

Diplomarbeit

**Stentbehandlung symptomatischer intrakranieller
Gefäßstenosen: eine retrospektive Analyse der
Universitätsklinik für Neurologie Graz**

eingereicht von

Christian Vetta

Geb.Dat.: 21.09.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Dr. Thomas Gattringer

Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn

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

Danksagung

Ich widme diese Arbeit jenen Menschen, die mich im Laufe meines Medizinstudiums begleitet, unterstützt, ermutigt und inspiriert haben. Dies waren vor allem meine **Eltern** und **Geschwister**, aber auch viele **enge Freunde**.

Besonderer Dank gilt auch meinen Betreuern **Ass. Dr. Thomas Gattringer** und **Univ. Prof. Dr. Kurt Niederkorn**, welche mich mit immerwährender fachlicher und menschlicher Kompetenz bei der Verfassung dieser Arbeit anleiteten.

Beim gesamten **Schlaganfallambulanzteam** der Universitätsklinik für Neurologie Graz bedanke ich mich herzlich für die fachlichen, aber auch administrativen Hilfestellungen und für die komplikationslose Bereitstellung aller benötigten Daten.

Letztendlich gilt auch **Univ. Prof. Dr. Günther Erich Klein** und **Univ. Prof. Dr. Hannes Deutschmann** von der klinischen Abteilung für vaskuläre und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie Graz meine besondere Anerkennung.

Zusammenfassung

Einleitung

Stenosen intrakranieller Gefäße sind für 10% - 15% aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich und mit einer besonders hohen Rezidivrate vergesellschaftet. Bei der Behandlung intrakranieller Gefäßstenosen gibt es im Moment drei verschiedene Ansätze: antithrombotische Therapien, Angioplastien mit oder ohne Stenteinsetzung sowie in Ausnahmefällen extra-intrakranielle Bypassoperationen. Vor allem die Stentbehandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen war in der Vergangenheit eine weit verbreitete therapeutische Maßnahme. In der rezent publizierten prospektiv-randomisierten SAMMPRIS Studie konnte jedoch eine signifikante Überlegenheit der rein medikamentösen Therapie gegenüber interventionellen Methoden festgestellt werden. Die hier durchgeführte Studie zielte darauf ab, retrospektiv das Outcome interventioneller Eingriffe mittels des „Gateway PTA Ballon Katheters“ bzw. des „Wingspan Stent Systems“ an der Grazer Universitätsklinik von 2003 bis 2012 zu beleuchten

Methoden

Eine bestehende Stentdatenbank sämtlicher PatientInnen, die mittels Stent-PTA an der Universitätsklinik Graz nach einem standardisierten Schema behandelt wurden, diente bei der vorliegenden retrospektiven Analyse als Datenbasis. Dabei handelte es sich um PatientInnen, welche im Zeitraum 2003 - 2012 auf Grund einer symptomatischen (transiente ischämische Attacke oder ischämischer Hirninfarkt) intrakraniellen Stenose einer interventionellen Therapie unterzogen worden waren. Als Primärziele waren die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome, die Rate an Restenosierungen und Rezidivereignissen bzw. die Prognoserate definiert. Die Werte wurden im Rahmen der 24-Stunden-, 6-Monats- sowie der letzten verfügbaren klinischen Kontrolle erhoben.

Resultate

Innerhalb von 9 Jahren wurden 89 PatientInnen (20 weiblich, 69 männlich; mittleres Alter 67,3 Jahre) mit 93 symptomatischen intrakraniellen Stenosen interventionell behandelt (90 Stenteinsetzungen, 3 Ballondilatationen). Die

technische Erfolgsrate lag bei 98,9%. Klinisch konnte über die mittlere Gesamt-Follow - up Zeit von 2,6 Jahren bei 78,7% ein gutes klinisches Outcome (definiert anhand der modifizierten Rankin Skala, mRS 0 - 2) gemessen werden, 15,7% wiesen eine signifikante körperliche Behinderung auf (mRS 3 - 5). 5,6% der analysierten PatientInnen verstarben, wobei jedoch innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff kein Todesfall zu beobachten war. Die Anzahl an wiederholten Gefäßverengungen wurde anhand von mittel- bis hochgradigen Restenosen und Verschlüssen in der Neurosonographie erhoben. Diese wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Intervention bei 7 (7,5%), im Rahmen der 6-Monatskontrolle bei 14 (16,5%) und im Zuge der Langzeitkontrolle bei 12 (13,0%) PatientInnen diagnostiziert. Hinsichtlich der Rezidivereignisse (ischämischer Infarkt oder TIA im Versorgungsgebiet der gestenteten Arterie) konnte eine 24-Stundenrate von 3,2%, eine 30-Tagesrate von 6,5%, und eine 1-Jahresrate von 15,1% beobachtet werden. Weibliches Geschlecht, KHK, Eingriffe an der Arteria basilaris, ein erhöhter CRP - Wert und Restenosen waren die Hauptrisikofaktoren für symptomatische ischämische Reereignisse.

Konklusion

Interventionelle Eingriffe, welche an der Grazer Universitätsklinik im Zeitraum von 2003 bis 2012 auf Grund symptomatischer intrakranieller Stenosen durchgeführt wurden, konnten ein gutes technisches Outcome und vertretbare Reereignis- bzw. Restenosierungsraten aufweisen. Die Wahl der optimalen Behandlungsmethode (rein medikamentös, interventionell oder operativ) muss bei jedem/r PatientIn jedoch eine Einzelfallentscheidung an einem Schlaganfallzentrum bleiben.

Abstract

Background

Stenoses of intracranial arteries are suspected to be responsible for 10% - 15% of all ischemic strokes. Regarding therapy of narrowed intracranial arteries there are currently three different therapeutic options: antithrombotic medication, angioplasty with or without stent placement and extra- intracranial bypass surgery. Within the last decade there have been two important trials arranged, called the SAMMPRIS- and the WASID-trial, pointing to find particular benefits of those three options for a better and individual therapy. On one hand the results showed an advantage of the platelet aggregation inhibitor aspirin over the oral anticoagulation Warfarin, on the other hand the prospective and randomized SAMMPRIS trial demonstrated a significant benefit of medical treatment alone, compared to medical treatment in combination with interventional methods. The purpose of the study conducted here was to retrospectively identify the outcome of endovascular treatments with the Gateway PTA Balloon Catheter and the Wingspan Stent System, performed at the university hospital Graz during the period of 2003 to 2012.

Methods

Data from all patients who underwent interventional procedures during the period 2003 - 2012, caused by a symptomatic (transient ischemic attack or stroke) stenosis of a major intracranial artery, was extracted from a stent data base. Technical success, clinical outcome, the rate of in-stent restenosis (ISR) and recurrent stroke as well as prognosis were defined as primary objectives. The required information was obtained by collecting data from examinations 24 hours and 6 months after the procedure, as well as one long term control (last consultation of the stroke outpatient clinic).

Results

Within those 9 years there were 89 patients (20 female, 69 male; mean age 67.3 years) with 93 symptomatic intracranial stenoses treated by interventional procedures - in 90 cases through stent placement, 3 times by angioplasty. Technical success was given in 98,9%. After a mean follow - up time of 2.6 years, 78.8% showed a good clinical outcome according to the modified Rankin Scale

(mRS) scores of 0 - 2, while 15.7% were disabled (mRS 3 - 5). 5.6% deceased, none of them within the first 30 days after the initial intervention. Restenosis was defined as moderate- to high-grade stenosis and occlusions on follow - up neurosonography (transcranial duplex sonography). A 24-hours post procedure ISR - rate of 7.5% (7 patients), a 6-months rate of 16.5% (14 patients) and a long-term rate of 13.0% (12 patients) was diagnosed. Ipsilateral stroke or transient ischemic attack occurred in 3.2% during the first day, in 6.5% within 30 days, and in 15.1% until the first year post-interventional period. Additional results were observed by performing cross-table analysis. This revealed female sex, coronary artery disease, interventional procedures of the basilar artery, increased CRP - values and ISR to be the most important risk factors for developing recurrent symptomatic infarctions.

Conclusion

Endovascular treatment with Gateway PTA Balloon Catheter respectively the Wingspan Stent System, due to symptomatic stenoses of major intracranial arteries, performed during the period of 2003 to 2012 at the university hospital Graz, showed high rates of technical success and an acceptable number of instent restenosis and ipsilateral stroke. Although, the choice for optimal treatment (medication alone, interventional procedures or surgery) has to be based on individual decision making, preferentially in an experienced stroke center.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VII
Glossar und Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Der Schlaganfall	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie	2
1.1.2.1 Anatomie – Zerebrale Gefäßversorgung	2
1.1.2.2 Physiologie und Pathophysiologie des Hirnstoffwechsels	9
1.1.3 Ätiologien des Schlaganfalls	14
1.1.3.1 Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls	14
1.2 Intrakranielle Atherosklerose als Ursache für Schlaganfälle	16
1.2.1 Epidemiologie	16
1.2.2 Pathogenese	17
1.2.3 Risikofaktoren	20
1.2.4 Diagnostik von intrakraniellen Stenosen	26
1.2.5 Behandlungsstrategien	31
1.2.5.1 Medikamentöse Methoden	31
1.2.5.2 Interventionelle Methoden	36
1.2.5.3 Operative Methoden	38
1.2.6 Die SAMMPRIS-Studie im Detail	42
1.2.7 Überleitung	44
2 Material und Methoden	44
2.1 Studiendesign und Übersicht:	44
2.2 PatientInnenkollektiv:	45
2.3 Interventionelles Verfahren:	45

2.4	Medikamentöse Behandlung: Stentprotokoll	45
2.5	Follow - up Untersuchungen	46
2.6	Statistische Methoden:	46
2.7	Erfassung des klinischen Outcomes	47
3	Resultate	48
3.1	ProbandInnenzahlen	48
3.2	Eigenschaften des PatientInnenkollektives	49
3.3	Endovaskuläre Behandlung – Technische Erfolgsrate	49
3.4	6-Monatskontrolle	49
3.5	Reeingriffe vor und nach 6-Monatskontrolle	50
3.6	Risikofaktoren LDL- und CRP-Wert im Studienverlauf	50
3.7	Langzeit - Follow - up	50
3.8	Reinfarkt- und Mortalitätsrate nach 24 Stunden, 30 Tagen und 1 Jahr ...	56
3.9	Kreuztest - Analysen	56
4	Diskussion	60
4.1	Resultate	60
4.1.1	Technische Erfolgsrate	60
4.1.2	Klinisches Outcome	61
4.1.3	Restenosierungsrate	61
4.1.4	Rate an Rezidivereignissen	63
4.1.5	Prognoserate	64
4.1.6	Ergebnisse der Kreuztest - Analyse	65
4.2	Limitationen	67
4.3	Schlusswort und Konklusion	67
5	Literaturverzeichnis	69

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
AB	Arteria basilaris
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Study
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADP	Adenosindiphosphat
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease - Study
Ae.	Arteriae
AGEs	Advanced Glycosylation End products
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
APC	Aktiviertes Protein C
APCSC	Asia Pacific Cohort Studies Collaboration
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities - Study
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
ATBC	Alpha- Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention - Study
AV	Arteria vertebralis
bFGF	basic-Fibroblast-Growth-Factor
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBF	Cerebral Blood Flow
CE-MRA	Contrast-Enhanced-Magnetresonanzangiografie
COSS	Carotid Occlusion Surgery Study
COX1	Cyclooxygenase 1
CRP	C - reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografie-Angiografie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie

EC-IC	Extracranial - Intracranial
EEG	Elektroenzephalografie
EIAB	Extra-intrakranielle arterielle Bypass-Operation
et al.	et alii/et aliae/et alia
etc.	et cetera
Ev.Pot.	Evozierte Potentiale
FCDS	Farbkodierte Duplexsonografie
FDA	Food and Drug Administration (USA)
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
INF-γ	Interferon - gamma
INR	International Normalized Ratio
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAICOD	Large Artery Intracranial Occlusive Disease
LDL	Low Density Lipoprotein
Lj.	Lebensjahr
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mo-LDL	minimal oxidiertes Low Density Lipoprotein
MRA	Magnetresonanzangiografie
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
mSV	millisievert
OAK	Orale Antikoagulation
OEF	Sauerstoff-Extraktionsfraktion
PaCo₂	Kohlenmonoxid - Partialdruck
PaO₂	Sauerstoff - Partialdruck
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pcom	Arteriae communicantes posteriores
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie

PTAS	Perkutane Transluminale Angioplastie mit Stenting
SAB	Subarachnoidalblutung
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SAMMPRIS	Stenting and Agressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis - Trial
SPECT	Singlephotonen - Emissionscomputertomografie
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STA	Arteria temporalis superficialis
TCD	Transkranielle Dopplersonografie
TFH	Thrombozytenfunktionshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF-MRA	Time of Flight-Magnetresonanzangiographie
TXA2	Thromboxan A2
vs.	versus
WASID	Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease - Trial
Xe-CT	Xenon verstärkte Computertomografie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oberflächlicher Verlauf der Großhirnarterien	2
Abbildung 2: Verlauf der rechten ACI - ventrale Ansicht.....	4
Abbildung 3: Circulus arteriosus cerebri in Projektion auf die Schädelbasis.....	5
Abbildung 4: Penetrierende und Zirkumferenzarterien	6
Abbildung 5: Kollateralen.....	7
Abbildung 6: Atherosklerotische Prädilektionsstellen	9
Abbildung 7: Schwellen für die zerebrale Mangelperfusion	11
Abbildung 8: Reaktionen im Ablauf einer ischämischen Schädigung	12
Abbildung 9: Auswirkung der Ischämie auf das Gehirn	13
Abbildung 10: Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls	16
Abbildung 11: FCDS - hochgradige Stenose der rechten ACM	27
Abbildung 12: CT - Angiografie - Stenose der linken ACM.....	28
Abbildung 13: TOF - MRA - Stenose der linken ACM.....	29
Abbildung 14: DSA - Stenose der rechten ACI	30
Abbildung 15: Gateway PTA Ballon Katheter und Wingspan Stent System	36
Abbildung 16: Stent über atherosklerotischer Läsion	37
Abbildung 17: Extra-intrakranieller Bypass.....	39
Abbildung 18: SAMMPRIS - Studie - Kaplan-Meier Kurve.....	43
Abbildung 19: PatientInnenselektion	48
Abbildung 20: Reinfarkte über Follow - up Zeitraum.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Top 10 Todesursachen der westlichen Industrieländer.....	1
Tabelle 2: Häufigkeiten von "LAICOD" unterschiedlicher ethnischer Gruppen	17
Tabelle 3: Eigenschaften des PatientInnenkollektives	51
Tabelle 4: Endovaskuläre Behandlung - Technische Erfolgsrate.....	52
Tabelle 5: 6-Monatskontrolle.....	53
Tabelle 6: Reeingriffe vor und nach 6-Monatskontrolle.....	54
Tabelle 7: Vergleich der Risikofaktoren bei Erstereignis und letzter Kontrolle	54
Tabelle 8: Langzeit - Follow - up.....	55
Tabelle 9: Kreuztest - Analysen - Schlaganfall vs. TIA	57
Tabelle 10: Kreuztest - Analysen - 6-Monatskontrolle	58
Tabelle 11: Kreuztest - Analysen - Letzte Kontrolle	59

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie

Das Krankheitsbild des Schlaganfalls stellt in den westlichen Industrieländern, nach ischämischen Herzkrankheiten, die 2. häufigste Todesursache dar (siehe **Tabelle 1**) (1). Im Erwachsenenalter ist es die häufigste Ursache für eine schwere Behinderung, medizinökonomisch betrachtet, eine der teuersten Krankheitsgruppen in westlichen Industrieländern und in China, Russland und Brasilien wurde es sogar bereits als Todesursache Nummer 1 angeführt (2). Jedes Jahr erkranken in Österreich rund 20.000 Menschen daran und ca. 60.000 leiden unter Schlaganfallfolgen (3). Bei Betrachtung der Geschlechteraufteilung sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Mortalität hängt stark von der Ätiologie ab: Infarkte kleinerer Arterien (lakunäre Infarkte) enden weniger oft letal als Infarkte großer hirnersorgender Arterien (Territorialinfarkte) (4). Zusätzlich spielt das Alter, Komorbiditäten, sowie die Verfügbarkeit und der Einsatz adäquater Therapien eine wichtige Rolle im Krankheitsausgang.

Tabelle 1: Top 10 Todesursachen der westlichen Industrieländer (1)

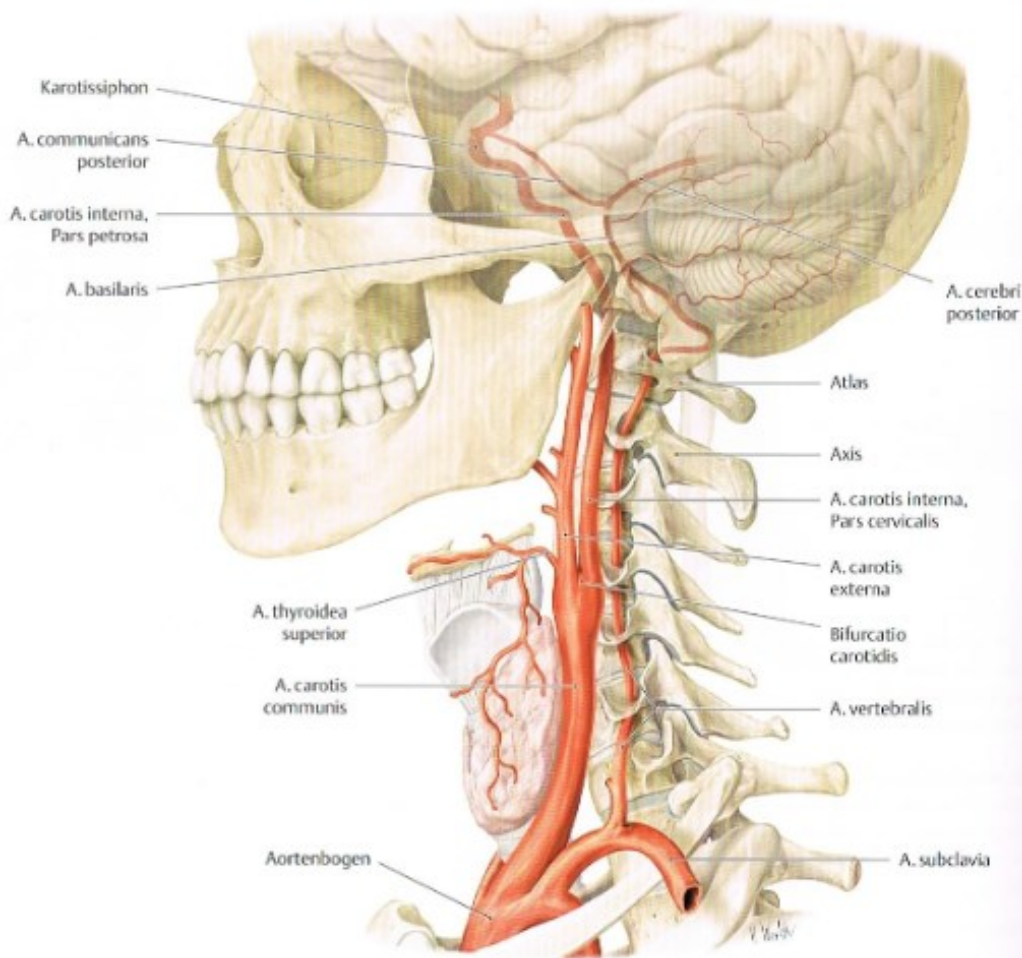
High-income countries	Deaths in millions	% of deaths
Ischaemic heart disease	1.42	15.6%
Stroke and other cerebrovascular disease	0.79	8.7%
Trachea, bronchus, lung cancers	0.54	5.9%
Alzheimer and other dementias	0.37	4.1%
Lower respiratory infections	0.35	3.8%
Chronic obstructive pulmonary disease	0.32	3.5%
Colon and rectum cancers	0.30	3.3%
Diabetes mellitus	0.24	2.6%
Hypertensive heart disease	0.21	2.3%
Breast cancer	0.17	1.9%

1.1.2 Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie

1.1.2.1 Anatomie - Zerebrale Gefäßversorgung (4-6)

Die Gefäßversorgung des Gehirns wird durch 4 entscheidende Arterien gewährleistet: Die A. carotis communis dextra, entspringend aus dem Truncus brachiocephalicus, die A. carotis communis sinistra, entspringend aus dem Aortenbogen, und den beiden Ae. vertebrales dextra und sinistra, entspringend jeweils aus der rechten und linken A. subclavia (siehe **Abbildung 1**). Sowohl außerhalb, als auch innerhalb des Schädels teilen sie sich in weitere Äste auf und bilden ein komplexes Gefäßsystem, das eine ausreichende Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und dem Hauptnährstoff Glukose sichert. Zahlreiche Anastomosen sorgen bei Verschluss oder starker Verengung diverser Arterien für die bestmögliche Aufrechterhaltung der Energiezufuhr.

Abbildung 1: Oberflächlicher Verlauf der Großhirnarterien (6)



Verläufe und Aufzweigungen der 4 Hauptarterien:

1. **A. carotis communis dextra:**

Sie entspringt aus dem Truncus brachiocephalicus und verläuft in Richtung kranial. Auf Höhe des Cricoids, an der Bifurcatio carotica, teilt sie sich in die **A. carotis interna (ACI)** und **externa (ACE)** auf.

Die **ACI** verläuft dann ohne weitere Aufzweigung bis zur Schädelbasis und gelangt durch den Canalis caroticus nach intrakraniell. Dort teilt sie sich weiter in die wichtigen Endäste A. cerebri media (ACM) und A. cerebri anterior (ACA). Vor dieser Aufzweigung („Karotis T“) entspringen der ACI 3 weitere kleinere Arterien: Die A. ophthalmica, die A. communicans posterior und die A. choroidea anterior. Ab Eintreten in den Canalis caroticus ist der Verlauf der ACI von vielen Krümmungen durchsetzt. Aus diesem Grunde wurde sie in 4 anatomisch-topografische Teile gegliedert. Dies hat den Vorteil, dass bei pathologischen Prozessen, welche entlang des Verlaufs der ACI häufig auftreten und möglichen folgenden interventionellen Eingriffen eine leichtere örtliche Beschreibung und Orientierung erfolgen kann.

Die 4 Teile sind wie folgt (siehe **Abb. 2**):

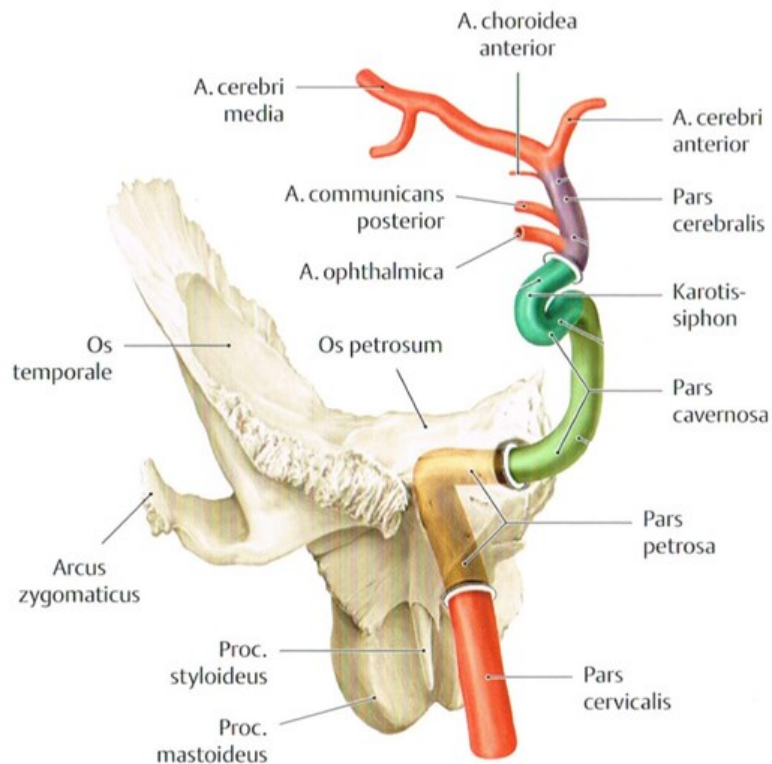
- ↪ **Pars cervicalis** (v.a. im Spatium lateropharyngeum)

- ↪ **Pars petrosa** (im Canalis caroticus des Felsenbeins)

- ↪ **Pars cavernosa** (entlang einer S-förmigen Krümmung im Sinus cavernosus)

- ↪ **Pars cerebralis** (in der Cisterna chiasmatica des Subarachnoidalraums)

Abbildung 2: Verlauf der rechten ACI - ventrale Ansicht (6)



Die **ACE** gibt von proximal nach distal aufsteigend 3 Hauptäste ab: Die A. thyroidea superior, die A. lingualis, und die A. facialis. Letztere bildet mit ihrem Endast eine oft wichtige Anastomose zur intrakraniellen A. ophthalmica. Als stärksten Ast gibt die ACE die A. maxillaris ab, die hinter dem Collum mandibulae in die tiefe Gesichtsregion zieht und v.a. Kaumuskulatur und Zähne versorgt. Außerdem entspringt aus ihr die A. meningea media, die die größte Arterie zur Versorgung der harten Hirnhaut darstellt. Nach Abgabe der A. maxillaris wird die ACE zur A. temporalis superficialis, welche am äußeren Schläfenknochen beidseits nach kranial weiterverläuft. Bei der operativen Behandlung einer intrakraniellen Stenose der ACM, der „extrakraniell-intrakraniellen Bypass-Operation“, wird diese Arterie mit einem kortikalen Ast der A. cerebri media transossär anastomosiert.

