

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie
Alfried Krupp Krankenhaus Essen

Vergleich der peri-prozeduralen Komplikationen und des Langzeit-Outcomes bei
interventionell behandelten Stenosen von Perforator-tragenden Arterien im
vorderen und hinteren Hirnkreislauf

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Ayhan Aycil
aus Pülümür/Dersim

2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Jan Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Ralph Weber
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Lale Umutlu

Tag der mündlichen Prüfung: 21.09.2018

Publikationen

Posterabstract (vorgestellt auf der European Stroke Conference 16.-18.05.2017 in Prag):

Aycil, A., Weber, R., Chapot, R., Wallocha, M., Stracke, P., Hadisurya, J.

Nordmeyer, H. (2017): Comparison of periprocedural complications and long-term outcome of intracranial angioplasty alone or with stenting of perforator-bearing arteries in the anterior and posterior circulation.

European Stroke Journal. 2(IS), 304 (AS09-034)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls und Epidemiologie intracranieller Stenosen.....	5
1.2	Anatomie der intracraniellen Hirnarterien und der Perforator-Arterien	6
1.3	Bildgebung intracranieller Stenosen.....	8
1.4	Medikamentöse und interventionelle Therapie symptomatischer intracranieller arteriosklerotischer Stenosen	10
1.5	Kontroversen in der Behandlung symptomatischer intracranieller Stenosen	13
1.6	Fragestellungen der Dissertation	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Einschlusskriterien und Datenerhebung.....	17
2.2	Interventionelle Prozeduren und periprozedurales Management.....	18
2.3	Peri-prozedurale Bildanalysen	19
2.4	Erfassung von Rezidivstenosen, erneuten Eingriffen und Langzeitoutcome.....	21
2.5	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientencharakteristika.....	24
3.2	Periprozedurale Eingriffsdaten und Komplikationen.....	25
3.3	Langzeit-Outcome.....	28
3.4	Subgruppenanalysen	31
4	Diskussion	33
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	46
7	Tabellen	56
8	Fragebogen zur Studie	62
9	Abkürzungsverzeichnis	65
10	Danksagung	67
11	Lebenslauf	68

1 Einleitung

1.1 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls und Epidemiologie intracranieller Stenosen

Ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle stellen inzwischen die zweithäufigste Todesursache weltweit dar (Feigin et al., 2014). Basierend auf den Daten des populationsbezogenen Erlanger Schlaganfall-Registers wurde für Deutschland 2008 eine jährliche Schlaganfallrate von 262.000 errechnet (Heuschmann et al., 2010). Der ischämische Schlaganfall ist bei kaukasischen Schlaganfallpatienten mit ca. 80-85% deutlich häufiger als ein hämorrhagischer Schlaganfall. Ein ischämischer Schlaganfall wird nach der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation (Adams HP Jr. et al., 1993) am häufigsten durch kardioembolische (ca. 25-30%), mikroangiopathische (ca. 20-25%) und makroangiopathische (ca. 15-20%) Ätiologien verursacht. Unter die makroangiopathische Gruppe fallen Patienten mit Stenosen der extracraniellen hirnersorgenden Gefäße (Arteria [A] carotis communis, proximale A. carotis interna [ACI] und A. vertebralis) und Stenosen der großen intracraniellen Gefäße (distale A. carotis interna, A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. cerebri posterior, distale A. vertebralis und A. basilaris). Während bei Kaukasiern Stenosen der extracraniellen hirnersorgenden Gefäße häufiger sind und nur 6,5-8% aller ischämischer Schlaganfälle auf intracranielle arteriosklerotische Stenosen zurückzuführen sind (Weimar et al., 2006; Weber et al., 2010; Gizewski et al., 2011), sind symptomatische intracranielle arteriosklerotische Stenosen bei Afroamerikanern und insbesondere Asiaten deutlich häufiger (bis zu 50% aller ischämischer Schlaganfälle) und stellen weltweit gesehen wahrscheinlich die

häufigste Ursache eines ischämischen Schlaganfalles überhaupt dar (Wong et al., 2006; Wang et al., 2014; Suri et al., 2016).

1.2 Anatomie der intracraniellen Hirnarterien und der Perforator-Arterien

Das Gehirn erhält aus 2 voneinander unabhängigen Gefäßsystemen seine Blutzufuhr: die beiden Aa. carotes internae mit ihren beiden intracraniellen großen Endaufzweigungen A. cerebri media (ACM) und A. cerebri anterior (ACA) bilden die sog. vordere Hirnzirkulation, die beiden Aa. Vertebrales, die sich zur A. basilaris vereinigen und sich dann in die beiden Endäste Aa. cerebri posteriores (ACP) aufspaltet, bilden die hintere Hirnzirkulation. Diese beiden Gefäßsysteme stehen intracraniell über den Circulus arteriosus Willisi miteinander in Verbindung (Duus, 2001). Aus einigen der großen basalen intracraniellen Arterien gehen sogenannte Perforator-Arterien ab: aus dem horizontal verlaufenden M1-Segment der ACM gehen nahezu orthogonal die lenticulostriatalen medialen und lateralen Perforator-Arterien ab (Abb. 1), die die Stammganglien und die Capsula interna versorgen (Marinkovic et al., 1985), aus der A. basilaris und teilweise dem V4-Segment der A. vertebralis (AV) gehen zahlreiche kurze Perforator-Arterien ab, die den Hirnstamm versorgen (Abb. 2). Aus der A. basilaris gehen 2-5 kaudale und 5-9 mittlere Perforator-Arterien (Rami ad pontem) ab, aus der A. basilaris, der A. cerebelli superior und der A. posterolateralis gehen 1-5 rostrale Perforator-Arterien ab (Marinković und Gibo, 1993).

Daneben gehen als größere Äste die A. cerebelli inferior posterior aus dem distalen V4-Segment der beiden Aa. vertebrales sowie die A. cerebelli inferior anterior und die A. cerebelli superior aus der A. basilaris ab (Abb. 2).

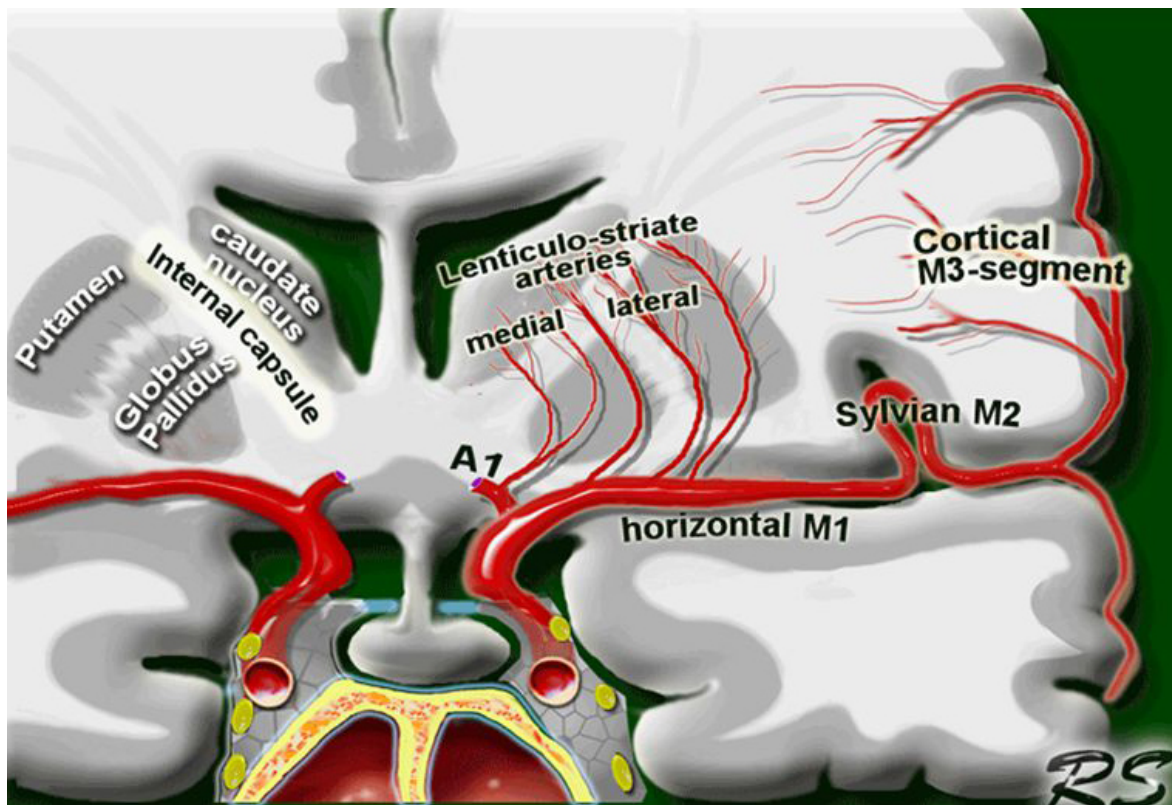


Abbildung 1: Schematische Darstellung der aus dem M1-Segment der A. cerebri media abgehenden medialen und lateralen lenticulo-striatalen Perforatorarterien, die die Stammganglien versorgen.

(Bildquelle: <http://radiologynotes.weebly.com/home/middle-cerebral-artery-anatomy>)

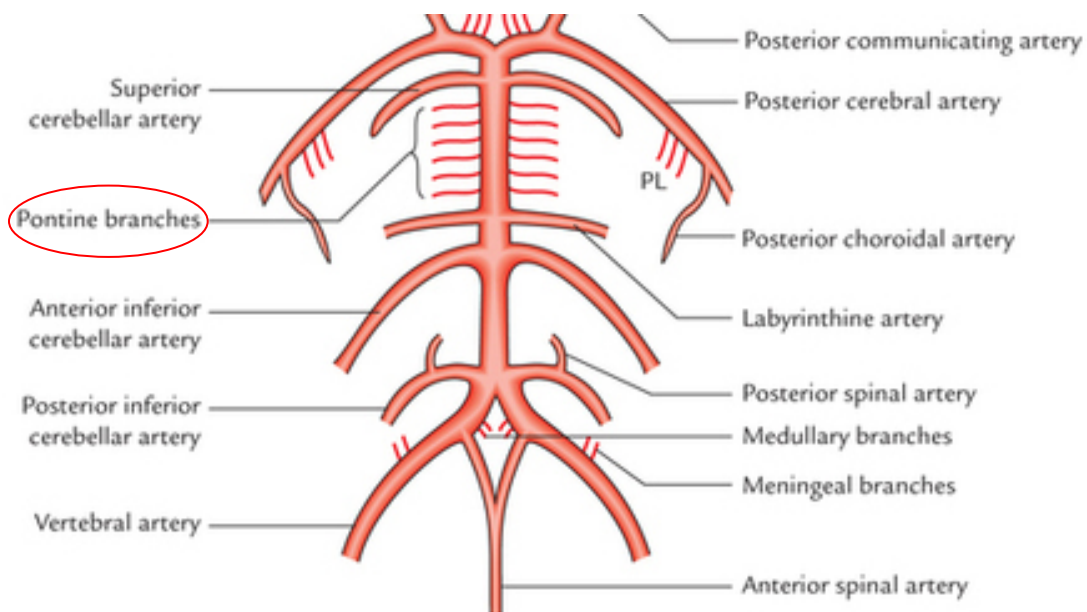


Abbildung 2: Schematische Darstellung der aus den Aa. vertebrales und der A. basilaris abgehenden Gefäßäste, die den Hirnstamm und das Kleinhirn versorgen. Die aus der A. basilaris abgehenden kleinen Rami ad pontem („Pontine branches“) sind speziell gekennzeichnet.

(Bildquelle: <https://neupsykey.com/blood-supply-of-the-brain-3/>)

1.3 Bildung intracranieller Stenosen

Intracranielle Stenosen können nicht-invasiv mittels Ultraschall (Dopplersonographie; farbkodierte Duplexsonographie), Kontrastmittel-gestützter CT-Angiographie (CTA), time-of-flight MR-Angiographie (TOF-MRA) oder Kontrastmittel-gestützter MR-Angiographie dargestellt werden. Den Goldstandard in der Darstellung intracranieller Stenosen und v.a. Quantifizierung des Stenosegrades stellt aber weiterhin die invasive digitale Subtraktionsangiografie

(DSA) in 2D, ergänzt durch eine 3D-Rotationsangiografie mit jodhaltigem Kontrastmittel dar (Qureshi und Caplan, 2014). Die katheter-basierte DSA hat die höchste räumliche Auflösung, kann die Flussrichtung und Kollateralkreisläufe darstellen, hat aber als invasives Verfahren auch ein geringes Risiko (<1%) periprozeduraler Schlaganfälle (Cloft et al., 2011). Die Doppler- oder farbkodierte Duplexsonographie kann wiederholt als nicht-invasives und nicht Kontrastmittelgebrauchendes Verfahren als Screening-Verfahren und zur Verlaufsuntersuchung eingesetzt werden und hat den Vorteil, dass es ebenso wie die DSA Kollateralverbindungen im Circulus Willisi darstellen kann. Wie sich in der nordamerikanischen SONIA-Studie zeigte, haben die Ultraschall-basierten Untersuchungsmethoden aber im Vergleich zur DSA einen deutlich geringeren positiven Vorhersagewert (50%, 95%-Konfidenzintervall 36-64%) in der Detektion einer 50-99%igen intracraniellen Stenose, bei einem guten negativen Vorhersagewert von 85% (95%-Konfidenzintervall 81-88%) (Feldmann et al., 2007). Außerdem haben 15-20% der (v.a. älteren) Patienten kein temporales Knochenfenster und sind damit nicht intracraniell beschallbar (Seidel et al., 1995). Die MRA schnitt in der SONIA-Studie im Vergleich zur DSA etwas besser ab als die Ultraschalluntersuchungen (positiver Vorhersagewert 66%, 95%-Konfidenzintervall 58-73%; negativer Vorhersagewert 87%, 95%-Konfidenzintervall 85-89%). Ein häufiges Problem der (TOF)-MRA ist aber die Überschätzung des Stenosegrades durch Flussturbulenzen und Bewegungsartefakte durch die längeren Messzeiten (Bash et al., 2005). Die Kontrastmittel-gestützte CTA hat eine höhere Auflösung der Gefäße als die TOF-MRA und eine deutlich höhere Sensitivität in der Detektion intracranieller Stenosen (98% versus 70% mit der 3D-TOF-MRA in der Arbeit von Bash et al.;

97,1% in der Arbeit von Nguyen-Huynh et al.) (Bash et al., 2005; Nguyen-Huynh et al., 2008). Außerdem können in der CTA am besten kalkhaltige arteriosklerotische Plaques in den Gefäßwänden dargestellt werden, was wiederum die Quantifizierung des Stenosegrades erschwert. Gefäße mit einem Durchmesser von $< 0,7\text{mm}$ und damit die meisten Perforator-Arterien können aber auch von der CTA aufgrund der räumlichen Auflösung nicht dargestellt werden (Villablanca et al., 2007).

