

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie  
(Prof. Dr. med. M. Knauth)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Auftreten von In-Stent-Restenosen nach stentgeschützter intrakranieller perkutaner  
transluminaler Angioplastie  
Eine Langzeit-Follow-up-Untersuchung des Kollektivs der Universitätsmedizin  
Göttingen

**INAUGURAL – DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Katharina Knaub**  
aus Kaskelen/Kasachstan

Göttingen 2016

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I. Berichterstatter:** Prof. Dr. med. P. Schramm

**II. Berichterstatter/in:**

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen  
Prüfung:**

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung.....	1
1.1	Intrakranielle Arterien .....	1
1.1.1	Einteilung der intrakraniellen Segmente der Arteria carotis interna .....	2
1.1.2	Kollateralverbindungen.....	3
1.2	Intrakranielle arterielle Stenosen .....	3
1.2.1	Prädilektionsstellen intrakranieller atherosklerotischer Stenosen .....	4
1.2.2	Risikofaktoren.....	4
1.3	Symptomatik intrakranieller Stenosen .....	5
1.4	Therapiemöglichkeiten .....	6
1.4.1	Operative Therapie.....	6
1.4.2	Medikamentöse Therapie .....	6
1.4.3	Perkutane transluminale Ballonangioplastie .....	7
1.4.4	Stentgeschützte perkutane transluminale Angioplastie .....	8
1.5	In-Stent-Restenosen.....	8
1.6	Bildgebung intrakranieller arterieller Stenosen nach Stentimplantation.....	9
1.7	Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2	Methodik.....	12
2.1	Patienten und Ausschlusskriterien.....	12
2.2	Datenerhebung.....	13
2.2.1	Patientendaten .....	13
2.2.2	Klinische Parameter .....	13
2.2.2.1	National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS) .....	14
2.2.2.2	Modified Rankin Scale (mRS) .....	14
2.3	Material.....	15
2.3.1	Bildmaterial.....	15
2.3.2	Implantatmaterial.....	15
2.4	Methoden.....	16
2.4.1	Messung der Stenosegrade .....	16
2.4.2	Diagnostik.....	18
2.4.2.1	Prinzip der transkraniellen Doppler- und Duplex-Sonografie .....	18
2.4.2.2	Prinzip der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiografie (iaDSA) .....	19

2.4.2.3 Prinzip der intravenösen angiografischen Flach-Detektor- Computertomografie (ivFD-aCT) .....	19
2.4.2.4 Prinzip der computertomografischen Angiografie (CTA) .....	20
2.5 Stentimplantation und Nachbehandlung .....	20
2.6 Statistische Methoden .....	22
2.6.1 Analyse Stenosegradausmaß im Zeitverlauf .....	22
2.6.2 ISR-freie Überlebenszeitanalyse .....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientenkollektiv.....	24
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	24
3.1.2 Risikofaktoren und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen .....	24
3.2 Präinterventionelle klinische Symptomatik.....	25
3.3 Präinterventionelle Medikation.....	26
3.4 Lokalisation der Stenosen .....	26
3.5 Stentimplantation.....	29
3.5.1 Periinterventionelle Komplikationen.....	29
3.5.2 Stenosegradreduktion .....	30
3.5.3 Postinterventionelle Komplikationen.....	31
3.5.4 Veränderung der klinischen Symptomatik .....	31
3.6 Stenosegradausmaß im Zeitverlauf.....	36
3.7 Rezidivfreie Überlebenszeitanalyse.....	39
3.7.1 Vergleich zwischen Altersgruppen .....	40
3.7.2 Vergleich zwischen dem Bestehen und Fehlen einer arteriellen Hypertonie .	42
3.7.3 Vergleich zwischen den zwei am häufigsten implantierten Stentsystemen ...	43
3.8 Verlauf der aufgetretenen ISR .....	44
3.8.1 Klinische Präsentation beim Auftreten der ISR.....	52
3.9 Medikation nach erfolgter Stentimplantation.....	52
4 Diskussion .....	53
4.1 Klinische Relevanz .....	53
4.2 Einordnung dieser Arbeit .....	53
4.2.1 Diskussion der ermittelten ISR-Rate.....	54
4.2.2 Diskussion der niedrigeren ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei jüngeren Patienten.....	59

4.2.3 Diskussion der niedrigeren geschätzten ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei Wingspan™-Stentimplantation im Vergleich zum Driver®-Stentsystem.....	60
4.2.4 Diskussion der niedrigeren ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne eine arterielle Hypertonie.....	61
4.3 Frühes Auftreten der meisten ISR .....	61
4.4 Symptomatik der aufgetretenen ISR.....	63
4.5 Diskussion der Messmethode.....	65
4.6 Praktikabilität der Messungen anhand der verschiedenen Bildmaterialien .....	66
4.7 Problematik bei der Evaluation des klinischen Status .....	70
4.8 Gesamtdiskussion des Stellenwerts der stentgeschützten PTA intrakranieller Gefäße .....	70
5 Zusammenfassung .....	73
6 Literaturverzeichnis .....	74

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri.....	1
Abbildung 2: Segmente der Arteria carotis interna nach Bouthillier .....	3
Abbildung 3: Messbeispiel.....	17
Abbildung 4: Übersicht der Altersverteilung.....	24
Abbildung 5: Box-Whisker-Plot für Stenosegrade vor und nach der Stentimplantation .....	30
Abbildung 6: Verlauf der NIH-SS-Werte .....	33
Abbildung 7: Verlauf der mRS-Werte.....	34
Abbildung 8: Veränderung des Stenosegradausmaßes bei der ersten Follow-up- Untersuchung .....	36
Abbildung 9: Geschätzte In-Stent-Restenose-freie Überlebenswahrscheinlichkeit .....	40
Abbildung 10: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter ..	41
Abbildung 11: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor arterielle Hypertonie .....	42
Abbildung 12: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit für 2 Stentsysteme .....	43
Abbildung 13: Verlauf der Behandlung einer Stenose der A. cerebri media bei Patient 17 .....	45
Abbildung 14: ivFD-aCT-Kontrolle 24 Monate nach Stentimplantation (Patient 17) .....	46
Abbildung 15: Behandlung einer ISR mittels Ballondilatation.....	47
Abbildung 16: iaDSA-Verlaufsuntersuchungen von Patientin 23.....	48
Abbildung 17: iaDSA-Verlaufsbeobachtung von Patientin 31 .....	50
Abbildung 18: CTA-Verlaufsbildgebung von Patient 26 .....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der ausgeschlossenen Patienten .....	13
Tabelle 2: Übersicht der implantierten Stentsysteme .....	16
Tabelle 3: Verteilung von Risikofaktoren und kardiovaskulären Begleiterkrankungen.....	25
Tabelle 4: Stenosenlokalisierung .....	26
Tabelle 5: Übersicht Kollektiv präinterventionell Teil I.....	27
Tabelle 6: Übersicht Kollektiv präinterventionell Teil II.....	28
Tabelle 7: Anzahl der implantierten Stentsysteme .....	29
Tabelle 8: Übersicht klinischer Status und Komplikationen.....	35
Tabelle 9: Stenosegradverlauf und Follow-up-Dauer.....	38
Tabelle 10: Übersicht der Studien mit vergleichbarer ISR-Definition.....	56
Tabelle 11: Vorliegende neurosonografische Untersuchungen der Drop-Out-Patienten ohne ISR-Verdacht .....	58
Tabelle 12: Vor- und Nachteile der bildgebenden Modalitäten.....	68

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

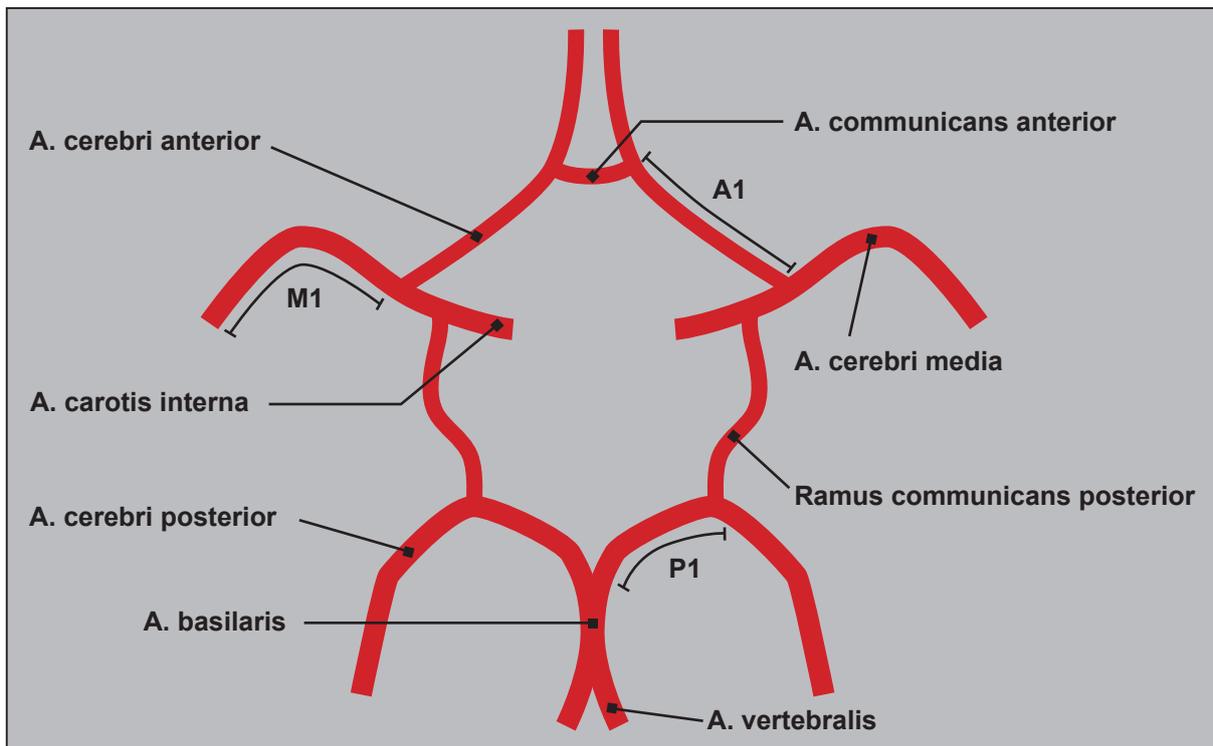
<b>A.</b>	Arteria
<b>A1</b>	Anfangssegment der Arteria cerebri anterior bis zur Arteria communicans anterior
<b>A2</b>	Abschnitt der Arteria cerebri anterior distal der Arteria communicans anterior
<b>Aa.</b>	Arteriae
<b>AB</b>	Arteria basilaris
<b>ACA</b>	Arteria cerebri anterior
<b>ACE</b>	Arteria carotis externa
<b>ACI</b>	Arteria carotis interna
<b>ACM</b>	Arteria cerebri media
<b>ACT</b>	Activated clotting time
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AV</b>	Arteria vertebralis
<b>AV-Shunt</b>	arteriovenöser Shunt
<b>BES</b>	ballonexpandierendes Stentsystem
<b>Blooming</b>	Artefakt, welches an stark strahlenabschwächendem Material wie z. B. einem Stent auftritt und zu einer vergrößerten Darstellung des entsprechenden Materials führt. Folglich stellt sich das angrenzende Gefäßlumen verschmälert dar.
<b>BPTA</b>	Perkutane transluminale Ballonangioplastie
<b>C2</b>	petröses Segment der Arteria carotis interna
<b>C3</b>	Foramen lacerum Segment der Arteria carotis interna
<b>C4</b>	kavernöses Segment der Arteria carotis interna
<b>C5</b>	Klinoid-Segment der Arteria carotis interna
<b>C6</b>	ophthalmisches Segment der Arteria carotis interna
<b>C7</b>	kommunizierendes Segment der Arteria carotis interna
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CTA</b>	computertomografische Angiografie
<b>FU</b>	Follow-up-Bildgebung/-en
<b>iaDSA</b>	intraarterielle Digitale Subtraktionsangiografie
<b>IAS</b>	intrakranielle arterielle Stenose/-en
<b>IQR</b>	Inter-Quartil-Range
<b>ISR</b>	In-Stent-Restenose/-en
<b>ivFD-aCT</b>	intravenöse angiografische Flach-Detektor-Computertomografie
<b>M1</b>	Anfangssegment der Arteria cerebri media bis zur weiteren Aufteilung
<b>MIP</b>	<b>Maximum-Intensitäts-Projektion:</b> Rekonstruktionsform im Rahmen der Erstellung eines zweidimensionalen Datensatzes aus einem dreidimensionalen Datensatz. Hierbei wird entlang eines Projektionsstrahles durch mehrere Schichten auf der entstehenden errechneten Schicht nur der Punkt mit dem größten Signalwert (der maximalen Intensität) für das neu entstehende Projektionsbild verwendet.

<b>MPR</b>	Multiplanare Rekonstruktion. Rekonstruktionsform zur Erstellung zweidimensionaler Bilder aus einem dreidimensionalen Datensatz. Es werden aus mehreren vorhandenen Schichten einer Ebene Schichten einer anderen Bildebene errechnet. Hierbei können auch kurvenförmige Verläufe beispielsweise eines Gefäßes auf den Quellbildern festgelegt und im errechneten Bild entsprechend mitberücksichtigt werden.
<b>mRS</b>	Modified Rankin Scale
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NIH-SS</b>	National Institutes of Health Stroke Scale
<b>P1</b>	Anfangssegment der Arteria cerebri posterior bis zum Abgang des Ramus communicans posterior
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>PTA</b>	perkutane transluminale Angioplastie
<b>Restenose</b>	erneut aufgetretene beziehungsweise progrediente Stenose nach erfolgreicher PTA
<b>Reststenose</b>	Ausmaß der Stenose unmittelbar nach einer iatrogenen Intervention
<b>s.</b>	siehe
<b>SAMMPRIS</b>	Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (Studienabkürzung)
<b>SD/Stdabw.</b>	Standardabweichung
<b>SES</b>	selbstexpandierendes Stentsystem
<b>SPTA</b>	Stentgeschützte perkutane transluminale Angioplastie
<b>Stroke Unit</b>	Spezialstationen, auf denen Schlaganfall-Betroffene in den ersten Tagen nach ihrem Schlaganfall betreut werden. Hier erfolgt Diagnostik, Überwachung und Therapie.
<b>TIA</b>	transitorisch ischämische Attacke
<b>V4</b>	intrakranieller Abschnitt der Arteria vertebralis
<b>WASID</b>	<b>W</b> arfarin- <b>A</b> spirin <b>S</b> ymptomatic <b>I</b> ntracranial <b>D</b> isease (Studienabkürzung)

# 1 Einleitung

## 1.1 Intrakranielle Arterien

Es gibt vier intrakranielle Hauptarterien, die von zervikal kommend das Gehirn mit Blut versorgen. Man kann die zerebralen Blutgefäße einer vorderen und hinteren Zirkulation zuordnen, wobei die Arteria carotis interna (ACI) mit ihren Ästen der vorderen Zirkulation und die beiden Arteriae vertebrales und deren nachgeschalteten Gefäße der hinteren Zirkulation zugeordnet werden können. An der Hirnbasis stehen die verschiedenen Zirkulationen über den Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii) untereinander in Verbindung (schematisch in Abbildung 1 dargestellt). Die Anastomose der vorderen Zirkulation beider Gehirnhälften beruht auf der Arteria communicans anterior, welche die Arteria cerebri anterior der rechten und linken Seite miteinander verbindet. Die hintere Zirkulation steht über die Rami communicantes posteriores, welche die ACI mit der paarigen Arteria cerebri posterior verbinden, mit der vorderen Zirkulation in Verbindung.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus cerebri**

Abbildung modifiziert nach Yilmaz 2012, S. 1095, Legende modifiziert

A1: Anfangssegment der Arteria cerebri anterior bis zur Arteria communicans anterior

M1: Anfangssegment der Arteria cerebri media bis zur weiteren Aufteilung

P1: Anfangssegment der Arteria cerebri posterior bis zum Abgang des Ramus communicans posterior

Die ACI teilt sich terminal in die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior auf.

Die Arteria cerebri anterior (ACA) der rechten und linken Seite wird nicht nur durch die Arteria communicans anterior verbunden, sondern auch in zwei Segmente unterteilt (Gallucci et al. 2007). Das A1-Segment (vgl. Abbildung 1) liegt proximal und das A2-Segment distal dieser Verbindung.

Die Arteria cerebri media als größter abgehender Ast der ACI wird bis zur Stelle, an der sie sich in weitere Äste aufteilt, als M1-Segment bezeichnet (vgl. Abbildung 1).

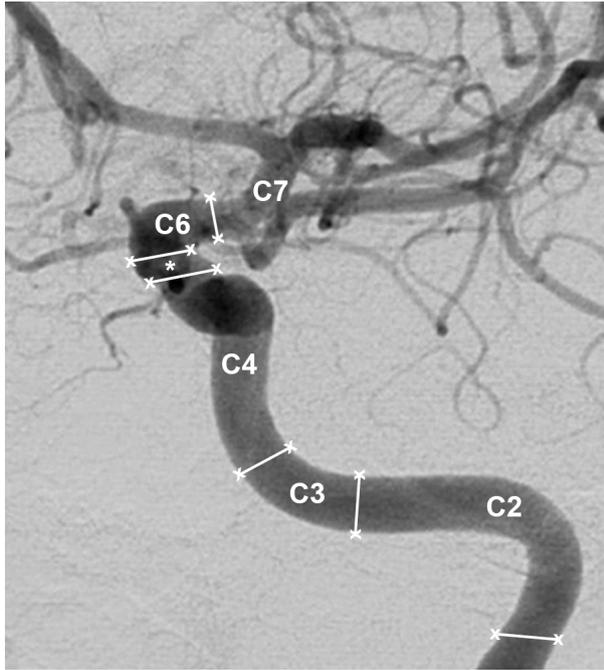
Die hintere zerebrale Zirkulation wird über die beiden Arteriae vertebrales sichergestellt. Der intrakranielle Abschnitt der Vertebralarterie (ab Foramen magnum bis zur Vereinigung zur Arteria basilaris) wird als V4-Segment bezeichnet (Gallucci et al. 2007). Die Arteria basilaris (AB) endet in der Aufteilung in die Arteriae cerebri posteriores (vgl. Abbildung 1).

#### 1.1.1 Einteilung der intrakraniellen Segmente der Arteria carotis interna

Man kann die intrakranielle ACI in sechs Segmente nach Bouthillier einteilen.

Das petröse Segment (C2) entspricht dem Verlauf der ACI innerhalb der Pars petrosa des Os temporale. Es geht in das Foramen lacerum-Segment (C3) über, welches sich von der inneren Austrittsstelle des Canalis caroticus bis zum Ligamentum petroclinoideum erstreckt. Das kavernöse Segment (C4) beinhaltet den Verlauf der Arterie durch den Sinus cavernosus. Das Klinoid-Segment (C5) verläuft intradural und stellt das kürzeste Segment der ACI dar. Es folgt das ophthalmische Segment (C6) mit dem Abgang der Arteria ophthalmica, welches vom inneren Duraring bis proximal zum Abgang des Ramus communicans posterior reicht. Vom nachgeschalteten kommunizierenden Segment (C7) geht der Ramus communicans posterior (PCOM) und die Arteria choroidea anterior ab (Gallucci et al. 2007).

Die Segmente C2 bis C7 sind in Abbildung 2 verdeutlicht.



Modifizierte Abbildung nach Gallucci et al. 2007, S. 300 - 301, Legende modifiziert

C2: Petröses Segment  
 C3: Foramen lacerum-Segment  
 C4: Kavernöses Segment  
 \* = C5: Klinoid-Segment  
 C6: Ophthalmisches Segment  
 C7: Kommunizierendes Segment

**Abbildung 2: Segmente der Arteria carotis interna nach Bouthillier**

### 1.1.2 Kollateralverbindungen

Einige Kollateralgefäße verbinden die vordere Zirkulation mit der extrakraniellen Arteria carotis, diese verlaufen über Äste der Arteria carotis externa (ACE) zur Arteria ophthalmica und werden auch Ophthalmikakollateralen genannt (Widder und Gärtler 2004).

Es existieren auch intrakranielle Kollateralverbindungen. Eine wichtige, nämlich der Circulus arteriosus cerebri, wurde bereits beschrieben. Eine weitere wichtige Kollateralverbindung wird durch terminale Äste der hirnersorgenden Gefäße und teilweise auch von Meningealgefäßen gebildet, die leptomeningealen Anastomosen (Widder und Gärtler 2004).

### 1.2 Intrakranielle arterielle Stenosen

Stenosen sind als Verengungen zu verstehen. An intrakraniellen Arterien können sie beispielsweise durch Atherosklerose, Dissektionen, Vaskulitiden, die Moya-Moya-Erkrankung (Yilmaz 2012) oder auch durch fibromuskuläre Dysplasie oder strahleninduziert auftreten (Lutsep et al. 2004).

Intrakranielle Atherosklerose und damit einhergehende Stenosen sind für 5 - 10% der Hirninfarkte verantwortlich (Gröschel et al. 2009). Schlaganfälle, die zu 80% als Subtyp auch den Hirninfarkt beinhalten (Kolominsky-Rabas et al. 1998), sind nach

Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahre 2010 für 5,5% der Todesfälle in Deutschland ursächlich gewesen (Statistisches Jahrbuch 2012).

Es gibt einen Mangel an Daten zur Prävalenz asymptomatischer intrakranieller Stenosen in der Gesamtbevölkerung (Suri und Johnston 2009), folglich auch keine genaue Aussage zur Gesamtprävalenz.

In der Literatur gibt es keine eindeutigen Angaben zur speziellen Pathogenese der *intrakraniellen* Atherosklerose. Geht man von der allgemeinen WHO-Definition der Atherosklerose aus, handelt es sich um eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterien-media.

#### 1.2.1 Prädilektionsstellen intrakranieller atherosklerotischer Stenosen

Die großen Gefäße des Circulus arteriosus cerebri und dessen Hauptäste scheinen häufiger atherosklerotisch verändert zu sein. Es wird ein Unterschied zwischen den Risikofaktoren, die die Prognose der Atherosklerose beeinflussen, in Abhängigkeit von der Kaliberstärke der Gefäße angenommen (Reed et al. 1988).

#### 1.2.2 Risikofaktoren

Bezüglich der Unterschiede im Hinblick auf die Risikofaktoren zwischen der extrakraniellen Atherosklerose und intrakraniellen Atherosklerose gibt es noch keine klaren Erkenntnisse (Kim et al. 2012). Über ein gehäuftes Auftreten intrakranieller Atherosklerose wurde beim weiblichen Geschlecht, beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (Caplan et al. 1986), eines metabolischen Syndroms (Park et al. 2007; Rincon et al. 2009) und eines Diabetes mellitus (Rincon et al. 2009) berichtet. Rauchen wird ebenfalls als Risikofaktor angenommen (Ingall et al. 1991). In einer aktuelleren Studie stellte sich eine Hyperlipoproteinämie als signifikanter Risikofaktor für hochgradige intrakranielle Stenosen heraus, und es wurden auch Unterschiede für verschiedene Anteile der zerebralen Gefäße festgestellt. Demzufolge scheint eine koronare Herzerkrankung häufiger mit Stenosen der Arteria vertebralis (AV), ein Diabetes mellitus mit Stenosen der ACI, das weibliche Geschlecht mit Stenosen der

Arteria cerebri media (ACM) und ein höheres Lebensalter (> 64 Jahre) mit Stenosen der Arteria basilaris (AB) einherzugehen (Turan et al. 2010).

### **1.3 Symptomatik intrakranieller Stenosen**

Die Blutversorgung des Gehirns wird über Mechanismen der Autoregulation und der Sauerstoffextraktionsrate möglichst konstant gehalten.

Die Autoregulation funktioniert über eine Anpassung des Gefäßdurchmessers. Sinkt der zerebrale Perfusionsdruck ab, erfolgt eine Vasodilatation. Umgekehrt führt eine Vasokonstriktion bei Zunahme des zerebralen Perfusionsdruckes zu einer Anpassung der Durchblutung. Diese Autoregulation beeinflusst, übertragen auf das Ohmsche Gesetz für Strömungen ( $\Delta p = R \cdot I$ ), den Strömungswiderstand R und führt zu einer Anpassung des Druckgradienten  $\Delta p$ , welcher auf das Gehirn bezogen, dem zerebralen Perfusionsdruck gleichgesetzt werden kann. I entspricht dabei dem Flussvolumen (Widder und Görtler 2004).

Stenosen beeinflussen den Strömungswiderstand R annähernd dem Gesetz von Hagen-Poiseuille folgend. Demnach liegt der Effekt des Stenosedurchmessers auf den Strömungswiderstand in der vierten Potenz. Führt eine Stenose zur Halbierung des Gefäßdurchmessers, steigt der Strömungswiderstand auf das 16fache an.

Der Mechanismus der Autoregulation und die Steigerung der Sauerstoffextraktion sind nur begrenzt möglich (Widder und Görtler 2004).

Bei zunehmender Stenosierung der Gefäße und nicht ausreichender Kollateralversorgung kommt es zu einer zerebralen Unterversorgung und somit zu einer Ischämie.

Weitere Faktoren, die zur Symptomatik einer atherosklerotischen Stenose im Sinne einer Ischämie beitragen können, liegen in der Emboliegefahr, die von der stenotischen Veränderung selbst ausgeht (Rincon et al. 2009) und in der möglichen Verlegung von abgehenden Gefäßästen (Kawaguchi et al. 2004).

Eine Ischämie kann zu einer unterschiedlich ausgeprägten Symptomatik, je nach ihrer Lokalisation führen.

Man unterscheidet allgemein zwischen Symptomen, die sich:

- binnen 24 Stunden zurückbilden, welche als transitorisch ischämische Attacken (TIA) bezeichnet werden
- und denen, die

- länger als 24 Stunden persistieren und als Hirninfarkt bezeichnet werden (Sacco et al. 2006).

## 1.4 Therapiemöglichkeiten

Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten intrakranieller Stenosen, welche eine operative Therapie, eine rein medikamentöse Therapie und eine interventionelle Therapie entweder mittels perkutaner transluminaler Ballonangioplastie (BPTA) oder stentgeschützter perkutaner transluminaler Angioplastie (SPTA) umfassen.

### 1.4.1 Operative Therapie

1985 wurde eine große randomisierte Studie durchgeführt, um den Nutzen einer Bypass-Operation zwischen der Arteria temporalis superficialis (ein Ast der extrakraniellen Arteria carotis) und der Arteria cerebri media bei atherosklerotischen Veränderungen der ACI und ACM gegenüber einer medikamentösen Therapie zu beurteilen.

Diese EC-IC-Bypass-Studie (Barnett et al. 1985) konnte keinen Vorteil der operativen Therapie im Sinne einer Verhinderung einer zerebralen Ischämie belegen.

### 1.4.2 Medikamentöse Therapie

Die 2005 publizierte **WASID**-Studie (**Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease**) (Chimowitz et al. 2005) als erste prospektive randomisierte doppelblinde Multizenter-Studie verglich in zwei Armen den Einsatz einer antikoagulatorischen Therapie mit Warfarin (therapeutisches Ziel: International Normalized Ratio von 2 - 3) mit dem Einsatz einer antithrombotischen Therapie mit Aspirin (1 300 mg/Tag). Patienten mit neurologisch symptomatischen intrakraniellen Stenosen größer als 50% wurden eingeschlossen. Als Endpunkte wurden ein Hirninfarkt, eine Hirnblutung oder der Tod aufgrund eines anderen vaskulären Ereignisses festgelegt.

Nach Zuteilung von 569 Patienten und einer mittleren Follow-up-Dauer von 1,8 Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, weil im Warfarin-Arm mehr Todesfälle (9,7% versus 4,3%), mehr Hirnblutungen (8,3% versus 3,2%) und mehr Todesfälle aufgrund anderer vaskulärer Ursachen (5,9% versus 3,2%) aufgetreten waren. Die formulierten Endpunkte waren bei der Aspirin-Gruppe in 21,8% und in der Warfarin-Gruppe in 22,8% innerhalb von 1,8 Jahren aufgetreten. Die 2-Jahres-

Wahrscheinlichkeit, ein erneutes ischämisches Ereignis zu erleiden, betrug in der Aspirin-Gruppe 19,7% und in der Warfarin-Gruppe 17,2%. Diese Studie zeigte eine etwas bessere Prognose in der Behandlung intrakranieller Stenosen mit Aspirin, jedoch waren die Ergebnisse insgesamt noch nicht zufriedenstellend.

Eine spätere Analyse anhand der bereits vorliegenden Daten zeigte, dass insbesondere Patienten mit einer intrakraniellen Stenosierung von  $\geq 70\%$  ein signifikant höheres Risiko für einen erneuten Hirninfarkt im nachgeschalteten Gefäßgebiet haben (Kasner et al. 2006). In Deutschland wird gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2009 eine niedrigere Dosierung von Acetylsalicylsäure (100 – 300 mg) bei symptomatischen intrakraniellen arteriellen Stenosen (IAS) empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf niedrigeren Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinalen Blutungen und dem fehlenden Vorteil in der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse bei höherer Dosierung (Campbell et al. 2007).

Nach Veröffentlichung der WASID-Studienergebnisse wurde eine bessere Therapieoption gesucht und die neurointerventionelle Therapie gewann umso mehr an Bedeutung.

