen therapierefraktären intrakraniellen Stenosen. Mit einer Komplikationsrate von 4,5 % für ipsilaterale Schlaganfälle, so argumentieren die Autoren, scheint der Einsatz des Wingspan Stents bei der Therapie von symptomatischen mittel-hochgradigen Stenosen ein sicheres Verfahren zu sein. [62]

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen Fiorella et al. Sie untersuchten ebenfalls die interventionelle Komplikationsrate bei der Stentung von 50 – 99 prozentigen intrakraniellen Stenosen. Die Autoren ermittelten bei der Auswertung von 82 Interventionen eine Komplikationsrate von 6,1 %. [63]

Die Untersuchungen von Zaidat et. al in der „National Institutes of Health Register“ Studie war eine der Vorreiterstudien für die SAMMPRIS Studie, an der unter anderem gleiche Autoren mitwirkten. [64] Zaidat et al. untersuchten das periinterventionelle Risiko von 70 – 99%igen symptomatischen intrakraniellen Stenosen. Interessanterweise ist die Komplikationsrate dieser multizentrischen Auswertung von 129 Patienten 9,6 % für einen Zeitraum der ersten 30 Tage nach Intervention. [64]

Neue aktuellere Studien, die nach Veröffentlichung der SAMMPRIS Studie publiziert wurden, kommen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Mit einer Komplikationsrate von 9,5 % bei der Stentung von 42 intrakraniellen Stenosen kommen Krajčková et al. 2013 zu einem vergleichbaren Ergebnis. [65]

Eine weitere 2013 publizierte Studie von Alurkar et al. kommt durch die retrospektive Auswertung von 182 stentgestützten Angioplastien mittels BES und einer Komplikationsrate von 5,6 % zu dem Ergebnis, dass die

interventionelle Therapie eine sichere und effektive Methode bei therapierefraktären, intrakraniellen Gefäßstenosen sei. [66]

Eine prospektive, monozentrische Untersuchung von Yu et al. aus dem Jahr 2013 ermittelte beim Einsatz des Wingspan Stents in 95 intrakraniellen Gefäßstenosen eine 30-Tage-Komplikationsrate von 9,5 %. [67]

Die oben genannten Untersuchungen sind in Tabelle 7 im Überblick zusammengefasst.

Das periinterventionelle Risiko unserer Untersuchung liegt mit einer Komplikationsrate von 6,5 % ebenfalls in der Größenordnung der oben genannten Untersuchungen.

Tabelle 7 – Literaturvergleich im Überblick

Studie (Jahr)	Anzahl der Interventionen	Komplikationsrate Innerhalb 30 Tage
Bose et al. (2007)	45	4,5
Fiorella et al. (2007)	82	6,1
Zaidat et al. (2008)	129	9,6
Krajíčková et al. (2013)	42	9,5
Alurkar et al (2013)	182	5,6
Yu et al. (2013)	95	9,5

4.2. Patientenkollektiv

Das Durchschnittsalter der 46 ausgewerteten Patienten betrug 70 Jahre und entspricht dem Durchschnittsalter vergleichbarer Untersuchungen. [41, 62-64, 68] Das Kollektiv der SAMMPRIS Studie ist mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren jünger. [43]

Ein großer Teil unseres Patientenkollektivs besaß Risikofaktoren für Arteriosklerose. Darunter hatten 91,3 % aller Patienten einen arteriellen Hypertonus, 39,1 % einen Diabetes mellitus, 60,9 % eine Fettstoffwechselstörung und mehr als ein Viertel der Patienten (33,9 %) rauchten bis zum Zeitpunkt der Intervention. Dieses Risikoprofil entspricht der überwiegend arteriosklerotischen Genese von intrakraniellen Stenosen. Andere Autoren haben bei Patienten mit vergleichbaren intrakraniellen Gefäßkonstellationen ähnliche Risikoprofile beschrieben. [27, 69-71]

