



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

I. Medizinische Klinik und Poliklinik und Neurologische Klinik des Klinikums Rechts der Isar sowie Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, Technische Universität München

Prävalenz und endovaskuläre Therapie der symptomatischen extrakraniellen Vertebralisstenose

Eine retro- und prospektive Analyse zwischen 1997 und 2012

Dominique Nadine Sophie Buyer

Vollständiger Abdruck der von der promotionsführenden Einrichtung Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. T. Ibrahim

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 21.01.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einführung.....	6
2 Allgemeine Grundlagen und Problemstellung.....	8
2.1 Anatomie.....	8
2.2 Epidemiologie.....	10
2.3 Ätiologie und Pathologie.....	11
2.4 Klinik.....	14
2.5 Diagnostik.....	16
2.6 Medikamentöse Therapie.....	18
2.7 Revaskularisierung.....	19
2.7.1 Operative Therapie.....	20
2.7.2 Endovaskuläre Therapie.....	21
2.7.2.1 Gecoverte Stents.....	24
2.7.2.2 Besondere Techniken.....	25
2.7.3 Empfehlungen, Follow-up und Retherapie.....	27
3 Fragestellung und Zielsetzung.....	30
4 Patienten, Material und Methoden.....	31
4.1 Suchabfragen und Datengenerierung.....	31
4.2 Studienkriterien und -ablauf.....	32
4.3 Verfahren.....	33
4.4 Beurteilung der Sicherheit des Verfahrens.....	35
4.5 Beurteilung des Langzeitverlaufs.....	36

Inhaltsverzeichnis

4.6	Statistische Auswertungen	36
5	Ergebnisse.....	38
5.1	Patientenkollektiv.....	38
5.2	Interventionsdaten	41
5.3	Postinterventionelle Ergebnisse	46
5.4	Klinisches Follow-up	46
5.5	Metaanalyse	52
5.5.1	Interventionen.....	52
5.5.2	Follow-up.....	55
5.5.3	Restenosen	56
6	Diskussion.....	59
6.1	Symptomatische Vertebralisstenose	59
6.2	Durchführbarkeit	60
6.3	Postinterventionelle Ergebnisse.....	64
6.4	Technische Überlegungen	66
6.5	Langzeitverlauf	68
6.6	Limitationen.....	72
7	Zusammenfassung.....	74
	Abbildungsverzeichnis.....	75
	Tabellenverzeichnis.....	77
	Literaturverzeichnis.....	78
	Danksagung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria/Arteriae
ACC	Arteria(e) carotis communis(es)
ACE	Arteria(e) carotis externa(e)
ACI	Arteria(e) carotis interna(e)
ASS	Acetylsalicylsäure
BA	Arteria basilaris
BD	ballondilatierbar(e)
BMS	Bare-metal Stent(s)
bzw.	beziehungsweise
CA	Arteria(e) carotis(des)
ca.	circa
CAS	Stenose(n) der Arteria(e) carotis(des)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische-Angiographie
DEB	Drug-eluting Ballon(s)
DES	Drug-eluting Stent(s)
d. F.	der Fälle
d. h.	das heißt
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
evtl.	eventuell
FU	Follow-up

Abkürzungsverzeichnis

i. d. R.	in der Regel
i. v.	intravenös
KA	Arteria(e) coronaria(a)
KD	keine Daten
KHK	koronare Herzkrankheit
M.	Musculus
mind.	mindestens
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
OP	Operation(en)
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
PTA	perkutane transarterielle Angioplastie
EVA	extrakranielle Arteria(e) vertebralis(es)
EVAS	extrakranielle Stenose(n) der Arteria(e) vertebralis(es)
RA	Arteria(e) renalis(es)
RdI	Klinikum Rechts der Isar
SA	Arteria(e) subclavia(e)
SAS	Stenose(n) der Arteria(e) subclavia(e)
SE	selbstexpandierend(e)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transiente ischämische Attacke(n)
TTE	transthorakale Echokardiographie
u. a.	unter anderem
VA	Arteria(e) vertebralis(es)

Abkürzungsverzeichnis

v. a.	vor allem
Vd. a.	Verdacht auf
V0	Gefäßabgang der Arteria(e) vertebralis(es)
V1-3	extrakranielle Segmente der Arteria(e) vertebralis(es)
V4	intrakranielles Segment der Arteria(e) vertebralis(es)
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z. T.	zum Teil

1 Einführung

Nach dem Myokardinfarkt stellt der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache in der westlichen Welt dar^{27, 42}. Während 20% dieser cerebrovaskulären Infarkte auf eine Blutung zurückzuführen sind, liegt der überwiegenden Mehrheit (80%) eine ischämische Genese zugrunde. Der ischämische Apoplex wiederum ist zu ca. 20 % auf Erkrankungen des hinteren Stromgebietes und davon zu 9% auf Stenosen der extrakraniellen Vertebralarterien (EVA) zurückzuführen^{8, 10, 46, 80}. Trotz dieser hohen klinischen Bedeutung ist die genaue Prävalenz der extrakraniellen Vertebralisstenose (EVAS) noch nicht geklärt. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass viele Patienten asymptomatisch sind, zum anderen werden vorhandene Symptome oft nicht dem vertebrobasilären Gebiet zugeordnet^{12, 25}. Hinzu kommen deutliche Schwierigkeiten bei den bildgebenden Untersuchungen, da besonders der Abgang der Arteria (A.) vertebralis durch seinen Winkel und mögliche starke Gefäßwindungen oft schwer darstellbar ist²⁵. Trotz dieser eingeschränkten Sensitivität bei der Diagnose der EVAS zählt diese nach einer Stenose der A. carotis (CAS) zu der zweithäufigsten Lokalisation von arteriosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien^{37, 85}. Bislang stellt die medikamentöse Therapie mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder Thienopyridinen neben einer zusätzlichen Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren die Option der ersten Wahl bei Patienten mit einer symptomatischen EVAS dar^{17, 46, 70, 85, 93}. Allerdings ist die symptomatische EVAS bei refraktären Symptomen oder einer ausgeschöpften medikamentösen Therapie mit einer Inzidenz-Rate von 5 - 11 % für einen weiteren Infarkt oder Tod innerhalb 1 Jahres assoziiert. Darüber hinaus besteht nach einer transienten ischämischen Attacke (TIA) im vertebrobasilären System innerhalb von 5 Jahren sogar eine Infarkt-Rate von 30 %^{1, 7, 44, 46, 96}. In einer Gruppe stationär behandelter Patienten (3717 Patienten) hatten Patienten mit einer asymptomatischen EVAS ein größeres Risiko, einen Posteriorinfarkt zu bekommen (5/282; jährliche Infarktrate 0,4 %), als Patienten ohne eine Stenose (12/3435; jährliche Infarktrate <0,1 %)²¹. Um dieses Risiko zu reduzieren, können Patienten einer Revaskularisierung mittels operativer oder endovaskulärer Therapie zugeführt werden⁸⁰. Allerdings ist die operative Therapie mit Risiken und einer möglichen

Einführung

hohen Morbidität und Mortalität verbunden und wird daher nur selten und in wenigen Zentren durchgeführt^{41, 47, 80, 85}. Mehrere retrospektive Analysen untermauern die These, dass die endovaskuläre Therapie eine vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung einer EVAS sein könnte^{41, 46, 80, 85, 99}. Wie aus der interventionellen Kardiologie zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung bekannt, stellt die Entwicklung einer Restenose neben der periprozeduralen Komplikations-Rate einen wichtigen Endpunkt der endovaskulären Therapie dar. In einigen dieser Arbeiten konnte eine niedrigere Restenose-Rate bei der Verwendung von Drug-eluting Stents (*DES*) im Gegensatz zu Bare-metal Stents (*BMS*) beobachtet werden^{18, 31, 36, 70, 90}. Darüber hinaus wurden in einer Metaanalyse von Stayman et al. (2011) 27 Artikel mit insgesamt 993 Patienten anhand der Verwendung von DES und BMS und dem jeweiligen Auftreten einer Restenose verglichen, wobei allerdings nicht in jeder Studie beide Stent-Typen analysiert und mehr BMS als DES eingesetzt wurden. Dabei fand sich in einem mittleren Follow-up (*FU*) von 24 Monaten eine niedrigere Restenose-Rate bei implantierten DES (22/196; 11,2 %) im Vergleich zu BMS (101/340; 30 %)⁸⁵. Eine Gegenüberstellung der interventionellen und medikamentösen Therapie wird in der momentan laufenden multizentrischen, prospektiven und randomisierten VAST Studie vorgenommen, von der weitere Ergebnisse erwartet werden²². Bis dahin bieten retrospektive Analysen die bislang höchste Evidenz zu diesem Thema^{28, 85, 93}.

