

Diplomarbeit

# Häufigkeit, Bedeutung, Diagnose und Therapie intrakranieller Karotisstenosen

eingereicht von

**Melanie Grünberger**

Mat.Nr.: 0310367

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ.-Klinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Seifert-Held**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

Unterschrift

Es wird von der Autorin darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit in dieser Arbeit nur das Maskulinum verwendet wird. Selbstverständlich sind jedoch, sofern nicht explizit anders angegeben, immer beide Geschlechter gemeint.

## Danksagungen

Ich möchte mich hier bei Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Seifert-Held** recht herzlich für die exzellente Betreuung und die schnelle Beantwortung meiner Fragen bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern **Gabriele** und **Johann**, die mich im Studium und im Privaten immer unterstützt und gefördert haben.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
1. Einleitung.....	1
2. Einführung .....	2
2.1. Anatomie.....	2
2.2. Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls .....	4
2.3. Ätiologie .....	5
2.4. Risikofaktoren .....	8
2.5. Diagnostik .....	12
2.5.1 Konventionelle Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) .....	12
2.5.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD) .....	13
2.5.3 MR-Angiographie .....	18
2.5.4 CT-Angiographie.....	21
2.5.5 Weitere Verfahren.....	23
2.6. Behandlung.....	24
2.6.1 Medikamentöse Therapie .....	24
2.6.2 Chirurgische Therapie.....	28
2.6.3 Endovaskuläre Techniken.....	30
3. Material und Methoden .....	35
3.1. Patienten.....	35
3.2. Stent-PTA Intervention und Follow-up .....	37
3.3. Statistik .....	38
4. Ergebnisse.....	39
4.1. Patienten Kenndaten.....	39
4.2. Klinischer Verlauf nach Stent-PTA.....	42
5. Diskussion .....	44
6. Zusammenfassung.....	48
Literaturverzeichnis .....	49
Lebenslauf.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	Arteria carotis communis
ACI .....	Arteria carotis interna
ACE.....	Arteria carotis externa
ACA.....	Arteria cerebri anterior
ACM .....	Arteria cerebri media
ASS .....	Acetylsalicylsäure
Anm.....	Anmerkung
bzw.....	beziehungsweise
CBF .....	zerebraler Blutfluss
CBV .....	zerebrales Blutvolumen
CMRO <sub>2</sub> .....	zerebraler Sauerstoff Metabolismus
CRP .....	C-reaktives-Protein
CT .....	Computertomographie
CTA .....	Computertomographie gestützte Angiographie
FDA.....	Food and Drug Administration
FV.....	Flussvolumen
HDE.....	Humanitarian Device Exemption
HDL .....	High Density Lipoprotein
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
LDL.....	Low Density Lipoprotein
MR.....	Magnetresonanztomographie
MRA .....	Magnetresonanztomographie gestützte Angiographie
MSV .....	maximale systolische Flussgeschwindigkeit
OEF .....	Sauerstoff Extraktion aus dem Blut
PET .....	Positronen-Emissions-Tomographie
PTA .....	Perkutane transluminale Angioplastie
QMRA .....	Quantitative Phasen-Kontrast-Magnetresonanztomographie
SPECT .....	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TIA.....	Transitorische ischämische Attacke
WASID .....	The Warfarin vs. Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease Trial

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des vorderen Stromgebietes (MR-Angiographie) .....	3
Abbildung 2: Digitale Subtraktionsangiographie .....	13
Abbildung 3: transtemporale Doppler-Sonographie intrakranieller Gefäße .....	17
Abbildung 4: transorbitale Doppler-Sonographie intrakranieller Gefäße .....	17
Abbildung 5: transtemporale Doppler-Sonographie intrakranieller Arterien.....	18
Abbildung 6: MR-Angiographie: Time-of-Flight-Technik.....	20
Abbildung 7: CT-Angiographie .....	22
Abbildung 8: Perkutane transluminale Angioplastie mit Stent-Implantation.....	36
Abbildung 9: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren .....	41
Abbildung 10: Klinischer Verlauf.....	43
Abbildung 11: Restenose-Rate.....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der DSA [17] .....	12
Tabelle 2: Richtlinien zur Identifizierung von intrakraniellen ACI-Stenosen [14]...	16
Tabelle 3: Vor- und Nachteile der transkraniellen Farbduplex-Sonographie [17] .	16
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der MR-Angiographie [17].....	21
Tabelle 5: Vor- und Nachteile der CT-Angiographie [17].....	22
Tabelle 6: Verwendete Stents während des endovaskulären Eingriffs.....	36
Tabelle 7: Häufigkeit intrakranieller Karotisstenosen.....	39
Tabelle 8: Patienten Kenndaten .....	40

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Stenosen intrakranieller Arterien stellen ein hohes Risiko für ein zerebrales ischämisches Ereignis dar. Die perkutane transluminale Angioplastie mit Stent-Implantation (Stent-PTA) ist eine Möglichkeit der Rezidivprophylaxe zerebraler ischämischer Ereignisse bei Vorliegen symptomatischer intrakranieller Gefäßstenosen.

**Patienten und Methoden:** In einem Zeitraum von 33 Monaten wurden Daten von 288 Patienten der Schlaganfallambulanz herangezogen, um die Häufigkeit von intrakraniellen Arteria carotis interna (ACI) Stenosen in dieser ausgewählten Patientenpopulation zu evaluieren. Weiters wurde der Verlauf von 21 Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall oder TIA, für die eine Stent-PTA einer hochgradigen Stenose der Arteria carotis interna in ihrem intrakraniellen Verlauf durchgeführt wurde, untersucht. Für 11 dieser Patienten (52,4%) wurde eine zusätzlich bestehende ipsilaterale extrakranielle hochgradige Stenose dieses Gefäßes mit einem Stent versorgt. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 16,1 Monate. Klinische und neurosonografische Verlaufsuntersuchungen erfolgten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und dann im weiteren Verlauf alle 12 Monate.

**Ergebnisse:** Intrakranielle ACI-Stenosen wurden bei 4,5% der Patienten gefunden, davon hatten 58,3% (n = 7) eine ipsilaterale extrakranielle Stenose  $\geq 50\%$  und 41,7% (n = 7) waren entweder mit einer TIA oder einem Schlaganfall symptomatisch. Bei 4 Patienten (33,3%) wurde eine Stent-PTA der intrakraniellen ACI-Stenose durchgeführt.

In der Verlaufsbeobachtung über Patienten nach Stent-PTA erlitten 2 Patienten (9,5%) periprozedurale Komplikationen. Ein ipsilateraler Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten ereignete sich bei 2 Patienten (10,5%). Periprozedurale Komplikationen und ipsilaterale ischämische Ereignisse innerhalb eines Jahres kombiniert ergaben eine Ereignisrate von 19,0% für die Patienten dieser Verlaufsbeobachtung. Eine durch DSA verifizierte Restenose  $\geq 50\%$  wurde bei 4 von 16 (25%) Patienten, die ein 6monatiges Follow-up komplettiert haben, festgestellt. Dies sind 44,4% (4 von 9) aller Patienten, bei denen eine Kontroll-DSA innerhalb von 6 Mo-

naten postinterventionell erfolgte. Eine komplikationslose Re-PTA erfolgte bei 2 Patienten. Im Follow-up Zeitraum > 6 Monate wurde bei einem Patienten eine Restenose  $\geq 50\%$  gefunden.

**Diskussion:** Die Daten dieser Studie über die Häufigkeit von intrakraniellen ACI-Stenosen korrelieren mit in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen und sie stellen einen wichtigen Faktor für ischämische Schlaganfälle dar. Die hier vorgestellte monozentrische Verlaufsbeobachtung über die Ergebnisse der Stent-PTA symptomatischer Stenosen der intrakraniellen Arteria carotis interna ist mit früher publizierten Daten der Univ.-Klinik für Neurologie des LKH Graz über die Stent-PTA intrakranieller Gefäße der posterioren Zirkulation vergleichbar. Die Stent-PTA ist eine therapeutische Option für Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria carotis interna in ihrem intrakraniellen Verlauf, wenn unter konservativer Therapie ein Rezidiv eines ischämischen Ereignisses im zugehörigen Versorgungsgebiet auftritt.

## Abstract

**Background:** Stenoses of the intracranial arteries present a high risk for cerebral ischemic events. Stent-assisted percutaneous transluminal angioplasty (stent-PTA) is an opportunity for the prophylaxis of recurrent cerebral ischemia due to intracranial artery stenosis.

**Patients & Methods:** During 33 months of observation, data from 288 outpatients was collected and the occurrence of intracranial internal carotid artery (ICA) stenosis was determined. Further investigation was conducted in 21 patients who received stent-PTA following stroke or TIA due to severe stenosis of the intracranial ICA. Eleven of these patients (52.4%) also had additional severe ipsilateral extracranial ICA stenosis and received stent-PTA in this segment of the vessel, too. Average follow-up was 16.1 months. Clinical and Duplex ultrasound examinations were performed after 1, 3, 6 and 12 months and every 12 months thereafter.

**Results:** Stenosis of the intracranial ICA was found in 4.5% of 288 outpatients of which 58.3% (n = 7) had also ipsilateral extracranial ICA stenosis  $\geq$  50% and 41.7% (n = 7) had a previous stroke or TIA. In 4 of these patients (33.3%) stent-PTA for intracranial ICA stenosis was performed.

Among 21 patients who received stent-PTA for intracranial ICA stenosis, 2 (9.5%) suffered from periprocedural complications. An ipsilateral stroke within 12 months occurred in 2 of the remaining 19 (10.5%) patients. The rate of periprocedural complications and ipsilateral ischemic events within one year combined was 19.0% for this patient cohort. Restenosis  $\geq$  50% was verified by digital subtraction angiography in 4 out of 16 (25.0%) patients who completed a 6 month follow-up. Re-PTA was performed in two of them. No restenosis  $\geq$  50% was found in patients who completed more than 6 months of follow-up.

**Conclusion:** This study about the occurrence of intracranial ICA stenosis compares with previously published results. The outcome of this observation of patients who received stent-PTA for symptomatic ICA stenosis is comparable with an earlier publication from the Department of Neurology, Medical University Graz, about stent-PTA of intracranial arteries of the posterior circulation. Stent-PTA is a therapeutic option for patients with severe ICA stenosis when a recurrent ischemic event occurs under medical therapy.

# 1. Einleitung

Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in Folge intrakranieller Gefäßstenosen haben ein hohes Risiko, später erneut ein zerebrales ischämisches Ereignis zu erleiden. Die größte Gefahr hierfür ist bald nach dem ersten zerebrovaskulären Ereignis gegeben, daher ist die frühe Detektion einer intrakraniellen Stenose wichtig für die Rezidivprophylaxe.

Für die Diagnose und Therapie von Stenosen der Arteria carotis interna in ihrem extrakraniellen Verlauf gibt es internationale Standards. Demgegenüber stellen Stenosen dieses Gefäßes in seinem intrakraniellen Verlauf höhere Anforderungen an die Diagnostik und sind einer operativen Therapie durch Thrombendarteriektomie nicht zugänglich. Klinisch manifestieren sich intrakranielle Stenosen der Arteria carotis interna als ischämische Insulte im nachgeschalteten Stromgebiet oder als ischämische Optikusneuropathie. Für einen Teil der Patienten mit intrakranieller Stenose dieses Gefäßes ist die gegenwärtig mögliche maximale medikamentöse Therapie unzureichend. Für diese Patientengruppe besteht zur Rezidivprophylaxe ischämischer Ereignisse im Gehirn und Auge die Möglichkeit der stentgestützten Angioplastie (Stent-PTA).

Ziel dieser Arbeit ist es, den gegenwärtigen Kenntnisstand zur Diagnostik und Therapie intrakranieller Karotisstenosen anhand einer Literaturrecherche darzustellen. Die Häufigkeit dieser Erkrankung wurde anhand von Patientenakten der Universitätsklinik für Neurologie des LKH Graz untersucht. Ein Register für Patienten, bei denen eine Stent-PTA einer intrakraniellen Karotisstenose erfolgte, wurde ausgewertet. Die Komplikationen des Eingriffs, der klinische Langzeitverlauf und die Häufigkeit von Restenosen des behandelten Gefäßes werden mit Daten aus der Literatur verglichen.

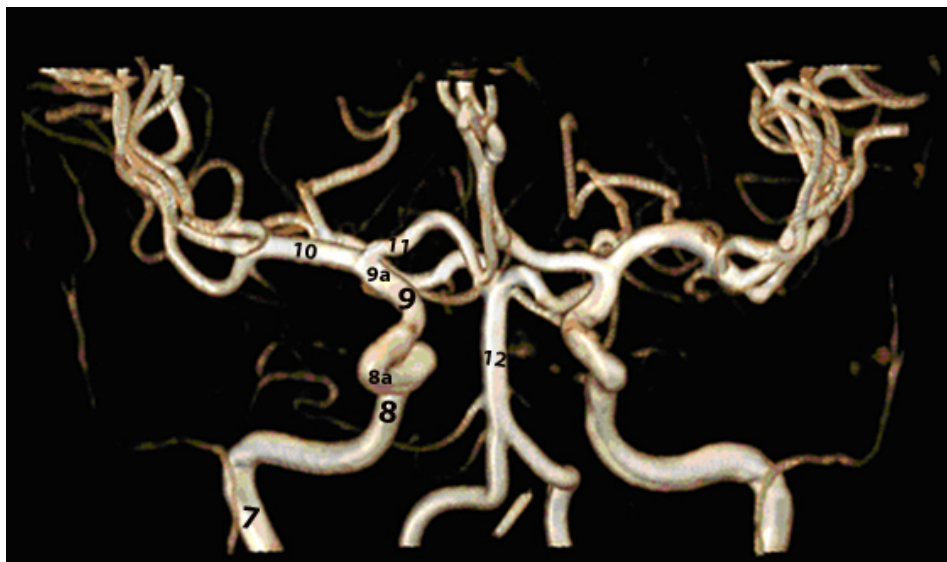
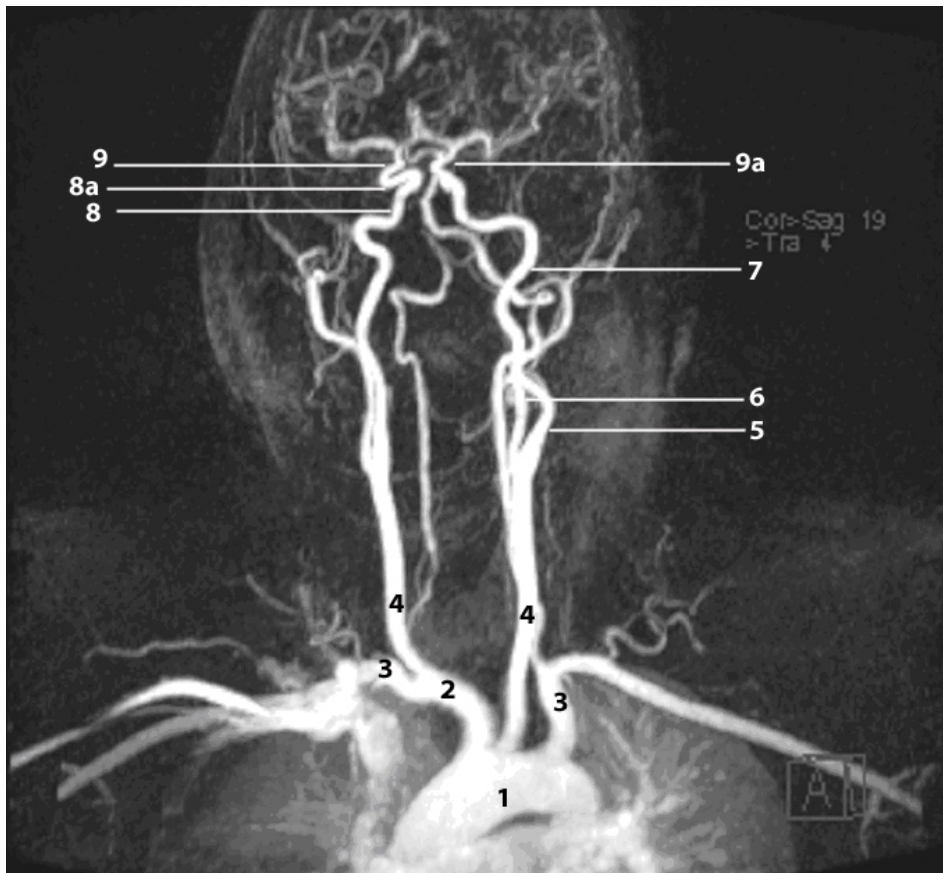
## 2. Einführung

### 2.1. Anatomie

Der vom Aortenbogen abgehende Truncus brachiocephalicus teilt sich in weiterer Folge in die Arteria carotis communis (ACC) dextra und die Arteria subclavia dextra auf. Als zweiten Abgang aus dem Aortenbogen findet sich die Arteria carotis communis sinistra und anschließend die Arteria subclavia sinistra. Die ACC verzweigt sich auf Höhe des 3. bis 4. Halswirbels in der Carotisbifurkation in die Arteria carotis interna (ACI) und die Arteria carotis externa (ACE).