2. A. carotis communis sinistra:

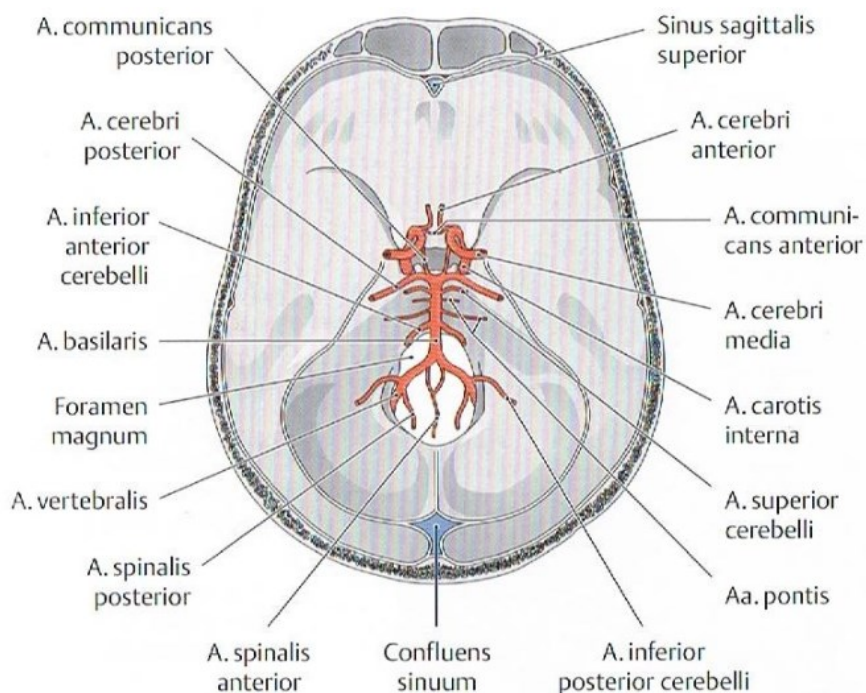
Sie entspringt, direkt distal des Truncus brachiocephalicus, aus dem Aortenbogen und verläuft danach äquivalent zur Gegenseite.

3. A. vertebralis (AV) dextra und sinistra:

Entspringend aus der A. subclavia dextra und sinistra, verlaufen sie in Richtung kranial durch die Foramina transversaria der oberen 6 Halswirbel, umrunden den lateralen Teil des Atlas (Atlasschleife) und treten durch das Foramen occipitale magnum in die hintere Schädelgrube ein. Intrakraniell schließen sie sich zur A. basilaris (AB) zusammen. Sie liegt auf dem Clivus und gibt Äste zur Versorgung des Innenohrs und des Kleinhirns ab. Letztlich teilt sie sich wiederum in die beiden Aa. cerebri posteriores (ACP) auf. In dieser Region entspringen unter anderem die Aa. choroideae posteriores und die Aa. communicantes posteriores (Pcom), die die Verbindung zum Karotisstromgebiet darstellen.

Die Gehirnanteile in der vorderen und mittleren Schädelgrube werden somit durch die beiden Karotiden versorgt („Karotisstromgebiet“), die Anteile in der hinteren Schädelgrube durch die Aa. vertebrales bzw. die A. basilaris („vertebrobasiläres Stromgebiet“). Die Aa. communicantes posteriores verbinden die beiden Stromgebiete miteinander. Die A. communicans anterior, die zwischen den beiden Aa. cerebri anteriores verläuft, schließt dieses Gebilde letzten Endes zu einem Ring zusammen, dem „Circulus arteriosus cerebri (Willisii)“. Dessen Lage in Projektion auf die Schädelbasis ist in **Abbildung 3** schematisch dargestellt.

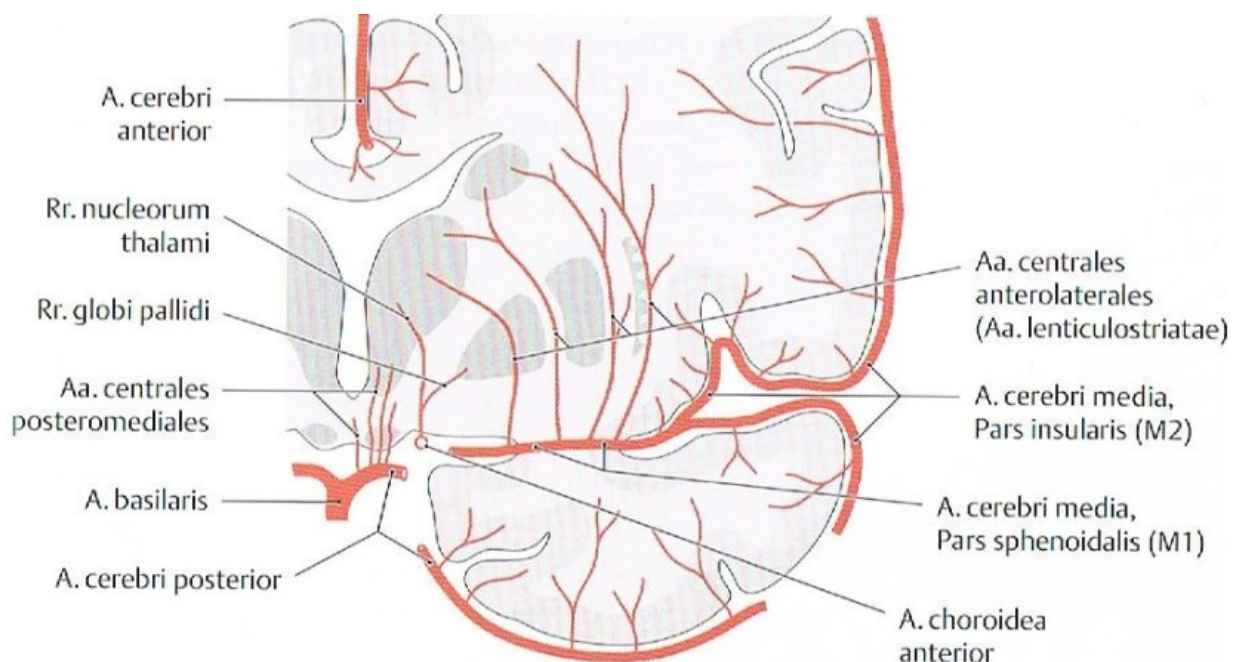
Abbildung 3: Circulus arteriosus cerebri in Projektion auf die Schädelbasis (6)



Funktionelle Einteilung der Hirngefäße:

Die Hirnarterien werden funktionell in *Zirkumferenzarterien* und *perforierende Arterien* eingeteilt (siehe **Abbildung 4**). Erstere entspringen aus dem Circulus arteriosus und aus der A.vertebralis bzw. basilaris und verlaufen an der Hirnoberfläche (Pia-Arterien). Sie geben kleine Äste in nahegelegene Kortexabschnitte ab und bilden mit anderen Zirkumferenzarterien ausgedehnte „leptomeningeale“ Anastomosen. Hierzu zählen auch die 3 zerebralen Hauptarterien ACM, ACP und ACA. Die *perforierenden Arterien* hingegen verlassen ihre Stammarterie sehr zentral und fast rechtwinkelig sofort nach intrazerebral. Sie entspringen den proximalen intrakraniellen Gefäßen, aus dem Circulus arteriosus und aus den basalen Abschnitten der langen Zirkumferenzarterien. Ihr Durchmesser ist sehr dünn, sie gehen kaum Anastomosen ein und sind funktionelle Endarterien. Ihre Aufgabe ist es, subkortikale Kerngebiete und große Anteile des Marklagers zu versorgen. Als Beispiel lassen sich hier die Aa. lenticulostriatae nennen, die v.a. für die Versorgung der Capsula interna und der Basalganglien verantwortlich sind und bei hypertensiven Blutungen am häufigsten rupturieren.

Abbildung 4: Penetrierende und Zirkumferenzarterien (6)

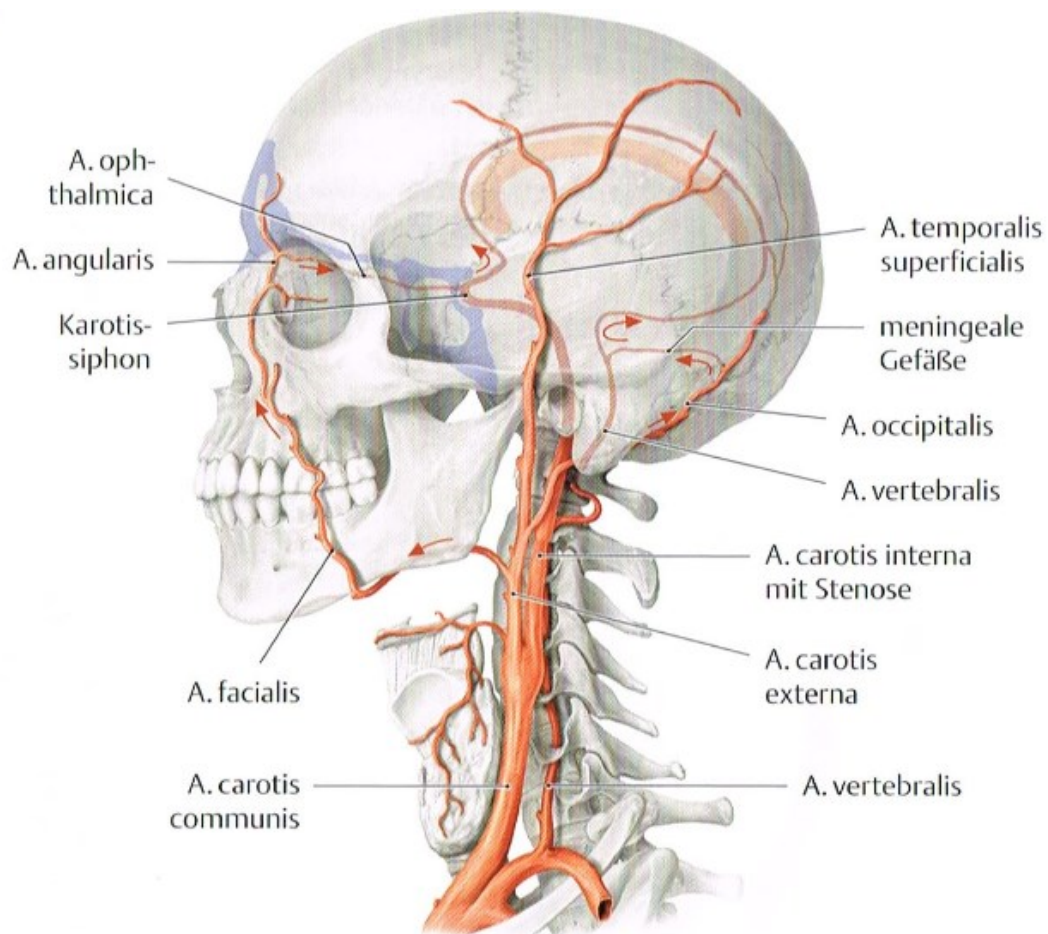


Kollateralen - Das Sicherheitssystem der zerebralen Durchblutung:

Wie bereits erwähnt, gibt es zahlreiche Anastomosen zwischen den einzelnen zerebralen Arterien. Sie stellen sicher, dass auch bei Verengung oder Verschluss eines oder sogar mehrerer Gefäße ausreichend viel Blut im betroffenen Gebiet zur Verfügung steht. Die wichtigsten kollateralen Versorgungswege sind im Folgenden angeführt:

- Physiologische Anastomosen zwischen extra- und intrakraniellen Gefäßen (z.B. ACE → A. facialis → A. ophthalmica → ACM, siehe **Abb. 5**)
- Der Circulus arteriosus cerebri (siehe **Abb. 3**)
- Leptomeningeale Anastomosen (zwischen den Zirkumferenzarterien)

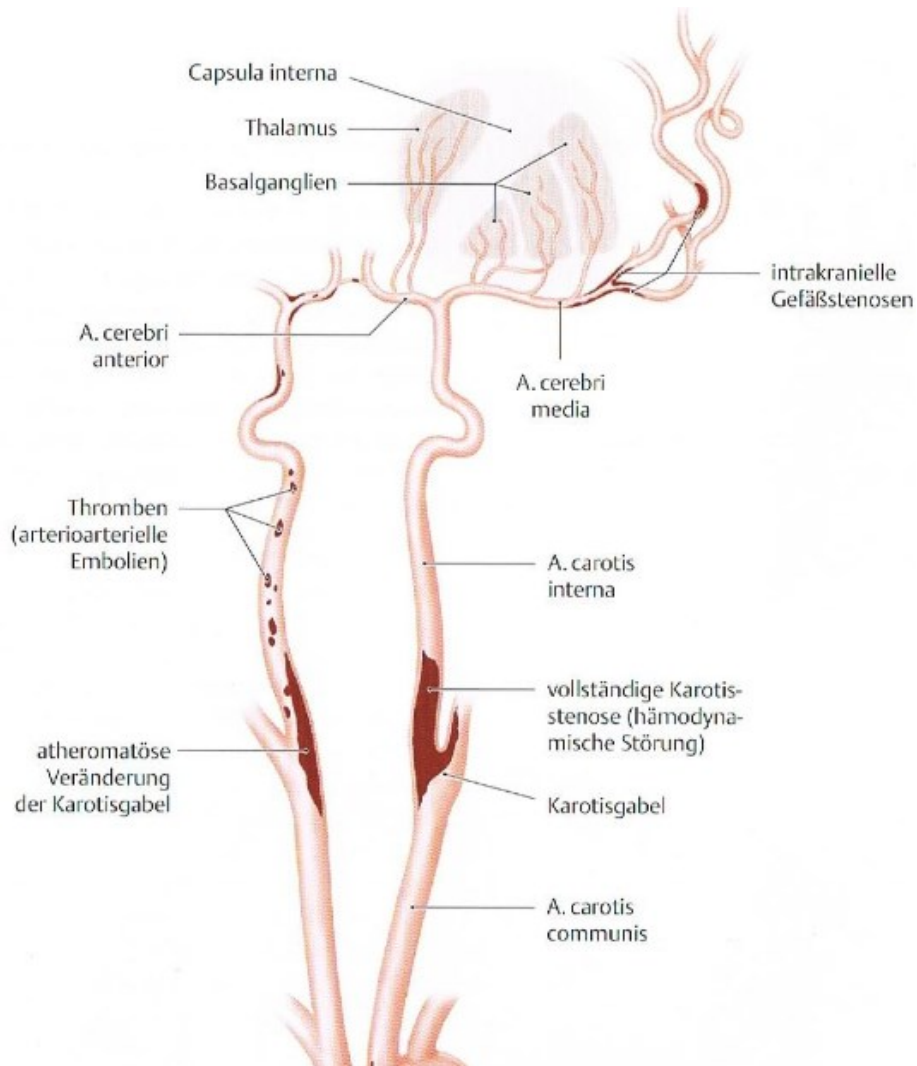
Abbildung 5: Kollateralen (7)



Atherosklerotische Prädilektionsstellen:

Atherosklerose ist eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung eines Schlaganfalls. Auf Grund der anatomischen Gegebenheiten kommt es an besonderen Stellen gehäuft zu atherosklerotischen Ablagerungen. Intrakraniell sind es Arterienverzweigungen und Krümmungen, extrakraniell findet man sie an den Abgängen und Bifurkationen der großen Gefäße (siehe **Abb. 6**). Grund dafür sind rheologische Umstände. Durch die Verzweigungen, Krümmungen und Abgänge, kommt es zu Verwirbelungen des Blutstroms. Dies erzeugt wiederum eine besondere Belastung der Gefäßwände, in die sich leichter atherosklerotisches Material einlagern kann. Bei Untersuchungen zur Feststellung des Risikos einen Schlaganfall zu erleiden, werden gerade aus diesem Grund alle Prädilektionsstellen so gut wie möglich untersucht, meist mittels extra- und transkraniellem Ultraschall. Jedoch nicht nur die großen zerebralen Gefäße können betroffen sein, auch kleinere Arterien und Arteriolen werden von Arteriosklerose befallen. Diese führt zu einer Hyalinisierung und fibrösen Hyperplasie bis hin zur Nekrose der Intima und Media. In der Entstehung spielt jahrelanger Hypertonus und Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle. Folglich können sich lakunäre Infarkte ausbilden, die bis zum „Status lacunaris“, einer auch durch den Namen „subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie“ (SAE) oder Morbus Binswanger bekannte Krankheit, führen können. Dabei kommt es zu multiplen kleinen Infarkten in Hirnstamm und Stammganglien, einer vakuolären Demyelinisierung des Marklagers beider Hemisphären und diffuser periventrikulärer Dichteminderungen im CT. Die SAE ist die wichtigste Form der vaskulären Demenz und es wird angenommen, dass gerade in Industrieländern eine hohe Prozentzahl der älteren Menschen bereits Läsionen der weißen Hirnsubstanz aufweisen (8).

Abbildung 6: Atherosklerotische Prädilektionsstellen (6)



1.1.2.2 Physiologie und Pathophysiologie des Hirnstoffwechsels (2,4)

Sauerstoff und Energiebedarf

Das Gehirn ist ein Organ mit sehr hohem Energiebedarf. Es verbraucht 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des menschlichen Körpers und 50% der Kohlenhydratzufuhr. Dies verlangt ein hohes Maß an Durchblutung, genaugenommen 15% (etwa 1,2L) des Herzminutenvolumens. Der zerebrale Blutfluss (CBF) liegt bei Erwachsenen somit bei ca. 60-80ml pro 100g Hirngewebe pro Minute. Eine Verringerung der Durchblutung führt jedoch nicht sofort zu neurologischen Ausfällen, da der CBF auch aus Sicherheitsgründen sehr hoch ist.

Dies bedeutet, dass es erst bei einem Absinken auf 1/3 bis 1/4 des Ausgangswertes (etwa 20ml/100g/min) zu Funktionsstörungen kommt. Wie bereits erwähnt, braucht das Gehirn v.a. Glukose und Sauerstoff als Energielieferanten. Glukose wird dabei zu 95% oxidativ zu CO₂ und H₂O metabolisiert und zu 5% anaerob zu Pyruvat abgebaut. Der anaerobe Weg führt jedoch zu einer viel geringeren Energieausbeute, sodass die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff empfindlich genau gemessen und auch geregelt wird.

Ischämieschwelle - Infarktschwelle - Penumbra

Die zur Verfügung stehende Energie wird von den Neuronen für wichtige funktionelle und zelluläre Aufgabenbereiche eingesetzt. Zum einen wird sie gebraucht, um die Funktion der Nervenzellen zu bewahren, d.h. um Aktionspotentiale regelrecht zu erzeugen bzw. weiterzuleiten. Zum anderen wird jedoch auch zur Erhaltung der Zellstruktur und somit der Integrität Energie benötigt.

Durch den unterschiedlichen, aufgabenbereichsspezifischen Bedarf an Energie lassen sich bei Absinken des CBFs verschiedene Schwellen beschreiben. Die **Ischämieschwelle** beschreibt jene Grenze, bei der die Durchblutung soweit gesunken ist, dass die Funktion der Nervenzelle eingestellt wurde. Dabei unterscheidet sich der Schwellenwert bei verschiedenen Hirnregionen. Als Beispiel ist der Hirnstamm etwas weniger empfindlich als das Großhirn und der Cortex etwas weniger empfindlich als das Marklager. Die Ischämieschwelle befindet sich bei 18-22ml/100g Hirngewebe/Minute. Auf molekularer Ebene kommt es zum Ausströmen von Kaliumionen in den Extrazellulärraum und Einströmen von Kalzium- und Natriumionen in den Intrazellulärraum. Dies führt zur Negativierung der Zelloberfläche und somit zur Depolarisation der gesamten Zelle. Die elektrische Erregbarkeit ist nicht mehr möglich, jedoch gilt dieser Zustand noch als reversibel.

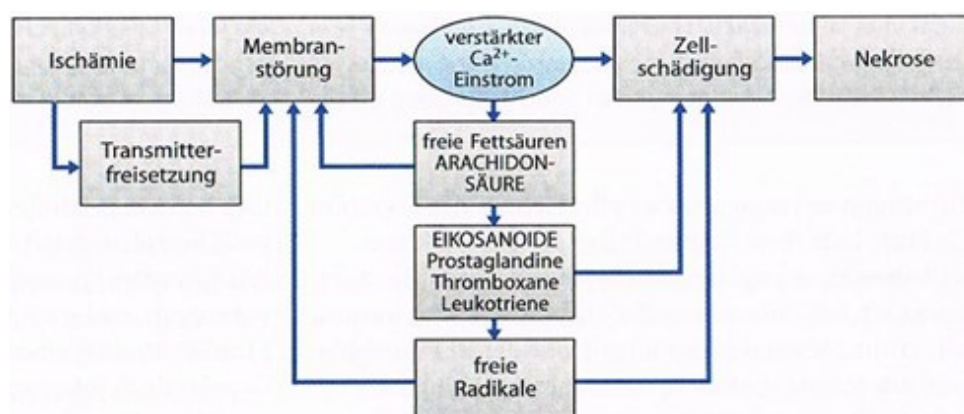
Bei weiterem Absinken der Durchblutung auf unter 8-10ml/100g Hirngewebe/Minute bzw. längerer Zeit unter der Ischämieschwelle, kommt es zur Schädigung der zellulären Integrität. Diese Grenze wird als **Infarktschwelle** beschrieben. Nach Verlust der Funktion, verliert das Neuron nun auch seine zelluläre Struktur und stirbt ab. Die einzelnen Schwellenwerte und die damit verbundenen Reaktionen sind in **Abbildung 7** zusammengefasst.

Die Folgen der Minderdurchblutung: Zytotoxisches und vasogenes Hirnödem - Exzitotoxizität

Wie bereits erwähnt, kommt es bei Minderversorgung durch Sauerstoff und Glukose zunächst zum Versagen des Funktionsstoffwechsels. Die metabolische Energiegewinnung wird von aerob auf anaerob umgestellt und aus Pyruvat wird Lactat produziert. Dadurch kommt es nun zur Azidose, welche gemeinsam mit den Elektrolytverschiebungen für das Eindringen von Wasser in den Intrazellulärraum verantwortlich ist. Es entsteht ein **zytotoxisches Hirnödem**. Dies ist im Diffusions-MRT bereits sichtbar. Bei länger andauernder Ischämie bricht auch die Blut-Hirn-Schranke zusammen und Plasmabestandteile treten gemeinsam mit Wasser in den Extrazellulärraum ein. Es kommt zusätzlich zu einem **vasogenen Hirnödem**. Durch den erhöhten Wassergehalt kann es zur raumfordernden Wirkung kommen und der intrakranielle Druck steigt an. Der lokale CBF sinkt dadurch noch weiter ab, da auch die Blutversorgung durch den erhöhten Druck behindert wird. Bei ausgedehnten Ödemen kann die Raumforderung zur Massenverschiebung und sogar bis zur supra- bzw. infratentoriellen Herniation führen.

Ein weiterer Mechanismus, der bei Ischämie in Gang gesetzt wird, ist die terminale, unphysiologisch hohe Ausschüttung von exzitatorischen Transmittern wie z.B. Glutamat. Sie führen zu einer Öffnung von Kalziumkanälen, wodurch es zur Anreicherung von intrazellulärem Kalzium kommt. Dies bewirkt die Produktion von freien Radikalen, Leukotrienen und Stickstoffmonoxid (NO), welche die von Ischämie betroffenen Neuronenzellen noch zusätzlich schädigt. Das Phänomen wird **Exzitotoxizität** genannt und tritt früh in der Kaskade der ischämisch bedingten Reaktionen (in **Abb. 8** dargestellt) auf.