4.3. Intervention

Ein wichtiger Unterschied in der Durchführung der perkutanen transluminalen Angiografie die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurde, ist die Interventionsbereitschaft. Aufgrund des Studiendesigns der SAMMPRIS Studie ist jeder Patient der in den interventionellen Arm randomisiert wurde auch gestentet worden. Für 15 von 224 Patienten (6,7 %) war die Prozedur aufgrund einer komplexeren Anatomie oder anderen technischen Gründen nicht möglich. [43] Unser Vorgehen unterscheidet sich in dieser Hinsicht. Wir überprüften im Rahmen der diagnostischen Angiografie, die wir in Interventionsbereitschaft mit Anästhesie durchführten, die Indikation zur Stentbehandlung anhand des Grades der Stenose, des Ausmaßes der intrakraniellen Kollateralisierung und der Elongation der zuführenden Gefäße. Konnten die interventionellen Neuroradiologen keine eindeutige Indikation für die stentgestützte Angioplastie stellen, wurde der interventionelle Therapieversuch abgebrochen und es folgte eine konservative Therapie der Gefäßstenose.

Wir denken, dass die Indikationsstellung für die Stentung von intrakraniellen Stenosen mittels Angiografie in Interventionsbereitschaft einen wichtigen Punkt für die Risikoreduktion von periinterventionellen Komplikationen darstellt.

Unterstützend zu unserer Hypothese gehen Mori et al. davon aus, dass die Beurteilung des Zeitpunktes der Intervention, der Plaquemorphologie, der Länge, der Exzentrizität der Stenose und der Windungen des Gefäßsegments maßgeblich für die technische Erfolgsrate und das periinterventionelle Ergebnis verantwortlich sind. [72] Je nach Situation der individuellen Gefäßkonstellation unterscheidet sich die technische Erfolgsrate zwischen 33 – 92 % und die Komplikationsrate zwischen 8 – 87 % in ihren Untersuchungen. [72]

Im Vergleich zur erfahrungunabhängigen Komponente heißt es in den Einschlusskriterien der SAMMPRIS Studie, dass ein Mangel an Erfahrung seitens der Neuroradiologen kein Grund für die hohe Rate an periinterventionellen Komplikationen im endovaskulären Arm sei. Außerdem sei keine Lernkurve im Verlauf beobachtet worden und es gäbe keine signifikanten Unterschiede im periinterventionellen Ergebnis zwischen kleinen und größeren Zentren [43]

Es erscheint deshalb umso kontroverser, dass nur sechs Monate vor Beginn der SAMMPRIS Studie, einige der führenden Autoren des SAMMPRIS zu einem gegenteiligen Urteil in ihrer Publikation der „National Institutes of Health registry data“ Studie kamen. [64, 73] Hier unterscheidet sich die 30-Tage-Reinfarkttrate zwischen Zentren mit geringen und hohen Interventionszahlen (17,2 % vs. 6,8 %) signifikant. ($p = 0,088$) [64, 73]

Die Ergebnisse der größeren Zentren aus der „National Institutes of Health registry data“ Studie sind unseren Ergebnissen mit einer Komplikationsrate von 6,8 % sehr ähnlich. Wir glauben deshalb, dass es für das klinische Ergebnis prognostisch günstiger ist endovaskuläre Therapien an größeren Zentren durchzuführen.

4.4. Stentauswahl

Die Mehrzahl unserer Patienten (87 %) wurden im Vergleich zur SAMMPRIS Studie mit einem BES behandelt. Insgesamt benutzen wir 8 verschiedene Stentsysteme die nach Art und Anzahl in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

Bis heute gibt es keine prospektiv randomisierten Studien, die das Interventionsergebnis zwischen SES und BES vergleichen. Retrospektive Untersuchungen lassen keine generellen Vorteile für eine der Stentklassen erkennen, jedoch scheint es beim Einsatz der einzelnen Stentsysteme Anwendungsvorteile in Abhängigkeit von der individuellen Gefäßsituation zu geben.

Der Einsatz der SES erfordert eine Vordilatation mit einem Ballon und einer anschließenden Implantation eines leicht überdimensionierten Stents, welcher eine radiale Kraft auf die Gefäßwand ausübt. Dieses Verfahren erfordert eine Zuführung des Stents durch eine Über-Draht-Technik mittels eines langen Austauschdrahts. Diese Prozedur birgt die Gefahr der distalen Gefäßperforation. Im Gegensatz dazu, erfolgt die Stentfreisetzung bei den BES direkt über den kürzeren Führungskatheter. Dieses Verfahren ist schneller und weniger anfällig für distale Gefäßperforationen.