Die ACI wird anatomisch in 4 Abschnitte unterteilt. Die Einteilung der intrakraniell gelegenen Abschnitte in Segmente wurde von verschiedenen Autoren unterschiedlich durchgeführt. Eine einheitliche Nomenklatur wurde nie festgelegt. In dieser Arbeit wird die Einteilung in 5 Segmente (C5 – C1) verwendet. Die Pars cervicalis verläuft ohne Astabgabe lateral der Rachenwand bis zur Schädelbasis und zieht als Pars petrosa (C5-Segment) innerhalb des Felsenbeins im Canalis caroticus internus weiter. Die Pars cavernosa (C4-Segment) durchzieht den Sinus cavernosus in einer stark gekrümmten S-bogenförmigen Schleife, der so genannte Carotis-Siphon (C3-Segment), und erreicht nach einer weiteren scharfen Krümmung, dem Carotisknie, als Pars cerebralis den Subarachnoidalraum (C2-Segment). Sie gibt dort die Arteria ophthalmica ab und teilt sich in ihre Endäste (C1-Segment), in die Arteria cerebri anterior (ACA), die über die Arteria communicans anterior mit der ACA der Gegenseite verbunden ist, und die Arteria cerebri media (ACM), auf. Die Arteria communicans posterior verbindet das vordere Stromgebiet, versorgt durch die ACI, mit dem hinteren Stromgebiet, das durch das vertebro-basiläre System versorgt wird.

Die ACI ist somit über den Circulus arteriosus cerebri an der Versorgung des Gehirns (frontale, zentrale und temporale Hemisphärenanteile inkl. Stammganglien) und des gesamten Orbitainhaltes, der vorderen Nasenhöhlenabschnitte, Siebbeinzellen und Stirnhöhle beteiligt. [1, 2, 3]



**Abbildung 1: Anatomie des vorderen Stromgebietes (MR-Angiographie)**

1 Arcus aortae; 2 Truncus brachiocephalicus; 3 Arteria subclavia; 4 Arteria carotis communis; 5 Arteria carotis externa; 6 ACI - Pars cervicalis; 7 ACI - Pars petrosa (C5); 8 ACI - Pars cavernosa (C4); 8a ACI – Carotis-Siphon (C3); 9 ACI - Pars cerebralis (C2); 9a ACI Endstrecke (C1); 10 Arteria cerebri media; 11 Arteria cerebri anterior; 12 Arteria basilaris

ACI = Arteria carotis interna

## 2.2. Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Das Gehirn benötigt ca. 16 – 17% des Herzminutenvolumens, der Sauerstoffbedarf beträgt 20% des Körperbedarfs. Pro Minute fließen ca. 750 – 1000 ml Blut durch das Gehirn, davon zwei Drittel über die beiden Aa. carotes internae. Die weiße Substanz wird dabei konstant mit ca. 16 ml/100 g/min durchblutet, während die Durchblutung der grauen Substanz, des Kortex variabel und mit durchschnittlich 85 ml/100 g/min vier mal so hoch ist.

Die Hirngefäße können über zwei Formen der Autoregulation ihren Gefäßdurchmesser verändern. Die erste Form ist abhängig vom systemischen Blutdruck, bei der sich bei einem Blutdruckanstieg die Arteriolen des Gehirns verengen und der zerebrale Blutfluss (CBF) sinkt. Bei einem Absinken des systemischen Druckes erweitern sich die Arteriolen, wodurch der CBF steigt. Diese Autoregulation hält die Gehirndurchblutung bei einem mittleren arteriellen Druck zwischen 60 und 160 mmHg konstant.

Die zweite Form der Autoregulation erfolgt über Blutgase und den pH-Wert. Bei einem Abfall des  $p\text{CO}_2$  konstringieren die Gefäße, bei einer Hyperkapnie erweitern sie sich und der zerebrale Blutfluss steigt. Bei einer Änderung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut verhält es sich umgekehrt, ein Anstieg des  $p\text{O}_2$  führt zu einer Verengung der Gefäße, ein Abfall zu einer Erweiterung und somit zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses.

Eine Durchblutungsverminderung bis zur Infarktschwelle  $< 18$  ml/100 g/min führt zu einem Erlöschen der neuronalen Funktion. Bei einem Absinken unter die so genannte Ischämieschwelle ( $< 10$  ml/100 g/min) kommt es zu einem irreversiblen Funktionsverlust der Nervenzellen, was zu einem extrazellulären  $\text{K}^+$ -Anstieg und einem intrazellulären  $\text{Na}^+/\text{Ca}^+$ -Anstieg führt. Eine fehlende Nährstoffzufuhr lässt daher die Gehirnfunktionen rasch erlöschen. Nach 6 – 8 Sekunden ist der molekulare Sauerstoff in der grauen Substanz verbraucht, nach 3 – 4 Minuten die freie Glucose und nach 4 – 5 Minuten werden die ersten Nervenzellen nekrotisch. [4]

## 2.3. Ätiologie

Ein Verständnis der unterschiedlichen Mechanismen, die für einen Schlaganfall verantwortlich sind, ist sehr wichtig bei der Überlegung geeigneter Therapieoptionen von intrakraniellen ACI-Stenosen und sollte in Anlehnung an die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen bei jedem Patienten individuell erfolgen. [11]

Publizierte Studiendaten zur Untersuchung intrakranieller Stenosen lassen vermuten, dass es sich hierbei um dynamische Läsionen handelt. Mittels Doppler Ultraschall-Sonographie oder Angiographie konnten dabei unter medikamentöser Therapie Progressionen, Regressionen aber auch stabile Verhältnisse der Stenosen dokumentiert werden. Das bisherige Wissen über intrazerebrale atherosklerotische Plaques stützt sich dabei vor allem auf große Autopsie-Studien. Die Ausprägung zerebrovaskulärer Symptome ist stark von der Morphologie der Plaques abhängig. Es existieren zwei Formen von Plaques: weiße und gelbe. Weiße Plaques werden als eher stabile Läsionen angesehen, sie sind eher glatt begrenzt, kalzifiziert, haben eine dichte fibröse Kappe und wenig Auflockerungen. Gelbe Plaques gelten als instabil, mit einer vergleichsweise dünnen fibrösen Kappe, einem reichen Lipid-Kern und vielen Auflockerungen. Im Vergleich zu weißen Plaques führen gelbe Plaques häufig zum Auftreten von koronaren Symptomen, was auf eine größere mechanische Vulnerabilität dieser Läsionen zurückzuführen ist. Durch Einblutungen, Blutungsresorption, Thrombose, zusätzliche Lipideinlagerungen, Verkalkungen und fibröse Umlagerungen kann sich die Morphologie bestehender Plaques verändern. Ulzerative Veränderungen, die durch einen turbulenten Blutfluss vor und nach der Stenose leicht losgelöst werden können, sind dabei Ursache von distalen Embolien. Im Sinne eines Heilungsprozesses können sich über längere Zeit aus gelben Plaques weiße Plaques entwickeln.

Über drei Mechanismen können zerebrale atherosklerotische Läsionen zu ischämischen Schlaganfällen führen:

- 1) Minderperfusion bei proximaler Gefäßstenose
- 2) Arterio-arterielle Thrombembolie
- 3) Verschluss von penetrierenden Arterien

Jeder dieser Faktoren führt über andere pathophysiologische Mechanismen zu ischämischen Läsionen und hat daher Konsequenzen bei der Überlegung einer adäquaten Therapie. [4, 11, 19, 30]

### **Minderperfusion bei proximaler Gefäßstenose**

Hämodynamisch verursachte ischämische Schlaganfälle treten auf, wenn Kollateralarterien eine schwerwiegende Stenose, zB im Rahmen einer arteriellen Hypotonie, nicht mehr kompensieren können. Unter normalen Bedingungen werden Stenosen unter 80% nicht symptomatisch. Sind jedoch mehrere Stenosen hintereinander geschaltet, durch starke Anämie, Hypotonie, Schock oder veränderte Rheologie des Blutes kann es zu einer Reduktion des distalen Blutflusses kommen. In solchen Fällen erlaubt die Autoregulation des Gehirns zunächst eine Reflex-Vasodilatation der Gehirnarteriolen, um den zerebralen Blutfluss noch zu gewährleisten. Weiters ist das Gehirnparenchym in der Lage, die Sauerstoff-Extraktion zu erhöhen, um einen normalen Gehirnmetabolismus zu ermöglichen. Sind diese beiden Kompensationsmechanismen erst einmal ausgeschöpft, kann eine weitere Progression der Läsion den Perfusionsdruck oder Blutfluss die kritische Schwelle unterschreiten lassen und zu einem Schlaganfall führen. In der Bildgebung finden sich bei dieser Form Endstrom- („letzte Wiese“) oder Grenzzoneinfarkte. Patienten mit hämodynamisch verursachten ischämischen Infarkten profitieren daher am ehesten von endovaskulären Therapieoptionen. [2, 4, 6, 11]

### **Arterio-arterielle Thrombembolie**

Werden aufgelagerte Thromben aus vorgeschalteten Gefäßen mit dem Blutstrom verschleppt, kann dies zu einem plötzlichen Verschluss distaler Gefäße führen. Der akute Verschluss kann, abhängig von der Größe des Embolus, proximale oder distale Hirngefäße betreffen. Als Emboliequelle können atherosklerotische Plaques in der ACI dienen. Weiters können sich große Äste der versorgenden Gehirnarterien durch lokale progrediente Stenosen verschließen, was zunächst klinisch stumm bleiben kann, bis die Gehirnperfusion unter eine kritische Schwelle sinkt. Diese bereits verengten Gefäße sind auch prädisponiert durch arterio-arterielle Embolien verschlossen zu werden. Verschlüsse in proximalen Gefäßabschnitten führen zu kompletten Infarkten oder Teilinfarkten im jeweiligen Stromgebiet, distale Verschlüsse ziehen hochkortikale, begrenzte Territorialinfarkte nach sich. [2, 4]

### **Verschluss penetrierender Arterien**

Atherosklerotische Stenosen von großen intrakraniellen Arterien können zu einem Verschluss am Abgang der kleinen penetrierenden Arterien des Marklagers und des Hirnstamms führen. Im vorderen Stromgebiet sind hierbei die Arteriae lenticulostriatae, welche fast im rechten Winkel aus der Arteria cerebri media abgehen, gefährdet. Sie sind der bevorzugte Sitz von atheromatösen Veränderungen oder von embolischen Verschlüssen und führen zu ischämischen Infarkten im Bereich der Basalganglien. [4]

## 2.4. Risikofaktoren

Für die Entstehung intrakranieller atherosklerotischer Läsionen wird eine Übereinstimmung mit Risikofaktoren für koronare Gefäßstenosen vermutet. [5, 11, 25]  
Das Vorhandensein von Kalkeinlagerungen in der intrakraniellen ACI ist dabei weitgehend abhängig von Alter, Geschlecht, chronischem Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung (KHK). [8, 10, 11]

Die Einteilung erfolgt in modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren. [6]

### **Nicht modifizierbare Risikofaktoren**

- Alter
- Geschlecht
- genetische Disposition zu kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen

### **Modifizierbare Risikofaktoren**

- arterielle Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen wie erhöhtes Gesamt-Cholesterin, erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL), erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL)
- Diabetes mellitus (abhängig von der Dauer, Ausprägung der Erkrankung)
- Nikotinabusus (abhängig von der Dauer, Menge an Zigaretten)
- Alkohol (geringen Mengen wird eine protektive Wirkung zugeordnet, in höheren Mengen führt er jedoch langfristig genau wie Übergewicht und Bewegungsmangel zu einem Hypertonus)
- Infektionen und sensitives C-reaktives Protein (Einfluss noch nicht endgültig geklärt)
- Hyperhomozysteinämie (steht im Verdacht durch Schädigung des Endothels und über eine Aktivierung von atherosklerotischen Läsionen das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls zu erhöhen) [6, 39]

Der Einfluss des Geschlechts auf die Entstehung intrazerebraler Atherosklerose wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In früheren klinischen Studien wurde ein Überwiegen von Frauen bei intrakraniellen Stenosen und von Männern bei extrakraniellen Stenosen beschrieben. Neuere Ergebnisse zeigen ein deutliches Dominieren von Männern bei der Anzahl und auch der Schwere von intrakraniellen atherosklerotischen Läsionen. [9] Eine kürzlich erschienene Studie mit 406 Patienten mit zerebrovaskulären Symptomen zeigte ebenfalls, dass Stenosen der intrakraniellen ACI bei Männern häufiger vorkommen als bei Frauen (71% vs. 56%) und, dass diese bei Männern ausgeprägter sind. [8] Dies führte zu der Hypothese, dass Männer mit intrakraniellen Stenosen ein höheres Risiko für zerebrale ischämische Ereignisse haben. Eine Analyse der The Warfarin vs. Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease (WASID) – Studie konnte dies jedoch nicht bestätigen. In dieser Studie wurde eine Zweijahres Rate für Schlaganfälle oder vaskulären Tod von 28,4% bei Frauen und 16,6% bei Männern gefunden und zeigte somit bei Vorliegen von intrakraniellen Stenosen ein erhöhtes Risiko für Frauen einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Eine Erklärung für dieses Ergebnis ist gegenwärtig offen. Weibliches Geschlecht steht jedoch stellvertretend für einige Faktoren, die ein schlechteres Outcome begünstigen. Einer dieser Faktoren ist soziale Isolation. Frauen in dieser Studie waren häufig unverheiratet, verwitwet, geschieden oder lebten alleine. Diese soziale Isolation beeinträchtigt die Gesundheit, was mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden eines Myocardinfarktes und wiederkehrenden Schlaganfällen bzw. einer erhöhten Sterblichkeit nach kardialen, vaskulären und zerebralen Ereignissen einhergeht. Durch eine geringere Schulbildung und durch die soziale Isolation haben Frauen oft auch einen niederen sozioökonomischen Status, was einen geringeren Zugang zu Gesundheitsressourcen, eine ungesündere Lebensweise, eine größere Exposition gegenüber psychosozialen Stress und Depression inkludiert. Bei Frauen finden sich häufiger Risikofaktoren wie hoher Body-Mass-Index, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus. Als weitere potentielle Erklärung für dieses Ergebnis wird auch die Gefäßgröße diskutiert. Frauen haben möglicherweise kleinere intrakranielle Gefäße als Männer, was ein höheres Risiko im Falle einer Stenose darstellen könnte. [9]

Das Risiko für intrakranielle Stenosen steigt mit fortschreitendem Alter an. [9] Es wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten mit ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen und intrakraniellen

ACI-Stenosen gefunden. (Studie 1: mittleres Alter von 73 Jahren, Prävalenz von 65%; Studie 2: mittleres Alter von 51 Jahren, Prävalenz 36%; Studie 3: mittleres Alter von 63 Jahren, Prävalenz von 67%). [8]

Die Schwere der Stenose steht in Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer KHK und einer bereits stattgefundenen ischämischen zerebralen Erkrankung. [8] Die WASID-Studie konnte dabei ein signifikant erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien in Zusammenhang mit der Schwere der Stenose ( $\geq 70$  vs.  $< 70\%$ ) nachweisen [7].