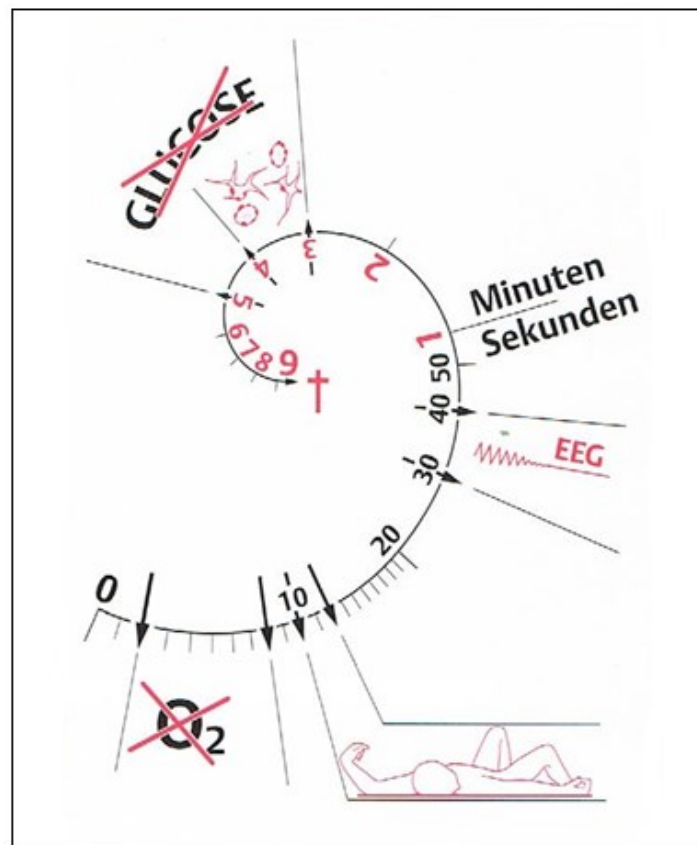
Abbildung 8: Reaktionen im Ablauf einer ischämischen Schädigung (2)



Totale Ischämie des Gehirns

Bei komplettem Ausfall der Substratzufuhr, wie z.B. bei einem Herzstillstand, kommt es sehr schnell zum Erliegen der Gehirnfunktion. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Gehirn im Gegensatz zur Muskulatur fast keine Speicherkapazitäten für Glukose besitzt. Im zeitlichen Verlauf (siehe **Abb. 9**) gibt es bereits nach 2-8 Sekunden keinen freien Sauerstoff mehr, nach 10-12 Sekunden tritt Bewusstlosigkeit auf und nach 30-40 Sekunden lässt sich im EEG keine elektrische Aktivität mehr nachweisen. Bereits nach 3-4 Minuten kann man histologisch eine Nekrose des Hirnparenchyms feststellen und nach 9 Minuten der totalen Ischämie, tritt der Tod ein. Die einzige Möglichkeit, wie dieser Zustand noch länger überlebt werden kann, ist die Hypothermie. Die Aktivität und somit der Nährstoffbedarf des Gehirns wird durch Abkühlung verringert, wodurch es nicht so rasch zu einer Minderversorgung kommt und die Kaskade der ischämischen Reaktionen verzögert abläuft. Ein möglicher therapeutischer Nutzen in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls wird zurzeit in einer internationalen Studie (EuroHYP-1) erforscht (9).

Abbildung 9: Auswirkung der Ischämie auf das Gehirn (4)



1.1.3 Ätiologien des Schlaganfalls

Nach Behandlung der pathophysiologischen Grundlagen des Schlaganfalls wird hier auf die verschiedenen Ursachen eingegangen. Prinzipiell ist allen als Folge gemeinsam, dass es in Teilen des Gehirns zu einer Unterversorgung von Sauerstoff und Glukose kommt, und dies an verschiedenen Orten und durch verschiedene Mechanismen. So wird primär zwischen ischämischen Infarkten (80-85%) und Infarkten durch Blutungen bzw. venösen Thrombosen (15-20%) unterschieden. Zusätzlich kann es auch zu Einblutungen in bereits ischämisch geschädigte Bereiche kommen (hämorrhagische Transformation).

Im Folgenden wird unter Berücksichtigung des Themas dieser Diplomarbeit ausschließlich auf die zerebrale Ischämie eingegangen.

1.1.3.1 Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls (4,10)

Es gibt zahlreiche verschiedene Mechanismen, wie es zu einem ischämischen Schlaganfall kommen kann. Letzten Endes führen Stenosen und Gefäßverschlüsse hirnversorgender Arterien zu akuter bzw. chronischer („hämodynamischer“) Unterversorgung des Hirnparenchyms mit Substraten.

Bei der folgenden Einteilung wird zunächst auf den Ort und danach auf die Art der Pathologie eingegangen. Dies soll bei den vielen verschiedenen Krankheitsbildern, die letztlich zur Ischämie führen können, einen Überblick verschaffen. In **Abbildung 10** sind alle Ätiologien zusammenfassend dargestellt.

1. Makroangiopathie der extra- und intrakraniellen (supraaortalen) Gefäße:

Häufigkeit 20-40%

a) Atherosklerotisch bedingt (**häufig**)

b) Nicht atherosklerotisch (**selten**):

→ Dissektion, Fibromuskuläre Dysplasie

→ Nicht erregerbedingte Vaskulitiden (Riesenzellerteriitis, Takayasu-Syndrom)

→ Erregerbedingte Vaskulitiden (bei akuter oder chronischer Meningitis durch Bakterien, Viren, oder Pilze)

→ Selten: Moya-Moya-Erkrankung und drogeninduzierte Spasmen

2. Zerebrale Mikroangiopathie: Häufigkeit 20-40%

- a) Atherosklerotisch bedingt: Mikroatherome und Lipohyalinose perforierender Arterien
- b) Nicht atherosklerotisch: Vaskulitiden

3. Proximale Emboliequelle: Häufigkeit 25-40%

- a) Kardiale Embolie: Bei Vorhofflimmern, Herzklappenfehlern, Koronarer Herzkrankheit etc.
- b) Paradoxe Embolie: Vorhofseptumdefekt bzw. persistierendes Foramen ovale und tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose oder Thrombophilie
- c) Atherosklerose des Aortenbogens

4. Gerinnungsstörungen: Häufigkeit < 5%

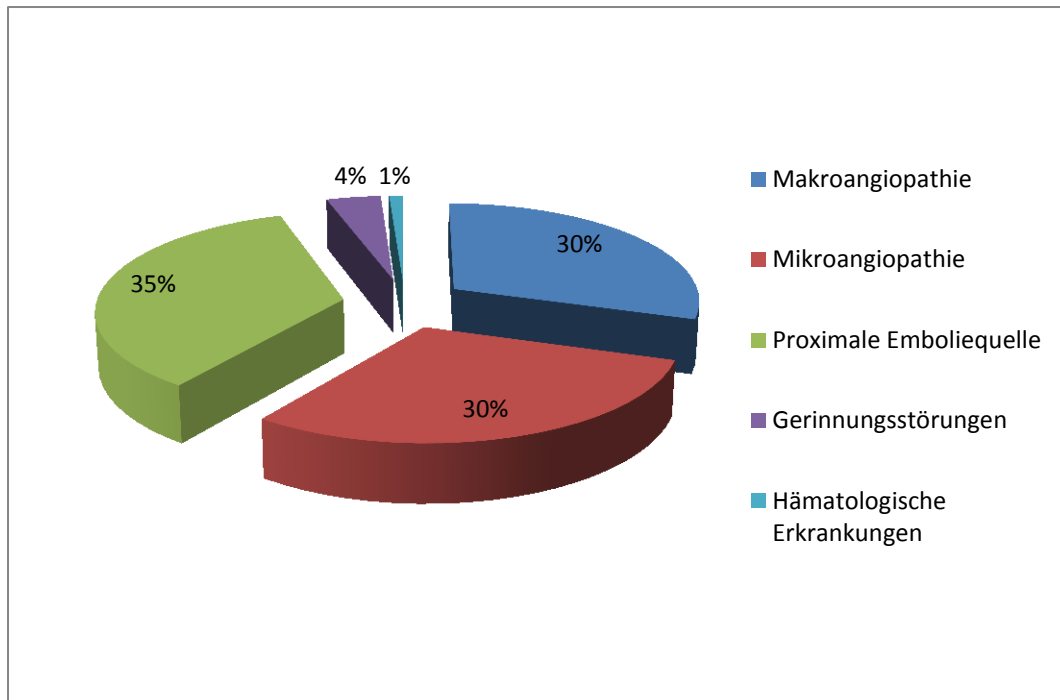
Meist bei juvenilem Insult und als Co-Faktor entscheidend.

- a) Genetisch bedingt: AT III-, Protein S- bzw. Protein C- Mangel, APC-Resistenz etc.
- b) Erworben: Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Disseminierte intravasale Gerinnung

5. Hämatologische Erkrankungen: Häufigkeit < 1%

→ Polyzythämie, Hämoglobinopathien, Eisenmangelanämien, Leukämie, Thrombozytenfunktionsstörungen, etc.

Abbildung 10: Ätiologien des ischämischen Schlaganfalls (4,10)



1.2 Intrakranielle Atherosklerose als Ursache für Schlaganfälle

1.2.1 Epidemiologie

Atherosklerotische Stenosen der großen intrakraniellen Arterien (Carotissiphon, A. cerebri media, distale A. vertebralis und A. basilaris) sind eine bedeutende Ursache für das Entstehen von ischämischen Infarkten (11). 20% - 40% der PatientInnen mit atherosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Gefäße weisen dies auch intrakraniell auf (12,13). Weltweit trifft das Krankheitsbild, im englischen als „LAICOD - Large Artery Intracranial Occlusive Disease“ bezeichnet, besonders für die asiatische, die lateinamerikanische und die schwarze Bevölkerung zu. Im Vergleich dazu, ist die weiße Bevölkerung überwiegend von Atherosklerose der extrakraniellen Arterien betroffen (14-17). Durch die verschiedene Aufteilung ergeben sich bei der Häufigkeit der Schlaganfälle durch intrakranielle Atherosklerose starke rassenspezifische Unterschiede (18). Erst durch neuere Studien wurde es jedoch auch möglich die unterschiedlichen Prävalenzen in Zahlen fassen zu können (14). **Tabelle 2** gibt einen Überblick darüber. Die Gründe für die rassenspezifischen Unterschiede konnten noch nicht geklärt werden, jedoch wurden zwei verschiedene Hypothesen aufgestellt. Die Erste ist, dass es bei Schwarzen, AsiatInnen und LateinamerikanerInnen eine gewisse genetische Prädisposition gibt, die das

Auftreten von Atherosklerose der großen intrakraniellen Arterien zur Folge hat. Die zweite Hypothese ist, dass v.a. ethnische und rassenspezifische Unterschiede in der Führung des „Lifestyle“ bzw. häufigeres Vorkommen von Risikofaktoren wie z.B. höhere Raten an Diabetes und Hypercholesterinämie in gewissen Populationen, die Hauptrolle bei der Verteilung spielt (15).

Allen verschiedenen Bevölkerungsgruppen jedoch gemeinsam ist, dass Schlaganfälle auf Grund intrakranieller arterieller Stenosen mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden sind (19). So liegt bei PatientInnen mit kürzlich stattgefundenem Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke) durch höhergradige Stenosierung (70-90%) einer großen Hirnbasisarterie das Rezidivrisiko bei etwa 23% innerhalb des 1. Jahres. Dies trotz gerinnungshemmender Therapie mittels Acetylsalicylsäure und Standardmanagement vaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes etc.) (19).

Tabelle 2: Häufigkeiten von "LAICOD" unterschiedlicher ethnischer Gruppen (15)

Ethnische Gruppe	Häufigkeit (%)
Chinesisch	33-50
Thailändisch	47
Koreanisch	56
Süd Asiatisch	54
Weißer US - BürgerInnen	1
Schwarze US - BürgerInnen	6
Lateinamerikanische US -BürgerInnen	11

1.2.2 Pathogenese

Es gibt zurzeit einige Theorien, wie es zur Entstehung von Atherosklerose kommen kann. Sicher ist jedoch, dass es sich dabei um ein multifaktorielles Geschehen handelt. So spielen Lifestyle, genauso wie genetische Faktoren, bis hin zu Infektionen eine Rolle in der Pathogenese. Bis heute wurden folgende Ansätze in Erwägung gezogen (20):

- **Filtrationstheorie:** Lipide werden aus dem Blut in die Intima filtriert und dort zunehmend angereichert.
- **Perfusionstheorie:** Dabei werden Lipide aus der Blutbahn durch die Gefäßwand hindurch in die Lymphkapillaren der Adventitia transportiert.

- **Thrombotische Theorie:** Thrombotisches Material, welches in die Gefäßwand aufgenommen wurde, verursacht Intimaveränderungen.
- **Monoklonale Theorie:** Klone glatter Muskelzellen proliferieren tumorähnlich in der Arterienwand.

Neben den bereits genannten Theorien gibt es jedoch noch eine weitere, welche durch Beachten polyätiologischer Abläufe in den letzten Jahren die plausibelste aller Theorien darstellt:

🚩 **Die Endothelläsionstheorie - „Response to Injury“ - Hypothese:**

Die Grundlage dieser Hypothese stützt sich darauf, dass es nach Verletzung des Endothels zu einer Permeabilitätserhöhung und Anheften von Thrombozyten und Monozyten an das Endothel kommt. Dies löst wiederum eine Kette von Folgereaktionen aus, welche letztendlich zur Einlagerung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumkristallen in die Gefäßwand führt.

Eingeteilt wird dieses komplexe Vorgehen in 5 Schritte (20):

1) Initiale Phase:

Hier kommt es zunächst zur Schädigung der Endothelzellen bzw. zur Endotheldysfunktion. Auslöser hierfür sind Hypertonus, Nikotin, Hyperlipidämie, Immunmechanismen und hämodynamische Faktoren. Folglich steigt die Permeabilität der Endothelzellschicht und es kommt zur veränderten Genexpression (NO - Synthetase produziert NO, welches antiinflammatorisch wirkt). Auf Grund der erhöhten Durchlässigkeit gelangen nun Lipoproteine (v.a. LDL - „low density lipoprotein“) passiv in die Intima der Gefäßwand. Dort kann deren Cholesterinanteil direkt von HDL („high density lipoprotein“) übernommen und wieder ins Blut befördert werden. Andernfalls wird LDL jedoch unter dem Einfluss bestimmter Enzyme oxidiert (zu minimal oxidierten LDL - „mo-LDL“) und in der Intima angehäuft.

2) Inflammatorische Phase:

Bei Akkumulation der oxidierten Lipoproteine in der Gefäßwand schütten die Endothelzellen Chemokine aus, welche zur Adhäsion und Einwanderung von Monozyten aus der Blutbahn und deren Umwandlung zu Makrophagen führen. Folglich wandern auch T-Lymphozyten in die Arterienintima ein und auch systemisch kommt es zur inflammatorischen Antwort: Im Plasma kann eine erhöhte Konzentration des C-reaktiven Proteins gemessen werden. Die potentielle Möglichkeit des CRPs, als prädiktiver Biomarker erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse zu fungieren, wird derzeit diskutiert (siehe Kapitel 4.1.6).

3) Schaumzellbildung:

Nach Einwanderung der Makrophagen in die Intima führen weitere Enzyme zur Umwandlung des LDLs in hoch oxidiertes LDL. In dieser Form können die Makrophagen Lipoproteine sehr rasch aufnehmen und es kommt zur Bildung von „Schaumzellen“ (lipidspeichernde Makrophagen). Je nach Lipidmenge häufen sich die Schaumzellen nun an und gehen im weiteren Verlauf zu Grunde, wobei immer größere Mengen an oxidiertem LDL wieder frei werden.

4) Bildung fibröser Plaques:

Die Makrophagen interagieren jedoch auch mit den eingewanderten Lymphozyten und es kommt zur Ausschüttung von Interferon-gamma (INF- γ), welches die Entzündungsreaktion verstärkt. Durch die Inflammation werden nun Wachstumsfaktoren wie Interleukin-6 (IL-6) und basic-Fibroblast-Growth-Factor (bFGF) ausgeschüttet: Es kommt zum Einwandern und zur Proliferation von glatten Muskelzellen aus der Tunica muscularis in die Intima und somit zur Bildung einer fibrösen Plaque.

5) Komplexe Läsion und Thrombose:

Das bei der Entzündung gebildete $\text{INF-}\gamma$ und proteinspaltende Enzyme (Proteinasen) der Makrophagen hemmen jedoch die glatten Muskelzellen daran extrazelluläre Matrix zu produzieren - die Plaque wird instabil. Dies kann soweit führen, dass es zur Ruptur der fibrösen Kappe kommt, was wiederum die Ausschüttung des prothrombotischen Tissue-Factors und die Entwicklung eines lokalen Thrombus zur Folge hat. Außerdem kann es durch gewisse Zellen, den sog. „Perizyten“ zur Verkalkung und sogar bis zur „Verknöcherung“ der Gefäßwand kommen. Die fatalen Folgen der zunehmenden Veränderungen und Läsionen der Plaques sind letzten Endes Thrombosen, Embolien, Stenosen und Gefäßverschlüsse - die Auslöser eines Schlaganfalls.

1.2.3 Risikofaktoren

Bei Betrachtung der „Response-to-Injury“ - Hypothese werden nun auch die Risikofaktoren, Atherosklerose zu entwickeln, verständlich. Es handelt sich dabei um Noxen durch die es entweder zur Schädigung der Endothelzellschicht und/oder zur Förderung der Einlagerungen in die Arterienwand kommt. Prinzipiell unterscheidet man zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren. Als nicht modifizierbar gelten Alter, Geschlecht und die genetische Disposition zu kardio- und zerebrovaskulären Krankheiten (2). Modifizierbar und somit Mittelpunkt der Primär- und Sekundärprävention sind v.a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotin, Alkoholüberkonsum, erhöhtes Fibrinogen und erhöhtes Homozystein im Serum (4). Folgend werden alle pathogenetischen Mechanismen der einzelnen Noxen angeführt und nach neuesten Erkenntnissen besprochen.

Nicht modifizierbare Risikofaktoren:

❖ **Alter:**

Es ist erwiesen, dass sich mit steigendem Alter auch das Risiko einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden, vermehrt. Dies ist unter anderem auf die progressiven strukturellen und funktionellen Veränderungen der Arterienwände zurückzuführen. Makroskopisch kann man eine Dilatation, Konvulsion und Erweiterung des Gefäßlumens sowie eine Verdickung der Gefäßwand beobachten. Die mikroskopischen Effekte, die dahinterstehen, sind eine strukturelle Veränderung der Endothelzellschicht (irreguläre Formen und gesteigerte Zellhöhe), Proliferation und Migration von glatten Muskelfasern sowie Kollagenablagerungen in der Gefäßintima. Durch zusätzlichen Abbau der Elastinfasern und Einlagerung von Glykosaminoglykanen sowie Kalziumkristallen in die Wände der Gefäße resultiert eine zunehmende Verhärtung und Starrheit. Hinzu kommt, dass sich während des Alterns auch funktionelle Einschränkungen entwickeln. So ist die Fähigkeit zur Vasodilatation durch verminderte Sensitivität gegenüber Acetylcholin bzw. einer verminderten Produktion und Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) erniedrigt. Im Gegensatz dazu steigt die Sensitivität der Endothelzellen gegenüber apoptotischen Reizen. Dadurch wird die Regeneration deutlich erschwert (21). Durch die verminderte Elastizität sowie den Verlust der suffizienten Vasodilatation kommt es zu erhöhtem Blutdruck, was wiederum die Atherogenese fördert. Die beschriebenen Vorgänge der Gefäßwandveränderungen führen nachweislich ab der dritten bis vierten Lebensdekade zu ersten Lipideinlagerungen in den Hirnarterienwänden (22). Das Fortschreiten dieser Einlagerungen, bis zur manifesten Atherosklerose, gilt es durch Präventivmaßnahmen modifizierbarer Risikofaktoren zu verhindern.

❖ **Geschlecht:**

Männer sind früher und häufiger von atherosklerotischen Veränderungen betroffen. Dies wirkt sich auch auf die Zahl an Schlaganfällen aus, welche vom männlichen Geschlecht dominiert wird. Bei Betrachtung der Insultinzidenz, unabhängig der Ätiologie, überwiegt jedoch zwischen dem 35. und 44.

Lebensjahr und nach dem 85. Lebensjahr das weibliche Geschlecht. Dafür werden verschiedene Ursachen diskutiert. Bei der jungen Frau (35. - 44. Lj.) könnten prothrombotische Eigenschaften erhöhter Östrogenspiegel durch Kontrazeptiva bzw. während Schwangerschaften eine entscheidende Rolle spielen. Nach dem 85. Lebensjahr könnte die Verteilung am bereits früheren Tod der Männer (v.a. durch kardiovaskuläre Krankheiten) liegen (23).

❖ **Genetische Disposition:**

Genetische Faktoren können eine gewisse Vulnerabilität gegenüber zerebrovaskulären Krankheiten mit sich bringen. Sie gelten zwar als nicht modifizierbar, jedoch setzen sich auch viele modifizierbare Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes etc.) aus einem genetischen sowie einem umweltbedingten Teil zusammen. Vor allem bei familiärer Vorbelastung durch einen Schlaganfall ist man sich heute einer Risikoerhöhung sicher. Eine Metaanalyse von Kohortenstudien zeigte sogar eine Risikoerhöhung um 30% gegenüber PatientInnen ohne positive Familienanamnese (24). Es gibt viele mögliche Mechanismen, die hinter diesen Beobachtungen stehen könnten. Unter anderem werden folgende diskutiert:

- Die Fähigkeit, Schlaganfall begünstigende Risikofaktoren vererben zu können.
- Vererbte Sensibilität gegenüber Effekten dieser Risikofaktoren.
- Gemeinsames familiäres Umfeld, Lebensgewohnheiten und Kulturen.
- Interaktion zwischen exogenen (Umfeld) und endogenen (Genetik) Faktoren.

Auch genetisch bedingte Krankheiten können zu erhöhtem Schlaganfallrisiko führen. Ein Beispiel dafür ist Morbus Fabry. Bei dieser Stoffwechselkrankheit kommt es durch einen Enzymdefekt in Lysosomen zur Anhäufung von Globotriaosylceramid (Sphingolipiden) an den Wänden der Endothelzellen. Folglich entwickeln sich zerebrale Mikroangiopathien, die wiederum zu TIAs, ischämischen Insulten, oder selten zu intrazerebralen Blutungen führen können. Durch Substitution des fehlenden Enzyms α -Galaktosidase lässt sich Morbus Fabry jedoch kausal therapieren und gehört somit zur Gruppe der behandelbaren genetischen Krankheiten. Trotz der bereits bestehenden spezifischen Therapien gegen genetische Erkrankungen welche das

Schlaganfallrisiko erhöhen, konnte allerdings bis heute nicht nachgewiesen werden, dass diese Therapien zu einer verminderten Schlaganfallinzidenz führen (23).

Modifizierbare Risikofaktoren:

❖ Hypertonie:

Sie wird definiert durch einen systolischen Blutdruck von $\geq 140\text{mmHg}$ oder einem diastolischen Blutdruck von $\geq 90\text{mmHg}$ und stellt den wichtigsten und auch am besten zu behandelnden Risikofaktor dar. Der erhöhte Druck führt zu vermehrter Belastung der Endothelzellschicht und es kommt zu Läsionen, welche die initiale Phase der Atheroskleroseentstehung einleiten.

Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien ergaben, dass bereits eine Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks um 5mmHg mit einer 30 - 40%igen Risikoreduktion einhergeht, einen Schlaganfall zu erleiden (25). Momentan empfiehlt die AHA/ASA („American Heart Association/American Stroke Association“) als Sekundärprophylaxe nach stattgehabtem Schlaganfall oder TIA auf Grund einer mittel bis hochgradigen (50%-99%) atherosklerotisch bedingten Stenose einer intrakraniellen Arterie die langfristige Blutdruckeinstellung von $< 140/90\text{mmHg}$ anzustreben (33).