#### 1.4.3 Perkutane transluminale Ballonangioplastie

Die perkutane transluminale Ballonangioplastie (BPTA) stellt eine der interventionellen Behandlungsmöglichkeiten intrakranieller Stenosen dar. Hierbei wird ein Ballon, der auf einem Katheter montiert ist, über eine periphere Arterie, beispielsweise die Arteria femoralis communis, bis zur Stenose vorgeführt und durch eine Inflation des Ballons der Gefäßdurchmesser erweitert. Für diese Methode wurden retrospektiv hohe technische Erfolgsraten (Reststenose unter 50%: in 92%; 30-Tages-Komplikationsraten im Sinne von Schlaganfällen und Todesfällen von 5% und 3-Monats-Komplikationsraten von 8,5%) (Nguyen et al. 2011) und jährliche Schlaganfallraten von 5,38% (Marks et al. 2005) berichtet. Einer Metaanalyse zufolge, variiert die Inzidenz für Schlaganfall oder Tod im ersten Jahr nach Therapie zwischen 0% und 30% (Siddiq et al. 2009).

#### 1.4.4 Stentgeschützte perkutane transluminale Angioplastie

Die stentgeschützte perkutane transluminale Angioplastie (SPTA) ist eine weitere interventionelle Therapieform, die ausgehend von einer peripheren Arterie durchgeführt wird. Es gibt unterschiedliche Stentsysteme, von denen in Deutschland zwei für den intrakraniellen Gebrauch zugelassen sind. Zusätzlich werden andere Stentsysteme, die für den Einsatz an Koronararterien entwickelt wurden, im Rahmen individueller Heilversuche eingesetzt. Man unterscheidet zwischen dem Einsatz selbstexpandierender und ballonexpandierender Stentsysteme. Bei selbstexpandierenden Stentsystemen ist vor Platzierung des Stents eine Prädilatation mit einem Ballonkatheter notwendig. Der Ballon wird in der Regel auf eine Weite inflatiert, die unterhalb des normalen Gefäßdurchmessers liegt. Dieses Prinzip des *Undersizing* soll eine niedrigere Rate an Komplikationen, wie beispielsweise Gefäßdissektionen bewirken. Nach der Prädilatation wird der Stent, der im komprimierten Zustand innerhalb eines Mikrokatheters platziert ist, zur Stenose vorgeführt und durch Zurückziehen des Mikrokatheters zur Entfaltung gebracht.

Bei ballonexpandierenden Stentsystemen erfolgt die Entfaltung des Stents über eine Inflation eines Ballons, der sich innerhalb des Stentlumens befindet. In der Regel ist keine Prädilatation notwendig, es sei denn, die Passage der Stenose ist mit dem stenttragenden Ballonkatheter nicht direkt möglich.

Die technische Erfolgsrate variiert einer Metaanalyse zufolge zwischen 71 - 100% und die periinterventionellen Komplikationen im Sinne von Schlaganfällen und Todesfällen zwischen 0 - 50% (Gröschel et al. 2009). Ein Hauptvorteil der SPTA im Gegensatz zur BPTA liegt in der Möglichkeit, eventuell auftretende Dissektionen während des Eingriffs direkt mitzubehandeln, indem im betroffenen Bereich ein Stent die Gefäßwand stabilisiert. Weitere Vorteile liegen in der Verhinderung des Zusammenfallens des Gefäßes (Lutsep et al. 2004; Fields et al. 2010) und in der besseren Rekonstruktion des Gefäßlumens (Berkefeld und Zanella 2009).

#### 1.5 In-Stent-Restenosen

Ein limitierender Faktor der SPTA in der Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen liegt im Auftreten von In-Stent-Restenosen (ISR). Aus dem Bereich des extrakraniellen Stenteinsatzes weiß man bereits, dass eine übermäßige Proliferation von glatten Muskelzellen, Migration durch die Stentmaschen und die Bildung einer

Neointima Mechanismen sind, die zu In-Stent-Restenosen führen können (Hoffmann et al. 1996; Schillinger et al. 2003). Auch intrakraniell fand man neuropathologisch neointimale Hyperplasie innerhalb einer ISR (Lutsep et al. 2004). Jedoch nimmt man an, dass das thrombembolische Risiko dieser ISR, aufgrund der glatten Oberfläche im Vergleich zur ursprünglichen atherosklerotischen Läsion, gering ist (Schillinger et al. 2003).

ISR scheinen insbesondere bei jüngeren Patienten  $\leq 55$  Jahren (Turk et al. 2008), nach Einsatz von selbstexpandierenden Stentsystemen (Gröschel et al. 2009) und im Bereich der vorderen zerebralen Zirkulation aufzutreten (Levy et al. 2007). Sie können zu neurologischen Symptomen führen und eine erneute interventionelle Therapie erforderlich machen (Levy et al. 2007).

## **1.6 Bildgebung intrakranieller arterieller Stenosen nach Stentimplantation**

Es gibt keine einheitlichen Nachbeobachtungskonzepte für stentversorgte IAS und verschiedene bildgebende Methoden, die jeweils Vor- und Nachteile mit sich bringen und im klinischen Alltag häufig als sich einander ergänzend eingesetzt werden.

Als Goldstandard wird die intraarterielle Digitale Subtraktionsangiografie (iaDSA) angesehen, welche eine invasive Untersuchungsmethode mit notwendiger Kontrastmittelapplikation darstellt, in der Regel eine stationäre Aufnahme des Patienten für ein bis zwei Tage notwendig macht und mit Komplikationen verbunden sein kann.

Eine weitere Möglichkeit, ohne bisherige allgemeine Etablierung, stellt die intravenöse angiografische Flach-Detektor-Computertomografie (ivFD-aCT) dar. Sie hat den Vorteil einer minimalen Invasivität, da das notwendige Kontrastmittel über eine periphere Vene verabreicht werden kann. Eine zuverlässige Darstellung des Stentlumens mit einer hohen örtlichen Auflösung konnte für dieses Verfahren bereits gezeigt werden (Buhk et al. 2008). Es eignet sich im Vergleich zur iaDSA auch zur Detektion von ISR (Psychogios et al. 2010), jedoch muss der Patient für diese Untersuchung für mehrere Sekunden mit angehaltener Atmung unbewegt liegen können, da sonst Bewegungsartefakte resultieren (Buhk et al. 2008; Psychogios et al. 2010).

Die computertomografische Angiografie (CTA), bei welcher ein intravenös verabreichtes Kontrastmittel zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße verwendet wird, wurde als Methode zur Verlaufsbeobachtung intrakranieller Stents mit guter Visualisierung des Stentlumens, vor allem der Gefäße der hinteren Zirkulation, be-

schrieben (Schlötzer et al. 2009). Limitationen bestehen jedoch in einer artifiziellen Lumenreduktion (in-vitro) (Hähnel et al. 2003), auftretenden Artefakten wie z. B. das Blooming (vgl. Glossar), Strahlenaufhärungsartefakte, Streustrahlungsartefakte, die vor allem bei Koronarstents ausgeprägt sind und der Möglichkeit des Auftretens von Füllungsdefekten, die als Thromben fehlinterpretiert werden können (Turk et al. 2007).

Die Doppler- und Duplexsonografie ist das Verfahren mit der geringsten Invasivität, welches jedoch eine Abhängigkeit vom Untersucher und vom vorhandenen Schallfenster aufweist (Psychogios et al. 2010). Ein In-Stent-Restenose-Verdacht wird aufgrund von veränderten Flussgeschwindigkeiten gestellt. Die Stentimplantation an sich führt bereits zu einem veränderten Flussmuster, sodass zur Verlaufsbeurteilung das Untersuchungsergebnis nach erfolgter Stentimplantation zum Vergleich herangezogen wird. Vorliegende zusätzliche vorgeschaltete Stenosen im Gefäßsystem führen ebenfalls zu einem veränderten Flussmuster und müssen bei der Interpretation mitberücksichtigt werden. Insbesondere die Beurteilung der Arteria basilaris und des petrosen Segmentes der ACI stellen ein Problem dar (Psychogios et al. 2010).

Edelstahl-Koronarstents verursachen Metallartefakte in der Computertomografie und einen signifikanten Signalintensitätsverlust in der magnetresonanztomografischen Bildgebung. Nitinolstents sind geeigneter für Magnetresonanztomografien aber eine genaue Darstellung der In-Stent-Region und eine exakte Messung der ISR sind nicht möglich (Psychogios et al. 2010).

## **1.7 Fragestellung und Zielsetzung**

Das Auftreten von In-Stent-Restenosen ist ein limitierender Faktor nach stentschutzter perkutaner transluminaler Angioplastie. Bisher wurde anhand des Patientenkollektivs in Göttingen dieses Auftreten noch nicht zusammenhängend untersucht. Mittels dieser retrospektiven Studie sollen anhand der vorliegenden neuro-radiologischen Bilddaten und der neurologischen Krankengeschichte im Wesentlichen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig treten ISR nach stentgeschützter perkutaner transluminaler Angioplastie auf?
2. Wann treten diese im Verlauf von Nachbeobachtungen auf?
3. Gibt es erkennbare Risikofaktoren oder Lokalisationen, die das Auftreten von ISR begünstigen?
4. Sind ISR immer mit einer neurologischen Symptomatik verbunden?
5. Wie war der weitere Verlauf bei aufgetretenen ISR?

## **2 Methodik**

Das Vorhaben dieser Arbeit wurde der Ethikkommission der Universität Göttingen vorgelegt, die diesem Vorhaben zustimmte. Es bestand keine Notwendigkeit, einen ausführlichen Ethikantrag zu stellen.

### **2.1 Patienten und Ausschlusskriterien**

Es wurden alle Patienten des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Neuro-radiologie an der Universitätsmedizin Göttingen, die im Zeitraum von August 2003 bis Ende Juli 2010 neurointerventionell mittels stentgeschützter perkutaner transluminaler Angioplastie an mindestens einer intrakraniellen Stenose behandelt wurden, konsekutiv erfasst. Alle Patienten, bei denen die Stentimplantation erfolgreich verlaufen ist, wurden eingeschlossen. Als erfolgreiche Stentimplantation gilt eine gelungene Stentplatzierung mit einer Reduktion des Stenosegrades auf  $\leq 50\%$ . Sofern ein Patient an mehreren intrakraniellen Stenosen behandelt wurde, gingen nur die erfolgreich behandelten in die Verlaufsbeobachtung ein.

Bei fünf Patienten war keine Stentplatzierung möglich und bei 11 von 55 Patienten war die Stenosegradreduktion nicht ausreichend. Zwei dieser 11 Patienten hatten noch eine weitere stentversorgte intrakranielle Stenose, die in die Verlaufsbeobachtung einging.

Zwei Patienten mit insgesamt drei behandelten intrakraniellen Stenosen konnten aufgrund von fehlendem Bildmaterial nicht berücksichtigt werden.

Ein Patient, welcher sich nach der Stentimplantation nachweislich nicht an die empfohlene Medikamenteneinnahme hielt, wurde ausgeschlossen. Dieser Patient erlitt einen kompletten Stentverschluss bei pausierter Einnahme der Acetylsalicylsäure. Die Verlaufsuntersuchungen der eingeschlossenen Patienten wurden bis zum 1.2.2011 berücksichtigt. Insgesamt besteht das untersuchte Patientenkollektiv aus 46 Patienten mit 49 behandelten Stenosen. Zur besseren Übersicht sind die ausgeschlossenen Patienten in Tabelle 1 dargestellt.

Anzahl ausgeschlossener Patienten	Ausschlussgrund
5	keine Stentplatzierung erfolgt
9	Stenosegradreduktion zu gering
2	fehlendes Bildmaterial
1	pausierte ASS-Einnahme

**Tabelle 1: Übersicht der ausgeschlossenen Patienten**

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Patientendaten

Die Erhebung der grundlegenden Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Krankengeschichte, Nebenerkrankungen, Medikation etc. erfolgte mit Hilfe der neurologischen Patientenakte. Angaben zur Stentimplantation und Stentart wurden anhand der neuroradiologischen Interventionsprotokolle erhoben.

### 2.2.2 Klinische Parameter

Der klinische Zustand der Patienten wurde zum Aufnahmezeitpunkt, 24 Stunden nach der Intervention, bei Entlassung und bei Wiedervorstellung der Patienten unter Verwendung von zwei Skalen (National Institutes of Health Stroke Scale/Modified Rankin Scale) erfasst. Das Ziel lag darin, die klinische Symptomatik beim Auftreten einer ISR zu erfassen. Der Punktwert wurde, sofern dokumentiert, aus der Akte übernommen oder anhand der Untersuchungsdokumentation in der Patientenakte nachträglich evaluiert. Als Grundlage hierfür dienten Aufnahmebefunde, Verlaufsuntersuchungen, die entweder auf der Stroke Unit oder der Intensivstation stattgefunden haben und Entlassungsbefunde. Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS) ist insbesondere für die Ersteinschätzung und eine Vorhersage über das erwartete Langzeitergebnis für Patienten mit einem Schlaganfall geeignet, wohingegen die Modified Rankin Scale (mRS) eher den Grad der Behinderung, Aktivität und Partizipation im Alltag beurteilt (Kasner 2006).

### 2.2.2.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS)

Diese Skala wird häufig in Studien und auch regelmäßig auf Stroke Units verwendet; sie ist für eine retrospektive Quantifizierung neurologischer Defizite anhand einer vorliegenden Patientenakte geeignet (Williams et al. 2000). In der neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen wird eine modifizierte Version der NIH-SS verwendet, die aus dem Englischen übersetzt und stellenweise modifiziert ist. Die Skala beinhaltet 13 Unterpunkte der neurologischen Untersuchung und umfasst Werte von null bis 42. Der Wert null beschreibt einen Patienten ohne ein Defizit, wohingegen der Wert 42 einen Patienten mit einer maximalen neurologischen Beeinträchtigung beschreibt. Bei fehlender Dokumentation von einzelnen Unterpunkten der Skala wurde von einem Normalwert und somit dem Wert null ausgegangen. Um diese Daten bestmöglich einzuordnen wurde ein Online-Übungskurs ([nihss-english.trainingcampus.net](http://nihss-english.trainingcampus.net)) mit einer Zertifizierung abgelegt. Ein unausgefülltes Exemplar der verwendeten NIH-SS befindet sich als Kopie im Anhang. Bei komatösen Patienten wurde auf eine Punktwertvergabe mittels NIH-SS verzichtet.

Diese Skala diente zur Differenzierung der klinisch-neurologischen Symptomatik in einen Minor- und Major-Stroke, davon abgegrenzt wurde die TIA.

Als Major Stroke wird ein neues neurologisches Defizit definiert, welches sich nach 30 Tagen nicht zurückgebildet und die NIH-SS um  $\geq 4$  Punkte verändert (Mathur et al. 1998) hat.

Folgernd aus der Definition einer TIA und einem Major Stroke wurde als Minor Stroke eine Symptomatik gewertet, die länger als 24 Stunden angehalten, die NIH-SS um weniger als vier Punkte verändert hat oder eine vollständige Rückbildung, beziehungsweise die Rückbildung zum Ausgangswert innerhalb von 30 Tagen aufzeigte.

### 2.2.2.2 Modified Rankin Scale (mRS)

Diese Skala wird ebenfalls in vielen Studien angewendet und wird auch in der neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen in modifizierter Form genutzt, um insbesondere die Unabhängigkeit, anstatt der Leistung von speziellen Aufgaben und somit auch die mentale und physische Anpassung an die neurologischen Defizite zu messen (van Swieten et al. 1988).

Sie erfasst Punkte von null bis sechs, wobei ein Wert von sechs den Tod und ein Wert von null einen Patienten ohne Symptome beschreibt. Um diesen Score zu erheben wurde ein Online-Übungskurs absolviert ([rankin-english.trainingcampus.net](http://rankin-english.trainingcampus.net)). Im Falle fehlender Dokumentation eines expliziten Wertes wurde eine Nachevaluation anhand der Akte vorgenommen. Bei Entscheidungsschwierigkeiten zwischen zwei Werten wurde wie im Übungskurs empfohlen, stets der höhere gewählt.

Ein Beispielexemplar der verwendeten mRS befindet sich im Anhang.

## **2.3 Material**

### **2.3.1 Bildmaterial**

Seit Mitte des Jahres 2007 liegen die neuroradiologischen Bilddaten an der Universitätsmedizin Göttingen digital abrufbar im Picture Archiving and Communication System (PACS) vor. Bilddaten, die vorher erstellt wurden, lagen noch als Röntgenfilmaufnahmen vor und wurden mit Hilfe eines Scanners digitalisiert und anschließend ins PACS eingelesen.

Die Messungen des Stenosegrades erfolgten an unterschiedlichen Bildmaterialien. Der Stenosegrad vor Stentimplantation und unmittelbar nach Stentimplantation wurde bei allen Patienten an iaDSA-Bildern gemessen. Messungen bei Wiedervorstellung erfolgten überwiegend an iaDSA- (vgl. 1.6, 2.4.2.2), ivFD-aCT-Bildern (vgl. 1.6, 2.4.2.3) und nur in einem Fall an einem CTA-Bild (vgl. 1.6, 2.4.2.4). Hier wurde beim Vorliegen von verschiedenen Bildmaterialien im Zeitraum von wenigen Tagen (z. B. während eines Aufenthaltes im Krankenhaus) stets das Material gewählt, in dem sich das Stentlumen, beziehungsweise die Stenose am besten messen ließ, gewählt. Als erste Wahl wurde, wenn vorhanden, ein iaDSA-Bild, als zweite Wahl ein ivFD-aCT-Bild und als dritte Wahl ein CTA-Bild herangezogen.

### **2.3.2 Implantatmaterial**

Zur Behandlung intrakranieller Stenosen wurden in dem untersuchten Patientenkollektiv zehn unterschiedliche Stentsysteme verwendet. Da nur das Wingspan™-, Pharos™- und Pharos™ Vitesse™-Stentsystem in Deutschland für die Behandlung intrakranieller Stenosen zugelassen sind, handelt es sich bei allen anderen um eine Anwendung im Rahmen eines individuellen Heilversuches, die eine schriftliche Zu-

stimmung des Patienten voraussetzt. Das Wingspan™-Stentsystem hat darüber hinaus auch die Zulassung in den Vereinigten Staaten von Amerika.

Tabelle 2 enthält eine Übersicht der verwendeten Stentsysteme basierend auf Herstellerinformationen.

Name Stent	Firma	Typ	Entwicklungs- ursprung	Material	Beschichtung
Wingspan™	Boston Scientific	SES	Intrakraniell	Nitinol	Keine
Pharos™	Micrus®endovascular	BES	Intrakraniell	Kobalt/Chrom	Siliziumkarbid
Pharos™ Vitesse™	Micrus®endovascular	BES	Intrakraniell	Kobalt/Chrom	Siliziumkarbid
Neuroform™	Boston Scientific	SES	Intrakraniell	Nitinol	Keine
AVE S 670	Medtronic	BES	Koronar	Chrom/Nickel/Molybdän	Keine
Presillion™	Cordis Corporation	BES	Koronar	Kobalt/Chrom	Keine
Coroflex® Blue	BRAUN	BES	Koronar	Kobalt/Chrom	Keine
Driver® Driver® - Sprint RX	Medtronic	BES	Koronar	Kobalt/Chrom	Keine

**Tabelle 2: Übersicht der implantierten Stentsysteme**

BES = ballonexpandierendes Stentsystem  
SES = selbstexpandierendes Stentsystem

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 Messung der Stenosegrade

Die Messungen erfolgten alle an einer kommerziell erhältlichen Auswertekonsole (syngo **MMWP** (**M**ultimodality **W**orkplace)) der Firma Siemens (Siemens AG, Forchheim, Deutschland) an der sowohl die Ansicht als auch die Nachbearbeitung von digitalem radiologischem Bildmaterial möglich ist.

Die Bestimmung des Stenosegrades in Prozent erfolgte nach folgender Methodik.

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



**Abbildung 3: Messbeispiel**

Die schwarzen Pfeile zeigen die verwendeten Messstellen zur Ermittlung des prozentualen Stenosegrades für die hier abgebildete distale Stenose der Arteria basilaris. In diesem Fall wurde der proximale Abschnitt der Arterie als Referenzdurchmesser entsprechend  $D_{\text{normal}}$  gewählt. Der rote Pfeil weist auf eine weitere Stenose, die die proximale Arteria basilaris betrifft und separat erfasst wurde. Als Referenzdurchmesser wurde ebenfalls der oben genannte gewählt.

$D_{\text{stenose}}$  steht für den Durchmesser der Arterie an der Stelle der stärksten Einengung und  $D_{\text{normal}}$  für den Durchmesser der proximalen, unveränderten (und gerade verlaufenden) Arterie. Wenn der proximale Abschnitt der Arterie ebenfalls beeinträchtigt ist, gibt es zwei Alternativen für den Messort und zwar die distale Arterie als zweite Wahl, beziehungsweise den am weitesten distal gelegenen Teil der zuführenden Arterie als dritte Wahl, um den normalen Durchmesser zu bestimmen (Kim et al. 2005).

Da in dieser Arbeit auch die Messungen bei Wiedervorstellung der Patienten berücksichtigt wurden, wurde der Messpunkt für  $D_{\text{normal}}$  gewählt, der auf die meisten Untersuchungen eines Patienten anwendbar war, um den Verlauf der Stenose

einheitlich beurteilen zu können. Falls die Stenose in verschiedenen Projektionsrichtungen messbar war, wurde die Projektion gewählt, in der die Stenose maximal zur Darstellung kam.

Als In-Stent-Restenose (ISR) wurde wie in der Arbeit von Turk et. al 2008, eine Gefäßläsion mit einer Stenose  $> 50\%$  im Stent oder unmittelbar (d. h. innerhalb von 5 mm) neben dem Stent und einem absoluten Lumenverlust  $> 20\%$  bei einer Follow-up-Bildgebung (FU) gewertet.

## 2.4.2 Diagnostik

Die in dieser Arbeit berücksichtigten Diagnosemethoden intrakranieller Stenosen umfassen die transkranielle Doppler- und Duplexsonografie, die intraarterielle Digitale Subtraktionsangiografie (iaDSA), die intravenöse angiografische Flach-Detektor-Computertomografie (ivFD-aCT) und computertomografische Angiografie (CTA) und werden an dieser Stelle einzeln erläutert.

### 2.4.2.1 Prinzip der transkraniellen Doppler- und Duplex-Sonografie

Beide diagnostischen Methoden beruhen auf dem „Dopplereffekt“, der eine „Frequenzverschiebung“ beschreibt, „die bei einer Relativbewegung zwischen dem Sender und Empfänger einer Wellenfront, z. B. Schall, auftritt“ (Widder und Görtler 2004, S. 43). „Befindet sich in der Abstrahlrichtung des Schallsenders“ (Sendekristall in der Schallsonde) ein Blutgefäß, wird der Schall von sich bewegenden Erythrozyten mit einer anderen Frequenz als von anderen Strukturen, die womöglich unbeweglich sind oder sich mit einer anderen Geschwindigkeit bewegen, reflektiert (Widder und Görtler 2004, S. 43). Die Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeten und vom Blut reflektierten Ultraschallwellen „verhält sich proportional zur Strömungsgeschwindigkeit“ (Reuter 2011, S. 385). Die Dopplersonografie ermöglicht sowohl die Erkennung der Strömungsrichtung als auch Strömungsveränderungen, die im Falle von Stenosen Flussbeschleunigungen oder poststenotische Strömungsturbulenzen sein können (Reuter 2011). Die Duplexsonografie vereint die B-Scan-Sonografie; zweidimensionale Darstellungsmethode von Gefäßweite und –verlauf in Echtzeit; mit einer Dopplersonografie, sodass eine Aussage über die Morphologie und das Strömungsprofil in einem festgelegten Messvolumen erfolgen kann (Reuter 2011).

Hier wurde die Gesamtbeurteilung des neurosonografischen Befundes bei aufgetretenen ISR berücksichtigt.

#### 2.4.2.2 Prinzip der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiografie (iaDSA)

Diese invasive Untersuchungstechnik dient der Gefäßdarstellung und erfolgt mithilfe von Röntgenstrahlen und eines röntgendichten Kontrastmittels, welches in der Regel jodhaltig ist. Dem Patienten wird durch eine gut erreichbare Arterie, meist die A. femoralis, ein Katheter über einen Führungsdraht in das Gefäßsystem eingebracht und bis zu der gewünschten Untersuchungsstelle unter Kontrolle mittels Bildgebung vorgeschoben. Bei der Untersuchung des Kopfes werden meist die A. carotis communis, A. carotis externa, A. carotis interna und die Aa. vertebrales aufgesucht. Es werden seriell, d. h. zeitlich versetzt, Bilder erstellt. Eine erste Aufnahme ohne Kontrastmittelgabe dient als Maske und wird digitalisiert. Erfolgt eine zweite Aufnahme unter Kontrastmittelapplikation über den Katheter, stellen sich zusätzlich die damit durchflossenen Blutgefäße dar. Subtrahiert man nun das erste Bild vom zweiten, bleiben auf dem entstehenden Bild nur noch die vom Kontrastmittel durchströmten Blutgefäße ohne störende Umgebungsstrukturen über. Diese Untersuchungsmethode gilt als Goldstandard für die Quantifizierung des Stenosegrades intrakranieller Gefäße (Mazighi et al. 2008; Nguyen-Huynh et al. 2008). Die Bildgebung der in dieser Dissertation untersuchten Patienten erfolgte an einer AXIOM Artis dBA Flach-Detektor-Angiografie-Anlage (Siemens Medical Solutions, Erlangen).

#### 2.4.2.3 Prinzip der intravenösen angiografischen Flach-Detektor-Computertomografie (ivFD-aCT)

Die ivFD-aCT ist eine minimalinvasive Untersuchungsmethode, bei der die Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels intravenös erfolgt. Sie verbindet die Vorteile der iaDSA mit einer dreidimensionalen Darstellung der Computertomografie. Während der Untersuchung rotiert ein Flachdetektor um den Patiententisch einer Angiografieanlage (in der hiesigen Abteilung: Axiom Artis dBA, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Diese Rotation erfolgt um 220 ° innerhalb weniger Sekunden. Innerhalb dieser Zeit werden mehrere Projektionen durchgeführt. Das Resultat ist ein Volumendatensatz mit hoher örtlicher Auflösung (Lettau et al. 2013).

Das Postprocessing zur Umwandlung des zweidimensionalen Rotationsdatensatzes in einen dreidimensionalen Volumendatensatz erfolgte mit Hilfe der InSpace3D-Software an einer Leonardo Workstation der Firma Siemens.

Messungen erfolgten an zwei verschiedenen Rekonstruktionsformen, und zwar der MPR (multiplanare Rekonstruktion) und MIP (Maximum-Intensitäts-Projektion) (vgl. Glossar). Für diese beiden Rekonstruktionsformen wurden mit der iaDSA vergleichend nahezu identische Messergebnisse berichtet (Struffert et al. 2011).

#### 2.4.2.4 Prinzip der computertomografischen Angiografie (CTA)

Die Computertomografie ist ein Schnittbildverfahren. Man erhält zunächst einen zweidimensionalen Datensatz in einer axialen Schichtung, der sich durch die entsprechenden Röntgenabsorptionswerte der durchdrungenen Gewebearten unterscheidet. Es resultieren unterschiedliche Graustufenwerte, die in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben werden. Während der Patiententisch durch die Gantry gefahren wird, erfolgt im Falle einer Spiral-CT eine kontinuierliche Rotation der Röntgenröhre, sodass ein Volumendatensatz akquiriert wird. Dieser dient als Grundlage zur Berechnung dünner Schichten in verschiedenen Projektionsrichtungen.

Durch intravenöse Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels erhöht man den Kontrast zum umgebenden Gewebe. Es gelingt eine optimierte Darstellung der untersuchten Gefäßregion.

Die CTA ermöglicht die dreidimensionale morphologische Darstellung des Gefäßsystems und stellt zudem auch kalzifizierte Plaques in der Gefäßwand dar, was zur pathophysiologischen Beurteilung intrakranieller Stenosen beiträgt (Marquering et al. 2012).

Die CT-angiografischen Bilder, die in dieser Arbeit zur Messung herangezogen wurden, wurden an einem 128-Zeilen-CT-Scanner (Somatom Definition AS+, Firma Siemens) akquiriert. Das Postprocessing erfolgte mit der Software syngo CT 2008G VA 10 A.

## 2.5 Stentimplantation und Nachbehandlung

Vor der eigentlichen Stentimplantation erfolgte zunächst immer die Prüfung der Indikation zu diesem interventionellen Eingriff. War diese durch eine symptomatische intrakranielle Stenose, die sich medikamentös therapierefraktär verhielt oder durch

eine deutliche Zirkulationsstörung bei höchstgradiger Stenose gegeben, erfolgte eine ausführliche Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken des Eingriffes. Bei vorliegender Einwilligung erfolgte mindestens drei Tage im Vorfeld des Eingriffes eine prophylaktische Aufdosierung mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel), um periprozeduralen thrombembolischen Komplikationen vorzubeugen.