Die hochauflösende MRA bei höheren Feldstärken von 3 oder 7 Tesla kann zu einer verbesserten räumlichen Auflösung der intracraniellen Stenose beitragen und zu einer Darstellung der unterschiedlichen Anteile einer arteriosklerotischen Plaque angewendet werden (Lipidkern, Einblutungen in den Plaque, Neovaskularisierung) (Ryoo et al., 2015).

1.4 Medikamentöse und interventionelle Therapie symptomatischer intracranieller arteriosklerotischer Stenosen

Es gibt 3 Hypothesen, wie intracranielle Stenosen zu Hirninfarkten führen: (1) arterio-arteriell embolische Infarkte im nachgeschalteten Gefäßgebiet durch Thrombembolien, (2) Minderdurchblutung durch die hämodynamisch wirksame (hochgradige) intracranielle Stenose oder (3) durch einen Verschluss eines sich über den Abgang einer Perforator-Arterie ausdehnenden arteriosklerotischen Plaque (Caplan, 1989; Holmstedt et al., 2013).

In der sekundärprophylaktischen Behandlung symptomatischer intracranieller arteriosklerotischer Stenosen können vaskuläre Risikofaktoren durch eine Lebensstilmodifikation (u.a. Gewichtsreduktion, Bewegung,

Ernährungsumstellung, Nikotinverzicht), medikamentöse (Blutverdünnung, Cholesterinsenkung, Blutdrucksenkung) und mechanisch-interventionelle (Aufdehnung der Stenose durch eine perkutane transluminale Ballon-Angioplastie-PTA oder kombinierte Stent-PTA) Therapieoptionen behandelt werden.

In der prospektiven, randomisierten und doppelblinden Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID)-Studie wurde bei 569 Patienten mit einer 50-99%igen symptomatischen intracraniellen arteriosklerotischen Stenose eine Thrombozytenfunktionshemmung mit einer sehr hohen Dosis von Acetylsalicylsäure (ASS; 1300mg) mit einer oralen Antikoagulation mit Warfarin (INR-Ziel 2,0-3,0) verglichen (Chimowitz et al., 2005). Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag in WASID bei 1,8 Jahren. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Hirnblutung oder vaskulärer Tod) trat bei 22,1% der Patienten unter ASS und 21,8% unter Warfarin auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Hazard Ratio 1,04, 95%-Konfidenzintervall 0,73–1,48, $p = 0,83$). Diese hohe Endpunktrate wurde in erster Linie durch das Auftreten ischämischer Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der stenotischen Arterie verursacht (15,0% unter ASS vs. 12,1% unter Warfarin, Hazard Ratio 1,26, 95%-KI 0,81–1,97, $p = 0,31$). In der Warfarin-Gruppe starben signifikant mehr Patienten als in der Aspirin-Gruppe, sodass seitdem in der antithrombotischen Behandlung von intracraniellen Stenosen primär Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt werden.

Zwei nachfolgende prospektive randomisierte Studien verglichen daraufhin die interventionelle Stent-PTA-Behandlung mit einer konservativen medikamentösen Therapie (und lifestyle-Modifikation) bei Patienten mit symptomatischen intracraniellen Stenosen. In der Stenting and Aggressive Medical Management for

Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)-Studie wurden 451 Patienten mit einer 70-99% symptomatischen intracraniellen Stenose eingeschlossen. In der Interventionsgruppe kam der Wingspan-Stent zum Einsatz (Chimowitz et al., 2011; Derdeyn et al.; 2014). Zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie (doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin und Clopidogrel für 90 Tage, LDL-Cholesterin-Ziel < 70 mg/dl mit Rosuvastatin, RR-Ziel < 140 mmHg systolisch mit Antihypertensiva) wurde in SAMMPRIS auch ein Lebensstilmodifikationsprogramm in beiden Behandlungsgruppen eingesetzt. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 32,4 Monaten. Der kumulative primäre Endpunkt (Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach Einschluss, ischämischer Schlaganfall in dem Gefäßterritorium der symptomatischen Hirnarterie > 30 Tage nach Einschluss, oder Schlaganfall oder Tod nach einer revaskulierenden Prozedur der symptomatischen Hirnarterie > 30 Tage nach Einschluss) trat bei signifikant mehr mittels Stent-PTA behandelten Patienten gegenüber den konservativ behandelten Patienten auf (23% vs. 15%, $p = 0,025$). Die Mortalität lag in beiden Gruppen bei 6%.

In der 2015 veröffentlichten Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy (VISSIT)-Studie wurden 112 Patienten mit $\geq 70\%$ iger symptomatischer intracranieller Stenose randomisiert und mittels Ballon-montierter Stent-PTA ($n = 59$) oder medikamentös-konservativer Therapie ($n = 53$) behandelt (Zaidat et al., 2015). Diese Studie wurde vorzeitig nach Veröffentlichung der SAMMPRIS-Ergebnisse durch den Sponsor gestoppt. Die Auswertung ergab ebenfalls eine signifikant höhere Rate des primären Endpunktes (Schlaganfall im Gefäßterritorium der behandelten Arterie innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung oder „harte“ TIA in dem Gefäßterritorium der behandelten Arterie

innerhalb von 2 Tagen bis 12 Monate nach dem Eingriff) bei den mit Ballon-montierter Stent-PTA behandelten Patienten gegenüber den medikamentös-behandelten Patienten (36,2% vs. 15.1%, $p = 0,02$).

Die Auswirkungen einer intensivierten medikamentösen Therapie (LDL-Ziel $\leq 70\text{mg/dl}$, HbA1c-Ziel $\leq 6,5\%$, systolisches Blutdruck-Ziel $\leq 140\text{mmHg}$) auf eine intracranielle Stenose, die so in WASID noch nicht eingesetzt worden war, wurde auch in einer kleineren prospektiven Studie mit 50 eingeschlossenen Patienten untersucht. Bei 49% der Patienten war die intracranielle Stenose unter dieser Therapie leicht rückläufig, bei 43% stabil und nur bei 8% progredient (Leung et al., 2015).

1.5 Kontroversen in der Behandlung symptomatischer intracranieller Stenosen

Bereits kurz nach Veröffentlichung der SAMMPRIS-Studie wurde teilweise heftige Kritik an dieser Studie geübt und von den Studienautoren ebenso entschieden zurückgewiesen (Abou-Chebl et al., 2012; Chimowitz et al., 2012).

Aufgrund der Ergebnisse der SAMMPRIS-Studie hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 09.10.2014 eine Nutzenbewertung von Stents zur Behandlung symptomatischer intracranieller Stenosen als Rapid Report N14-01 veröffentlicht (https://www.iqwig.de/download/N14-01_Kurzfassung_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf). In diesem Rapid Report wurde von den Mitarbeitern des IQWiG geschrieben, dass „in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt

für einen Schaden der Stent-PTA im Vergleich zur rein medikamentösen Behandlung“ festzustellen sei. Daraufhin wurde in zwei gemeinsamen Kommentaren des Berufsverbandes der Neuroradiologen (BDNR), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) vom 10.10.2014 (Fiehler J. et al., 2014) und 07.09.2015 (Kurre W. et al, 2015) diese Schlussfolgerung des IQWiG kritisch kommentiert und zumindest noch 2 bestehende Indikationen für den Einsatz von Stents zur Behandlung intracranieller Stenosen klar befürwortet: der Einsatz von Stents in der Akutbehandlung eines intracraniellen Gefäßverschluss und bei Patienten mit unter medikamentöser Therapie progredienten Schlaganfallsymptomen, die durch eine hochgradige intracranielle Stenose ausgelöst werden.

Der G-BA entschied auf Grundlage des oben genannten IQWiG-Berichtes am 15. September 2016, dass der Einsatz von Stents zur Behandlung intracranieller Gefäßstenosen weitgehend von der stationären Behandlung ausgeschlossen wird (<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/639/>). Unberührt vom Leistungsausschluss blieb der Stenteinsatz bei Patienten, die aufgrund einer hochgradigen intracraniellen Stenose einen akuten Gefäßverschluss haben und bei denen alternative Therapiekonzepte nicht in Betracht kommen oder versagen sowie bei Patienten mit einem Stenosegrad von $\geq 70\%$, die nach einem stenosebedingtem Infarkt trotz nachfolgender intensiver medikamentöser Therapie mindestens einen weiteren Infarkt erlitten haben.

Auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hatte den Einsatz des Wingspan-Stents nach SAMMPRIS stark eingeschränkt und nur für Patienten

zugelassen, die alle folgenden 4 Kriterien erfüllen

(<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm314600.htm9>):

- 70-99%ige arteriosklerotische intracranielle Stenose mit wiederholten Schlaganfällen
- Guter Funktionszustand mit einem Wert von 0-3 auf der modifizierten Rankin Skala
- ≥ 2 Schlaganfälle unter aggressiver medikamentöser Therapie
- Letzter Schlaganfall liegt > 7 Tage vor dem geplanten Stenting zurück

In SAMMPRIS und teilweise auch in anderen Studien hatte sich eine höhere Schlaganfallrate bei den interventionellen Eingriffen der hinteren Hirnzirkulation, insbesondere beim Stenting der A. basilaris gezeigt (Gröschel et al., 2009; Jiang et al., 2010; Derdeyn et al., 2013; Li et al., 2015). Die meisten der vorgenannten Studien wurden aber bei asiatischen Patienten durchgeführt. Als mögliche Erklärung der höheren Schlaganfallrate wurde ein Verschluss von Perforator-Arterien durch die im Rahmen des Stenting vor den Perforator-Abgang dislozierten oder hineingedrückten atheromatösen Plaque (sog. „snow-plowing“) postuliert. Damit lässt sich aber nur eine höhere Rate an periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen erklären. Es bleibt aber unklar, ob die an der A. basilaris mittels (Stent-) PTA behandelten Patienten mit intracraniellen Stenosen auch im Langzeit-follow-up ein höheres Schlaganfallrisiko haben als Patienten, die an dem Perforator-tragenden M1-Segment der A. cerebri media mittels (Stent-) PTA

behandelt wurden, und ob eine PTA allein ein niedrigeres Risiko gegenüber einer kombinierten Stent-PTA haben.

1.6 Fragestellungen der Dissertation

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Dissertation untersucht:

- Unterscheidet sich die periprozedurale Komplikationsrate bei alleiniger PTA oder Stent-PTA-Engriffen mit anderen Stents als dem Wingspan-Stent an Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßabschnitten der vorderen (proximales M1-Segment der A. cerebri media) und hinteren Hirnzirkulation (distales V4-Segment der A. vertebralis oder A. basilaris)?
- Wie hoch ist die Rate an asymptomatischen („klinisch stummen“) peri-interventionellen Diffusionsstörungen im cerebralen MRT nach alleiniger PTA oder Stent-PTA-Engriffen mit anderen Stents als dem Wingspan-Stent an Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßabschnitten?
- Unterscheidet sich die Rezidiv-Schlaganfallrate und/oder Mortalität im Langzeitverlauf bei alleiniger PTA oder Stent-PTA-Engriffen an Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßabschnitten der vorderen und hinteren Hirnzirkulation?
- Unterscheidet sich die Ätiologie von periprozeduralen gegenüber später im Langzeitverlauf auftretenden ischämischen Schlaganfällen?
- Unterscheiden sich die periprozedurale Komplikationsrate und/oder die Rezidiv-Schlaganfallrate zwischen einer alleinigen PTA und einer kombinierten Stent-PTA mit anderen Stents als dem Wingspan-Stent bei

Eingriffen an symptomatischen Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßen?

- Unterscheiden sich die periprozedurale Komplikationsrate und/oder die Rezidiv-Schlaganfallrate zwischen frühen (≤ 7 Tage nach der letzten transitorisch ischämischen Attacke (TIA)/Schlaganfall) und späteren (> 7 Tage nach der letzten TIA/Schlaganfall) Durchführung einer alleinigen PTA oder kombinierten Stent-PTA an symptomatischen Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßen?

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Datenerhebung

In der vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv alle zwischen Januar 2007 bis Februar 2015 durch die Klinik für Radiologie und Neuroradiologie im Alfried Krupp Krankenhaus (AKK) Essen-Rüttenscheid mittels PTA oder Stent-PTA behandelte symptomatische (TIA oder Schlaganfall) intracranielle Stenosen des Perforator-tragenden M1-Segmentes der A. cerebri media, des distalen V4-Segmentes der A. vertebralis und der A. basilaris erfasst. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Schlaganfall, bei denen eine PTA oder Stent-PTA im Rahmen einer Thrombektomie durchgeführt wurde, und Eingriffe bei asymptomatischen Patienten. Von den ermittelten Patienten wurden die Eingriffs-Entlassungs- und Follow-up-Berichte gesichtet und folgende Parameter systematisch in einer Excel-Tabelle erfasst: Geschlecht, Alter bei Eingriff, Abstand des Eingriffes von der letzten TIA- oder Schlaganfallsymptomatik (≤ 7 Tage oder $>$

7 Tage) kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktuell Raucher, Vorhofflimmern, bekannte koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankung), Medikation bei Aufnahme (Thrombozytenfunktionshemmer, orale Antikoagulation, Statin).