❖ Diabetes mellitus:

Es ist erwiesen, dass Personen mit Diabetes mellitus eine erhöhte Prädisposition zu Atherosklerose aufweisen (23). Dies lässt sich pathogenetisch so erklären, dass es durch den hohen Blutzuckergehalt zu Autoglykosylierung von Proteinen (AGEs - „advanced glycosylation end products“) kommt, welche die Inflammation in der Gefäßintima verstärken (22). Zusätzlich weisen Menschen, die an Diabetes leiden, eine erhöhte Prävalenz proatherogener Risikofaktoren, wie Hypertonie und Hyperlipidämie, auf. All diese Eigenschaften führen dazu, dass sich bei Diabetikern das relative Risiko eines ischämischen Schlaganfalls um das 1,8 - 6 fache steigert (23). Die Prävalenz an PatientInnen, welche einen Schlaganfall erlitten und dabei zusätzlich Diabetes mellitus vorwies, liegt zwischen 15% - 33% (26-29).

Auch beim Auftreten rekurrenter Schlaganfälle scheint Diabetes mellitus als unabhängiger Prädiktor eine Rolle zu spielen. Drei große klinische Studien („ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - trial“, „ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease - trial“ und „The Veterans Affairs Diabetes Trial“) konnten jedoch keinen Vorteil intensiven Blutzuckermanagements (Ziel-HbA1c < 6,5%) bei der Verhinderung kardiovaskulärer Reereignisse oder Todesfälle feststellen (29).

❖ **Hyperlipidämie:**

Bereits durch viele epidemiologische Studien wurde eine Assoziation zwischen erhöhtem Gesamtcholesterinspiegel und einem gesteigerten Risiko eines ischämischen Schlaganfalls hergestellt (23). Dies lässt sich dadurch erklären, dass es durch den erhöhten Serumgehalt an Cholesterin vermehrt zur Einlagerung in vorgeschädigtes Endothel der Gefäßwände kommen kann. Vor allem erhöhte Werte an LDL-Cholesterin spielen dabei eine entscheidende Rolle. Studien, die dies zeigten, waren unter anderem „The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)“, „The Alpha- Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)“ und „The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)“ (23). Die APCSC zeigte sogar eine 25%ige Risikoerhöhung eines ischämischen Schlaganfalls pro Erhöhung des Gesamtcholesterins um 1mmol/L (38,7mg/dL) (30). Allerdings gab es auch einige Studien, die keinen so klaren Zusammenhang zwischen Cholesterin und Schlaganfallrisiko zeigten (23,31,32).

Bezüglich des HDL - Spiegels fanden die meisten epidemiologischen Studien einen inversen Zusammenhang zu Gesamtcholesterin und Schlaganfallrisiko (33). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei erniedrigtem HDL die protektive Wirkung des reversen Cholesterintransports (aus dem Gewebe ins Plasma und anschließend zur Leber) vermindert wird (22).

❖ **Nikotin:**

Nikotinkonsum ist ein erheblicher Risikofaktor für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalls. Dies konnte bereits durch nahezu jede multivariable Untersuchung festgestellt werden, die die Korrelation zwischen verschiedenen Noxen und dem Auftreten von Schlaganfällen überprüfte. Es

wurde außerdem herausgefunden, dass sich das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls durch Rauchen um etwa das 2-fache erhöht (23).

Ursächlich sind Auswirkungen des Nikotins auf die Funktion der Thrombozyten, den Lipoproteinspiegel im Plasma und Veränderungen der Hämodynamik, der Makrophagenfunktion und der Integrität des Endothels (22). Dies kann sowohl akute (Thrombenentstehung in atherosklerotischen Arterien), als auch chronische Effekte (Atherosklerose an sich) auslösen (34). Aber nicht nur aktives Rauchen stellt eine Erhöhung des Risikos dar. In einigen Studien wurde festgestellt, dass auch passives Konsumieren von Tabakrauch zu einer erheblichen Steigerung des Schlaganfallrisikos führt (35,36), denn dies kann ebenfalls zur Entwicklung von Atherosklerose beitragen (37). Die AHA/ASA empfiehlt aktuell sowohl zur Primär- als auch Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls Tabak- und Nikotinkonsum zu beenden bzw. passive Exposition konsequent zu vermeiden (23).

❖ **Alkohol:**

Regelmäßiger Genuss großer Alkoholmengen kann zu vielen medizinischen Problemen führen. Eines davon ist das erhöhte Risiko eines Schlaganfalls. Im Gegensatz dazu könnten moderate Mengen an Alkohol sogar einen protektiven Effekt bewirken. Grund dafür ist, dass geringe Mengen mit einem erhöhten HDL-Spiegel, verminderter Gerinnungsneigung, reduzierten Konzentrationen an Fibrinogen, erhöhter Sensitivität gegenüber Insulin und vermehrtem Glukosemetabolismus assoziiert sind. Im Gegensatz dazu kann exzessiver Alkoholgenuss zu Hypertonie, erhöhter Gerinnungsneigung, verminderter zerebraler Durchblutung und gesteigertem Risiko von Vorhofflimmern führen (23). Als Primär- und auch Sekundärprophylaxe eines Schlaganfalls hält sich die AHA/ASA an die aktuellen Empfehlungen der „Dietary Guidelines for Americans“ und empfiehlt für PatientInnen, die sich entscheiden Alkohol zu konsumieren < 2 Drinks pro Tag für Männer und < 1 Drink pro Tag für (nicht schwangere) Frauen. Dabei entspricht 1 Drink in etwa 14 Gramm Alkohol (\cong ca. 330ml Bier, 1/8l Wein, 4cl Shot) (23,38). Schwere Trinker wird allerdings zu absoluter Alkoholkenz geraten.

❖ **Hyperfibrinogenämie:**

Fibrinogen führt zu einer Steigerung der Plasma- und Blutviskosität und provoziert die Adhäsion von Erythrozyten und Thrombozyten an das Endothel. Somit spielt Fibrinogen v.a. bei der Entwicklung von Thromben eine Rolle (39). Es beeinflusst jedoch auch die Vorgänge, die sich während der Genese von Atherosklerose in der Intima abspielen, in dem seine Spaltprodukte wie Wachstumsfaktoren agieren und unter anderem die Kollagensynthese der glatten Muskelzellen fördern (20,40). Zudem wurde bereits herausgefunden, dass bei PatientInnen mit stattgefundenem Schlaganfall ein erhöhter Fibrinogenspiegel im Blutplasma auch als unabhängiger Risikofaktor eines rekurrenten kardiovaskulären Ereignisses gilt (39).

❖ **Hyperhomozysteinämie:**

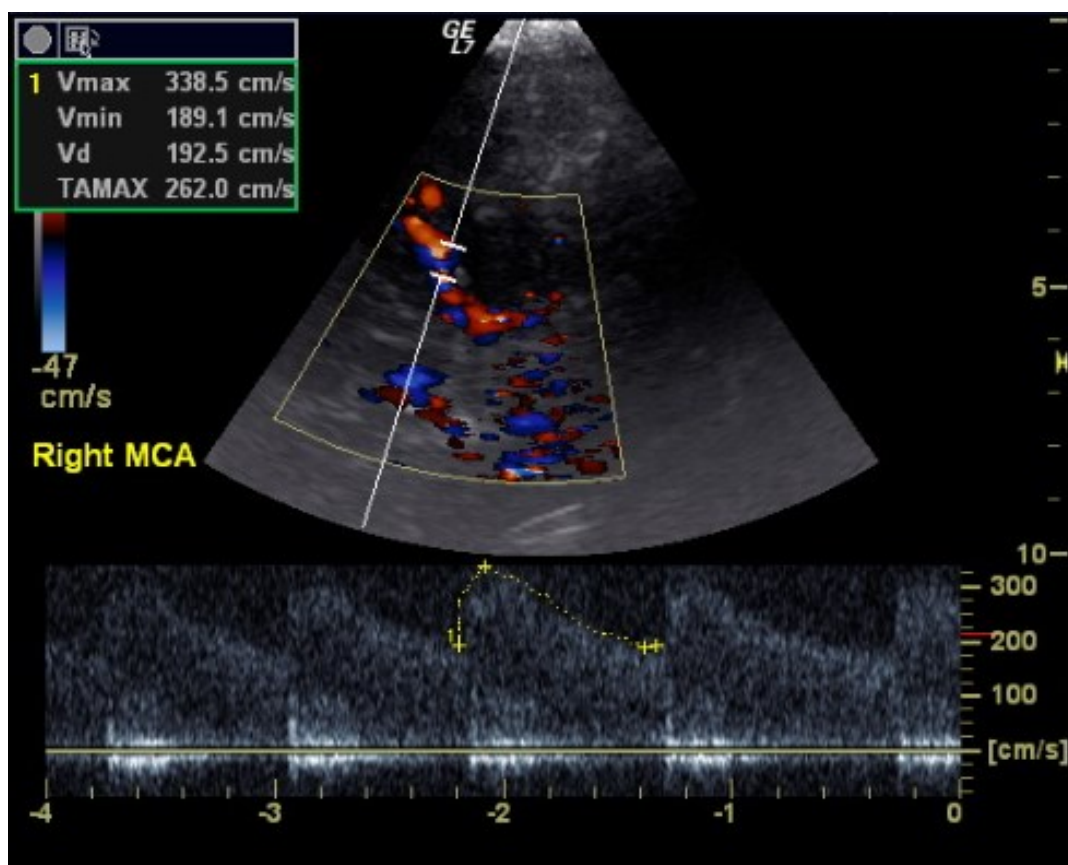
Die Aminosäure Homozystein ist bei erhöhten Blutwerten in der Lage, die Proliferation der glatten Muskelzellen in arteriellen Gefäßwänden zu stimulieren (20). Es wurde herausgefunden, dass eine Überexpression mit vermehrtem Risiko eines Schlaganfalls verbunden ist. Bei der Regulierung des Aminosäurespiegels sind die Vitamine B6 und B12, Betain, sowie Folsäure maßgeblich beteiligt. Die medikamentöse Behandlung mittels dieser Wirkstoffe führte jedoch nur bei Studien mit langer (mind. 3 Jahre) Therapiezeit zur Risikoreduktion des Schlaganfalls (23). Zur Prophylaxe eines rekurrenten Insults konnte die Senkung des Homozysteinpiegels im Blut bis heute nicht nachgewiesen werden (29).

1.2.4 Diagnostik von intrakraniellen Stenosen

Zur Diagnose arterieller Verengungen kommen die transkranielle Dopplersonografie (TCD), die Computertomografie-Angiografie (CTA), die Magnetresonanzangiografie (MRA) und die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) zum Einsatz. Jede der Verfahren hat ihren speziellen Nutzen und Vorteile gegenüber den anderen Untersuchungen. Daraus ergibt sich auch die Indikationsstellung. Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungstechniken besprochen und gegenübergestellt. Die Abbildungen stammen von PatientInnen der Universitätsklinik Graz.

Bei der **Ultraschalluntersuchung** der intrakraniellen Arterien wird vor allem die farbkodierte Duplexsonografie (**Abb. 11**) angewandt. Grund dafür ist, dass die zur besseren transossären Eindringung verwendete niedrige Sendefrequenz eine zu geringe Auflösung ergibt, um intrakranielle Arterien in einem schwarzweißen Schnittbild darstellen zu können (41). Als Vorteile sind neben ihrer guten Verfügbarkeit, schnellen Durchführbarkeit und nicht-Invasivität auch eine sehr kostengünstige Möglichkeit der Diagnostik zu nennen. Zur korrekten Interpretation der Flussgeschwindigkeiten und damit auch der Stenosegrade ist es jedoch von Bedeutung den gesamten Status extra- und intrakranieller Gefäße mitzubeachten. Dies macht es notwendig, dass der Untersucher über sehr viel Erfahrung verfügt. Kleinere arterielle Äste können überdies mittels TCD schwer oder nicht beurteilt werden (41). Dazu müssen weitere Untersuchungsverfahren durchgeführt werden.

Abbildung 11: FCDS - hochgradige Stenose der rechten ACM



Hier ist das Strömungsgeschwindigkeitsprofil an einer Stenose der A. cerebri media dargestellt. Ab einer Geschwindigkeit von 160cm/s wird dies als Korrelat für eine mittelgradige, ab 220cm für eine hochgradige Verengung angesehen. Die hier gemessene Strömungsgeschwindigkeit beträgt 338,5cm/s und deutet somit auf eine höchstgradige Stenosierung hin.

Bei der intrakraniellen **CT-Angiografie** wird intravenös per Druckinjektion Kontrastmittel verabreicht. Anschließend wird der Bolus im arteriellen System mittels eines Fächerbündels von Röntgenstrahlen verfolgt und deren Abschwächungen durch Detektoren aufgezeichnet (41). Die einzelnen erhaltenen Schichten können danach zu einem 3D Bild zusammengefügt werden (**Abb. 12**). Der kurzen Untersuchungszeit (Notfalldiagnostik), dem Fehlen von Flussphänomenen (verglichen mit der MRA) und der übersichtlichen Darstellungsmöglichkeit stehen die hohe Strahlenbelastung (zwischen 1,2 und 2,3 mSV pro Kopf-CT) sowie das Benötigen von Kontrastmittel gegenüber (41).

Abbildung 12: CT - Angiografie - Stenose der linken ACM



Neben der dargestellten hochgradigen Stenose der linken A. cerebri media (Pfeil) fällt das vollständige Fehlen der rechten A. carotis interna auf. Die Patientin war diesbezüglich symptomlos, was auf eine gute Kollateralisierung hindeutet. Die Verengung der ACM führte jedoch zu einem linkshemisphärischen Infarkt.

Bei der **MR - angiografischen Darstellung** intrakranieller Gefäßsysteme kommen zwei verschiedene Verfahren zum Einsatz: Die „Time of Flight - MRA“ (TOF-MRA) und die „Contrast-Enhanced - MRA“ (CE - MRA). Beide Techniken beruhen auf der Messung magnetischer Eigenschaften fließender Protonen (in Blut und Blutbestandteilen). Die TOF-MRA (**Abb. 13**) bringt den Vorteil einer hohen Ortsauflösung und, im Gegensatz zur CTA, die Möglichkeit einer kontrastmittellosen Darstellung der Gefäße. Als Schwachpunkt können Stenosen überschätzt werden und es kann zu Flussartefakten (durch Strömungsprozesse bedingte Verluste und Verschiebungen von Signalen) kommen (41). Bei der CE - MRA wird zur besseren Abbildungsmöglichkeit zusätzlich T1-Zeit verkürzendes (paramagnetisches) Kontrastmittel verabreicht. Dies hat zur Folge, dass weniger Flussartefakte, eine kürzere Untersuchungsdauer, ein größeres Untersuchungsfeld (d.h. ähnlich der CTA eine simultane Darstellung von Gefäßen des Aortenbogens bis zum Circulus Willisii) und zusätzlich 3D und 4D Darstellungen möglich sind (41).

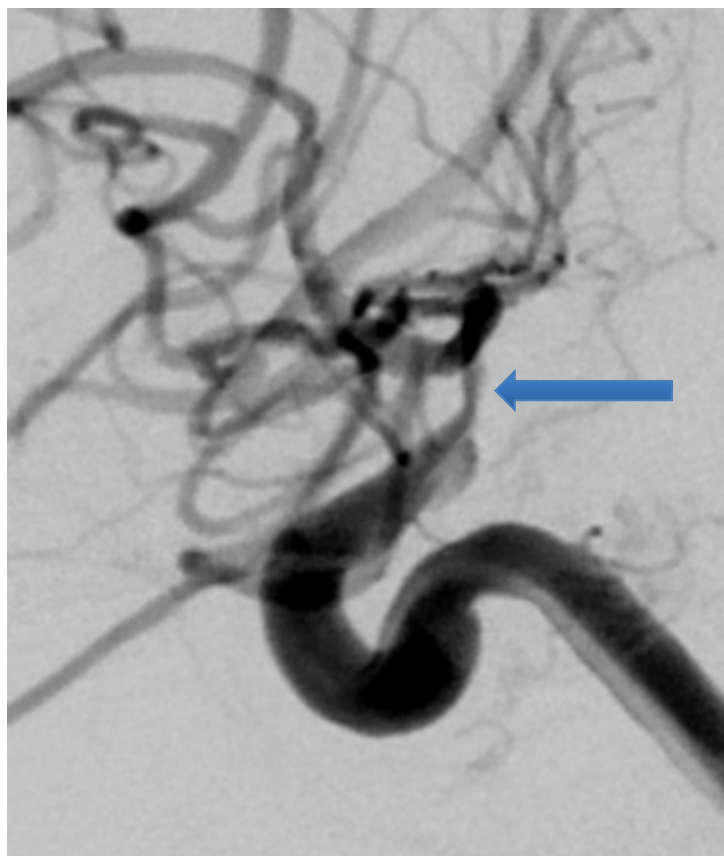
Abbildung 13: TOF - MRA - Stenose der linken ACM



Hier ist dieselbe Patientin wie in **Abb. 12** dargestellt, dieses Mal mittels „Time of Flight - MRA“. Die hochgradige Stenose erscheint in dieser Darstellung als Verschluss. Es ist ein Beispiel für die Überschätzbarkeit von Verengungen die das Verfahren mit sich bringen kann.

Die **digitale Subtraktionsangiografie** ist ein invasives Verfahren zur Darstellung intrakranieller Gefäßverhältnisse. Dies macht sie zwar aufwändiger, teurer und mit mehr Risiken verbunden, aber umso wichtiger bei der exakten Abbildung intrakranieller Stenosen. Als erster Schritt wird ein Röntgen-Leerbild der Schädelregion angefertigt und digitalisiert. Danach wird durch einen Katheter, der meist im Leistenbereich in die A. femoralis eingebracht und zur abzubildenden Stelle vorgeschoben wurde, Kontrastmittel appliziert und erneut ein Röntgenbild erstellt. Die beiden digitalisierten Bilder werden nun voneinander subtrahiert, wodurch störende Knochen oder Weichteilabbildungen entfernt werden können. Es resultiert eine präzise Darstellung der intrakraniellen Gefäßverhältnisse (**Abb. 14**). Durch die genaue Kontrastmittel-Applikation an der gewünschten Stelle, die Subtraktion störender Elemente und die großteils artefaktfreie Abbildung ist es möglich, den Stenosegrad einer arteriellen Verengung exakt messen zu können. Dadurch ist die DSA als „Goldstandard“ - Untersuchung in der Diagnostik intrakranieller Durchblutungsstörungen zu sehen.

Abbildung 14: DSA - Stenose der rechten ACI



Exakte Darstellung einer hochgradigen Stenose der distalen A. carotis interna (Pfeil).

1.2.5 Behandlungsstrategien

Bei der Behandlung intrakranieller Stenosen auf dem Boden atherosklerotischer Gefäßeinlagerungen haben sich über die letzten Jahre einige Strategien entwickelt. Nichtsdestotrotz gibt es bis heute noch immer Unklarheiten, was Dosierungen diverser Medikamente und den Nutzen bzw. die Indikation diverser Eingriffe betrifft. Bei den im Moment durchgeführten Therapien handelt es sich um medikamentöse (genauer antithrombotische), interventionelle und selten auch chirurgische Maßnahmen. Sie zielen darauf ab durch Plaquestabilisierung (medikamentös), Rekanalisierung (Intervention) und Überbrückung von Stenosen (Extra-Intrakranieller-Bypass) eine suffiziente Durchblutung in allen Gehirnarealen zu erhalten. Im Folgenden werden die Therapieansätze nacheinander angeführt und besprochen. Dabei wird auf die Richtlinien des aktuellen Positionspapiers der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung aus dem Jahr 2009, auf die neuesten „Stroke Guidelines“ der AHA/ASA bzw. auf Erkenntnisse und Empfehlungen aus rezenten Studien (SAMMPRIS - Studie) Bezug genommen.

1.2.5.1 Medikamentöse Methoden

Die Wirkstoffe, die bis dato zur antithrombotischen Therapie der intrakraniellen Atherosklerose empfohlen bzw. verwendet wurden, sind sowohl aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, als auch aus der Gruppe der Antikoagulantien. Dazu zählen Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Dipyridamol und das in meist englischsprachigen Ländern verwendete Warfarin (als Vitamin K Antagonist mit der in Europa gebräuchlichen Substanz Phenprocoumon gleichzusetzen). Zusätzlich wird im Moment die mögliche antiatherogene Wirkung des Phosphodiesterase - Inhibitors Cilostazol bei der Entwicklung und Behandlung der atherosklerotischen Plaque erforscht.

Im Folgenden werden die pharmakologischen Wirkmechanismen bzw. die Behandlungsstrategien und Empfehlungen der einzelnen Medikamente beschrieben.

Acetylsalicylsäure (ASS):

Sie bewirkt eine Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX1) in den Thrombozyten. Dadurch wird die Bildung des prothrombotischen Thromboxan A2 (TXA2) verhindert. Auslöser für die Produktion von TXA2 in den Blutplättchen sind Schäden bzw. Funktionsstörungen des Endothels. Diese können auch durch Hypertonie, erhöhtes LDL, Nikotin, oder Diabetes mellitus bewirkt werden. Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen, sind sie nicht in der Lage COX1 nachzuproduzieren, und die COX1 - induzierte Thrombozytenaggregation wird für deren Lebensdauer (7-10 Tage) gehemmt (42).

Clopidogrel:

Auch Clopidogrel hemmt die Thrombozyten, jedoch auf anderem Wege. Es bindet kovalent an einen Adenosindiphosphat (ADP) - Rezeptor an der äußeren Zellmembran der Blutplättchen. Dadurch kann ADP, welches einer der wichtigsten prothrombotischen Mediatoren ist, nicht mehr daran binden. So wie bei ASS ist dies eine irreversible Hemmung und nur durch die Produktion neuer Plättchen kann es wieder zur ADP-induzierten Thrombozytenaggregation kommen (42).

Dipyridamol:

Dieser Wirkstoff gehört zur Gruppe der Phosphodiesterasehemmer. In den Thrombozyten kommt es dadurch zu einer Erhöhung des „second messagers“ cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) und folglich zu einer Erniedrigung des freien Ca^{2+} im Zytosol. Kalzium ist jedoch für diverse intrazelluläre Mechanismen bei der Plättchenaggregation von wichtiger Bedeutung. Somit wird die Thrombusbildung behindert. Dipyridamol wirkt alleine noch nicht thrombozytenaggregationshemmend. Erst bei Kombination mit ASS kommt es durch Synergismus der beiden Präparate zur erwünschten Wirkung. In Österreich wird die Kombination unter dem Namen Asasantin® (200mg Dipyridamol, 25mg ASS) geführt (43,44).

Warfarin:

Warfarin gehört zur Gruppe der Cumarine und ist, im Gegensatz zu den anderen drei Wirkstoffen, ein Antikoagulant. Das bedeutet, dass es den plasmatischen Weg der Blutgerinnung hemmt. Als Vitamin-K-Antagonist greift es in der Leber unter anderem in die Produktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X ein, für welche Vitamin K benötigt wird. Warfarin wird in Österreich nicht verwendet. Stattdessen kommen andere Cumarin-Präparate mit derselben Wirkung zu Anwendung. Diese sind Phenprocoumon (Marcumar®) und Acenocumarol (Sintrom®) (43). Der Einsatz von Antikoagulantien bei der Behandlung intrakranieller Stenosen wurde im Laufe der letzten Jahre als obsolet eingestuft. Im Weiteren werden alle aktuellen Empfehlungen besprochen.

Aktuelle Behandlungsempfehlungen zu medikamentösen Methoden:

Antikoagulation

Die Empfehlungen zur optimalen antithrombotischen Therapie für PatientInnen mit intrakranieller Stenose sind bis heute noch nicht eindeutig festgelegt. 1955 wurde das erste Mal eine antikoagulatorische Behandlung mittels Warfarin vorgeschlagen. Dies war vor allem auf Grund einiger retrospektiver Studien, die einen Vorteil von Warfarin gegenüber Aspirin bescheinigten (11). In den letzten Jahren wurden jedoch mehrere prospektive randomisierte Studien durchgeführt, welche die suspektierte Überlegenheit von Warfarin widerlegten: Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien bei der Reduktion von ischämischen Infarkten gefunden werden. Eine dieser Studien war die „Warfarin-Aspirine Symptomatic Intracranial Disease (WASID) - Studie“ (45). Dabei wurden PatientInnen mit stattgefundenem TIA bzw. Schlaganfall (ohne die Folgen einer Behinderung), ausgelöst durch eine angiografisch verifizierte atherosklerotische Stenose (50-99%) einer Hirnhauptarterie, randomisiert in 2 Behandlungsgruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt Warfarin mit einem Ziel INR von 2.0 - 3.0, die andere erhielt 1300mg Aspirin pro Tag. Als Ergebnis ließ sich zusammenfassen, dass es zwischen beiden Therapien keine Unterschiede des Benefits bezüglich eines

erneuten Schlaganfalls gab. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass es in der Warfarin Gruppe zu einer signifikant höheren Rate an Blutungen (meist extrakraniell) und Gesamttodesfällen gekommen war (45). Dies führte zur Empfehlung bei PatientInnen mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen die antithrombotische Therapie mittels Aspirin, dem Antikoagulant Warfarin vorzuziehen (29,45).