Das Ziel dieser Dissertation ist daher eine Analyse aller Stent-Implantationen zur Therapie einer symptomatischen EVAS im Klinikum Rechts der Isar (*Rdi*) und dem Deutschen Herzzentrum München (*DHM*) im Zeitraum 1997 bis 2012. Im Vordergrund stehen dabei die Sicherheit des Verfahrens und die Langzeitergebnisse, v. a. im Hinblick auf die verwendeten Stent-Typen (BMS oder DES). Zusätzlich wird eine Metaanalyse von bereits veröffentlichten Studien durchgeführt, in welchen Patienten unter jeweils gleichen Bedingungen sowohl DES als auch BMS implantiert wurden und diese im FU in Bezug auf den klinischen Verlauf und das mögliche Auftreten einer Restenose untersucht wurden. Die anhand einheitlicher Kriterien vergleichbaren Studien werden hinsichtlich der Restenose-Entstehung und damit verbundenen neuen Symptomen analysiert, um den möglichen Vorteil von DES gegenüber BMS zur Therapie einer symptomatischen EVAS hervorzuheben.

2 Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

2.1 Anatomie

Die doppelt angelegte A. vertebralis (*Wirbelschlagader*) zweigt i. d. R. im rechten Winkel von der superioren-posterioren Gefäßwand der ipsilateralen A. subclavia (SA) ab. Ihr Gefäßdurchmesser ist mit 3 - 5 mm kleiner als der der SA (6 - 7 mm), weshalb ein geringeres Blutvolumen durch die VA strömt^{53, 99}. Durch den Abgangswinkel und die daraus resultierende große Abscherspannung entstehen zudem Strömungsturbulenzen⁵. Die VA weist mehr anatomische Varianten auf als die CA, was bei jeglicher Art der klinischen Bewertung und Therapie bedacht werden sollte^{70, 99}. So kann besonders die linke VA in ca. 5 % d. F. ihren Ursprung (V0) auch im Aortenbogen, der A. carotis communis (ACC), interna (ACI) oder externa (ACE) oder anderen Ästen der SA haben. Die gesamte VA wird in 4 Abschnitte eingeteilt (V1 bis V4; **Abbildung 1**), wovon sich die ersten 3 extrakraniell befinden. Zudem findet man in vielen Publikationen die Bezeichnung V0 für das Ostium der VA⁵⁷. Der 1. Arterienabschnitt wird als Pars prevertebralis (V1) bezeichnet. Auf Höhe des 6. Halswirbels tritt die VA in das Foramen transversarium des Wirbelkörpers ein und verläuft als Pars transversaria (V2) kranial durch die nachfolgenden Foramina bis zum 1. Halswirbelkörper. Das gesamte V2-Segment kann sehr stark gewunden und damit schwer zu katheterisieren sein. Bis zum Durchtritt durch die Dura mater wird die VA als V3-Segment bezeichnet. Mit Passage durch das Foramen magnum liegt ihr weiterer Verlauf (V4) im Schädelinneren. Dabei verbinden sich die beiden Partes intrakraniales oder V4-Segmente zur A. basilaris (BA), die später in die A. cerebri posterior des Circulus Willisi übergeht (**Abbildung 2**)^{9,94}.

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

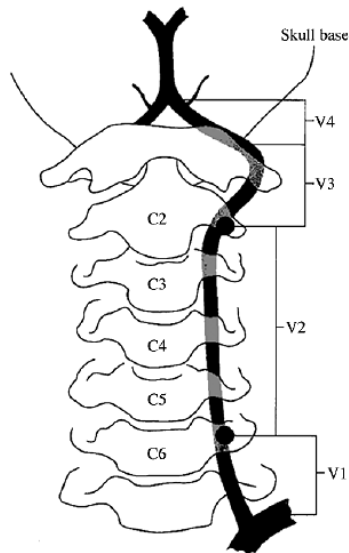


Abbildung 1: Anatomie: Segmente und Verlauf der VA²⁰.

Im Verlauf der VA können Verbindungen zu Muskelästen des Truncus thyrocervicalis oder der A. carotis externa (ACE) bestehen, welche bei Verschlüssen der VA als Kollateralkreisläufe in der Bildgebung zu sehen sein können. Insgesamt werden über die VA die Halsmuskulatur (Arterienäste), der Hirnstamm (A. spinalis anterior), das Kleinhirn und Teile des Endhirns (A. cerebelli inferior posterior; PICA) mit Blut versorgt^{9, 94}. Viele Menschen haben nur eine VA bei einer gleichzeitig fehlenden, hypoplastischen oder verschlossenen kontralateralen VA⁷². Nur 25 % der Bevölkerung haben symmetrisch angelegte VA, in 50 % d. F. ist die linke VA dominant, bei den restlichen 25 % die rechte. Unter den gesunden Personen haben ca. 15 % eine mit einem Gefäßdurchmesser von < 2 mm atretische VA ohne eine nennenswerte Auswirkung auf die Blutversorgung des Gehirns⁹⁹.

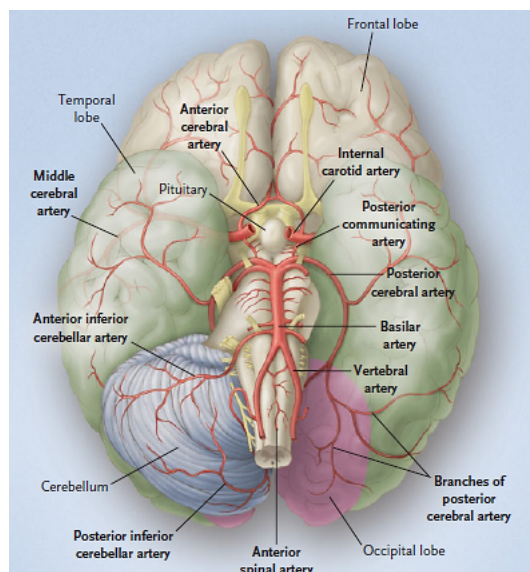


Abbildung 2: Anatomie: Arterielle Versorgung des Gehirns⁸⁰.

Histologisch gesehen weist der Abgangsbereich der VA eine dichte Adventitia mit viel Kollagen und Elastin auf, deren Fasern meist in der SA entspringen^{59, 70}. Wie auch bei den Aa. coronariae (KA) und Aa. renales (RA) ist der elastische Gefäßabgang mit einem geringeren Gefäßdurchmesser als dem des Ursprungsgefäßes versehen. Dies dürfte der Grund für ein stärkeres Zurückschnellen in die Ausgangsposition (*Recoiling*) nach einer Dehnung sein^{5, 54}.

2.2 Epidemiologie

Insgesamt sind Schlaganfälle zu ca. 20 % auf eine Blutung und zu ca. 80 % auf eine Ischämie zurückzuführen^{33, 42}. Es wird geschätzt, dass 25 - 30 % aller Ischämien die hintere Strombahn betreffen, wovon 9 % auf eine EVAS zurückzuführen sein könnten^{6, 10, 25, 46, 69, 72, 75, 80, 85, 91, 93, 95, 96}. Die Inzidenz-Rate von Posteriorinfarkten liegt aber wahrscheinlich über den bisher angenommenen 20 - 40 % der Ischämien^{6, 11, 41, 46, 53, 79}. In einer Studie von Marquardt et al. (2009) wurden nacheinander Patienten mit einer TIA oder einem Infarkt im hinteren Stromgebiet mittels einer kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (MRA) untersucht. Unter diesen Patienten zeigte sich eine Prävalenz für eine > 50 % EVAS und eine Stenose der BA, die wiederum mit multiplen ischämischen Episoden und einem erhöhten Risiko für einen weiteren Infarkt einherging^{13, 66}. Des Weiteren beschrieb eine Studie von Mazighi et al. (2009), in der 259 Patienten nach einem tödlich verlaufenen ischämischen Infarkt obduziert wurden, dass eine > 30 % EVAS wesentlich mit dem Auftreten eines Posteriorinfarkts korrelierte⁶⁷. Die retrospektive Studie von Thompson et al. (2013) zeigte bei 58 Patienten aus der Probandengruppe im Vergleich zu 54 Patienten aus der Kontrollgruppe ein höheres Risiko, einen Infarkt infolge einer EVAS zu erleiden oder sogar daran zu versterben⁸⁹. Außerdem wurde in der Studie von Compter et al. (2011) bei Patienten mit einer symptomatischen EVAS im Vergleich zu asymptomatischen Patienten ein höheres Posteriorinfarkt-Risiko beschrieben²¹.