Folgende prozedurale Eingriffsdaten wurden erfasst: PTA-Ballon-Typ (drug eluting balloon oder nicht), zusätzlicher Stent, Stent-Typ (selbstexpandierend oder nicht), Protektion eines Seitenastes durch zusätzlichen Mikrokatheter oder Mikrodraht, Komplikationen während des Eingriffes (Gefäßdissektion, Gefäßperforation mit Blutung – parenchymatös oder subarachnoidal). Die bei Entlassung empfohlene sekundärprophylaktische Medikation (Thrombozytenfunktionshemmer, orale Antikoagulation, Statin) wurde ebenfalls erfasst.

2.2 Interventionelle Prozeduren und periprozedurales Management

Alle Patienten erhielten vor dem interventionellen Eingriff ASS 100mg und eine loading-Dosis Clopidogrel mit 300 oder 600mg. Nach dem Eingriff wurde eine Kombinationstherapie mit ASS100mg/d und Clopidogrel 75mg/d für mindestens 3 Monate fortgeführt.

In Intubationsnarkose wurde ein 7 French-Schleuse in die A. femoralis communis eingebracht und daraufhin 5000 IU Heparin intravenös appliziert. Im nächsten Schritt wurde die A. carotis interna bzw. die A. vertebralis mit einem Führungskatheter (i.d.R. 7 French in der vorderen, 6 French in der hinteren Zirkulation) sondiert und a.p.- und laterale Übersichtsaufnahmen, gefolgt von einer 3D-Rotationsangiographie, zum Aufsuchen einer Arbeitsprojektion angefertigt.

Über die Spüllösung des Führungskatheters wurde kontinuierlich Nimodipin (3mg/l) zur Vasospasmusprophylaxe appliziert. Es erfolgte dann die Sondierung der Stenose mit einem Mikrodraht, über den dann zunächst ein kalibrierter PTA-Ballon in Monorail-Technik bis ins Stenosesegment vorgebracht wurde. Die Dilatation des Ballons erfolgte mit einer Mischung aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung über ein Manometer bis auf Nominaldruck bzw. manuell kontrolliert unter Durchleuchtung bis auf den gewünschten Durchmesser (1-3mm Durchmesser). Daraufhin erfolgte eine angiographische Kontrollserie, um den Dilatationserfolg zu kontrollieren. Im Falle eines unzureichenden Gefäßdurchmessers nach der 1. PTA wurde über den liegenden Mikrodraht wahlweise ein 2. Ballon größeren Kalibers verwendet oder ein Ballon-montierter Stent implantiert. Fiel die Wahl aus technischen oder anatomischen Gründen auf einen selbstexpandierenden Stent, so wurde dieser über einen zuvor eingebrachten Mikrokatheter freigesetzt. Die Patienten wurden postinterventionell auf einer Neuro-Intermediate Care Station bis zum Folgetag überwacht. Der Ziel-Blutdruck lag intraprozedural nach Rekonstruktion des Gefäßes und während der postinterventionellen Überwachungsphase bei < 140mmHg systolisch und wurde ggf. mittels intravenöser Applikation von Urapidil über einen Perfusor behandelt.

2.3 Peri-prozedurale Bildanalysen

Der Stenosegrad der ICS wurde auf den im AKK durchgeführten DSA-Aufnahmen unmittelbar vor dem ersten Eingriff nach der in der WASID- und SAMMPRIS-Studie angewandten Methode bestimmt: Prozentgrad der Stenose = $[(1 - (\text{Durchmesser}_{\text{Stenose}} / \text{Durchmesser}_{\text{normal}}))] \times 100$. Der Durchmesser der Stenose

wurde an der engsten Stelle und der Durchmesser des normalen Gefäßlumens wurde im proximalen normalen Gefäßbereich gemessen. Wenn das proximale Gefäßlumen komplett stenosiert war, wurde das an die Stenose anschließende distale Gefäßlumen als normaler Gefäßdurchmesser angenommen (siehe Abb. 3) (Samuels et al., 2000). In der Regel wurde diese Messung auf den 3D- und 2D-Angiographie-Aufnahmen durchgeführt.

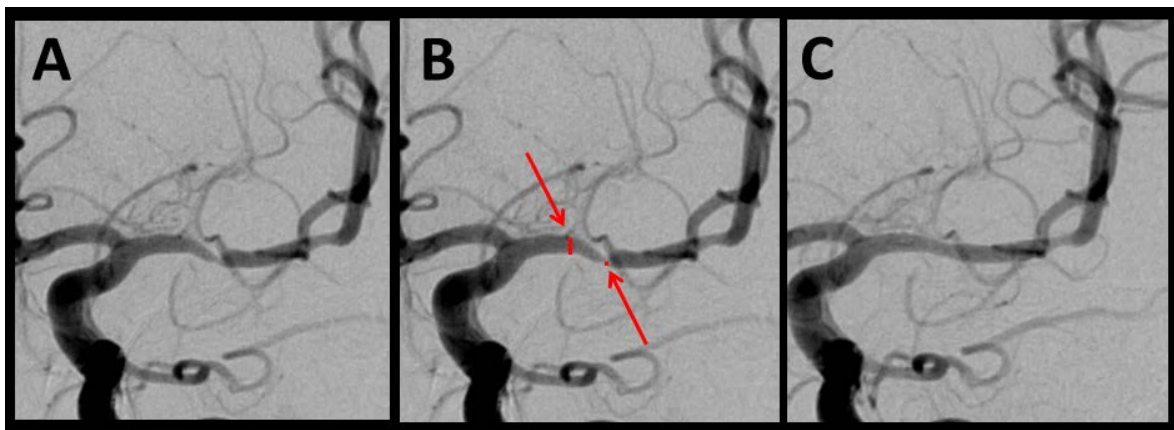


Abbildung 3: Beispiel für eine A. cerebri media M1-Stenose vor (A) und nach (C) der interventionellen Behandlung. In (B) ist die Bestimmung des Stenosegrades nach der o.g. WASID-Methode dargestellt.

Nach dem Eingriff wurde ein Kontroll-MRT des Schädels mit T1- und T2- oder FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery)– Wichtungen sowie Diffusionsgewichteten Sequenzen an einem der Folgetage gemacht, um Blutungskomplikationen und neue Hirninfarkte zu beurteilen. Bei den Patienten, die kein MRT erhalten konnten (z.B. wegen eines Herzschrittmachers), wurde eine Computertomographie des Schädels durchgeführt. Neue Diffusionsstörungen im Kontroll-MRT oder eine neue Infarktdemarkierung im CT wurden als

symptomatisch oder asymptomatisch („stumme Ischämie“) je nach Angabe von neuen klinischen Symptomen im Entlassungsbericht klassifiziert.

2.4 Erfassung von Rezidivstenosen, erneuten Eingriffen und Langzeitoutcome

Das Vorliegen einer Rezidivstenose des mittels PTA- oder Stent-PTA behandelten Gefäßes wurde auf einer im weiteren Verlauf durchgeführten Kontroll-DSA, die nach 6 -12 Monaten durchgeführt wurde, nach der oben beschriebenen WASID-Methode bestimmt. Rezidiveingriffe an dem initial behandelten Gefäßabschnitt wurden erfasst und die gleichen Parameter wie beim Ersteingriff erhoben.

Aus den vorliegenden Patientenunterlagen wurden aus den nach dem Erst- oder Rezidiveingriff durchgeführten klinischen und bildgebenden Kontrolluntersuchungen im AKK Essen-Rüttenscheid oder externen Arztbriefen neue hämorrhagische oder ischämische Schlaganfälle in dem Gefäßterritorium, das von der mittels PTA oder Stent-PTA behandelten Arterie versorgt wurde, erfasst. Zusätzlich zu neuen cerebrovaskulären Ereignissen wurde aus dem beschriebenen klinischen Befund der Funktionszustand zum Zeitpunkt der Untersuchung mittels der modifizierten Rankin Skala erhoben. Falls die letzte Kontrolluntersuchung kürzer als 6 Monate nach dem letzten Eingriff lag, oder falls keine klinische Kontrolluntersuchung nach dem letzten Eingriff durchgeführt wurde, wurden die Patienten mittels eines zweiseitigen Fragebogens postalisch kontaktiert (siehe Anlage). Es wurden neue Schlaganfälle, neue interventionelle Eingriffe an den Hirngefäßen, die aktuell eingenommene Medikation und der aktuelle Funktionszustand mittels der modifizierten Rankin Skala abgefragt. Im Falle einer fehlenden postalischen Rückantwort wurde versucht, die oben

genannten Informationen telefonisch von den Patienten oder Angehörigen zu bekommen.

Bei einem erneuten ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall während des Nachbeobachtungszeitraumes wurden die zugehörigen CT- und/oder MRT-Aufnahmen gesichtet und bei einem ischämischen Schlaganfall hinsichtlich der wahrscheinlichen Infarktätiologie beurteilt.

Es lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen zur Erfassung der Patientendaten aus den im AKK Essen-Rüttenscheid vorliegenden Patientenunterlagen und für die Nachbefragung der Patienten vor.

2.5 Statistische Analyse

Alle im Rahmen der Datenauswertung erhobenen Parameter wurden in die Anwendung Microsoft Excel[®] übertragen und mit der Anwendung Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 22[®]) statistisch ausgewertet. Für nominale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten (in %), bei kontinuierlichen Variablen wurden der Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder der Median mit den minimalen und maximalen Werten (Bereich) berechnet. Die demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und prozeduralen Parameter zwischen den Behandlungsgruppen wurden bei nominalen Variablen mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Testes, bei kontinuierlichen Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes verglichen.

Es wurden eine nicht-adjustierte und eine für Alter und Geschlecht adjustierte Cox-Regressions-Analyse durchgeführt, um die rohen und adjustierten Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervall (KI) der verschiedenen Ereignisse zwischen den verglichenen Behandlungsgruppen (vordere vs. hintere Hirnzirkulation; PTA allein vs. Stent-PTA; Eingriff ≤ 7 vs. > 7 Tage nach dem letzten cerebrovaskulären Ereignis) zu berechnen. Zusätzlich erfolgte eine multivariate, binär-logistische Regressionsanalyse (mit allen Variablen $p < 0,1$ in der univariaten Analyse) zur Bestimmung der Odds Ratio für ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall peri-prozedural oder im follow-up-Zeitraum. Die Kaplan-Meier-Methode und der log-rank-Test wurden eingesetzt, um zu untersuchen, ob es Unterschiede im zeitlichen Auftreten von Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch) zwischen vorderer und hinterer Hirnzirkulation gab. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Februar 2015 wurde bei insgesamt 126 Patienten mit einer symptomatischen Stenose eines Perforator-tragenden intracraniellen Gefäßabschnittes im AKK Essen-Rüttenscheid eine PTA- oder Stent-PTA-Behandlung durchgeführt. Bei 59 Patienten wurden 60 proximale M1-Stenosen der A. cerebri media (bei einer Patientin wurden zeitversetzt beidseitige M1-Stenosen behandelt) behandelt, bei 19 dieser 59 (32,2%) Patienten erfolgte eine Rezidivbehandlung im follow-up Zeitraum. Im hinteren Hirnkreislauf wurde bei 67 Patienten die A. basilaris (\pm distales V4-Segment der A. vertebralis) behandelt. Bei 9 der 67 (13,4%) dieser Patienten erfolgte im Verlauf eine Rezidivbehandlung der vertebrobasilären Stenose. Das durchschnittliche Alter aller behandelten Patienten lag bei $67 \pm 12,1$ Jahren, dabei waren die in der hinteren Zirkulation behandelten Patienten signifikant älter ($70 \pm 8,0$ Jahre) als die in der vorderen Zirkulation behandelten Patienten ($61 \pm 13,8$ Jahre, $p < 0,001$; siehe Tabelle 1). Die in der hinteren Zirkulation behandelten Patienten waren zudem signifikant häufiger männlich (76,3% vs. 49,4%, $p = 0,001$), hatten signifikant häufiger Vorhofflimmern (19,4% vs. 7,8%, $p = 0,037$) und wurden dementsprechend auch signifikant häufiger mit einer oralen Antikoagulation behandelt (22,2% vs. 6,4%, $p = 0,005$). Die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktuell Raucher) und die sekundärprophylaktische Behandlung vor dem Ersteingriff (Thrombozytenfunktionshemmung-, Statin- und Antihypertensivaeinnahme)

unterschieden sich jeweils nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 1).

Die Stenosen der hinteren Zirkulation waren signifikant häufiger hochgradig mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$ (89,5% vs. 72,7%, $p = 0,008$).

3.2 Periprozedurale Eingriffsdaten und Komplikationen

Eine kombinierte Stent-PTA wurde bei 62,0% der Patienten in der vorderen Hirnzirkulation und bei 59,2% der Patienten in der hinteren Hirnzirkulation eingesetzt ($p = 0,72$; nur Ersteingriffe 61,0% vs. 57,4%, $p = 0,68$). Dabei wurden in der vorderen Hirnzirkulation signifikant häufiger selbst-expandierbare Stents (46,8% vs. 25,0%, $p < 0,001$) und in der hinteren Hirnzirkulation signifikant häufiger Ballon-montierte Stents (35,5% vs. 13,9%, $p = 0,001$) eingesetzt. Die übrigen Patienten wurden mit einer alleinigen PTA behandelt. Ein Protektionssystem (Sondierung eines aus dem stenosierten Gefäßsegment abgehenden Astes mit einem zusätzlichen Mikrokatheter, z.B. temporaler Ast aus dem M1-Segment der MCA, AICA-Abgang aus der A. basilaris, PICA-Abgang aus dem V4-Segment der A. vertebralis) wurde in beiden Behandlungsgruppen nur sehr selten eingesetzt (3,8% vordere Hirnzirkulation vs. 6,6% hintere Hirnzirkulation, $p = 0,43$).