Die Stentimplantation wird unter Intubationsnarkose, in Einzelfällen auch in Standby-Anästhesie durchgeführt. Unter sterilen Kautelen erfolgt in der Regel die Punktion der Arteria femoralis communis. Mittels Seldinger-Technik wird eine Schleuse (fünf bis acht French Größe) eingeführt. Über diese Schleuse können alle anderen benötigten Katheter und Drähte in das Gefäßsystem unter Schutz der eigentlichen Gefäßwand eingebracht werden. Über einen Führungskatheter, welcher permanent mit einer heparinisierten, isotonischen Kochsalzlösung gespült wird, kann Kontrastmittel zur Darstellung der gewünschten Gefäße appliziert werden. Es werden in der Regel alle vier hirnersorgenden Gefäße dargestellt, falls dies noch nicht im Vorfeld erfolgt ist, um alle Gefäßveränderungen darzustellen. Bei Verwendung von selbstexpandierenden Stentsystemen (SES), wie dem Wingspan™- und dem Neuroform™-Stent, wird im nächsten Schritt ein Mikrodraht über die Stenose hinweg vorgeführt, welcher als Leitschiene für den anschließend eingeführten Ballonkatheter und das Stentsystem dient. Vor Einbringung des Stentsystems muss zuvor eine Ballondilatation des stenosierten Gefäßabschnittes erfolgen. Nach Platzierung des Stents wird das Stent-Trägersystem zurückgezogen.

Bei ballonexpandierenden Stentsystemen (BES) ist der Stent bereits auf einem Ballon vorinstalliert, sodass in der Regel keine Prädilatation erfolgen muss. Der Stent wird durch die Inflation des Ballons freigesetzt. Nur bei nicht passierbarer Stenose muss eine Prädilatation mittels Ballonkatheter erfolgen.

Periprozedural wird in der Regel zunächst ein Bolus von 5 000 IE Heparin appliziert und die Wirkung durch Bestimmung der ACT (Activated clotting time) kontrolliert. Der Zielwert liegt bei > 250 s. Sofern dieser Wert unterschritten wird, erfolgt eine ergänzende gewichtsadaptierte Injektion von Heparin.

Abschließend erfolgt die Anfertigung einer Kontrollserie, um das Behandlungsergebnis zu dokumentieren.

Postinterventionell erfolgt in der Regel eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und 75 mg Clopidogrel täglich für

zunächst drei Monate. Alle Patienten werden vor Entlassung darauf aufmerksam gemacht, sich beim Auftreten von klinisch-neurologischen Symptomen, die individuell erörtert werden, sofort wiedervorzustellen. Jedem Patient wird zumindest eine klinische und eine neurosonografische Untersuchung und eine einmalige bildgebende Kontrolle nach sechs Monaten, teilweise auch früher empfohlen. Bei regelrechtem Gefäßstatus und fehlendem Anhalt für eine ISR, im Rahmen der Kontrolle, sollte die Fortführung einer lebenslangen thrombozytenaggregationshemmenden Monotherapie erfolgen, um einer Thrombosierung des Stentlumens entgegenzuwirken. Bei Auffälligkeiten wie klinischer Symptomatik, suspekten Flussbeschleunigungen in der Neurosonografie oder bildmorphologischem Korrelat einer ISR wird interdisziplinär und individuell über das weitere Therapieregime entschieden.

## **2.6 Statistische Methoden**

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software Statistica (Version 9.1, StatSoft) und die grafische Überarbeitung mit (Version 12, StatSoft). Alle statistischen Tests wurden zum Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  vorgenommen.

### **2.6.1 Analyse Stenosegradausmaß im Zeitverlauf**

Die Stenosegrade vor Stentimplantation und nach Stentimplantation (sowie nach Stentimplantation und bei der ersten Follow-up-Untersuchung) wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben analysiert. Die Normalverteilungsannahme wurde mit Quantil-Quantil-Plots überprüft.

### **2.6.2 ISR-freie Überlebenszeitanalyse**

Mit der Überlebenszeitanalyse soll ein Überblick darüber gewonnen werden wie wahrscheinlich es ist, nach einer Stentimplantation zu einem bestimmten Zeitpunkt rezidivfrei, also frei von einer ISR, zu sein. Dieses Verfahren ist auch bei ungleichen Beobachtungszeiträumen anwendbar und lässt sich grafisch mit der Kaplan-Meier-Kurve darstellen (Ackermann 2013). Der Startpunkt der Beobachtung ist der Tag der Stentimplantation. Alle Patienten mit einer diagnostizierten ISR gehen mit dem Datum an dem die entsprechende Untersuchung stattgefunden hat, als unzensierte Daten in die Auswertung ein. Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeit-

raumes keine ISR haben oder sich nicht erneut vorgestellt haben, werden mit dem Datum der letzten Vorstellung als zensierte Daten gewertet. Das Ergebnis der Kurve stellt eine unverzerrte geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein ISR-freies Überleben dar, indem sie die Informationen der zensierten Daten mit berücksichtigt (Ackermann 2013). Die geschätzten Kurven der ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit wurden mit dem Log-Rang-Test innerhalb von Gruppen, wie z. B. einer Altersgruppe oder dem Bestehen eines Risikofaktors verglichen.

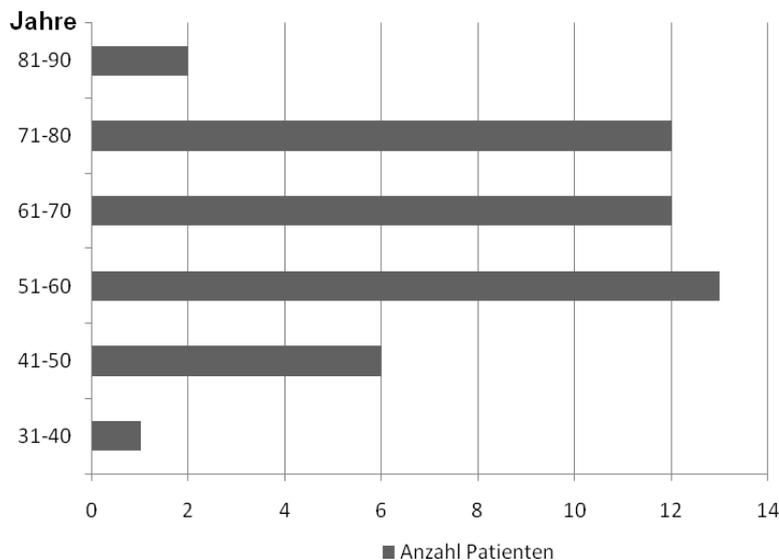
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wurden 46 Patienten mit mindestens einer intrakraniellen Gefäßstenose untersucht. Drei Patienten hatten zwei behandelte Stenosen. Die Patienten mit zwei Stenosen sind in den nachfolgenden Tabellen, an der gleichen chronologischen Nummer zu erkennen.

Das eingegrenzte Kollektiv setzt sich aus zehn Frauen (21,7%) und 36 Männern (78,3%) mit einem durchschnittlichen Alter von 62,6 Jahren (Minimum: 38 Jahre; Maximum: 86 Jahre), bezogen auf den Zeitpunkt der Stentimplantation, zusammen. Das Balkendiagramm in Abbildung 4 gibt eine detaillierte Übersicht über die Altersverteilung.



**Abbildung 4: Übersicht der Altersverteilung**

##### 3.1.2 Risikofaktoren und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Innerhalb des Kollektivs gab es einen Patienten ohne Risikofaktor und ohne begleitende kardiovaskuläre Erkrankung. Insgesamt fanden sich bei 27 Patienten (58,7%) mindestens drei Risikofaktoren, unter denen am häufigsten eine Hyperlipoproteinämie (71,7%) und eine arterielle Hypertonie (67,4%) zu verzeichnen waren. Eine

Gesamtübersicht über die Verteilung der Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ist in Tabelle 3 dargestellt. Eine detaillierte Zuordnung der Risikofaktoren zu den einzelnen Patienten ist in Tabelle 5 und Tabelle 6 enthalten.

	Patienten gesamt n = 46
<b>Risikofaktor</b>	<b>Patienten n (%)</b>
Arterielle Hypertonie	31 (67,4)
aktueller Nikotinabusus	19 (41,3)
früherer Nikotinabusus	5 (10,9)
Diabetes mellitus Typ II:	19 (41,3)
•NIDDM	6 (13,0)
•IDDM	13 (28,3)
Hyperlipoproteinämie	33 (71,7)
Adipositas	9 (19,6)
≥ 3 Risikofaktoren	27 (58,7)
<b>kardiovaskuläre Begleiterkrankung</b>	
pAVK	5 (10,9)
KHK	14 (30,4)

**Tabelle 3: Verteilung von Risikofaktoren und kardiovaskulären Begleiterkrankungen**

### 3.2 Präinterventionelle klinische Symptomatik

Im untersuchten Kollektiv traten bedingt durch die intrakranielle Stenose 11 Major Strokes (23,9%), 12 Minor Strokes (26,1%) und bei 21 Patienten (45,7%) eine TIA auf. Ein Patient mit einer intrakraniellen Stenose war zum Aufnahmezeitpunkt klinisch asymptomatisch (2,2%), jedoch wurden in einer Kontroll-MRT multiple frische Infarkte im nachgeschalteten Versorgungsgebiet festgestellt.

Ein weiterer Patient (2,2%) wurde an zwei intrakraniellen Stenosen behandelt, weil in einer CTA als Verlaufsuntersuchung (aufgrund vorheriger gleichseitiger Anteriorischämie bei ACA-Verschluss) jeweils hochgradige Stenosen in der ACM und ACI aufgefallen sind. Eine klinische Symptomatik bestand zu diesem Zeitpunkt ebenfalls nicht.

Die exakte Verteilung der NIH-SS-Werte und mRS-Werte sind für das gesamte Kollektiv in Tabelle 8 und in vergleichendem Zusammenhang in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

### 3.3 Präinterventionelle Medikation

28 Patienten (60,9%) nahmen im Vorfeld der Intervention unabhängig von der Aufdosierungsmedikation (vgl. 2.5) bereits eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure in Kombination mit Dipyridamol) ein. Eine Patientin davon pausierte sechs Tage vor Eintritt der Symptomatik die Einnahme von Acetylsalicylsäure. Eine Patientin (2,2%) nahm eine antikoagulatorische Medikation (Phenprocoumon) ein.

17 Patienten (37%) nahmen keine gerinnungshemmenden Substanzen ein.

### 3.4 Lokalisation der Stenosen

Es wurden 49 Stenosen von 46 Patienten untersucht. Bei drei Patienten lagen jeweils zwei Stenosen in voneinander abhängigen Gefäßen vor. Die Versorgung beider Stenosen erfolgte im Rahmen einer Intervention.

Ordnet man die Stenosen der vorderen und hinteren zerebralen Zirkulation zu, ergibt sich die in

Tabelle 4 dargestellte Verteilung.

	Stenosen gesamt n = 49 <b>Stenosen n (%)</b>
<b>Vordere Zirkulation :</b>	
•Arteria cerebri anterior	1 (2)
•Arteria cerebri media	11 (22,4)
•Arteria carotis interna	16 (32,7)
Summe	28 (57,1)
<b>Hintere Zirkulation:</b>	
•Arteria basilaris	12 (24,5)
•Arteria vertebralis	9 (18,4)
Summe	21 (42,9)

**Tabelle 4: Stenosenlokalisierung**

Patient	Alter	Geschlecht	Symptomatik	Stenosen- lokalisation	Risikofaktoren	Vor- medikation
1	64	M	MIN	C4	IDDM, Art. Hyp.	
2	53	M	MAJ	AB	Nikotin, Art. Hyp., KHK, Adi., HLP	CL
3	50	M	TIA	C3	Art. Hyp., KHK	CL
4	71	M	TIA	V3	Nikotin, NIDDM, Art. Hyp., HLP	
5	75	W	TIA	C4	IDDM, Art. Hyp., Adi., HLP	ASS
6	60	M	MIN	C4	IDDM, Art. Hyp.	
7	86	M	MAJ	AB	Art. Hyp., KHK, pAVK, HLP	ASS
			MAJ	V4		
8	73	M	TIA	V4	Ex-Nikotin, NIDDM, Art. Hyp., KHK, pAVK, HLP	CL, ASS
9	76	M	MIN	C4	Nikotin, NIDDM, Art. Hyp., KHK, pAVK	
10	61	M	MIN	C6	Nikotin, IDDM, Art. Hyp., HLP	
11	74	M	MAJ	AB	Nikotin, Art. Hyp., HLP	ASS
12	53	M	TIA	V4	IDDM, Art. Hyp., KHK, HLP	ASS
13	67	W	MIN	M1	Nikotin, Art. Hyp., HLP	ASS
14	82	M	MAJ	M1	Nikotin, Art. Hyp.	
15	56	M	MIN	AB	Nikotin, Art. Hyp., Adi., HLP	
16	52	M	MIN	V4	Nikotin, Art. Hyp., KHK	
17	66	M	MIN	M1	Nikotin, IDDM, Art. Hyp., HLP	
18	57	M	TIA	V4	Nikotin, NIDDM, Art. Hyp., HLP	ASS, AGG
19	62	M	*1)	C4	IDDM, Art. Hyp., HLP	
20	74	M	TIA	C4	Nikotin	
21	57	M	MAJ	C4	NIDDM, Art. Hyp., KHK, HLP	ASS
22	72	W	TIA	AB	Art. Hyp., KHK, pAVK, HLP	ASS
23	38	W	TIA	M1	Ex-Nikotin, HLP	ASS

**Tabelle 5: Übersicht Kollektiv präinterventionell Teil I**

W = weiblich  
M = männlich

MIN = Minor Stroke  
MAJ = Major Stroke  
TIA = Transitorisch ischämische Attacke

\*1)keine akut bestehende Symptomatik,  
Stentimplantation damit anschließend  
eine antihypertensive Therapie erfolgen  
konnte

Art. Hyp. = Arterieller Hypertonus  
Nikotin = Nikotinabusus

Ex-Nikotin = Früherer Nikotinabusus  
KHK = Koronare Herzerkrankung  
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

IDDM = Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II  
NIDDM = Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II  
Adi. = Adipositas  
HLP = Hyperlipoproteinämie

ASS = Acetylsalicylsäure  
CL = Clopidogrel  
AGG = Aggrenox® (Acetylsalicylsäure und Dipyridamol)  
Antikoa. = Antikoagulation

Patient	Alter	Geschlecht	Symptomatik	Stenosen- lokalisation	Risikofaktoren	Vor- medikation
24	71	M	TIA	C2		ASS
25	60	M	MIN	V4	NIDDM, Art. Hyp., Adi., HLP	CL
26	65	M	TIA	C2	Ex-Nikotin, IDDM, Art. Hyp., pAVK, Adi.	CL
27	64	M	MAJ	AB	Art. Hyp., HLP	
28	57	M	MAJ	C6	Nikotin, Art. Hyp., HLP	
29	74	M	MIN	C2	Art. Hyp.	ASS
30	48	M	MIN	M1	Nikotin, HLP	
31	44	W	TIA	A2	IDDM, Art. Hyp., Adi., HLP	CL, ASS
32	66	M	TIA	AB	IDDM, Art. Hyp., KHK, HLP	CL
33	60	W	MAJ	AB	Nikotin, Art. Hyp., HLP	ASS
34	51	W	TIA	M1	Nikotin, Art. Hyp.	
35	50	M	*2)	C4	Ex-Nikotin, Art. Hyp., HLP	CL
			*3)	M1		
36	69	M	TIA	AB	KHK, HLP	ASS
37	74	M	TIA	V4	IDDM, Art. Hyp., HLP	ASS
38	61	W	TIA	M1	Art. Hyp.	
39	66	M	TIA	AB	IDDM, Art. Hyp., KHK	CL, ASS
40	75	M	TIA	M1	Ex-Nikotin, Art. Hyp., HLP	AGG
41	59	W	MIN	B	IDDM, Art. Hyp., Adi., HLP	
42	57	M	MAJ	C6	Nikotin, Art. Hyp., KHK, HLP	ASS
43	49	M	TIA	C6	Art. Hyp., HLP	CL
44	62	M	MAJ	M1	Nikotin, Art. Hyp., Adi., HLP	ASS, AGG
45	44	M	TIA	M1	Nikotin, Art. Hyp., Adi., HLP	ASS
46	75	W	MAJ	V4	Art. Hyp., KHK, HLP	Antikoa.
			MAJ	AB		

**Tabelle 6: Übersicht Kollektiv präinterventionell Teil II**

W = weiblich  
M = männlich

Art. Hyp. = Arterieller Hypertonus  
Nikotin = Nikotinabusus

MIN = Minor Stroke  
MAJ = Major Stroke  
TIA = Transitorisch ischämische Attacke

Ex-Nikotin = Früherer Nikotinabusus  
KHK = Koronare Herzerkrankung  
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

\*2) und\*3) keine akute  
Symptomatik, zuvor  
stattgehabte Ischämie;  
in CTA-  
Kontrolle  
Hochgradige  
gleichseitige  
Stenosen

IDDM = Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II  
NIDDM = Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II  
Adi. = Adipositas  
HLP = Hyperlipoproteinämie  
  
ASS = Acetylsalicylsäure  
CL = Clopidogrel  
AGG = Aggrenox® (Acetylsalicylsäure und Dipyridamol)  
Antikoa. = Antikoagulation

### 3.5 Stentimplantation

Die interventionelle Stentimplantation erfolgte in 40 Fällen in Intubationsnarkose und in vier Fällen unter Anästhesiebereitschaft. In zwei Fällen war keine ausreichende Dokumentation vorhanden.

In 12 Fällen wurde vor der Stentplatzierung eine Prädilatation durchgeführt. Acht Prädilatationen davon wurden bei den selbstexpandierenden Stentsystemen (Neuroform™- und Wingspan™-Stentsystem) durchgeführt. In neun Fällen ließ die Dokumentation keine klare Aussage darüber zu.

Bei zwei Stentplatzierungen wurde eine abschließende Dilatation zur Optimierung der Stententfaltung durchgeführt.

Eine Übersicht der implantierten Stentsysteme ist in Tabelle 7 dargestellt.

Name Stent	Firma	Anzahl
Wingspan™	Boston Scientific	7
Pharos™	Micrus®endovascular	6
Pharos™ Vitesse™	Micrus®endovascular	4
Neuroform™	Boston Scientific	1
AVE S 670	Medtronic	1
Presillion™	Cordis Corporation	1
Coroflex® Blue	B. BRAUN	3
Driver®	Medtronic	25
Driver® Sprint RX		1

**Tabelle 7: Anzahl der implantierten Stentsysteme**

#### 3.5.1 Periinterventionelle Komplikationen

In den 46 untersuchten Interventionen war in drei Fällen die Stentplatzierung erschwert durchführbar. In 11 Fällen traten periinterventionell Vasospasmen auf, welche medikamentös mit intraarterieller Nimodipinapplikation (Calciumantagonist) behandelt wurden.

In zwei Fällen trat eine Subarachnoidalblutung und in einem Fall eine parenchymatöse Blutung auf. Die Patientin mit der subarachnoidalen und parenchymatösen Blutung wies abgesehen von passageren Cephalgien keine weitere klinische Symptomatik auf. Der zweite von einer subarachnoidalen Blutung

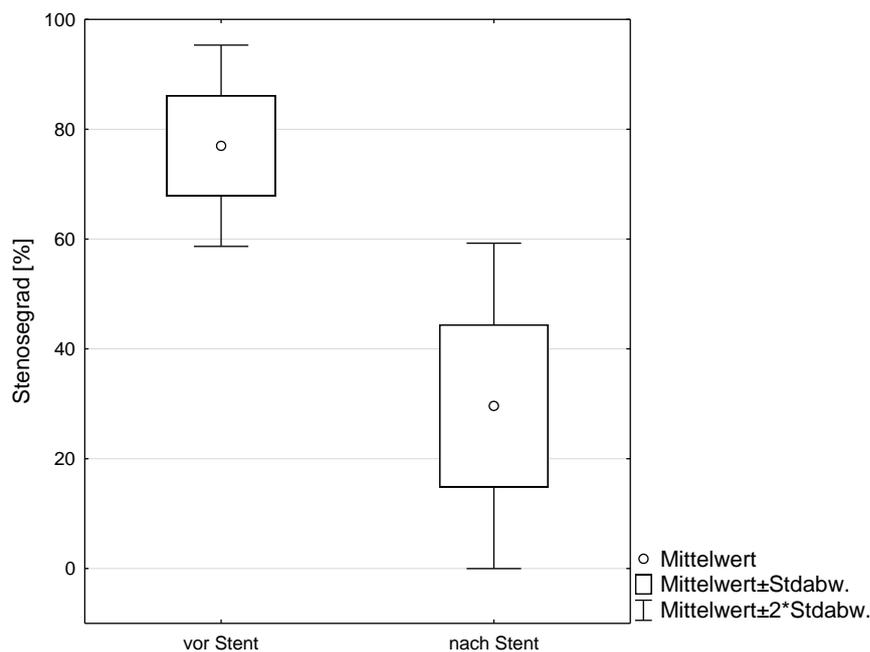
betroffene Patient hatte für circa 36 Stunden eine Somnolenz und ein Absinken im Armhalteversuch und war anschließend wieder beschwerdefrei.

Zwei Dissektionen traten auf, wobei eine davon das zuführende extrakranielle Gefäß (A. vertebralis) betraf und zur Ausbildung eines arteriovenösen Shunts (AV-Shunt) führte. Der AV-Shunt persistierte trotz dreifacher Überstentung. Die zweite Dissektion betraf das eigentlich zu versorgende Gefäß. Hier führte die Stentimplantation zur Stenoseversorgung und auch zur Behebung der zuvor entstandenen Dissektion.

Eine Zuordnung der Komplikationen zu den einzelnen Patienten ist Tabelle 8 zu entnehmen.

### 3.5.2 Stenosegradreduktion

Der Stenosegrad vor der Intervention im eingegrenzten Kollektiv lag bei einem Mittelwert von  $77,0\% \pm 9,2$  SD und nach der Intervention bei  $29,6\% \pm 14,8$  SD. Das Ausmaß der Stenosegrade vor und nach der Intervention ist grafisch in Abbildung 5 verdeutlicht.



**Abbildung 5: Box-Whisker-Plot für Stenosegrade vor und nach der Stentimplantation**

Stdabw. = Standardabweichung

### 3.5.3 Postinterventionelle Komplikationen

Die häufigste Komplikation, welche in zehn von 46 Fällen auftrat, war die Ausbildung eines postpunktionellen Hämatoms. Sechs davon betrafen die Leiste, eines die Bauchdecke und drei weitere das Retroperitoneum. In einem Fall bildete sich ein Aneurysma spurium aus, welches im Anschluss operativ versorgt wurde.

In vier Fällen fielen ischämische Ereignisse auf. Zwei davon waren Mikroembolien, eine Hirnstammischämie und in einem weiteren Fall multiple frischere Infarkte in verschiedenen Stromgebieten. Die Schilderung des letzten Patienten ließ eine kardioembolische Genese vermuten, diese wurde jedoch nicht weiter untersucht.

Bei vier Patienten kam es zu einer Reperfusionshämorrhagie. Eine davon führte zu einer Liquortamponade und endete letal. Im Verlauf der zweiten Reperfusionshämorrhagie mit einer subarachnoidalen Komponente kam es zur Kompression des Seitenventrikels, Foramen monroi-Blockade und Mittellinienverlagerung, sodass eine neurochirurgische Versorgung mittels Lysekatheter und einer lumbalen Drainage erfolgte. Die dritte Reperfusionshämorrhagie wies ebenfalls sowohl eine intraparenchymatöse als auch subarachnoidale Komponente auf. Hinzutretende Vasospasmen wurden bei beiden zuletzt beschriebenen Fällen mittels Nimodipin behandelt.

Eine weitere Subarachnoidalblutung nach erfolgter Reperfusion endete letal.

Bei einer Patientin kam es kurz nach der Intervention zu einer TIA mit temporärer Hemiplegie, die zeitlich zusammen mit einer Schocksymptomatik bei retroperitonealem Blutverlust auftrat.

Ein Patient erlitt ebenfalls eine TIA mit temporär aufgetretenem Drehschwindel, Erbrechen und einem Spontannystagmus. Bildmorphologisch ließ sich keine neue Läsion nachweisen.

Die postinterventionellen Komplikationen sind in Tabelle 8 den einzelnen Patienten zugeordnet dargestellt.

### 3.5.4 Veränderung der klinischen Symptomatik

In zwei Fällen wurde zum Zeitpunkt nach der Stentimplantation kein NIH-SS-Wert erhoben, da diese beiden Patienten komatös waren. Sie sind somit auch nicht in der Auswertung für diesen Zeitpunkt enthalten. In einem weiteren Fall konnte zum Entlassungszeitpunkt keine Zuordnung getroffen werden, weil keine Untersuchungs-

dokumentation vorlag. Dieser Patient wurde in der nachfolgenden Auswertung des NIH-SS und mRS für den genannten Zeitpunkt ebenfalls vernachlässigt.

Die drei Patienten mit jeweils zwei behandelten Stenosen innerhalb des Kollektivs gingen pro Stenose als separat gewertete Patienten in die Auswertung ein.

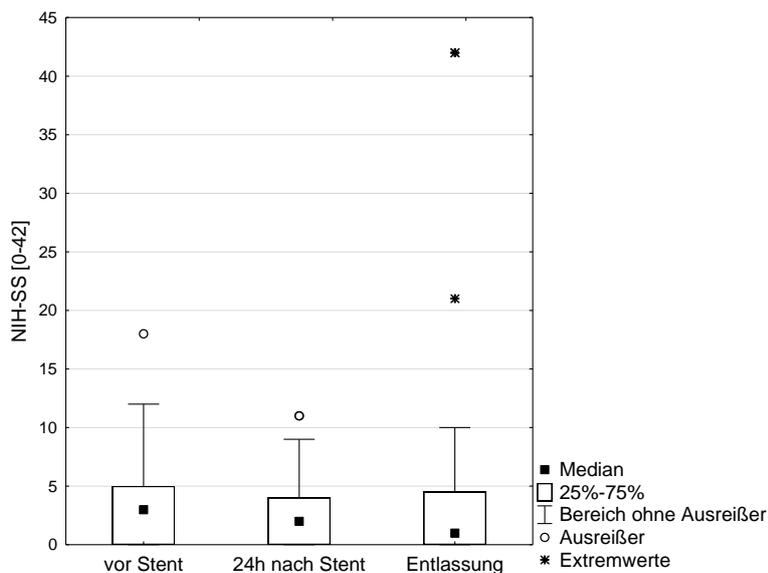
Der NIH-SS-Wert lag vor der Stentimplantation im Median bei drei Punkten (IQR: 5 - 0) und einer Spannweite von 18 Punkten.

24 Stunden nach Stentimplantation kam es zu einer Verbesserung der Gesamtverteilung. Die Punkteverteilung lag im Median bei zwei (IQR: 4 - 0) wies eine geringere Spannweite von 11 Punkten auf. Das erste Quartil lag zu beiden Zeitpunkten bei null Punkten. Es ist prinzipiell ein Verbesserungstrend zu erkennen, jedoch sind die zwei komatösen Patienten nicht in der Auswertung enthalten.

Zum Entlassungszeitpunkt der Patienten lag der mediane NIH-SS-Wert im Vergleich zu den Voruntersuchungen am niedrigsten, nämlich bei einem Punkt (IQR: 4,5 - 0), wies jedoch die größtmögliche Spannweite von 42 Punkten auf. Der Extremwert mit 42 Punkten wurde bei zwei Patienten festgestellt. Eine klare Verbesserung oder Verschlechterung lässt sich daraus nicht schließen.

Der Verlauf der NIH-SS-Werte bezogen auf die genannten Zeitpunkte ist zur besseren Übersicht in Abbildung 6 verdeutlicht.

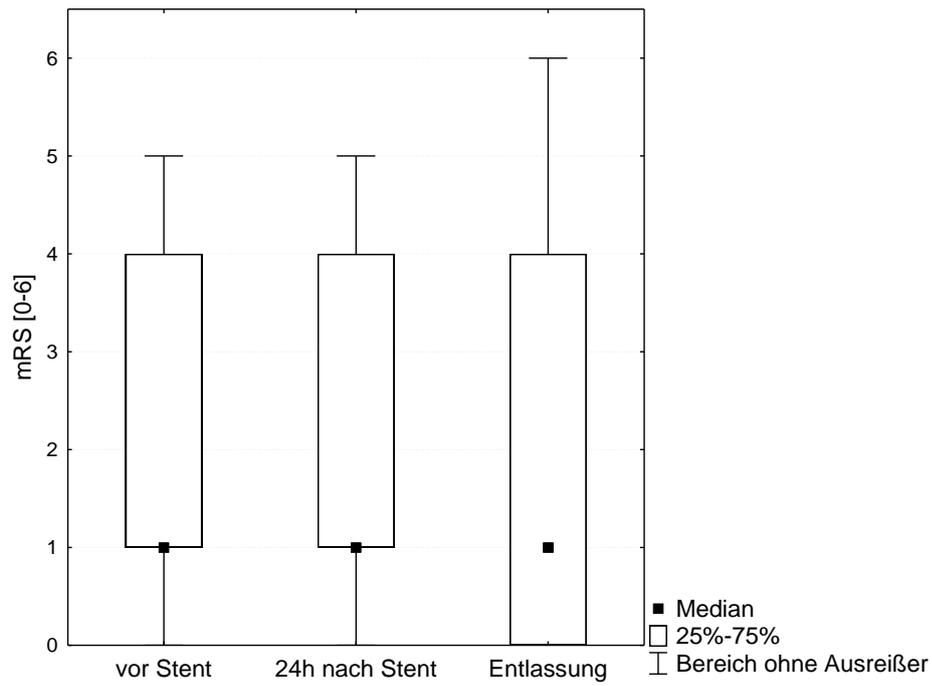
Eine genaue Auflistung der einzelnen NIH-SS-Werte für die einzelnen Patienten ist in Tabelle 8 festgehalten und zeigt auch die drei Fälle in denen kein Punktwert gebildet wurde auf.