Bei der Prävalenz geht man derzeit ebenfalls von einer Rate zwischen 20 - 40 % aus^{13, 53, 70, 94, 96}. Eine exakte Angabe ist noch nicht möglich, da eine EVAS häufig nicht diagnostiziert wird. Gründe dafür

sind, dass viele Patienten asymptomatisch sind bzw. vorhandene Symptome nicht wahrgenommen oder nicht dem vertebrobasilären Stromgebiet zugeordnet werden²⁵. Zudem gibt es Hinweise, dass das Vorkommen einer EVAS unter den einzelnen Bevölkerungsgruppen variiert. In einer Studie von Lutsep et al. (2004) zeigte sich, dass Chinesen, Schwarze, Lateinamerikaner und Frauen häufiger an einer EVAS erkranken als andere⁴⁵. In einer Studie von Zavala-Alarcon et al. (2008) waren hingegen eher weiße Männer und in einer Studie von Raghuram et al. (2011) eher Kaukasier davon betroffen^{16, 78, 99}. Man weiß im Gegensatz zur CA und CAS viel weniger über die VA und den natürlichen Verlauf einer dortigen Stenose^{36, 85}. In der akuten Phase eines Schlaganfalls haben Patienten mit einem Posteriorinfarkt infolge einer EVAS jedoch ein höheres Risiko, eine(n) erneute(n) TIA/Infarkt zu erleben oder sogar daran zu sterben als bei Infarkten im vorderen Stromgebiet^{23, 39, 85, 87}.

2.3 Ätiologie und Pathologie

Man geht davon aus, dass im vorderen Stromgebiet 20 - 25 % der zerebralen Ischämien durch Embolien und 15 % durch Arteriosklerose der hirnersorgenden Gefäße ausgelöst werden^{6, 11, 33, 42, 46, 79}. Im hinteren Stromgebiet können ebenso sowohl arteriosklerotische Stenosen als auch Embolien oder Thrombosen zu einer(m) TIA/Infarkt führen, allerdings ist deren jeweiliger Anteil daran noch nicht definitiv geklärt. Man geht aber davon aus, dass 40 - 50 % der vertebrobasilären Ischämien durch Embolien (meist arterio-arterieller, seltener kardialer Genese) ausgelöst werden^{4, 6, 24-26, 28, 29, 41, 42, 65, 71, 77, 78, 82, 93, 97, 99}.

Bei Makroangiopathien der hirnersorgenden Arterien sind in 10 % d. F. die intrakraniellen und in 90 % d. F. die extrakraniellen Gefäße betroffen^{82, 99}. Eine arteriosklerotische Gefäßeinengung gilt als häufigster Grund für eine vertebrobasiläre Insuffizienz, wobei die EVAS die zweithäufigste Stenose-Lokalisation nach einer Stenose der Karotisbifurkation ist^{3, 37, 53, 85, 93, 99}. Arteriosklerotische Veränderungen können entlang der gesamten VA vorkommen, sind aber in > 90 % d. F. in V0 und in V1 zu finden^{25, 28, 76, 78, 82, 99}. In einer Arbeit von Hass et al. (1968) wurden angiographisch unter 4748 Patienten mit ischämischen Infarkten bei 18 % der Patienten in der rechten, bei 22 % der

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

Patienten in der linken und bei 16 % der Patienten in beiden VA stenotische Veränderungen gefunden^{37, 41, 75, 78, 97, 99}. Da die Atherosklerose eine Systemerkrankung darstellt, finden sich unter den betroffenen Patienten die bekannten Risikofaktoren, d. h. Rauchen, Diabetes mellitus, eine Hypercholesterinämie, eine arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und ein höheres Lebensalter^{42, 65}. Sektionen und Angiographien konnten zeigen, dass 10 - 50 % der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine EVAS aufwiesen²⁹. Von einer EVAS betroffene Patienten haben häufig auch eine begleitende CAS, eine Stenose der A. subclavia (SAS), eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), wodurch die Blutversorgung des Gehirns über Kollateralkreisläufe zusätzlich vermindert wird und die Gefahr für weitere potentielle Embolie-Quellen steigt^{3, 46, 47, 65, 78}.

Die Reduktion des Gefäßdurchmessers wird in 4 Grade eingeteilt: Grad 0 (0 - 24 %; *nicht signifikant*), Grad I (25 - 49 %; *mild*), Grad II (50 - 74 %; *signifikant/mäßig*) und Grad III (75 - 100 %; *schwer/kritisch*)⁴².

Je weiter proximal eine Stenose auftritt, umso günstiger ist der Ausgleich des Blutmangels über die CA und die Kollateralgefäße wie der kontralateralen VA, des Circulus Willisii, der tiefen arteriellen Muskeläste und des Truncus thyreocervicalis. Hämodynamisch wirksam wird eine EVAS somit in der Regel erst bei einer Einengung des Gefäßlumens von > 75 %, mehreren hintereinander geschalteten oder bilateralen Stenosen und/oder einer insuffizienten kollateralen Gefäßversorgung^{5, 14, 33, 42, 71, 85, 93}.

Plaques am Abgang der VA sind meist konzentrisch mit einer durchschnittlichen Länge von 6 mm und einem mittleren Durchmesser von 4 mm⁵⁹. Im Vergleich zu den fetthaltigeren und oft ulzerierten Plaques in der CA sind sie glatter, fester und elastischer. Durch andere Blutströmungsverhältnisse weisen sie weniger morphologische Veränderungen wie Unebenheiten, Ulzerationen und intramurale Einblutungen auf, wodurch auch konsekutiv weniger Thrombosen zu finden sind^{4, 5, 26, 38, 41, 93, 99}. Die Morphologie der Plaques in der VA ist bei endovaskulären Eingriffen einerseits von Vorteil, da bei glatten und nicht ulzerierten Gefäßen das periprozedurale Embolie-Risiko und weitere Komplikationen geringer und deshalb distale Protektionshilfen nicht unbedingt nötig sind^{78, 93, 99}.

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

Andererseits lassen sich harte Plaques schwerer dilatieren und nach einer Intervention kommt es oft zu einem Recoiling-Phänomen und einer Restenose^{5, 38, 54, 70, 93}.

Ulzerierende arteriosklerotische Plaques oder Stenosen können bei einer Ruptur arterio-arterielle Emboli freisetzen, die im Blutstrom distalwärts transportiert werden und nachfolgende kleinere Gefäße verschließen können. Durch die Strömungsbehinderung bei einer Stenose ist die Bildung eines Thrombus möglich, der sich lösen und ebenfalls zu einem arterio-arteriellen Embolus werden kann. Hintereinander geschaltete oder bilaterale arteriosklerotische Läsionen erhöhen das Embolie-Risiko^{4, 14, 33, 42, 76, 93, 97}. Dennoch kommen arterio-arterielle Embolien im hinteren Stromgebiet wegen des unterschiedlichen Plaque-Aufbaus seltener vor als bei der CA, sind aber vermutlich doch häufiger als früher angenommen^{5, 26, 85}. Das Thrombose- und damit auch Embolie-Risiko stellt auch ein Problem bei Patienten mit einer ausreichend kompensierten Blutversorgung dar, weshalb die Bedeutung der EVAS nicht unterschätzt werden darf und präventive Maßnahmen zur Vermeidung dieser Embolien ergriffen werden sollten^{53, 82}. Kardiale Embolien können u. a. durch Vorhofflimmern, Klappenvitien, einen vorausgegangenen Herzinfarkt oder eine bakterielle Endokarditis sowie z. B. durch Herzkathetermanipulationen bedingt sein^{33, 42, 65}.