Der Zeitpunkt des interventionellen Eingriffes nach dem letzten cerebrovaskulären Ereignis unterschied sich nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen: 26,7% der Patienten in der vorderen Hirnzirkulation hatten den Eingriff innerhalb von 7 Tagen

nach dem letzten Ereignis erhalten gegenüber 33,3% der Patienten in der hinteren Hirnzirkulation ($p = 0,43$).

Bei 76 der insgesamt 79 (96,2%) Eingriffe in der vorderen Hirnzirkulation wurde nach dem Eingriff ein Schädel-MRT gemacht, bei den 3 verbliebenen Patienten ein natives Schädel-CT. Achtundsechzig der 76 (89,5%) Patienten mit einem Eingriff in der hinteren Hirnzirkulation erhielten postinterventionell ein Schädel-MRT und 8 ein natives Schädel-CT. Neue klinisch stumme Diffusionsstörungen im MRT bzw. eine neue klinisch stumme Infarktdemarkierung im CT waren postinterventionell in beiden Behandlungsgruppen bei knapp einem Drittel aller Eingriffe nachweisbar, unterschieden sich aber nicht signifikant zwischen hinterer und vorderer Hirnzirkulation (30,9% vs. 31,6%; nicht-adjustierte Hazard Ratio 1,54, 95%-KI 0,79-3,03, $p = 0,21$; adjustierte Hazard Ratio 1,52, 95%-KI 0,72-3,23, $p = 0,27$).

Ein symptomatischer periprozeduraler Hirninfarkt trat signifikant häufiger bei Eingriffen der hinteren Hirnzirkulation auf (11 von 76 [14,5%] vs. 4 von 79 [5,1%]; nicht-adjustierte Hazard Ratio 8,55, 95%-KI 1,01-72,45, $p = 0,049$; adjustierte Hazard Ratio 9,53, 95%-KI 0,96-94,32, $p = 0,054$). Tabelle 2 enthält eine detaillierte Beschreibung aller periprozeduralen und im follow-up auftretenden ischämischen Schlaganfälle. In der vorderen Hirnzirkulation wurden 3 der 4 periprozeduralen Hirninfarkte als sog. Perforator-Infarkte durch einen Verschluss einer Perforator-Arterie klassifiziert, bei einem Patienten lag ein arterio-arteriell distal-embolisches Infarktmuster vor. In der hinteren Hirnzirkulation wurden 8 der 11 periprozeduralen Hirninfarkte als Perforator-Infarkte klassifiziert, bei den übrigen 3 Infarkten in mehreren Hirnarealen (Hirnstamm plus Kleinhirn und/oder

Posteriorstromgebiet) konnte keine eindeutige ätiologische Zuordnung erfolgen (wahrscheinliche gemischte Ätiologie Perforator-Infarkt/distal-embolisch).

Ein exemplarisches Beispiel eines Perforatorverschlusses während einer PTA-Behandlung der A. basilaris mit einem nachfolgenden Perforator-Infarkt ist in Abbildung 4 dargestellt.

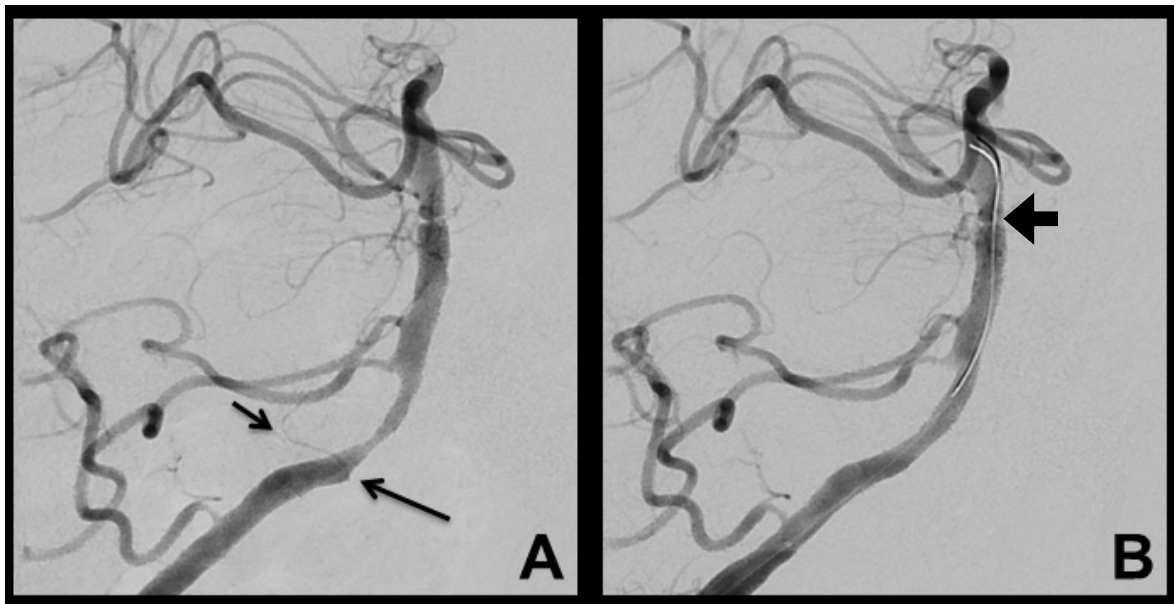


Abbildung 4: Hochgradige Stenose der proximalen A. basilaris mit einer unmittelbar vor der Stenose abgehenden kleinen Perforatorarterie (dünne Pfeile in A) vor und nach PTA mit postinterventionell nicht mehr darstellbarer Perforatorarterie (B, noch einliegender Mikrodraht mit dickem Pfeil gekennzeichnet). Dies führte zu einem periprozeduralen Medulla oblongata-Infarkt (mRS 4 nach 6 Monaten).

Die Rate an periprozeduralen Hirnblutungen [1 SAB (1,3%) vs. 2 ICB und 1 SAB (3,8%); $p = 0,56$] und Gefäßdissektionen [4 (5,3%) vs. 1 (1,3%); $p = 0,94$] unterschied sich nicht signifikant zwischen Eingriffen der hinteren und vorderen Hirnzirkulation, alle waren als interventionsbedingt anzusehen.

Fast alle Patienten erhielten nach dem Ersteingriff eine sekundärprophylaktische Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (98,6% hintere Zirkulation vs. 100% vordere Zirkulation, $p = 0,30$) und auch die Statingabe unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen (84,9% hintere Zirkulation vs. 87,2% vordere Zirkulation, $p = 0,30$) (Tabelle 1).

3.3 Langzeit-Outcome

Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 19 ($\pm 23,5$; Bereich 0-111) Monaten bei den Patienten mit einer Behandlung in der hinteren Hirnzirkulation und bei 18,5 ($\pm 24,3$; Bereich 0-96) Monaten bei den Patienten mit einer Behandlung in der vorderen Hirnzirkulation ($p = 0,88$). Bei jeweils 3 Patienten in beiden Behandlungsgruppen lag keinerlei follow-up Information vor (5,0% der Patienten mit einer Behandlung in der vorderen Hirnzirkulation vs. 4,5% der Patienten mit einer Behandlung in der hinteren Hirnzirkulation). Bei jeweils 5 Patienten (8,5% vordere Hirnzirkulation und 78,5% hinteren Hirnzirkulation) konnte nicht der mRS-Wert ermittelt werden.

Es gab keinen Unterschied im Auftreten einer Rezidivstenose nach der ersten interventionellen Behandlung zwischen den Stenosen der hinteren und vorderen Hirnzirkulation (36,8% vs. 40,5%, $p = 0,64$, Tabelle 1).

Während des o.g. Nachbeobachtungszeitraumes kam es zu nicht-signifikant mehr Hirnblutungen und ischämischen Rezidivschlaganfällen in dem von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritorium bei den in der hinteren Hirnzirkulation behandelten Patienten [7 vs. 2, nicht-adjustierte Hazard Ratio 3,11,

95%-KI 0,65-15,02, $p = 0,16$; adjustierte Hazard Ratio 1,68, 95%-KI 0,31-9,10, $p = 0,55$). Fünf der 7 cerebrovaskulären Ereignisse in der hinteren Hirnzirkulation waren Hirninfarkte, die in Tabelle 2 mit der wahrscheinlichen Ätiologie detailliert aufgeführt sind. Drei der Infarkte waren auf einen Verschluss (2) oder In-Stent-Thrombose der mittels Stent behandelten A. basilaris zurückzuführen, bei den anderen beiden Patienten waren embolische Infarkte in mehreren nachgeschalteten Gefäßterritorien nachweisbar. Die beiden Hirnblutungen in der hinteren Zirkulation waren eine SAB durch eine Blutung aus einem Pseudoaneurysma der mittels PTA behandelten A. basilaris sowie eine intraparenchymatöse Hirnblutung rechts occipital bei einem Patienten mit einer Stent-PTA behandelten Basilarisstenose. In der vorderen Hirnzirkulation traten ein embolischer Mediainfarkt ohne Auffälligkeiten im Stent und ein kompletter Mediainfarkt mit Todesfolge durch einen Stent-Verschluss der A. cerebri media auf (Tabelle 2). Bei den in der vorderen Hirnzirkulation behandelten Patienten trat keine Hirnblutung im Langzeit follow-up auf.

Der kumulierte Endpunkt „periprozeduraler oder im follow-up in dem von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritorium auftretender ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall“ trat signifikant häufiger bei Eingriffen in der hinteren Hirnzirkulation auf (19 vs. 9, nicht-adjustierte Hazard Ratio 3,07, 95%-KI 1,13-8,35, $p = 0,03$; adjustierte Hazard Ratio 3,78, 95%-KI 1,19-12,01, $p = 0,024$). Abbildung 5 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für diesen kombinierten Endpunkt.

In der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse, die Variablen mit einem p -Wert $< 0,1$ in der univariaten Analyse einschloss, war nur eine Stenose in der hinteren Hirnzirkulation mit einer Odds Ratio von 2,41 (95%-KI 1,01-5,78, $p =$

0,048) ein unabhängiger Prädiktor für einen periprozeduralen oder im follow-up-Zeitraum auftretenden Schlaganfall.

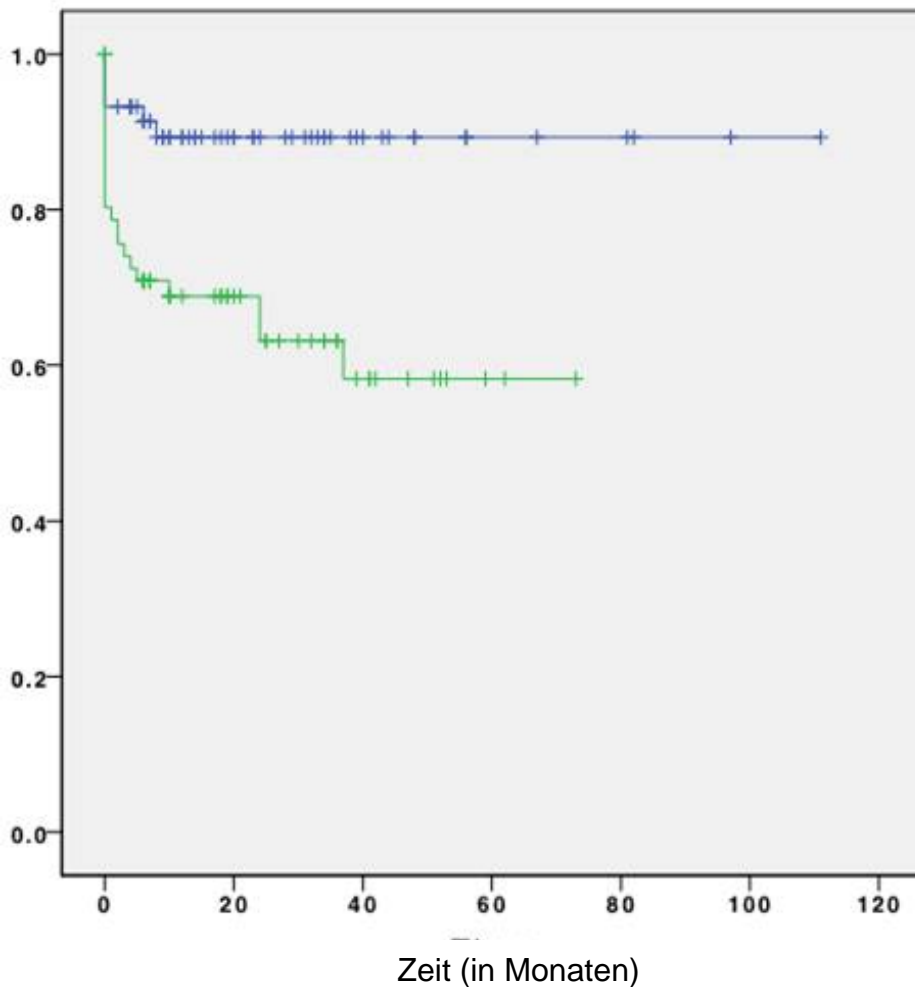


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die kumulative Wahrscheinlichkeit einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall periprozedural oder während des Nachbeobachtungszeitraumes zu erleiden (blaue Kurve = vordere Hirnzirkulation, grüne Kurve = hintere Hirnzirkulation).

Die Mortalität war höher bei den Patienten mit einer erfolgten Stenosebehandlung in der hinteren Hirnzirkulation gegenüber der vorderen Hirnzirkulation. Sechs der 67 (9,0%) Patienten mit vertebrobasilären Eingriffen und einer der 59 (1,7%)

waren im Nachbeobachtungszeitraum verstorben. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant unterschiedlich (nicht-adjustierte Hazard Ratio 5,50, 95%-KI 0,66-45,71, $p = 0,12$; adjustierte Hazard Ratio 3,85, 95%-KI 0,41-36,55, $p = 0,24$). Drei der 6 Todesfälle in der hinteren Hirnzirkulation (zwei periinterventionelle Todesfälle durch ausgedehnte Hirnstamminfarkte und ein Todesfall im follow-up durch Stent-Verschluss nach Absetzen der Thrombozytenfunktionshemmer) und der eine Todesfall in der vorderen Hirnzirkulation (Stent-Verschluss mit malignem Mediainfarkt im follow-up) waren sicher direkt bzw. indirekt bei Absetzen der Antiaggregation auf die interventionelle Behandlung zurückzuführen. Bei 3 Todesfällen von Patienten, die an der hinteren Zirkulation behandelt wurden, konnte die Todesursache nicht geklärt werden.