**Abbildung 6: Verlauf der NIH-SS-Werte**

Wie in Abbildung 7 dargestellt, lag der Punktwert auf der mRS vor der Intervention im Median bei einem Punkt (IQR: 4 - 1) bei einer Spannweite von fünf Punkten. Einen Tag nach der Stentimplantation kam es unter Zusammenfassung der Daten zu keinem Unterschied in der Gesamtverteilung der Punktwerte auf der mRS. Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit dem Entlassungsstatus fällt bei weiterhin unverändertem Median von einem Punkt (IQR: 4 - 0) eine Verlagerung des ersten Quartils auf den Punktwert null auf. Die Spannweite beträgt zum Zeitpunkt der Entlassung die größtmögliche Ausprägung von sechs Punktwerten.

Die drei Patienten mit jeweils zwei behandelten Stenosen innerhalb des Kollektivs gingen auch hier pro Stenose als separat gewertete Patienten in die Auswertung ein. Die genauen Einzelwerte der mRS sind Tabelle 8 zu entnehmen.



**Abbildung 7: Verlauf der mRS-Werte**

Patient	NIHSS [0-42] / mRS [0-6]			Komplikationen peri- und postinterventionell
	prä Stent	post Stent	Entlassung	
1	3/3	3/3	4/3	
2	7/4	4/2	7/3	
3	1/1	2/1	1/1	post: Hämatom
4	0/0	0/0	0/0	
5	1/3	0/0	0/4	post: Hämatom Bauchdecke, Aneurysma spurium (operative Versorgung)
6	2/3	1/5	1/1	peri: schwierige Stentplatzierung
7	8/4	4/5	3/4	
	8/4	4/5	3/4	
8	3/4	3/4	3/4	
9	1/1	1/1	1/1	post: Hämatom
10	3/1	3/1	3/1	
11	8/5	6/5	6/4	
12	0/0	0/0	0/0	post:Hämatom
13	5/3	0/0	0/0	post: retroperitoneales Hämatom, temporäre Hemiplegie zeitgleich mit Schocksymptomatik
14	7/4	9/4	21/5	post: Zunahme Hemisymptomatik links/ Vigilanzminderung bei multiplen Infarkten versch. Lokalisation
15	3/1	1/1	1/1	peri: Vasospasmus
16	2/1	1/1	0/0	
17	1/4	2/4	1/4	peri: schwierige Stentplatzierung
18	0/0	0/0	0/0	
19	0/0	1/1	0/0	post: retroperitoneales Hämatom
20	3/1	0/0	0/0	peri: Vasospasmus; post: retroperitoneales Hämatom
21	5/3	5/3	5/3	peri: Vasospasmus; post: subakute Mikroembolien (diffusionseingeschränkt)
22	0/0	11/4	10/4	peri: schwierige Stentplatzierung; post: Hirnstammischämie mit Hemiparese
23	0/0	0/0	0/0	peri: Perforation insulärer ACM-Ast, SAB und parenchymatöse Blutung, Vasospasmus
24	18/4	3/1	0/0	
25	2/1	*1/5	42/6	post: Reperusionsblutung Pons und Medulla oblongata, Liquortamponade, Exitus letalis 6.Tag
26	0/0	0/0	0/0	post: minimale Mikroembolie links frontal
27	7/4	4/4	4/4	
28	5/3	2/2	*2)	peri: Vasospasmus
29	1/1	2/1	1/1	peri: Vasospasmus, hypertensive Entgleisung
30	3/1	3/1	3/1	
31	2/4	4/4	2/3	peri: Dissektion A2 nach Prädilatation, Normalisierung durch Stent, Vasospasmen
32	3/1	6/2	6/2	
33	3/3	*1/5	42/6	peri: Dissektion mit AV-Shunt/ Überstentung/Persistieren; post: Hämatom, SAB mit Exitus letalis
34	0/0	0/0	0/0	
35	0/0	2/1	0/0	peri: Vasospasmus, SAB rechts insulär und basal
	0/0	2/1	0/0	
36	12/4	0/0	0/0	
37	3/1	2/1	1/1	
38	0/1	0/0	0/0	peri: Vasospasmen; post: Hämatom
39	0/1	0/1	0/1	post: temporär Drehschwindel, Erbrechen, Spontannystagmus; keine neue Ischämie in Bildgebung
40	2/1	1/1	1/1	
41	4/3	2/5	2/3	
42	9/4	7/4	7/3	
43	3/3	11/5	9/4	peri: Vasospasmus post: Reperusionsblutung (ICB,SAB), Kompression Seitenventrikel, Monroi Blockade
44	6/3	4/4	4/4	peri: Vasospasmus post: Reperusionsblutung (ICB,SAB)
45	0/0	0/0	0/0	post: Hämatom
46	8/4	8/4	7/4	
	8/4	8/4	7/4	

**Tabelle 8: Übersicht klinischer Status und Komplikationen**

\*1) nicht scorebar

peri = periinterventionell

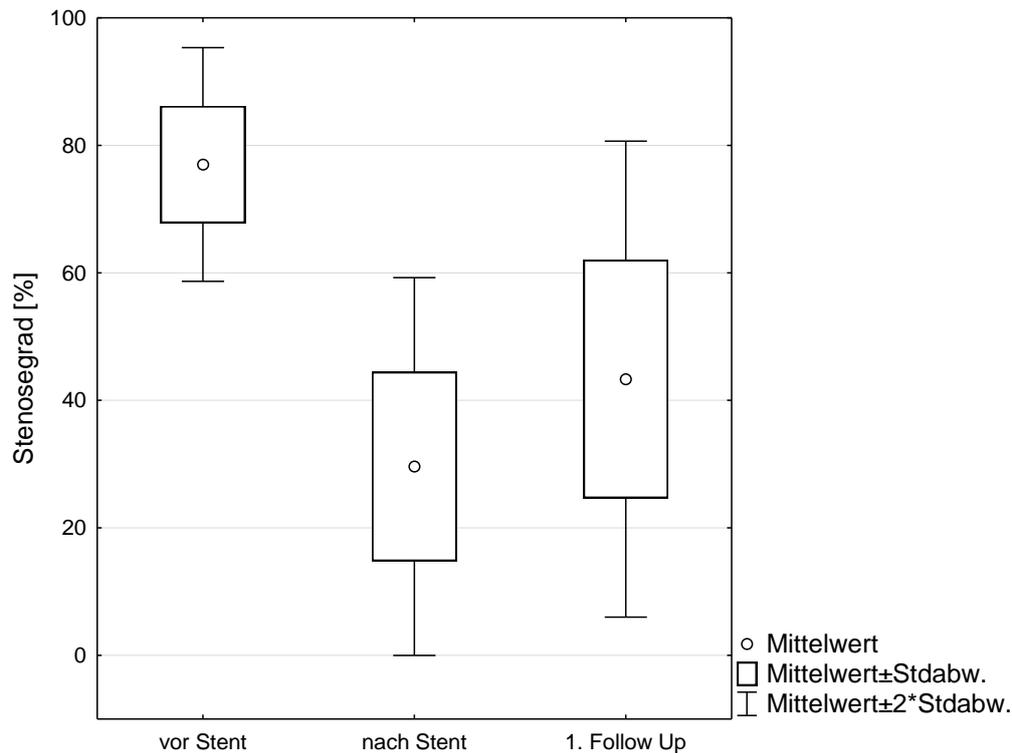
ICB = intrazerebrale Blutung

\*2) keine Dokumentation vorhanden

post = postinterventionell

SAB = Subarachnoidalblutung

### 3.6 Stenosegradausmaß im Zeitverlauf



**Abbildung 8: Veränderung des Stenosegradausmaßes bei der ersten Follow-up-Untersuchung**

Durch die Stentversorgung wurde eine hochsignifikante Reduktion des mittleren Stenosegrades um 47,4% MW ( $p < 0,001$ ; CI: 43,1% - 51,6%) erzielt.

Bei der ersten Follow-up-Untersuchung, welche bei einem Mittelwert von 14,9 Monaten  $\pm 18,7$  SD (Median: 6 Monate; IQR: 19,5 - 3,5 Monate; Minimum: 1 Tag; Maximum: 75 Monate) und bei 28 Stenosen vorlag, ergibt der t-Test für gepaarte Stichproben eine signifikante Zunahme des mittleren Stenosegrades um 11,7% MW ( $p = 0,005$ ; CI: 3,8% - 19,7%). Die Normalverteilung wurde anhand von Quantil-Quantil-Plots überprüft, welche im Anhang zu finden sind. Abbildung 8 zeigt, dass bei der ersten Follow-up-Untersuchung der Stenosegrad mit einem Mittelwert von 43,3%  $\pm 18,7$  SD höher ist als unmittelbar nach der Stentimplantation (MW: 29,6%  $\pm 14,8$  SD), aber sich dennoch deutlich unterhalb des mittleren Ausgangstenosegradausmaßes von 77,0%  $\pm 9,2$  SD befindet.

Im Rahmen der ersten neuroradiologischen Follow-up-Untersuchung wurden sieben ISR festgestellt. Ab dem Zeitpunkt der festgestellten ISR wurden die entsprechenden Patienten für den weiteren Verlauf nicht mehr im Rahmen des Gesamtkollektivs weiterbeobachtet, sondern werden jeweils einzeln in 3.8 dargestellt.

Eine zweite Follow-up-Bildgebung (MW: 16,2 Monate  $\pm$  13,8 SD; Median: 13 Monate; IQR: 31 - 4 Monate; Minimum: 4 Monate; Maximum: 32 Monate) lag bei sechs Patienten für sechs Stenosen vor und lag im Mittel bei 44,21%  $\pm$  14,2 SD und zeigt beim Vergleich des vorherigen Mittelwertes eine leichte Progredienz des Stenosegradausmaßes. Im Rahmen der zweiten Follow-up-Untersuchung wurde eine weitere ISR festgestellt.

Eine dritte Follow-up-Bildgebung nach 44 Monaten lag für einen Patienten vor und ergab einen Stenosegrad von 25% und somit keine ISR.

Es ergibt sich eine Gesamt-Follow-up-Dauer von 17,4 Monaten  $\pm$  19,4 SD (Median: 7 Monate; IQR: 26,5 - 4 Monate; Minimum: 0 Monate; Maximum: 75 Monate).

Patient	Segment	Stenosegrad (%)		Stenosegrad(%) / Δt in Monaten						Stent Breite/Länge [mm]
		prä Stent	post Stent	1.FU	Δt	2.FU	Δt	3.FU	Δt Gesamt	
1	C4	67,1	40,7							AVE-S 670 4/9
2	B	68,2	0,0	28,1	75				75	Driver RX 3,5/9
3	C3	59,4	1,0							Driver RX 4/12
4	V3	82,7	34,9							Driver RX 3/9
5	C4	70,2	22,7	25,6	35				35	Driver RX 4/9
6	C4	68,6	43,7	45,7	67				67	Driver RX 4/9
7	B	77,4	9,4							Driver RX 2,5/8
	V4	67,7	23,2							Driver RX 3/9
8	V4	81,0	37,0	37,9	6				6	Driver 3,5/12
9	C4	55,9	30,4							Driver RX 4/9
10	C6	81,7	42,2							Driver RX 3,5/9
11	B	71,4	42,0	30,0	19				19	Driver RX 3/9
12	V4	92,4	39,0							Driver RX 3,5/12
13	M1	75,4	43,7	46,7	18				18	Neuroform 3,5/20
14	M1	87,6	42,0	14,3	13				13	Driver 2,5/8
15	B	88,2	18,2	16,1	20	27,3	32	25,0	44	Pharos 3,5/8
16	V4	82,2	5,6							Pharos 3/13
<b>17</b>	<b>M1</b>	<b>77,8</b>	<b>25,9</b>	<b>63,0</b>	<b>6</b>				<b>6</b>	<b>Wingspan 3/20</b>
18	V4	81,7	30,8	30,6	6	25,7	22		22	Driver 3,5/15
19	C4	80,0	26,7	35,6	20				20	Driver 4/9
20	C4	69,4	33,0							Driver 4/9
<b>21</b>	<b>C4</b>	<b>70,4</b>	<b>48,4</b>	<b>63,6</b>	<b>33</b>				<b>33</b>	<b>Pharos 3,5/10</b>
22	B	81,7	11,9	29,0	33				33	Driver 3/9
<b>23</b>	<b>M1</b>	<b>90,9</b>	<b>15,0</b>	<b>70,0</b>	<b>3</b>				<b>3</b>	<b>Wingspan 3/15</b>
24	C2	70,0	32,5							Driver RX 3,5/9
25	V4	70,6	23,5							Pharos 3/13
26	C2	80,9	42,6	51,1	8				8	Driver 4/15
27	B	70,6	40,0	50,0	5	51,5	31		31	Driver RX 3/9
28	C6	71,4	40,0							Driver RX 3/9
29	C2	90,2	25,6							Driver RX 4/15
<b>30</b>	<b>M1</b>	<b>71,4</b>	<b>19,0</b>	<b>55,0</b>	<b>7</b>				<b>7</b>	<b>Pharos 2,75/8</b>
<b>31</b>	<b>A2</b>	<b>84,0</b>	<b>46,4</b>	<b>85,7</b>	<b>3</b>				<b>3</b>	<b>Wingspan 3/15</b>
32	B	71,0	30,0							Pharos 2,75/8
33	B	81,5	21,4	19,2	0				0	Driver RX 2,5/8
<b>34</b>	<b>M1</b>	<b>69,2</b>	<b>30,8</b>	<b>59,1</b>	<b>4</b>				<b>4</b>	<b>Wingspan 3/15</b>
35	C4	57,1	-23,1	23,1	3	56,3	4		4	Driver RX 3,5/9
	M1	75,0	42,1	40,0	3	47,4	4		4	Wingspan 2,5/15
<b>36</b>	<b>B</b>	<b>84,2</b>	<b>34,2</b>	<b>81,6</b>	<b>7</b>				<b>7</b>	<b>Pharos Vitesse 3/8</b>
37	V4	92,3	33,3	40,0	6				6	Pharos-Vitesse 3,5/8
38	M1	85,3	47,1	41,2	3				3	Wingspan 3/15
39	B	72,7	28,1							Pharos-Vitesse 2,75/8
40	M1	70,8	44,0	29,2	5				5	Wingspan 3/15
41	B	83,9	33,3							Pharos Vitesse 2,75/8
42	C6	78,9	26,3							Driver Sprint RX 3/9
43	C6	76,9	23,1							Driver RX 3,5/9
44	M1	81,5	50,0	55,2	6				6	Coroflex Blue 2,5/13
45	M1	93,5	48,5	46,9	3	57,1	4		4	Presillion 2,5/12
46	V4	70,4	11,5							Coroflex Blue 2,5/13
	B	90,9	33,3							Coroflex Blue 2,5/8
MW		77,0	29,6	43,3	14,9	44,2	16,2		17,4	
±SD		±9,2	±14,8	±18,7	±18,7	±14,2	±13,8		±19,38	

**Tabelle 9: Stenosegradverlauf und Follow-up-Dauer**

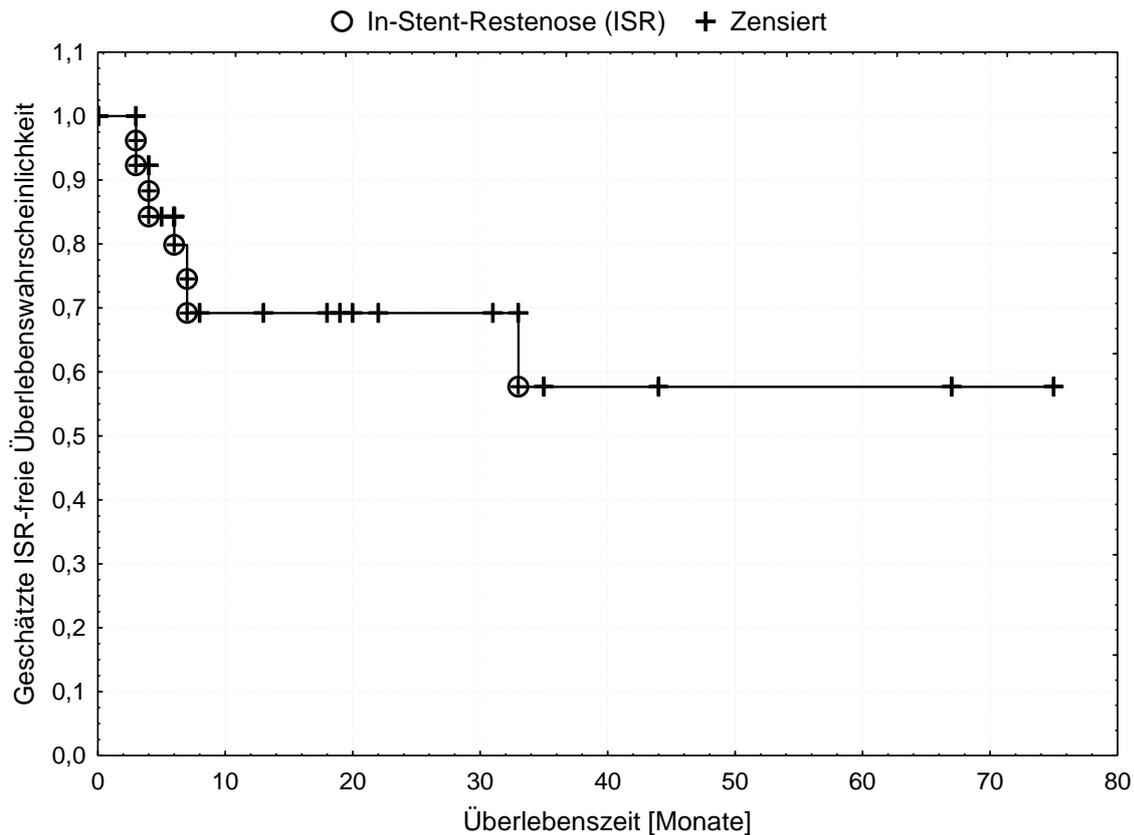
Die fettgedruckten Stenosen zeigten im Verlauf eine ISR, somit ergeben sich aus der Spalte Δt Monate bei der letzten Follow-up-Untersuchung auch die entsprechenden nicht zensierten Ereignisse mit entsprechender Monatszahl. Für die normal gedruckten und somit ISR-freien Patienten entspricht der Zensurzeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung in Monaten.

### 3.7 Rezidivfreie Überlebenszeitanalyse

Innerhalb des Patientenkollektivs kam es im Beobachtungszeitraum zu zwei Todesfällen, die als Folge von Komplikationen des interventionellen Eingriffs zu werten sind (Patient 25 und Patient 33 vgl. Tabelle 8). Sechs weitere Patienten (Patienten 1, 3, Patient 7 mit zwei behandelten Stenosen, Patient 11, 14 und 26) verstarben im Verlauf aufgrund unklarer Ursache. Die drei Patienten mit jeweils zwei behandelten Stenosen innerhalb des Kollektivs gingen pro Stenose als separat gewertete Patienten in die Überlebenszeitanalyse ein. Die verstorbenen Patienten und die Patienten ohne ISR, die sich nicht zu weiteren Verlaufsuntersuchungen vorstellten, gehen in der nachfolgenden Auswertung mit dem Zeitpunkt der letzten Untersuchung als zensiertes Ereignis ein. Eine aufgetretene ISR wird mit dem Zeitpunkt der entsprechenden bildgebenden Untersuchung als unzensiertes Ereignis gewertet.

Abbildung 9 zeigt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit für das Gesamtkollektiv. Die ISR-freie-1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 69%. Sieben der insgesamt acht beobachteten ISR traten innerhalb der ersten acht Monate auf und führen zu einem steilen Abfall der Kaplan-Meier-Kurve im Anfangsbereich des Beobachtungszeitraumes.

Im weiteren Verlauf der Kurve befinden sich überwiegend zensierte Daten, es wurden keine weiteren In-Stent-Restenosen bis auf eine nach 33 Monaten im Verlauf beobachtet, sodass die Kurve hier einen flachen Verlauf aufzeigt.



**Abbildung 9: Geschätzte In-Stent-Restenose-freie Überlebenswahrscheinlichkeit**

Es wurden einige Untergruppenvergleiche durchgeführt, die statistisch signifikanten werden im Folgenden dargestellt. Die nicht signifikanten sind dem Anhang zu entnehmen.

### 3.7.1 Vergleich zwischen Altersgruppen

Bildet man im Kollektiv zwei Altersgruppen, so findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,003$  im Log-Rang-Test) im Verlauf der Kurven für Patienten über und  $\leq 55$  Jahren. Bei den jüngeren Patienten ( $n = 12$ ) traten mehr ISR auf und die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt zu Beginn des Beobachtungszeitraumes stärker als in der älteren Vergleichsgruppe ( $n = 37$ ). Die mediane ISR-freie Überlebenszeit bei den  $\leq 55$ -Jährigen liegt geschätzt bei vier Monaten.

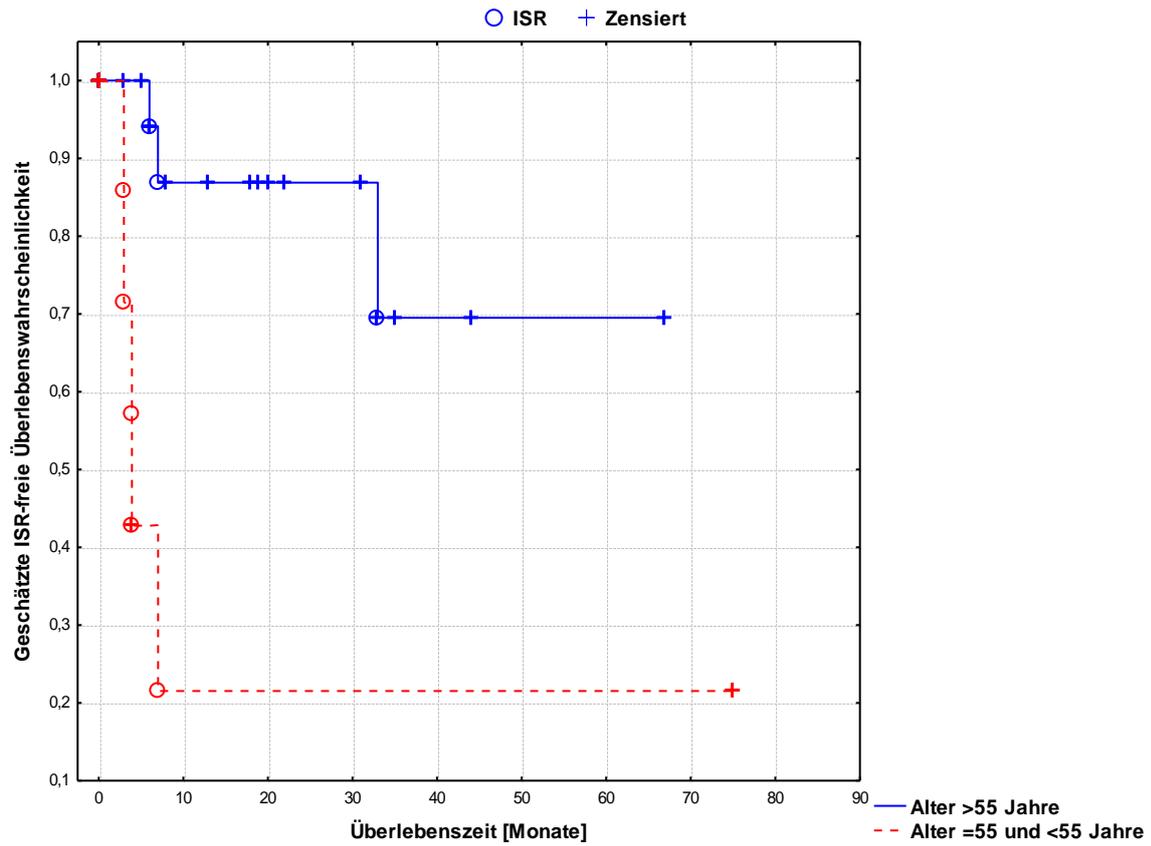
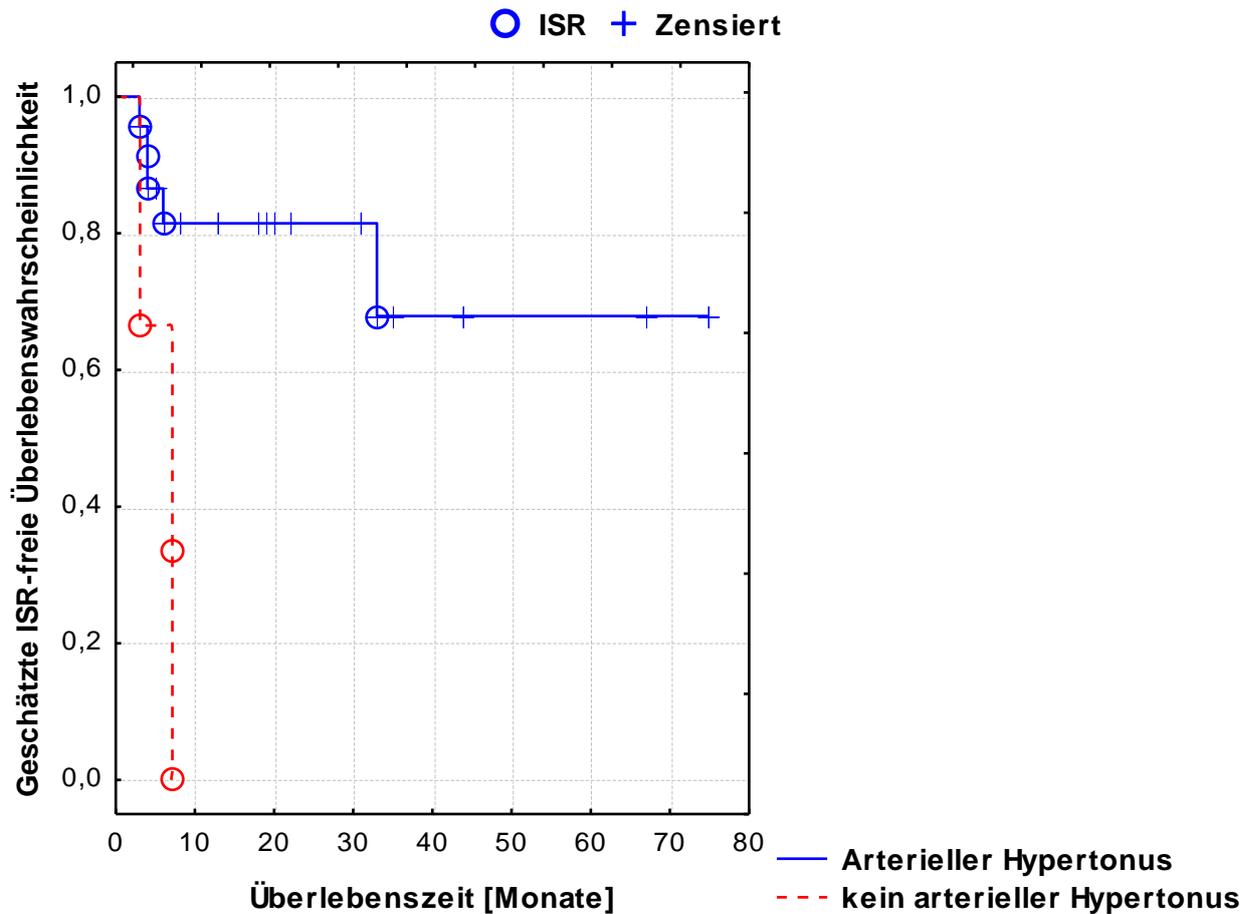


Abbildung 10: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Log-Rang-Test:  $p = 0,00275$

### 3.7.2 Vergleich zwischen dem Bestehen und Fehlen einer arteriellen Hypertonie



**Abbildung 11: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor arterielle Hypertonie**

Log-Rang-Test:  $p = 0,00669$

Bei dem Vergleich zwischen den behandelten Stenosen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie ( $n = 44$ ) und denen ohne eine arterielle Hypertonie ( $n = 5$ ) zeigt sich bei bereits drei aufgetretenen ISR innerhalb von weniger als zehn Monaten ein Absinken der geschätzten ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit auf 0% bei den Patienten ohne eine bestehende arterielle Hypertonie. Die geschätzte mediane ISR-freie Überlebenszeit liegt bei sieben Monaten. In dem Arm mit den Hypertonikern gingen mehrere spätere Follow-up-Untersuchungen in die Auswertung ein und die Kurve weist bei einer größeren Patientenzahl, mehr zensierten Daten und lediglich einer beobachteten ISR im Zeitraum nach 10 Monaten einen flacheren Verlauf auf.