Des Weiteren scheinen Perforatorverschlüsse öfter beim Einsatz von BES als bei Einsatz von SES aufzutreten. Aus diesem Grund scheint es von Vorteil SES bei der Stentung von Gefäßabschnitten mit vulnerablen und wichtigen Perforatorarterien einzusetzen. [60, 74] Der Einsatz der vergleichsweise starren BES erwies sich in der Vergangenheit oft als anspruchsvoll, insbesondere im Gebiet der distalen A. Carotis mit ihrem engen und starren Siphon. [74] Diese Limitation beim Einsatz der BES konnte zumindest teilweise durch die Entwicklung des sehr flexiblen Koronarstents, der im Off-Label-Use bei zerebrovaskulären Interventionen eingesetzt wird, aufgehoben werden. [74]

Eine patientenadaptierte Auswahl des Stentsystems sollte zur weiteren Risikoreduzierung bei der Interventionsplanung berücksichtigt werden.

4.5. Komplikationen

Der primäre Endpunkt unserer Untersuchung ist 6,5 % (3 von 46 Patienten). Ein Patient (2,2 %) erlitt im Rahmen der stentgestützten Angioplastie einen ischämischen Schlaganfall aufgrund eines Perforatorverschlusses. [75] Bei der Stentung der artherosklerotischen Stenose kommt es in einigen Fällen zur Okkulsion kleinerer Arterien über dem Stent durch Verschleppung von Plaquematerial. [76] Das Risiko für Perforansarterienverschlüsse durch Stentung könnte durch gezielte Evaluation reduziert werden. Das Vorhandensein von Perforansarterien im stenosierten Segment kann durch Angiografie oder hochauflösender MRT vor Stentung bestimmt werden. [77] Ein Vorhandensein von Perforatorarterien im betroffenen Segment sollte bei der Indikationsstellung zur Stentung berücksichtigt werden. In der SAMMPRIS Studie wurde das Vorhandensein von Perforatorarterien vor der Intervention nicht beurteilt und Perforansarterienverschlüsse waren in der Mehrheit der Fälle die Ursache für die ischämischen periinterventionellen Komplikationen. [75]

Zu hämorrhagischen Schlaganfällen kam es in zwei Fällen (4,4 %). Ein Patient erlitt im Rahmen einer Gefäßperforation eine SAB, die im weiteren Verlauf letal endete und bei einem weiteren Patienten kam es aufgrund eines Reperfusionsschadens zur intrakraniellen Blutung. Reperusionsblutungen sind bekannte Komplikationen bei der Stentung von extrakraniellen Carotisstenosen. [58] Zu den bekannten Risikofaktoren zählen Schlaganfall anstatt TIA als qualifizierendes Event, sehr hochgradige Stenosen, höheren Patientenalter, eine Leukoaraiose und hoher postinterventioneller Blutdruck. [58, 59] Es ist vorstellbar, dass diese Risikofaktoren auch für intrakranielle Reperusionsblutungen gelten könnten.

Die Identifizierung der angesprochenen Risikofaktoren und ein konsequentes Blutdruckmanagement könnten das Risiko für Reperusionsblutungen reduzieren. Weitere Analysen größerer Patientenzahlen sind erforderlich um diese spezielle Fragestellung hinreichend zu beantworten.

In zwei Fällen kam es bei der Stentung der distalen VA bzw. der BA zu Dissektionen der proximalen VA, welche iatrogen durch die Manipulation des Katheters hervorgerufen wurden. Diese Komplikationen verliefen

asymptomatisch und erfüllen nicht die Kriterien des primären Endpunktes. Iatrogene Dissektionen der VA resultieren aus einem erhöhten physikalischen Stress durch Reibung während der Navigation eines Stents durch den gewundenen Verlauf der VA an der Schädelbasis. Im anterioren Strömungsgebiet traten keine Dissektionen auf.

Zusammenfassend traten alle 3 symptomatischen Komplikationen (6,5%), sowie die 2 asymptomatischen Dissektionen (4,3 %) bei der Stentung von Gefäßstenosen auf, die im hinteren Strömungsgebiet des Gehirns liegen. Ein statistischer Zusammenhang zeigt sich aufgrund der geringen Patientenzahl nicht, jedoch lassen sich Übereinstimmungen mit der Literatur finden.