Bei der VA werden in den Segmenten V2 und V3 zusätzlich Gefäßeinengungen von außen, z. B. durch Osteophyten der Wirbelkörper in den Foramina transversaria, durch eine zervikale Spondylosis, ein hypertrophes Band des Musculus (M.) scalenus anterior und durch Fehlbildungen des atlantooccipitalen Übergangs diskutiert⁴⁰. Patienten geben in einem solchen Fall häufig nur bei bestimmten Kopfbewegungen Symptome an. Beim sogenannten Bow Hunter-Syndrom kann dies bereits im Kindesalter zu Schlaganfällen im hinteren Strombahngebiet führen³⁴. Ebenso können abnorme Knickbildungen des Gefäßes (*kinking*) zu Strömungsbehinderungen führen. Ein Subclavian-Steal-Syndrom durch eine höhergradige SAS kann ebenfalls Schuld an einer Minderdurchblutung der hinteren Strombahn und damit Ursache neurologischer Symptome sein^{33, 40, 65, 99}.

Zu den selteneren Ursachen zählen paradoxe Embolien sowie arterielle Dissektionen mit konsekutiver Stenosierung der VA, die beispielsweise durch Traumen oder chiropraktische Manipulationen an der Halswirbelsäule (HWS) verursacht werden oder spontan bei einer

angeborenen Bindegewebsschwäche auftreten können. Ebenso können auch Vaskulitiden, Thrombophilien und andere gerinnungsverändernde Einflüsse zu Gefäßverschlüssen führen^{33, 42, 99}.

Bei 5 - 10 % der Patienten finden sich mehrere Ursachen, die zu einer Ischämie des Gehirns führen können, während bei 20 - 25 % der Patienten die Ursachensuche erfolglos bleibt^{17, 33, 99}.

2.4 Klinik

Aufgrund des Plaque-Aufbaus einer EVAS sowie dessen langsamen Wachstums und der sich daher gut ausbildenden Kollateralversorgung ist die EVAS eine relativ benigne Erkrankung^{25, 93}. Eine Stenose wird bei Hauth et al. (2004) erst dann als symptomatisch bezeichnet, wenn die Beschwerden bereits 6 Monate vor Therapiebeginn bestanden haben³⁹. Der Anteil der asymptomatischen Patienten ist daher sicherlich deutlich größer als der der symptomatischen^{17, 25}. Durch Emboli können unerwartete und wiederholte TIAs mit kurzzeitigen (10 min bis 24 h), aber noch reversiblen und geringen neurologischen Ausfällen auftreten. Sie gelten als Vorboten eines ischämischen Infarkts, der über Stunden bis Tage verlaufen und nur noch z. T. rückbildungsfähige Symptome aufweisen kann^{33, 39, 42, 99}. Das Risiko, einen Infarkt nach einer TIA zu bekommen, liegt bei 12 % innerhalb 1 Monats, bei 20 % innerhalb 1 Jahres und bei 40 % innerhalb von 5 Jahren^{42, 75}. Ebenso liegt das Risiko, durch das Fortschreiten einer Stenose einen Infarkt zu bekommen in 5 Jahren bei 20 - 60 %^{26, 39, 41, 53, 75}. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität nach einem Posteriorinfarkt ist groß und die Prognose oft ungünstig, da viele Patienten zu Pflegefällen werden oder sterben^{41, 99}. Die Mortalitäts-Rate liegt bei 80 - 90 %^{24, 25, 36, 46}.

Eine Durchblutungsstörung im hinteren zerebralen Stromgebiet (*vertebrobasiläre Insuffizienz*) weist je nach Lokalisation der Gefäßeinengung oder eines vorhandenen Kollateralkreislaufs ein breites Spektrum an Symptomen auf³. Zudem haben Blutdruck und Blutviskosität einen Einfluss auf Größe und Ort eines ischämischen Geschehens im Gehirn^{4, 33, 39}. Am häufigsten leiden Patienten unter Dreh- und Schwankschwindel⁹⁹. Daneben können aber auch ein Benommenheitsgefühl, Sturzattacken (*drop attacks*) und Synkopen, Bewusstseinsstörungen, ein Nystagmus, Übelkeit und Erbrechen,

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

Sehstörungen mit unscharfem Sehen und Doppelbildern sowie eine homonyme Hemianopsie, kontralaterale Hemiparesen, Kopfschmerzen, Hörstörungen (*Tinnitus*), Sensibilitätsstörungen (*periorale Parästhesien*), eine Ataxie und Gangunsicherheit, eine Dysarthrie, eine Dysphagie, ipsilaterale Hirnnervenschädigungen oder eine transitorische globale Amnesie auftreten^{74, 78}. Ein Schlaganfall geht meist mit nur z. T. rückbildungsfähigen Symptomen wie einer Bewusstseinsstörung, einer Hemiparese, Sprachstörungen und/oder einer halbseitenbetonten sensorischen Störungen einher. Vegetative Symptome, Kreislaufstörungen und Atemstörungen können ebenfalls auftreten. Allerdings können differentialdiagnostisch auch kardiale Arrhythmien, eine orthostatische Hypotension oder eine Störung des Gleichgewichtorgans per se ein ähnliches Beschwerdebild hervorrufen. Besonders ältere und evtl. multimorbide Patienten sind diesbezüglich häufig schwieriger diagnostisch abzuklären. Da Läsionen der CA als Ursache eines Schlaganfalls einen bedeutenderen Einfluss auf die Hirnversorgung haben, leichter zu diagnostizieren und besser therapierbar sind (sowohl endovaskulär als auch operativ), wird eine symptomatische EVAS mit ähnlichen Symptomen oft übersehen und folglich auch nicht behandelt^{14, 17, 33, 42, 72, 93, 99}.

Ein weiteres wichtiges Krankheitsbild im Rahmen der vertebrobasilären Insuffizienz stellt das Subclavian-Steal-Syndrom dar. Bei diesem führt ein Verschluss der SA proximal des Abgangs der VA zu einer meist symptomlosen bis -armen Strömungsumkehr (*Anzapfphänomen*) in der VA. Es kann jedoch, v. a. wenn zusätzliche Hindernisse in der Blutversorgung des Gehirns vorhanden sind, bei vermehrter Beanspruchung des Armes der betroffenen Seite zu neurologischen Symptomen wie Schwindel, Sehstörungen, Ohrgeräuschen, occipitalen Kopfschmerzen und drop attacks kommen. Zudem geben Patienten häufig eine Claudicatio intermittens und ein Kältegefühl im betroffenen Arm an^{33, 42}. Dieses Syndrom ist relativ benigne und muss, wenn keine schwerwiegenden Symptome, starke Durchblutungsschwankungen oder eine persistierende Armischämie vorliegen, nicht unbedingt chirurgisch oder endovaskulär behandelt werden⁶⁵. Bei Patienten mit einer refraktären Symptomatik trotz einer optimalen medikamentösen Therapie stellt die endovaskuläre Therapie aber ein anerkanntes Therapieprinzip dar.

2.5 Diagnostik

Patienten mit einer symptomatischen vertebrobasilären Insuffizienz sollten zunächst gründlich befragt und internistisch sowie neurologisch untersucht werden^{3, 33}. Hilfreich ist dabei die beidseitige Palpation des Pulses und Messung des Blutdrucks, um z. B. mögliche Blutdruckdifferenzen (> 20/15 mmHg) und einen einseitig verminderten Puls wie bei einem Subclavian-Steal-Syndrom oder einen unregelmäßigen Puls wie bei Vorhofflimmern feststellen zu können. Zudem sollte man die Halsgefäße auskultieren, da ab einer Einengung des Gefäßlumens von > 60 % ein systolisches Strömungsgeräusch zu hören sein kann⁴².