### 3.7.3 Vergleich zwischen den zwei am häufigsten implantierten Stentsystemen

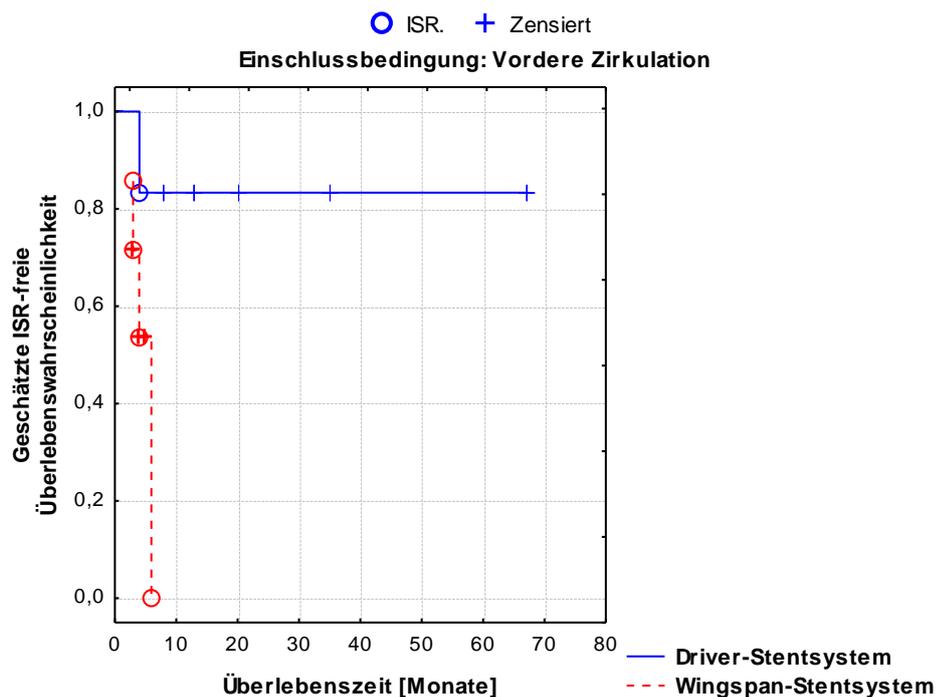


Abbildung 12: Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit für 2 Stentsysteme

Log-Rang-Test:  $p = 0,04615$

Der Vergleich der zwei am häufigsten implantierten Stentsysteme wurde auf die vordere zerebrale Zirkulation eingeschränkt, da das Wingspan™-Stentsystem in diesem Kollektiv lediglich in der vorderen Zirkulation eingesetzt wurde und zwar überwiegend im Bereich der A. cerebri media ( $n = 6$ ) und nur in einem Fall in der A. cerebri anterior. Das Driver®-Stentsystem wurde im Bereich der vorderen Zirkulation nur bei einem Patienten in der A. cerebri media implantiert, die restlichen 14 Implantationen entfallen auf die A. carotis interna.

Man sieht anhand von Abbildung 12, dass fünf (von insgesamt acht beobachteten) ISR auf die vordere Zirkulation entfallen und vier davon bei Patienten mit einer Wingspan™-Stentsystem versorgten intrakraniellen Stenose beobachtet wurden. Die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt im Wingspan-Arm innerhalb weniger Monate auf 0%, wobei die ISR-freien Beobachtungen jedoch früh zensiert sind. Die aufgetretene ISR im Driver-Arm betraf die A. carotis interna und der Kurvenverlauf ist bei einer isoliert aufgetretenen ISR und zensierten Daten im späteren Beobachtungszeitraum deutlich flacher.

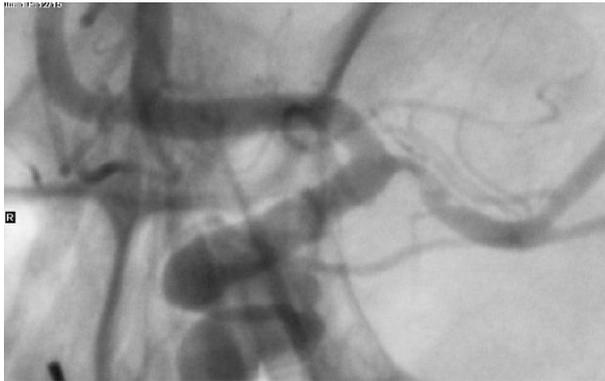
### **3.8 Verlauf der aufgetretenen ISR**

Es wurden im Verlauf insgesamt acht ISR bei acht Patienten festgestellt, deren Verlauf nun einzeln dargestellt wird.

Bei Patient 17 wurde im Rahmen der ersten bildgebenden Verlaufsuntersuchung eine ISR der A. cerebri media, mit Zunahme des Stenosegrades von 25,9% post interventionem auf 63% nach sechs Monaten festgestellt. Der Patient war asymptomatisch, wies zu diesem Zeitpunkt doppler- und duplexsonografisch keinen Stenoseverdacht auf und ihm wurde die Fortsetzung der dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie für weitere sechs Monate empfohlen.

Bei erneuter Wiedervorstellung 12 Monate post interventionem und weiter anhaltender Symptombefreiheit des Patienten, hatte sich die vorbestehende ISR auf 48,1% reduziert. Es wurde die Empfehlung zur weiteren dualen

Thrombozytenaggregationshemmung und einer erneuten Kontrolle nach einem Jahr empfohlen. Zwei Jahre post interventionem zeigte sich der Stenosedurchmesser mit 46,2% stabil. Der Patient stellte sich noch einmalig ein weiteres Jahr später zur doppler- und duplexsonografischen Kontrolle vor, weitere bildgebende Untersuchungen lagen nicht vor.



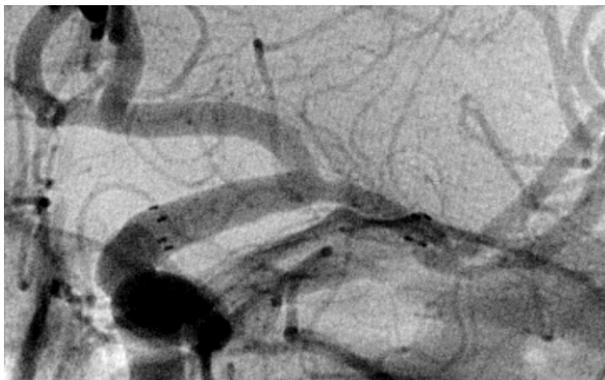
Abgangsstenose der Arteria cerebri media vor Stentimplantation.



Behandlungsergebnis nach Stentimplantation

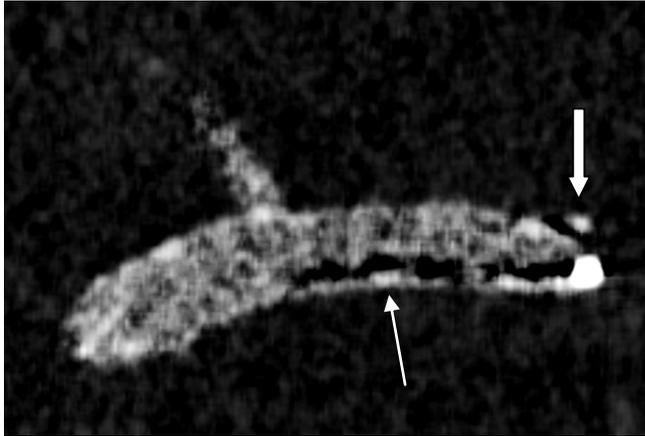


Kontrollangiografie 3 Monate nach Stentimplantation, in der sich eine ISR darstellt



12 Monate nach Stentimplantation und zwischenzeitlich fortgesetzter dualer thrombozytenaggregations-hemmender Therapie stellt sich eine Regression der ISR dar.

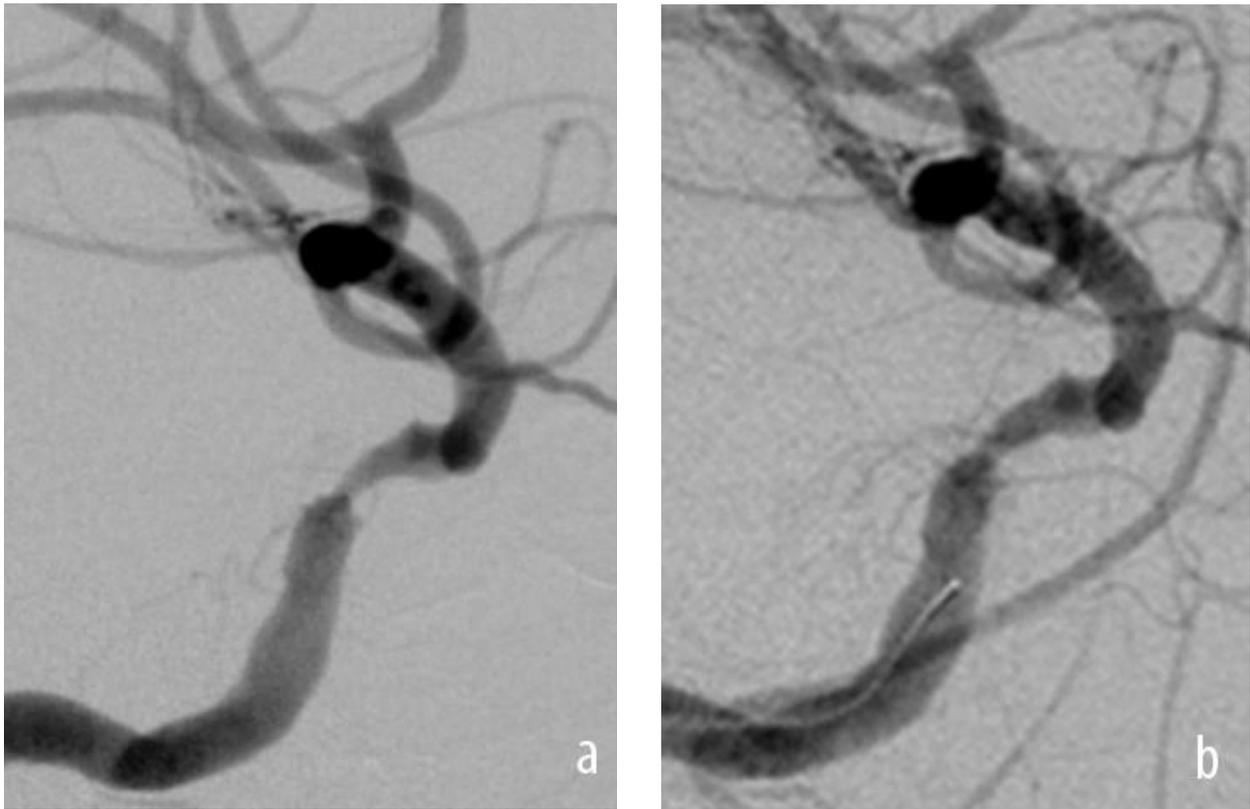
**Abbildung 13: Verlauf der Behandlung einer Stenose der A. cerebri media bei Patient 17**



**Abbildung 14: ivFD-aCT-Kontrolle 24 Monate nach Stentimplantation (Patient 17)**

Man erkennt analog zu den Voraufnahmen ein hypodenses, flächiges Areal innerhalb des Stentlumens, welches sich nicht mit Kontrastmittel anreichert und den Bereich der ISR darstellt (siehe dünner Pfeil). Das Stentgerüst stellt sich ebenfalls visuell dar. Im Bereich des distalen Stentendes (hier am rechten Bildrand mit einem dicken Pfeil gekennzeichnet) sieht man die Stentmarker, die sich hyperdens darstellen.

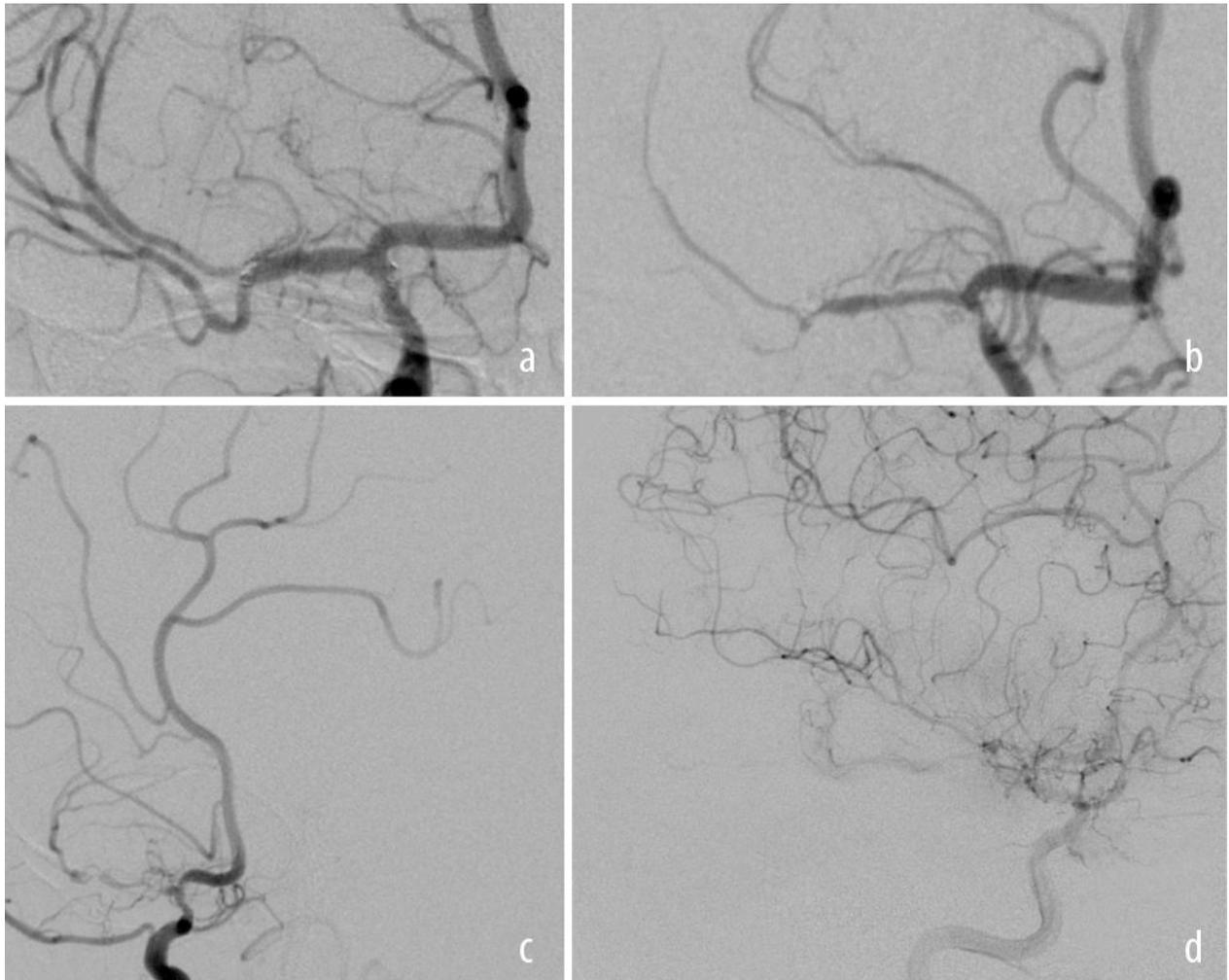
Patient 21 stellte sich erstmalig 33 Monate nach Stentimplantation der ACI im C4-Segment aufgrund einer ipsilateralen rezidivierenden Amaurosis fugax vor. Hierunter versteht man eine kurzzeitige einseitige Erblindung (Gautier 1993), beruhend auf einem reduzierten Blutfluss, welche verschiedene Ursachen unter anderem auch eine Gefäßstenose der ACI haben kann (Brott et al. 2011). Zudem bestand eine Zunahme der Ausprägung der residuellen kontralateralen sensomotorischen Hemiparese. Bei einer NIH-SS-Wert-Erhöhung um zwei Punktwerte (NIH-SS/mRS zuletzt 5/3; bei Wiedervorstellung 7/4) lag formal ein Minor Stroke vor. In der durchgeführten iaDSA stellte sich eine ISR von 63,6% im proximalen Stentbereich dar. Diese wurde mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon (Invatec IN.PACT™ Falcon), der ursprünglich für die Behandlung der Arteriosklerose an Koronararterien entwickelt wurde, zweimalig dilatiert (vgl. Abbildung 15). Der Stenosegrad konnte dadurch auf 57,6% reduziert werden. Bei Entlassung hatte der Patient einen klinischen Score von 4/3, wobei die Symptomatik bereits im Vorfeld rückläufig war. Eine erneute Vorstellung des Patienten fand nicht statt.



**Abbildung 15: Behandlung einer ISR mittels Ballondilatation  
(iaDSA-Bildmaterial; Patient 21)**

- a) ISR-Zustand vor der Ballondilatation
- b) Resultat nach erfolgter Ballondilatation

Patientin 23 stellte sich asymptomatisch drei Monate nach erfolgter Stentimplantation der ACM zu einer elektiven Kontrolle mit unspezifischen Symptomen (Kältedysästhesien beider Hände, bei negativem Vaskulitislabor) vor. Die durchgeführte iaDSA zeigte eine hochgradige ISR von 70%. Diese ISR wurde mittels Ballondilatation (Boston Scientific: Gateway™ over-the-wire) auf einen Stenosegrad von 57,1% dilatiert. Vier Monate später stellte sich die Patientin symptomfrei (Dopplerbeschleunigungen waren dauerhaft zuvor vorhanden) zu einer empfohlenen Kontrolle vor und in der durchgeführten Bildgebung zeigte sich ein funktioneller Verschluss der ACM. Die Versorgung erfolgte über Kollateralgefäße aus der ACA (vgl. Abbildung 16). Die Patientin stellte sich noch einmalig zwei Jahre später zu einer klinischen Kontrolle vor und war weiterhin symptomfrei.



**Abbildung 16: iaDSA-Verlaufsuntersuchungen von Patientin 23**

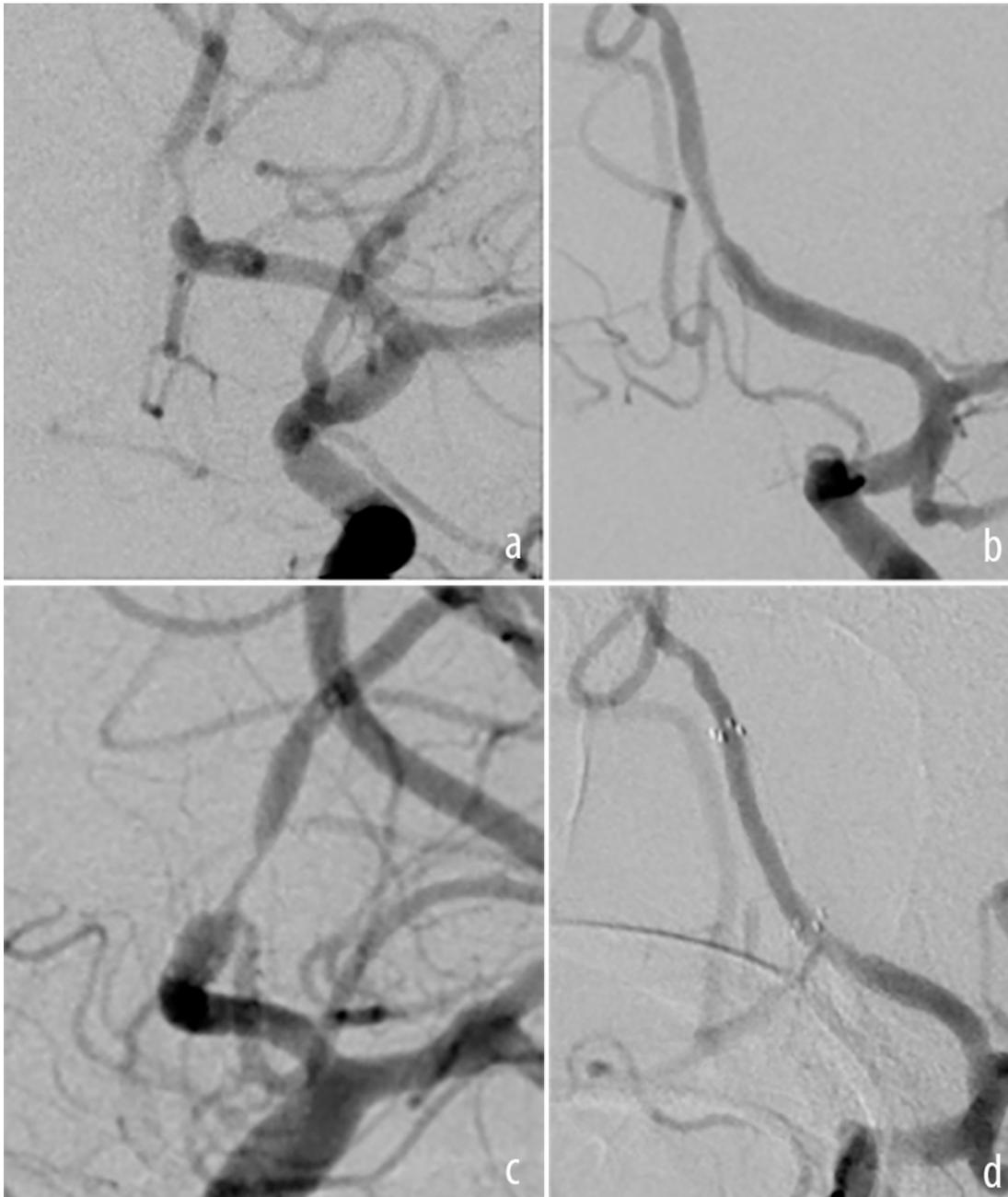
- a) postinterventionelles Ergebnis nach Stentimplantation in der ACM (M1-Segment)
- b) ISR von 70% im Rahmen der ersten Follow-up-Untersuchung
- c) nach erfolgter Ballondilatation erneute Kontrolle mit der Darstellung eines funktionellen Verschlusses der ACM im Rahmen der zweiten Verlaufsuntersuchung (früharterielle Phase der Kontrastmittelgabe)
- d) arterielle Phase der Kontrastmittelgabe mit der Darstellung der retrograden Hemisphärenversorgung über Kollateraläste, die aus der Arteria cerebri anterior stammen

Patient 30 wurde an einer Stenose der ACM versorgt. In der ersten Bildgebung (sieben Monate post interventionem) stellte sich eine ISR von 55% dar. Diese wurde durch regelmäßige klinische, neurosonografische und teils auch radiologische Verlaufskontrollen zunächst abwartend beobachtet. In insgesamt zwei bildgebenden Verlaufsuntersuchungen mittels ivFD-aCT zeigte sich die ISR zunächst konstant (15 Monate post interventionem 55% Stenosegrad) und tendenziell etwas rückläufig (50% Stenosegrad 18 Monate post interventionem). Der Patient erlitt zwei Jahre nach der Stentimplantation einen Minor Stroke (Zunahme NIH-SS/mRS von 0/1 auf 3/2). Die veranlasste iaDSA zeigte eine Progredienz der ISR auf 60%, sodass eine Ballondilatation (Invatec: IN.PACT™ Falcon) mit einer Stenosegradreduktion auf

45,5% erfolgte. Es erfolgte noch eine klinische Verlaufskontrolle nach vier Monaten (NIH-SS/mRS 3/1).

Patientin 31 (vgl. Bildserie in Abbildung 17) stellte sich drei Monate nach stentversorgter ACA mit einem rezidivierenden Fremdheitsgefühl des kontralateralen Beines im Sinne einer TIA vor.

In der iaDSA fand sich eine ISR mit einem Stenosegrad von 85,7%, die mittels Ballondilatation (Boston Scientific: Gateway™ over-the-wire) auf einen Stenosegrad von 52,2% reduziert werden konnte. Im Verlauf von weiteren sechs Monaten waren noch zwei weitere Ballondilatationen notwendig. Die letzte Dilatation erfolgte zusätzlich mit einem Paclitaxel-beschichteten-Ballonkatheter (Eurocor: DIOR®). Bei der letzten Vorstellung der Patientin vier Monate im Anschluss zeigte sich ein stabiler Zustand mit einem 50%igen Stenosegrad.



**Abbildung 17: iaDSA-Verlaufsbeobachtung von Patientin 31**

- a) Stenose der ACA vor Stentimplantation 84%
- b) postinterventionelles Ergebnis nach Stentimplantation mit einem Stenosegrad von 46%
- c) ISR (Stenosegrad 86% drei Monate post interventionem)
- d) Behandlungsergebnis nach dreimaliger Ballondilatation im Verlauf von insgesamt neun Monaten mit einem Stenosegrad von 50%.

Patientin 34 stellte sich aufgrund einer neurosonografischen Strömungsbeschleunigung im Bereich der stentversorgten ACM, klinisch asymptomatisch zur Kontrolle vor. In der iaDSA wurde eine ISR (59,1% Stenosegrad, proximales und mittleres Stentdrittel) festgestellt, welche durch eine zweimalige Ballondilatation (Boston Scientific: Gateway™ over-the-wire) auf 43,5% reduziert werden konnte. Die Patientin stellte sich nach der Intervention zu neurosonografischen Kontrollen vor, eine weitere Bildgebung erfolgte nicht.

Patient 35 erhielt sowohl einen ACM-Stent als auch einen ACI-Stent im C4-Segment auf der gleichen Seite. Er stellte sich aufgrund von aufgefallenen Strömungsgeschwindigkeitserhöhungen in der Dopplersonografie zur bildgebenden Kontrolle mittels ivFD-aCT vor. Es stellte sich eine Zunahme des Stenosegrades von vorherigen -23,1% auf 23,1% dar. Der negative Wert ergab sich aufgrund eines Vasospasmus auf dem vorliegenden Bildmaterial. Es war kein besserer Messpunkt vorhanden, der als Vergleich für weitere Untersuchungen verwendet werden konnte. In einer vier Monate post interventionem durchgeführten iaDSA stellte sich eine ISR mit 56,3% dar. Der Patient stellte sich im Verlauf zu weiteren neurosonografischen Untersuchungen vor und war über den gesamten Verlauf symptomfrei, weitere bildgebende Untersuchungen lagen nicht vor.

Patient 36 stellte sich sieben Monate post interventionem, klinisch asymptomatisch, zur elektiven Kontrolle vor. Eine dopplersonografische Untersuchung des Stents in der distalen Arteria basilaris war bei eingeschränktem Schallfenster nicht möglich. Es stellte sich in der iaDSA eine ISR von 81,6% Stenosegrad dar, sodass ein Ballondilatationsversuch mit einem medikamentenbeschichteten Ballonkatheter erfolgte. Aufgrund der Gefäßgeometrie und der Ballonlänge (Eurocor: DIOR® 3x15 mm) blieb dieser erfolglos. Eine Ballondilatation mittels eines Gateway™-Ballonkatheters (2x9 mm/3x9 mm) gelang mit einer Reduktion des Stenosegrades auf 52,6%. Im Verlauf von knapp einem Jahr erfolgten noch drei weitere bildgebende Kontrollen, die einen stabilen Zustand der ISR auf zuletzt gemessenen 56,4% Stenosegrad bei weiterhin symptomlosem Patienten zeigten.

### 3.8.1 Klinische Präsentation beim Auftreten der ISR

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einer ISR waren zwei von acht Patienten (25%) klinisch symptomatisch. Eine TIA (Patientin 31) und ein Minor Stroke (Patient 21) traten auf. Die anderen Patienten waren asymptomatisch. Patient 30 entwickelte die klinische Symptomatik eines Minor Stroke erst bei weiterer Progredienz der ISR.

### 3.9 Medikation nach erfolgter Stentimplantation

Patient 20 erhielt ab der sechsten Woche eine Vollantikoagulation mit Marcumar und erhielt zudem eine thrombozytenaggregationshemmende Monotherapie mit Acetylsalicylsäure, bei einer bestehenden Tachyarrhythmia absoluta. Patient 7 erhielt aufgrund einer Tachyarrhythmia absoluta innerhalb der ersten Wochen Marcumar und einen Thrombozytenaggregationshemmer.

Patientin 31 und Patient 15, 17 und 20 erhielten nach Stentimplantation die Empfehlung zu einer sechsmonatigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung und einer nachfolgenden unbegrenzten Monotherapie mit ASS. Sieben Patienten (8/10/11/12/13/14/28) wurde die duale Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern für sechs Wochen und eine lebenslange Monotherapie mit einem Präparat davon empfohlen. Sofern der Verdacht auf eine ISR bestand, wurde eine Anpassung der Medikation vorgenommen über welche interdisziplinär entschieden wurde. Bezüglich der Medikation ergibt sich zusammenfassend eine ausgeprägte Inhomogenität in dem beobachteten Kollektiv.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Klinische Relevanz**

Intrakranielle Atherosklerose und damit einhergehende Stenosen sind für 5 - 10% der Hirninfarkte in der Gesamtbevölkerung verantwortlich. Schlaganfälle, die zu 80% auch den ischämischen Hirninfarkt umfassen, sind im Jahre 2010 laut Statistischem Bundesamt für 5,5% der Todesfälle in Deutschland ursächlich gewesen.

Eine im Verlauf der letzten Jahre zunehmend angewendete Behandlungsmöglichkeit stellt die stentgeschützte perkutane transluminale Angioplastie dar. Ein wesentlicher limitierender Faktor dieses Behandlungsverfahren liegt im Auftreten von In-Stent-Restenosen, welche bisherigen Kenntnissen zufolge hauptsächlich durch Intima-hyperplasien bedingt sind.