Gröschel et al. haben mit der Metaanalyse von 31 Studien das periprozedurale Risiko bei der Behandlung von 1177 intrakraniellen Gefäßstenosen hinsichtlich des Therapieerfolgs zwischen dem vorderen und hinteren Versorgungsgebiet ausgewertet. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass das hintere Versorgungsgebiet vulnerabler für Komplikationen ist. (6,6 % vs. 12,1 %, $p < 0,01$) [78] Der geringere Durchmesser und die komplexere Anatomie der Vertebralarterie könnten die höheren Raten an Komplikationen im hinteren Strömungsgebiet erklären. Darüber hinaus ist es vorstellbar, dass bereits kleinere embolische Komplikationen im Hirnstamm mehr Schaden für den Patienten bedeuten als beispielsweise innerhalb der Hemisphären.

Das Risiko für erhöhte Raten an Dissektionen sollte bei der Indikationsstellung und der Durchführung von stentgestützten Angioplastien im hinteren Strömungsgebiet beachtet werden.

4.6. Nachbeobachtung

Alle Patienten hatten hämodynamisch relevante Stenosen intrakranieller Gefäße, die klinisch symptomatisch waren. Bei 36,6 % der Patienten kam es trotz antithrombotischer Therapie zu einem ischämischen Ereignis, die ihr bildgebendes Korrelat im Nachweis von Diffusionsstörungen fanden. Diese Gruppe gehört zu einem Patientenkollektiv mit einem besonders hohen Schlaganfallrisiko. Laut Thijs et al. haben mehr als die Hälfte der Patienten, die eine unwirksame oder falsche antithrombotische Therapie nach einem Infarkt erhalten, ein signifikant erhöhtes Risiko bereits innerhalb eines Monats an einem rezidivierenden neurologischen Ereignis, wie eine TIA oder einen Schlaganfall, zu erleiden. [79]

In einigen Fällen kommt es nach der Stentung von koronaren oder intrakraniellen Gefäßen trotz Thrombozytenaggregationshemmung zu ischämischen Komplikationen. Es scheint bei einem gewissen Prozentsatz der Bevölkerung zu einer geringeren Wirksamkeit von ASS und Clopidogrel zu kommen. Mason et. al gehen davon aus, dass 5 – 45 % der Bevölkerung an einer ASS- bzw. Clopidogrel-Resistenz leiden. [16] Die Ursache scheint in einer interindividuellen Variabilität der Cytochrom P450-Expression zu liegen. [45, 76, 80, 81] Spezielle Allele codieren die Informationen für Enzyme, die an der Metabolisierung von ASS und Clopidogrel beteiligt sind. Clopidogrel muss als Prodrug erst von Cytochrom P450-Enzymen metabolisiert werden um seine hemmende Wirkung am P2Y₁₂-Rezeptor des Thrombozyten zu entfalten. Kommt es zur einer „loss of function“-Mutation in Allelen, die für CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 kodieren, gehen die Informationen für die Expression dieser Enzyme verloren. [45] Daraus resultiert eine geringe oder fehlende Wirksamkeit des Thrombozytenaggregationshemmers.

In der „TRINTON TIMI 38“ Studie konnte gezeigt werden, dass Träger eines „loss of function“-Allels für CYP2C19*2 ein dreifach erhöhtes Risiko für Instentthrombosen nach perkutaner koronarer Angioplastie hatten. [77] Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die „FAST-MI“ Studie, in der „low-

responder“ für Clopidogrel ein bis zu 3,5-fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle nach PTA hatten. [81]

Aus diesen Gründen haben wir im Vergleich zur SAMMRPIS Studie bei unseren Patienten einen ASS- und Clopidogrel-Responder-Test durchgeführt. Wir ermittelten die ASS- sowie die Clopidogrelantwort anhand der Impedanzaggregometry (TRAP-Testung). Die Impedanzaggregometry beruht auf der Widerstandsänderung zwischen zwei Elektroden durch Anlagerung von stimulierten Thrombozyten. Ein TRAP-Test über 60 Einheiten und ein Aspirinspiegel unter 30 Einheiten wurden als ausreichende Aspirinresponse gewertet. Ein TRAP-Test über 60 Einheiten und ein Clopidogrelspiegel unter 45 Einheiten wurden ebenfalls als ausreichende Clopidogrelresponse gewertet. Im Falle eines geringeren Responderstatus haben wir die tägliche Dosis für Clopidogrel von 75 mg auf 150 mg erhöht. Führt dies zu keiner suffizienteren Thrombozytenaggregationshemmung, wechselten wir das Medikament auf Prasugrel, da dieses Medikament weder über CYP2C19 noch über CYP2C9 metabolisiert wird. [58] Die Autoren der SAMMPRIS Studie argumentieren das die Resistenztestungen laut Studienprotokoll untersagt waren. [75] Auf genauere Gründe wurde nicht eingegangen.