Ein gutes funktionelles Outcome, definiert als ein Wert von 0-2 auf der mRS, erreichten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 78,4% der Patienten der hinteren Hirnzirkulation und 88,3% der vorderen Hirnzirkulation (nicht-adjustierte Hazard Ratio 0,87, 95%-KI 0,56-1,36, $p = 0,54$; adjustierte Hazard Ratio 0,74, 95%-KI 0,45-1,20, $p = 0,22$; Tabelle 2).

3.4 Subgruppenanalysen

Bei dem Vergleich der Eingriffe alleiniger Ballon-PTAs ohne zusätzliches Stenting ($n = 61$) mit den Eingriffen, bei denen eine kombinierte Stent-PTA ($n = 94$) durchgeführt wurde, ergaben sich für alle folgenden Outcome-Parameter keine signifikanten Unterschiede: asymptotische postinterventionelle Diffusionsstörungen im MRT (31,1% bei vs. 38,3%; Hazard Ratio 0,85, 95%-KI

0,47-1,55, $p = 0,61$), neuer periinterventioneller ischämischer Schlaganfall (6,6% bei PTA allein vs. 11,7% bei Stent-PTA; Hazard Ratio 0,97, 95%-KI 0,28-3,34, $p = 0,96$), periinterventioneller hämorrhagischer Schlaganfall (1,6% bei PTA allein vs. 3,2% bei Stent-PTA; keine Hazard Ratio berechenbar, $p = 0,44$), Dissektion (4,9% bei PTA allein vs. 2,1% bei Stent-PTA; Hazard Ratio 0,35, 95%-KI 0,06-2,23, $p = 0,26$), Rezidivschlaganfall in dem von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritorium (9,3% vs. 4,5%; Hazard Ratio 0,47, 95%-KI 0,13-1,76, $p = 0,27$), Tod (3,3% vs. 5,3%; Hazard Ratio 0,64, 95%-KI 0,29-7,61, $p = 0,64$).

Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede in allen Outcome-Parametern wenn die Latenz zum letzten cerebrovaskulären Ereignis vor dem Ersteingriff verglichen wurde. Bei 36 Patienten lag der Ersteingriff ≤ 7 Tage nach der letzten TIA/Schlaganfall, bei 84 Patienten lag der Ersteingriff > 7 Tage nach der letzten TIA/Schlaganfall, bei 7 Patienten lagen keine detaillierten Aussagen zum Abstand des letzten cerebrovaskulären Ereignisses zum Eingriffsdatum vor. Asymptomatische postinterventionelle Diffusionsstörungen im MRT fanden sich bei 44,4% (≤ 7 Tage) vs. 33,3% (> 7 Tage) der Patienten (Hazard Ratio 0,99, 95%-KI 0,52-1,91, $p = 0,98$). Ein neuer periinterventioneller ischämischer Schlaganfall trat bei 5,6% (≤ 7 Tage) vs. 10,8% (> 7 Tage; Hazard Ratio 2,03, 95%-KI 0,42-9,90, $p = 0,38$), ein neuer hämorrhagischer Schlaganfall bei 2,8% (≤ 7 Tage) vs. 2,4% (> 7 Tage; Hazard Ratio 1,28, 95%-KI 0,11-14,51, $p = 0,84$) und eine Dissektion bei 5,6% (≤ 7 Tage) vs. 2,4% (> 7 Tage; keine Hazard Ratio berechenbar, $p = 0,96$) der Patienten auf. Die Rezidivschlaganfallrate in dem von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritorium (11,8% ≤ 7 Tage vs. 4,0% > 7 Tage; Hazard Ratio 0,35, 95%-KI 0,07-1,63, $p = 0,18$) und die Mortalität (8,3% ≤ 7 Tage vs. 4,8% > 7 Tage; Hazard Ratio 0,69, 95%-KI 0,15-3,21, $p = 0,64$) waren

bei den innerhalb von 7 Tagen behandelten Patienten jeweils tendenziell höher, aber auch diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Zuletzt wurden noch die periprozeduralen Komplikationen zwischen einem Ersteingriff (n = 127) und einem Rezidiveingriff im weiteren Verlauf (n = 28) verglichen. Sowohl die Rate an klinisch stummen Ischämien (36,2% vs. 32,1%), neuen periinterventionellen Hirninfarkten (8,7% vs. 14,3), Hirnblutungen (2,4% vs. 3,6%) als auch Gefäßdissektionen (3,9% vs. 0) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Erst- und Rezidiveingriff.

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation zeigte sich in einer retrospektiven Analyse von interventionell behandelten symptomatischen Stenosen Perforator-tragender Hirnarterien eine insgesamt hohe Rate an periprozeduralen Schlaganfällen und Schlaganfällen im Versorgungsgebiet der behandelten Arterie über einen Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 19 Monaten. Sechszwanzig der 126 (20,6%) Patienten mit insgesamt 155 durchgeführten PTA- oder Stent-PTA-Behandlungen (16,8%) an symptomatischen intracraniellen Stenosen der Perforator-tragenden Hirnarterien erlitten einen oder mehrere dokumentierte ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der behandelten Arterie. Damit lag die Schlaganfallrate bei unseren Patienten ähnlich hoch wie in der SAMMPRIS-Studie (sekundärer Endpunkt jeglicher Schlaganfall 26%) mit ihrem längeren Nachbeobachtungszeitraum von im Median 32,4 Monaten (Derdeyn et al., Lancet 2014). In der VISSIT-Studie lag die Schlaganfallrate in dem von der gestenteten intracraniellen Hirnarterie versorgten

Gefäßterritorium mit 34,5% innerhalb eines Jahres noch höher (Zaidat et al., 2015).

Abou-Chebl und Steinmetz hatten in ihrer Kritik an der SAMMPRIS-Studie u.a. eine höhere Rate intracerebraler Blutungen (8% vs. 2%) an Zentren, die weniger als 12 Patienten eingeschlossen hatten, und eine höher als erwartete Rate an „angiographischen“ Schlaganfällen von 1,3% vor der eigentlichen Stent-PTA-Behandlung im Vergleich zu einer großen Studie mit fast 20.000 konsekutiven DSA-Untersuchungen aufgeführt (Kaufmann et al., 2007; Abou-Chebl und Steinmetz H, 2012). Desweiteren wurden auch technische Aspekte des Wingspan-Stentes mit distalen Drahtperforationen durch Wechselmanöver als Kritikpunkte aufgeführt. Aber auch in einem interventionellen Zentrum mit hohen Behandlungszahlen und entsprechender Erfahrung der Neuroradiologen wie dem AKK traten bei einem Fünftel der nur mittels PTA oder Stent-PTA mit anderen Stents als dem Wingspan-Stent behandelten Patienten schwerwiegende Schlaganfallkomplikationen auf. Mindestens 4 der insgesamt 7 Todesfälle in unserer Studie waren unmittelbar auf die interventionelle Behandlung zurückzuführen.

Es zeigte sich dabei aber eine signifikant höhere Schlaganfallrate (26,9% vs. 13,6%) und eine nicht-signifikant erhöhte Mortalität (7,4% vs. 1,6%) bei den in der hinteren Hirnzirkulation behandelten Patienten in der vorliegenden Dissertation. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die in der hinteren Zirkulation behandelten Patienten signifikant älter und häufiger Männer waren, was ihr Schlaganfallrisiko a priori gegenüber Patienten mit einer behandelten Stenose im vorderen Hirnkreislauf erhöhte. Aber auch nach Korrektur für Alter und Geschlecht hatten Patienten mit einem interventionellen Eingriff an Perforator-tragenden Gefäßen

der hinteren Hirnzirkulation ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko gegenüber den an der A. cerebri media behandelten Patienten. In der multivariaten Regressionsanalyse war eine Stenose im hinteren Hirnkreislauf der einzige unabhängige Risikofaktor für einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall periprozedural oder im Nachbeobachtungszeitraum.

Ein systematische Übersichtsarbeit, die die von 1998 bis April 2008 publizierten Studien zur interventionellen Behandlung intracranieller Stenosen umfasste, hatte ebenfalls eine signifikant erhöhte periprozedurale Rate an Schlaganfälle oder Todesfällen bei den in der hinteren Zirkulation mittels Stent-PTA behandelten Patienten gezeigt (12,1% vs. 6,6%, Odds Ratio 1,94, 95% KI 1,21-3,10, $p < 0,01$) (Gröschel et al., 2009). In dem danach publizierten NIH Multicenter Wingspan Intracranial Stent-Register war ein gestentete Stenose der hinteren Hirnzirkulation auch mit einer signifikant erhöhten Hazard Ratio des primären Endpunktes (Schlaganfall oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem Stenting oder Schlaganfall im versorgungsgebiet der gestenteten Arterie nach 30 Tagen; mediane Nachbeobachtungszeit 5,4 Monate) bei insgesamt 160 analysierten Patienten assoziiert (HR 3,4, 95%-KI 1,2-9,3, $p = 0,018$) (Nahab et al., 2009). In dem deutschen multizentrischen INTRASTENT-Register, das die periprozedurale Komplikationsrate bei 372 Patienten mit 388 interventionell behandelten symptomatischen intracraniellen Stenosen erfasste, zeigte sich dagegen keine signifikant erhöhte Komplikationsrate in der hinteren Hirnzirkulation (Kurre et al., 2010). Insgesamt wurden in diesem Register bei 5,4% der Patienten eine TIA oder Schlaganfall mit einem mRS < 2 und bei 4,8% der Patienten ein Schlaganfall mit einem mRS ≥ 2 berichtet. Die periprozedurale Mortalität lag bei 2,2%. In dem Review von Gröschel und Kollegen und dem INTRASTENT-Register wurden aber

im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation und den randomisierten Studien SAMMPRIS und VISSIT nicht die im Langzeitverlauf auftretenden Schlaganfälle erfasst/analysiert. In der SAMMPRIS-Studie ereigneten sich ebenfalls signifikant mehr periprozedurale Schlaganfälle bei den mittels Wingspan-Stent behandelten Basilarisstenosen. In den detaillierten Analysen kam es bei den mit Stent-PTA behandelten Basilarisstenosen in 20,8% der Fälle zu einem symptomatischen periprozeduralen ischämischen Infarkt. Bei den Interventionen an den anderen intracraniellen arteriellen Stenosen zusammen kam es dagegen nur bei 6,7% der Fälle zu periprozeduralen ischämischen Infarkten ($p = 0,01$) (Fiorella et al., 2012). Die an der A. cerebri media behandelten Patienten hatten in SAMMPRIS die niedrigste Rate an periprozeduralen ischämischen Infarkten unter allen intracraniellen Stenosen. In der multivariaten Regressionsanalyse war neben einem höheren Alter, Diabetes mellitus und Nicht-Raucher-Status eine Basilarisstenose signifikant mit einem periprozeduralen ischämischen Infarkt assoziiert (Odds Ratio 6,2, 95%KI 1,8-21,0, $p = 0,004$) (Fiorella et al., 2012). Auch die 2-Jahres Wahrscheinlichkeit des primären Endpunktes lag in SAMMPRIS bei den mit Stent-PTA behandelten 49 Basilarisstenosen mit 25% höher als die 14%ige Wahrscheinlichkeit bei den 92 behandelten Mediastenosen (Derdeyn et al., 2014). Die höchste 2-Jahres Wahrscheinlichkeit eines primären Endpunktes lag in SAMMPRIS mit 29% bei den 45 behandelten Stenosen der distalen A. carotis interna (Derdeyn et al., 2014). Bei keinem der Patienten in der vorliegenden Dissertation wurde der Wingspan-Stent eingesetzt und es wurden keine Patienten mit Stenosen der intrakraniellen A. carotis interna eingeschlossen. In einer kürzlich veröffentlichten gepoolten Meta-Analyse von SAMMPRIS und VISSIT hatte sich ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfall oder

Tod innerhalb von 2 Jahren in der hinteren Zirkulation (Relatives Risiko 2,37, 95% KI 1,27-4,42, $p = 0,006$) gezeigt (Tsivgoulis et al., 2016).

Die in der vorliegenden Dissertation analysierten Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren im Vergleich zu den in SAMMPRIS (60,2 Jahre) und VISSIT (61,8 Jahre) eingeschlossenen Patienten älter. Ein weiterer wichtiger Unterschied zu beiden Studien lag darin, dass in SAMMPRIS und VISSIT auch Patienten mit intracraniellen Stenosen ohne abgehende Perforator-Arterien (distale intracranielle ACI und Abschnitte der A. vertebralis ohne Perforatorabgang) eingeschlossen und behandelt wurden.