Rauchen und Hypercholesterinämie wurden ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren bei intrakraniellen ACI-Stenosen gefunden. [8] Die WASID-Studie konnte ein erhöhtes Risiko für zerebrale ischämische Ereignisse in Zusammenhang mit einem erhöhten Body-Mass-Index jedoch nur mit einer grenzwertigen Signifikanz ( $p = 0,068$ ) nachweisen. [7]

Der Einfluss von arteriellem Hypertonus auf eine Koronarsklerose, auf Verkalkungen an der Karotisbifurkation und intrakranielle atherosklerotische Plaques wurde in einigen Studien beschrieben. [11] Obwohl viele Patienten mit intrakraniellen Stenosen an einem erhöhten Blutdruck leiden, konnte ein Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Kalkablagerungen in der intrakraniellen ACI nicht eindeutig nachgewiesen werden. [8]

Eine Analyse der WASID-Studie zeigte für Patienten mit Diabetes mellitus ein signifikant erhöhtes Risiko ( $p \leq 0,05$ ) für das Auftreten eines ischämischen Ereignisses im Versorgungsgebiet des stenosierten Gefäßes. [7] Eine Korrelation von Diabetes mellitus und intrakraniellen Stenosen, wie sie für die KHK beschrieben wird, konnte jedoch nicht in allen Studien gefunden werden, was mit teilweise unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung kalzifizierender Plaques in den Koronarien und den intrakraniellen Gefäßen in Zusammenhang gebracht wurde. In intrakraniellen Gefäßen entstehen atherosklerotische Verkalkungen innerhalb der Gefäßwand, enthalten wenig nicht kalzifizierendes Material und verursachen geringere Lumeneinengungen. In den Koronarien bestehen die Plaques aus umfangreichem nicht-kalzifizierendem Material mit einer beachtlichen Lumeneinengung. [8]

Kim et. al. stellten in einer Studie den Zusammenhang von Blutungen mit anschließender Anämie und dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls her. Untersucht wurden 16 Patienten mit akutem Insult und einer Anämie (Hämoglobin

≤ 9,0 g/dl), wovon 10 Patienten einen progressive Stroke und 6 Patienten einen akuten Insult erlitten. Keiner hatte eine signifikante Hypotension zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. Bei allen 11 Patienten, für die eine Bildgebung der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt wurde, zeigte sich eine präexistente Stenose/Okklusion der Arteria carotis interna oder der Arteria cerebri media oder beider, was vermuten lässt, dass eine Anämie einen atherosklerotisch bedingten ischämischen Insult aufgrund einer hämodynamischen Perfusionsbeeinträchtigung begünstigen kann. [5]

Welcher Risikofaktor im Einzelnen ursächlich für ein neu aufgetretenes ischämisches Ereignis ist, lässt sich nicht immer eindeutig klären. [5] In jedem Fall steht bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques ein multifaktorielles Geschehen im Vordergrund, bei der mechanisch entstandene endotheliale Schädigungen und Störungen im Cholesterinmetabolismus die Ausprägung bestimmen. [6] Dabei stellen Verkalkungen der ACI einen Indikator für arterielle Stenosen im zerebrovaskulären, systemischen und im koronararteriellen Stromgebiet dar und erhöhen somit das Risiko für ischämische Schlaganfälle. [4, 8, 11]

## 2.5. Diagnostik

Für die Diagnose von intrakraniellen ACI-Stenosen stehen nicht-invasive und invasive bildgebende Verfahren zur Verfügung. Jedes bietet gewisse Vor- und Nachteile bei der Detektion von atherosklerotischen Läsionen. [11]

### 2.5.1 Konventionelle Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Der Goldstandard in der Diagnostik ist die konventionelle digitale Subtraktionsangiographie. [14, 15, 17] Die Vor- und Nachteile sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dieses Diagnoseverfahren liefert genaue Informationen über die Schwere einer Stenose, die Plaque-Morphologie und über eventuell vorhandene Kollateralkreisläufe. Weiters dient sie der Planung von interventionellen Eingriffen. [11] Sie stellt jedoch ein invasives diagnostisches Verfahren dar und birgt vor allem bei unerfahrenen Untersuchern ein Risiko in Höhe von 0,5% - 2% für signifikante Komplikationen wie Schlaganfall, Tod, Gefäßrupturen, Gefäßdissektionen, Thrombenablösung und Blutungen an der Punktionsstelle. [14, 17]

**Tabelle 1: Vor- und Nachteile der DSA [17]**

Vorteile	Nachteile
Optimale Bildqualität	Nicht am Krankenbett durchführbar
Gefäßbettdarstellung	Schwierig beim unkooperativen Patienten
	Komplikationen (Schlaganfall, Dissektion, Blutungen)
	Invasives Verfahren
	Benötigt Kontrastmittel
	Gefäßwand nicht darstellbar

DSA = Digitale Subtraktionsangiographie



**Abbildung 2: Digitale Subtraktionsangiographie**

Darstellung einer > 50%igen Stenose im C2 Segment der Arteria carotis interna (Pfeilspitze)

### **2.5.2 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)**

Bei der Dopplersonographie werden Ultraschallwellen einer bestimmten Frequenz, kontinuierlich oder gepulst von einer Sonde ausgesendet und anschließend werden die von den Blutkörperchen reflektierten, veränderten Signale durch die gleiche Sonde wieder aufgenommen (Dopplereffekt). Die Differenz zwischen beiden Frequenzen (Dopplershift) ist direkt proportional zu der Geschwindigkeit des Objekts. Die Sendefrequenz bestimmt dabei die Eindringtiefe.

Bei der Farbduplex-Sonographie (FDS) können gleichzeitig Gefäßwand und Blutströmung untersucht werden. Auf dem Monitor wird die Strömung mittels der Farbdoppler-Methode farbig dargestellt, die Gefäßwand erscheint im herkömmlichen B-mode Verfahren in Graustufen. Besonderer Vorteil der Duplexsonographie

ist die Möglichkeit der simultanen Beurteilung von Gefäßmorphologie und Strömung. [35]

Die Verwendung der transorbitalen und transtemporalen Farbduplex-Sonographie erlaubt zuverlässig die Erfassung von intrakraniellen Stenosen. Die Vor- und Nachteile sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei der TCD werden die ACI zervikal und im Karotissiphon sowie die Arteria ophthalmica transorbital und die Karotisendstrecken transtemporal beschallt. [15, 17] Der Vorteil der transkraniellen Doppler-Ultraschall-Untersuchung der intrakraniellen Gefäße ist der nicht-invasive Charakter. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die TCD intrakranielle Stenosen mit einer angemessenen Genauigkeit darstellen kann und somit ein geeignetes Screeningverfahren für diese Art der Erkrankung darstellt. [11] Im Gegensatz zu extrakraniellen ACI-Stenosen existiert bis jetzt keine genaue Einteilung für die Berechnung des Schweregrades intrakranieller ACI-Stenosen. [15] Die Quantifizierung einer Stenose erfolgt durch direkte und indirekte Stenosezeichen.

#### **direkte Stenosezeichen [35]**

- Strömungsbeschleunigung in der Stenose
- Strömungsstörungen in der Stenose = Turbulenzen (Bei Überschreitung der Reynolds-Zahl kommt es zu einem Übergang von laminarer in turbulente Strömung. Es treten zunehmend niederfrequente, bei stark gestörter Strömung retrograde Strömungsanteile auf. Bei hochgradigen Stenosen werden durch Schwingungen der Gefäßwand intensitätsreiche, in der Systole spindelförmig um die Nulllinie angeordnete Frequenzen sichtbar.)
- Strömungsstörungen nach der Stenose (Ablösungsvorgänge)

#### **indirekte Stenosezeichen [35]**

- Strömungsverlangsamung vor und nach der Stenose (verändertes Systole-Diastole-Verhältnis der Strompulscurve) mit Änderung der Pulsatilität
- Nachweis von Kollateralen

Anhand publizierter Daten wird eine intrakranielle Stenose vermutet, wenn die Flussgeschwindigkeit normale Werte übersteigt und/oder sich abnormale Flussmuster zeigen. Eine Studie mit 40 Patienten zeigte, dass eine signifikante Stenose

im C1 oder C2 Segment der ACI diagnostiziert werden kann, wenn die maximale systolische Flussgeschwindigkeit die normalen Werte um zwei Standardabweichungen übersteigt. Eine  $\geq 70$ prozentige Stenose im C1 Segment wurde gefunden, wenn die maximale systolische Flussgeschwindigkeit  $> 200$  cm/s (Spezifität 100%, Sensitivität 71%) und der C1/ICA Index  $> 3$  (Spezifität 93%, Sensitivität 86%) lag (siehe Tabelle). Als weitere direkte Zeichen einer Stenose wurden niederfrequente Anteile und "musical murmurs" (symmetrische, mittel- bis niederfrequente spiegelförmig angeordnete Frequenzbänder), auch „Möwengeschrei“ genannt, gefunden. Diese pathologischen Flussmuster werden als frühe Zeichen für ein Vorhandensein von atherosklerotischen Veränderungen vermutet. Einige Studien haben gezeigt, dass sie, obwohl eher unspezifische Zeichen einer Stenose, eine große Sensitivität im Falle einer C1 Stenose zeigen und somit einen größeren diagnostischen Nutzen aufweisen können als abnorme Flussgeschwindigkeiten. [15]

Als indirektes Stenosezeichen gilt der Nachweis von Kollateralen, wie eine retrograde Flussrichtung in der Arteria cerebri anterior. Falls sich diese nicht darstellen lässt, kann eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit in der distal der Stenose gelegenen ACM während einer digitalen Kompression der kontralateralen ACC unterhalb der Karotisbifurkation als Hinweis für eine Kollateralisierung dienen. [17]

Ein retrograder Fluss in der Arteria ophthalmica bzw. in der Arteria supratrochlearis zeigt sich, wenn sich die Stenose proximal des Abgangs der Arteria ophthalmica befindet. Stenosen  $< 50\%$  zeigten keinen Einfluss auf die Flussgeschwindigkeit. [15]

In einer Studie mit 255 Patienten wurden folgende indirekte Zeichen für die Detektion von intrakraniellen ACI-Stenosen über 50% gefunden (siehe Tabelle 2): Flussvolumen (FV) der ACI  $< 159$  ml/min; maximale systolische Flussgeschwindigkeit (MSV) der ACI  $< 33$  cm/s und MSV der ACC  $< 42$  cm/s. Wenn die MSV-ACI  $< 33$  cm/s kombiniert mit einer MSV-ACC  $< 42$  cm/s vorkommt, erhöht sich die Sensitivität auf 82% und die Spezifität auf 91%. [14]

Ein insuffizientes Knochenfenster kann in bis zu 20% der Fälle die direkte Diagnostizierung einer intrakraniellen Stenose limitieren. In diesen Fällen können Ultraschall-Kontrastmittel, die Detektion von maximalen Flussgeschwindigkeiten erhöhen und sollten deshalb im Hinterkopf behalten werden. [15]

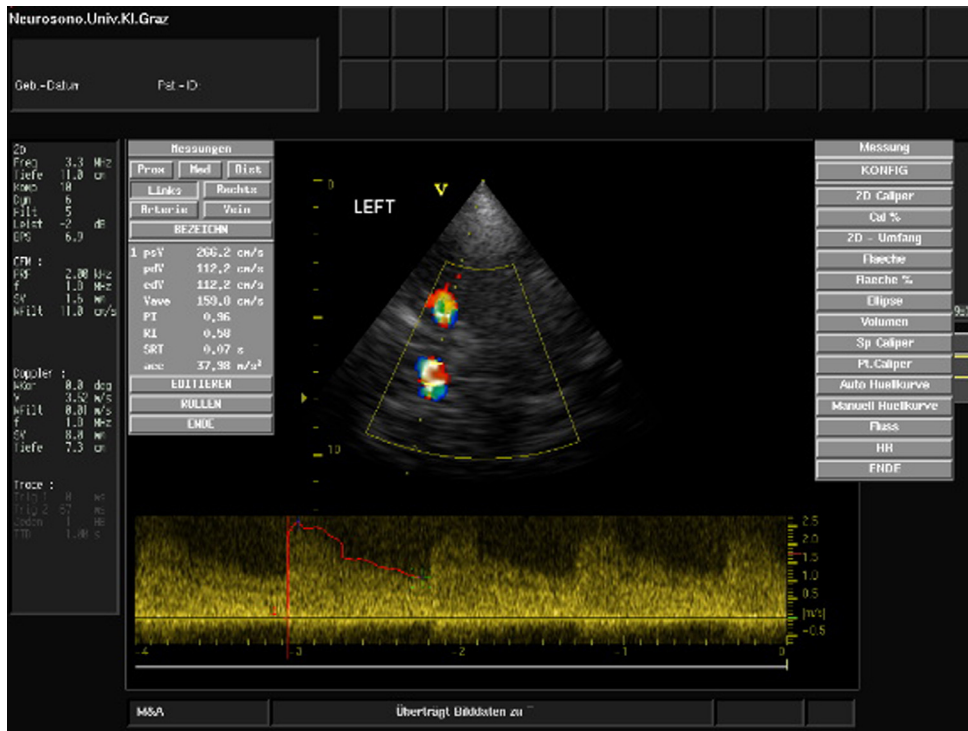
**Tabelle 2: Richtlinien zur Identifizierung von intrakraniellen ACI-Stenosen [14]**

	Sensitivität	Spezifität
Stenosen in C1 $\geq$ 70%		
C1 MSV > 200 cm/s (direktes Stenosezeichen)	71	100
C1/ACI Index > 3	86	93
Stenosen ICA $\geq$ 50% (indirekte Stenosezeichen)		
ACI FV < 159 ml/min	64	98
ACI MSV < 33 cm/s	73	95
ACC MSV < 42 cm/s	36	95
ACI MSV < 33 cm/s und ACC MSV < 42 cm/s	82	91

MSV = maximale systolische Flussgeschwindigkeit;  
 ACI = Arteria carotis interna; FV = Flussvolumen;  
 ACC = Arteria carotis communis; C1 = 1. Segment der ACI;

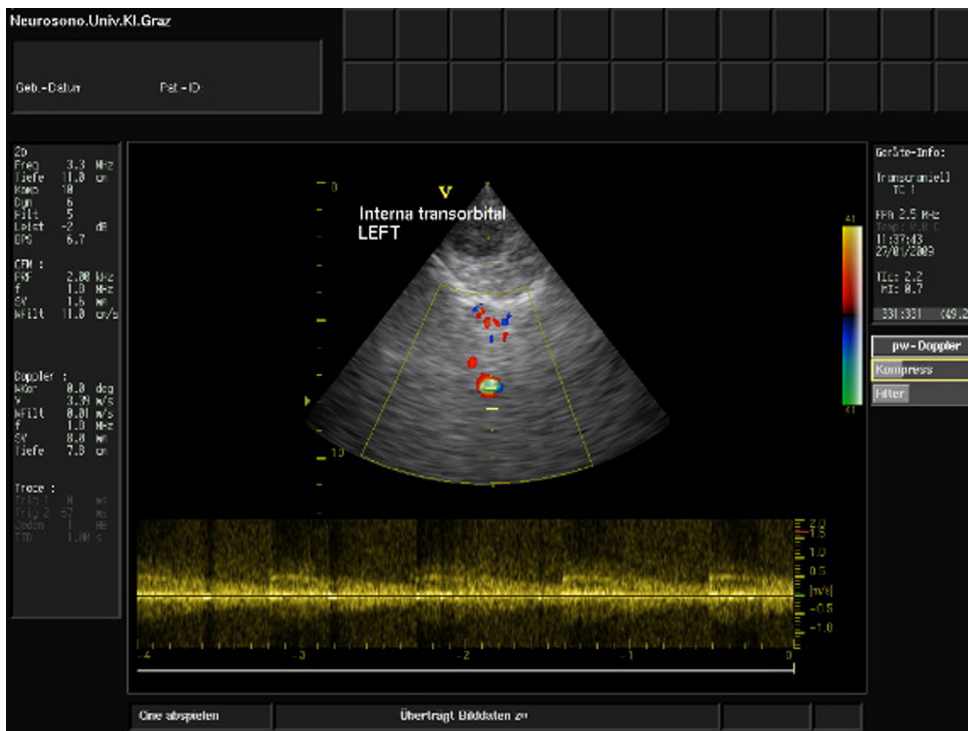
**Tabelle 3: Vor- und Nachteile der transkraniellen Farbduplex-Sonographie [17]**

Vorteile	Nachteile
Am Krankenbett durchführbar	Untersucher-abhängig
Unkooperative Patienten untersuchbar	Subtotale Stenose mit distal engem Lumen nicht zuverlässig erfassbar
Nicht invasiv	„Black spot“, d. h. nicht alle Gefäßabschnitte darstellbar (Segmente C3, C4 nicht direkt darstellbar)
Zuverlässige Methode	
Kostengünstig	
Erfassung von Kollateralen möglich	



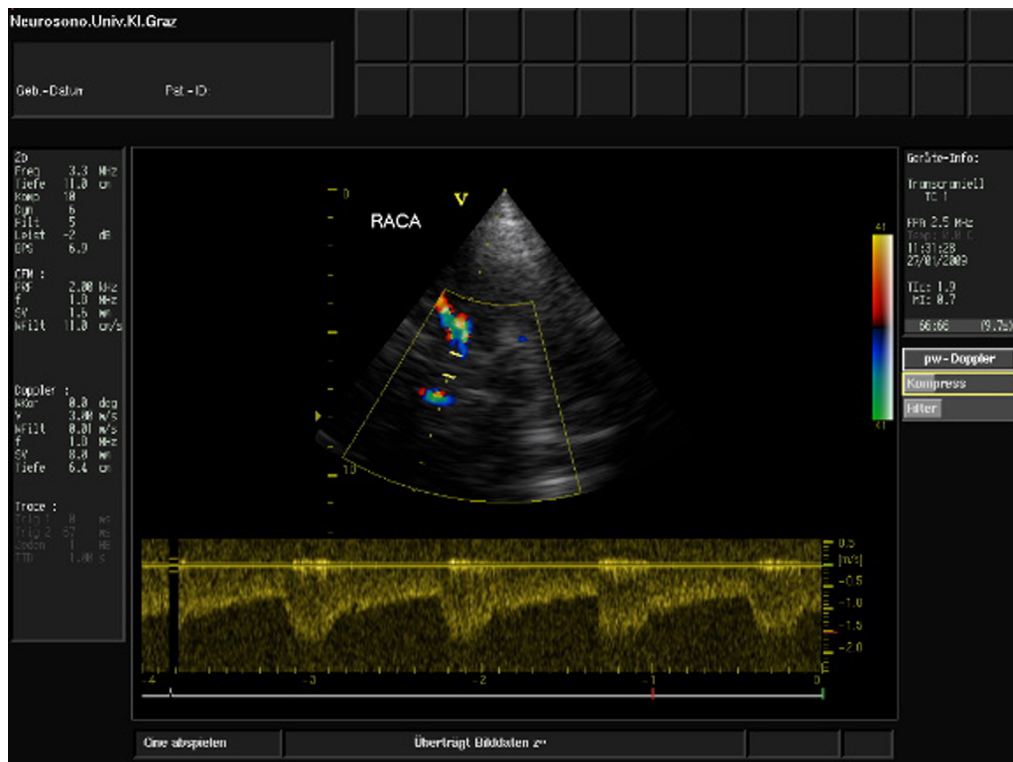
**Abbildung 3: transtemporale Doppler-Sonographie intrakranieller Gefäße**

Darstellung einer hochgradigen Stenose im C1 Segment der linken distalen Arteria carotis interna. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit beträgt 266 cm/s.