4.7. Limitationen

Unsere Studie ist limitiert durch die kleine Patientenzahl, den monozentrischen und retrospektiven Charakter der Untersuchung.

Eine weitere Limitation unserer Arbeit ist das Fehlen einer medikamentösen Kontrollgruppe. Somit ist ein Vergleich nur mit der Literatur möglich.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der interventionellen Behandlung von 46 Patienten mit symptomatischen, hochgradigen Stenosen der intrakraniellen Gefäße vor, die in einem Zeitraum von sechseinhalb Jahren (Juli 2007 – Dezember 2013) an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurden.

Unter den 46 Patienten waren 34 Männer und zwölf Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren. Der mittlere präinterventionelle Stenosegrad betrug 86,4 %. Bei der Stentung wurden sechs SES und 40 BES verwendet. Das durchschnittliche Intervall zwischen Schlaganfall und durchgeführter Intervention betrug neun Tage.

An einer arteriellen Hypertonie litten 42 Patienten (91,3 %), 18 Patienten (39,1 %) besaßen als weiteren Risikofaktor einen Diabetes mellitus, bei denen der HbA1C-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme einen Durchschnittswert von 7,1 % hatte, mehr als die Hälfte der Patienten (60,9 %) litten an einer Hyperlipidämie und elf Patienten (23,9 %) rauchten bis zum Zeitpunkt des Schlaganfalls.

Über ein Viertel der Patienten (13 von 46, 28,3 %) hatten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall in der Vorgeschichte.

Unter den 46 Interventionen wurde die Arteria cerebri media (n = 15, 32,6 %), die Arteria vertebralis (n = 13, 28,3 %), die Arteria basilaris (n = 12, 26,1 %) und die Arterie carotis interna (n = 6, 10,5 %) gestentet. Der primärer Endpunkt lag bei 6,5 % (3 von 46). Periinterventionell kam es bei einem Patienten (2,2 %) zu einem ischämischen Infarkt, der durch ein Überstenten von Perforansarterien auftrat. Ein weiterer Patient (2,2 %) erlitt im Rahmen der Intervention eine SAB, die trotz intensivierter Therapie mittels Ventrikeldrainage letal endete. Ein dritter Patient (2,2 %) erlitt im Rahmen eines Reperfusionsschadens eine intrakranielle Blutung. Unmittelbar während der Intervention kam es bei zwei Patienten (4,3 %) zu iatrogenen Dissektionen, die asymptomatisch verliefen und keine weitere Therapie nötig machten.

Bei allen Patienten wurde ein Responder-Status im Rahmen der Clopidogrel- und ASS-Medikation durchgeführt. Stellten wir in diesem Zusammenhang eine

insuffiziente antithrombotische Wirkung fest, erhöhten wir die Clopidogreldosis oder wechselten die Medikation auf Prasugrel.

Im Rahmen der Nachuntersuchung führten wir eine postinterventionelle Doppleruntersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden, eine neurologische Untersuchung im dreistündlichen Intervall für die akute Nachbehandlungsphase sowie ein CT oder MRT bei Auftreten neuer neurologischer Symptomatik durch. Zusammengefasst konnte das periinterventionelle Risiko bei der Stentung von hochgradig stenosierten intrakraniellen Gefäßen durch eine intensivierete und individualisierte Indikationsstellung reduziert werden. Hierzu zählt neben der Stentauswahl, einer Würdigung der individuellen Gefäßmorphologie und einer nachweisbaren Thrombozytenaggregationshemmung auch die Durchführung der Stentung an einem großen Zentrum für interventionelle Neuroradiologie.