Thrombozytenaggregationshemmung

Durch die Erkenntnis der Bedeutsamkeit der Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) in der Primär- als auch in der Sekundärprävention nach TIA oder ischämischen Insulten wurde in diesem Gebiet intensiv geforscht. Weitere Substanzklassen und Behandlungsoptionen wurden verglichen. In einer umfassenden Metaanalyse aus dem Jahr 2002, in der 287 randomisierte TFH-Studien berücksichtigt wurden, konnte der Erfolg und die Wichtigkeit der TFH bei vaskulären Hochrisiko - PatientInnen aufgezeigt werden. Sie ergab für ProbandInnen mit Schlaganfall oder TIA eine relative Risikoreduktion von 25% einen Rezidiv-Insult, Herzinfarkt oder vaskulären Tod zu erleiden (46).

Obwohl bei dieser Betrachtung nicht nur Infarkte auf Grund intrakranieller Stenosen inkludiert worden waren, rechnete man damit, dass auch in diesem speziellen Gebiet Thrombozytenfunktionshemmer eine wichtige Rolle spielen könnten. Die Vermutung basierte auch auf der nachweislich effektiven Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und ASS in Kombination mit Dipyridamol (in retardierter Form) bei der Rezidivprävention eines nicht-kardioembolischen ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA (11). Somit nahm man an, dass diese ebenfalls bei intrakraniellen Stenosen wirksam sein könnten. Bis heute wurde jedoch keines dieser Medikamente miteinander oder mit einem Placebo im Zuge einer randomisierten Studie, speziell bei PatientInnen mit symptomatischer intrakraniell atherosklerotischer Stenose, verglichen (11).

In der 2011 publizierte SAMMPRIS - Studie („Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“) (19) wurde zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen unter anderem eine intensive duale Plättchenhemmertherapie mittels ASS (325mg/Tag $\hat{=}$ empfohlene Höchstdosis pro Tag) in Kombination mit Clopidogrel (75mg/Tag) durchgeführt. Nach Beendigung der Studie konnte die relativ niedrige Rate an Rezidivschlaganfällen und

Todesereignissen nach 1 Jahr von 12,2% (im Gegensatz zu WASID: 25%) beobachtet werden. Nachdem man jedoch nicht sicher war, welche Parameter zu diesem signifikant besseren Outcome führten, konnte man es nur als Hinweis deuten, dass zur optimalen Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen gerade in der akuten Sekundärprävention (die ersten 90 Tage nach TIA oder Schlaganfall), eine duale Plättchenhemmung mit ASS + Clopidogrel notwendig sei. Als Ergebnis konnten die Autoren so zwar zur dualen Plättchenhemmung innerhalb der ersten 90 Tage raten, jedoch keine genauen Empfehlungen zur Wahl der Dosen geben (19). Auch nach aktuellen Leitlinien der AHA/ASA zur sekundären Schlaganfallprävention wird zur täglichen Gabe von 50mg - 325mg Aspirin geraten (29). In der Frage der Dosierung der einzelnen Medikamente gibt es somit noch immer keine allgemein gültigen Vorgaben.

Neben den hier bereits besprochenen Wirkstoffen, gibt es noch weitere, die sich jedoch erst in Probephasen befinden. Hierzu werden Cilostazol (Phosphodiesterase-3 - Inhibitor), Thienopyridine (P2Y12-Rezeptor Inhibitor), Prasugrel (analog zu Clopidogrel ein ADP-Rezeptor Inhibitor), Dabigatran (Thrombinantagonist), Terutroban (Thromboxan A2-Antagonist) und weitere Thrombinrezeptorantagonisten gezählt. Ihre mögliche Bedeutung als zukünftige Behandlungsoptionen von Schlaganfällen ist gerade Thema intensiver Forschung. Auch molekulargenetische Untersuchungen könnten eines Tages zur Wahl des effektivsten TFH durchgeführt werden. Darauf deutete eine Studie aus dem Jahre 2009 hin, die die Wirkung von Clopidogrel bei PatientInnen mit einer bestimmten Genvariation des Cytochrom-P450-Enzyms untersuchte. Ergebnis des Versuchs war eine niedrigere Konzentration des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und damit verbunden eine 53%ige Zunahme im primären kombinierten Endpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod) sowie eine dreifache Zunahme der Anzahl von Stentthrombosen im Vergleich zu PatientInnen, die nicht Träger des Allels waren (47).

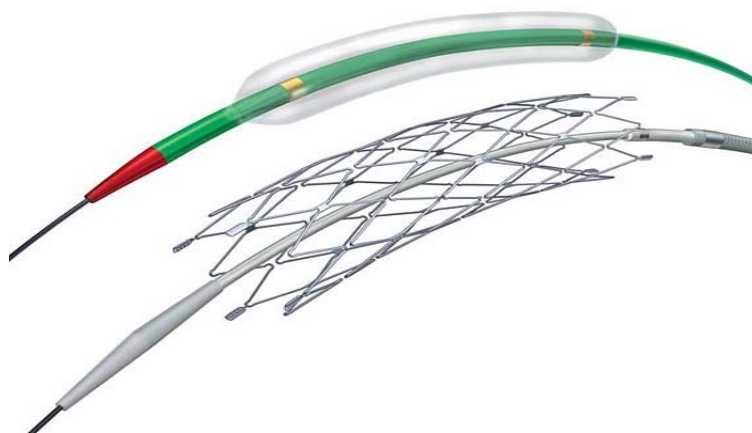
1.2.5.2 Interventionelle Methoden

Weitere Möglichkeiten die atherosklerotisch bedingte Stenose eines intrakraniellen Gefäßes wieder zu erweitern, bilden interventionelle Verfahren. Dazu werden die PTA (Perkutane Transluminale Angioplastie) und die Implantation eines Stents gezählt (PTAS) (siehe **Abbildung 15**).

Bei der PTA wird über Punktion der A. femoralis communis ein Führungsdraht retrograd bis an die Stenose (im besten Fall über die Stenose) geschoben. Darauf folgend wird ein Ballonkatheter über den Führungsdraht in der Stenose platziert. Bei richtiger Position wird der Ballon durch Injektion eines Gemisches aus Kochsalz und Kontrastmittel expandiert und so die Verengung wieder erweitert. Das Kontrastmittel dient dabei zur Kontrolle der richtigen Lage durch Angiographie. Dabei ist es von besonderer Bedeutung den Ballon langsam und nicht über den Gefäßdurchmesser zu dilatieren, denn dadurch kann es zur Verletzung der Intima, Media und der Plaque führen (12). Diese Einrisse können dann für die Gefahr eines Wiederverschlusses verantwortlich sein, was nach den zuvor besprochenen Kapiteln zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Thromben, verständlich wird.

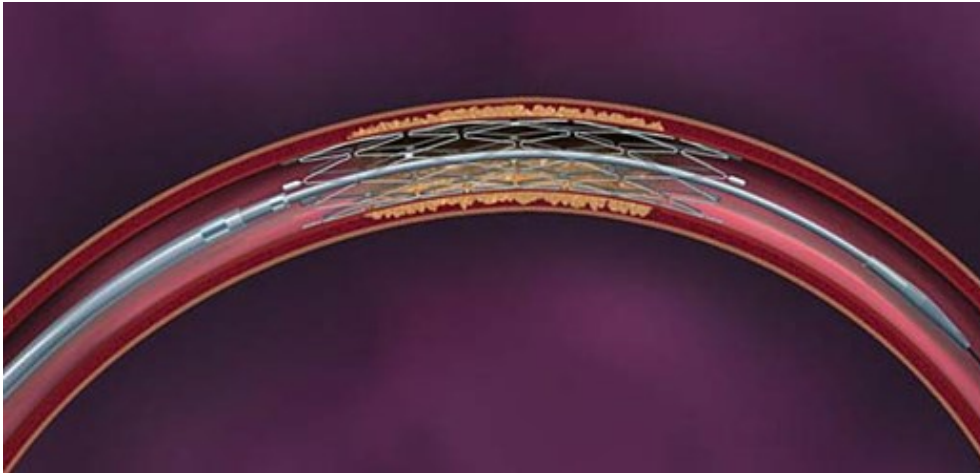
Bei der Stenteinsetzung wird die ballondilatierte Stelle durch Implantation eines Röhrchens aus Metallgittern längerfristig offengehalten (siehe **Abb. 16**). Nach Anlage des Stents kommt es durch Einsprossung von Bindegewebe zur Reendothelialisierung. Dies ist zwar von hämodynamischem Vorteil, kann aber gleichzeitig auch für einen möglichen Wiederverschluß verantwortlich sein.

Abbildung 15: Gateway PTA Ballon Katheter und Wingspan Stent System (48)



Im oberen Teil ist der Gateway PTA Ballon Katheter, darunter das Wingspan Stent System dargestellt.

Abbildung 16: Stent über atherosklerotischer Läsion (48)



Der Stent wurde hier bereits an der von Atherosklerose betroffenen Stelle eingesetzt. Das restliche System (Führungsdraht mit dem darauf sitzenden Mikrokatheter) wurde noch nicht entfernt.

Aktuelle Behandlungsempfehlungen zu interventionellen Methoden:

Ähnlich unsicher wie bei den medikamentösen Therapieoptionen gestalten sich die Empfehlungen auch für interventionelle Therapien bei Atherosklerose intrakranieller Hauptarterien. Im Zuge eines 2006 veröffentlichten Reviews über 79 Studien zum Outcome von Angioplastie bei intrakranieller arterieller Stenose konnte für die PTA die relativ hohe Rate an periprozeduralen Komplikationen (Schlaganfall oder Todesfall) von 9,5% nachgewiesen werden (49). Dies und die viel versprechende Erfolgsrate des Stentings bei Atherosklerose der Herzkranzgefäße führte dazu auch intrakraniell bevorzugt Stentimplantationen durchzuführen. Einige prospektive nicht-randomisierte Studien bescheinigten dem Stenting auch gute Ergebnisse bezüglich Sicherheit und Effizienz bei der Behandlung intrakranieller arterieller Stenosen (11). Es wurden jedoch weder randomisierte Studien durchgeführt, noch welche, die interventionelle Stenteinsetzungen mit rein medikamentösen Methoden verglichen. 2008 machte sich dies ein Forschungsteam aus den USA zur Aufgabe. Sie initiierten die bereits erwähnte SAMMPRIS - Studie und verglichen darin das Outcome der beiden Behandlungsoptionen bei PatientInnen mit hochgradiger (70-99%), rezente symptomatischer (d.h. das Auftreten einer TIA oder eines Schlaganfalls innerhalb der letzten 30 Tage) intrakranieller Stenose, in einer prospektiven randomisierten Studie (19). Dabei kam man zum Ergebnis, dass die Rate an Schlaganfällen und

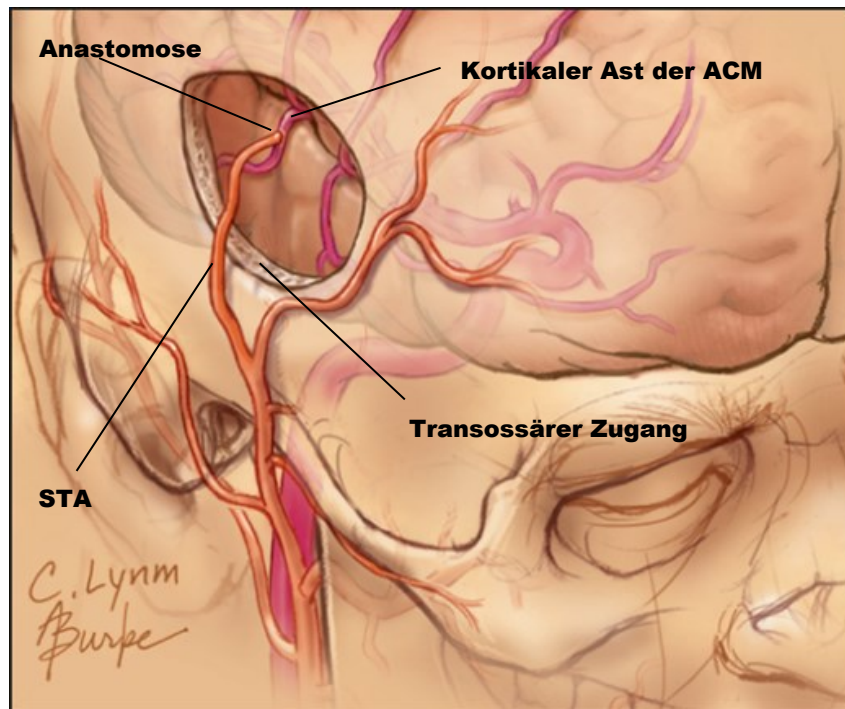
Todesereignissen in der rein medikamentös therapierten PatientInnengruppe signifikant geringer war. Genaueres ist im Kapitel 1.2.6 erörtert.

Laut der SAMMPRIS - Studie sind somit interventionelle Eingriffe bei PatientInnen mit rezent symptomatischen intrakraniellen Stenosen kritisch zu betrachten und auch in den aktuellen Richtlinien der AHA/ASA wird der Nutzen von Angioplastie und Stenting als unbekannt bzw. noch weiter erforschungsbedürftig beschrieben (29). Für das Kapitel der interventionellen Therapien gibt es zurzeit folglich keine eindeutige Empfehlung, welche PatientInnen tatsächlich von solch einer Therapie profitieren könnten. In einem Review von Ehtisham et al. wird diskutiert, dass die PTA und Stenting jenen Betroffenen vorbehalten seien, welche an multiplen hämodynamisch bedingten Schlaganfällen auf Grund medikamentös nicht beherrschbarer intrakranieller Stenosen leiden (11). Zusammengefasst sollten demnach interventionelle Therapien als letztmöglicher Schritt gewählt werden. Der tatsächliche Nutzen bzw. das Rezidivrisiko gilt weiterhin als unbekannt.

1.2.5.3 Operative Methoden

Auch chirurgisch gibt es die Möglichkeit der Behandlung intrakranieller atherosklerotischer Verengungen. Dabei handelt es sich um die extra-intrakranielle arterielle Bypass-Operation (EIAB). Bei diesem Eingriff wird die intrakranielle Stenose durch Anastomosierung der A. temporalis superficialis (STA) bzw. eines Veneninterponats mit einem kortikalen Ast der A. cerebri media (ACM) transossär überbrückt (siehe **Abb. 17**). Wichtig dabei ist, dass vor allem PatientInnen mit einem Verschluss der A. carotis interna bzw. stenotisch bedingter hämodynamischer Insuffizienz von dieser Form der Therapie profitieren (50).

Abbildung 17: Extra-intrakranieller Bypass (51)



In dieser Abbildung wurde der Bypass mittels der Arteria temporalis superficialis (STA) geschaffen. Bei anderen Operationsarten kommen zuvor entnommene Veneninterponate zur Anwendung. Durch Eröffnung des Schädelknochens wird die Verbindung von extra- nach intrakraniell hergestellt.

Aktuelle Behandlungsempfehlungen zu operativen Methoden:

1985 gab es zu diesem gefäßchirurgischen Verfahren eine große randomisierte prospektive Studie, die „extracranial-intracranial (EC-IC) bypass study“ (52). Dabei wurden 1377 PatientInnen mit symptomatischem Verschluss der extra- und intrakraniellen ACI bzw. einer Stenose der ACM randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine erhielt rein medikamentöse Therapie (1300mg ASS/Tag), die andere einen EC-IC Bypass. Das mittlere Follow - up war 4,5 Jahre. Dabei resultierte, dass die operative Methode bei Verschluss der extra- und intrakraniellen A. carotis interna nicht effektiver als die medikamentöse war. Bei Stenose der ACM war die Schlaganfallrate der Bypass Gruppe sogar fast doppelt so hoch wie die der medikamentösen (44 versus 24 %) (52). Dem folgend geriet der EC-IC Bypass rasch in Verruf und in Europa und den USA wurde diese chirurgische Methode vermieden

bzw. eingestellt. Bereits frühzeitig gab es aber auch Kritikpunkte an der Studie. So wurde v.a. die unspezifische PatientInnenselektion bemängelt (53):

- Die Gruppen waren sehr heterogen.
- Es wurde keine funktionelle CBF-Untersuchung bzw. häufig nicht einmal Angiografien durchgeführt um eine hämodynamische Infarktursache zu bestätigen.
- PatientInnen wurden eingeschlossen, die noch an Folgen älterer Schlaganfälle litten.

Auf Grund dieser Kritikpunkte und einer Weiterentwicklung der mikrochirurgischen Methoden und Möglichkeiten, wurde das Thema der Bypasschirurgie in den letzten Jahren wieder aufgegriffen. Als Basis für ein gutes Outcome müsste jedoch die korrekte PatientInnenselektion durchgeführt werden. Folgende Charakteristiken sollten dabei helfen, die richtige Auswahl an geeigneten PatientInnen zu identifizieren (53).

- I. Die zu behandelnde Ischämie muss chronisch hämodynamisch bedingt sein.
- II. Es muss eine TIA oder ein Minor Stroke vorgelegen haben, von dem sich der/die PatientIn gut erholt hat.
- III. Fehlen territorialer ischämischer Veränderungen oder Nachweis von Grenzzoneninfarkten im MRT.
- IV. Nachweis einer höhergradigen Stenose oder eines Verschlusses der ACI oder der proximalen ACM (M1-Segment).
- V. Hinweise auf eine unzureichende Kollateralisierung über den Ramus communicans anterior oder posterior in der konventionellen Angiografie.
- VI. Nachweis einer eingeschränkten zerebrovaskulären Reservekapazität (entspricht der möglichen Fähigkeit einer Durchblutungssteigerung des Gehirns), in einer funktionellen CBF-Untersuchung (PET, Xe-CT, SPECT ect.) mit und ohne Stimulation (durch induzierte Senkung des intrakraniellen Drucks mittels Acetazolamid = Diamox®, Hyperkapnie oder Hypotonie).

In einer neuen großen multizentrischen Studie von 2002 - 2010, dem „Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia - The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial (COSS)“, wurde

erneut das Thema des EC-IC Bypasses untersucht (54). Ziel war es zu erörtern, ob die Anlage eines EIAB kombiniert mit optimaler medikamentöser Therapie einer rein medikamentösen Therapie bei der Verhinderung der Rate an ipsilateralen ischämischen Rezidivschlaganfällen bei PatientInnen mit rezent symptomatischem atherosklerotisch bedingtem Verschluss bzw. hämodynamischer zerebraler Ischämie, überlegen sei. Bei der Selektion der ProbandInnen wurden allerdings durch Messung einer erhöhten Sauerstoff-Extraktionsfraktion (OEF) mittels PET ausnahmslos PatientInnen mit hämodynamisch bedingten Schlaganfällen eingeschlossen. Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass sich die beiden Gruppen zwar in der Rate an erneuten ipsilateralen ischämischen Schlaganfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung bzw. Operation stark unterschieden (14% chirurgisch vs. 2% nicht chirurgisch), bei der 2-Jahresrate an Schlaganfällen oder Todesfällen gab es jedoch nur geringe Unterschiede (21% chirurgisch vs. 22.7% medikamentös). Die Autoren stellten als Fazit fest, dass der EC-IC Bypass in Kombination mit medikamentöser Therapie, der rein medikamentösen Therapie bei der Verhinderung rekurrenter Schlaganfälle nicht überlegen sei (54).

Doch auch nach Erscheinen der Ergebnisse der COSS - Studie gab es Kritikpunkte an der PatientInnenselektion. So wurde z.B. die zur ProbandInnenauswahl angewandte semiquantitative hemisphärische OEF - Rate kritisiert, da es bei Verwendung der quantitativen OEF - Rate nicht zu derselben Auswahl an PatientInnen geführt hätte (55).

Obwohl das Outcome bzw. die Methoden der COSS - Studie im Moment noch diskutiert und kritisiert werden, gibt es von Seiten der AHA/ASA aktuell keine Empfehlung für die Anlage eines EC-IC Bypasses zur Behandlung symptomatischer atherosklerotisch bedingter 50-99%iger intrakranieller Stenosen (29).

1.2.6 Die SAMMPRIS - Studie im Detail (19)

Methoden:

Bei der 2008 gestarteten SAMMPRIS („Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis“) - Studie handelte es sich um eine multizentrische, prospektiv-randomisierte Analyse, welche in den USA durchgeführt wurde. Geplant war der Einschluss von 764 PatientInnen, welche die Voraussetzung erfüllen mussten, innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie eine TIA oder einen ischämischen Schlaganfall erlitten zu haben. Dieses qualifizierende Ereignis musste außerdem auf Grund einer mittel- bis hochgradigen (70-99%) Stenose einer intrakraniellen hauptversorgenden Arterie geschehen sein. Die TeilnehmerInnen wurden randomisiert in zwei unterschiedliche Behandlungsgruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt „intensive“ medikamentöse Therapie, die andere erhielt zusätzlich eine PTA mit Einsetzung eines Wingspan Stent Systems (PTAS). Die medikamentöse Therapie bestand aus täglich 325mg Aspirin (ASS) + 75mg Clopidogrel für 90 Tage ab Beginn der Studie. Zusätzlich wurde dies kombiniert mit intensivem Risikofaktoren - Management, wobei ein systolischer Blutdruck von <140mmHg (oder <130mmHg für Diabetiker) und ein LDL von <70mg/dL (<1.81mmol/L) als Zielwerte galten. Hyperlipidämie wurde mit dem potenten Statin Rosuvastatin (Crestor®) behandelt.

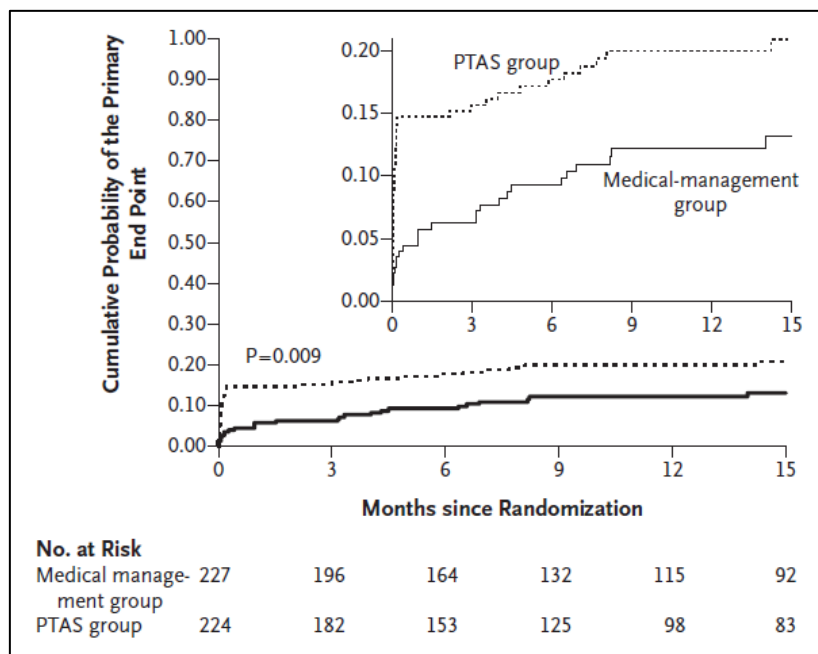
Resultate:

- ➔ Drei Jahre nach Beginn der Studie und Rekrutierung von 451 ProbandInnen (statt der geplanten 764) musste die weitere PatientInnenaufnahme gestoppt werden, da die 30-Tagesrate an Schlaganfall oder Todesfall (primärer Endpunkt), in der PTAS-Gruppe signifikant höher war, als in der Gruppe mit rein medikamentösem Management (14,7% vs. 5,8%, dies entspricht 33 vs. 13 PatientInnen). Grund für die Verteilung waren erhöhte periprozedurale Komplikationen in der PTAS-Gruppe. So geschahen 25 der 33 Schlaganfälle innerhalb des ersten Tages nach Stentimplantation, die restlichen 8 folgten innerhalb der nächsten 6 Tage. Auffällig war außerdem, dass 10 der 33 PatientInnen den Infarkt auf Grund symptomatischer Hirnblutungen erlitten hatten, im Gegensatz zur medikamentösen Gruppe, bei der keiner der 13 Betroffenen eine zerebrale Blutung aufwies.