**Abbildung 4: transorbitale Doppler-Sonographie intrakranieller Gefäße**

Transorbitale Darstellung der intrakraniellen Arteria carotis interna. Sichtbar sind symmetrische, mittel- bis niederfrequente spiegelförmig angeordnete Frequenzbänder, so genannte „musical murmurs“, als direkte Stenosezeichen.



**Abbildung 5: transtemporale Doppler-Sonographie intrakranieller Arterien**

Darstellung der rechten Arteria cerebri anterior: hohe orthograde Flussgeschwindigkeit, da kompensatorischer Fluss über die Arteria communicans anterior auf die linke stenotische Seite

### 2.5.3 MR-Angiographie

Seit Beginn der 90er Jahre wird die MR-Angiographie zur neuroradiologischen Bildgebung eingesetzt. Die Vor- und Nachteile sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Vorteile dieser Methode sind ihr nicht-invasiver Charakter und die Tatsache, dass keine ionisierenden Strahlen verwendet werden. So konnte die MR-Angiographie für viele Fragestellungen die Digitale Subtraktionsangiographie verdrängen. In Studien konnte gezeigt werden, dass Ergebnisse aus der MR-Angiographie mit den Informationen aus der DSA übereinstimmen und sie somit ein geeignetes Screening Verfahren darstellt. [11, 16] Eine Metaanalyse spricht der MRA hierfür eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 77% zu. [17] Ein Nachteil der MRA ist, dass der Stenosegrad häufig unter- oder überschätzt wird, was auf den turbulenten Blutfluss distal der Stenose zurückzuführen ist. Durch die Nähe zu knöchernen Strukturen kommt es teilweise zu starken

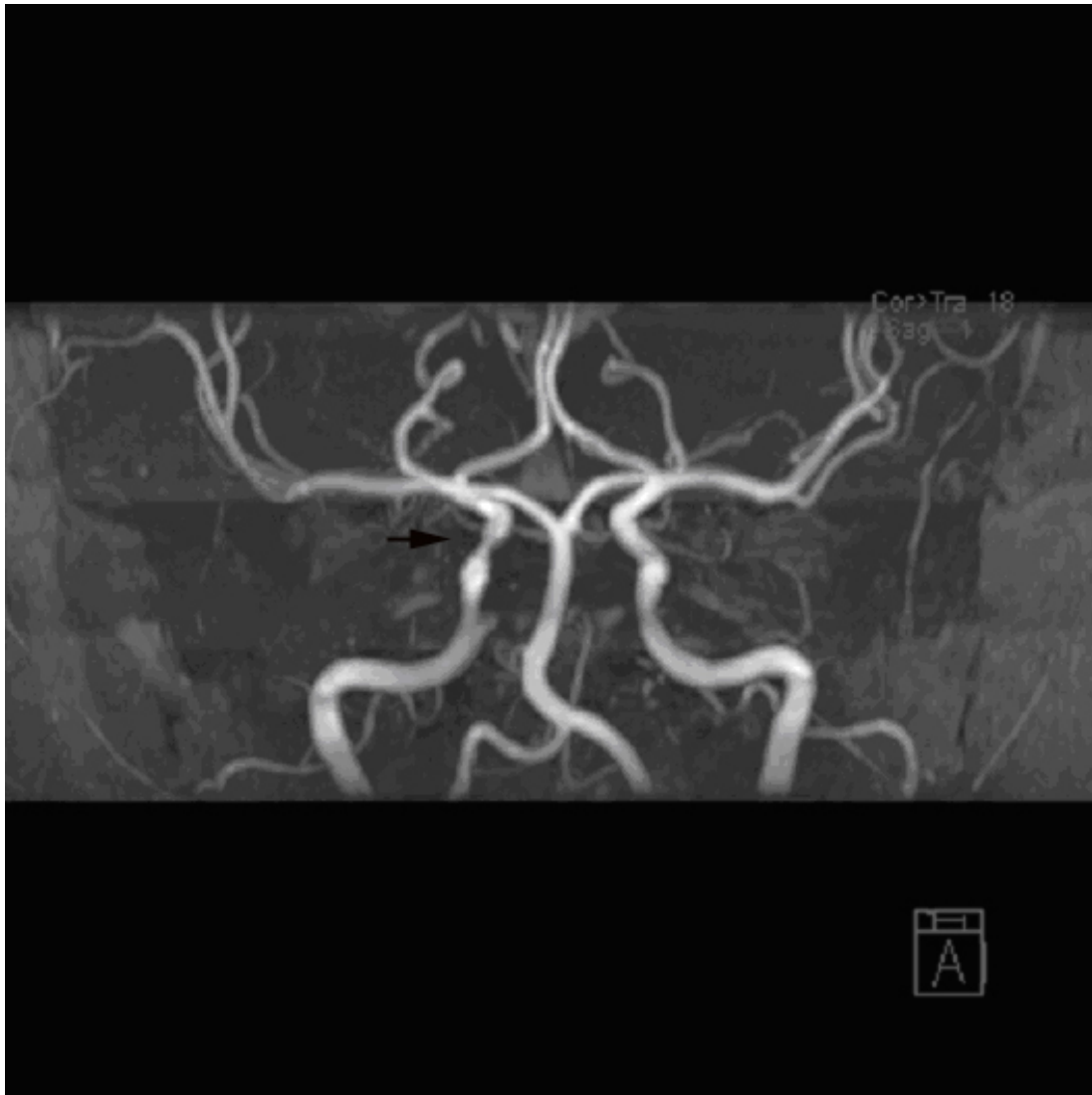
Dephasierungsartefakten, was ebenfalls eine Über- oder Unterschätzung der Stenose bewirken kann. [16, 17] Weitere Nachteile der MRA sind eine geringere Ortsauflösung sowie die Abhängigkeit des Signals von den magnetischen Eigenschaften fließender Spins. Es kann auch zur Ausbildung von „flow void“-Artefakten kommen, insbesondere bei der Time-of-Flight Technik, bei der das intrastenotische Gefäßlumen nicht mehr abgebildet wird. [15, 17] Die genaue Kalkulation des Stenosegrades ist daher schwierig. Aus diesem Grund werden semiquantitative Einteilungen vorgenommen. [15] Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Techniken der MRA verwendet. Mittels der maximalen Intensitäts-Projektion (MIP) kann der Volumendatensatz in jeder beliebigen Projektionsrichtung dargestellt werden. [16]

### **Time-of-Flight MRA**

Die Time-of-Flight-Technik (TOF) ist die zurzeit am häufigsten verwendete MRA-Methode. Die Darstellung der Gefäße benötigt hierbei kein Kontrastmittel, sondern basiert auf dem Einströmen von magnetisch ungesättigten Spins in das Untersuchungsfeld. Intrakraniell hat sich die 3D-TOF-MRA durchgesetzt, da sie eine hohe Ortsauflösung erreicht und auch kleine Gefäße ohne klare Vorzugsrichtung gut darstellen kann. Ein Nachteil hierbei ist, dass es bei sehr dichten Schichtblöcken zu einem Kontrastverlust in den distalen Gefäßabschnitten kommen kann. [16]

### **Phasen-Kontrast MRA**

Bei dieser Technik werden Phaseneffekte genutzt, um einen Kontrast zwischen Gefäßen und stationärem Gewebe anzuzeigen. Der Vorteil gegenüber der TOF-MRA besteht darin, dass die Flussrichtung und die Flussgeschwindigkeit gemessen werden kann. Ein Nachteil ist hierbei allerdings die lange Untersuchungszeit, da zur vollständigen Gefäßdarstellung 4 Messungen nötig sind. [16]



**Abbildung 6: MR-Angiographie: Time-of-Flight-Technik**

Darstellung einer > 50%igen Stenose im C2 Segment der Arteria carotis interna (Pfeilspitze)

### **Kontrastmittelgestützte MRA**

Bei dieser Technik ist eine präzise Zeitabstimmung zwischen Kontrastmittelgabe und Beginn der Messung sehr wichtig. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass Gefäßlumina besonders in Abschnitten mit turbulentem Blutfluss, zB bei Stenosen, verlässlich dargestellt werden können, da weniger artifizielle Signalauslösungen vorkommen. Sie hat sich jedoch bei der intrakraniellen Bildgebung gegenüber der TOF-MRA noch nicht durchgesetzt. Der Hauptgrund hierfür liegt in der kurzen arteriovenösen Verzögerung, die eine selektive Darstellung der Arterien äußerst schwierig gestaltet. [16]

**Tabelle 4: Vor- und Nachteile der MR-Angiographie [17]**

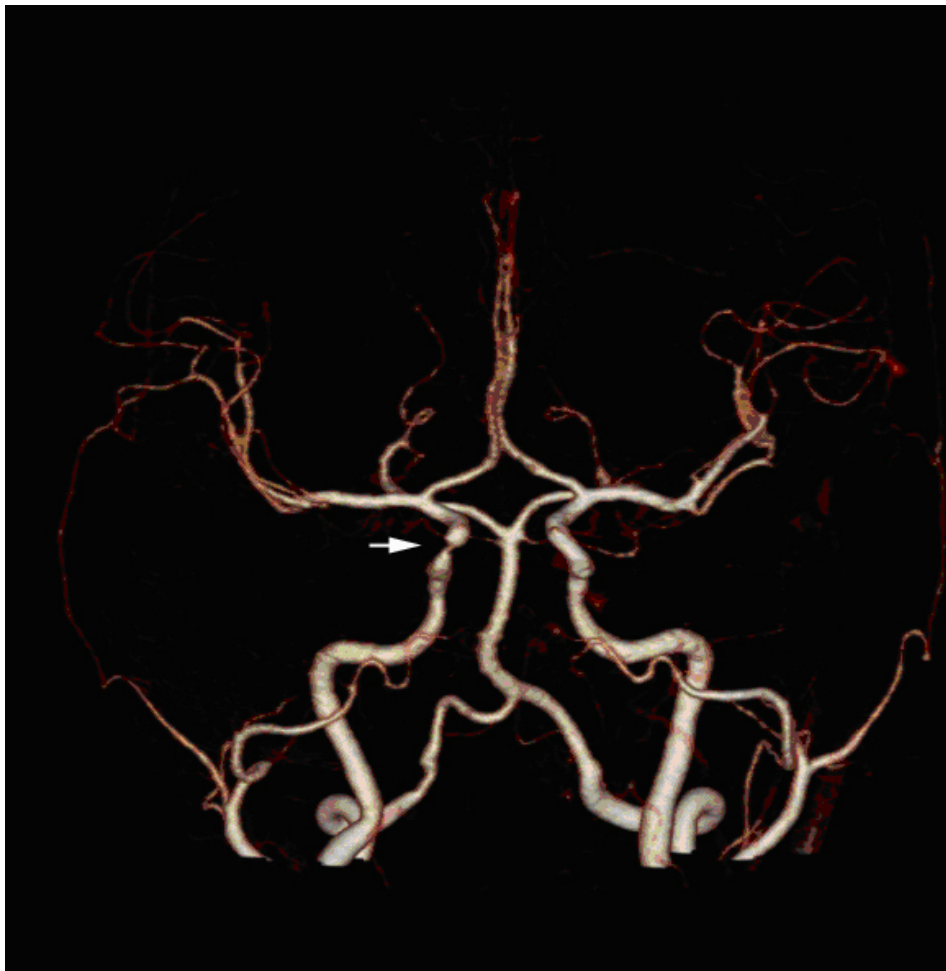
Vorteile	Nachteile
Nicht invasiv	Nicht am Krankenbett durchführbar
Schnelle Untersuchung	Schwierig bei unkooperativen Patienten
Zuverlässig zur Erfassung von $\geq 70$ prozentigen Stenosen und Verschlüssen	Untersuchung bei Platzangst und bei Metallimplantation nicht durchführbar
Gefäßbettdarstellung	Stenosegrad über-/unterschätzt
Keine ionisierende Strahlung	Gefäßwand nicht darstellbar
	Abgrenzung subtotale Stenose zu Verschluss schwierig
	Durchmesser des poststenotischen Lumens bei subtotaler Stenose nicht zuverlässig erfassbar

#### 2.5.4 CT-Angiographie

Die Computertomographie gestützte Angiographie ist aufgrund vorhandener Ressourcen schneller verfügbar als die MR-Angiographie. Der Nachteil dieser Methode liegt jedoch in einer Strahlenbelastung des Patienten bei der Untersuchung. Die Vorteile liegen im wenig invasiven Charakter und der Tatsache, dass die CT-Angiographie bei der Detektion von atherosklerotischen Stenosen mit distal engem Lumen der TCD und der MR-Angiographie überlegen ist. [11, 17] Die Vor- und Nachteile sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Sensitivität der CT-Angiographie zur Erfassung von  $\geq 70\%$  Stenosen liegt zwischen 74 – 100%, die Spezifität bei 63 – 100%. Wie bei der MR-Angiographie können auch in der CT-Angiographie Stenosen über- bzw. unterschätzt werden, die Quantifizierung von 70 – 99%igen Stenosen ist daher unzuverlässig. [17]

**Tabelle 5: Vor- und Nachteile der CT-Angiographie [17]**

Vorteile	Nachteile
Wenig invasiv	Nicht am Krankenbett durchführbar
Schnelle Untersuchung	Schwierig bei unkooperativen Patienten
Zuverlässig zur Erfassung von $\geq 70$ prozentigen Stenosen und Verschlüssen	Benötigt Kontrastmittel
Gefäßbett- und Gefäßwanddarstellung	Ionisierende Strahlung
Erfassung des poststenotischen Durchmessers bei subtotaler Stenose	Stenosegrad über- und unterschätzt



**Abbildung 7: CT-Angiographie**

Darstellung einer  $> 50\%$ igen Stenose im C2 Segment der Arteria carotis interna (Pfeilspitze).