6. Schlussfolgerung

Die interventionelle Behandlung von intrakraniellen Stenosen stellt einen kurativen Heilungsansatz dar, wenn eine Restenosierung wirksam verhindert werden kann. Sie ist mit einer niedrigeren Komplikationsrate als derzeit angenommen verbunden. [21, 43]

Wir konnten zeigen, dass bei intensiver Abwägung der Indikationsstellung, einer sorgfältigen Stentauswahl, einer Würdigung der individuellen Gefäßsituation des Patienten und der Behandlung an einem großen Zentrum für interventionelle Neuroradiologie die Stentung von intrakraniellen symptomatischen Gefäßstenosen eine sichere Methode darstellt, die mit einer vertretbaren Rate an periinterventionellen Komplikationen verbunden ist.

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf	20
Abbildung 2: NIHSS-Aufnahmebogen	23
Abbildung 3: Übersicht follow-up	26
Abbildung 4: CCT, Infarktdemarkierungen der rechten Kleinhirnhemisphäre... 29	
Abbildung 5: CTA einer hochgradigen Basilarisstenose.....	29
Abbildung 6: TCD-Schallfenster	31
Abbildung 7: Doppler vor Stentung, hochgradige Stenose der A. cerebri media, Flussgeschwindigkeit: 218 cm/s	33
Abbildung 8: Doppler nach Stentung der A. cerebri media, deutliche Reduktion der Flussgeschwindigkeit auf 116 cm/s	34
Abbildung 9: Angiogramm vor Stentung einer BA-Stenose	36
Abbildung 10: Angiogramm nach Stentung einer BA-Stenose	36
Abbildung 11: Verteilung der metabolischen Risikofaktoren	40
Abbildung 12: Verteilung der arteriellen Stenosen	41
Abbildung 13: Verteilung der Stenosierungsgrade	42
Abbildung 14: Akute Komplikationen nach Intervention. Interventionelle Angiografie zeigt die betroffenen Gefäße vor und nach Stentung, sowie die CT und MRT-Bilder mit den morphologischen Korrelaten des neu aufgetretenen neurologischen Defizits.	48

IV Literaturverzeichnis

1. Berger, K., et al., [*Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data*]. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(1-2): p. 21-5.
2. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *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, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
3. *WHO publishes definitive atlas on global heart disease and stroke epidemic*. Indian J Med Sci, 2004. **58**(9): p. 405-6.
4. Bates, E.R., et al., *ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting)*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(1): p. 126-70.
5. Johnston, S.C., S. Mendis, and C.D. Mathers, *Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling*. Lancet Neurol, 2009. **8**(4): p. 345-54.
6. Ward, A., et al., *Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project*. Eur J Neurol, 2005. **12**(4): p. 264-7.
7. Heuschmann, P.U., et al., *Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1557-63.
8. Saka, O., A. McGuire, and C. Wolfe, *Cost of stroke in the United Kingdom*. Age Ageing, 2009. **38**(1): p. 27-32.
9. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
10. Youman, P., et al., *The economic burden of stroke in the United Kingdom*. Pharmacoeconomics, 2003. **21 Suppl 1**: p. 43-50.

11. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee.* Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
12. Rothwell, P.M., et al., *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study).* Lancet, 2004. **363**(9425): p. 1925-33.
13. Payne, K.A., et al., *Long term cost-of-illness in stroke: an international review.* Pharmacoeconomics, 2002. **20**(12): p. 813-25.
14. Spieler, J.F., J.L. Lanoe, and P. Amarenco, *Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes.* Cerebrovasc Dis, 2004. **17**(2-3): p. 134-42.
15. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
16. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study.* Stroke, 2001. **32**(12): p. 2735-40.
17. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
18. Goldstein, J.L. and M.S. Brown, *The LDL receptor.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(4): p. 431-8.
19. Tuzcu, E.M., et al., *High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound.* Circulation, 2001. **103**(22): p. 2705-10.
20. Kohler, H., *[Physiosclerosis--arteriosclerosis. Progression and regression then and now].* Z Gesamte Inn Med, 1986. **41**(20): p. 572-3.
21. Chimowitz, M.I., et al., *The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study.* Neurology, 1995. **45**(8): p. 1488-93.
22. Hankey, G.J., *Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential?* Stroke, 2006. **37**(8): p. 2181-8.