Es gibt keine einheitlichen Nachbeobachtungskonzepte und die optimale Nachuntersuchungsmodalität für dieses Patientenkollektiv wird weiterhin diskutiert.

Wann eine Behandlung der auftretenden In-Stent-Restenosen notwendig ist und wie diese am besten erfolgen sollte, ist noch nicht abschließend geklärt.

### **4.2 Einordnung dieser Arbeit**

Diese retrospektive Studie umfasst nach Anwendung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien 46 Patienten mit 49 stentversorgten intrakraniellen arteriellen Stenosen und umfasst einen Nachbeobachtungszeitraum von siebeneinhalb Jahren. Die Evaluation der In-Stent-Restenosen in dieser Arbeit erfolgte im Gegensatz zu vielen zuvor publizierten Arbeiten an Bilddateien, die eine Visualisierung des Stentlumens und somit eine exakte Messung zur prozentualen Bestimmung des Stenosegrades möglich machten. Die Messungen an Follow-up-Untersuchungen basieren bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation einer ISR auf 18 iaDSA-Bildgebungen, dem aktuellen Goldstandard zur Gefäßdiagnostik, 16 ivFD-aCT-Bildern und einer CTA-Bildgebung und umfassen eine mittlere Follow-up-Dauer von 17,4 Monaten bei einer Spannweite von einem Tag bis zu 75 Monaten (Median: 7 Monate, IQR: 26,5 - 4) nach Stentimplantation. 57% der Stenosen (28 von insgesamt 49) konnten mit zumindest einer messbaren Bildgebung trotz des retrospektiven Studiendesigns evaluiert werden.

Beim Bezug auf die Gesamtanzahl an untersuchten Stenosen traten in 16,3% ISR auf, wenn man die Anzahl an beobachteten ISR auf die Stenosen mit einer vorhandenen, messbaren Follow-up-Bildgebung bezieht sind es 28,6%. Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte ISR-freie-1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Stentimplantation liegt bei 69%. Für 12 Stenosen (24%) lag zusätzlich eine Follow-up-Untersuchung ab 12 Monaten vor; hier wurde noch eine ISR nach 33 Monaten festgestellt.

#### 4.2.1 Diskussion der ermittelten ISR-Rate

Die Einordnung dieser Ergebnisse ist unter anderem durch unterschiedliche angewandte Nachbeobachtungskonzepte in der Literatur und durch variierende Definitionen einer ISR und die Anwendung diverser Stentsysteme erschwert. Vergleicht man sie jedoch mit Arbeiten, die die gleiche ISR-Definition verwenden, liegt die ISR-Rate bezogen auf eine vorhandene Follow-up-Untersuchung in dieser Arbeit bei 28,6%, ähnlich der in der prospektiven-Wingspan-Multicenter-Studie von Levy et al. 2007 berichteten ISR-Rate von 29,7%, in welcher jedoch die mittlere Follow-up-Dauer bei 5,9 Monaten lag (Spannweite 1,5 - 15,5 Monate) und für 61,3% der Stenosen eine Follow-up-Untersuchung vorhanden war. Diese Arbeit weist bedingt durch das Studiendesign einen längeren Nachbeobachtungszeitrahmen auf, enthält jedoch mehr Drop-Outs. Dennoch konnten 57% der Stenosen evaluiert werden. Die Studie von Levy et al. 2007 hat in 17 Fällen anhand von CTA Bildern von insgesamt 84 vorliegenden Follow-up-Bildgebungen, somit in 20% der Fälle ISR nicht prozentual genau gemessen, sondern anhand indirekter Kriterien wie guter Visualisierung des gestenteten Segments und des proximalen und distalen Gefäßes als keine ISR gewertet und anhand einer Magnetresonanztangiografie ebenfalls indirekt, also ohne exakte Messung, eine ISR ausgeschlossen.

Vergleicht man diese Arbeit mit der von Samaniego et al. 2009, welche in dem stentversorgten Kollektiv ihrer retrospektiven Studie bei einer mittleren Follow-up-Zeit von 14 Monaten eine ISR-Rate von 15% bezogen auf das stentversorgte Kollektiv beobachteten, ergab sich hier bei vergleichbarer mittlerer Follow-up-Dauer von 14,9 Monaten eine ISR-Rate von 16,3%. Jedoch ist die Aussagekraft ohne Mitberücksichtigung der Vollständigkeit an Follow-up-Untersuchungen und der zensierten Daten begrenzt. Die Evaluation der ISR erfolgte anhand von iaDSA, Magnetresonanztangiografien und CTA-Bildern. Die genaue Beurteilungsmethode im

Falle der Berücksichtigung der letzten beiden Bildgebungsmethoden wird nicht genauer dargestellt.

Eine weitere Studie von Turk et al. 2008, die wie auch die zuerst genannte von Levy et al. 2007 aus einem der fünf Zentren des Wingspan™-Stent-Registers aus den USA stammt, zeigt bei einer Follow-up-Beurteilung von 60% der untersuchten Stenosen (93 von 155), einer mittleren Follow-up-Dauer von 7,3 Monaten (Spannweite 2 - 18 Monate) eine ISR-Rate von 31,2% und liegt nahe der hier ermittelten ISR-Rate von 28,6%.

Bisher wurden nur ISR-Raten an isolierten Wingspan™-Stent-Studien oder hauptsächlich verwendeten Wingspan™-Stent-Studien verglichen. Eine Vergleichsstudie zum Auftreten von ISR an intrakraniell platzierten Driver®-Stents existiert nicht. Dieses ballonexpandierende Koronarstentsystem wurde im Rahmen individueller Heilversuche als häufigstes Stentsystem neben dem Wingspan™-Stent in diesem Kollektiv platziert. Die Studie von Vajda et al. 2010, in der das Coroflex®-Blue-Stentsystem (ballon-expandierendes Koronarstentsystem) verwendet wurde und anhand angiografischer Kontrolluntersuchungen die ISR-Rate bestimmt wurde, wies hingegen nach Anwendung der hier verwendeten ISR-Definition und dem Ausschluss einer Stenose nach Stentimplantation von > 50%, um sie mit dieser Arbeit vergleichen zu können, eine ISR-Rate von 34,5% auf. Die Follow-up-Methode die in regelmäßigen Abständen erfolgte, war für alle Patienten eine iaDSA.

Zur besseren Übersicht der verglichenen Studien folgt Tabelle 10.

<b>Studie/ Konzept</b>	<b>SPTA- Anzahl</b>	<b>ISR/davon symptomatisch</b>	<b>Kontroll- Zeitpunkte</b>	<b>Bildmaterial</b>	<b>FU: Anzahl (%) MW oder Median</b>
(Samaniego et al. 2009) Single-Center, Retrospektiv	57 Gesamt 31xWingspan™ 12xNeuroform™ (± SES) 14xdiverse BES	8 (15%) (% auf vorhandene FU bezogen k. A.)/4 (± 50%)		MRA/CTA/iaDSA	MW-FU: 14 Monate
(Levy et al. 2007) Multicenter, Prospektiv, Wingspan™- Register	137 (bei 127 Patienten) Wingspan™	25 (± 29,7% auf ein vorhandene FU bezogen)/8 (± 32%)	Kontrolle nach 3/6/12/15Monaten	65 iaDSA, 17 CTA 2 MRA	84 FU- vorhanden (± 61,3% der behandelten Stenosen) MW-FU: 5,9 Monate (Spannweite:1,5 - 15,5)
(Turk et al. 2008) Multicenter Prospektiv, Wingspan™- Register	155 Wingspan™	29 von 93 (31,2% auf eine vorhandene FU bezogen)/ 9 (± 9,7%)			93 FU (± 60% der behandelten Stenosen), MW-FU: 7,3 Monate (Spannweite 2 - 18)
(Vajda et al. 2010) Single-Center	30 Coroflex®-Blue- Stentsystem (BES)	10 von 29 berücksichtigten Stenosen (± 34,5 % auf FU bezogen)/ 2(± 6,9%)	Kontrolle nach 6 - 12 Wochen/3 - 5 und 6 - 11 Monaten/12 Monaten und danach in jährlichem Abstand	iaDSA	In 100% FU vorhanden, Median: 15,2 Monate

**Tabelle 10: Übersicht der Studien mit vergleichbarer ISR-Definition**

FU = Follow-up-Bildgebung/-en      ± = entspricht      k. A. = keine Angabe.  
 In der Studie von Vajda et al. 2010 wurde eine Stenose aus der Auswertung vernachlässigt um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen.  
 Es erfolgte die Anwendung der in dieser Arbeit verwendeten ISR-Definition auf die gegebenen Daten.

Die ISR-Rate liegt in der vorliegenden Arbeit etwas niedriger, ist jedoch durch die Drop-Outs etwas unsicherer in ihrer Aussagekraft. Sie kann sowohl überschätzt als auch unterschätzt sein. Eine Unterschätzung kann durch die fehlende Aussage über die Patienten, die sich nicht mehr zu einer messbaren Bildgebung vorgestellt haben, bedingt sein. Die möglicherweise aufgetretenen ISR bei diesen Patienten konnten folglich nicht entdeckt werden. Eventuell sind auch einige der Todesfälle durch ISR mitbedingt gewesen. Zwei Todesfälle traten jedoch als Komplikationen nach der Stentimplantation auf und sind nicht durch ISR bedingt (Patienten 25 und 33). Für drei weitere verstorbene Patienten (11, 14, 26) existieren erfasste Follow-up-Untersuchungen 19, 13 und acht Monate nach Stentimplantation, in denen keine ISR vorlag. Die Todesursache kann auch in fehlendem Zusammenhang zur durchgeführten Intervention stehen. Zwei weitere Patienten (Patient 3 und Patient 7) mit drei untersuchten Stenosen stellten sich vor ihrem Todeseintritt zu sonografischen Untersuchungen vor, in denen kein Verdacht auf eine ISR gestellt wurde. Diese Untersuchungen fanden 51 Tage post interventionem (für Patient 7, genauer Todeszeitpunkt unbekannt) und 11 Monate post interventionem und einen Monat vor dem Todeseintritt (für Patient 3) statt. Die Todesursache bleibt dennoch unklar.

Ein Faktor, der wiederum zur Überschätzung der ISR-Rate geführt haben kann, ist ein Follow-up-Bias. Von 21 Stenosen, für die keine messbare neuroradiologische Bildgebung zur Verlaufsbeurteilung vorlag, lagen für acht neurosonografische Kontrollen vor, die keinen Verdacht auf eine ISR in der Gesamtbeurteilung stellten. Es kann aufgrund dessen auf eine weitere Bildgebung verzichtet worden sein, sodass bevorzugt die Patienten, die auffällige Befunde aufwiesen oder eine Beurteilung nicht möglich war, einer weiteren Diagnostik zugeführt wurden. Somit kann es zu einer Selektion der Patienten mit vorhandenen ISR gekommen sein. Theoretisch ist jedoch auch ein fehlender Verdacht auf eine ISR in der neurosonografischen Untersuchung nicht immer ein ausreichendes Ausschlusskriterium für eine ISR, denn bei Patient 17 lag beispielsweise auch mangels neurosonografischen Verdachtes eine ISR vor. Mutmaßlich befinden sich in dem untersuchten Kollektiv auch Patienten, die keine weitere Kontrollbildgebung wünschten. Eine explizite Dokumentation dieser Art fand sich bei einem Patienten.

Zur Verdeutlichung folgt eine Übersicht (vgl. Tabelle 11) der Drop-Out-Patienten, bei denen zumindest unauffällige neurosonografische Verlaufsuntersuchungen vorlagen mit dem entsprechenden Zeitraum, in dem die letzte Untersuchung erfolgte.

Drop-Out-Patient	Neurosonografie mit Zeitraum
3	6 - 12 Monate
7	< 6 Monate
7	< 6 Monate
12	> 24 Monate
20	> 12 Monate
24	6 - 12 Monate
28	> 12 Monate
39	6 - 12 Monate

**Tabelle 11: Vorliegende neurosonografische Untersuchungen der Drop-Out-Patienten ohne ISR-Verdacht**

Patient 7 ist zweimal erfasst, da für diesen Patienten zwei Stenosen in die Beobachtung eingingen. Im Falle mehrerer vorliegender Untersuchungen wurde nur die letzte erfasst.

Ein weiteres Follow-up-Bias kann durch die Tatsache bedingt sein, dass sich bevorzugt Patienten mit Auffälligkeiten zu Kontrollen vorstellten und beschwerdefreie Patienten von weiteren Vorstellungen Abstand nahmen. Die Vorstellung in anderen Krankenhäusern ist ebenfalls eine Möglichkeit, zumal einige Patienten aus dem Kollektiv nicht in der direkten Umgebung wohnhaft sind beziehungsweise waren.

Es findet sich in der Literatur eine systematische Übersichtsarbeit zum Outcome von stentversorgter intrakranieller Atherosklerose von Gröschel et al. 2009, in der an 535 Patienten 77 ISR (14,4%) festgestellt wurden bei einer Spannweite von 0 - 50%. Die Definition einer ISR war > 50% und es wurden viele Studien mit unterschiedlichen Stentsystemen und unterschiedlichen Verlaufsbeobachtungsmodalitäten und -konzepten darin verglichen. Die Vergleichbarkeit ist bei uneinheitlichen Definitionen in der Literatur erschwert. Die in dieser Arbeit verwendete Definition einer ISR stammt von den Studienleitern des Wingspan™-Stent-Registers und wurde zum einen gewählt, um eine Vergleichbarkeit mit den bis dahin größten Studien zum Auftreten von ISR zu ermöglichen. Zum anderen wurde das Wingspan™-Stentsystem auch in dem hier untersuchten Kollektiv verwendet. Die zusätzliche Forderung eines zusätzlichen 20%igen absoluten Lumenverlustes führt zum einen zu einer geringeren ISR-Rate. Jedoch würde bei Stenosen mit einem ursprünglichen Stenosegrad nahe der 50% ein minimaler Lumenverlust schon eine ISR bedingen. Die gewählte Definition bezieht den Lumenverlust ausgehend vom therapeutisch erreichten Stenosegrad mit ein und wurde demnach als die differenziertere Definition erachtet.

Die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr liegt in dieser Arbeit bei 69% und ist durch die Mitberücksichtigung der zensierten Daten aussagekräftiger als die beobachtete Rate bezogen auf das Gesamtkollektiv. Sie weist jedoch bedingt durch die Unvollständigkeit angiografischer Kontrollen, die das Stentlumen messbar darstellen, eine gewisse Ungenauigkeit auf. Insbesondere die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit im zeitlich späteren Kurvenverlauf ist durch die geringere Anzahl von Patienten, die noch eine spätere Follow-up-Bildgebung hatten, als ungenau anzusehen.

#### 4.2.2 Diskussion der niedrigeren ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei jüngeren Patienten

Bei den über 55 Jahre alten Patienten ergab sich hier global mittels Log-Rang-Test eine signifikant höher geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit. Sie lag bei 79% in der älteren Gruppe im Gegensatz zu 13% bei den unter 55-jährigen Patienten nach acht Monaten. Es lagen 37 untersuchte Stenosen bei den über 55-jährigen Patienten vor und 12 bei den Jüngeren, sodass die verglichenen Gruppen eine unterschiedliche Größe und möglicherweise auch unausgeglichene Risikofaktoren aufweisen. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass andere hier nicht erkannte Faktoren zu diesem Ergebnis führten. Eine Subgruppenunterteilung mit einem ausgeglichenen Risikoprofil war bei dieser Fallzahl nicht möglich.

Turk et al. 2008 fanden diese Auffälligkeit mit höheren ISR-Raten von 45,2% bei  $\leq 55$ -Jährigen und 24,2% bei über 55-Jährigen und auch eine höhere Rate von Wingspan-Stentsystem-ISR bei Platzierung in supraklinoidalen Gefäßabschnitten der vorderen Zirkulation. In dem hier untersuchten Kollektiv wurde das Wingspan™-Stentsystem nur in supraklinoidalen Gefäßabschnitten der vorderen Zirkulation platziert, sodass über den zweitgenannten Punkt keine vergleichende Aussage getroffen werden konnte. Ein Vergleich bezüglich der geschätzten ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit der vorderen gegen die hintere Zirkulation für das Gesamtkollektiv ergab keinen signifikanten Unterschied. Möglicherweise reagieren jüngere Patienten mit einer ausgeprägteren Intimahyperplasie auf die Stentimplantation als ältere.

#### 4.2.3 Diskussion der niedrigeren geschätzten ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei Wingspan™-Stentimplantation im Vergleich zum Driver®-Stentsystem

Die geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit der zwei am häufigsten verwendeten Stentsysteme in der vorderen Zirkulation in diesem Kollektiv erreichte beim Wingspan™-Stentsystem innerhalb weniger als 10 Monate 0%, was sich signifikant vom flacheren Kurvenverlauf des Driver®-Stentsystems unterschied. Das Wingspan™-Stentsystem wurde allerdings nur im Bereich der ACM und einmalig in der ACA implantiert, das Driver®-Stentsystem im Gegensatz dazu überwiegend in der ACI. Desweiteren sind die ISR-freien Beobachtungen früh zensiert, sodass der steile Kurvenabfall im Bereich des Wingspan-Armes bei einer insgesamt kleinen Beobachtungsgruppe durch die auftretende ISR des letzten vorhandenen Patienten in der Gruppe zum steilen Abfall der Kurve geführt hat. Dieser Gruppenvergleich kann wie der vorige bei fehlender Gruppenhomogenität nur als Trend angesehen werden. Jedoch findet sich dieser Trend für höhere ISR-Raten mit 66% bei Verwendung des Wingspan™-Stentsystems im Bereich der vorderen Zirkulation, insbesondere bei supraklinoidaler Platzierung, die hier bei allen Fällen gegeben war, auch in der Literatur wieder (Turk et al. 2008). Für ballonexpandierende Stentsysteme wurden niedrigere ISR-Raten von 8,7% bei Verwendung des Pharos™-Stentsystems (Freitas et al. 2007) und 28% bei Verwendung des Apollo-Stentsystems (Jiang et al. 2007), jedoch nicht selektiv auf die vordere Zirkulation bezogen, berichtet. Der Übersichtsarbeit von Gröschel et al. 2009 zufolge liegt ein signifikant höheres Auftreten von ISR bei Verwendung von selbstexpandierenden Stentsystemen vor, jedoch ist der verwendete Test zum Vergleich der Überlebenszeitkurven auch ein Log-Rang-Test, der an einem Kollektiv mit diversen Gruppenunterschieden, unter anderem verschiedenen Stentsystemen, Risikofaktoren, Follow-up-Modalitäten durchgeführt wurde.

Ob in dem hier untersuchten Kollektiv der Wingspan™-Stent oder die Lokalisation mehr Einfluss auf die Entstehung der In-Stent-Restenose hatte, lässt sich nicht zuverlässig klären.

#### 4.2.4 Diskussion der niedrigeren ISR-freien Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne eine arterielle Hypertonie

Der Vergleich zwischen den beobachteten Stenosen (n = 5) bei Patienten ohne eine arterielle Hypertonie ergab eine signifikant niedrigere ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu denen mit einer arteriellen Hypertonie (44 Stenosen). Dieses Ergebnis unterliegt wie alle Gruppenvergleiche dem möglichen Fehler einer Gruppeninhomogenität, sodass nicht nur das Fehlen dieses isolierten Risikofaktors zu diesem Ergebnis geführt haben kann. Anzumerken ist jedoch, dass sich unter diesen fünf Patienten fünf Stenosen mit jeweils unterschiedlichen implantierten Stentsystemen befinden (Pharos™ Vitesse™ n = 1/Pharos™ n = 1/Wingspan™ n = 1/Driver® RX n = 1/Driver® n = 1), eine ausgeglichene Altersverteilung (drei Patienten die älter als 55 Jahre alt sind und zwei die jünger sind) besteht und zwei der drei beobachteten ISR die vordere zerebrale Zirkulation betreffen. Die zuvor vermuteten möglichen Risikofaktoren innerhalb der Vergleichsgruppen sind somit zusammenfassend als ausgeglichen anzusehen. Die Gruppe weist keinen auffälligen weiteren herausragenden Risikofaktor auf. Hieraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Bildung einer Intimahyperplasie bei einem weniger geschädigten Gefäßsystem bei fehlender arterieller Hypertonie stärker ausgeprägt ist. Diese Hypothese müsste an einer größeren Fallzahl und einem einheitlichen Risikoausgleich in den Testgruppen überprüft werden. Jedoch stellen Patienten mit intrakraniellen Stenosen ohne zeitgleiches Vorliegen einer arteriellen Hypertonie eher die Ausnahme dar, es sei denn, der Erkrankung liegt eine andere Ursache als eine Atherosklerose zugrunde. Der Verdacht darauf bestand bei keinem dieser Patienten. Bei Patientin 23 wurde eine Vaskulitis diskutiert, jedoch zeigten sich laborchemisch, liquordiagnostisch und bildgebend keine vaskulitisverdächtigen Befunde. Auf eine Biopsie wurde auf rheumatologisch-konsiliarischen Rat hin verzichtet.

#### 4.3 Frühes Auftreten der meisten ISR

Sieben der acht beobachteten ISR traten innerhalb von weniger als acht Monaten auf. Lediglich eine ISR wurde durch symptomatische Vorstellung des Patienten zur Kontrolle nach 33 Monaten festgestellt. Dieses frühe Auftreten kann zum einen, basierend auf den bisherigen Beobachtungen aus dem extrakraniellen Stenteinsatz, auf ein lumenminderndes arterielles Remodelling in der frühen Stentheilungsphase

aufgrund neointimaler Hyperplasie zurückzuführen sein, welche nach 12 Monaten eine stabile Phase erreicht und eine spätere Progression eher die Ausnahme darstellt (Willfort-Ehringer et al. 2004).

Eine andere mögliche Erklärung besteht darin, dass in diesem frühen Zeitrahmen in der Regel die Umstellung der Medikation von einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung auf eine Monotherapie erfolgt und die Stenose dementsprechend auch durch Anlagerung von thrombotischem Material bedingt sein kann. Anhand von iaDSA-Bildern sieht man die ISR als Kontrastmittelaussparung innerhalb des Stentlumens. Eine genaue Differenzierung, ob es sich um eine wirkliche Intimahyperplasie oder um thrombotische Auflagerungen handelt, ist daran nicht sicher möglich. Bei den ivFD-aCT-Bildern sieht man analog dazu einen hypodensen Bereich, der in das Gefäßlumen über die Stentmaschen hinweg hineinragt. Eine sichere Differenzierung zwischen einer Intimahyperplasie und Appositionsthromben kann streng genommen nur an neuropathologischen Präparaten gestellt werden. Die anteilige Reversibilität des Ausmaßes der ISR wurde bereits an intrakraniellen Gefäßen beobachtet, jedoch bei Versorgung von Aneurysmen (Fiorella et al. 2006). Ob eine atherosklerotische Läsion an intrakraniellen Gefäßen gleichermaßen reagiert, bleibt eine Hypothese. An Patient 14 ließ sich eine Verringerung der ISR zwischen dem dritten und zwölften Monat post interventionem unter fortgesetzter dualer Thrombozytenaggregationshemmung beobachten. Sie könnte zum einen durch körpereigene Fibrinolyse zur Thrombusauflösung oder auch durch eine mögliche Regression der Intimahyperplasie bedingt sein. Die Regression der Intimahyperplasie ist möglicherweise die Folge eines Reorganisationsprozess des Gewebes entlang des gestenteten Gefäßabschnittes (Fiorella et al. 2011).

Ein Patient stellte sich symptomatisch nach 33 Monaten mit einer ISR vor. Diese ISR war entweder schon zu einem früheren Zeitpunkt vorhanden und zeigte über die Zeit eine Progression oder trat erst später auf. Eine sichere Aussage darüber, wäre nur bei einer einheitlichen geplanten Verlaufskontrolle zu gewinnen, die für jeden Patienten sowohl eine frühe als auch späte Evaluation des Stenosegrades beinhaltet. Desweiteren müsste eine genaue Evaluation der thrombozytenaggregatorischen Medikamentencompliance über den Zeitverlauf erfolgen, beispielsweise mit einem Dokumentationsbogen, der nach Instruktion fortlaufend ausgefüllt wird. Durch die retrospektive Erhebung besteht die Möglichkeit, dass bei fehlender

expliziter Nachfrage zur kontinuierlichen Medikamenteneinnahme Einnahmepausen nicht erkannt wurden.

#### **4.4 Symptomatik der aufgetretenen ISR**

Zum Zeitpunkt der festgestellten ISR waren zwei der acht beobachteten ISR (25%) in dem untersuchten Patientenkollektiv symptomatisch. Unter Verwendung der gleichen ISR-Definition wurden 9,7% (Turk et al. 2008) bis 50% (Samaniego et al. 2009) symptomatische Fälle berichtet. Anhand von isolierten und regelmäßigen iaDSA-Untersuchungen errechnen sich aus bisherigen Studiendaten 6,89% symptomatische ISR (zwei von 29) (nach Ausschluss einer Stenose die nach Stentimplantation mehr als 50% Stenosegrad aufwies) (Vajda et al. 2010).

Eine klinische Symptomatik, als alleiniges Kriterium für eine Wiedervorstellung im Verlauf zu empfehlen, stellt sich demnach als unzureichend dar. Aus dieser Arbeit lässt sich ersehen, dass zumindest vor Absetzen eines thrombozytenaggregationshemmenden Medikamentes eine Kontrolle empfehlenswert ist. Diese Verlaufskontrolle könnte die Planung der nächsten Kontrolle erleichtern und gegebenenfalls eine prophylaktische Fortsetzung der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie indizieren.

Bei definierten Gefäßen wie den supraklinoidalen Abschnitten der vorderen zerebralen Zirkulation im Falle der Platzierung des Wingspan™-Stentsystems beziehungsweise auch anderer selbstexpandierender Stentsysteme und insbesondere jüngeren Patienten wäre auch ein sinnvoller Kontrollzeitpunkt kurz nach der Intervention, beispielsweise vier bis sechs Wochen post interventionem anzusetzen. Ein weiterer Zeitpunkt könnte zwischen drei bis acht Monaten nach Stentimplantation liegen, da insbesondere in diesem Zeitrahmen die meisten ISR beobachtet wurden. Ein Kontrollzeitpunkt zu einem deutlich späteren Zeitpunkt, beispielsweise 18 Monate post interventionem könnte in der Detektion spät auftretender ISR hilfreich sein. Möglicherweise würde man bei definierten Kontrollen im Falle der Beobachtung einer stetigen Zunahme, welche bereits zu einem früheren Zeitpunkt beginnt, auch von dieser späten Kontrolle absehen können. Aktuell reicht die Datenlage, um eine sichere Aussage darüber zu treffen jedoch nicht aus.

Die Behandlung symptomatischer ISR ist nicht einheitlich geregelt und unterliegt je nach Zentrum einem unterschiedlichen Behandlungsregime. Von einem operativen

Vorgehen mittels extrakraniell-intrakraniell Bypass (Lutsep et al. 2004; Vajda et al. 2010), über eine erneute Angioplastie (Fiorella et al. 2011), eine erneute Stentimplantation bei In-Stent-Dissektionen durch die erneute Angioplastie (Levy et al. 2007) und einer Ballonangioplastie mit oder ohne Medikamentenbeschichtung gibt es verschiedene Möglichkeiten, die aktuell noch nicht vergleichend untersucht sind.

Manche ISR müssen nicht zwangsläufig erneut interventionell behandelt werden, sollten jedoch zumindest im Verlauf beobachtet werden, um eine Progredienz der ISR zu erkennen und den Zeitpunkt einer notwendigen Intervention nicht zu verpassen.

Eine frühzeitige Entdeckung von ISR, z. B. mittels eines standardisierten Nachbeobachtungskonzeptes, könnte die Behandlung vor Eintritt einer neurologischen Symptomatik ermöglichen. Wann genau eine erneute Behandlung gerade im Falle asymptomatischer ISR erfolgen sollte, ist unzureichend erforscht. Ob eine Behandlung jeder über 50%igen ISR wie sie beispielsweise von Vajda et al. 2010, oder erst ab einem Stenosegrad wie vor der Stentimplantation oder einer bestehenden neurologischen Symptomatik (Fiorella et al. 2011) durchgeführt werden sollte, muss in Zukunft noch geklärt werden. Ein erster Schritt wäre zunächst die standardisierte Beobachtung, um genau diese Fragen in Zukunft klären zu können.

In diesem Kollektiv wurde die Entscheidung über eine Reintervention von der klinischen Symptomatik und der Progressionstendenz der ISR abhängig gemacht. Insgesamt fällt anhand der erhobenen erzielten Stenosegrade mittels der revaskularisierenden Behandlung bei ISR auf, dass die Reduktion des Stenosegrades insgesamt gering ausgeprägt war, was in der zurückhaltenden, d. h. vorsichtigen Inflation des Ballons innerhalb eines Stentlumens begründet ist. Bei übermäßiger Inflation könnte eine Destruktion des Stentmaterials mit nachfolgenden Komplikationen durch resultierende Gefäßverletzungen entstehen.