### 2.5.5 Weitere Verfahren

In der Vorhersage über das Outcome von Patienten mit zerebralen Gefäßstenosen stellen hämodynamische Parameter einen entscheidenden Faktor dar. Viele Autoren bestätigen, dass neuroradiologische bildgebende Verfahren für die Evaluierung von Patienten mit beeinträchtigter Hämodynamik eine entscheidende Rolle spielen. Es zeigte sich, dass ein durch die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), die TCD, oder durch eine Xenon-CT festgestelltes gestörtes zerebrovaskuläres Reaktionsvermögen auf Acetazolamid ein erhöhtes Risiko für einen nachfolgenden Schlaganfall bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen darstellt. Die Positron-Emissions-Tomographie (PET) kann durch Messung des zerebralen Blutflusses, des zerebralen Blutvolumens, des zerebralen Sauerstoff-Metabolismus ( $CMRO_2$ ) und der Sauerstoff-Extraktion aus dem Blut (OEF) Patienten in unterschiedlichen Stadien der hämodynamischen Schädigung klassifizieren. Klinische Studien hierzu sollten angedacht werden. Die quantitative Phasen-Kontrast MRA (QMRA) wurde in einer retrospektiven Studie als neues nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Detektion des Blutflusses in intrakraniellen Gefäßen untersucht. Es zeigte sich, dass mit dieser Methode gute Vorhersagen zum Risiko für nachfolgende Schlaganfälle bei zerebraler Atherosklerose getätigt werden konnten. [11]

## **2.6. Behandlung**

### **2.6.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie atherosklerotischer Läsionen in den intrakraniellen Gefäßen erfolgt großteils analog zur Therapie der systemischen Atherosklerose durch eine antithrombotische Medikation und eine Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren. [4, 11]

#### **Antithrombotische Therapie**

Antikoagulation wurde erstmals 1955 zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen in Erwägung gezogen und anschließende retrospektive Studien ließen den Schluss zu, dass Warfarin eine höhere protektive Wirkung aufweist als Acetylsalicylsäure (ASS). [7] Im Gegensatz dazu stellte eine randomisierte klinische Studie zum Vergleich zwischen Warfarin und ASS zur Therapie von Patienten mit einem nicht embolisch verursachten ischämischen Schlaganfall konträre Ergebnisse fest. Bei beiden Therapieoptionen war die Anzahl rezidivierender ischämischer zerebraler Ereignisse innerhalb eines Jahres ident (12% für ASS; 11% für Warfarin). [30] Während der Dauer der Studie kam es zu vermehrten Todesfällen und vermehrten schweren Blutungsereignissen (3,2% vs. 8,3%) in der Warfarin-Gruppe, was schließlich zum Abbruch der Studie führte. In Anbetracht dieser Ergebnisse sollte ASS gegenüber Warfarin zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen bevorzugt werden und stellt somit im Moment das Standard Regime für die antithrombotische Therapie dar. [4, 7, 11, 22] Die optimale Dosierung von ASS um ein ischämisches zerebrales Ereignis zu verhindern ist nicht restlos geklärt. [20] Die WASID-Studie wurde aus vielen Gründen mit einer ASS-Dosierung von 1300 mg pro Tag durchgeführt: 1) Die einzigen verlässlichen Studiendaten wurden mit dieser Dosierung veröffentlicht. 2) Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Cyclooxygenase - abhängige Antiplättchenfunktion dosisabhängig ist und, dass Patienten mit einer inkompletten Thrombozytenaggregationshemmung ein höheres Schlaganfallrisiko zeigen. 3) Plättchenaggregation aufgrund von Scherkräften, wie sie häufig in arteriellen Stenosen vorkommt, läuft

Cyclooxygenase - unabhängig ab und kann nur durch hohe Dosierungen verhindert werden. 4) Eine wichtige Komponente bei atherosklerotischen Läsionen stellen Entzündungskomponenten dar, die unter hoher ASS-Dosierung eher eingedämmt werden können. [21] Die ASS-Dosierung in Höhe von 1300 mg/Tag wurde in der WASID-Studie in einer magenschonenden Zubereitungsform verabreicht. Im klinischen Alltag wird diese Dosierung jedoch nicht verwendet. Auch in den Folgestudien der WASID-Autoren, u.a. über Nutzen und Risiken der Stentimplantation in intrakraniellen Gefäßen, kam eine ASS-Dosierung in Höhe von 300 mg/Tag zum Einsatz.

Weitere antithrombotische Therapieoptionen für Patienten mit TIA oder ischämischem Insult stellen Clopidogrel, Ticlopidin oder eine Kombination von Dipyridamol und ASS dar. [7, 11] Keines dieser Medikamente konnte als Monotherapie oder in Kombination mit ASS bessere Ergebnisse als ASS alleine in der Sekundärprophylaxe für Schlaganfälle bei Patienten mit intrakraniellen Stenosen erzielen, mit Ausnahme einer Kombination von Dipyridamol und ASS. Diese Kombination wurde durchwegs effektiver als eine ASS-Monotherapie zur Sekundärprophylaxe beschrieben und wird daher nach den Guidelines der European Stroke Organisation (ESO) als Standard-Therapie empfohlen. [11] Kein signifikanter zusätzlicher Nutzen für die Schlaganfallprophylaxe zeigte sich bei einer Kombination von ASS und Clopidogrel. Es erhöht im Gegenteil das Risiko für hämorrhagische Komplikationen und wird daher für Patienten mit intrakraniellen Stenosen mit Ausnahme für Patienten, bei denen eine endovaskuläre Intervention mit Stent-Implantation geplant ist, nicht empfohlen. [11]

Zur Sekundärprophylaxe von ischämischen Schlaganfällen wird Triflusal in der Literatur erwähnt. Triflusal inhibiert wie ASS irreversibel das Enzym Cyclooxygenase, hat jedoch einen geringeren Effekt auf die endotheliale Cyclooxygenase und lässt die Prostacyclinsynthese unbeeinträchtigt. Eine multizentrische Studie mit 431 Patienten zum Vergleich von Triflusal (600 mg pro Tag) mit ASS (325 mg pro Tag) in der Prävention von zerebralen Infarkten zeigte über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 586 Tagen keinen signifikanten Vorteil von Triflusal gegenüber ASS. Allerdings wurde eine geringere Rate an hämorrhagischen Komplikationen beobachtet. [36]

Als weiterer Thrombozytenaggregationshemmer wurde Prasugrel von der Europäischen Kommission zugelassen. [38] Prasugrel gehört wie Clopidogrel chemisch

zur Gruppe der Thienopyridinen, ein Antagonist am Adenosin-Diphosphat-Rezeptor. Laut Studien soll es schneller und dauerhafter wirken als Clopidogrel. [37] Die Zulassung wurde im Moment allerdings nur für Patienten mit Akutem Koronarsyndrom nach perkutaner Koronarintervention erteilt. [38]

Eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Cilostazol zur Therapie von intrakraniellen Stenosen wurde in Südkorea durchgeführt. Cilostazol ist ein Phosphodiesterase-3-Hemmer, mit antiaggregatorischen, vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekten. 135 Patienten wurden dabei randomisiert entweder der Cilostazol-Gruppe (200 mg Cilostazol pro Tag plus 100 mg ASS pro Tag) oder der Placebo-Gruppe (Placebo plus 100 mg ASS pro Tag) zugeordnet und über eine Follow-up Zeit von 6 Monaten beobachtet. In keiner der beiden Gruppen kam es zu einem Auftreten eines Schlaganfalls, jedoch schien es in der Cilostazol-Gruppe zu einer verminderten Progression der Stenosen in der Magnetresonanz-Angiographie zu kommen. [7]

Das zweite Ziel der WASID-Studie war es, Hochrisikopatienten für ein Schlaganfall-Rezidiv im Gebiet einer symptomatischen intrakraniellen Stenose unter medikamentöser Therapie zu identifizieren. Bei einer Analyse der Daten zeigte sich, dass die Schwere der Stenose ( $\geq 70\%$  vs.  $< 70\%$ ), die Zeit vom qualifizierenden Ereignis bis zur Studienaufnahme ( $\leq 17$  vs.  $> 17$  Tage), weibliches Geschlecht, initialer NIH Stroke scale ( $> 1$  vs.  $\leq 1$ ) und Diabetes mellitus ein signifikantes Risiko ( $p \leq 0,05$ ) für das Auftreten eines ischämischen Ereignisses im Gebiet des stenosierten Gefäßes darstellen, während für einen erhöhten Body-Mass-Index nur eine grenzwertige Signifikanz ( $p = 0,068$ ) festgestellt wurde. Alter, Rassenzugehörigkeit, Lokalisation und Länge der Stenose, das Vorhandensein anderer vaskulärer Risikofaktoren, die vorherige Behandlung mit antithrombotischen Medikamenten und die Art des qualifizierenden Ereignisses zeigten keinen Einfluss für ein Rezidivereignis im Bereich der stenosierten Arterie. Die in der WASID-Studie gefunden Hochrisiko-Faktoren sollten bei der Überlegung von aggressiveren Therapieoptionen gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie zur Behandlung von Patienten mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen herangezogen werden. [7, 24]

## **Weitere medikamentöse Therapie**

Obwohl der Einfluss von vaskulären Risikofaktoren auf eine intrakranielle atherosklerotische Erkrankung in der Literatur nicht eindeutig geklärt ist, könnte eine aggressive Therapie von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus das Outcome von Patienten mit intrakraniellen Stenosen verbessern. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren hierüber jedoch keine verlässlichen klinischen Studien. [7]

Zur effektiven Reduktion des Blutdruckes werden Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Thiazid-Diuretika eingesetzt. Ob die Risikoreduktion für Schlaganfälle dabei auf der Reduktion des Blutdruckes oder auf anderen nicht bekannten Mechanismen beruht, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. [11]

Statine werden zur Prävention von rezidivierenden Schlaganfällen bei einer breiten Population von Patienten mit vorangegangenen ischämischen Ereignissen eingesetzt und aufgrund ihres Einflusses bei koronaren Erkrankungen sollte an eine Therapie mit Statinen gedacht werden. Eine Hochdosis Statin-Therapie (Atorvastatin 80 mg/Tag) im Vergleich zu einer geringeren therapeutischen Dosis (Pravastatin 40 mg/Tag) über 18 Monate zeigte eine Reduktion von koronaren atherosklerotischen Plaques und ein Absinken der Entzündungsparameter (hochsensitives CRP). Hoch dosiertes Rosuvastatin (40 mg pro Tag) führte ebenfalls zu einer Reduktion koronarer Atherosklerose, zu einer Reduktion von LDL und einem Anstieg von HDL. [7, 11] Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Atorvastatin wurde mit Patienten nach vorangegangenem Schlaganfall oder TIA durchgeführt. 4731 Patienten wurden entweder der Atorvastatin-Gruppe (80 mg pro Tag) oder der Placebogruppe zugeteilt und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet. In der Atorvastatin-Gruppe erlitten 265 Patienten (11,2%) einen Schlaganfall, in der Placebogruppe 311 Patienten (13,1%), was die Autoren zu dem Schluss führte, dass Atorvastatin bei Patienten mit vorangegangenem ischämischen Ereignis das Risiko für rezidivierende Schlaganfälle reduziert. [40]

Weitere Mechanismen zur Risikokontrolle umfassen die gute Einstellung eines Diabetes mellitus, Nikotinkarenz und Life-style-Modifikationen wie Gewichtsreduktion und Bewegungstherapie. [11]

## 2.6.2 Chirurgische Therapie

Erste Berichte über eine chirurgische Therapie intrakranieller Stenosen, bei der die Arteria temporalis superficialis mit der Arteria cerebri media anastomosiert wird, gehen in das Jahr 1960 zurück. [18] 1985 wurde die Extracranial-Intracranial (EC-IC)-Bypass-Studie veröffentlicht, die Patienten mit symptomatischen extrakraniellen Verschlüssen, Stenosen der intrakraniellen ACI und Stenosen der Arteria cerebri media einschloss. Verglichen wurde die chirurgische Therapie in Kombination mit ASS (1300 mg/Tag) mit einer reinen antithrombotischen Therapie (ASS 1300 mg/Tag). Die Resultate über einen durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 3,5 Jahren ergaben keinen Nutzen der chirurgischen Therapie. In der medikamentös behandelten Gruppe erlitten 28,7% der Patienten einen Schlaganfall (205 von 714), in der chirurgisch behandelten Gruppe 30,9% (205 von 663). Analysen für Patienten mit reinen intrakraniellen Stenosen der ACI zeigten für diese Patienten ein nahezu identes Schlaganfall-Risiko für die chirurgische Therapie (26 von 72; 36%) im Vergleich zur medikamentösen Therapie (29 von 72; 38%). Die Ergebnisse führten zu einem verminderten Einsatz dieser Methode. [7] Trotz allem wurde die chirurgische Therapie von intrakraniellen Läsionen weiter kontrovers diskutiert, da auch die Autoren der EC-IC Studie drei große Probleme an der Studie festgestellt hatten. Zum einen konnte das qualifizierende Ereignis (zerebrale Ischämie) für die Studie entweder durch hämodynamische Defizite oder durch Thrombembolien verursacht sein, und es war zum Studien-Zeitpunkt nicht möglich, dies angiographisch zu unterscheiden. Als zweites können arterielle Stenosen oder Verschlüsse zwar den Druck in distalen Gefäßen senken, aber der Stenosegrad alleine lässt keine genaue Vorhersage des hämodynamischen Status der distalen Gefäße zu. Obwohl in einigen Fällen Stenosen  $\geq 50 - 70\%$  den distalen Blutfluss senken, können Kollateralen eine normale zerebrale Perfusion gewährleisten. Auch diese Frage ließ sich zum Studienzeitpunkt durch bildgebende Verfahren noch nicht klären. Das dritte Problem der Studie war, dass sowohl Patienten mit TIA als auch Schlaganfall aufgenommen wurden. Bei einer Verringerung des CBF wird durch die Autoregulation der Hirngefäße die Sauerstoffextraktion aus dem Blut zunächst auf 100% erhöht. Der zerebrale Metabolismus wird dabei vollständig vom Blutfluss abhängig. Dies ist der ideale Zeitpunkt einer Intervention

mittels Bypass um den Blutfluss zu erhöhen. Wenn es bereits zu einem Infarkt gekommen ist, sinken sowohl die Sauerstoffextraktion als auch der zerebrale Sauerstoff-Metabolismus ab, der Blutfluss steigt jedoch paradoxerweise an. Dieser Zustand wird als Luxusperfusion bezeichnet. Ist es erst einmal zu diesem Zustand gekommen, ist eine chirurgische Intervention zur Erhöhung des Blutflusses nicht mehr indiziert, da das zerebrale Gewebe nicht mehr gerettet werden kann.