- Bei der Infarktrate im Zeitraum nach den ersten 30 Tagen gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden kam es zu 13 Fällen von ischämischem Schlaganfall im Bereich der Arterie, die bei Rekrutierung betroffenen war.
- In der 1 Jahresrate des primären Endpunktes gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die rein medikamentöse Therapie zeigt auch hier mit 12,2 %, im Gegensatz zur PTAS mit 20 %, eindeutig bessere Werte.

Die Kurve in **Abbildung 18** fasst das Auftreten primärer Endpunkte im Laufe der post interventionellen Nachkontrollen zusammen.

Abbildung 18: SAMMPRIS - Studie - Kaplan-Meier Kurve (19)



Die hier gezeigte Kurve beschreibt das Eintreten des primären Endpunktes (Schlaganfall oder Todesfall) in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens. Beide Abbildungen enthalten denselben Graphen, jedoch mit unterschiedlicher Skalierung der y-Achse.

Ersichtlich ist vor allem der stark divergierende Anstieg während des ersten Tages bzw. bis zum ersten Follow - up - Monat. Danach laufen die Kurven beider Gruppen nahezu parallel.

1.2.7 Überleitung

Vor Erscheinung der SAMMPRIS - Studie im Jahr 2011, wurden auch an der Grazer Universitätsklinik für Neurologie viele PatientInnen mit symptomatischen intrakraniell-arteriellen Stenosen interventionell behandelt. Ziel der hier durchgeführten Untersuchung war es, retrospektiv das Outcome dieser Interventionen zu erörtern.

Unterschiede zur SAMMPRIS - Studie, welche sich aus dem monozentrischen Versuchsaufbau ergaben, galten als besondere Motivation: Eine relativ hohe Anzahl an ProbandInnen, die durch wenige erfahrene Interventionisten behandelt wurden. Auch in der Nachkontrolle gab es hier Erweiterungen. So wurden sonografisch suspektierte Restenosen in vielen Fällen auch mittels DSA geprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Übersicht

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Analyse der Universitätsklinik für Neurologie Graz. Das zu untersuchende Kollektiv waren PatientInnen, welche zwischen 2003 und 2012 an der Universitätsklinik für Radiologie Graz einer intrakraniell - arteriellen PTA oder PTAS unterzogen wurden. Ziel dabei war es, die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome, die Prognose, die Rate an Rezidivereignissen sowie die Rate an Restenosierungen zu untersuchen. Dabei wurden alle notwendigen Informationen aus einer bestehenden Stentdatenbank extrahiert, welche von der Schlaganfallambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Graz aufgebaut und geführt wurde. Die darin enthaltenen Informationen stammten von Untersuchungen bzw. Behandlungen, welche alle an der hiesigen Klinik durchgeführt und im Kommunikations - und Informationsnetzwerk „Medocs“ gespeichert wurden. Die weitere Datenausarbeitung fand mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel 2010 (tabellarische Auflistung) bzw. IBM SPSS Statistics 20 (statistische Auswertung) statt. Das Studienkonzept wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und zur Bearbeitung freigegeben.

2.2 PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv umfasste alle Altersklassen und Geschlechter, die im Zeitraum 2003 - 2012 nach Schlaganfall oder TIA auf Grund einer intrakraniell - arteriellen Stenose, ausgelöst durch atherosklerotische Wandveränderungen bzw. Dissektion, einer PTA oder einer PTAS unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit extrakraniellen Stenosen, asymptomatischen intrakraniell-arteriellen Stenosen, Kompletverschlussen, Stentbehandlungen intrakranieller Aneurysma, sowie PatientInnen welche im Rahmen einer endovaskulären akuten Schlaganfalltherapie mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden.

2.3 Interventionelles Verfahren

Sämtliche interventionelle Eingriffe wurden an der klinischen Abteilung für vaskuläre und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie Graz durchgeführt. Als Verfahrensmethoden wurden, bei Stenteinsetzung, das „Wingspan Stent - System“, bei Durchführung einer reinen Ballondilatation, das „Gateway PTA Balloon Catheter - System“ angewandt. Bei einer Patientin kam ein medikamentös beschichteter Stent (mit dem Zytostatikum Paclitaxel) zur Anwendung. Alle ProbandInnen wurden eingehend aufgeklärt und gaben mittels Unterschrift ihre Einwilligung zur gesamten Behandlung.

2.4 Medikamentöse Behandlung: Stentprotokoll

Additiv zu dem interventionellen Eingriff bekam jeder/jede StudienteilnehmerIn sowohl periprozedural, als auch mittelfristig und langfristig unterstützend eine Therapie mittels Plättchenhemmern. Dies wurde nach dem an der Grazer Universitätsklinik angewandten „Stentprotokoll“ durchgeführt. Dabei erhielten die PatientInnen ab 3 Tage vor bis 3 Tage nach dem Eingriff die tägliche Dosis von 100mg ASS, 75mg Clopidogrel und 1mg/kgKG Enoxaparin - Natrium (Lovenox®). Am Interventionstag (bis 24 Stunden nach dem Eingriff) wurde ASS ausgelassen, postinterventionell eine Vollheparinisierung mittels Perfusors durchgeführt und 75mg Clopidogrel verabreicht. Ab dem 3. postinterventionellen Tag wurde die tägliche Enoxaparin - Natrium Dosis abgesetzt und die duale Plättchenhemmertherapie für 6 Wochen fortgesetzt. Danach wurde die Therapie mit einem der beiden

Thrombozytenaggregationshemmern beendet, der andere wurde als Dauertherapie verschrieben. Bei Verwendung eines medikamentenbeschichteten Stents wurde die duale Plättchenhemmertherapie für 6 Monate verordnet, danach wurde ebenfalls ASS oder Clopidogrel abgesetzt und eines der beiden Medikamente als Langzeittherapie verwendet.

Bei diagnostizierter Hyperlipidämie (LDL - Cholesterin >100mg/dl bzw. >70mg/dl bei Diabetes mellitus) kamen Statinpräparate (Simvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin) zur Blutfettsenkung zum Einsatz. Der Ziel LDL - Wert wurde dabei den individuellen Risikofaktoren jedes/jeder PatientIn angepasst, jedoch betrug er immer < 100 bzw. 70mg/dl. Bei arterieller Hypertonie wurden Präparate aus allen blutdrucksenkenden Medikamentenklassen zu Behandlung verwendet.

2.5 Follow - up Untersuchungen

Die Nachkontrollen zur Erfassung von neu aufgetretenen Symptomen bzw. In-stent-Restenosen innerhalb des postinterventionellen Verlaufes geschah nach einem Stent - Nachkontrollschema. Dabei fanden nach 24 Stunden, 1 Monat, 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr und danach jährlich sowohl klinisch neurologische, als auch sonografische Untersuchungen statt. Bei der 24 Stunden Kontrolle wurde zusätzlich eine MRT bzw. eine MRA durchgeführt, um rezente (potentiell durch den interventionellen Eingriff verursachte) Infarkte und Residualstenosen zu erfassen. Im Rahmen der 6-Monatskontrolle wurden zum Teil sonografisch suspektierte Restenosen mittels digitaler Subtraktionsangiografie näher erfasst.

Sämtliche Nachuntersuchungen bzw. Ergebnisse wurden an der Universitätsklinik für Neurologie bzw. Radiologie Graz von geschultem Personal durchgeführt und von Mitarbeitern der Schlaganfallambulanz in Form einer Stentdatenbank aufgezeichnet. Alle in dieser Studie verwendeten Informationen stammen ausschließlich aus jener Datenbank.

2.6 Statistische Methoden

Das extrahierte Datenmaterial wurde zunächst mittels „Microsoft Excel 2010“ tabellarisch aufgelistet. Die weitere statistische Bearbeitung fand mit Hilfe des Programmes „IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20“ statt.

Dabei kamen größtenteils deskriptive und explorative Datenanalysen, sowie Kreuztests (Chi-Quadrat Test bzw. exakter Test nach Fisher) zur Anwendung. Um Mittelwerte zu vergleichen wurden T-Tests bzw. Mann-Whitney-U Tests (bei nicht normal verteilten Variablen) durchgeführt.

2.7 Erfassung des klinischen Outcomes

Zur Erfassung der Ergebnisse aus klinischer Sicht wurde die „modified Rankin Scale (mRS)“ benutzt. Diese Skala besteht aus 6 möglichen Stufen, eine Person nach erlebtem Schlaganfall hinsichtlich des residuellen Behinderungsgrads zu bewerten. Die Aufteilung der Stufen geschieht folgendermaßen (56):

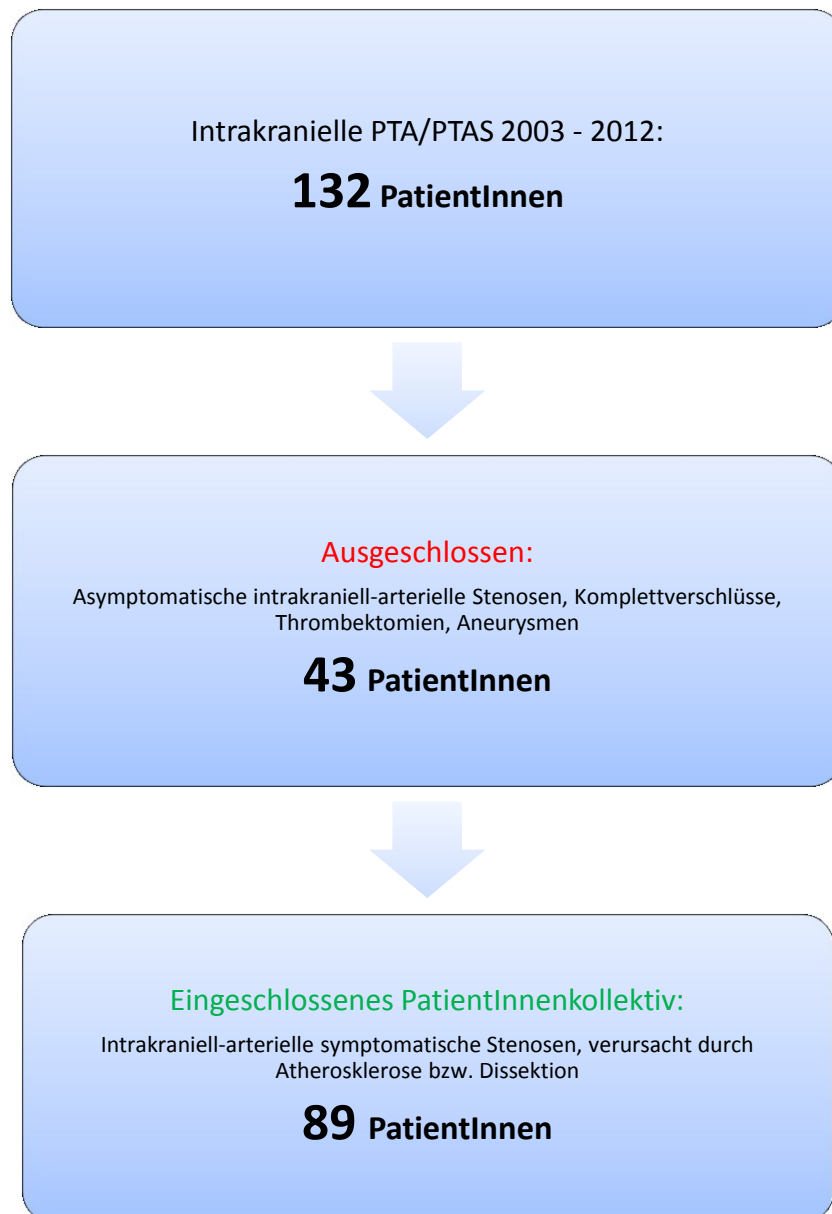
mRS 0:	Keine residuellen Symptome vorhanden.
mRS 1:	Leichte residuelle Symptome vorhanden, die jedoch zu keiner signifikanten Einschränkung führen; Tägliche Aufgaben und Aktivitäten sind weiterhin gleichermaßen ausführbar.
mRS 2:	Leichte Einschränkung, die das tägliche Erledigen aller Aufgaben und Aktivitäten nicht mehr gleichermaßen wie zuvor ausführbar machen lässt; Hilfe von außen wird jedoch nicht benötigt.
mRS 3:	Moderate Einschränkung, die zur Bewältigung des täglichen Lebens Hilfe von außen notwendig werden lässt; Das selbständige Gehen ist aber noch möglich.
mRS 4:	Moderate bis schwere Einschränkung, die sowohl Hilfe bei der Bewältigung des täglichen Lebens notwendig macht, als auch das Beanspruchen einer Gehhilfe.
mRS 5:	Schwere Einschränkung, die Bettlägerigkeit und Inkontinenz, sowie Bedarf nach permanenter Pflege und Aufmerksamkeit verursacht.
mRS 6:	Todeseintritt

3 Resultate

3.1 ProbandInnenzahlen

Bei der Auswertung konnten 132 PatientInnen, die von 2003 bis 2012 mittels PTA bzw. PTAS interventionell behandelt wurden, erhoben werden. Davon fielen 43 auf Grund der Ausschlusskriterien aus dem gewünschten Kollektiv. **Abbildung 19** gibt die zusammenfassende Übersicht.

Abbildung 19: PatientInnenselektion



3.2 Eigenschaften des PatientInnenkollektives

Die detaillierten Eigenschaften des PatientInnenkollektives sind in **Tabelle 3** dargestellt. Mit 60 der 89 PatientInnen wurden fast doppelt so viele Männer wie Frauen behandelt. Das mittlere Alter lag bei 67,3 Jahren. Hypertonie und Hyperlipidämie überwogen mit knapp 84% und 86% die anderen Risikofaktoren. Am häufigsten wurde der intrakranielle Abschnitt der ACI behandelt, gefolgt von der AV. Bei kombinierten Stenosen konnte eine mehr als doppelt so hohe Frequenz an AV-AB, wie an ACI-ACM beobachtet werden. 12 PatientInnen wurden auf Grund einer Dissektion gestentet, die restlichen Eingriffe fielen auf atherosklerotische Verengungen.

3.3 Endovaskuläre Behandlung - Technische Erfolgsrate

Tabelle 4 gibt ein Überblick der Resultate der endovaskulären Interventionen. Insgesamt wurden 93 Arterien interventionell behandelt. Somit wurden bei 4 PatientInnen jeweils 2 Gefäße therapiert. Der mittlere Abstand zwischen dem Erstereignis und dem Eingriff betrug 3,7 Monate. In etwa 97% der Behandlungen wurde ein Stent eingesetzt. Die technische Erfolgsrate ergab 98,9%, 1 Stent konnte nicht platziert werden. Bei der sonografischen Kontrolle, 24 Stunden nach dem Eingriff, konnten 8 Restenosen erkannt werden. Bei 3,2% aller behandelten Arterien traten während dieser Zeit neue Symptome auf.

3.4 6-Monatskontrolle

Die Ergebnisse der 6-Monatskontrolle sind in **Tabelle 5** aufgelistet. Sieben PatientInnen wurden dabei nicht mehr nachkontrolliert. Zwei davon waren verstorben, fünf erschienen nicht zur Kontrolle. Während der Nachkontrolle konnten bei sieben PatientInnen neu aufgetretene Symptome im ipsilateralen Versorgungsgebiet erkannt werden. Die am häufigsten angewandte Nachuntersuchungsmethode war die Hirnarteriensonografie mit knapp 98% der kontrollierten Gefäße. Die anderen Untersuchungen (DSA, MRA/CTA, MRT/CT) wurden bei maximal 26% - 55% durchgeführt. Die sonografischen Nachkontrollen ergaben etwa 21% an Restenosen, wobei 14 der 17 diagnostizierten Verengungen mittel- bis hochgradige Stenosen bzw. Verschlüsse darstellten.

3.5 Reeingriffe vor und nach 6-Monatskontrolle

Die Ergebnisse der Reeingriffe sind in **Tabelle 6** dargestellt. Insgesamt wurde während einer mittleren Follow - up Zeit von 2,6 Jahren bei 18 (19,4%) der anfänglich 93 Arterien ein Reeingriff durchgeführt. Bei 14 der 18 PatientInnen (77,7%) eine PTA, bei 3 PatientInnen (16,6%) eine PTAS und bei 1 PatientIn (5,5%) erfolgte eine Thrombektomie. Dabei betrug der mittlere Abstand zum Ersteingriff 11,6 Monate.

3.6 Risikofaktoren LDL - und CRP - Wert im Studienverlauf

Eine Übersicht über die Veränderungen der Risikofaktoren LDL - und CRP - Wert bzw. der Statineinnahme während des Studienverlaufs ist in **Tabelle 7** angeführt. Im Laufe der Nachuntersuchungen konnte eine Erniedrigung des Mittelwerts von LDL, als auch des CRPs festgestellt werden. Die Anzahl der PatientInnen mit Statintherapie steigerte sich von 67 (72%) bei Entlassung nach dem Eingriff auf 71 (76,3%) bei der letzten Kontrolle.

3.7 Langzeit - Follow - up

Tabelle 8 stellt die Ergebnisse des letzten Follow - ups dar. Dabei konnten alle teilnehmenden ProbandInnen erfasst werden, da hierbei die jeweils letzte Aufzeichnung jedes Patienten bzw. jeder Patientin berücksichtigt wurde. Klinisch betrachtet konnten 78,7% (70 der 89 TeilnehmerInnen) während der mittleren Follow - up Zeit von 2,6 Jahren ein klinisches Outcome von 0-2 auf der mRS („modified Rankin Scale“) erzielen. Insgesamt verstarben im Untersuchungszeitraum 5 Personen. Im Zuge der letzten Kontrolle wurden bei 7 (7,5%) PatientInnen neu aufgetretene Symptome diagnostiziert. Die Zahl aller erfassten symptomatischen ipsilateralen Reinfarkte im Laufe der gesamten Follow - up Zeit belief sich somit auf 15 (16,1%) bei 93 erstbehandelten Arterien. In der Sonografiekontrolle wurden 16 (19,4%) Restenosen diagnostiziert, wobei 12 (12,9%) mittel- bis hochgradige Verengungen bzw. Verschlüsse darstellten. Im Vergleich zur 6-Monatskontrolle blieb die Zahl der leicht- und mittelgradigen Stenosen in etwa gleich, die Zahl der hochgradigen sank und die Zahl an Verschlüssen stieg an.

Tabelle 3: Eigenschaften des PatientInnenkollektives

Behandelte PatientInnen	N = 89
Risikofaktoren:	
Alter - Jahre (Mittelwert)	67,26 ± 13,45
(Min - Max)	(30 - 85)
Geschlecht - Anzahl (%)	
männlich	60 (67,4)
weiblich	29 (32,6)
Hypertonie - Anzahl (%)	75 (84,3)
Diabetes - Anzahl (%)	35 (39,3)
Hyperlipidämie - Anzahl (%)	77 (86,5)
Nikotin - Anzahl (%)	32 (36,0)
Vorinsult - Anzahl (%)	18 (20,2)
KHK - Anzahl (%)	23 (25,8)
PAVK - Anzahl (%)	16 (18,0)
Behandelte Gefäße	N= 93*
Stenosiertes Gefäß - Anzahl (%)	
ACI intrakraniell	33 (35,5)
ACM	18 (19,4)
AV intrakraniell	25 (26,9)
AB	17 (18,3)
Davon kombiniert:	
ACI-ACM	4 (4,3)
AV-AB	10 (10,8)
Erstereignis - Anzahl (%)	
Schlaganfall	61 (65,6)
TIA	32 (34,4)
Ursache:	
Atherosklerose	81 (87,1)
Dissektion	12 (12,9)

Abkürzungen: KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACI = Arteria carotis interna, ACM = Arteria cerebri media, AV = Arteria vertebralis, AB = Arteria basilaris, TIA = Transitorische ischämische Attacke

*Die Anzahl an behandelten Gefäßen übersteigt die Anzahl der PatientInnen, da bei vier ProbandInnen jeweils zwei symptomatische Stenosen erhoben und folglich interventionell behandelt wurden.

Tabelle 4: Endovaskuläre Behandlung - Technische Erfolgsrate

Anzahl PatientInnen	89
Anzahl Eingriffe	93
Mittlerer Abstand: Erstereignis - Eingriff	
	Tage: 110,8 ± 297,6
	Monate: 3,7 ± 9,9
	(Min - Max) 0 - 61,7
Parameter	Anzahl (N=93)
	<u>Eingriff</u>
PTA Stenting - Anzahl (%)	90 (96,7)
PTA - Anzahl (%)	3 (3,2)
	<u>Outcome</u>
Technische Erfolgsrate - Anzahl (%)	92 (98,9)
Komplikationen - Anzahl (%)	6 (6,5)
Dissektion	2 (2,2)
SAB	1 (1,1)
Vasospasmus	1 (1,1)
Residuale Stenose	1 (1,1)
Stenting nicht möglich*	1 (1,1)
Restenosen** - Anzahl (%)	8 (8,6)
leichtgradig	0 (0)
mittelgradig	4 (4,3)
hochgradig	3 (3,2)
unbekannt	1 (1,1)
Klinisch symptomatisch - Anzahl (%)	3 (3,2)

Abkürzungen: PTA = Perkutane Transluminale Angioplastie, SAB = Subarachnoidalblutung

*Auf Grund starker Knickung ("Kinking") der ACI (Arteria carotis interna) und folglich Problemen bei der Einführung des Stent-Führungsdrahtes.