Elf der insgesamt 15 (73%) peri-prozedural aufgetretenen symptomatischen ischämischen Schlaganfälle wurden in der vorliegenden Dissertation als Perforator-Infarkte klassifiziert. Im Gegensatz dazu wurden alle 6 im Nachbeobachtungszeitraum nach Entlassung aus dem Krankenhaus aufgetretenen ischämischen Rezidivschlaganfälle nicht durch Perforator-Infarkte, sondern durch Stent-Verschlüsse/-Thrombosen oder arterio-arteriell embolische Infarkte verursacht. Auch in SAMMPRIS war die Mehrzahl der periprozeduralen ischämischen Schlaganfälle Perforator-Infarkte: von den insgesamt 21 periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen wurden 15 (71%) als Perforator-Infarkte (davon 2 als gemischt Perforator/embolisch), 4 als embolische Infarkte und 2 als verzögerter Stent-Verschluss klassifiziert (Fiorella et al., 2012). Im INTRASTENT-Register traten 8 der 9 als Perforator-Infarkte klassifizierten periprozeduralen Infarkte in der hinteren Hirnzirkulation auf (Kurre et al., 2010). Eine retrospektive Analyse aus der Universitätsklinik Tübingen bei 80 Patienten mit einer Behandlung einer symptomatischen 70-99% intracraniellen Stenose im Zeitraum Juli 2007 und Dezember 2013 berichtete eine periprozedurale

Komplikationsrate von 7,5% (2,5% ischämische Infarkte, 3,8% hämorrhagische Infarkte) (Silber et al., 2014). Die 2 periprozeduralen ischämischen Schlaganfälle waren beides Perforator-Infarkte (einer im Mediaterritorium, einer im Pons nach Stenting einer A. vertebralis). Auch in einer großen chinesischen Studie, die 433 mit dem Wingspan-Stent behandelte Patienten mit symptomatischen intracraniellen Stenosen an einem großen Zentrum über einen 6-Jahreszeitraum erfasste, zeigte sich eine signifikant höhere periprozedurale Schlaganfallrate bei den behandelten Basilarisstenosen (Li et al., 2015). Bei anderen Stenose Lokalisationen (A. cerebri media, intracranielle A. carotis interna und A. vertebralis) traten bei 4,7% ischämische (2,6%) und hämorrhagische (2,0%) Schlaganfälle periprozedural und in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff auf, verglichen mit 14,3% bei den behandelten Basilarisstenosen (ischämisch 13,2%, hämorrhagisch 1,1%; $p = 0,002$).

Was sind mögliche Gründe für die höhere Rate an ischämischen Schlaganfällen in der hinteren Hirnzirkulation? Die Stenosen der hinteren Zirkulation hatten in der vorliegenden Dissertation einen signifikant höheren Stenosegrad im Vergleich zu den behandelten Mediastenosen. In SAMMPRIS hatten die Patienten mit einem ischämischen Ereignis nicht-signifikant längere Stenosen (8,0 mm vs. 6,6 mm, $p = 0,12$) (Fiorella et al., 2012). Als häufigste Erklärung wurde bisher der kleinere Durchmesser der abgehenden Perforator-Arterien aus der A. basilaris aufgeführt. Djulejic und Kollegen hatten in einer autoptischen Untersuchung an 20 Gehirnen einen mittleren Durchmesser von 314 μm (minimal 180-maximal 520 μm) der von der A. vertebralis abgehenden Perforator-Arterien, von 393 μm (minimal 90-maximal 920 μm) der von der A. basilaris abgehenden Perforator-Arterien, und von 469 μm (80-1300 μm) bei den aus der A. cerebri media abgehenden

Perforator-Arterien beschrieben (Djulejic et al., 2015). Nur die von der A. cerebri media abgehenden Perforator-Arterien erreichten einen Durchmesser von mehr als 1 mm. Daher ist es fraglich, ob der Einsatz von hochauflösenden MRT-Aufnahmen der arteriosklerotischen wandständigen Plaques in der A. basilaris vor dem interventionellen Eingriff zu einer Reduktion der Perforator-Schlaganfälle führen kann, wie in Fallserien mit wenigen Patienten postuliert wurde, da sowohl die PTA als auch das Einbringen eines Stents immer mehrere Perforator-Arterien betreffen werden und die kleineren Perforator-Arterien auch mit dieser Methode nicht dargestellt werden können (Jiang et al., 2011; Chung et al., 2012). In unserer Studie gab es keinen Unterschied im Auftreten einer Rezidivstenose nach der ersten interventionellen Behandlung zwischen den Stenosen der hinteren und vorderen Hirnzirkulation (36,8% vs. 40,5%), sodass dies wahrscheinlich keinen Einfluss auf die höhere Schlaganfallrate im Langzeit-follow-up in der hinteren Hirnzirkulation hatte.

Die Rate an klinisch stummen Diffusionsstörungen im MRT nach erfolgter PTA oder Stent-PTA war insgesamt hoch [bei 55 von 155 (35,5%) Eingriffen], unterschied sich aber nicht signifikant zwischen Eingriffen der hinteren und vorderen Zirkulation, zwischen einer alleinigen PTA oder kombinierten Stent-PTA oder zwischen einem frühen oder späten Eingriffsabstand vom letzten cerebralen ischämischen Ereignis in der vorliegenden Dissertation. Die Rate von periprozeduralen cerebralen Diffusionsstörungen im MRT wurde bisher nur in 3 publizierten kleineren Studien bei asiatischen Patienten mit interventionellen Eingriffen an intracraniellen Stenosen untersucht, in randomisierten Studien oder kaukasischen Patienten aber nicht (Tsumoto et al., 2005, Park et al., 2014, Yeo et al., 2017). In der retrospektiven Studie von Park und Kollegen, die 123

koreanische Patienten umfasste, hatten ebenfalls 35% der Patienten Diffusionsstörungen im MRT, davon waren 3,3% symptomatisch (Park et al., 2014). Unabhängige Risikofaktoren für das Vorhandensein einer Diffusionsstörung war eine Behandlung der A. cerebri media, eine kleinere distale Stammarterie und eine durch die Behandlung ausgelöste arterielle Dissektion. In der Studie von Yeo und Kollegen fanden sich bei 50 chinesischen Patienten, die mittels Wingspan-Stent behandelt wurden, bei 46% der Patienten asymptomatische Diffusionsstörungen (Yeo et al., 2017). Eine hohe Inzidenz von periinterventionellen Diffusionsstörungen im cerebralen MRT fand sich auch bei anderen interventionellen Eingriffen, wie dem Stenting der A. carotis interna (50%) (Bonati et al., 2010) oder der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (84%) (Kahlert et al., 2010). Obwohl diese klinisch-stummen Diffusionsstörung zu keinen fassbaren Ausfällen in der neurologischen Untersuchung führen, gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass sie bei genauerer neuropsychologischer Testung zu leichten kognitiven Defiziten führen können und/oder zusammen mit vorbestehenden anderen vaskulären Läsionen eine vaskuläre Demenz verschlimmern bzw. auslösen können (Bendszus und Stoll, 2006, Zhou et al., 2017).

Obwohl sich in einer 2009 publizierten Meta-Analyse von Fallserien, die insgesamt 2318 Patienten (1027 Patienten mit alleiniger PTA, 1291 Patienten mit Stent-PTA) umfasste, eine signifikant erhöhte gepoolte 1-Jahres-Inzidenz für Schlaganfall und/oder Tod bei den mit einer PTA allein behandelten Patienten ergeben hatte (19,7%, 95%-KI 16,6%-23,5% vs. 14,2%, 95%-KI 11,9%-16,9%, RR 1,39, p = 0,009) (Siddiq et al., 2009), wurde nach den negativen Ergebnissen von SAMMPRIS und VISSIT vermutet, dass eine alleinige PTA (mit einem

unterdimensionierten Ballon) möglicherweise gegenüber einer kombinierten Stent-PTA schonender sei, um insbesondere periprozedurale Perforator-Schlaganfälle durch das Stenting und Blutungen durch weniger Gefäßwandverletzungen und die fehlende Notwendigkeit einer doppelten Thrombozytenfunktionshemmung zu reduzieren (Derdeyn et al., 2014, Zaidat et al., 2014). Dies hatte sich u.a. in einer monozentrischen amerikanischen Registerstudie mit 115 analysierten Patienten gezeigt (Al-Ali et al., 2011). In diesem Register erhielten 38 Patienten mit symptomatischen intracraniellen 50-99%igen Stenosen eine alleinige PTA, 28 Patienten eine Stent-PTA mit einem konventionellen Ballon-montierten Stent und 49 Patienten eine Stent-PTA mit dem selbstexpandierenden Wingspan-Stent (Al-Ali et al., 2011). Bei insgesamt 17,4% trat innerhalb des 1. Jahres ein Schlaganfall auf, davon traten 85% in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff auf. Innerhalb eines Jahres trat ein neuer Schlaganfall bei 12,5% der Patienten mit einer alleinigen PTA, bei 20,2% der mit einem ballon-montierten Stent und 24,1% der mit dem Wingspan-Stent behandelten Patienten auf. Nach 30 Tagen hatten signifikant weniger Patienten mit einer PTA allein einen Schlaganfall gegenüber den gestenteten Patienten (95%-KI der HR 0,01-0,80, $p = 0,031$), nach einem Jahr war dieser Unterschied gerade nicht mehr signifikant (95%-KI der HR 0,04-1,02, $p = 0,052$). In der vorliegenden Dissertation zeigten sich dagegen keine Unterschiede in der Rate an periprozeduralen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen, Dissektionen, asymptomatischen post-interventionellen Diffusionsstörungen oder einem Rezidivschlaganfall im Gefäßterritorium der behandelten Arterie zwischen einer alleinigen PTA und Stent-PTA. Auch der kombinierte Endpunkt eines periprozeduralen oder im Nachbeobachtungszeitraum im Gefäßterritorium der behandelten Arterie

auftretenden ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalles war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den mit einer alleinigen PTA oder kombinierten Stent-PTA behandelten Patienten. In der bisher einzigen, sehr kleinen randomisierten prospektiven Studie zu dieser Fragestellung wurden nur 10 Patienten mit einer alleinigen PTA mit 8 Patienten mit einer kombinierten Stent-PTA-Behandlung bei symptomatischen intracraniellen Stenosen verglichen (Qureshi et al., 2013). Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl und des zu kurzen Nachbeobachtungszeitraumes von nur 1 Monat sind die Ergebnisse dieser Studie (1 Schlaganfall außerhalb eines von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritoriums in der PTA-Gruppe) aber nicht aussagekräftig.

In der vom G-BA am 15.09.2016 veröffentlichten Methodenbewertung zum Einsatz von Stents zur Behandlung intracranieller Gefäßstenosen war aufgeführt worden, dass die Intervention mit ausreichendem zeitlichem Abstand zum letzten Ereignis durchgeführt werden sollte, wobei der Abstand nicht näher definiert wurde (<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/639/>). Diese Empfehlung beruhte wahrscheinlich auf der Beobachtung in dem NIH Multicenter Wingspan Intracranial Stent Register und der WASID-Studie, dass Patienten mit einem früheren Behandlungszeitpunkt (≤ 10 Tage in dem NIH-Register bzw. 17 Tage in WASID) nach dem cerebrovaskulären Ereignis aufgrund einer möglichen größeren arteriosklerotischen Plaqueinstabilität nach dem vorausgegangenen cerebrovaskulären Ereignis eine signifikant höhere Ereignisrate hatten (Kasner et al., 2006; Nahab et al., 2009). Demgegenüber ergab sich in unserer Studie und einer Subgruppen-Analyse aus SAMMPRIS kein signifikanter Unterschied zwischen einer zeitnah (≤ 7 Tage) nach dem letzten cerebrovaskulären Ereignis durchgeführten Intervention und einem späteren (> 7 Tage) Interventionsbeginn

(Lutsep et al., 2015). Warum die FDA einen Interventionszeitpunkt > 7 Tage als eines von 4 Kriterien, die beim Einsatz des Wingspan-Stentes erfüllt sein müssen, aufführt, ist daher nicht nachzuvollziehen.

Einschränkungen der vorliegenden Dissertation

Die größte Einschränkung ist in der retrospektiven Datenerhebung der vorliegenden Kohortenstudie (Mann CJ, 2003) mit unterschiedlich langen follow-up- Zeiträumen zur Erhebung des Funktionszustands mittels mRS, postinterventionellen Schlaganfällen und Vitalitätsstatus, zu sehen. Bei 10 Patienten lagen keinerlei Informationen zum Langzeit-follow-up aus den Akten vor, und auch der postalisch versendete Fragebogen kam bei diesen Patienten zurück, da der Empfänger nicht unter der letzten im AKK angegebenen Adresse zu ermitteln war. In einem worst case-Szenario muss davon ausgegangen werden, dass diese 10 Patienten an nachfolgenden Schlaganfällen im Gebiet der behandelten ICAS verstorben sind.

Eine weitere Einschränkung liegt in der Tatsache, dass unterschiedliche Stents bei den Patienten eingesetzt wurden und keine Randomisierung zwischen alleiniger PTA und Stent-PTA erfolgte, was die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse und Vergleichbarkeit mit anderen Studien natürlich einschränkt.

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Dissertation nicht nur interventionell behandelte symptomatische Stenosen mit einem Stenosegrad $\geq 70\%$ eingeschlossen, die das höchste Risiko für ein Rezidivrisiko haben (Kasner et al., 2006), oder nur Patienten, die unter einer optimalen medikamentösen Therapie

(Thrombozytenfunktionshemmung, Statin, Antihypertonika) symptomatisch wurden, sondern alle interventionell behandelten symptomatischen ICAS $\geq 50\%$ in Perforator-tragenden Segmenten im Beobachtungszeitraum von 8 Jahren.

Siebzehn (13,5%) der insgesamt 126 analysierten Patienten hatten eine symptomatische ICAS $\geq 50-69\%$, die restlichen 109 (86,5%) Patienten einen Stenosegrad $\geq 70\%$.

Die Einnahmefrequenz von Thrombozytenfunktionshemmern, Statinen oder Antihypertonika vor der ersten interventionellen Behandlung lag mit 83,8%, 88,6% und 93,9% insgesamt auf einem hohen Niveau.