Aus diesem Grund wurden zwei neue randomisierte klinische Studien begonnen. In Japan wurden 206 Patienten mit folgenden Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen: 1) Symptomatische intrakranielle ACI-Stenose oder ACM-Stenose  $\geq 70\%$  oder vollständiger Verschluss; 2) Unabhängigkeit bei den Verrichtungen des täglichen Lebens (modified Rankin Scale  $\leq 2$ ); 3) kleiner oder kein Schlaganfall in der Vorgeschichte; 4) regionaler CBF in der ipsilateralen ACM  $< 80\%$  als der Normalwert und eine Acetazolamid Reaktivität  $< 10\%$ . Die Patienten wurden randomisiert entweder der chirurgischen Gruppe oder der Kontrollgruppe unter rein medikamentöser Therapie zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Studie ließen die Autoren zu dem Schluss kommen, dass Patienten in der chirurgischen Gruppe eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die Zweijahres Schlaganfallrate haben. Eine zweite Studie wurde in den Vereinigten Staaten begonnen. Das Ziel dieser Studie wird sein, zu untersuchen ob Patienten mit einer mittels PET verifizierten erhöhten Sauerstoffextraktion nach EC-IC Bypass ein besseres neurologisches Outcome zeigen als rein medikamentös behandelte Patienten. [18]

Verbesserungen in der OP-Technik, bessere bildgebende neuroradiologische Verfahren und eine gestiegene Anzahl an Operationen ließen das Interesse an zerebralen Revaskularisierungsmethoden daher wieder aufflammen. Das große Problem jedoch ist die Identifikation einer kleinen Subgruppe von Patienten, die durch die chirurgische Revaskularisation einen Nutzen davonträgt. Eine weitere Studie kam zu dem Schluss, dass ischämische Schlaganfälle mit neurologischen Defiziten, die durch hämodynamisch wirksame Karotisstenosen oder -verschlüsse bedingt sind, von einer EC-IC Bypass Chirurgie profitieren können, wenn der Gehirnbereich mit gestörter neurologischer Funktion entwicklungsfähig bleibt. [19, 22] Hämodynamische Parameter wie OEF und CBF/CBV-Ratio können adäquate Indikatoren für die Identifizierung geeigneter Patienten für eine Bypass-Operation sein. Diese neueren Ergebnisse bedürfen jedoch einer Überprüfung in groß angelegten randomisierten multizentrischen Studien. [19]

### 2.6.3 Endovaskuläre Techniken

Bei Patienten mit intrakraniellen atherosklerotischen Läsionen, die trotz maximaler medikamentöser Therapie rezidivierend auftretende TIA's oder Schlaganfälle erleiden, sind endovaskuläre Therapieoptionen möglich. [4, 11, 22] Die pathophysiologische Überlegung dazu beruht auf dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, da der Volumendurchfluss von der vierten Potenz des Radius des Gefäßes abhängig ist. In Anlehnung an dieses physikalische Gesetz sollte eine geringe Querschnittszunahme des Lumens durch Angioplastie theoretisch den Blutfluss erhöhen und dadurch das Risiko für eine TIA oder einen Schlaganfall minimieren. [7]

Erste Berichte über erfolgreiche perkutane transluminale Angioplastie (PTA) im Bereich der intrakraniellen Arterien stammen aus den frühen 80er Jahren und waren gekennzeichnet von geringem technischen Erfolg und einer hohen Zahl schwerer Komplikationen wie Gefäßdissektionen, Gefäßrupturen und akuten Verschlüssen, die einen zerebralen Infarkt oder eine intrazerebrale Blutung nach sich zogen. Neuere technische Weiterentwicklungen ließen jedoch die Erfolgsrate der endovaskulären Therapieformen ansteigen. [4, 11] Mit langsamer und behutsamer Balloninsufflation und für die Gefäßgröße leicht unterdimensionierten Ballonen konnte die Rate an schweren Komplikationen, insbesondere die Gefäßruptur und Gefäßdissektion, verringert werden. Die Ballontechnik für intrakranielle Gefäße unterscheidet sich von den Interventionen an Koronararterien und peripheren Gefäßen, da zerebrale Arterien verletzlicher sind. Zerebrale Gefäße zeichnen sich durch dünneres, elastisches Gewebe, eine dünnere Adventitia und mehr glattes Muskelgewebe aus und sind vom Liquor cerebrospinalis umgeben. [7, 11]

## **Angioplastie**

Die größte hierzu publizierte Studie über intrakranielle PTA umfasst 120 Patienten mit TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte und einer intrakraniellen Stenose > 50%. Der Eingriff wurde mit unterdimensionierten Ballonen durchgeführt, um die Komplikationsrate gering zu halten, mit dem Nachteil einer möglichen signifikanten Re- bzw. Residualstenose. Sieben von 120 (5,8%) Patienten erlitten einen peri-prozeduralen (innerhalb 30 Tagen) Schlaganfall oder verstarben. Die Rate an Gefäßdissektion war mit 20,9% hoch, und einige machten die Implantation eines Stents erforderlich, die jährliche Schlaganfallrate im Gebiet des behandelten Gefäßes betrug 3,2%. In der Follow-up Zeit wurde bei 67 Patienten eine Angiographie durchgeführt, die bei 18 Patienten (26,9%) eine Verbesserung der Stenose, bei 16 Patienten (23,9%) eine Verschlechterung und bei 33 Patienten (49,3%) keine Veränderung zeigte. Durch diese Daten bestätigt, stellt die reine Angioplastie, wenn sie durch einen erfahrenen interventionellen Radiologen durchgeführt wird, eine viel versprechende Therapieform dar. [7]

## **Stent-Implantation**

Es existieren zwei Arten von Stents für intrakranielle Interventionen: ballonexpandierbare und selbstexpandierende Stents. [7]

### ***Ballonexpandierbare Stents***

Erste Versuche wurden mit für die Koronarintervention verwendeten ballonexpandierbaren Stents durchgeführt. Diese Methode erforderte eine präzise Anpassung des verwendeten Stents an den Gefäßdurchmesser, da zu groß dimensionierte Stents zu Gefäßrupturen und zu kleine Stents zu einer Stent-Migration oder Thrombosierung des Gefäßes führen können. Es kann auch schwierig werden, eine genaue Anlagerung des Stents an die Gefäßwand zu erzielen, insbesondere an Gefäßbiegungen, was ebenfalls zu Thrombosierungen führen kann. Ballonexpandierbare Stents sind im Normalfall kurz (< 10 mm), um flexibel genug zu sein, um durch gekrümmte Gefäße zu gelangen. [7, 11]

### **Selbstexpandierende Stents**

Selbstexpandierende Stents bestehen aus einer Nickel-Titan Legierung (Nitinol). Verglichen mit ballonexpandierbaren Stents sind sie flexibler, und so können auch längere Stents erfolgreich durch stark gekrümmte Gefäße geführt werden. Die Größenauswahl ist bei dieser Art von Stent relativ einfach (etwas größer als der Gefäßdurchmesser), sie entfalten sich leicht, ohne durch einen Ballon aufgedehnt zu werden, sie lagern sich schnell an die Gefäßwand an und halten durch ihre Radialkraft das Gefäß offen.

Stentimplantationen haben gegenüber alleiniger Angioplastie einige theoretische Vorteile. Sie schützen vor bzw. beheben Gefäßdissektionen, die durch Angioplastie hervorgerufen werden. Stentimplantationen führen zu geringeren Residualstenosen indem sie ein Zurückfedern der Gefäßwand früh nach der Intervention verhindern und die Gefäße neu modellieren. [7]

Eine Sonderform stellen Drug-eluting-Stents, die entweder mit Sirolimus oder Paclitaxel beschichtet sind, dar. Sie reduzieren eine initiale Intima-Hyperplasie und somit das Risiko für eine Restenose. Studien haben gezeigt, dass Drug-eluting-Stents im Vergleich zu reinen Metall-Stents das Risiko für eine frühe Restenose von etwa 30% auf 10% reduzieren. Sie führen jedoch zu einer inkompletten Intima-Heilung und es wurden späte In-Stent-Restenosen beschrieben. Aus diesem Grund müssen Patienten, die mit Drug-eluting-Stents behandelt werden über längere Zeit mit einer dualen thrombozytenfunktionshemmenden Therapie behandelt werden. [22] Für den Einsatz bei zerebralen Gefäßen sind in der Literatur jedoch noch keine verlässlichen Ergebnisse vorhanden. [7, 11]

Eine fokale Stenose in einem geraden Gefäßabschnitt ist ideal mit einem ballonexpandierbaren Stent zu behandeln. Längere vaskuläre Läsionen oder Läsionen mit exzentrischen Plaques stellen ein höheres Risiko dar und sollten besser mit selbstexpandierenden Stents behandelt werden. [7]

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur eine prospektive multizentrische Studie für einen ballonexpandierbaren Stent und eine prospektive multizentrische Studie für einen selbstexpandierenden Stent für die Verwendung in intrakraniellen Gefäßen. Die "The Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral and Intracranial Arteries" (SSYLVIA) Studie untersuchte das Outcome von Patienten, die mit einem ballonexpandierbaren Stent (Neurolink<sup>®</sup>, Guidant Corporation) be-

handelt wurden. Die „The Wingspan Humanitarian Device Exemption“ Studie beobachtete Patienten, die mit einem selbstexpandierenden Stent (Wingspan<sup>®</sup>, Boston Scientific Corp., MA, USA) behandelt wurden. Das Wingspan-Stent-System wurde speziell für die Intervention an intrakraniellen Gefäßen entwickelt. Zuerst wird die atherosklerotische Läsion mit einem unterdimensionierten Ballon mit geringem Druck aufgedehnt, und anschließend wird das Gefäß mit einem flexiblen selbstexpandierenden Stent neu modelliert.

Die Ergebnisse beider Studien veranlasste die US-Food and Drug Administration (FDA) dazu, beide Stents im Rahmen des Humanitarian Device Exemption (HDE) Programms für die Behandlung von Patienten mit intrakraniellen atherosklerotischen Plaques, die refraktär für eine medikamentöse Therapie waren, anzuerkennen. (Anm.: Für eine FDA-Zulassung im HDE-Programm muss die medizinische Effektivität des zugelassenen Geräts nicht nachgewiesen werden. Es genügt, wenn die Behörde zu der Auffassung kommt, dass das Gerät nicht schädlich ist beziehungsweise die Patienten nicht gefährdet.)

Im Vergleich beider Stents zeigte das Wingspan-Stent-System gegenüber dem Neurolink-Stent-System eine niedrigere periprozedurale Schlaganfall- und Todesrate (4,5% vs. 6,6%), eine akzeptable Restenose-Rate (7,5% vs. 35%) und eine akzeptable 1-Jahres Schlaganfall- und Todesrate (9,3% vs. 7,3%). Zum Vorteil für das Wingspan-Stent-System entschied sich Boston Scientific, die die Guidant Corporation erworben haben, das Neurolink-Stent-System nicht auf den Markt zu bringen. [7, 11, 12, 13]

## **Management von Komplikationen der endovaskulären Therapien**

Zur Prävention von periprozeduralen Komplikationen bei intrakraniellen Interventionen sind zahlreiche ergänzende Maßnahmen notwendig. Aus diesem Grund sollte eine neurologische Überwachung der Patienten nach einer intrakraniellen endovaskulären Intervention erfolgen. Aus Studien mit koronaren Stents geht hervor, dass präinterventionelle (bis 5 Tage vor dem Eingriff) und bis zu 6 – 8 Wochen postinterventionelle duale thrombozytenfunktionshemmende Medikation mit ASS und Clopidogrel die Rate an Stent-Thrombosen verringert. Drug-eluting-Stents benötigen eine längere antithrombotische Kombinationstherapie. Während des Eingriffs, der in lokaler oder Allgemeinanästhesie erfolgen kann, erhält der Patient Heparin intravenös. Weiters müssen noch Wege gefunden werden, um frische, in der Magnetresonanztomographie diffusionspositive, Läsionen während der Intervention zu reduzieren. Periinterventionelle Gefäßdissektionen oder Gefäßrupturen erfordern eine rasche Behandlung mittels Stent, um weitere Komplikationen wie eine Subarachnoidalblutung oder einen ischämischen Insult zu verhindern. Bei akuten Stent-Thrombosen können Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren in Betracht gezogen werden. Um eine hämorrhagische Transformation eines frischen Infarktes nach der Revaskularisierung zu vermeiden, sollte postinterventionell eine strikte Blutdrucksenkung durchgeführt werden. [7, 11]

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

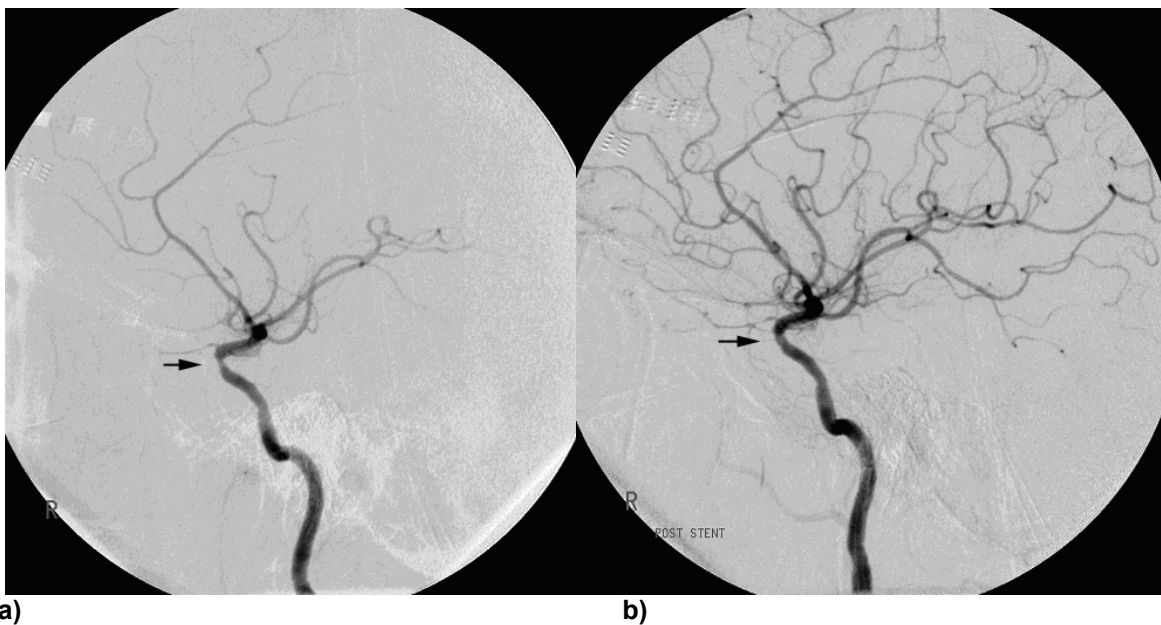
Für die Analyse über die Häufigkeit von intrakraniellen ACI-Stenosen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall wurden die Daten von Patienten, die zwischen Januar 2006 und August 2008 in der Schlaganfallambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Graz vorstellig wurden, herangezogen. Die Patienten hatten im Vorfeld ein neurologisches Defizit jeglicher Genese.

Patienten, die mit einer Stent-PTA behandelt werden, durchlaufen ein definiertes diagnostisches und Follow-up Regime und werden in einer Datenbank erfasst. Die interventionellen Eingriffe sowie das Follow-up werden nach dem lokalen Protokoll für Stent-PTA bei intrakraniellen Hirnarterien durchgeführt, welches durch die zuständige Ethikkommission genehmigt ist. (IRB00002556). Die Patienten werden im Vorfeld über den Ablauf und die Risiken der Intervention informiert und geben ihr schriftliches Einverständnis.

Für die Analyse über das Outcome von Stent-PTA Patienten wurden die Daten von Patienten, bei denen zwischen November 2001 und September 2008 eine Stent-PTA der intrakraniellen ACI durchgeführt wurde und die folgende Einschlusskriterien erfüllten herangezogen: Die Patienten hatten im Vorfeld ein fokales neurologisches Defizit, welches auf eine atherosklerotischen Läsion der intrakraniellen Arteria carotis interna zurückzuführen war. Es wurden auch drei Patienten mit ischämischem Ereignis aufgenommen, bei denen eine Stent-PTA auf der kontralateralen asymptomatischen Seite durchgeführt wurde, da die symptomatische ACI vollständig verschlossen war. Die Patienten wurden mit ballonexpandierbaren Stents aus der Koronarintervention (n = 6), davon 1 Drug-eluting-Stent, mit selbstexpandierenden Nitinol-Stents (Neuroform<sup>®</sup> n = 3; Wingspan<sup>®</sup> n = 8; Boston Scientific, Fremont, CA, USA; Leo<sup>®</sup> n = 1; BALT Co., Montmorency, France; Xpert<sup>®</sup> n = 1; Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) oder mit einem speziell für die Neurointervention entwickelten ballonexpandierbaren Drug-eluting-Stent (Apollo<sup>®</sup> n = 2; MicroPort Medical, Shanghai, China) behandelt.

**Tabelle 6: Verwendete Stents während des endovaskulären Eingriffs**

Stent	Anzahl	Beschreibung
Neuroform®	3	Selbstexpandierender Stent; speziell für die Behandlung von zerebralen Aneurysmen entwickelt
Wingspan®	8	Selbstexpandierender Stent; speziell für die Neurointervention entwickelt.
Leo®	1	Selbstexpandierender Stent; speziell für die Behandlung von Karotissiphon Aneurysmen entwickelt
Xpert®	1	Selbstexpandierender Stent mit zur Zeit kleinstem Durchmesser, speziell für kleine Gefäße entwickelt
Apollo®	2	Ballonexpandierbarer Drug-eluting-Stent mit Paclitaxel-Beschichtung; speziell für die Neurointervention entwickelt
Koronare Stents	6	inkl. 1 Drug-eluting-Stent mit Everolimus-Beschichtung



**Abbildung 8: Perkutane transluminale Angioplastie mit Stent-Implantation**

DSA-Aufnahmen einer 72jährigen Patientin mit intrakranieller Arteria carotis interna Stenose im C2 Segment. (Pfeilspitze) a) präinterventionelle Aufnahme: Stenosegrad 52%; b) nach Implantation eines Apollo-Stents; postinterventioneller Stenosegrad: 26%

DSA = Digitale Subtraktionsangiographie

### 3.2. Stent-PTA Intervention und Follow-up

Nach einer nicht-invasiven diagnostischen Bildgebung mit MRA und extra- und intrakraniellm Doppler-Ultraschall wurde eine Digitale Subtraktionsangiographie mit einem Neurostar Plus Top System (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit dem Kontrastmittel Iodixanol (Visipaque®; GE Healthcare, Wien, Österreich) durchgeführt, um eine vermutete Stenose zu bestätigen. In Allgemeinanästhesie wurden in derselben Sitzung anschließend entweder ballonexpandierbare Koronare-Stents bzw. Drug-eluting-Stents oder selbstexpandierende Nitinol-Stents, nach Herstellerangaben implantiert. Eine duale thrombozytenfunktionshemmende Therapie (ASS 100 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag) wurde ab 3 Tagen vor dem Eingriff bis 6 Wochen nach dem Eingriff (6 Monate bei Patienten mit Drug-eluting-Stent) durchgeführt. Nach dieser Zeit wurde die Therapie mit Clopidogrel 75 mg/Tag weitergeführt. Um Veränderungen im Gehirnparenchym festzustellen, die in Zusammenhang mit der Stent-PTA entstanden sind, wurde innerhalb einer Woche nach der Intervention eine MR-Untersuchung inkl. Diffusions-gewichteter Sequenzen auf einem 1,5 Tesla Gerät, entweder einen Gyroscan NT Intera [Philips, Best, Niederlande; repetition time (TR) 4600 ms, echo time (TE) 81ms] oder einem Magnetom Symphony (Siemens, TR 3900 ms, TE 109 ms) durchgeführt.