Zur weiteren Beurteilung sollte eine nicht invasive Bildgebung angeschlossen werden. Auch wenn es keine standardisierte Screening-Methode für eine EVAS gibt, wird primär die Duplex- und Doppler-Sonographie mit einer Sensitivität von 70 % angewandt^{13, 72}. Allerdings ist es mit der nicht invasiven Bildgebung oft nicht möglich, den Abgangsbereich der VA vollständig darstellen zu können⁹⁷. Die normale Flussgeschwindigkeit in der VA beträgt systolisch 0,3 - 0,6 m/s und enddiastolisch 0,06 - 0,3 m/s. Eine Hypoplasie stellt sich im Vergleich zur Gegenseite durch eine Kaliberschwankung oder eine Reduktion des Gefäßdurchmessers um 2 mm dar. Stenosen und auch Restenosen sind anhand der maximalen Flussgeschwindigkeit in den prä- oder poststenotischen Abschnitten, der Pulsatilität des Blutstroms, eines ante- oder retrograden Blutflusses oder möglicher Turbulenzen zu erkennen. Jede Beschleunigung des Blutes auf > 120 cm/s deutet auf eine signifikante Stenose hin. Eine lokale Zunahme der Flussgeschwindigkeit um > 20 cm/s kann auf eine Restenose hinweisen. Bei Vd. a. ein Subclavian-Steal-Syndrom kann ein retrograder Fluss in der VA durch einen ipsilateralen Faustschluss provoziert werden^{19, 28, 33, 42, 46, 49}.

Falls die Symptome des Patienten trotz einer medikamentösen Therapie weiterbestehen, der sonographische Befund unklar sowie ein endovaskulärer Eingriff geplant sind, bieten sich die Aortenbogen-, die 4-Gefäß-Angiographie, die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die Computertomographische-Angiographie (CTA) oder die Magnetresonanztomographie (MRA) zur weiteren Diagnostik an. In 11 Studien wurden zur Ermittlung einer EVAS die nicht invasiven

Bildgebungen mit der Katheterangiographie verglichen. Sowohl die CTA als auch die kontrastmittelverstärkte MRA ergaben im Vergleich zum Ultraschall eine mit 94 % und 95 % höhere Sensitivität bzw. Spezifität^{13, 25, 62, 72, 98}. Beide könnten zur routinemäßigen Untersuchung für die Evaluation einer Stenose eingesetzt werden. Allerdings stellen auch hier die mangelnde Darstellbarkeit des Gefäßabgangs und zusätzlich die Strahlenbelastung bei der CTA limitierende Faktoren dar^{13, 55, 97}. Bisher wurde noch keine randomisierte Studie durchgeführt, in der die oben genannten bildgebenden Verfahren mit der Katheterangiographie verglichen wurden. So wird bei symptomatischen Patienten zur genauen Beurteilung einer möglichen EVAS und der gesamten extra- sowie intrakraniellen Gefäße und vor weiteren Therapieschritten immer eine Katheterangiographie durchgeführt²⁵. In unterschiedlichen Darstellungen können damit der Abgang der VA, die Länge der Stenose und der Gefäßdurchmesser optimal ausgemessen und anschließend der Stenose-Grad anhand folgender **Formel** berechnet werden^{19, 33, 42, 46, 76}:

$$\text{Stenose – Grad (\%)} = 100 \times \left(1 - \frac{\text{Durchmesser an der größten Engstelle}}{\text{distaler Durchmesser mit mind. für 1 cm parallelen Wänden}} \right)$$

Weitere Pathologien wie akute thrombembolische Gefäßverschlüsse oder Dissektionen können ebenso sichtbar werden⁷⁶. Bei einer endovaskulären Therapie werden zur Verlaufsbeurteilung peri- und postinterventionell Kontrollangiographien durchgeführt^{76, 88, 97}. Die Durchführung einer Angiographie gilt somit weiterhin noch als Goldstandard in der Diagnostik einer EVAS. Sie sollte aber wegen der Invasivität und Strahlenbelastung nur auf den konsekutiven interventionellen Eingriff oder als Zusatzverfahren bei unklaren Befunden in der nicht invasiven Bildgebung beschränkt bleiben. Durch den gezielteren Einsatz der bildgebenden Verfahren könnten in Zukunft mehr EVAS diagnostiziert werden^{25, 33, 41, 42, 46}.

Besonders bei unauffälligen Befunden in der Bildgebung sollte zusätzlich eine kardiale Abklärung auf mögliche Embolie-Quellen mittels Elektrokardiogramm (EKG), transösophagealer und transthorakaler Echokardiographie (TEE, TTE) und eine Überprüfung der Gerinnungsparameter erfolgen^{42, 93}. Differentialdiagnostisch sollte man auch an andere Ursachen für die neurologischen Symptome wie

eine orthostatische Dysregulation, intrakranielle Blutungen oder Raumforderungen sowie eine Sinusvenenthrombose denken^{33, 42}.

2.6 Medikamentöse Therapie

Allgemeine Ziele der Behandlung einer EVAS sind die Verbesserung der Blutversorgung des Gehirns mit Stärkung der Kollateralgefäße, der Plaque-Stabilisierung und Reduktion des Embolie- und Thrombose-Risikos^{70, 74}. Aus Mangel an Alternativen und aufgrund fehlender Evidenz wurden weitgehend die Erfahrungen in der Behandlung der CAS auf die Behandlung der EVAS übertragen^{82, 93, 99}. Die Therapie der Wahl bei symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer adäquaten Kollateralversorgung und einer Ischämie im hinteren Stromgebiet ist neben einer Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren eine orale Antikoagulation (*Marcumar*; INR 2 - 3) oder eine Thrombozytenaggregationshemmung (ASS 100 mg/d oder *Clopidogrel* 75 mg/d) für mind. 3 Monate. Bei symptomatischen Patienten mit Läsionen im hinteren Stromgebiet sollen P2Y12-Rezeptorenblocker, wie z. B. Clopidogrel oder Ticlopidin, ASS zur sekundären Infarkt-Prävention jedoch überlegen sein^{13, 35}. Zudem wird eine Statintherapie zur Plaquestabilisierung empfohlen⁴². Aber trotz einer optimalen medikamentösen Therapie erleiden 5 - 11 % der Patienten mit einer EVAS innerhalb 1 Jahres erneut einen Schlaganfall oder versterben an dessen Folgen. Bei einer > 70 % EVAS beträgt das Risiko sogar 19 %^{24, 36, 46}. Zudem wurde noch keine randomisierte Studie durchgeführt, in der die einzelnen Medikamente zur Therapie einer EVAS miteinander verglichen wurden^{46, 47, 78, 82}. Somit konnte noch keine optimale antithrombotische Therapieleitlinie definiert werden^{23, 25}. Bei hochakuten Fällen ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen, zudem eine Lysetherapie zur Rekanalisation von Thrombosen bzw. Embolien möglich^{28, 33, 42, 99}.

Die medikamentöse Therapie senkt zwar das relative Risiko um 13 %, einen Infarkt zu erleiden⁹⁹. Sie hat letztendlich aber keinen Einfluss auf die hämodynamischen Auswirkungen einer Stenose, sodass es keine tatsächliche Evidenz für dieses Vorgehen gibt¹⁷. Auch bleibt bei vielen Patienten der tatsächliche Therapieerfolg aus mit der Folge eines hohen Morbiditäts- und Mortalitäts-Risikos^{51, 99}.

In der WASID Studie konnte festgestellt werden, dass 7 % der Patienten in der Marcumar-Gruppe und 24 % der Patienten in der Aspirin-Gruppe in einem Zeitraum von 14,7 und 19,3 Monaten einen neuen Infarkt erlitten. Marcumar war zwar in dieser Hinsicht ASS überlegen, aber die jährliche Reinfarkt-Rate lag bei 13 % in der Marcumar-Gruppe und bei 15 % in der Aspirin-Gruppe. ASS und Marcumar sind somit nach einem Infarkt ohne kardioembolischer Genese zur Sekundärprävention etwa gleich wirksam. Die Infarkt-Raten zeigen zudem, dass weitere Therapieoptionen gebraucht werden^{26, 28, 39, 45, 95}. In der ESPS-2 Studie traten eine TIA oder ein Posteriorinfarkt bei 5,7 % von 255 Patienten auf, die mit einer Kombination aus ASS und Dipyridamol therapiert wurden. In der Kontrollgruppe, die ein Placebo-Präparat einnahm, wurden in 10,8 % d. F. Ischämien festgestellt^{13, 83}. Es gibt nur eine prospektive, randomisierte Studie (CAVATAS), in der die medikamentöse Therapie (8 Patienten) mit der interventionellen (ebenfalls 8 Patienten) verglichen wurde. In keiner der beiden Gruppen wurde innerhalb von 30 Tagen bis zu 4,7 Jahren ein Infarkt festgestellt. Somit fehlt weiterhin der Beweis, dass eine invasive Therapie (sowohl endovaskulär als auch operativ) der medikamentösen überlegen ist und inwieweit die verschiedenen Therapiemöglichkeiten miteinander vergleichbar sind^{24, 28, 46, 72, 85, 93}. Weitere Studien wie die VAST Studie, welche die beiden Therapieansätze randomisiert vergleichen, sind erforderlich.