**In post interventioneller Sonografiekontrolle

Tabelle 5: 6-Monatskontrolle

Parameter	N = 89
Kontrollierte PatientInnen - Anzahl (%)	82 (92,1)
Keine Kontrolle - Anzahl (%)	7 (7,9)
-Verstorben	2 (2,5)
Pneumonie (6 Wochen post Stenting)	1 (1,1)
Multiorganversagen* (7 Monate post Stenting)	1 (1,1)
-Nicht erschienen	5 (5,6)
Kontrollierte GefäÙe - Anzahl (%)	85 (91,4)[°]
Sonografie	83 (97,6) ^{°°}
DSA	47 (55,3) ^{°°}
MRA/CTA	29 (34,1) ^{°°}
MRT/CT	22 (25,9) ^{°°}
Neu aufgetretene Symptome - Anzahl (%)	7 (8,2) ^{°°}
Sonografie - Anzahl (%)	N = 83
Restenose:	17 (20,5)
leichtgradig	3 (3,6)
mittelgradig	5 (6,0)
hochgradig	8 (9,6)
Verschluss	1 (1,2)
DSA - Anzahl (%)	N = 47
Restenose:	25 (53,2)
leichtgradig	3 (6,4)
mittelgradig	6 (12,8)
hochgradig	13 (27,7)
Verschluss	3 (6,4)
MRA/CTA - Anzahl (%)	N = 29
Restenose:	7 (24,1)
leichtgradig	0 (0)
mittelgradig	1 (3,4)
hochgradig	8 (27,6)
Verschluss	1 (3,4)
MRT/CT - Anzahl (%)	N = 22
Neue Infarkte	1 (4,5)

Abkürzungen: DSA = Digitale Subtraktionsangiografie, MRA = Magnetresonanz Angiografie, CTA = Computertomografie Angiografie, MRT = Magnetresonanztomografie, CT = Computertomografie

*Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom

[°]Prozent - Zahl bezieht sich auf 93 erstbehandelte GefäÙe, ^{°°}Prozent - Zahl bezieht sich auf 85 kontrollierte GefäÙe

Tabelle 6: Reeingriffe vor und nach 6-Monatskontrolle

Vor 6-Monatskontrolle:		N = 93
Reeingriffe - Anzahl (%)		6 (6,5)
Mittlerer Abstand: Ersteingriff - Reeingriff (Tage)		134,3 ± 51,7
	(Min - Max)	(91 - 234)
Nach 6-Monatskontrolle:		N = 93
Reeingriffe - Anzahl (%)		12 (12,9)
Mittlerer Abstand Ersteingriff - Reeingriff (Monate)		14,2 ± 6,6
	(Min - Max)	(7 - 24)
Reeingriffe insgesamt - Anzahl (%)		18 (19,4)
Redilatation		14 (77,7) [°]
Redilatation + Stenting		3 (16,6) [°]
Thombektomie		1 (5,5) [°]
Mittlerer Abstand: Ersteingriff - Reeingriff insgesamt		
	Monate	11,6 ± 7,0
	(Min - Max)	(3 - 24)

[°] Prozent - Zahl bezieht sich auf 18 insgesamt Reeingriffe

Tabelle 7: Vergleich der Risikofaktoren bei Erstereignis und letzter Kontrolle

	bei Erstereignis	bei letzter Kontrolle^x
LDL - mg/dl	113,42 ± 42,6	93,2 ± 28,1
	(Min - Max)	(43 - 278)
		(38 - 154)
CRP - mg/L	9,3 ± 16,7	3,3 ± 3,6
	(Min - Max)	(0,6 - 92)
		(0,6 - 17,8)
Statin - Anzahl (%)		N = 93
Bei Entlassung nach Erstereignis		67 (72)
Bei letzter Kontrolle		71 (76,3)

^xMittlere Follow - up Zeit: Jahre 2,6 ± 2,1, Monate 31,3 ± 24,7

Tabelle 8: Langzeit - Follow - up

Parameter	N=89
Kontrollierte PatientInnen	89 (100)
Zeitpunkt - Anzahl (%)	
Vor 6-Monatskontrolle	4 (4,5)
Bei 6-Monatskontrolle	10 (11,2)
Nach 6-Monatskontrolle	75 (84,3)
Mittlere Follow - up Zeit	
Jahre:	2,6 ± 2,1
Monate:	31,5 ± 25,1
(Min - Max)	(0 - 108)
Klinisches Outcome: modified Rankin Scale - Anzahl (%)	
0	24 (26,9)
1	32 (35,9)
2	14 (15,7)
3	12 (13,5)
4	1 (1,1)
5	1 (1,1)
6	5 (5,6)
modified Rankin Scale: zusammengefasst - Anzahl (%)	
0 - 2 („gutes Outcome“)	70 (78,7)
3 - 5 („schlechtes Outcome“)	14 (15,7)
6 (verstorben)	5 (5,6)
Verstorben insgesamt - Anzahl (%)	5 (5,6)
Pneumonie (6 Wochen post Stenting, bei mRS ^{°°} 5)	1 (1,1)
Multiorganversagen (7 Monate post Stenting bzw. 1,5 Monate post Re-Stenting, mRS 1 bzw. 4)	2 (2,2)
Ertrunken (1,5 Jahre post Stenting, mRS 2)	1 (1,1)
Ursache Unbekannt (3,5 Jahre post Stenting, mRS 2)	1 (1,1)
Kontrollierte Gefäße - Anzahl (%)	93 (100) [°]
Outcome kontrollierter Gefäße	N=93
Sonografie - Anzahl (%)	91 (97,8)
Restenose:	16 (19,4)
leichtgradig	4 (4,3)
mittelgradig	4 (4,3)
hochgradig	4 (4,3)
Verschluss	4 (4,3)
Neu aufgetretene Symptome - Anzahl (%)	7 (7,5)

[°]Prozent - Zahl bezieht sich auf 93 behandelte Stenosen

^{°°}mRS = modified Rankin Scale

3.8 Reinfarkt- und Mortalitätsrate nach 24 Stunden, 30 Tagen und 1 Jahr

Die chronologische Aufarbeitung der Reereignisse ergab eine 24 Stundenrate von 3,2% (3 PatientInnen), eine 30 Tagesrate von 6,5% (6 PatientInnen), und eine 1 Jahresrate von 15,1% (14 PatientInnen) an ipsilateralen Schlaganfällen. Dies bedeutet, dass bis auf einen erfassten Insult, alle innerhalb eines Jahres nach dem Interventionellen Eingriff geschahen. Bis Ende des ersten Monats gab es keinen Todesfall, bis zur 6-Monatskontrolle verstarben 2 PatientInnen (2,2%), und die 1 Jahres Mortalitätsrate ergab 3,4% (3 PatientInnen).

3.9 Kreuztest - Analysen

Um Zusammenhänge der Daten, die bei der deskriptiven Analyse gefunden wurden, festzustellen, kamen Kreuztests zur Anwendung. In **Tabelle 9, 10 und 11** sind die detaillierten Ergebnisse aufgelistet und Signifikanzen farblich rot unterlegt.

Die Tests ergaben zunächst, dass PatientInnen mit einer TIA weder unterschiedliche Basischarakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, stenosiertes Gefäß), noch ein anderes Outcome (Eingriff, 6-Monatskontrolle, letzte Kontrolle) zu jenen PatientInnen mit einem Schlaganfall als Interventionsgrund aufwiesen. Im Mittel - bzw. Langzeit - Follow - up konnten jedoch einige signifikante Zusammenhänge gefunden werden. So wiesen Frauen ($p=0,030$) und PatientInnen mit diagnostizierter KHK ($p=0,011$) signifikant mehr Restenosierungen oder Verschlüsse bei der 6-Monatskontrolle auf. Eingriffe an der AB waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Reereignissen („neu aufgetretene Symptome“), sowohl im mittleren ($p=0,041$), als auch im Langzeit - Follow - up ($p=0,039$). Weiters wiesen PatientInnen mit neu aufgetretener Klinik bei der letzten Kontrolle signifikant häufig erhöhte CRP - Werte auf ($p=0,014$). Abschließend ließ sich auch eine Assoziation zwischen Restenosierungen und PatientInnen mit neu-aufgetretener Klinik im Rahmen der letzten Kontrolle nachweisen ($p=0,003$).

Tabelle 9: Kreuztest - Analysen - Schlaganfall vs. TIA

	Schlaganfall (N=61)	TIA (N=32)	p - Wert
Risikofaktoren	n (%)	n (%)	KI 95%
◦Alter [§]	44,9	50,9	0,308**
◦Geschlecht			0,992
männlich	42 (68,9)	22 (68,8)	
weiblich	19 (31,1)	10 (31,3)	
◦Hypertonus	51 (83,6)	27 (84,4)	0,924
◦Diabetes	22 (36,1)	14 (43,8)	0,470
◦Hyperlipidämie	53 (86,9)	27 (87,1)	1,000
◦Nikotin	23 (37,7)	10 (31,2)	0,537
◦LDL* [‡]	4,6602	4,6709	0,913
◦HDL* [‡]	3,7941	3,8875	0,183
◦CRP [§]	38,33	37,26	0,845**
◦Vorinsult	13 (21,3)	6 (18,8)	0,771
◦KHK	16 (26,2)	8 (25,0)	0,898
◦PAVK	9 (14,8)	8 (25,0)	0,225
Arterien			
◦ACI	20 (32,8)	15 (46,9)	0,183
◦ACM	11 (18,0)	9 (28,1)	0,260
◦AV	22 (36,1)	8 (25,0)	0,278
◦AB	17 (27,9)	5 (15,6)	0,187
Eingriff			
◦Atherosklerose als Ursache	52 (85,2)	27 (84,4)	0,911
◦Komplikationen	5 (8,2)	1 (3,1)	0,660
Bei 6 Monatskontrolle	Schlaganfall (N=55)	TIA (N=30)	
◦Neu aufgetretene Symptome	5 (9,1)	2 (6,7)	1,000
◦Sonografie	Schlaganfall (N=55)	TIA (N=28)	
Restenose (mittelgradig, hochgradig und Verschuß)	9 (16,4)	5 (17,9)	1,000
◦DSA	Schlaganfall (N=28)	TIA (N=19)	
Restenose (mittelgradig, hochgradig und Verschuß)	15 (53,6)	7 (36,8)	0,259
Bei letzter Kontrolle	Schlaganfall (N=60)	TIA (N=31)	
◦Neu aufgetretene Symptome	3 (5,0)	4 (12,9)	0,224
◦Sonografie	Schlaganfall (N=60)	TIA (N=31)	
Restenose (mittelgradig, hochgradig und Verschuß)	7 (11,6)	5 (16,1)	0,533

Abkürzungen: LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, CRP = C-reaktives Protein, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACI = Arteria carotis interna (intrakraniell), ACM = Arteria cerebri media, AV = Arteria vertebralis (intrakraniell), AB = Arteria basilaris, DSA = Digitale Subtraktionsangiografie, TIA = Transitorische ischämische Attacke, KI = Konfidenzintervall

[§] Angegeben ist der mittlere Rang

**p - Wert mittels Mann-Whitney-U Test erhoben

[‡]Angegeben ist der Mittelwert (mittels logarithmierten Werten berechnet)

[§]Dies sind Werte der rezentesten Kontrolle vor Ersteingriff

Tabelle 10: Kreuztest - Analysen - 6-Monatskontrolle

	Neu aufgetretene Klinik		p - Wert	Restenosen**		p - Wert
	ja (N=7) n (%)	nein (N=78) n (%)	KI 95%	ja (N=14) n (%)	nein (N=62) n (%)	KI 95%
Risikofaktoren						
◦Alter [§]	57,36	41,71	0,108 ^{**}	34,820	39,33	0,490 ^{**}
◦Geschlecht			0,670			0,030
männlich	4 (57,1)	55 (70,5)		6 (42,9)	46 (74,2)	
weiblich	3 (42,9)	24 (29,5)		8 (57,1)	16 (25,8)	
◦Hypertonus	7 (100)	65 (83,3)	0,588	11 (78,6)	53 (85,5)	0,685
◦Diabetes	3 (42,9)	30 (38,5)	1,000	7 (50,0)	23 (37,1)	0,372
◦Hyperlipidämie	6 (85,7)	70 (89,7)	0,557	13 (92,6)	56 (90,3)	1,000
◦Nikotin	1 (14,3)	29 (37,2)	0,413	4 (28,6)	24 (38,7)	0,478
◦LDL ^{†‡}	4,8418	4,6350	0,177	4,6766	4,6499	0,843
◦HDL ^{†‡}	3,9008	3,8319	0,559	3,8914	3,8335	0,554
◦CRP ^{†‡}	1,33	1,47	0,753	1,3629	1,5027	0,717
◦Vorinsult	0 (0)	19 (24,4)	0,341	4 (28,6)	13 (20,9)	0,502
◦KHK	3 (42,9)	19 (24,1)	0,368	7 (50,0)	10 (16,1)	0,011
◦PAVK	0 (0)	16 (20,5)	0,338	2 (14,3)	12 (19,4)	1,000
Arterien						
◦ACI	1 (14,3)	32 (41,0)	0,240	4 (28,6)	24 (38,7)	0,478
◦ACM	2 (28,6)	16 (20,5)	0,636	6 (42,9)	12 (19,4)	0,083
◦AV	3 (42,9)	25 (32,1)	0,679	5 (35,7)	19 (30,6)	0,755
◦AB	4 (57,1)	15 (19,2)	0,041	2 (14,3)	16 (25,8)	0,497
Eingriff						
◦Atherosklerose als Ursache	7 (100)	66 (84,6)	0,586	11 (78,6)	54 (87,1)	0,415

Abkürzungen: LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, CRP = C-reaktives Protein, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACI = Arteria carotis interna (intrakraniell), ACM = Arteria cerebri media, AV = Arteria vertebralis (intrakraniell), AB = Arteria basilaris, KI = Konfidenzintervall

[§] Angegeben ist der mittlere Rang

^{**} p - Wert mittels Mann-Whitney-U Test erhoben

[†] Angegeben ist der Mittelwert (mittels logarithmierten Werten berechnet)

[‡] Dabei wurden sonografisch ermittelte, mittel- und hochgradige Stenosen, sowie Verschlüsse berücksichtigt

[†] Dies sind Werte der rezentesten Kontrolle vor Ersteingriff

Tabelle 11: Kreuztest - Analysen - Letzte Kontrolle

	Neu aufgetretene Klinik		p - Wert	Restenosen**		p - Wert
	ja (N=7) n (%)	nein (N=84) n (%)	KI 95%	ja (N=12) n (%)	nein (N=73) n (%)	KI 95%
Risikofaktoren						
◦Alter [§]	39,57	46,54	0,502 **	41,38	43,270	0,805 **
◦Geschlecht			0,675			1,000
männlich	4 (57,1)	58 (69,0)		8 (66,7)	51 (69,9)	
weiblich	3 (42,9)	26 (31,0)		4 (33,3)	22 (30,1)	
◦Hypertonus	7 (100)	69 (82,1)	0,595	9 (75,0)	62 (84,9)	0,408
◦Diabetes	4 (57,1)	30 (35,7)	0,418	5 (41,7)	28 (38,4)	1,000
◦Hyperlipidämie	6 (85,7)	72 (86,7)	1,000	9 (75,0)	66 (90,4)	0,146
◦Nikotin	2 (28,6)	30 (35,7)	1,000	2 (16,7)	29 (39,7)	0,196
◦LDL ^{†‡}	4,6437	4,6691	0,868	4,5796	4,6719	0,521
◦HDL ^{†‡}	3,7740	3,8331	0,607	3,9423	3,8129	0,191
◦CRP ^{§‡}	29,40	37,56	0,424 **	28,78	35,93	0,318 **
◦Vorinsult	1 (14,3)	18 (21,4)	1,000	5 (41,7)	14 (19,2)	0,129
◦KHK	9 (57,1)	19 (22,6)	0,065	5 (41,7)	17 (23,3)	0,283
◦PAVK	1 (14,3)	16 (19,0)	1,000	1 (8,3)	15 (20,5)	0,449
Arterien						
◦ACI	1 (14,3)	34 (40,5)	0,243	3 (25,0)	28 (38,4)	0,522
◦ACM	2 (28,6)	18 (21,4)	0,646	3 (25,0)	15 (20,5)	0,712
◦AV	2 (28,6)	26 (31,0)	1,000	5 (41,7)	23 (31,5)	0,519
◦AB	4 (57,1)	16 (19,0)	0,039	3 (25,0)	18 (24,7)	1,000
Erstereignis						
◦Schlaganfall	3 (42,9)	57 (67,9)	0,224			
Eingriff						
◦Atherosklerose als Ursache	7 (100)	70 (83,3)	0,590			
Nach Eingriff						
◦Neu aufgetretene Symptome	0 (0)	3 (3,6)	1,000	1 (8,3)	3 (4,1)	0,462
◦Statin bei Entlassung	5 (71,4)	62 (73,8)	1,000			
Bei 6 Monatskontrolle	(N=5)	(N=79)		(N=9)	(N=69)	
◦Neu aufgetretene Symptome	3 (60,0)	3 (3,8)	0,002	2 (22,2)	2 (2,9)	0,063
◦Sonografie	(N=4)	(N=71)				
Restenose (mittelgradig, hochgradig,Verschluss)	3 (75,0)	10 (14,1)	0,015			
Restenose (hochgradig,Verschluss)	2 (50,0)	7 (9,9)	0,068			
◦DSA	(N=5)	(N=41)				
Restenose (mittelgradig, hochgradig,Verschluss)	4 (80,0)	17 (41,5)	0,163			
Restenose (hochgradig,Verschluss)	4 (80,0)	11 (26,8)	0,033			
Bei letzter Kontrolle				(N=11)	(N=72)	
◦Neu aufgetretene Symptome				5 (45,5)	5 (6,9)	0,003
◦Sonografie	(N=5)	(N=78)				
Restenose (mittelgradig, hochgradig,Verschluss)	3 (60,0)	8 (10,3)	0,015			
Restenose (hochgradig,Verschluss)	1 (20,0)	7 (7,7)	0,364			
	(N=7)	(N=84)		(N=12)	(N=72)	
◦Statineinnahme	5 (71,4)	65 (77,4)	0,660	7 (58,3)	56 (77,8)	0,164
				(N=12)	(N=73)	
◦ASS -Einnahme				6	24	0,330
◦Clopidogrel -Einnahme				11	64	1,000
◦OAK -Einnahme				1	13	0,462
◦CRP bei letzter Kontrolle [§]	58,70	35,40	0,014 **	39,25	33,08	0,355 **
◦LDL bei letzter Kontrolle [§]				4,4369	4,5182	0,475

Abkürzungen: LDL = Low Density Lipoprotein, HDL = High Density Lipoprotein, CRP = C-reaktives Protein, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACI = Arteria carotis interna (intrakraniell), ACM = Arteria cerebri media, AV = Arteria vertebralis (intrakraniell), AB = Arteria basilaris, DSA = Digitale Subtraktionsangiografie, KI = Konfidenzintervall, ASS = Acetylsalicylsäure, OAK = Orale Antikoagulantien

[§] Angegeben ist der mittlere Rang

**p - Wert mittels Mann-Whitney-U Test erhoben

[†]Angegeben ist der Mittelwert (mittels logarithmierten Werten berechnet)

**Dabei wurden sonografisch ermittelte, mittel- und hochgradige Stenosen, sowie Verschlüsse berücksichtigt

[‡] Dies sind Werte der rezentesten Kontrolle vor Ersteingriff

4 Diskussion

4.1 Resultate

Zu Beginn der Studie wurden einige Primärziele definiert. Dies waren die technische Erfolgsrate, das klinische Outcome, die Rate an Restenosen und Rezidivereignissen bzw. die Prognoserate. Auf Grund der großen Anzahl an erhaltenen Informationen und durch die Anwendung verschiedener statistischer Testverfahren konnten jedoch noch weitere Ergebnisse festgestellt werden. Zunächst wird hier auf die Primärziele eingegangen, danach werden die weiteren wichtigen Resultate diskutiert.

4.1.1 Technische Erfolgsrate

Bei Betrachtung der interventionellen Eingriffe und deren Outcome konnte die sehr hohe Rate an technischem Erfolg von 98,9% festgestellt werden. Auf das PatientInnenkollektiv bezogen bedeutet dies, dass von 93 interventionell therapierten Arterien, nur eine Einzige nicht wie geplant mittels Stent behandelt werden konnte. Grund dafür war eine starke Knickung eines Segments der Arteria carotis interna, welche das Einbringen des notwendigen Stent - Führungsdrahtes unmöglich machte. Auch in anderen vergleichbaren Studien war die technische Erfolgsrate mit dem seit 2005 durch die FDA („U.S. Food and Drug Administration“) zugelassenen Wingspan Stent System sehr hoch. Sie belief sich auf 95% - 100% (51-54). Die SAMMPRIS - Studie wies 93,3% auf. Dies mag daran liegen, dass die Instrumente speziell für die zerebralen arteriellen anatomischen Gegebenheiten entwickelt wurden. Im Gegensatz zu Stent Systemen für die Koronararterien, wurde der intrakranielle Device mit höherer Flexibilität entworfen und kann so den oft stark gewundenen intrazerebralen arteriellen Verhältnissen besser angepasst werden. Doch auch genaue Kenntnisse über die Handhabung der Instrumente und der anatomischen Gegebenheiten bzw. lange Erfahrungswerte sind die Grundlage der hohen technischen Erfolgsraten. So spiegeln diese scheinbar die verbesserten bildgebenden Darstellungsmöglichkeiten und die gute Ausbildung der Interventionisten an vielen Zentren wider.

4.1.2 Klinisches Outcome

Ein weiteres primäres Ziel war die Erörterung des klinischen Outcomes. Die Bewertung erfolgte mittels Verwendung der „modified Rankin Scale“. Die Werte 0 - 2 wurden hierbei als „gutes klinisches Outcome“, 3 - 6 als „schlechtes klinisches Outcome“ bzw. Tod gewertet. Über die mittlere gesamte Follow - up Zeit von 2,6 Jahren hatten 70 der 89 PatientInnen (78,7%) ein gutes Outcome, bei 14 (15,7%) konnten die Werte 3 - 5 gemessen werden, 5 (5,6%) verstarben. Stellt man einen Vergleich zur SAMMPRIS - Studie an, so zeigt sich dabei, dass 4,6% der ProbandInnen nach 1 Jahr einen mRS - Wert von 4 - 6 aufwiesen (19). Die hier durchgeführte Auswertung ergab eine Rate von 7,9% an mRS - Werten von 4 - 6, jedoch über die gesamte Follow - up Dauer von 2,6 Jahren. Auf die 1 Jahresrate umgerechnet ergibt dies ein Ergebnis von etwa 3%, somit konnten tendenziell etwas bessere Werte erzielt werden. Die Gegenüberstellung mit ähnlichen rezenten retrospektiven Analysen wird dadurch erschwert, dass mRS - Werte zur Beschreibung des klinischen Outcomes oft nicht angegeben werden. Einzig in der 2011 veröffentlichten Studie von Costalat et al. wird von einer 4,8%igen Rate an permanenter postinterventioneller Morbidität bzw. Todeseintritt berichtet (60). Die Werte der 1 Jahreskontrolle scheinen jedoch nicht auf.

4.1.3 Restenosierungsrate

Das Entstehen von Reinfarkten nach interventionellen Behandlungen verengter intrakranieller Arterien hat unter anderem auch mit dem Wiederauftreten von Stenosen im Stentbereich zu tun. In dieser Studie wurde die Anzahl an Restenosen anhand der 24 Stunden-, der 6-Monats- bzw. letzten Kontrolle erörtert, jeweils mit verschiedenen Untersuchungsmethoden. Die digitale Subtraktionsangiografie als Goldstandardmethode zur Diagnose vaskulärer Verengungen wurde im Rahmen der 6-Monatskontrolle bei etwa der Hälfte der ProbandInnen angewandt. Es konnten 25 Restenosen ermittelt werden. Bei Betrachtung der sonografischen Ergebnisse fanden sich 17 Restenosen. Die divergierenden Resultate beider Verfahren lagen vor allem im Bereich der hochgradigen Verengungen und Verschlüsse. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Stentbereich bei vielen Wiederverschlüssen mittels Sonografie nicht einsehbar war. Die darauf angeordnete DSA ermöglichte jedoch eine exakte

Diagnose und resultierte in einer größeren Anzahl an Restenosen. Bei Betrachtung ähnlicher internationaler Studien (inklusive SAMMPRIS), wurden großteils keine angiografischen Kontrollen durchgeführt. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit bzw. da Resultate aus einer umfassenderen Anzahl an PatientInnen vorliegen, werden somit auch hier die Werte der hirnsongrafischen Untersuchungen als repräsentativ erachtet und besprochen. Die Ergebnisse der DSA deuten allerdings darauf hin, dass die tatsächliche Rate an Restenosierungen in dieser, sowie auch anderen Vergleichsstudien höher ausfällt, als dies durch die Hirnarteriensonografie zu suspizieren ist.