23. Vaccarino, V., et al., *Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program*. Am J Cardiol, 2001. **88**(9): p. 980-6.
24. Warlow, C., et al., *Stroke*. Lancet, 2003. **362**(9391): p. 1211-24.
25. *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet, 2001. **358**(9287): p. 1033-41.
26. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
27. *Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration*. Lancet, 1995. **346**(8991-8992): p. 1647-53.
28. Amarenco, P., P. Lavallee, and P.J. Touboul, *Stroke prevention, blood cholesterol, and statins*. Lancet Neurol, 2004. **3**(5): p. 271-8.
29. Plehn, J.F., et al., *Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators*. Circulation, 1999. **99**(2): p. 216-23.
30. Heckmann, J.G., et al., *[Diabetes and stroke]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(6): p. 291-6.
31. Manson, J.E., et al., *A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women*. Arch Intern Med, 1991. **151**(6): p. 1141-7.
32. Folsom, A.R., et al., *Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. Diabetes Care, 1999. **22**(7): p. 1077-83.
33. You, R.X., et al., *Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults*. Stroke, 1997. **28**(10): p. 1913-8.
34. Rohr, J., et al., *Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*. Arch Neurol, 1996. **53**(7): p. 603-7.

35. Wolf, P.A., et al., *Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study*. JAMA, 1988. **259**(7): p. 1025-9.
36. Shinton, R. and G. Beevers, *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke*. BMJ, 1989. **298**(6676): p. 789-94.
37. Schneider K, H.M., Heuschmann P et al. , *Situation of life and care in patients with a stroke*. Nervenheilkunde, 2009: p. 114–118.
38. Chimowitz, M.I., et al., *Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(13): p. 1305-16.
39. Kasner, S.E., et al., *Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis*. Circulation, 2006. **113**(4): p. 555-63.
40. Cai, Q., et al., *Learning curve for intracranial angioplasty and stenting in single center*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013.
41. Fiorella, D., et al., *A 7-year experience with balloon-mounted coronary stents for the treatment of symptomatic vertebrobasilar intracranial atheromatous disease*. Neurosurgery, 2007. **61**(2): p. 236-42; discussion 242-3.
42. Dietrich, P., et al., *[Treatment of high grade intracranial stenoses]*. Radiologe, 2012. **52**(12): p. 1112-7.
43. Chimowitz, M.I., et al., *Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 993-1003.
44. Schuier, F.J. and K.A. Hossmann, *Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema*. Stroke, 1980. **11**(6): p. 593-601.
45. Kucinski, T., et al., *Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke*. Neuroradiology, 2004. **46**(9): p. 716-22.
46. John, C., et al., *[Computer tomographic diagnosis of acute cerebral ischemia]*. Radiologe, 1997. **37**(11): p. 853-8.
47. W, N., *MRT-Guide für MTRA/RT, Erste Aufl.*, ed. E. Aufl. 2012: Stuttgart: Thieme-Verlag. 2.

48. Röther, J., *Der Schlaganfall - Primär- und Sekundärprävention, Akuttherapie, Diagnostik und neurointerventionelle Therapie Teil II*. Wissenschaft und Praxis, 2003: p. 173-176.
49. Moseley, M.E., et al., *Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy*. Magn Reson Med, 1990. **14**(2): p. 330-46.
50. Chalela, J.A., et al., *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 293-8.
51. Fiebach, J.B., et al., *Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 502-6.
52. Fiebach, J.B., et al., *CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(9): p. 2206-10.
53. Barber, P.A., et al., *Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(11): p. 1528-33.
54. Sarkar, S., et al., *Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke*. Postgrad Med J, 2007. **83**(985): p. 683-9.
55. Wholey, M.H., et al., *Global experience in cervical carotid artery stent placement*. Catheter Cardiovasc Interv, 2000. **50**(2): p. 160-7.
56. Higashida, R.T., et al., *Interventional neurovascular techniques in the treatment of stroke--state-of-the-art therapy*. J Intern Med, 1995. **237**(1): p. 105-15.
57. Horowitz, M.B. and P.D. Purdy, *The use of stents in the management of neurovascular disease: a review of historical and present status*. Neurosurgery, 2000. **46**(6): p. 1335-42; discussion 1342-3.
58. Cho, A.H., et al., *Reperfusion injury on magnetic resonance imaging after carotid revascularization*. Stroke, 2014. **45**(2): p. 602-4.