2.7 Revaskularisierung

Wenn ein Patient mit einer symptomatischen EVAS auf die medikamentöse Therapie nicht anspricht und neue oder refraktäre Symptome aufweist oder die Antikoagulationsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, gelten ein endovaskulärer, aber auch operativer Eingriff mit der Wiederherstellung eines ausreichenden Gefäßlumens zur Symptomverbesserung und weiteren Infarkt-Prävention als nächste Therapieoptionen^{17, 25, 26, 39, 76, 80, 93}. Symptomatische Patienten mit i. d. R. einer einzelnen, in der Angiographie bestätigten > 50 % EVAS können besonders dann von einem invasiven Eingriff profitieren, wenn das dominante Gefäß betroffen oder eine nicht ausreichende Kollateralversorgung vorhanden ist^{25, 41, 61, 72, 76, 99}. Eine primäre endovaskuläre Therapie ohne den vorausgehenden Versuch

einer medikamentösen Therapie ist bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen Stenose (> 70 %) der dominanten VA und einem hohen Infarkt-Risiko indiziert^{17, 28, 39, 51, 78, 97}. Bei bilateraler EVAS sollte zunächst die dominante VA (oder die höhergradige EVAS) und die Gegenseite zu einem späteren Zeitpunkt behandelt werden^{87, 93}. Bei Tandemstenosen ermöglicht die Behandlung der proximalen Läsion den Zugang zu weiter distal gelegenen^{28, 87}.

Bei asymptomatischen Läsionen besteht bislang keine eindeutige Evidenz für einen endovaskulären oder operativen Eingriff^{17, 78}. Derzeit wird empfohlen, asymptomatische Läsionen alle 3 Monate sonographisch zu kontrollieren, sofern sie gut einsehbar sind²⁸. Mögliche Indikationen für eine Revaskularisierung stellen eine hochgradige Stenose (> 70 %), eine rasche Progredienz der Gefäßeinengung, eine Erkrankung des dominanten Gefäßes oder das Fehlen der kontralateralen VA dar^{25, 28, 41, 72, 78, 87}.

2.7.1 Operative Therapie

Die erste operative EVAS-Revaskularisierung wurde 1957 von Cate und Scott unternommen^{73, 93}. In den Jahren 1970 und 1980 wurde die Bypass-Operation schließlich auch als Therapieverfahren bei Stenosen in der hinteren Strombahn angewandt. Wegen des ausbleibenden Erfolgs und der technischen Schwierigkeiten einer Operation (*OP*) werden heute operative Eingriffe zur Behandlung einer EVAS jedoch kaum noch durchgeführt¹¹. Zudem konnte keine randomisierte Studie die operative Gefäßrekonstruktion zur Therapie einer Erkrankung im hinteren Stromgebiet bekräftigen, auch wenn bei einigen Patienten eine Symptomverbesserung erzielt werden konnte²⁸. Trotz des schwierigen Zugangsweges zur VA sind mehrere operative Vorgehensweisen zur Beseitigung einer EVAS möglich²⁴: eine Endarterektomie oder Thrombendarterektomie mit Transposition/Reimplantation der VA auf die ipsilaterale SA oder CA, eine Patch-Angioplastie (Venen- oder Kunststoffpatch) sowie ein Venen-Bypass zwischen der CA oder der SA und der VA^{46, 65, 80, 85, 93}.

An perioperativen Komplikationen (2,5 - 25 % d. F.) mit einer möglichen bleibenden Morbidität werden in der Literatur eine Heiserkeit infolge einer Schädigung des Nervus (*N.*) laryngeus recurrens

in 2 %, ein Horner-Syndrom in 15 %, eine Lymphozele in 4 %, ein Chylothorax in 0,5 % und eine sofortige Thrombose in 1 % d. F. beschrieben. Perioperativ ist die TIA- und Infarkt-Rate gering, die Mortalitäts-Rate beträgt 0 - 4 %. Postoperativ ist bei 95 % der Patienten das Gefäß meist gut durchgängig, was bei 91 % der Patienten sogar noch nach 5 bis 10 Jahren möglich sein kann^{23, 28, 47, 93}. Aber trotz der niedrigen Infarkt- und Mortalitäts-Rate bei erfahrenen Operateuren konnte sich die operative Rekonstruktion einer EVAS wegen der größeren Invasivität im Vergleich zur endovaskulären Therapie nicht durchsetzen und wird nur in wenigen Zentren angeboten^{25, 46}.

2.7.2 Endovaskuläre Therapie

Die Anwendung der perkutanen transluminalen Angioplastie (*PTA*) und Stent-Implantation zur Therapie einer EVAS ist eine logische Erweiterung der Behandlung arteriosklerotischer Stenosen in den KA, Beinarterien, RA und der CA. Allerdings haben diese Arterien keine komplett vergleichbaren Morphologien, weshalb bei Stenosen in diesen Gefäßen auch unterschiedliche interventionelle Techniken erforderlich sind^{5, 17, 40, 46, 70}.

Seit der ersten Schilderung einer erfolgreich durchgeführten PTA zur Therapie einer VAS 1981 von Motarjeme et al. (1981) wurde dieses Verfahren mehr und mehr angewendet^{39, 68, 72, 93}. Heute beschränkt sich der Einsatz einer PTA aber eher auf die Therapie einer intrakraniellen VAS, da für eine Stent-Implantation der Zugang zur BA und anderen intrakraniellen Gefäßen oft schwieriger und die Verletzungsgefahr an diesen Gefäßen höher ist^{39, 45}.

Nach erfolgreichen Stent-Implantationen zur Therapie einer CAS oder KHK wurde von Storey et al. (1996) diese Behandlungsmöglichkeit auch für eine VAS angewandt^{5, 86, 93}. Mit diesem Therapieverfahren können wohl, wie es sich auch in der Therapie einer KHK gezeigt hat, die unzureichenden Erfolge und Komplikationen einer PTA gelöst werden. Daher gerät die alleinige PTA zunehmend in den Hintergrund^{5, 28, 54, 74}. Das Stent-Implantationsverfahren wird z. B. unter „4.3 Verfahren“ beschrieben. Man unterscheidet selbstexpandierbare (*SE*) von ballondilatierbaren (*BD*) und mit Medikamenten beschichtete (*Drug-eluting Stents*) von nicht beschichteten Stents (*Bare-*

metal Stents). Ein Stent kann zur stabilen Wiedereröffnung eines Gefäßlumens entweder direkt oder besonders bei hochgradigen oder stark verkalkten Stenosen nach einer vorausgehenden PTA (*Prädilatation*), bei der die Stenose schon reduziert wird, implantiert werden^{25, 36, 74}. Bei modernen Stents ist dies nur noch selten nötig, was das periprozedurale Embolie-Risiko senkt^{60, 70}. Wenn nach Implantation eines Stents eine Reststenose von > 30 % bestehen bleibt, kann man zur Reduktion des Risikos einer Restenose die noch bestehende Engstelle mit einem weiteren Ballon nachdilatieren (*Postdilatation*)^{28, 45, 60, 70}. Eine Dehnung der Gefäßwand hinter einem Stent sollte vermieden werden, um z. B. keine Dissektion der Gefäßwand zu erzeugen⁹⁹. Daher sollte ein Ballon kürzer als der zu therapierende Gefäßabschnitt sein und einen geringeren Durchmesser als dieser haben. Der Stent-Durchmesser wird anhand des distalen gesunden Gefäßdurchmessers bestimmt und sollte diesem entsprechen oder nur minimal größer sein³⁹. Stents mit einem zu großen Durchmesser können zu Verletzungen der Gefäßwand führen, was das Restenose-Risiko erhöht. Hingegen behindern Stents mit einem zu kleinen Durchmesser oder nicht ausreichend dilatierte Stents durch einen Spalt zwischen Stent und Gefäßwand den Blutstrom und begünstigen die Entstehung einer Thrombose oder Restenose^{18, 36, 38}. Die Stent-Länge sollte so gewählt werden, dass die gesamte Läsion bedeckt wird, wobei diese ebenfalls prädiktiv für die Restenose-Entwicklung ist^{5, 18, 36}.