Eine Doppler-Ultraschall-Untersuchung der zervikalen extrakraniellen ACI und der intrakraniellen Arterien wurde nach anerkannten Kriterien auf einem VingMed System Five (GE Healthcare, Wien, Österreich) durchgeführt. Die neurosonographischen Verlaufsuntersuchungen erfolgten einen Tag vor dem Eingriff und einen Tag nach dem Eingriff, anschließend nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und dann im weiteren Verlauf alle 12 Monate. Ein klinisches Follow-up erfolgte ebenfalls nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und jährlich im weiteren Verlauf. Periprozedurale Komplikationen wurden definiert als Mortalität bzw. Morbidität jeglicher Genese innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Nach diesen 30 Tagen gelten alle Schlaganfälle bzw. Todesfälle durch Schlaganfälle im Gebiet der behandelten Arterie als Krankheitsprogression.

### **3.3. Statistik**

Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen den Häufigkeiten von diskreten Merkmalen zweier unabhängiger Stichproben zu zeigen. Der t-Test für zwei unabhängige Stichproben fand Anwendung, um Unterschiede in unabhängigen, normalverteilten Beobachtungen von Merkmalen mit Mittelwerten (Median, arithmetisches Mittel) zu vergleichen. Als signifikant wurde ein p-Wert  $< 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patienten Kenndaten

Für die Studie über die Häufigkeit intrakranieller ACI-Stenosen bei Patienten der Universitätsklinik für Neurologie Graz wurden die ärztlichen Befunde der Schlaganfallambulanz und Sonographiebefunde von 288 Patienten ausgewertet. Im angegebenen Untersuchungszeitraum (33 Monate) wurde bei 12 Patienten (4,2%) eine hochgradige intrakranielle ACI-Stenose gefunden, wobei zwei Patienten eine beidseitige intrakranielle ACI-Stenose aufwiesen. Dem gegenüber wurde bei 231 Patienten (80,2%) eine  $\geq 50\%$ ige Stenose der extrakraniellen ACI festgestellt. Bei 58,3% der Patienten mit intrakranieller ACI-Stenose (7 von 12) wurde eine Tandemstenose (extrakranielle und intrakranielle ACI) gefunden. 41,7% der Patienten (n = 5) mit intrakranieller ACI-Stenose hatten ein ischämisches neurologisches Ereignis (TIA oder Schlaganfall) im Versorgungsgebiet des stenosierten Gefäßes, bei 33,3% der Patienten (4 von 12) wurde eine Stent-PTA durchgeführt.

**Tabelle 7: Häufigkeit intrakranieller Karotisstenosen**

Die angegebenen Häufigkeiten von Stenosen der Arteria carotis interna wurden in einem ausgewählten Patientenkollektiv (Patienten der Schlaganfallambulanz) gefunden und stellen keine absoluten Häufigkeiten in der Normalpopulation dar.

Patienten Kenndaten	
Patienten, n	288
Patienten mit intrakraniellen ACI-Stenosen $\geq 50\%$ , n (%)	12 (4,2%)
davon symptomatische Stenosen, n (%)	5 (41,7%)
Patienten mit Stent-PTA, n (%)	4 (33,3%)
Patienten mit Tandemstenosen (extra- + intrakraniell), n (%)	7 (58,3%)
Patienten mit extrakraniellen ACI-Stenosen $\geq 50\%$ , n (%)	231 (80,2%)

ACI = Arteria carotis interna

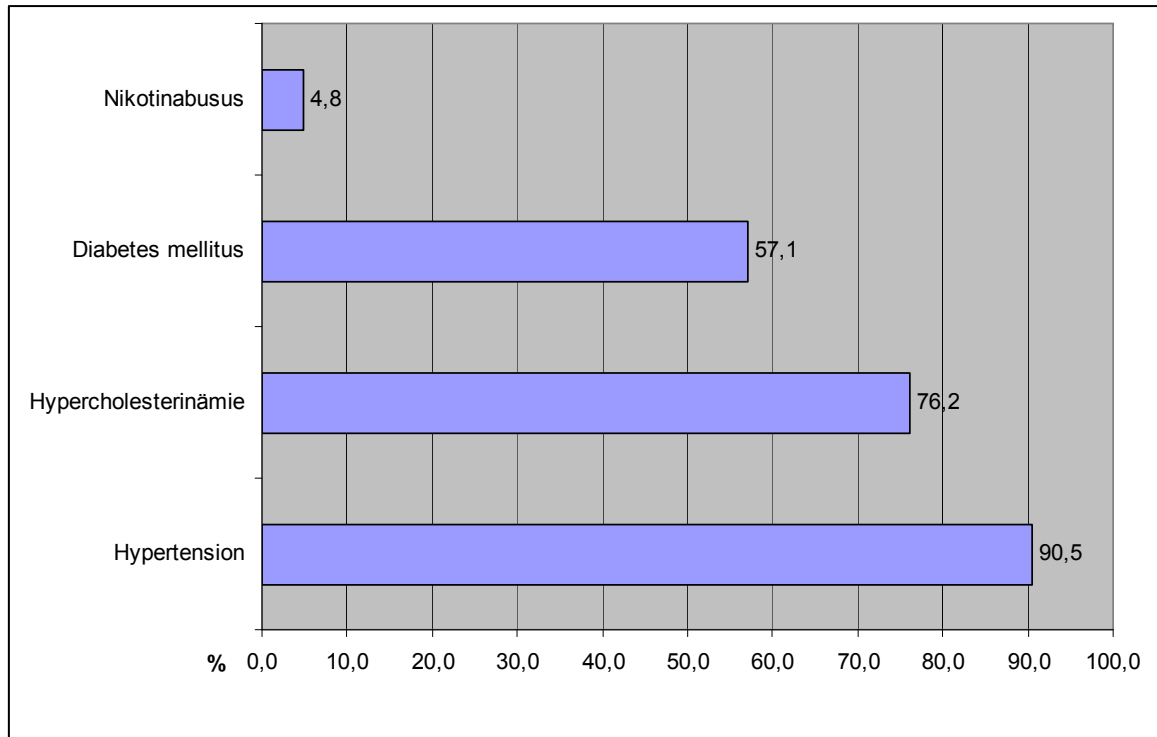
Für die Studie über das Outcome von Patienten nach endovaskulärer Intervention wurden 21 Patienten, die zwischen November 2001 und September 2008 mit einer Stent-PTA der intrakraniellen ACI behandelt wurden, identifiziert. Als qualifizierendes Ereignis wurde bei ungefähr einem Drittel der Patienten eine transitorische ischämische Attacke (TIA) bzw. Amaurosis fugax und bei zwei Drittel ein ischämischer Insult festgestellt. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe betrug 68,5 Jahre, und die mediane Zeit vom qualifizierenden Ereignis bis zur Intervention 2 Monate. Der geringste Zeitabstand von der TIA bzw. dem Schlaganfall bis zum Eingriff betrug eineinhalb Wochen, der mittlere Beobachtungszeitraum 16,1 Monate. Von den 21 Patienten waren 81% männlich (n = 17) und 19% weiblich (n = 4). An vaskulären Risikofaktoren wurden bei 90,5% (n = 19) ein arterieller Hypertonus, bei 76,2% (n = 16) eine Hyperlipidämie, bei 57,1% (n = 12) ein Diabetes mellitus und bei 4,8% (n = 1) ein chronischer Nikotinabusus gefunden (siehe Abbildung 9). Bei 11 dieser Patienten (52,4%) wurde eine zusätzlich bestehende ipsilaterale extrakranielle hochgradige Stenose dieses Gefäßes im Sinne einer Tandemstenose mit einem Stent versorgt. Gefäßstenosen, die vor dem Eingriff durchschnittlich 61,9% betrug, zeigten in einer unmittelbar nach dem Eingriff durchgeführten DSA eine Reduktion auf durchschnittlich 34,1% nach der Intervention. Eine geplante Kontroll-DSA innerhalb von 6 Monaten postinterventionell erfolgte bei 9 Patienten.

**Tabelle 8: Patienten Kenndaten**

Patienten, n	21
Tandemstenosen (extra- + intrakraniell), n (%)	11 (52,4%)
Alter (Durchschnitt) in Jahren	68,5 (39 – 86)
Männer/Frauen, n	17/4
Qualifizierendes Ereignis:	
TIA/Amaurosis fugax, n (%)	7 (33,3%)
Schlaganfall, n (%)	14 (66,7%)
Zeitintervalle:	
vom qualifizierenden Ereignis (Median) in Monate	2,0 (0,3 – 26)
bis zum letzten Follow-up (Durchschnitt) in Monaten	16,1 (3 – 61)

### Abbildung 9: Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren

Prozentangaben der vaskulären Risikofaktoren bei den Patienten dieser Studie

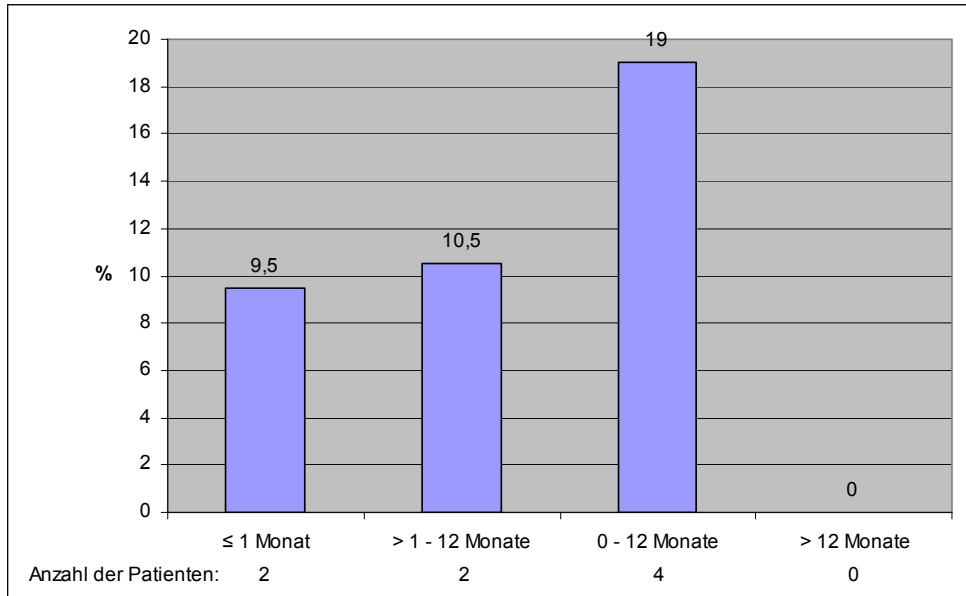


## 4.2. Klinischer Verlauf nach Stent-PTA

Eine Patientin erlitt unmittelbar (innerhalb von 24 h) postinterventionell kontralateral zum behandelten Gefäßgebiet einen Infarkt im Bereich der rechten Arteria cerebri media, bei vorbekanntem Verschluss der rechten ACI. Bei einem weiteren Patienten musste eine periinterventionell aufgetretene Gefäßdissektion mit einem Veneninterponat behandelt werden. Die periprozedurale Komplikationsrate betrug demnach 9,5%. Während des Follow-up Zeitraums, erlebte ein Patient während einer für eine Untersuchung nötigen Clopidogrel-Pause nach 3 Monaten eine TIA im behandelten Stromgebiet. Eine weitere Patientin erlitt nach 2 Monaten einen vorderen Grenzzoneninfarkt im Versorgungsgebiet der behandelten Stenose. Ein ipsilateraler Schlaganfall bzw. TIA innerhalb von 12 Monaten ereignete sich somit bei 10,5% der Patienten. Periprozedurale Komplikationen und ipsilaterale ischämische Ereignisse innerhalb eines Jahres kombiniert ergaben eine Ereignisrate von 19,0% für die Patienten dieser Verlaufsbeobachtung. Eine durch DSA verifizierte Restenose  $\geq 50\%$  wurde bei 4 von 16 (25%) Patienten, die ein 6monatiges Follow-up komplettiert haben, festgestellt. Dies sind 44,4% (4 von 9) aller Patienten, bei denen eine Kontroll-DSA innerhalb von 6 Monaten postinterventionell erfolgte. Eine komplikationslose Re-PTA erfolgte bei 2 Patienten, wobei einmal eine Nachdilatation der Stenose und einmal eine erneute Stent-Implantation durchgeführt wurde. Bei einem Patienten wurde im Follow-up-Zeitraum über 6 Monate eine durch MR-Angiographie verifizierte Restenose  $\geq 50\%$  gefunden. Im Follow-up Zeitraum über 12 Monate zeigte sich mittels Ultraschall bei keinem Patienten eine neu aufgetretene signifikante Restenose.

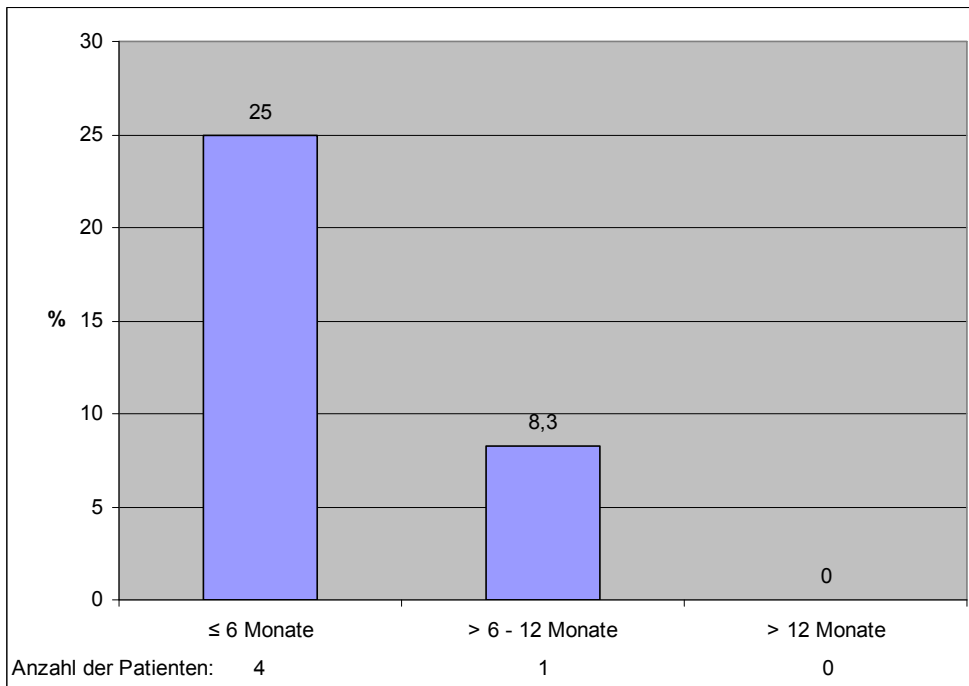
### Abbildung 10: Klinischer Verlauf

Prozentangaben und absolute Zahlen der periprozeduralen Komplikationsrate innerhalb eines Monats, der Krankheitsprogression (ipsilaterales ischämisches Ereignis) während der Follow-up-Zeit sowie eine Kombination aus periprozeduralen Komplikationen und Krankheitsprogression innerhalb der ersten 12 Monate.



### Abbildung 11: Restenose-Rate

Prozentangaben und absolute Zahlen der Restenosen nach Stent-PTA innerhalb von 6 Monaten, 12 Monaten und im weiteren Follow-up-Zeitraum.