Am Verlauf der aufgetretenen ISR bei Patientin 23 (vgl. Abbildung 16 und Verlaufsbeschreibung von Patientin 23) zeigt sich, dass durch die Stentimplantation und die erneute Intervention mutmaßlich die Ausbildung von Kollateralgefäßen unterstützt, beziehungsweise der Fluss über Kollateralen hochreguliert werden konnte, sodass beim späteren Verschluss des Stents keine neurologische Symptomatik auftrat. Dass der Kollateralstatus vor Stentimplantation ungenügend war, lässt sich aus der vorherigen Symptomatik schließen. Die Evaluation der Suffizienz des Kollateralgefäßstatus könnte somit auch als Entscheidungskriterium über die

Notwendigkeit eines erneuten interventionellen Eingriffs dienen. Sofern dieser ausreichend ausgebildet ist, wäre ein abwartendes Therapieregime denkbar.

Eine Evaluation des Kollateralgefäßstatus wäre mittels iaDSA oder auch der neuen Methode der vierdimensionalen CTA (4D-CTA) möglich. Die 4D-CTA als zusätzlich zeitlich-aufgelöste Untersuchungsmethode der zerebralen Gefäße kann als nicht-invasives Verfahren Informationen über die zerebrale Hämodynamik liefern (Gratama van Andel et al. 2009; Frölich et al. 2012 a; Frölich et al. 2012 b). Mit dieser Methode wird der Gefäßstatus zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Kontrastmittelapplikation abgebildet und es kann zwischen einer antegraden Versorgung und einer retrograden Versorgung über Kollateralgefäße differenziert werden.

Erschwert wäre die Evaluation allerdings dadurch, dass die zerebralen Gefäße in der Weite des Gefäßlumens variabel sind, sodass man zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Ergebnisse erheben würde.

#### **4.5 Diskussion der Messmethode**

Die angewendete Messmethode ist in der Bestimmung des prozentualen Stenosegrades eine Methode, die bereits für die Anwendung auf iaDSA-Bilder von den Studienleitern der WASID-Studie entwickelt wurde und mittlerweile als Standardverfahren für die Evaluation intrakranieller Stenosen angesehen wird. In dieser Arbeit fand eine leichte Modifikation statt, da die Wahl des Referenzdurchmessers nicht anhand einer Einzelaufnahme festgelegt werden konnte, sondern so gewählt wurde, dass der Referenzdurchmesser auf die überwiegenden nachfolgenden Untersuchungen anwendbar war. In manchen Verlaufsuntersuchungen, speziell in den noch nicht im PACS archivierten, lagen nicht alle Gefäßabschnitte dokumentiert vor, sodass eine Anpassung des Referenzdurchmessers vorgenommen werden musste; diese Anpassung erfolgte zugunsten einer optimalen Verlaufsbeurteilung des Stenosegrades. Der Referenzdurchmesser wurde auf jeder neuen Bildgebung erneut evaluiert, sodass mögliche projektionsbedingte Unterschiede des Gefäßdurchmessers miterfasst wurden.

Im Falle von Messungen an der ACM ergab sich das Problem, dass der Referenzdurchmesser im Bereich des speisenden Gefäßes gemessen werden musste. Der Durchmesser der ACI ist in der Regel größer als derjenige der ACM, sodass der Behandlungserfolg der Stentimplantation in Wirklichkeit größer ist als der

hier bestimmte. Diese Tatsache könnte dazu geführt haben, dass einige Patienten ausgeschlossen wurden, obwohl der Behandlungserfolg doch ausreichend war. Jedoch hätte ein Wechsel zwischen den verwendeten Referenzdurchmessern zu kaum vergleichbaren Stenosegraden zwischen den verschiedenen Untersuchungen geführt. Zeitgleich ist unter Verwendung eines größeren Referenzdurchmessers die Erfüllung der ISR-Definition erst bei hochgradigerer Stenosierung gegeben. Bei interventionellen Ballondilatationen zur Behandlung von ISR kam es analog zur Unterschätzung des Behandlungserfolges. Im Falle von Messungen an ivFD-aCT-Bildmaterial war der rekonstruierte Bildausschnitt zugunsten einer höheren örtlichen Auflösung auf den Stentbereich und auf das umgebende Gefäßsystem begrenzt, sodass der Referenzdurchmesser innerhalb dieses Bildausschnittes gemessen wurde.

#### **4.6 Praktikabilität der Messungen anhand der verschiedenen Bildmaterialien**

Wenn vorhanden, wurden die Messungen an iaDSA-Bildmaterial durchgeführt. Auf diesen Bildern stellt sich das gesamte selektiv sondierte Gefäß inklusive aller abgehenden Äste dar, sodass eine optimale Beurteilung des Gefäßsystems möglich ist. Diese Methode gilt in der Literatur auch als Methode der Wahl (Mazighi et al. 2008; Nguyen-Huynh et al. 2008; Lettau et al. 2013). Sie stellt jedoch eine invasive Methode dar, erfordert die stationäre Aufnahme des Patienten, geht mit höheren Kosten als eine ambulante Diagnostik und mit möglichen neurologischen Komplikationen einher (Lettau et al. 2013). Neurologische Komplikationen treten nach diagnostischer iaDSA in 0,06% (Thiex et al. 2010), 0,3 - 6,8% (Connors et al. 2009) auf.

Es gab in dieser Arbeit keine iaDSA-Untersuchung, die keine messbare Beurteilung zuließ.

Dennoch wäre im Falle von mehreren geplanten Nachuntersuchungen nach einer Stentimplantation eine alternative nichtinvasive Methode wünschenswert. Bei der Auswahl einer geeigneten Modalität muss neben der Detailgenauigkeit auch die Strahlenbelastung berücksichtigt werden. Die Strahlenbelastung ist der bisherigen Literatur zufolge bei der ivFD-aCT und der CTA vergleichbar (Ionescu et al. 2011), die der iaDSA deutlich höher (Psychogios et al. 2013). Sie ist auch von dem jeweiligen durchgeführten Untersuchungsprotokoll und bei der iaDSA auch von der Anzahl an durchgeführten Projektionen und der Durchleuchtungsdauer abhängig. Ein

wesentlicher Vorteil bei der iaDSA-Kontrolle liegt in der direkten Behandlungsmöglichkeit bei der Untersuchung, sofern eine behandlungsbedürftige ISR entdeckt wird. Im Falle der anderen bildgebenden Verlaufskontrollen, müsste sofern erforderlich im Anschluss eine iaDSA erfolgen.

	iaDSA	ivFD-aCT	CTA
Vorteile	Optimale Darstellung des Gefäßsystems mit Füllungsverhalten und Kol-lateralen	Hohe örtliche Auflösung Hohe Kontrastauflösung Ambulant möglich	Kurze Akquisitionszeit Ambulant möglich
Nachteile	Invasivität; Komplikationen: lokal/neurologisch; Stationäre Untersuchung somit höhere Kosten	Bewegungsartefakte durch längere Akquisitionszeit, Artefakte im Bereich der Stentmarker (diese befinden sich an den Öffnungsstellen des Stents)	Ausgeprägte Stentartefakte: überschätzte Dicke der Stentstreben ( <i>Blooming</i> ), Strahlenaufhärungsartefakte, Streustrahlungsartefakte; dadurch resultiert künstliche Lumenreduktion
Anzahl nicht messbarer Untersuchungen in dieser Arbeit	Keine	Zwei (aufgrund von Bewegungsartefakten/insuffizienter Kontrastmittel-Kontrastierung)	Zwei an älterem CT-Gerät Aquilion erhobene Untersuchungen, (keine genaue Messung möglich, Kontrastunschärfe)
Strahlenbelastung	Variabel je nach Anzahl an Projektionen und Durchleuchtungsdauer 1 Schädel ap*1: circa 65 µGy/m <sup>2</sup> *4	Bei 20-Sekunden-Protokoll: circa 35 mGy *2	CTDIvol*3 circa 65 mGy *4

**Tabelle 12: Vor- und Nachteile der bildgebenden Modalitäten**

\*1: ap = anterior-posteriorer Strahlengang

\*2: (Psychogios et al. 2010)

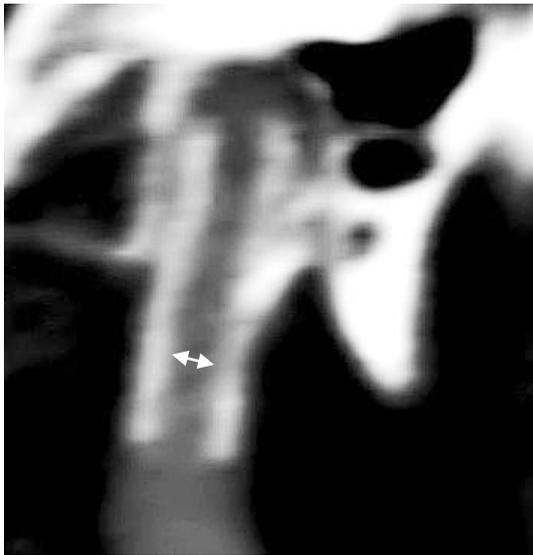
\*3: CTDIvol = effektiver gewichteter CT-Dosisindex

\*4: (drw\_roentgen)

Die ivFD-aCT als Verfahren zur Visualisierung intrakranieller Stents wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (Benndorf et al. 2005; Buhk et al. 2008; Psychogios et al. 2010; Struffert et al. 2011).

IvFD-aCT-Bildgebungen lieferten in einer Phantomstudie mit der iaDSA vergleichbare Ergebnisse, erreichten jedoch nicht dasselbe Signifikanzniveau in der Erhebung des tatsächlichen Stenosedurchmessers (Psychogios et al. 2013). Struffert et al. 2011 konnten auch in vivo vergleichbare Ergebnisse abgesehen von der artifiziellen Signifikanz im Bereich der Stentmarker, die sich jeweils an den Öffnungen der Stentenden befinden mit der iaDSA zeigen.

Das Hauptproblem der Evaluation von ISR mittels CTA liegt in der artifiziellen Lumenreduktion, sodass je nach Ausprägung dieser Artefakte eine ISR unerkant bleiben kann. Lediglich eine Messung in dieser Arbeit erfolgte an einer CTA, hier wurde die Messung unter Aussparung der Artefakte (vgl. Abbildung 18) durchgeführt und zeigte keine ISR; das wahre Lumen ist größer anzunehmen als das tatsächlich gemessene.



**Abbildung 18: CTA-Verlaufsbildgebung von Patient 26**

Der Messpfeil zeigt die erhobene Messstelle unter Vernachlässigung der sichtbaren Stentartefakte im Bereich der A. carotis interna. Durch überproportionale Darstellung des Stentmaterials resultiert eine künstliche Lumenreduktion. Das auf dem Bild erkennbare Artefakt ist das sogenannte *Blooming* (vgl. Glossar).

Eine in-vivo-Validierung der gemessenen ISR anhand der ivFD-aCT im Vergleich zur CTA und iaDSA wäre zwar die beste Möglichkeit, eine Aussage über die optimale Bildgebung zu treffen, könnte aber nur gewonnen werden, wenn sich eine Patientengruppe allen drei Untersuchungen unterziehen würde, was wiederum ethisch nicht zu vertreten wäre. Bisherige Phantomstudien, die alle drei Verfahren miteinander verglichen, haben zum jetzigen Zeitpunkt noch die beste Aussagekraft, zumal hier auch der tatsächliche Durchmesser bekannt ist.

Eine weitere wichtige Aufgabe für die Zukunft wäre die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der neurosonografischen Detektion von ISR im Vergleich zur iaDSA, sodass eine genaue Vorauswahl der Patienten stattfinden kann, die einer weiteren Bildgebung zugeführt werden sollten.

#### **4.7 Problematik bei der Evaluation des klinischen Status**

Die verwendete NIH-Stroke-Scale eignet sich nicht für eine retrospektive Beurteilung komatöser Patienten. Eine genauere Beschreibung der Testung komatöser Patienten, war in den Patientenakten zudem nicht zu erheben. Speziell die Beurteilung der Okulomotorik stellt retrospektiv ein Problem dar, sodass bei komatösen Patienten auf die Punktevergabe verzichtet wurde. Bei komatösen Patienten wäre beispielsweise die Glasgow-Coma-Scale eine Alternative gewesen, jedoch wäre sie für die anderen Patienten unzureichend in Ihrer Aussagekraft und hätte den Vergleich des größeren Patientenanteils innerhalb des Kollektivs verhindert.

Die genauesten Dokumentationen lagen während der Aufenthalte der Patienten auf der Stroke Unit und Intensivstation vor, sodass hier sicherlich auch bei einer nachträglichen Evaluation die zutreffendsten Werte resultierten. Eine gewisse Unsicherheit der Punktwerte liegt in denen, die auf Entlassungsbefunden und Verlaufsbefunden basieren. In diesen war oftmals die Dokumentation weniger ausführlich, sodass möglicherweise leichte Punktwertabweichungen resultierten.

#### **4.8 Gesamtdiskussion des Stellenwerts der stentgeschützten PTA intrakranieller Gefäße**

Nach der Beendigung der Datenerhebung in dieser Arbeit erschienen die Ergebnisse der Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS)–Studie (Chimowitz et al. 2011). Diese vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke unterstützte randomisierte, klinische Multicenter-Studie (50 beteiligte Zentren in den Vereinigten Staaten Amerikas) sollte zweiarmig ein aggressives medikamentöses Therapieregime mit dem medikamentösen Therapieregime und einer zusätzlichen Wingspan™-Stentimplantation an Patienten mit symptomatischen, hochgradigen intrakraniellen Stenosen (70 - 99%) vergleichen. Das in beiden Armen enthaltene Regime umfasste:

- eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel für 90 Tage und eine weitergeführte Monotherapie
- eine Senkung des systolischen Blutdruckes < 140 mmHg (< 130 mmHg bei Diabetikern)
- eine cholesterinsenkende Therapie mit einem LDL-Zielwert von < 70 mg/dl

- ein Lebensstil-modifizierendes Programm

Innerhalb der Rekrutierungsphase und nach der Aufnahme von 451 Patienten wurde die Studie vorzeitig, bei einer mittleren Follow-up-Dauer von 11,9 Monaten, gestoppt. Grund dafür war die signifikant höhere 30-Tages-Schlaganfall- und Todesrate innerhalb des Stentarmes (14,7%) im Vergleich zum isoliert medikamentösen Arm (5,8%). Nach Ablauf der 30 Tage war die Rate in dem entsprechenden Gefäßterritorium in beiden Armen gleich hoch.

Die zuvor publizierten periprozeduralen Schlaganfall- und Todesraten unter Verwendung des Wingspan™-Stentsystems lagen bei 4,5% (Bose et al. 2007), 6,1% (Fiorella et al. 2007) bis 9,6% (Zaidat et al. 2008), wobei die Studienautoren bereits selber anmerkten, dass die zuvor niedriger ermittelten Raten durch den Einschluss von Patienten mit 50 - 99%igen Stenosen und einer vorhandenen Symptomatik, die auch länger als 30 Tage zurücklag und einer dadurch bedingten Plaquestabilisierung begründet sein können. Der Vergleich der interventionellen Therapie mit einer rein medikamentösen Therapie kann im Endeffekt auch nur durch das Langzeitergebnis hinreichend beurteilt werden, die Ergebnisse dazu werden bei weiter fortgeführter Beobachtung der eingeschlossenen Patienten erst in Zukunft erhältlich sein.

Die ermittelte Schlaganfall- und Todesrate im isoliert medikamentösen Arm lag niedriger (1-Jahresrate von 12,2%) als die zuvor ermittelte in der Subgruppenanalyse für 70 - 99%ige Stenosen der WASID-Studie (1-Jahresrate von 18%) (Kasner et al. 2006), enthält jedoch symptomatische Patienten mit unterschiedlichem Abstand der Symptomatik bis zur Aufnahme in die Studie. Die Art der medikamentösen Therapie unterscheidet sich ebenfalls in den beiden Studien.

Die Indikation zur Stentimplantation wird in Wirklichkeit jedoch zurückhaltender gestellt, therapierefraktäre symptomatische Stenosen, hochgradige Stenosen mit hämodynamischer Relevanz unter Berücksichtigung des gesamten zerebralen Gefäßstatus stellen das in Wirklichkeit behandelte Kollektiv dar (Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2011 auf [www.dkgev.de](http://www.dkgev.de)).

Der Wingspan™-Stent wurde zwar speziell für den intrakraniellen Einsatz entwickelt und verfügt über eine hohe Flexibilität ist jedoch in der Platzierung durch ein Wechselmanöver nach der Prädilatation, welches über einen langen Draht erfolgen muss, nicht sehr lagestabil, sodass mehr Komplikationen resultieren können (Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2011 auf [www.dkgev.de](http://www.dkgev.de)). Ballonexpandierende Stentsysteme haben diesbezüglich einen

möglichen Vorteil. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch keine vergleichenden Studien anderer Stentsysteme mit einer medikamentösen Therapie.

Ebenso wurde bislang ein Vorteil der SPTA gegenüber der BPTA bezüglich der auftretenden Restenoserate 15,9% gegen 50% (Mazighi et al. 2008) angenommen. Jedoch basieren diese Werte auf unterschiedlichen Stentsystemen (inklusive medikamentenbeschichteter Stentsysteme) und wurden retrospektiv erhoben.

Ein retrospektiver Vergleich dieser beiden Therapieformen ergab vergleichbare Ergebnisse, jedoch fand eine präferenzielle Zuordnung der Patienten mit den schwer zugänglichen Stenosen zur Ballonangioplastie-Gruppe statt (Qureshi et al. 2008). Ein weiterer retrospektiv belegter Vorteil bezüglich der SPTA liegt in der besseren Optimierung des Gefäßlumens (Siddiq et al. 2009). Prospektiv randomisiert vergleichende Daten und der Vergleich mit einer medikamentösen Therapie fehlen bisher.

Somit ergibt sich, dass in Zukunft Patienten, die eine Stentimplantation erhalten, unbedingt nachbeobachtet werden müssen und das möglichst in prospektiv angelegten Studien mit standardisierten Nachuntersuchungszeitpunkten (vgl. S. 63). Des Weiteren wäre ein Protokoll über die Einnahme der Medikation unerlässlich, um die Gründe für die auftretenden Komplikationen genauer eruieren zu können. Die Frage der Therapiekonsequenz bei asymptomatischen ISR könnte beispielsweise durch einen randomisierten Vergleich mit Zuteilung in zwei Gruppen (medikamentöse duale Thrombozytenaggregationshemmung und eine interventionelle Therapieform) unter Evaluation des Kollateralgefäßstatus erfolgen. Symptomatische ISR sollten in ihrer nachfolgenden Behandlung ebenfalls vergleichend analysiert werden. Insgesamt ist die noch zu klärende Problematik eine Aufgabe, die nur multizentrisch und interdisziplinär zu klären sein wird.

## **5 Zusammenfassung**

Das Auftreten von In-Stent-Restenosen (ISR) nach intrakranieller stentgeschützter perkutaner transluminaler Angioplastie in der Behandlung intrakranieller Stenosen wurde anhand des Patientenkollektivs der Universitätsmedizin Göttingen untersucht. ISR stellen einen wesentlichen limitierenden Faktor dieser Behandlungsmethode dar. Das untersuchte Kollektiv bestand aus 46 Patienten mit 49 erfolgreich behandelten intrakraniellen Stenosen und umfasste einen Gesamtbeobachtungszeitraum von siebeneinhalb Jahren. 57% der Stenosen konnten anhand neuroradiologischer Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden (mittlere Follow-up-Zeit von 17,4 Monaten) und ergaben eine mittels Überlebenszeitanalyse geschätzte 1-Jahres-ISR-Rate von 31%.

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit legen die Vermutung nahe, dass insbesondere jüngere Patienten < 55 Jahre, Patienten ohne eine bestehende arterielle Hypertonie und mittels selbstexpandierendem Stentsystem behandelte Stenosen in einem supraklinoidalen Gefäßabschnitt der vorderen zerebralen Zirkulation ein höheres Risiko für eine ISR tragen, gekennzeichnet durch eine signifikant niedrigere ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit.

Lediglich 25% der ISR waren zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch. Schlussfolgernd kann eine erneute klinische Symptomatik nicht als alleiniges Vorstellungskriterium zu einer Verlaufsuntersuchung gelten. 75% erforderten eine erneute revaskularisierende Therapie. Deskriptiv konnten folgende Informationen gewonnen werden:

ISR treten nicht ausschließlich, aber häufiger früh (innerhalb der ersten Monate) auf. Die ISR unterliegt einer Dynamik und kann sowohl eine Progression als auch eine Regression aufzeigen.

Der Progress einer ISR bis zum Gefäßverschluss kann auch asymptomatisch verlaufen, sofern der intrakranielle Kollateralkreislauf suffizient ausgebildet ist, sodass der Evaluation des Kollateralstatus als Entscheidungskriterium über eine erneute revaskularisierende Therapie ein wichtiger Stellenwert zukommen könnte. Ein standardisiertes Nachuntersuchungskonzept ist für die Zukunft unabdingbar.

## 6 Literaturverzeichnis

[http://www.bfs.de/de/ion/medizin/diagnostik/drw\\_roentgen.pdf](http://www.bfs.de/de/ion/medizin/diagnostik/drw_roentgen.pdf); zuletzt aufgerufen am 24.03.2015

[www.dkgev.de/media/file/14351.RS260\\_13\\_Anlage\\_2.pdf](http://www.dkgev.de/media/file/14351.RS260_13_Anlage_2.pdf); zuletzt aufgerufen am 24.03.2015

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?__blob=publicationFile); zuletzt aufgerufen am 24.03.2015

<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=nihs-english.trainingcampus.net>; zuletzt aufgerufen am 24.03.2015

<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=rankin-english.trainingcampus.net>; zuletzt aufgerufen am 24.03.2015

Ackermann H: Grundlagen der medizinischen Biometrie, eBook, 7. Auflage; epsilon-Verlag, Hochheim Darmstadt 2013

Barnett HJM, Sackett DL, Taylor DW, Peerless SJ, Haynes RB, Gates PC, Fox AJ, Mukherjee J, Valberg B, Hachinski VC (1985): Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. N Engl J Med 313, 1191-1200

Benndorf G, Strother CM, Claus B, Naeini R, Morsi H, Klucznik R, Mawad ME (2005): Angiographic CT in cerebrovascular stenting. AJNR Am J Neuroradiol 26, 1813-1818

Berkefeld J, Zanella FE (2009): Intracranial stenting of atherosclerotic stenoses: current status and perspectives. *Klin Neuroradiol* 19, 38-44

Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M (2007): A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 38, 1531-1537

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G (2011): 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 42, 464-540

Buhk JH, Lingor P, Knauth M (2008): Angiographic CT with intravenous administration of contrast medium is a noninvasive option for follow-up after intracranial stenting. *Neuroradiology* 50, 349-354

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR (2007): Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 297, 2018-2024

Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986): Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 17, 648-655

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG (2005): Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352, 1305-1316

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF (2011): Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 365, 993-1003

Connors JJ, 3rd, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, Hadley MN, Wojak JC, Koroshetz WJ, Heros RC (2009): Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and

cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 20, 292-301

Fields JD, Liu KC, Barnwell SL, Clark WM, Lutsep HL (2010): Indications and applications of arterial stents for stroke prevention in atherosclerotic intracranial stenosis. *Curr Cardiol Rep* 12, 20-28

Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, Rasmussen PA, Masaryk TJ, McDougall CG (2006): Neuroform in-stent stenosis: incidence, natural history, and treatment strategies. *Neurosurgery* 59, 34-42

Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN (2007): US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 38, 881-887

Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL, Jr., Woo HH, Albuquerque FC, Welch BG, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA (2011): U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke* 42, 1976-1981

Freitas JM, Zenteno M, Aburto-Murrieta Y, Koppe G, Abath C, Nunes JA, Raupp E, Hidalgo R, Pieruccetti MA, Lee A (2007): Intracranial arterial stenting for symptomatic stenoses: a Latin American experience. *Surg Neurol* 68, 378-386

Frölich AM, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Knauth M, Schramm P (2012 a): Angiographic reconstructions from whole-brain perfusion CT for the detection of large vessel occlusion in acute stroke. *Stroke* 43, 97-102

Frölich AM, Psychogios MN, Klotz E, Schramm R, Knauth M, Schramm P (2012 b): Antegrade flow across incomplete vessel occlusions can be distinguished from

retrograde collateral flow using 4-dimensional computed tomographic angiography. *Stroke* 43, 2974-2979

Gallucci M, Capoccia S, Catalucci A: Radiographic Atlas of Skull and Brain Anatomy. Springer Verlag, Berlin 2007

Gautier JC (1993): Amaurosis fugax. *N Engl J Med* 329, 426-428

Gratama van Andel HA, Venema HW, Majoie CB, Den Heeten GJ, Grimbergen CA, Streekstra GJ (2009): Intracranial CT angiography obtained from a cerebral CT perfusion examination. *Med Phys* 36, 1074-1085

Gröschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A (2009): A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke* 40, 340-347

Hähnel S, Trossbach M, Braun C, Heiland S, Knauth M, Sartor K, Hartmann M (2003): Small-vessel stents for intracranial angioplasty: in vitro comparison of different stent designs and sizes by using CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 1512-1516

Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB (1996): Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94, 1247-1254

Ingall TJ, Homer D, Baker HL, Jr., Kottke BA, O'Fallon WM, Whisnant JP (1991): Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 48, 687-691

Ionescu M, Metcalfe RW, Cody D, Alvarado MV, Hipp J, Benndorf G (2011): Spatial resolution limits of multislice computed tomography (MS-CT), C-arm-CT, and flat panel-CT (FP-CT) compared to MicroCT for visualization of a small metallic stent. *Acad Radiol* 18, 866-875

Jiang WJ, Xu XT, Jin M, Du B, Dong KH, Dai JP (2007): Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 830-834

Kasner SE (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 5, 603-612

Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG (2006): Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113, 555-563

Kawaguchi K, Kubo T, Takeuchi H, Nemoto S (2004): Treatment for intracranial cerebral artery stenosis. *Interv Neuroradiol* 10 Suppl 2, 13-16

Kim JS, Kang DW, Kwon SU (2005): Intracranial atherosclerosis: incidence, diagnosis and treatment. *J Clin Neurol* 1, 1-7

Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J, Lee YS, Kim J, Ha SW, Kim EG (2012): Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke* 43, 3313-3318

Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998): A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29, 2501-2506

Lettau M, Bendszus M, Hähnel S (2013): Angiographic CT: in vitro comparison of different carotid artery stents--does stent orientation matter? *Neuroradiology* 55, 675-682

Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride L, Purdy P, Welch B, Woo H, Rasmussen PA (2007): Wingspan in-stent restenosis and

thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery* 61, 644-650

Lutsep HL, Barnwell S, Mawad M, Chin D, Hartmann M, Hacke W, Reul J, Bienik R, Guterman L, Yahia A (2004): Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 35, 1388-1392

Marks MP, Marcellus ML, Do HM, Schraedley-Desmond PK, Steinberg GK, Tong DC, Albers GW (2005): Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis: long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 525-530

Marquering HA, Nederkoorn PJ, Bleeker L, van den Berg R, Majoie CB (2012): Intracranial carotid artery disease in patients with recent neurological symptoms: high prevalence on CTA. *Neuroradiology* 55, 179-185

Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, Yadav JS, Chastain HD, Fox LM, Dean LS (1998): Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 97, 1239-1245

Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebl A (2008): Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis. *Stroke* 39, 1766-1769

Nguyen TN, Zaidat OO, Gupta R, Nogueira RG, Tariq N, Kalia JS, Norbash AM, Qureshi AI (2011): Balloon angioplasty for intracranial atherosclerotic disease: periprocedural risks and short-term outcomes in a multicenter study. *Stroke* 42, 107-111

Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, Johnston SC (2008): How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke* 39, 1184-1188

Park JH, Kwon HM, Roh JK (2007): Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* 14, 379-386

Psychogios MN, Schramm P, Buhk JH, Xyda A, Gröschel K, Jung K, Knauth M (2010): Angiographic CT after intravenous contrast agent application: A noninvasive follow-up tool after intracranial angioplasty and stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1886-1891

Psychogios MN, Schramm P, Amelung N, Pilgram-Pastor SM, Gröschel K, Wasser K, Frölich AM, Mohr A, Knauth M (2013): Evaluation of noninvasive follow-up methods for the detection of intracranial in-stent restenosis: a phantom study. *Invest Radiol* 48, 98-103

Qureshi AI, Hussein HM, El-Gengaihy A, Abdelmoula M, MF KS (2008): Concurrent comparison of outcomes of primary angioplasty and of stent placement in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery* 62, 1053-1060

Reed DM, Resch JA, Hayashi T, MacLean C, Yano K (1988): A prospective study of cerebral artery atherosclerosis. *Stroke* 19, 820-825

Reuter H-P: Gefäßsystem und interventionelle Radiologie; in: Radiologie. hrsg. v. Reiser M, Kuhn FP, Debus J und andere; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2011, 385-432

Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, Elkind MS (2009): Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 28, 65-71

Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R (2006): Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37, 577-617

Samaniego EA, Hetzel S, Thirunarayanan S, Aagaard-Kienitz B, Turk AS, Levine R (2009): Outcome of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Stroke* 40, 2983-2987

Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, Lang W, Wagner O, Minar E (2003): Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 227, 516-521

Schlötzer W, Huber R, Schmitz BL (2009): [Stent-assisted intracranial angioplasty: potentials and limitations of pre- and postinterventional CT angiography]. *Röfo* 181, 121-128

Siddiq F, Memon MZ, Vazquez G, Safdar A, Qureshi AI (2009): Comparison between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series. *Neurosurgery* 65, 1024-1034