Bei einer Stent-Implantation zur Therapie einer EVAS kommt es im Vergleich zur PTA durch die stärkeren Manipulationen und den zähen Plaques der VA eher zu Verletzungen des Gefäßendothels⁵. Dies hat zur Folge, dass komplexe Signaltransduktionswege mit Steigerung der Proliferation glatter Muskelzellen und Fibroblasten (*myofibroblastische Hyperplasie*) aktiviert werden. Diese wandern schließlich aus der Media in die Intima ein^{5, 18, 61, 71, 82, 97}. Durch Stimulation dieser Zellen kommt es zudem zur vermehrten Produktion von extrazellulärer Matrix. Dadurch bildet sich eine Schutzschicht, die sowohl das thrombogene Metallgeflecht eines Stents als auch den arteriosklerotischen Plaque abdeckt⁵³. Um die Entstehung einer Thrombose in der Phase zu vermeiden, in der der Stent noch frei liegt, wird nach Implantation eines BMS eine duale Thrombozytenaggregationshemmung aus ASS und Clopidogrel für 1 - 2 Monate empfohlen⁷⁸. Anschließend wird derzeit zu einer lebenslangen Monotherapie mit ASS geraten⁴². Die Entstehung einer in-Stent-Restenose ist auf mehrere Faktoren

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

zurückzuführen. Dazu zählen u. a. das Fortschreiten der Arteriosklerose und zusätzlich eine überschießende Intimahyperplasie, ein Recoiling der Gefäßwand und Deformationen eines Stents, deren jeweiliger Anteil daran noch nicht bekannt ist^{5, 28, 40, 41, 45, 71, 78, 85, 93, 95}. Eine durch Arteriosklerose bedingte Restenose kann postinterventionell nach 1 Jahr, eine Intimahyperplasie hingegen bereits nach einigen Monaten auftreten⁴⁰. Bei 10 - 43 % der Patienten mit einem implantierten BMS wird nach 6 - 12 Monaten eine Restenose gefunden^{36, 51, 78}. Es wurden aber auch schon verspätete Restenosen nach bis zu 42 Monaten entdeckt, die eher auf eine Intimahyperplasie zurückzuführen waren⁷⁸.

2004 wurde erstmals von Lugmayr et al. (2004) über den erfolgreichen Einsatz von DES zur Therapie einer EVAS berichtet⁶³. In den KA erzielten DES hinsichtlich der Reduktion von Restenosen und damit einhergehenden neuen kardialen Ereignissen bereits bessere Ergebnisse als BMS⁹⁵. Bei DES handelt es sich um Stents, die mit Medikamenten beschichtet sind. Der eingesetzte Wirkstoff diffundiert nach Implantation eines DES direkt in die Gefäßwand und soll eine frühe Intimahyperplasie als Folge einer manipulationsbedingten Entzündungsreaktion und dadurch die Bildung einer Restenose verhindern⁹⁷. Damit die verwendete Substanz optimal wirken kann, muss der Stent die geeignete Größe haben und genügend dilatiert werden⁹³. Zur Beschichtung verwendet man Immunsuppressiva wie Sirolimus (= Rapamycin; Stent: Rapa L[®]), Everolimus (Stent: Xience[®]), Zotarolimus (Stent: Resolute[®]) oder das Zytostatikum Paclitaxel (Stent: Taxus[®]). Die toxischen Nebenwirkungen auf Niere, Leber, Knochenmark, zentrales Nervensystem (ZNS) oder Gefäße sowie ein evtl. erhöhtes Krebs-Risiko wie sie sonst bei Verabreichung derartiger Medikamente zu verzeichnen sein können, sind bei den geringen und lokal freigesetzten Mengen wohl vernachlässigbar. Die Medikamente bewirken eine Hemmung der Lymphozyten, eine Minderung der Produktion extrazellulärer Matrix und eine Proliferations- und Migrationshemmung der glatten Muskelzellen und Makrophagen^{36, 64, 70, 71, 79, 97}. Der gehemmte Heilungsprozess bedingt wegen des anhaltenden lokalen Entzündungsgeschehens ebenfalls eine längere Störung der Endothelfunktion. Durch das langsamere Überwachsen des Stents mit Endothel (*verspätete Reendothelialisierung*) liegt dessen Oberfläche folglich auch länger frei, was im Langzeit-FU ein höheres in-Stent-Thrombose-Risiko zur Folge haben

kann^{64, 78}. In den KA kann dies nach 6 Monaten bis 3 Jahren der Fall sein mit der Folge eines entsprechend höheren Infarkt- und Mortalitäts-Risikos. Deshalb wird die Verwendung von DES durchaus auch kritisch beurteilt⁷⁰. Ob die VA in Bezug auf die Entstehung einer in-Stent-Thrombose mit den KA vergleichbar ist, ist allerdings noch nicht ausreichend bekannt^{36, 59, 78, 88, 97}. Aus der Beobachtung der späten Entwicklung einer in-Stent-Thrombose in den KA ist bei einer EVAS nach Implantation eines DES auch eine längere Einnahme der dualen Thrombozytenaggregationshemmung empfehlenswert⁷⁸. Derzeit wird empfohlen, dass Patienten sowohl ASS als auch Clopidogrel für 6 bis 12 Monate einnehmen. Anschließend reicht die alleinige lebenslange Einnahme von ASS wahrscheinlich aus^{88, 95}. Wichtig bleibt daher die individuelle Risikoabwägung zwischen einer möglichen Blutung durch die gerinnungshemmenden Medikamente nach einer Stent-Implantation und der Entwicklung eines erneuten Infarkts ohne eine Stent-Implantation^{42, 88, 90}. Die vermehrte Behandlung einer EVAS mittels DES stellt somit noch nicht das Mittel der Wahl für eine Restenose- und Infarkt-Prävention dar, sie scheint aber eine vielversprechende Therapieoption zu sein^{11, 36, 78, 95, 97}.

2.7.2.1 Gecoverte Stents

Stents mit einem Überzug aus Polytetrafluoroethylen (*PTFE*), einem biologisch verträglichem Polymer, können bei Dissektionen, Aneurysmen oder Perforationen der VA eingesetzt werden. Die Membran fungiert als Schutzschicht und bildet ein neues Gefäßlumen. Diese Stents können ebenfalls sowohl über eine Ballon-Dilatation (Stent: Jostent GrafMaster[®]) als auch eine Selbstexpansion (Stent: Fluency[®]) implantiert werden. Eine Intimahyperplasie nach Implantation eines gecoverten Stents wurde besonders an dessen Enden gefunden, da die Membran einerseits das Gitter nicht komplett bedeckt und andererseits auch einen antiproliferativen Effekt hat. Durch die konsekutiv langsamere Reendothelialisierung und das dadurch höhere in-Stent-Thrombose-Risiko sollten Patienten nach Implantation dieser Stents die dualen Thrombozytenaggregationshemmer ebenfalls länger einnehmen³⁰.

2.7.2.2 Besondere Techniken

Wenn eine hochgradige Bifurkationsstenose der EVA und SA vorliegt, kann zur Reduktion des periprozeduralen Embolie-Risikos die Doppelballon-Technik (*kissing-balloon-Technik*) angewendet werden. Dabei wird zunächst nach Anfertigung einer Angiographie der betroffenen Gefäße über einen transfemorale Zugang ein Führungskatheter eingebracht und anschließend ein Führungsdraht vorsichtig über die VAS in die VA geführt, worüber schließlich ein Ballon geschoben werden kann. Der Durchmesser des Ballons sollte die Größe des distalen Gefäßdurchmessers haben³². Durch Dilatation dieses Ballons während der Sondierung der SAS mit einem zweiten Führungsdraht besteht damit ein Schutz des Gehirns vor möglichen Embolien, welche nun mit dem Blutstrom in den Arm abfließen würden. Auch über diesen Führungsdraht wird ein zweiter Ballon geschoben. Beide Ballons werden nun gleichzeitig aufgeblasen und damit sowohl die VAS als auch SAS geweitet (**Abbildung 3**). Im Anschluss daran wird zuerst der Ballon in der SA zurückgezogen, während der Ballon in der VA zum Schutz des Gehirns vor Embolien dilatiert bleibt, bevor auch dieser langsam entfernt wird⁸¹.