## 5. Diskussion

Atherosklerotische Läsionen der großen intrakraniellen Gefäße (Karotissiphon, ACM, Arteria vertebralis, Arteria basilaris) stellen einen wichtigen Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle dar. Die Häufigkeit intrakranieller Gefäßstenosen wird vom ethnischen Hintergrund bestimmt. Intrakranielle Stenosen finden sich in bis zu 6 – 10% der weißen nordamerikanischen Bevölkerung [21, 23, 25], 6 – 29% bei Afroamerikanern, 11% der lateinamerikanischstammigen nordamerikanischen Bevölkerung und 22 – 26% der Asiaten. [21] Dabei ist die intrakranielle ACI mit etwa 49% die häufigste Lokalisation von > 50%igen Stenosen. [15] Diese Daten korrelieren mit der Häufigkeit intrakranieller ACI-Stenosen (4,2%) die in dieser Studie gefunden wurde. Patienten über 35 Jahre mit intrakraniellen ACI-Stenosen  $\geq 50\%$  haben ein 13-mal höheres Risiko für ein ischämisches Ereignis als Personen in der Normalbevölkerung. [34] Das in der Literatur beschriebene Risiko für rezidivierende Schlaganfälle bei intrakraniellen atherosklerotischen Läsionen beträgt bis zu 5 – 15% pro Jahr. [21, 22, 23, 24] Dies stellt eine höhere Schlaganfallrate als in der Normalbevölkerung im selben Alter dar, die für Männer 0,39% und für Frauen 0,18% beträgt. [23]

Das größte Risiko weisen hierbei Patienten mit extrakraniellen und intrakraniellen Tandemstenosen auf. Patienten mit intrakranieller ACI-Stenose, die in dieser Studie untersucht wurden, wiesen in 58,3% eine Tandemstenose auf. Bei zwei Patienten dieser Studie mit Tandemstenose wurde eine intrazerebrale Ischämie beschrieben. Eine weitere publizierte Studie über das Outcome von Patienten mit intrakraniellen ACI-Stenosen zeigte bei 54,5% (36 von 66) der Patienten eine Tandemstenose ( $\geq 50\%$  bei 24;  $< 50\%$  bei 29). 36,4% der Patienten zeigten eine geringfügige kontralaterale intrakranielle ACI-Stenose. 70% der Patienten waren symptomatisch. [34] Die in dieser Studie gefundenen Daten korrelieren zum großen Teil mit publizierten Daten aus früheren Studien. Eine Vorhersage über die Häufigkeit von intrakraniellen Stenosen in der Normalbevölkerung und das Risiko, das von ihnen ausgeht, ist jedoch aufgrund der niederen Patientenzahl in der Studie und dem vorausgewählten Patientenkollektiv nicht möglich.

Die hier vorgestellte monozentrische Verlaufsbeobachtung über die Ergebnisse der Stent-PTA symptomatischer Stenosen der intrakraniellen Arteria carotis interna zeigt eine hohe Rate an technischem Erfolg, eine moderate Rate an periprozeduralen Komplikationen (9,5%) sowie eine moderate ipsilaterale Schlaganfallrate (10,5%) innerhalb eines Jahres und ist mit früher publizierten Daten der Universitätsklinik für Neurologie des LKH Graz über die Stent-PTA intrakranieller Gefäße der posterioren Zirkulation [27] vergleichbar.

Die meisten publizierten Daten über intrakranielle Stent-PTA beziehen sich auf ballonexpandierbare Koronare-Stents mit einer periprozeduralen Komplikationsrate von 15% bis 30%. [26] Fortschritte im Bereich der Mikrotechnik machten jedoch die Entwicklung von speziell für die Neurointervention entworfenen Stent-Systemen möglich. Eine große multizentrische Studie über das Outcome von 78 mit dem Wingspan-Stent-System behandelten Patienten wurde in den USA durchgeführt. Eingeschlossen wurden Stenosen der intrakraniellen ACI (n = 32), der Arteria vertebralis (n = 14), Arteria basilaris (n = 14) und der ACM (n = 22). Die periprozedurale Komplikationsrate betrug 6,1% (n = 5), wovon 4 Patienten innerhalb von 30 Tagen verstorben sind. Die Stenoserate präinterventionell von durchschnittlich 74,6% wurde auf durchschnittlich 27,2% nach Stentimplantation reduziert. [26] Eine weitere multizentrische Studie in Europa und Asien, bei der 45 Patienten mit dem Wingspan-Stent-System behandelt wurden, zeigte ebenfalls eine niedrige periprozedurale Komplikationsrate von 4,5% innerhalb von 30 Tagen und eine ipsilaterale Schlaganfall- und Todesrate von 7% innerhalb von 6 Monaten. [28, 33] Eine Studie (ASSIST) über das Outcome von 46 Patienten mit symptomatischer intrakranieller Atherosklerose, die mit dem Apollo-Stent-System behandelt wurden, zeigte eine periprozedurale Komplikationsrate von 6,5% (3 von 46). Ein Schlaganfall ipsilateral zum behandelten Gefäß während des gesamten Follow-up-Zeitraums (Median: 23,9 Monate) ereignete sich bei 1 Patienten (2,2%). [29]

In der Behandlung von intrakraniellen ACI-Stenosen stehen am Beginn medikamentöse Therapie-Regime im Vordergrund. Erst bei therapierefraktären Patienten werden aggressivere Methoden wie die endovaskuläre Stent-PTA angedacht. Die WASID-Studie zeigte, dass das Risiko mit der Schwere der Stenose linear ansteigt. Die Art des qualifizierenden Ereignisses zeigte keine statistisch signifikante Relevanz auf das Schlaganfallrisiko im Gebiet der betroffenen Arterie. Wenn man

jedoch das primäre Ereignis mit der Größe der Stenose vergleicht, beobachtet man eine geringere Anzahl an Rezidiv-Schlaganfällen bei Patienten mit initialer TIA und Stenosen < 70%. Im Gegensatz zu früheren Studien ergab die Behandlung mit antithrombotischen Medikamenten zum Zeitpunkt des qualifizierenden Ereignisses kein geringeres Risiko für rezidivierende ischämische Ereignisse im Studienverlauf im Vergleich zu Patienten, die zum Zeitpunkt des Erstereignisses keine antithrombotische Medikation einnahmen. [24] In Anbetracht dieser Ergebnisse sollten nicht nur Patienten die unter maximaler medikamentöser Therapie einen Rezidiv-Schlaganfall erleiden, aggressiveren Therapieformen zugeführt werden. Studien zum Vergleich einer medikamentösen Therapie mit endovaskulären und chirurgischen Therapien für Patienten mit intrakraniellen Gefäßstenosen sollten angestrebt werden.

In der hier vorgestellten Studie wurde bei einem Viertel der Patienten eine Restenose  $\geq 50\%$  innerhalb von 6 Monaten gefunden. Nach dieser Zeit konnte noch bei einem Patienten eine höhergradige Restenose verifiziert werden. Einer dieser Patienten erlitt eine TIA im Bereich des restenosierten Gefäßes, dies erfolgte jedoch während einer therapeutisch nötigen Clopidogrel-Pause. Die Reintervention zur Behandlung der In-Stent-Stenose erfolgte ohne periprozedurale Komplikationen. Die Wingspan-Studie zeigte eine sehr niedere Restenose-Rate innerhalb von 6 Monaten von nur 7,5% (3 von 40 Patienten). In-Stent Restenosen treten typischerweise am häufigsten zwischen dem 3. und 6. Monat nach dem Eingriff auf. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Proliferation von glatten Muskelzellen im gestenteten Segment. Eine weitere prospektive Studie mit 78 Patienten mit intrakraniellen atherosklerotischen Läsionen, die mit dem Wingspan-System behandelt wurden zeigte im gesamten Follow-up Zeitraum (durchschnittlich 5,9 Monate) eine In-Stent-Restenose von 29,7% (n = 25), wobei bei 4 Patienten ein kompletter Verschluss festgestellt wurde. Dabei wurde bei Patienten mit Gefäßstenosen im vorderen Stromgebiet (44,8% im Bereich der intrakraniellen ACI) eine höhere Rate an Restenosen beobachtet. Patienten mit chronischem Nikotinabusus in der Vorgeschichte zeigten im Vergleich zu anderen vaskulären Risikofaktoren ebenfalls eine höhere Restenose-Rate. [22, 28]

Im Outcome von Patienten, die mit Drug-eluting-Stents behandelt wurden zeigte die ASSIST Studie eine durch Angiographie bestätigte Restenose-Rate von 28% (7 von 25), davon 1 symptomatisch. [29]

Obwohl die hier vorgestellte Studie über eine niedere Fallzahl verfügt und Daten von Patienten verwendet wurden, die mit vielen unterschiedlichen Stent-Systemen behandelt wurden, liefert sie jedoch vergleichbare Resultate mit in der Literatur publizierten Daten. Die Stent-PTA stellt somit im Moment eine alternative Behandlungsmethode von therapierefraktären intrakraniellen ACI-Stenosen dar. Zukünftige Studien sollten die Evaluierung der endovaskulären Techniken im Vergleich zu reinen medikamentösen Therapie-Regimen untersuchen.

## 6. Zusammenfassung

Stenosen der intrakraniellen Arteria carotis interna stellen ein hohes Risiko für ein zerebrales ischämisches Ereignis dar. [31] Eine frühzeitige Erfassung dieser Läsionen ist wichtig für die Prognose und eine mögliche Intervention. Patienten mit hochgradigen Stenosen über 70% und einem frischen ischämischen Ereignis haben dabei das größte Risiko, einen Rezidiv-Schlaganfall zu erleiden. Die Stent-PTA ist derzeit eine alternative therapeutische Option für Patienten mit hochgradiger Stenose der Arteria carotis interna in ihrem intrakraniellen Verlauf, wenn unter konservativer Therapie ein Rezidiv eines ischämischen Ereignisses im zugehörigen Versorgungsgebiet auftritt. Aber auch die Behandlung mit antithrombotischen Medikamenten zum Zeitpunkt des ersten ischämischen Ereignisses hat sich als nicht ausreichend für die Rezidivprophylaxe zerebraler Ischämien bei Vorliegen intrakranieller Gefäßstenosen herausgestellt. [24] Unter diesem Gesichtspunkt sollten multizentrische prospektive Studien zum Vergleich medikamentöser Therapie und endovaskulärer Therapie für Patienten mit intrakranieller ACI-Stenose angestrebt werden.

## Literaturverzeichnis

- 1 Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editors. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17th ed. Berlin; New York: Walter de Gruyter; 2003. p. 244.
- 2 Oertel WH. Zerebrale Ischämie. In: Siegenthaler W, editor. Klinische Pathophysiologie. 8th ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2001. p. 1087 – 1100.
- 3 Gabsch U. Carotis-TEA mit Reinsertion in die Arteria carotis externa, eine neue OP-Variante. Vergleich mit den bisherigen Standardverfahren. Med. Diss.; Ulm; 2005.
- 4 Komotar RJ, Mocco J, Wilson DA, Connolly ES, Lavine SD, Meyers PM. The natural history of intracranial carotid artery atherosclerosis. *Neurosurg.Focus.* 2005 Jan 15;18(1):e4.
- 5 Kim JS, Kang SY. Bleeding and subsequent anemia: a precipitant for cerebral infarction. *Eur Neurol.* 2000;43(4):201-8.
- 6 Poeck K, Hacke W. *Neurologie.* 12th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 166 – 177.
- 7 Taylor RA, Kasner SE. Treatment of intracranial arterial stenosis. *Expert Rev Neurother.* 2006 Nov;6(11):1685-94.
- 8 de Weert TT, Cakir H, Rozie S, Cretier S, Meijering E, Dippel DW, et al. Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):177-84.
- 9 Williams JE, Chimowitz MI, Cotsonis GA, Lynn MJ, Waddy SP; WASID Investigators. Gender differences in outcomes among patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke.* 2007 Jul;38(7):2055-62.
- 10 Erbay S, Han R, Baccei S, Krakov W, Zou KH, Bhadelia R, Polak J. Intracranial carotid artery calcification on head CT and its association with ischemic changes on brain MRI in patients presenting with stroke-like symptoms: retrospective analysis. *Neuroradiology.* 2007 Jan;49(1):27-33.
- 11 Jovin TG, Gupta R, Horowitz MB. Management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Curr Cardiol Rep.* 2007 Mar;9(1):32-40.
- 12 SSYLVIA Study Investigators. Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke.* 2004 Jun;35(6):1388-92.

- 13 Summary of safety and probable benefit: Wingspan stent system with gateway PTA balloon catheter. Humanitarian Use Device Designation H050001, Jan 9, 2004. Available at <http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/h00001.html>.
- 14 Lee JD, Ryu SJ, Chang YJ, Hsu KC, Chen YC, Huang YC, et al. Carotid ultrasound criteria for detecting intracranial carotid stenosis. *Eur Neurol*. 2007;57(3):156-60.
- 15 Valaikiene J, Schuierer G, Ziemus B, Dietrich J, Bogdahn U, Schlachetzki F. Transcranial color-coded duplex sonography for detection of distal internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Feb;29(2):347-53.
- 16 Heiland S, Hartmann M, Sartor K. MR-Angiographie: Technische Grundlagen und Anwendungen in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen. *Rofo*. 2001 Aug;173(8):677-85.
- 17 Baumgartner RW. Abklärung von Karotisstenose und -verschluss. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2005;8:270-78.
- 18 Garrett MC, Komotar RJ, Merkow MB, Starke RM, Otten ML, Connolly ES. The extracranial-intracranial bypass trial: implications for future investigations. *Neurosurg Focus*. 2008;24(2):E4.
- 19 Schaller B. Extracranial-intracranial bypass surgery to reduce the risk of haemodynamic stroke in cerebroocclusive atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation - a systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2007 Sep-Oct;41(5):457-71.
- 20 Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1305-16.
- 21 Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology*. 2003 Mar-Apr;22(2):106-17.
- 22 Patel TR, Bulsara KR. Current strategies for the treatment of intracranial atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Neurosurg Rev*. 2009 Jan;32(1):23-8.
- 23 Weigele JB, Taylor RA, Kasner SE. Current management of symptomatic intracranial stenosis: medical versus endovascular therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2007 Oct;9(4):296-304.

- 24 Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):555-63.
- 25 Komotar RJ, Wilson DA, Mocco J, Jones JE, Connolly ES Jr, Lavine SD, et al. Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review. *Neurosurgery*. 2006 Apr;58(4):595-601;
- 26 Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):881-7.
- 27 Seifert T, Augustin M, Klein GE, Horner S, Niederkorn K, Fazekas F. Symptomatic stenosis of the vertebrobasilar arteries: results of extra- and intracranial stent-PTA. *Eur J Neurol*. 2009 Jan;16(1):31-6.
- 28 Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pride L, et al. Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery*. 2007 Sep;61(3):644-50.
- 29 Jiang WJ, Xu XT, Jin M, Du B, Dong KH, Dai JP. Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):830-4.
- 30 Derdeyn CP, Chimowitz MI. Angioplasty and stenting for atherosclerotic intracranial stenosis: rationale for a randomized clinical trial. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007 Aug;17(3):355-63, viii-ix.
- 31 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, et al. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):420-6.
- 32 Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1016-20.
- 33 Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*. 2007 May;38(5):1531-7.
- 34 Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P, Little JR, Modic MT, Williams G. Intracranial internal carotid artery stenosis: longterm prognosis. *Stroke*. 1982 Nov-Dec;13(6):821-4.

- 35 Arning C, editor. Farbcodierte Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. 3rd ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2002. p. 2 – 4.
- 36 Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004 Apr 13;62(7):1073-80.
- 37 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):723-31.
- 38 Ärzte Zeitung.de [homepage on the internet]. Neu Isenburg: Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH; c1997-2009 [updated 2009 February 25; cited 2009 March 11]. Available from: <http://www.aerztezeitung.de/>
- 39 Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R, et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2753-8.
- 40 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59.

# **Lebenslauf**

## **Persönliche Daten**

Melanie Grünberger

Geboren am 14.07.1978 in Schärding, Oberösterreich

Österr. Staatsbürgerschaft

## **Bildungsgang**

1984 - 1988 Volksschule Münzkirchen

1988 - 1992 Hauptschule Münzkirchen

1992 - 1997 Bundeshandelsakademie Schärding

seit 2003: Medizinische Universität Graz: Diplomstudium Humanmedizin

## **praktische Tätigkeiten**

1998 – 2003 Austria Radreisen GesmbH, Joseph-Haydn-Str. 8, 4780 Schärding

## **ehrenamtliche Tätigkeit**

seit 2006 Mitarbeiterin beim ÖRK, Bezirkstellen Graz und Schärding