59. Ogasawara, K., et al., *Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients*. J Neurosurg, 2007. **107**(6): p. 1130-6.
60. Jiang, W.J., et al., *Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis*. Neurology, 2007. **68**(6): p. 420-6.
61. Costalat, V., et al., *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*. J Neurosurg, 2011. **115**(4): p. 686-93.
62. Bose, A., et al., *A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1531-7.
63. Fiorella, D., et al., *US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 881-7.
64. Zaidat, O.O., et al., *The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis*. Neurology, 2008. **70**(17): p. 1518-24.
65. Krajickova, D., et al., *Periprocedural risk and long-term outcome of intracranial angioplasty based on a single-centre experience*. Vasa, 2013. **42**(4): p. 264-274.
66. Alurkar, A., et al., *Role of balloon-expandable stents in intracranial atherosclerotic disease in a series of 182 patients*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2000-3.
67. Yu, S.C., et al., *Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients*. J Neurointerv Surg, 2013.
68. Dorn, F., et al., *Stent angioplasty of intracranial stenosis: single center experience of 54 cases*. Clin Neuroradiol, 2012. **22**(2): p. 149-56.

69. Heyden, S., A. Heyman, and J.A. Goree, *Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid arteries--a comparison of predisposing factors*. Stroke, 1970. **1**(5): p. 363-9.
70. *Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia*. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Lancet, 1998. **352**(9143): p. 1801-7.
71. Sacco, R.L., et al., *Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study*. Stroke, 1995. **26**(1): p. 14-20.
72. Mori, T., et al., *Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(8): p. 1525-33.
73. Caprio, F.Z. and S. Prabhakaran, *Advances in imaging of intracranial atherosclerotic disease and implications for treatment*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2013. **15**(3): p. 335-47.
74. Kurre, W., et al., *Complication rates using balloon-expandable and self-expanding stents for the treatment of intracranial atherosclerotic stenoses : analysis of the INTRASTENT multicentric registry*. Neuroradiology, 2012. **54**(1): p. 43-50.
75. Derdeyn, C.P., et al., *Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial*. Neurosurgery, 2013. **72**(5): p. 777-95; discussion 795.
76. Levy, E.I., et al., *Comparison of periprocedure complications resulting from direct stent placement compared with those due to conventional and staged stent placement in the basilar artery*. J Neurosurg, 2003. **99**(4): p. 653-60.
77. Shi, M., et al., *Wingspan stenting of symptomatic middle cerebral artery stenosis and perioperative evaluation using high-resolution 3 Tesla MRI*. J Clin Neurosci, 2012. **19**(6): p. 912-4.
78. Groschel, K., et al., *A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis*. Stroke, 2009. **40**(5): p. e340-7.

79. Thijs, V.N. and G.W. Albers, *Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy*. Neurology, 2000. **55**(4): p. 490-7.
80. Sibbing, D., et al., *Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(10): p. 849-56.
81. Simon, T., et al., *Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2009. **360**(4): p. 363-75.

V Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte in Zusammenarbeit mit Julia Glatzner, einer weiteren Doktorandin unter der Betreuung durch PD Dr. med. Felix Bischof.

Die im Manuskript zur Auswertung gebrachten Interventionen wurden alle an der Abteilung der Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Ernemann durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch das Institut für Biometrie Tübingen, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig, nach Anleitung durch PD Dr. med. Felix Bischof, verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.02.2015

VI Veröffentlichungen

Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience

Silber T, Ziemann U, Ernemann U, Bischof F,

European Journal of Radiology, Volume 83, Issue 12, December 2014, Pages 2190-2195

DOI information: [10.1016/j.ejrad.2014.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.08.018)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Annette Mögle, die mich stets für die Neurologie begeisterte und mir mit ihrer motivierenden Art bei der Entstehung dieser Seiten sehr geholfen hat. Ohne diese Unterstützung, Geduld und Verständnis hätte die Arbeit nicht entstehen können.

Darüber hinaus danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Felix Bischof für die Betreuung der gesamten Arbeit und der stetigen Hilfestellung bei Problemen.

Desweiteren danke ich Frau Prof. Ulrike Ernemann für die Unterstützung dieser Arbeit und die hilfreichen Auskünfte bei Fragen.