5 Zusammenfassung

Sechszwanzig der insgesamt 126 (20,6%) Patienten, die an einer symptomatischen intracraniellen arteriosklerotischen Stenose der Perforator-tragenden Hirnarterien einmalig oder mehrfach interventionell behandelt wurden (insgesamt 155 interventionelle Behandlungen), erlitten einen oder mehrere ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle im Versorgungsgebiet der behandelten Arterie periinterventionell oder im Langzeitverlauf von 19 ($\pm 23,5$) Monaten. Dabei kam es signifikant häufiger bei Eingriffen in der hinteren Hirnzirkulation zu einem Schlaganfall in dem von der behandelten Arterie versorgten Gefäßterritorium (adjustierte Hazard Ratio 3,78, 95%-KI 1,19-12,01, $p = 0,024$), was auf eine höhere Rate an ischämischen Schlaganfällen zurückzuführen war. Die peri-interventionellen ischämischen Schlaganfälle wurden in $\frac{3}{4}$ der Fälle durch den Verschluss einer Perforator-Arterie während der Intervention verursacht, während alle im Langzeitverlauf auftretenden ischämischen Reinfarkte im Versorgungsgebiet der behandelten Arterie durch embolische Infarkte oder einen Stent-Verschluss ausgelöst wurden. Die Rate an klinisch stummen Diffusionsstörungen im Magnetresonanztomographie (MRT) nach erfolgter perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) oder perkutaner transluminaler Stent Angioplastie (Stent-PTA) war mit 33,5% insgesamt sehr hoch, unterschied sich aber nicht signifikant zwischen Eingriffen der hinteren und vorderen Zirkulation. Es fanden sich in der vorliegenden Dissertation keine signifikanten Unterschiede in der Reinfarktrate zwischen einer alleinigen PTA- oder einer kombinierten Stent-PTA-Behandlung der symptomatischen Stenose. Auch die Latenz zum letzten cerebrovaskulären Ereignis vor dem ersten

interventionellen Eingriff der symptomatischen intracraniellen Stenose (<7 Tage oder > 7 Tage) hatte keinen Einfluss auf die Reinfarktrate.

6 Literaturverzeichnis

1. Abou-Chebl, A., Steinmetz, H. (2012): Critique of "stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis" by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. *Stroke* 43, 616-620.
2. Adams, H.P. Jr., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh, E.E. 3rd (1993): 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* 24, 35-42.
3. Al-Ali, F., Cree, T., Hall, S., Major, K., Smoker, S., Walker, S. (2011): Predictors of unfavorable outcome in intracranial angioplasty and stenting in a single-center comparison: results from the Borgess Medical Center-Intracranial Revascularization Registry. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32, 1221-1226.
4. Bash, S., Villablanca, J.P., Jahan, R., Duckwiler, G., Tillis, M., Kidwell, C., Saver, J., Sayre, J. (2005): Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 1012-1021.
5. Bendszus, M., Stoll, G. (2006): Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 5, 364-372.
6. Bonati, L.H., Jongen, L.M., Haller, S., Flach, HZ., Dobson, J., Nederkoorn, P.J., Macdonald, S., Gaines, P.A., Waaijer, A., Stierli, P., Jäger, H.R., Lyrrer, P.A.,

- Kappelle, L.J., Wetzel, S.G., van der Lugt, A., Mali, W.P., Brown, M.M., van der Worp, H.B., Engelter, S.T. ICSS-MRI study group (2010): New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol.* 9, 353-362.
7. Caplan, L.R. (1989): Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39, 1246-1250.
 8. Chimowitz, M., Lynn, M.J., Howlett-Smith, H., Stern, B.J., Hertzberg, V.S., Frankel, M.R., Levine, S.R., Chaturvedi, S., Kasner, S.E., Benesch, C.G.; Sila, C.A., Jovin, T.G., Romano, J.G. (2005): Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.* 352, 1305-1316.
 9. Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Derdeyn C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Lane, B.F., Janis, S., Lutsep, H.L., Barnwell, S.L., Waters, M.F., Hoh, B.L., Hourihane, J.M., Levy, E.I., Alexandrov, A.V., Harrigan, M.R., Chiu, D., Klucznik, R.P., Clark, J.M., McDougall, C.G., Johnson, M.D., Pride, L., Torbey, M.T., Zaidat, O.O., Rumboldt, Z., Cloft, H.J. (2011): SAMMPRIS trial investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 365, 993–1003.
 10. Chung, J.W., Kim, B.J., Sohn, C.H., Yoon, B.W., Lee, S.H. (2012): Branch atheromatous plaque: a major cause of lacunar infarction (high-resolution MRI study). *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2, 36-44.
 11. Derdeyn, C.P., Fiorella, D, Lynn, M.J., Rumboldt, Z., Cloft, H.J., Gibson, D., Turan, T.N., Lane, B.F., Janis, L.S., Chimowitz, M.I. (2013): Stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial

stenosis trial investigators. Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Neurosurgery* 72, 777-795.

12. Derdeyn, C.P., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Fiorella, D., Turan, T.N., Janis, L.S., Montgomery, J., Nizam, A., Lane, B.F., Lutsep, H.L., Barnwell, S.L., Waters, M.F., Hoh, B.L., Hourihane, J.M., Levy, E., Alexandrov, A.V., Harrigan, M.R., Chiu, D., Klucznik, R.P., Clark, J.M., McDougall, C.G., Johnson, M.D., Pride, G.L Jr., Zaidat, O.O., Rumboldt, Z., Cloft, H.J. (2014): Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 383, 333-341.
13. Djulejić V., Marinković S., Milić V., Georgievski B., Rašić M., Aksić M., Puškaš L. (2015): Common features of the cerebral perforating arteries and their clinical significance. *Acta Neurochir. (Wien)* 157: 743-754.
14. Duus, P. (2001): *Neurologisch-topische Diagnostik*. 7. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
15. Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., Moran, A.E., Sacco, R.L, Anderson, L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C.M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., Murray, C. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. (2014): Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 383, 245-254.

16. Fiehler, J., Berlis, A., Grond, M., Knauth, M., Hamann, G., Kurre, W. (2014): <https://www.dgn.org/rubrik-dgn/stellungnahmen-der-dgn/2946-stellungnahme-intrakranielle-stents>.
17. Fiorella, D., Derdeyn, C.P., Lynn, M.J., Barnwell, S.L., Hoh, B.L., Levy, E.I., Harrigan, M.R., Klucznik, R.P., McDougall, C.G., Pride, G.L. Jr., Zaidat, O.O., Lutsep, H.L., Waters, M.F., Hourihane, J.M., Alexandrov, A.V., Chiu, D., Clark, J.M., Johnson, M.D., Torbey, M.T., Rumboldt, Z., Cloft, H.J., Turan, T.N., Lane, B.F., Janis, L.S., Chimowitz, M.I. (2012): Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 43, 2682-2688.
18. Gizewski, E.R., Weber, R., Forsting, M. (2011): Prognose und Therapie von symptomatischen intrakraniellen Stenosen. *Rofo* 183, 104-111.
19. Gröschel, K., Schnaudigel, S., Pilgram, S.M., Wasser, K., Kastrup, A. (2009): A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 40, e340-e347.
20. Heuschmann, P.U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röthert, J., Kolominsky-Rabas, L., Berger, K. für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt. Neurol.* 37, 333-340.
21. Holmstedt, C.A., Turan, T.N., Chimowitz, M.I. (2013): Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 12, 1106-1114.

22. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm314600.htm>9
23. <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/639/>.
24. https://www.iqwig.de/download/N14-01_Kurzfassung_Rapid-Report_Intrakranielle-Stents.pdf.
25. Jiang, W.J., Yu, W., Ma, N., Du, B., Lou, X., Rasmussen, PA. (2011): High resolution MRI guided endovascular intervention of basilar artery disease. *J. Neurointerv. Surg.* 3, 375-378.
26. Kahlert, P.M., Eggebrecht, H. Knipp, S.C., Schlamann, M., Thielmann, M., Al-Rashid, F., Weber, M., Johansson, U., Wendt, D., Jakob, H.G., Forsting, M., Sack, S., Erbel, R. (2010): Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 121, 870-878.
27. Kaufmann, T.J., Huston, J. 3rd, Mandrekar, J.N., Schleck, C.D., Thielen, K.R., Kallmes, D.F.(2007): Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 243, 812-819.
28. Kasner, S.E., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., Howlett-Smith, H., Stern, B.J., Hertzberg, V.S., Frankel, M.R., Levine, S.R., Chaturvedi, S., Benesch, C.G., Sila, C.A., Jovin, T.G., Romano, J.G., Cloft, H.J. (2006): Warfarin aspirin symptomatic intracranial disease trial investigators predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113, 555-563.
29. Kurre, W., Berkefeld, J., Brassel, F., Brüning, R., Eckert, B., Kamek, S., Klein, G.E., Knauth, M., Liebig, T., Maskova, J., Mucha, D., Neumann-Haefelin, T.,

- Pilgram-Pastor, S., Sitzler, M., Sonnberger, M., Tietke, M., Trenkler, J., Turowski, B. (2010): In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenosis. *Stroke* 41, 494-498.
30. Kurre, W., Berlis, A., Diener, H.C., Fiehler, J., Gold, R., Groden, C., Hamann, G.F., Röther, J., Eckert, B. (2015): <https://www.dgn.org/rubrik-dgn/stellungnahmen-der-dgn/3099-iqwig-arbeitspapier-ga15-02-stents-zur-behandlung-intrakranieller-stenosen-vissit-studie-und-akutbehandlung-in-deutschland>.
31. Li, T.X., Gao, B.L., Cai, D.Y., Wang, Z.L., Zhu, L.F., Xue, J.Y., Bai, W.X., He, Y.K., Li, L. (2015): Wingspan stenting for severe symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in 433 patients treated at a single medical center. *PLoS One* 10, e0139377.
32. Lutsep, H.L., Lynn, M.J., Cotsonis, G.A., Derdeyn, C.P., Turan, T.N., Fiorella, D., Janis, L.S., Lane, B.F., Montgomery, J., Chimowitz, M.I.; SAMMPRIS Investigators (2015): Does the stenting versus aggressive medical therapy trial support stenting for subgroups with intracranial stenosis? *Stroke* 46, 3282-3284.
33. Mann, C.J. (2003): Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg. Med. J.* 20, 54–60.
34. Marinković, S.V., Gibo, H. (1993): The surgical anatomy of the perforating branches of the basilar artery. *Neurosurgery* 33, 80-87.
35. Nahab, F., Lynn, M.J., Kasner, S.E., Alexander, M.J., Klucznik, R., Zaidat, O.O., Chaloupka, J., Lutsep, H., Barnwell, S., Mawad, M., Lane, B., Chimowitz,

- M.I. (2009): NIH Multicenter wingspan intracranial stent registry study group.neurology. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology* 72, 2014-2019.
36. Park, K.Y., Kim, B.M., Kim, D.J., Kim, D.I., Heo, J.H., Nam, H.S., Kim, Y.D., Song, D.(2014): Incidence and risk factors for diffusion-weighted imaging (+) lesions after intracranial stenting and its relationship with symptomatic ischemic complications. *Stroke* 45, 3298-3303.
37. Qureshi, A.I., Chaudhry, S.A., Siddiq, F., Majidi, S., Rodriguez, G.J., Suri, M.F. (2013): A randomized trial comparing primary angioplasty versus stent placement for symptomatic intracranial stenosis. *J. Vasc. Interv. Neurol.* 6, 34-41.
38. Qureshi, A.I., Caplan, L.R. (2014): Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 383, 984-998.
39. Ryoo, S., Lee, M.J., Cha, J., Jeon, P., Bang, O.Y. (2015): Differential vascular pathophysiologic types of intracranial atherosclerotic stroke: a high-resolution wall magnetic resonance imaging study. *Stroke* 46, 2815-2821.
40. Samuels, O.B., Joseph, G.J., Lynn, M.J., Smith, H.A., Chimowitz, M.I. (2000): A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 21, 643-646.
41. Silber, T., Ziemann, U., Ernemann, U., Bischof, F. (2014): Analysis of periinterventional complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience. *Eur. J. Radiol.* 83, 2190-2195.

42. Suri, M.F., Qiao, Y., Ma, X., Guallar, E., Zhou, J., Zhang, Y., Liu, L., Chu, H., Qureshi, A.I., Alonso, A., Folsom, A.R., Wasserman, B.A. (2016): Prevalence of intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution magnetic resonance angiography in the general population: The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 47, 1187-1193.
43. Tsivgoulis, G., Zand, R., Katsanos, A.H., Turc, G., Nolte, C.H., Jung, S., Cordonnier, C., Fiebach, J.B., Scheitz, F., Klinger-Gratz, P.P., Oppenheim, C., Goyal, N., Safouris, A., Mattle, H.P., Alexandrov, A.W., Schellinger, P.D., Alexandrov, A.V. (2016): Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *Jama Neurology* 73, 675-683.
44. Tsumoto, T., Terada, T., Tsuura, M., Matsumoto, H., Masuo, O., Yamaga, H., Itakura, T. (2005): Diffusion-weighted imaging abnormalities after percutaneous transluminal angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 385-389.
45. Villablanca, J.P., Rodriguez, F.J., Stockman, T., Dahliwal, S., Omura, M., Hazany, S., Sayre, J. (2007): MDCT angiography for detection and quantification of small intracranial arteries: comparison with conventional catheter angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 188, 593-602.
46. Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Soo, Y.O., Pu, Y., Pan, Y., Wang, Y., Zou, X., Leung, T.W., Cai, Y., Bai, Q., Wu, Y., Wang, C., Pan, X., Luo, B., Wong, K.S, CICAS Study Group. (2014): Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke* 45, 663-669.