Struffert T, Kloska S, Engelhorn T, Deuerling-Zheng Y, Ott S, Doelken M, Saake M, Kohrmann M, Doerfler A (2011): Optimized intravenous Flat Detector CT for non-invasive visualization of intracranial stents: first results. *Eur Radiol* 21, 411-418

Suri MFK, Johnston SC (2009): Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 19, 11-16

Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU (2010): The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 230-234

Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, Cotsonis G, Lynn MJ, Cloft HJ, Chimowitz MI (2010): Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis. *Stroke* 41, 1636-1640

Turk AS, Rowley HA, Niemann DB, Fiorella D, Aagaard-Kienitz B, Pulfer K, Strother CM (2007): CT angiographic appearance of in-stent restenosis of intracranial arteries treated with the Wingspan stent. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 1752-1754

Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, Pride GL, Woo H, Welch BG, Niemann DB, Purdy PD, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA (2008): Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 29, 23-27

Vajda Z, Miloslavski E, Guthe T, Schmid E, Schul C, Albes G, Henkes H (2010): Treatment of intracranial atherosclerotic arterial stenoses with a balloon-expandable cobalt chromium stent (Coroflex Blue): procedural safety, efficacy, and midterm patency. *Neuroradiology* 52, 645-651

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604-607

Widder B, Görtler M: Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. 6. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2004

Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gruber D, Gschwandtner ME, Haumer A, Haumer M, Ehringer H (2004): Arterial remodeling and hemodynamics in carotid stents: a prospective duplex ultrasound study over 2 years. *J Vasc Surg* 39, 728-734

Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM (2000): Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 31, 858-862

Yilmaz U (2012): Clinical appearance and differential diagnosis of intracranial arterial stenoses. *Radiologe* 52, 1095-1100

Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M (2008): The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 70, 1518-1524

## **Publikation**

Knaub K, Schramm P, Schramm R, Gröschel K, Knauth M:

Auftreten von Restenosen nach stentgeschützter intrakranieller perkutaner transluminaler Angioplastie—Eine Lanzeitfollow-Up Untersuchung des Kollektivs der Universitätsmedizin Göttingen

Neuroradiologie up2date 2011; 3: 65 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart·New York·

ISBN 978-3-13-146903-8

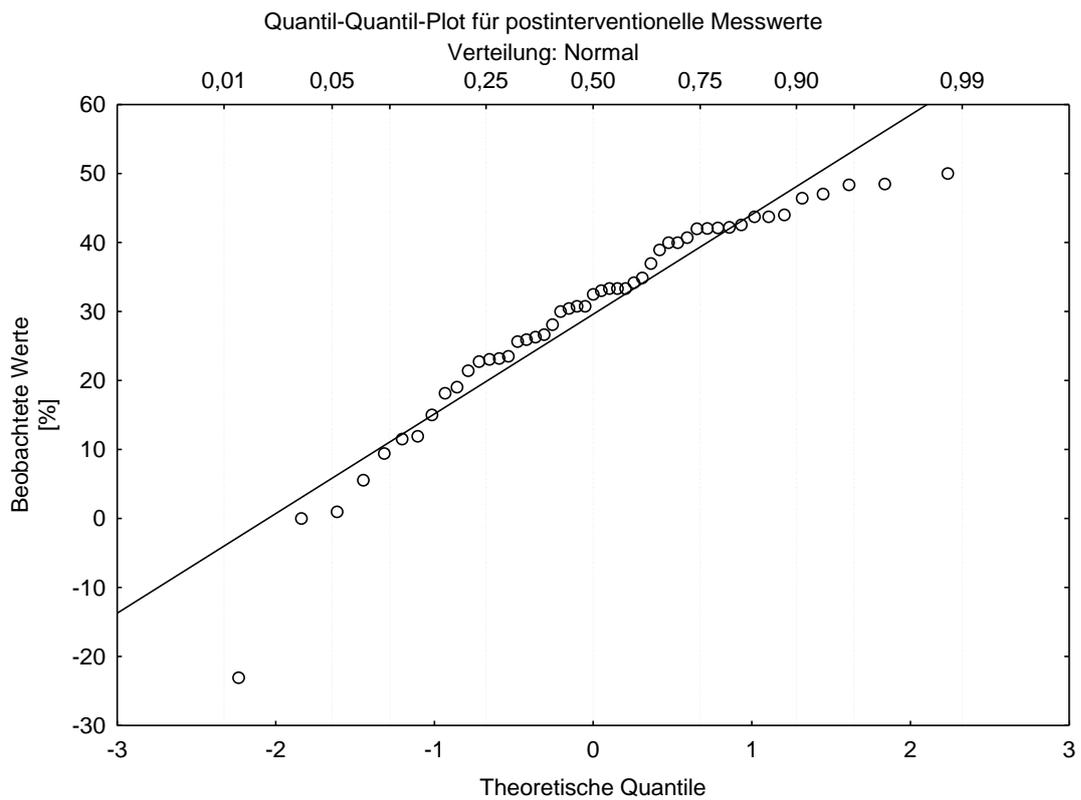
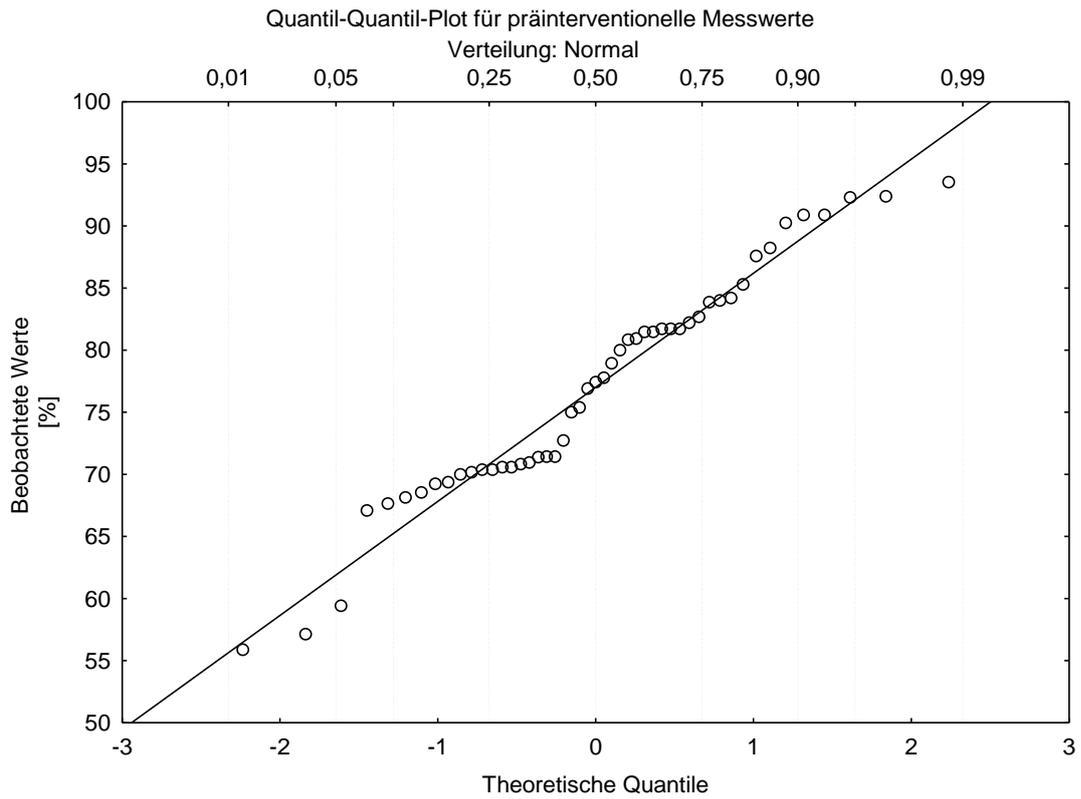
## Anhang

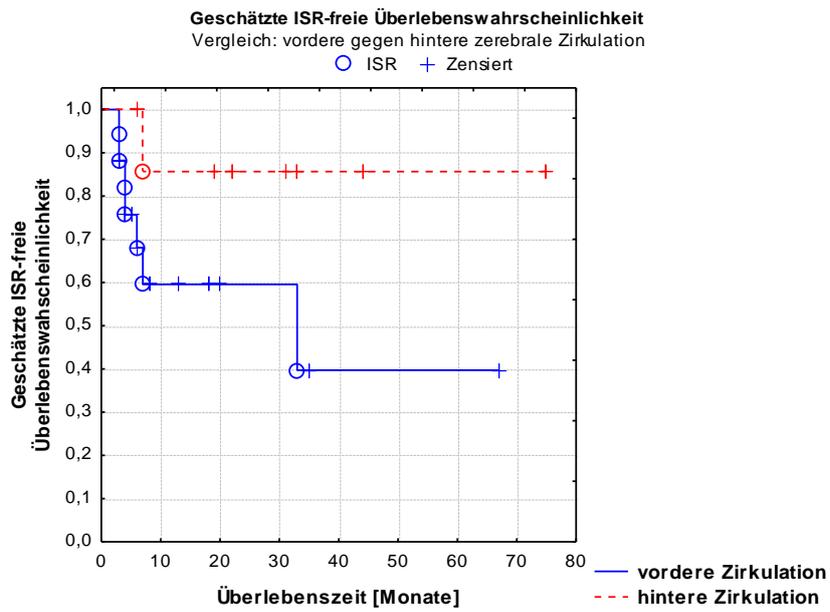
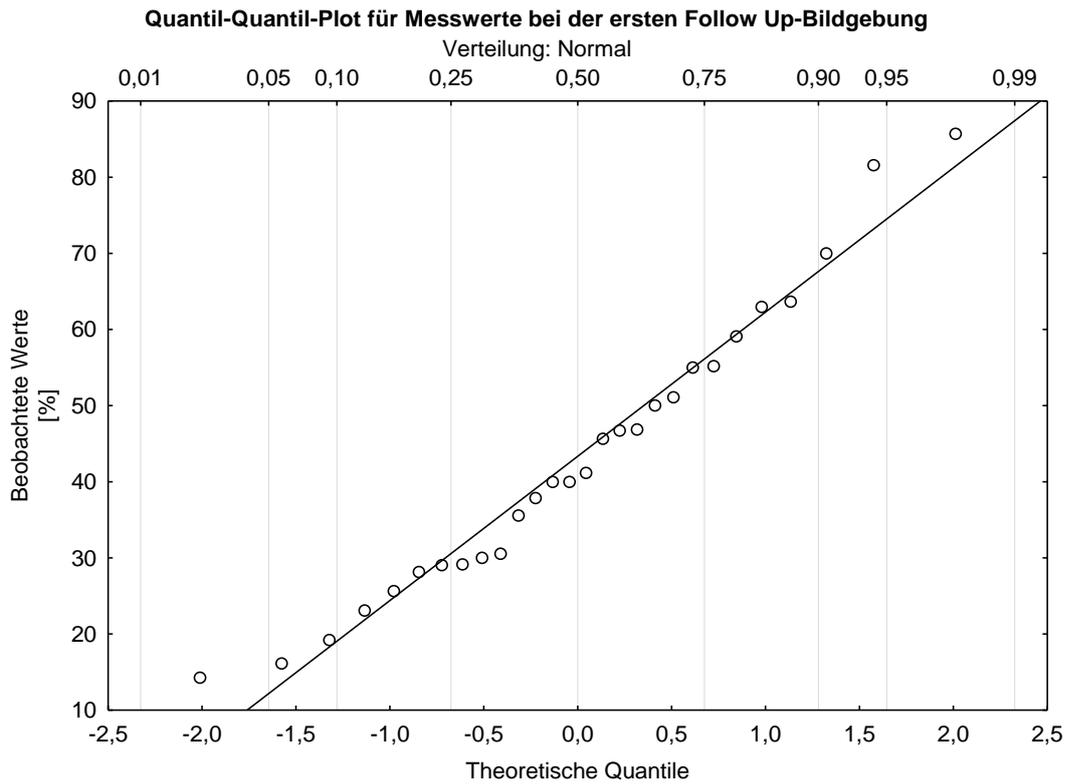
### Modified Rankin Scale (mRS)

0	Keine Symptome
1	Konnte alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten. Keine signifikanten Einschränkungen.
2	Unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, erledigt die eigenen <u>Angelegenheiten</u> ohne fremde Hilfe
3	Bedurfte <u>einiger Unterstützung</u> , war aber in der Lage ohne Hilfe zu <u>gehen</u>
4	Unfähig, ohne Hilfe zu gehen, und <u>unfähig, ohne Hilfe</u> für die <u>eigenen</u> Bedürfnisse zu <u>sorgen</u>
5	Bettlägerig, inkontinent, bedurfte <u>ständiger Pflege</u> und Aufmerksamkeit
6	<u>Tod</u>

## National Institutes of Health Stroke Scale (NIH-SS)

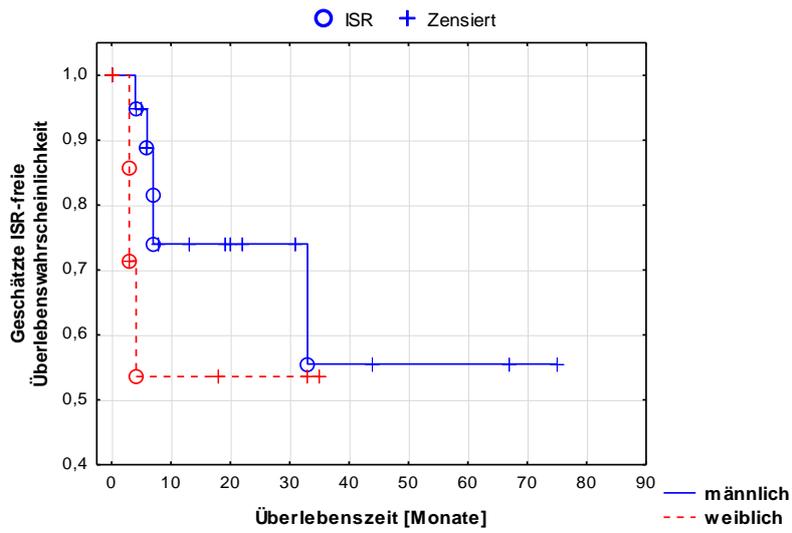
<b>BEWUSSTSEIN</b>	0 = wach 1 = somnolent (Reaktion auf geringe Stimuli) 2 = stuporös (Reaktion auf wiederholt starke Stimuli) 3 = komatös	
<b>Orientierung</b> <i>Alter? Monat?</i>	0 = beide Antworten richtig 1 = eine Antwort richtig 2 = keine Antwort richtig	
<b>Aufforderungen:</b> <i>Augen <u>öffnen</u> und <u>schließen</u></i>	0 = beide Aufforderungen korrekt befolgt 1 = eine Aufforderung korrekt befolgt 2 = keine Aufforderung korrekt befolgt	
<b>Blickwendung</b>	0 = normal 1 = partielle Parese 2 = forcierte Deviation	
<b>Gesichtsfeld</b> <i>(geprüft werden alle 4 Quadranten und simultan s. Neglect)</i>	0 = normal 1 = Quadrantenanopsie/visueller Neglect 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie oder Blindheit	
<b>Mimik</b>	0 = normal 1 = geringe Asymmetrie (Mundast) 2 = partielle faziale Parese (Mundast) 3 = komplette faziale Parese	
<b>Armmotorik</b> <i>(für beide Arme getrennt) je 10sec</i>	0 = kein Absinken (oder Amputation) 1 = Absinken in 10 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie	
<b>Beinmotorik</b> <i>(für beide Beine getrennt) je 10sec</i>	0 = kein Absinken (oder Amputation) 1 = Absinken in 5 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie	
<b>Ataxie</b>	0 = normal, oder wegen Paresen nicht zu beurteilen 1 = in einer Extremität 2 = in zwei oder mehr Extremitäten	
<b>Sensibilität</b>	0 = normal 1 = partieller Sensibilitätsverlust 2 = schwerer bis vollständiger Verlust	
<b>Sprache</b>	0 = keine Aphasie 1 = Einschränkung von Wortflüssigkeit/Verständnis 2 = schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck 3 = globale Aphasie oder stumm	
<b>Sprechen</b>	0 = normal (oder intubiert) 1 = verwaschen, aber verständlich 2 = unverständlich oder stumm	
<b>Neglect</b>	0 = normal 1 = partieller Neglect (unimodal) 2 = kompletter Neglect (multimodal)	
<b>DATUM:</b>	Uhrzeit	Summe
<b>Max. 42 Punkte</b>		





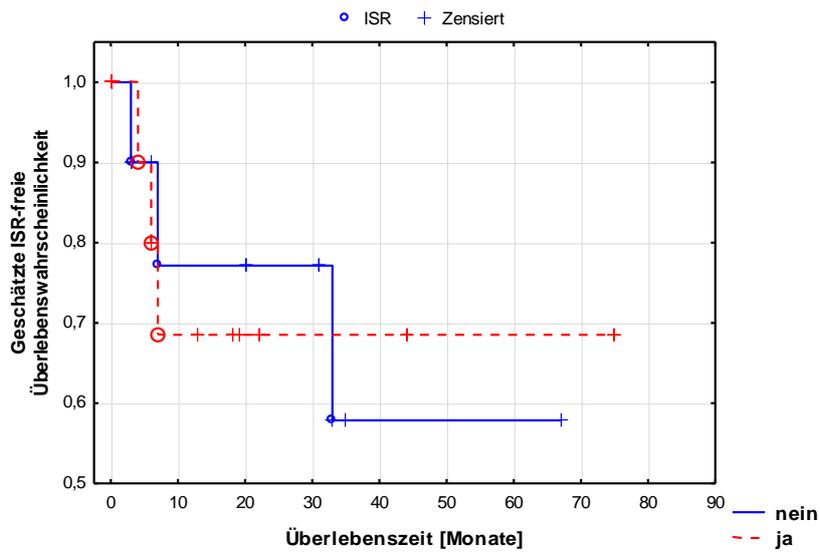
Log-Rang-Test:  $p = 0,07555$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht



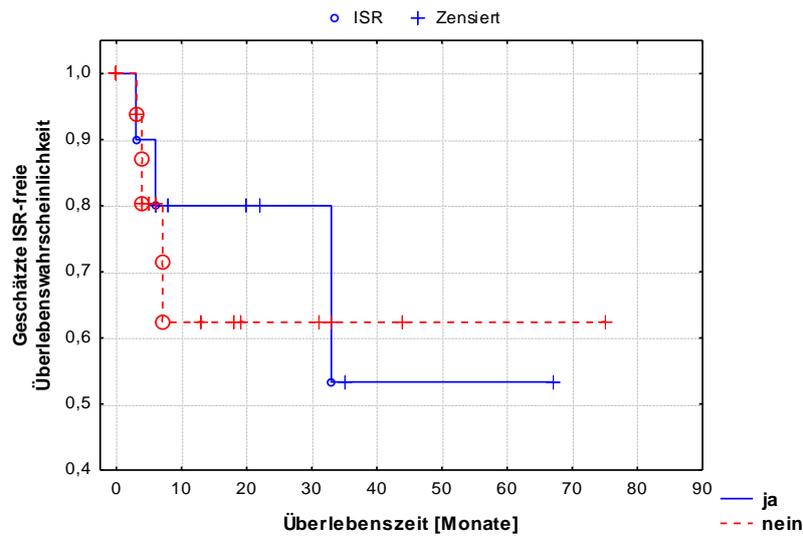
Log-Rang-Test:  $p = 0,27937$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor Rauchen



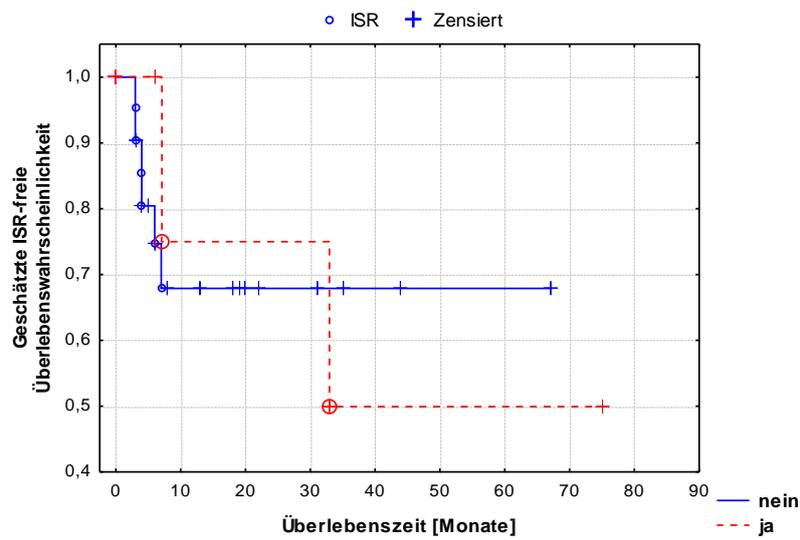
Log-Rang-Test:  $p = 0,94413$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor Diabetes mellitus



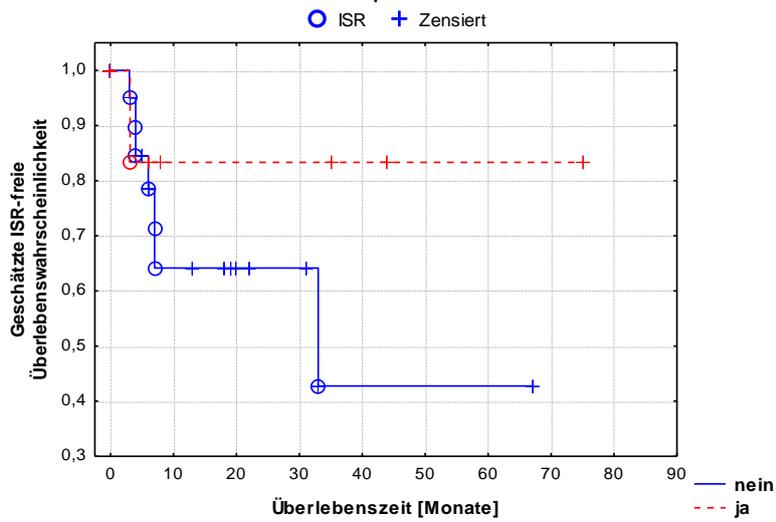
Log-Rang-Test:  $p = 0,80517$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor KHK



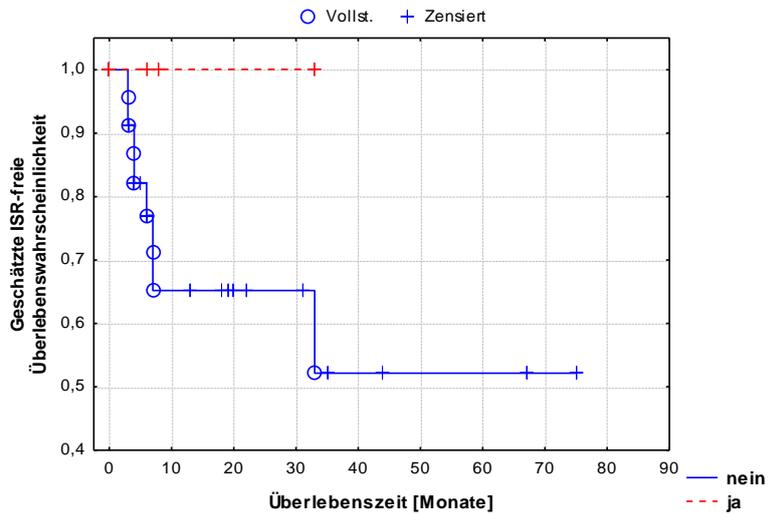
Log-Rang-Test:  $p = 0,92730$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor Adipositas



Log-Rang-Test:  $p = 0,25540$

Geschätzte ISR-freie Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Risikofaktor pAVK



Log-Rang-Test:  $p = 0,22260$

Patient	Stenose (%) post Stent	Messort	Stenose (%) Follow-up 1	Bildmaterial/ Schichtdicke	Messort	Stenose (%) Follow-up 2	Bildmaterial/ Schichtdicke	Messort	Stenose (%) Follow-up 3	Bildmaterial/ Schichtdicke	Messort
1	40,7	proximal	28,1	MPR/ 0,3mm	proximal						
2	0,0	proximal									
3	1,0	proximal									
4	34,9	proximal									
5	22,7	proximal	25,6	MIP/ 1mm	proximal						
6	43,7	proximal	45,7	MPR/ 0,3mm	proximal						
7	9,4	proximal									
8	37,0	proximal	37,9	iaDSA	proximal						
9	30,4	proximal									
10	42,2	proximal									
11	42,0	proximal	30,0	iaDSA	proximal						
12	39,0	proximal									
13	43,7	speisend	46,7	iaDSA	speisend						
14	42,0	speisend	14,3	MIP/ 0,3mm	proximal						
15	18,2	proximal	16,1	MIP/ 0,5mm	proximal	27,3	MIP/ 0,5mm	proximal	25,0	MPR/ 0,3mm	proximal
16	5,6	proximal									
17	25,9	speisend	<b>63,0</b>	iaDSA	speisend						
18	30,8	proximal	30,6	MIP/ 1mm	proximal	25,7	MIP/ 0,5mm	proximal			
19	26,7	proximal	35,6	iaDSA	proximal						
20	33,0	proximal									
21	48,4	proximal	<b>63,6</b>	iaDSA	proximal						
22	11,9	proximal	29,0	MPR/ 0,1mm	proximal						
23	15,0	speisend	<b>70,0</b>	iaDSA	speisend						
24	32,5	proximal									
25	23,5	proximal									
26	42,6	proximal	51,1	CTA MPR/ 0,6mm	proximal						
27	40,0	proximal	50,0	iaDSA	proximal	51,5	MIP/ 0,16mm	proximal			
28	40,0	proximal									
29	25,6	proximal									
30	19,0	proximal	<b>55,0</b>	MIP/ 0,1mm	proximal						
31	46,4	proximal	<b>85,7</b>	iaDSA	proximal						
32	30,0	proximal									
33	21,4	proximal	19,2	iaDSA	proximal						
34	30,8	speisend	<b>59,1</b>	iaDSA	speisend						
35	-23,1	proximal	23,1	MIP/ 0,2mm	proximal	<b>56,3</b>	iaDSA	proximal			
36	42,1	speisend	40,0	MIP/ 0,1mm	speisend	47,4	iaDSA	speisend			
37	34,2	proximal	<b>81,6</b>	iaDSA	proximal						
38	33,3	proximal	40,0	iaDSA	proximal						
39	47,1	speisend	41,2	MIP/ 0,2mm	speisend						
40	28,1	proximal									
41	44,0	proximal	29,2	iaDSA	proximal						
42	33,3	proximal									
43	26,3	proximal									
44	23,1	proximal									
45	50,0	speisend	55,2	iaDSA	speisend						
46	48,5	speisend	46,9	MPR/ 0,3mm	speisend	57,1	iaDSA	speisend			
46	11,5	proximal									
46	33,3	proximal									

**Tabelle: Detaillierte Übersicht der Verlaufsmessungen bis zum Eintreten einer ISR (fettgedruckt und umrahmt)**

Messort: Messstelle des Referenzdurchmessers (Diameter) Bildmaterial: sofern nur MPR oder MIP in der Zeile vermerkt ist, handelt es sich um eine iVF-DaCT. Die einzige Messung an einer CTA ist entsprechend gekennzeichnet, es folgt die Schichtdicke der Rekonstruktion an der gemessen wurde.  
Der Stenosegrad in (%) post Stent wurde in allen Fällen an iaDSA-Bildmaterial gemessen.

## **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Verdienst einer einzelnen Person, deshalb bin ich insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Peter Schramm und Frau Ramona Schramm, meinem Doktorvater und meiner wissenschaftlichen Betreuerin, für die stete Ansprechbarkeit, die hilfreichen Tipps und die motivierenden, konstruktiven Diskussionen, die maßgeblich zur Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit beigetragen haben, sehr verbunden. Ich danke ihnen herzlich für die Unterstützung beim Erlernen neuer Methoden und Auswertungsmöglichkeiten und die unerschöpflichen und wertvollen Anregungen, mit denen die Überwindung schwieriger Phasen in der Entstehung dieser Arbeit außerordentlich erleichtert wurde.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Knauth danke ich für die Vergabe dieser interessanten Themenstellung und die Ermöglichung sowie Unterstützung der Bearbeitung dieser Dissertation in seiner Abteilung.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Neuroradiologie danke ich sehr für die Begleitung und die kollegiale Zusammenarbeit. Frau Kellner möchte ich für die organisatorische Unterstützung und freundliche Begleitung während der gesamten Zeit danken.

Ich bedanke mich bei Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Klaus Jung des Institutes für Medizinische Statistik für die konstruktive Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Die sachkundige Begleitung seitens der wissenschaftlichen Hilfskräfte des Institutes war sehr hilfreich, wofür ich ebenso danken möchte.

Ein Dankeschön gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Gröschel, der mir einen Einblick in die speziellen neurologischen Aspekte ermöglichte und hilfreiche Anregungen zur klinischen Datenerhebung gab.

Ich danke Gerhard Pfeiffer für die bereichernden Tipps für die Arbeit am Computer, Olga Gumischeimer für die Unterstützung bei der grafischen Bearbeitung sowie Friederike von Bennigsen-Mackiewicz für die Korrektur.