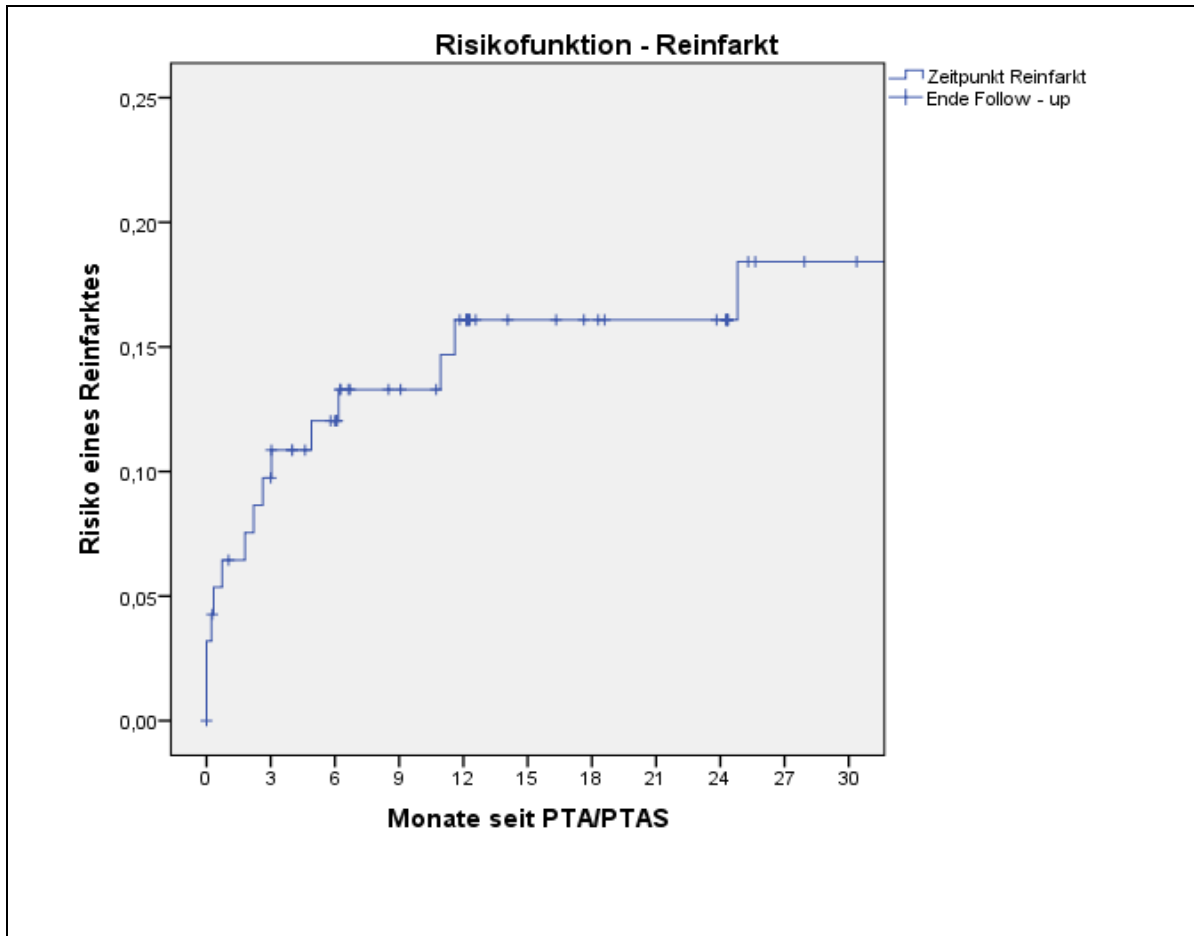
Bei den mittels Ultraschall gefundenen Wiederverengungen kommt vor allem mittel- und hochgradigen Restenosen sowie Verschlüssen besondere Bedeutung zu, da die Diagnose einer leichtgradigen Verengung auch durch ein Artefakt bzw. eine Missdeutung verursacht werden kann und klinisch hinsichtlich dem Risiko ein Rezidivereignis zu erleiden eine untergeordnete Rolle spielen dürfte. Im Folgenden werden daher ausschließlich jene 50 - 100 %igen erneut aufgetretenen Verengungen/Verschlüsse diskutiert. Die während der ersten 24 Stunden gefundene Rate an Instent-Reststenosen (ISR) von 7 (7,5%) kann teilweise auch durch die erst verzögerte volle Selbst-Expansion des Wingspan Stents hervorgerufen worden sein. Von der 6-Monatskontrolle mit einer Rate von 14 (16,5%) bis zum letzten Visit gab es eine Abnahme um 2 Restenosen. Grund dafür waren Reinterventionen, die zwischen diesen beiden Terminen stattfanden. Verglichen mit der SAMMPRIS - Studie, welche eine ISR-Rate von 25 - 30% während der ersten 6 Monate nach Eingriff angibt (19), konnten hier bessere Werte erzielt werden. Stellt man jedoch einen Vergleich mit rezenten Studien ähnlichen retrospektiven Versuchsaufbaus dar, kann man bei der 1 Jahresrate eine größere Schwankungsbreite zwischen 0% bis etwa 18% beobachten. So berichtet Gandini et al. von keiner einzigen ISR während einer mittleren Follow - up Zeit von 19,5 Monaten (58). Tang et al. stellt eine 1 Jahresrate von 4% fest (57) und Lee et al. von 6,3% (59). In der chinesischen Studie von Yu et al. wird von der 1 Jahresrate an ISR von etwa 10% berichtet (61) und die französische Analyse von Costalat et al. ergab 17,4% (60).

4.1.4 Rate an Rezidivereignissen

Den wichtigsten Parameter zur Messung des Kurz-, Mittel- und Langzeiterfolges der interventionellen Behandlung stellt die Rate an Rezidivereignissen (dies entspricht ipsilateralen Reinfarkten oder TIAs) dar. Bei der hier durchgeführten Studie konnte die 24-Stunden-Rate von 3,2%, eine 30 Tagesrate von 6,5%, und eine 1 Jahresrate von 15,1% an ipsilateralen Schlaganfällen beobachtet werden. Das zeitliche Auftreten der Reinfarkte ist an Hand der Kurve in **Abbildung 20** dargestellt. Auch hier wurden, im Gegensatz zur SAMMPRIS - Studie, bessere Ergebnisse erzielt. Dessen 30-Tagesrate ergab bei der PTAS - Gruppe einen Wert von 10,3%. Vergleicht man die Graphen beider Studien (**Abb. 18 und Abb. 20**), so erinnert der Verlauf an die rein medikamentös behandelte ProbandInnengruppe, da auch hier die Reereignisrate während des ersten Tages weniger hoch ausfiel. Zu erwähnen ist jedoch, dass die Kaplan - Meier Kurve der SAMMPRIS - Studie noch weitere Ereignisse wie Todesfälle bzw. ipsi- und kontralaterale Schlaganfälle miteinbezieht und somit eine direkte Gegenüberstellung nur bedingt möglich ist. Bei Vergleich mit ähnlichen retrospektiven Studien zeigen sich vergleichbare Ergebnisse (58-60). Die 30-Tages- und 1-Jahresrate an ipsilateralen Reinfarkten wird dabei etwa mit 0% (Gandini et al.), 6,3% und 7,9% (Costalat et al.) und 10,5% (Lee et al.) angegeben. Auch hier konnten bessere Resultate als bei der SAMMPRIS - Studie beobachtet werden.

Aufgetretene Todesfälle sind in dem hier gezeigten Graphen nicht miteinbezogen. Dies liegt einerseits daran, dass es während des vulnerablen Zeitraumes der ersten 30 Tage nach Intervention zu keinem Todesfall kam, andererseits wurde das Ableben bei keinem/r der zu einem späteren Zeitpunkt verstorbenen ProbandInnen nachweislich durch einen Schlaganfall ausgelöst.

Abbildung 20: Reinfarkte über Follow - up Zeitraum



Die Kurve beschreibt das prozentuelle Auftreten von ipsilateralen Reinfarkten in Bezug auf den zeitlichen Abstand zum interventionellen Eingriff. Sie ist auf 30 Monate beschränkt, da keiner der Reinfarkte nach diesem Zeitpunkt auftrat.

Innerhalb der ersten 6 Monate nach Durchführung der Intervention, gab es die größte Zunahme an Reereignissen. Bis Ende des ersten Jahres wurden nur zwei weitere Schlaganfälle beschrieben. Der einzige Reinfarkt welcher nicht innerhalb des ersten Follow - up - Jahres vorkam, wurde nach über 2 Jahren (24,8 Monaten) aufgezeichnet.

4.1.5 Prognoserate

Aus der Rate an Rezidivereignissen ergibt sich nun auch die Prognoserate. So besteht während des ersten Jahres nach interventioneller Behandlung einer intrakraniellen Stenose, durchgeführt an der Universitätsklinik Graz, die Wahrscheinlichkeit von etwa 15 %, erneut einen ipsilateralen Reinfarkt zu erleiden. Nach diesem Zeitraum steigert sich die Gefahr nur noch gering.

4.1.6 Ergebnisse der Kreuztest - Analyse

In **Tabelle 9** konnte gezeigt werden, dass es in Bezug auf die Risikofaktoren bzw. das Outcome keinen Unterschied gab, ob eine TIA oder ein Schlagfall als ursprünglicher Interventionsgrund vorlag. Dies macht einerseits bewusst, dass sämtliche Faktoren, die bei einer TIA vorliegen, auch in der Lage sein können einen manifesten Schlaganfall auszulösen. Andererseits birgt eine transitorische ischämische Attacke offensichtlich die gleichen folgeschweren Risiken (Restenosierungen, Reinfarkte etc.) wie ein manifester Infarkt.

Frauen sowie PatientInnen mit KHK wiesen in den Untersuchungen signifikant häufiger Restenosierungen bei der hirnarteriensonografischen 6-Monatskontrolle auf. Dies bestätigt teilweise die Ergebnisse, welche im Rahmen der geschlechterspezifischen Analyse der WASID - Studie 2007 herausgefunden wurden. Die 2 Jahresraten des primären Endpunktes (Schlaganfall oder Tod auf Grund eines vaskulären Ereignisses) bei PatientInnen mit symptomatischen intrakraniellen Stenosen, lagen dabei bei 28,4% für Frauen und 16,6% für Männer (62). Als Gründe dafür wurden sowohl schlechtere soziale und sozioökonomische Verhältnisse, als auch kleinere anatomische Gegebenheiten angeführt. Ein weiterer Punkt könnte jedoch auch die unterschiedliche hormonelle Situation sein. Bei ungenügender Östrogenproduktion ab der Menopause könnte auch der gefäßprotektive Effekt geringer ausfallen.

Die Rolle von KHK bei der Entstehung einer intrakraniellen Stenose wurde in der 2010 veröffentlichten erneuten Untersuchung der WASID - Studie erörtert. Darin konnte vor allem eine Verbindung zwischen KHK und Stenosen der Vertebralarterien hergestellt werden (63). Die Ursache dafür blieb jedoch unbekannt. In der hier durchgeführten Studie deutet der Zusammenhang möglicherweise darauf hin, dass eine generalisierte Atherosklerose, welche PatientInnen mit zusätzlicher KHK vermehrt aufweisen, auch für ein höheres Risiko eine Restenosierung zu entwickeln verantwortlich sein kann.

Bei der Untersuchung, ob eine bestimmte Arterie nach Behandlung vermehrt zum Auftreten von Reinfarkten neigt, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen gestenteten Verengungen der Arteria basilaris und dem Wiederauftreten von Insulten gefunden werden und dies über die gesamte Follow - up Dauer. In der Literatur lässt sich leider keine vergleichbare Studie mit ähnlichen Resultaten finden. Ein möglicher Grund für die erhaltenen Ergebnisse könnte die

Vulnerabilität der durch die Basilararterie versorgten Gebiete sein, welche schon bei einem kleineren Reinfarkt schneller zu merkbarer Symptomatik führt. Andererseits könnte auch die optimalere Kollateralisierung der anderen intrakraniell gelegenen Arterien für das bessere Outcome verantwortlich sein. So sollte die Blutzufuhr bei Verengung oder Verschluss der Arteria basilaris durch die Arteriae communicantes posteriores bereitgestellt werden. Diese sind jedoch bei 10% der Menschen nur einseitig bzw. beidseitig schwach ausgebildet (6).

PatientInnen mit neu aufgetretener Klinik bei der letzten Kontrolle wiesen im Rahmen der dabei durchgeführten Blutuntersuchung auch signifikant häufiger erhöhte CRP - Werte auf. Die Rolle des CRPs bei der Entstehung eines ischämischen Infarktes wurde bereits in vielen Studien erforscht. Dabei kam man zum Ergebnis, dass dieses Akutphaseprotein sowohl beim erstmaligen, als auch rekurrenten ischämischen Schlaganfall einen starken und unabhängigen Prädiktor darstellt (64). Weiters wurde erkannt, dass auch die Höhe des CRP - Wertes mit der Größe des Infarktareaes korreliert (65). Grund dafür sind dessen Eigenschaften als Marker entzündlicher Prozesse. In einer Studie aus dem Jahr 2003 wurde sogar davon berichtet, dass das Protein nicht nur auf eine Plaqueinstabilität hindeuten, sondern auch dazu beitragen kann (66). Erklären ließe sich dies durch die molekularbiologischen Auswirkungen des CRPs innerhalb einer Plaque. Dazu gehören die Aktivierung von Komplementfaktoren (67), die Induktion leukozytärer Chemotaxis (68) sowie die Produktion von Adhäsionsmolekülen (69), die Opsonisierung von LDL (70) und die Bildung prothrombotischen Gewebsthromboplastins in eingewanderten Monozyten (71).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis stellt der signifikante Zusammenhang zwischen Restenosierungen und dem Auftreten von Reinfarkten bei der letzten Kontrolle dar. Dies bestätigt die potentielle Gefahr, die von einer erneuten Verengung ausgehen kann.

Zusammengefasst gingen somit das weibliche Geschlecht, KHK, Eingriffe an der Arteria basilaris, ein erhöhter CRP - Wert und Restenosen als Hauptrisikofaktoren symptomatischer Reinfarkte in dieser Studie hervor.

4.2 Limitationen

Die Aussagekraft der hier durchgeführten Studie und deren Resultate sind im Lichte einiger Limitationen zu betrachten. Diese ergeben sich vor allem durch den Versuchsaufbau. Zunächst handelt es sich hierbei um eine monozentrische Studie, welche allein die Arbeitsergebnisse der Universitätsklinik Graz widerspiegeln. Dahinter steht spezielles Know-how über hirnarteriensonografische Untersuchungsmethoden, jahrelange Erfahrung interventioneller Eingriffe und Einhaltung klinikspezifischer Medikamenten- und Nachkontrollregimen, welche an unterschiedlichen Kliniken verschieden gehandhabt werden. Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass die Analyse retrospektiv durchgeführt wurde. Dies kann zum Konfundierungseffekt führen, so dass die ursächlichen Zusammenhänge bzw. die Richtung der gegenseitigen Beeinflussung nicht eindeutig klar sind. Zusätzlich können alte PatientInnenunterlagen zu wenig bzw. insuffiziente oder ungenaue Daten enthalten, wodurch eine Verzerrung der tatsächlichen damaligen Situation bewirkt wird. Letzten Endes ist zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Kreuztest - Analyse auf einer univariaten Berechnung basieren und somit ohne Miteinbeziehung möglicher zusätzlicher Regressoren durchgeführt wurde.

4.3 Schlusswort und Konklusion

Die hier durchgeführte Studie konnte in nahezu allen wichtigen Punkten bessere Werte als die SAMMPRIS - Studie erzielen. Gründe hierfür könnten sowohl im Versuchsaufbau als auch bei der Durchführung der Untersuchung liegen. Das weniger intensive medikamentöse Therapieschema (100mg ASS im Gegensatz zu 325mg bei SAMMPRIS) wirkte sich offensichtlich nicht negativ auf das Outcome aus. Ein Grund für die divergierenden Ergebnisse könnte die unterschiedliche Qualität der interventionellen Eingriffe sein. Während bei der amerikanischen Studie an 50 verschiedenen Zentren 451 PatientInnen behandelt wurden, erfolgten alle Stenteinsetzungen bei dieser monozentrischen Analyse durch ausschließlich vier sehr erfahrene Interventionisten. Ein weiterer Ansatzpunkt für das bessere Outcome könnte die PatientInnenselektion sein. Die SAMMPRIS - Studie schloss dabei nur ProbandInnen ein, welche innerhalb von 30 Tagen vor Durchführung der PTAS einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, der

mittlere Zeitraum zwischen dem Ereignis und dem interventionellen Eingriff lag bei 7 Tagen. Im Vergleich dazu gab es bei der hiesigen Studie keine Einschränkung bezüglich des Zeitpunktes des Erstereignisses und der mittlere Abstand zum Eingriff betrug 3,7 Monate. Dass dieser Zeitraum einen Einfluss auf das Outcome nehmen kann, lässt sich durch das potentielle Risiko einer periprozeduralen Blutung erklären. So kann es vor allem bei größeren Schlaganfällen durch zu frühe Intervention und die damit verbundene duale Plättchenhemmertherapie (Acetylsalicylsäure in Kombination mit Clopidogrel) oder Reperfusionsschäden bei vulnerablen ischämisch geschädigten Hirnarealen, zur hämorrhagischen Transformation kommen (60). Bei Betrachtung der SAMMPRIS - Studie fällt ebenfalls auf, dass in der PTAS - Gruppe 10 der 33 (30,3%) post interventionellen Reinfarkte durch eine intrakranielle Blutung ausgelöst wurden. Die rein medikamentöse Gruppe wies im Gegensatz dazu keinen Reinfarkt durch Blutungen auf (19).

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass intrakranielle interventionelle Eingriffe, welche an der Grazer Universitätsklinik, auf Grund einer symptomatischen Stenose im Zeitraum von 2003 bis 2012 durchgeführt wurden, ein gutes technisches Outcome und vertretbare Reereignis- bzw. Restenosierungsraten aufweisen konnten. Durch diese Ergebnisse sollten interventionelle Behandlungen jedoch nicht als „die richtige“ Therapie einer symptomatischen intrakraniellen Stenose dargestellt werden. Vielmehr muss die Wahl der Behandlungsmethode bei jedem/r PatientIn eine Einzelfallentscheidung, vorzugsweise an einem erfahrenen Schlaganfallzentrum, bleiben.

Für die Zukunft einer optimalen individuellen Versorgung bedarf es jedoch noch weiterer Forschung. Eine wichtige Rolle könnten dabei, neben der PatientInnenselektion, auch der Einfluss von Statinen auf die Gefäßsituation, das Weiterentwickeln der Stent - Systeme und neue innovative Modifizierungen des interventionellen Prozesses, wie beispielsweise die Vordilatation der intrakraniellen Stenose mittels eines medikamentenbeschichteten Ballons (72), spielen.

5 Literaturverzeichnis

1. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. WHO. [zitiert 3. Oktober 2012]. Verfügbar unter:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
2. Hacke W. Neurologie. 13. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010. Kap. 6.
3. Willeit J, Kiechl S, Aichner F, Berek K, Binder H, Brainin M. Positionspapier der ÖGN; Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. 2009;3.
4. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. 12. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008. Kap. 2.6.
5. Fritsch H, Leonhardt H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie: Innere Organe. 7. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2005. S. 46 – 53.
6. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie. Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009. Kap. 8.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009. S. 79.
8. Schwarz J, Storch A. Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag; 2007. S. 148.
9. Kollmar R, Gebhardt B, Schwab S. [EuroHYP-1 trial: EU-funded therapy study on the effectiveness of mild therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke]. Nervenarzt. Oktober 2012;83(10):1252–9.
10. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. Neurologie compact. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009. S. 60.
11. Ehtisham A. Intracranial large artery atherosclerosis [Internet]. 2012 [zitiert 11. Oktober 2012]. Verfügbar unter:
<http://www.uptodate.com/contents/intracranial-large-artery-atherosclerosis>
12. Bendok B, Naidech A, Walker M, Batjer H. Hemorrhagic and Ischemic Stroke: Medical, Imaging, Surgical and Interventional Approaches. Stuttgart, New York: Thieme; 2012.
13. Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff II, Chase NE, Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. JAMA. 11. März 1968;203(11):961–8.
14. Wong LKS. Global burden of intracranial atherosclerosis. International Journal of Stroke. 2006;1(3):158–9.

15. Gorelick PB, Wong KS, Bae H-J, Pandey DK. Large Artery Intracranial Occlusive Disease A Large Worldwide Burden but a Relatively Neglected Frontier. *Stroke*. 8. Januar 2008;39(8):2396–9.
16. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. Januar 1995;26(1):14–20.
17. Hussain MS, Fraser JF, Abruzzo T, Blackham KA, Bulsara KR, Derdeyn CP, u. a. Standard of practice: endovascular treatment of intracranial atherosclerosis. *J Neurointerv Surg*. November 2012;4(6):397–406.
18. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 7. Januar 1986;17(4):648–55.
19. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med*. 7. September 2011;365(11):993–1003.
20. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2006. Kap. 20.
21. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D, Pyrgakis V. Aging and the cardiovascular system. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(5):421–7.
22. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2006. S. 485.
23. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2. Dezember 2010;42(2):517–84.
24. Flossmann E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. Januar 2004;35(1):212–27.
25. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood Pressure and Stroke An Overview of Published Reviews. *Stroke*. 3. Januar 2004;35(3):776–85.
26. Megherbi S-E, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby G-V, Tilling K et al. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke Data From the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 3. Januar 2003;34(3):688–94.
27. Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, u. a. Incidence Rates of First-Ever Ischemic Stroke Subtypes Among Blacks A Population-Based Study. *Stroke*. 12. Januar 1999;30(12):2517–22.
28. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Melle G van, Bogouslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 5. November 2004;62(9):1558–62.

29. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76.
30. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International Journal of Epidemiology*. 1. August 2003;32(4):563–72.
31. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, u. a. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. März 2003;34(3):623–31.
32. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. Februar 2002;56 Suppl 1:i19–24.
33. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-Density Lipoprotein Cholesterol An Emerging Target for Stroke Treatment. *Stroke*. 3. Januar 2007;38(3):1104–9.
34. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. Juli 2003;46(1):11–29.
35. Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, Friedman GD. Cohort Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Risk of First Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Neuroepidemiology*. 2004;23(1-2):38–44.
36. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control*. 1. Juni 1999;8(2):156–60.
37. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P et al. Cigarette Smoking and Progression of AtherosclerosisThe Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 14. Januar 1998;279(2):119–24.
38. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 7. April 2006;114(1):82–96.
39. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann. Intern. Med.* 1. September 1992;117(5):371–5.
40. Kerlin B, Cooley BC, Isermann BH, Hernandez I, Sood R, Zogg M et al. Cause-effect relation between hyperfibrinogenemia and vascular disease. *Blood*. 1. März 2004;103(5):1728–34.

41. Hermann D, Steiner T, Diener HC. Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz. Georg Thieme Verlag; 2010. Kapitel 3.
42. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004. S. 156.
43. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2011. S. 530.
44. Pötzsch B, Madlener K. Gerinnungskonsil. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002. S. 173.
45. 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.* 31. März 2005;352(13):1305–16.
46. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 12. Januar 2002;324(7329):71–86.
47. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med.* 22. Januar 2009;360(4):354–62.
48. Wingspan Stent System with Gateway PTA Balloon Catheter Intracranial Atherosclerotic Disease Treatment Centers [Internet]. [zitiert 29. März 2013]. Verfügbar unter:
<http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/HTML/wingspancenters>
49. Cruz-Flores S, Diamond AL. Angioplasty for intracranial artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004133.
50. Moskopp D, Wassmann H. Neurochirurgie. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2005. S. 394.
51. This week in jama. *JAMA.* 9. November 2011;306(18):1951–1951.
52. The EC/IC Bypass Study Group et al. Failure of Extracranial–Intracranial Arterial Bypass to Reduce the Risk of Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 7. November 1985;313(19):1191–200.
53. Raabe A, Rohde V. Vaskuläre Neurochirurgie Funktionelle Neurochirurgie. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 173 – 174.
54. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP et al. Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial. *JAMA.* 9. November 2011;306(18):1983–92.
55. Carlson AP, Yonas H, Chang Y-F, Nemoto EM. Failure of cerebral hemodynamic selection in general or of specific positron emission

- tomography methodology?: Carotid Occlusion Surgery Study (COSS). *Stroke*. Dezember 2011;42(12):3637–9.
56. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J van. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 5. Januar 1988;19(5):604–7.
 57. Tang C-W, Chang F-C, Chern C-M, Lee Y-C, Hu H-H, Lee I-H. Stenting versus medical treatment for severe symptomatic intracranial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mai 2011;32(5):911–6.
 58. Gandini R, Chiaravalloti A, Pampana E, Massari F, Morosetti D, Spano S et al. Intracranial atheromatous disease treatment with the Wingspan stent system: Evaluation of clinical, procedural outcome and restenosis rate in a single-center series of 21 consecutive patients with acute and mid-term results. *Clin Neurol Neurosurg*. 15. September 2012;
 59. Lee JH, Yun JK, Kim DW, Kang SD. Clinical and angiographic outcomes of wingspan stent placement for treatment of symptomatic intracranial stenosis: single center experience with 19 cases. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. September 2012;14(3):157–63.
 60. Costalat V, Maldonado IL, Vendrell J-F, Riquelme C, Machi P, Arteaga C et al. Endovascular treatment of symptomatic intracranial stenosis with the Wingspan stent system and Gateway PTA balloon: a multicenter series of 60 patients with acute and midterm results. *J. Neurosurg*. Oktober 2011;115(4):686–93.
 61. Yu SCH, Leung TWH, Lee KT, Hui JWY, Wong LKS. Angioplasty and Stenting of Atherosclerotic Middle Cerebral Arteries with Wingspan: Evaluation of Clinical Outcome, Restenosis, and Procedure Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 4. Januar 2011;32(4):753–8.
 62. Williams JE, Chimowitz MI, Cotsonis GA, Lynn MJ, Waddy SP. Gender differences in outcomes among patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. Juli 2007;38(7):2055–62.
 63. Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, Cotsonis G, Lynn MJ, Cloft HJ et al. Risk Factors Associated With Severity and Location of Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke*. 8. Januar 2010;41(8):1636–40.
 64. Napoli MD, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor. *Stroke*. 4. Januar 2001;32(4):917–24.
 65. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. März 2003;12(2):74–81.
 66. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PHM et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 15. Juli 2003;108(2):166–70.

67. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Oktober 1999;19(10):2348–54.
68. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* September 2000;20(9):2094–9.
69. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 31. Oktober 2000;102(18):2165–8.
70. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 6. März 2001;103(9):1194–7.
71. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 15. Juli 1993;82(2):513–20.
72. Vajda Z, Güthe T, Perez MA, Kurre W, Schmid E, Bätzner H et al. Prevention of Intracranial In-stent Restenoses: Predilatation with a Drug Eluting Balloon, Followed by the Deployment of a Self-Expanding Stent. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 7. August 2012;