47. Weber, R., Kraywinkel, K., Diener, H.C., Weimar, C., German Stroke Study Collaboration (2010): Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc. Dis.* 30, 188-193.
48. Weimar, C., Goertler, M., Harms, L., Diener, H.C. (2006): Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch. Neurol.* 63, 1287-1291.
49. Wong, L.K. (2006): Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int. J. Stroke* 1, 158-159.
50. Yeo, L.L., Wu, Y.M., Chen, Y.L., Yeh, C.H., Lee, T.H., Wong, H.F. (2017): MRI audit of complications in intracranial stenosis treated with Wingspan device. *J. Neurointerv. Surg.* 9, 466-470.
51. Zaidat, O.O., Castonguay, A.C., Nguyen, T.N., Becker, K.J., Derdeyn, C.P., Nelson, P.K., Amarenco, P., Brott, T.G. (2014): Impact of SAMMPRIS on the future of intracranial atherosclerotic disease management: polling results from the ICAD symposium at the International Stroke Conference. *J. Neurointerv. Surg.* 6, 225-230.
52. Zaidat, O.O., Fitzsimmons, B.F., Woodward, B.K., Wang, Z., Killer-Oberpfalzer, M., Wakhloo, A., Gupta, R., Kirshner, H., Megerian, J.T., Lesko, J., Pitzer, P., Ramos, J., Castonquay, A.C., Barnwell, S., Smith, W.S., Gress, D.R., Vissit Trial Investigators (2015): Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 313, 1240-1248.

53. Zhou, W., Baughman, B.D., Soman, S., Wintermark, M., Lazzeroni, L.C., Hitchner, E., Bhat, J., Rosen, A. (2017): Volume of subclinical embolic infarct correlates to long-term cognitive changes after carotid revascularization. *J. Vasc. Surg.* 65, 686-694.

7 Tabellen

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika, peri-prozedurale Daten und Langzeit-Outcome der eingeschlossenen Patienten.

	Alle Eingriffe	MCA alle Eingriffe	BA/V4 alle Eingriffe	p-Wert	MCA Erst-eingriff	BA/V4 Erst-eingriff	p-Wert
Gesamtanzahl Eingriffe, n	155	79	76				
Anzahl Ersteingriffe, n	127	60	67		60	67	
Anzahl Rezidiveingriffe, n	28	19	9				
Alter bei Eingriff, Jahren, Mean-Wert (SD, min-max)	67 (12,1; 26-85)	61 (13,8; 26-85)	70 (8,0; 47-83)	<0,001	62 (13,4; 26-85)	70 (8,2; 47-83)	0,002
Männlich, n (%)	97 (62,6)	39 (49,4)	58 (76,3)	0,001	31 (52,5)	52 (76,5)	0,005
Arterielle Hypertonie, n (%)	131 (88,5)	66 (86,8)	65 (90,3)	0,512	49 (87,5)	58 (89,2)	0,767
Hyperlipidämie, n (%)	128 (85,9)	64 (83,1)	64 (88,9)	0,312	47 (82,5)	57 (87,7)	0,416

Diabetes mellitus, n (%)	56 (37,6)	31 (40,3)	25 (34,7)	0,486	20 (35,1)	24 (36,9)	0,833
Vorhofflimmern, n (%)	20 (13,4)	6 (7,8)	14 (19,4)	0,037	4 (7,0)	13 (20,0)	0,039
Aktuell Raucher, n (%)	21 (14,1)	15 (19,5)	6 (8,3)	0,051	12 (21,1)	5 (7,7)	0,033
TFH bei Eingriff, n (%)	138 (93,9)	70 (93,3)	68 (94,4)	0,779	50 (90,9)	61 (93,8)	0,543
Statin bei Eingriff, n (%)	124 (83,8)	64 (84,2)	60 (83,3)	0,885	47 (83,9)	53 (81,5)	0,729
Orale Antikoagulation bei Eingriff, n (%)	21 (14,0)	5 (6,4)	16 (22,2)	0,005	3 (5,2)	15 (23,1)	0,005
Antihypertensive Medikation bei Eingriff, n (%)	132 (88,6)	66 (85,7)	66 (91,7)	0,253	49 (86,0)	59 (90,8)	0,406
Stenosegrad \geq 70%, n (%)	124 (81,0)	56 (72,7)	68 (89,5)	0,008	46 (80,7)	63 (92,6)	0,046
Prozedur \leq 7 Tage nach letzter TIA/ Schlaganfall, n (%)	36 (30)	16 (26,7)	20 (33,3)	0,426	16 (27,1)	20 (33,3)	0,461
PTA mit Drug-eluting Ballon, n	26 (16,9)	15 (19,0)	11 (14,7)	0,474	8 (13,6)	8 (11,9)	0,785

(%)							
Stent-PTA, n (%)	94 (60,6)	49 (62,0)	45 (59,2)	0,720	36 (61,0)	39 (57,4)	0,675
Selbst- expandierbarer Stent, n (%)	56 (36,1)	37 (46,8)	19 (25,0)	<0,001	28 (47,5)	17 (25,0)	0,004
Ballon-montierter Stent, n (%)	38 (24,5)	11 (13,9)	27 (35,5)	0,001	10 (16,9)	23 (33,8)	0,007
Protektionssystem, n (%)	8 (5,2)	3 (3,8)	5 (6,6)	0,434	1 (1,7)	5 (7,4)	0,134
TFH bei Entlassung, n (%)	151 (99,3)	79 (100)	72 (98,6)	0,297	59 (100)	65 (98,5)	0,342
Statin bei Entlassung, n (%)	130 (86,1)	68 (87,2)	62 (84,9)	0,690	51 (87,9)	55 (83,3)	0,468
Rezidivstenose, n (%)	60 (38,7)	32 (40,5)	28 (36,8)	0,640	26 (44,1)	26 (38,2)	0,505
Follow-up Zeitraum, Mean- Wert (SD, min- max)	19 (23,7; 0-111)	18,5 (24,3; 0- 111)	19 (23,5; 0-96)	0,875	18 (24,3; 0-111)	19 (23,6; 0-96)	0,953

Tabelle 2: Übersicht über die periprozeduralen und die im Langzeit-follow up aufgetretenen ischämischen Schlaganfälle in dem mittels PTA oder Stent-PTA behandelten Gefäßterritorium mit der wahrscheinlichen Ätiologie

Patienten-Nr. (Vordere oder hintere Zirkulation)	Alter/ Geschlecht	Behandeltes Gefäß	PTA allein oder Stent-PTA	Peri- proceduraler (PP) oder Schlaganfall im follow-up (FU)	Bildgebung und wahrscheinlicher Schlaganfallmechanismus (Peroratorverschluss; embolisch; Gefäßverschluss)	mRS-Wert Ende follow- up
2 (VZ)	76/männlich	M1 rechts	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Fast kompletter Mediainfarkt links im CCT bei M1-Stentverschluss	6
20 (VZ)	74/männlich	M1 rechts	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Embolische Infarkte im Mediastromgebiet links im MRT; keine Stent-Re-Stenose	3
26 (VZ)	74/männlich	M1 links	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Rezidiveingriff	Embolische punktförmige Infarkte im gesamten Mediastromgebiet links im MRT	2
40 (VZ)	68/weiblich	M1 rechts	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Rezidiveingriff	Infarkt im Centrum semiovale und Caudatuskopf rechts im MRT	0
42 (VZ)	61/weiblich	M1 rechts	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Stammganglien-Perforatorinfarkt im MRT	0
49(VZ)	43/weiblich	M1 links	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Rezidiveingriff	Perforator-Infarkt im MRT	4

Patienten-Nr. (Vordere oder hintere Zirkulation)	Alter/ Geschlecht	Behandeltes Gefäß	PTA allein oder Stent-PTA	Peri- proceduraler (PP) oder Schlaganfall im follow-up (FU)	Bildgebung und wahrscheinlicher Schlaganfallmechanismus (Peroratorverschluss; embolisch; Gefäßverschluss)	mRS-Wert Ende follow- up
1 (HZ)	47/männlich	A. basilaris	PTA allein	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Paramedianer Pons-Infarkt im MRT	2
2 (HZ)	67 männlich	A. basilaris	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Kompletter Hirnstamminfarkt im CCT bei Stentverschluss	6
13 (HZ)	74/weiblich	A. basilaris	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Paramedianer Pons-Infarkt im MRT	1
14 (HZ)	66/männlich	A. basilaris	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Paramedianer Pons-Infarkt im MRT	n.a.
17 (HZ)	64/männlich	A. basilaris und AV links	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	MRT: Ischämien im Kleinhirn bds. haben zugenommen. Frischer paramedianer Ponsinfarkt rechts. Neue schämie im Thalamus und Posteriorstromgebiet links	2
20 (HZ)	70/männlich	A. basilaris	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Verschluss A. basilaris im Bereich des Stentes, frustrane Thrombektomie	n.a.
21 (HZ)	78/männlich	A. basilaris	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Kleinhirnininfarkte bds. und im hinteren Balken im MRT	0
22 (HZ)	71/weiblich	A. basilaris	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Ausgeprägte Infarkt Hirnstamm, Mittelhirn, Posteriorstromgebiet bds. im CCT	6
25 (HZ)	73/männlich	A. basilaris	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Paramedianer Pons-Infarkt im MRT	1

37 (HZ)	58/männlich	A. basilaris	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Symptomatische In-Stent Thrombose A. basilaris 03/2013	0
41(HZ)	73/männlich	A. basilaris	PTA allein	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Paramedianer Pons-Infarkt links im MRT	n.a.
42 (HZ)	55/männlich	A. basilaris	PTA allein	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Pons-, Kleinhirn- und Posteriorinfarkte im MRT	1
45 (HZ)	52/männlich	A. basilaris	PTA allein	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Hirnstamminfarkt bds. und Kleinhirnininfarkte bds. im MRT	6
56 (HZ)	56/männlich	AV rechts	Stent-PTA	PP-Schlaganfall bei Rezidiveingriff	Medullainfarkt rechts im MRT	3
62 (HZ)	66/männlich	A. basilaris	PTA allein	PP-Schlaganfall bei Ersteingriff	Infarkte Pons links und Kleinhirn rechts im MRT	1
66 (HZ)	75/weiblich	V4 links	Stent-PTA	FU-Schlaganfall nach Ersteingriff	Infarkte im Kleinhirn und Posteriorstromgebiet bds. im MRT	2

8 Fragebogen zur Studie

„Periprozedurale Komplikationsrate, Restenoserate und
Langzeitoutcome bei einer interventionellen PTA- oder Stent-
PTA-Behandlung Perforator-tragender intrakranieller Hirngefäße“

Kliniken für Neuroradiologie und Neurologie, Alfried Krupp

Krankenhaus Essen

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Wie beurteilen Sie oder Ihr Angehöriger Ihren **aktuellen Zustand** (bitte ankreuzen):

- Ich habe keinen Schlaganfall erlitten
- Ich habe nach dem Schlaganfall aktuell keine Beeinträchtigungen/Symptome mehr
- Ich kann trotz leichter Ausfälle/Symptome aktuell alle meine Alltagsaktivitäten verrichten

Ich bin aktuell in meinen Alltagsaktivitäten eingeschränkt, brauche aber keine fremde Hilfe beim Gehen, Waschen, Anziehen oder Essen

Ich benötige aktuell Hilfe im Alltag (beim Waschen, Anziehen, Essen), kann aber ohne Hilfe (Gehstock, andere Person, Rollstuhl) gehen

Ich benötige aktuell Hilfe bei der Körperpflege und kann nicht ohne Hilfe (Gehstock, andere Person, Rollstuhl) gehen

Ich bin aktuell bettlägerig und benötige ständige pflegerische Hilfe

Der Patient ist verstorben

Haben Sie nach der Behandlung der Verengung einer Hirnarterie im Alfred Krupp Krankenhaus einen **erneuten Schlaganfall** erlitten?

JA

NEIN

Wenn ja, wann? _____

Haben Sie nach der Behandlung der Verengung einer Hirnarterie im Alfred Krupp Krankenhaus eine **erneute** Aufdehnung der Verengung gehabt?

JA

NEIN

Wenn ja, wann? _____ Wenn ja, wo? _____

Nehmen Sie **aktuell** blutverdünnende Medikamente ein?

JA

NEIN

Wenn ja, welche Medikamente nehmen Sie ein (Aspirin oder ASS, Clopidogrel (z.B. Plavix©, Iscover©), Marcumar, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)

9 Abkürzungsverzeichnis

ACA	A. cerebri anterior
ACC	A. carotis communis
ACI	A. carotis interna
ACM	A. cerebri media
ACP	A. cerebri posterior
AKK	Alfried Krupp Krankenhaus
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	A. vertebralis
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow up
HZ	Hintere Hirnzirkulation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
MRA	Magnetresonanztomographie - Angiographie
mRS	modifizierte Rankin Skala

MRT	Magnetresonanztomographie
PP	periprozedural
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
SAB	Subarachnoidalblutung
SAMMPRIS	Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOF	Time of flight
VISSIT	Viitesse Intracranial Stent Study for ischemic Stroke Therapy
VZ	Vordere Hirnzirkulation
WASID	Warfarin–Aspirin Symptomatic Intracranial Disease

10 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der Dissertation unterstützend zur Seite standen und maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Ralph Weber, Oberarzt der neurologischen Klinik und Leiter der Stroke Unit am Alfried Krupp Krankenhaus Essen, für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, die stets geduldige Anleitung und den Druck an den richtigen Stellen, wenn ich im Verlauf der Arbeit den Faden verloren habe. Er hat mir im PJ-Tertial Neurologie in der Neurologischen Universitätsklinik Essen einen Großteil meines neurologischen Wissens, das ich in meiner ärztlichen Tätigkeit häufig einsetzen kann, vermittelt. Er war mir immer ein fachliches und menschliches Vorbild.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Dr. med. Hannes Nordmeyer und Prof. Dr. med. Rene Chapot aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Alfried Krupp Krankenhaus Essen für die immer freundliche Aufnahme in Ihrer Klinik und die regelmäßigen fruchtbaren Diskussionen. Herr Dr. Nordmeyer hat durch seine gut verständlichen Erklärungen hinsichtlich der Technik der kathetergestützten interventionellen Eingriffe sowie seine Einführung in die Auswertung der

Computer-und MR-Tomographie und die cerebrale digitale Subtraktionsangiographie maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Ehefrau und meinen Geschwistern, besonders meinem Bruder Hüseyin Aycil und Schwester Kudret Gül, sowie meinem Praxispartner Yolcu Kilicli für die uneingeschränkte Unterstützung und das häufige Motivieren, ohne die ich diese Arbeit nicht gemeistert hätte.

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