Im Anschluss an die Kontrollangiographie kann zur Verbesserung des Blutflusses und weiteren Therapie der Bifurkationsläsion eine Stent-Implantation mittels der *culotte-Technik* erwogen werden (**Abbildung 3**). Dafür wird zunächst ein Stent in der VA implantiert und ein leichter Überhang des Stents von 2 - 3 mm in die SA belassen. Nun kann zur leichteren Einbringung eines zweiten Stent in die SA ein Führungsdraht durch das in die SA ragende Gitter des ersten Stents geschoben werden, welches anschließend mittels eines Ballon-Katheters dilatiert wird. Zur optimalen Anpassung der Stents an die Gefäßaufzweigung können diese zum Schluss mittels einer erneuten *kissing-balloon-Technik* nochmals dilatiert werden³².

Allgemeine Grundlagen und Problemstellung

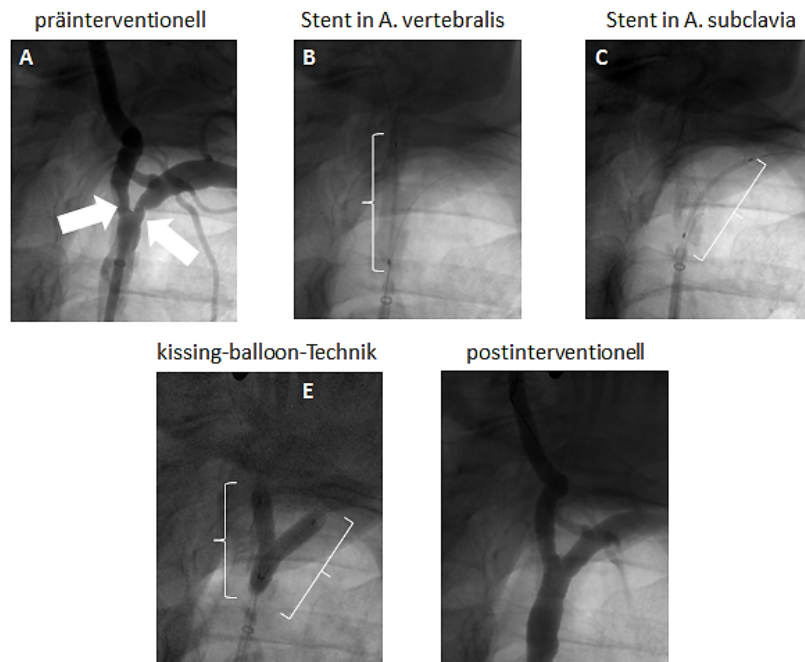


Abbildung 3: culotte- und kissing-balloon-Technik: DSA einer linksseitigen Bifurkationsstenose der EVA und SA (A; Pfeile), welche mittels der culotte-Technik therapiert wurde. Zuerst wurde 1 DES-BD in die EVA (B) eingebracht, anschließend 1 DES-BD in die SA (C) vorgeschoben. Danach wurden beide Stents nochmals mittels der kissing-balloon-Technik (D) geweitet, sodass am Schluss beide Gefäße wieder gut durchgängig waren (E).

Bei Eingriffen an den extrakraniellen Halsgefäßen besteht periprozedural immer das Risiko der Auslösung von Embolien, die nach distal verschleppt werden und zu einem weiteren Infarkt führen können. Wenn dieses Risiko aufgrund einer hochgradigen EVAS besteht, kann zur Sicherheit während einer PTA/Stent-Implantation eine Protektionshilfe in Form eines Netzes (Protektionshilfe: FilterWire®) verwendet werden (**Abbildung 4** und **Abbildung 5**)³⁹. Ein Gefäß mit günstigem Abgangswinkel, keinen Windungen und einem Durchmesser von > 3,5 mm ist ideal, um eine Protektionshilfe einfach einbringen und ohne Komplikationen zu verursachen, auch wieder entfernen zu können²⁸. Da bei einer Stent-Implantation das Plaque-Material an die Gefäßwand gedrückt wird, sind allerdings auch ohne Verwendung von Protektionshilfen periprozedurale Embolien bei derartigen Eingriffen an der VA selten^{26, 38}. In einer Studie von Qureshi et al. (2006) wurde daher der Netzinhalt solcher Filter untersucht, um die Menge embolischen Materials quantifizieren zu können in: kein sichtbares Material, eine kleine Menge (< 10 % des Netzes) und eine große Menge (10 - 20 % des Netzes). Die Verwendung eines Filters birgt als ein zusätzlicher Arbeitsschritt i. d. R. kein weiteres Risiko^{76, 85}. Obwohl die VA sehr empfindlich ist, werden nur selten Gefäßspasmen und Dissektionen

ausgelöst^{15, 25, 70}. Insgesamt gibt es aber nur wenige Studien, in denen Protektionshilfen verwendet wurden, weshalb ein routinemäßiger Gebrauch noch nicht empfohlen werden kann^{13, 25, 28, 41, 78}.

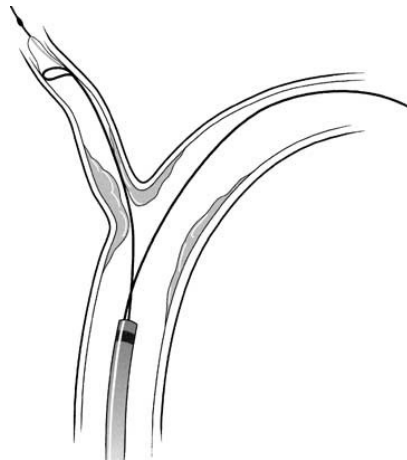


Abbildung 4: Protektionshilfe: Darstellung einer in die VA eingebrachten Protektionshilfe⁹⁴.

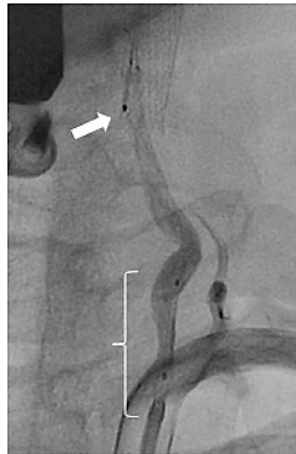


Abbildung 5: Protektionshilfe: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0) bei einer 50-jährigen Patientin während der Implantation von 1 DES-BD (Klammer) und unter Verwendung einer Protektionshilfe (Pfeil).

Bei einer Stent-Dislokation, einer größeren Reststenose nach einer Intervention oder einem Stent-Brech kann die Stent-in-Stent-Technik zum Einsatz kommen. Dazu kann sowohl ein DES als auch ein BMS über den bereits implantierten Stent eingebracht werden. Alternativ kann auch eine in-Stent-PTA zur Weitung des Gefäßlumens durchgeführt werden¹⁸.

2.7.3 Empfehlungen, Follow-up und Retherapie

Durch die interventionelle Therapie mit einem Stent kann die Lebensqualität eines Patienten mit einer symptomatischen EVAS deutlich verbessert und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden^{14, 19, 61, 70, 99}. Zusätzlich zur zeitlich limitierten Einnahme einer dualen

Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) ist die Beurteilung der individuellen Risikofaktoren eines Patienten nach einer Stent-Implantation von Bedeutung. Die Reduktion der gesamten kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Einnahme von Statinen, β -Blockern und ACE-Hemmern und einer Änderung des Lebensstils bleibt dabei im Hinblick auf die Progression der Arteriosklerose und der Entwicklung einer Restenose weiterhin essentiell^{24, 28, 36, 45, 46, 72, 78, 88, 99}.

Unmittelbar nach einem Eingriff und am ersten postinterventionellen Tag, sowie vor Krankenhausentlassung wird i. d. R. eine internistische und neurologische körperliche Untersuchung durchgeführt. Weitere Nachsorgeuntersuchungen werden i. d. R. in Abständen von 3 - 6 Monaten oder bei erneuten Symptomen veranlasst und sollten eine körperliche und sonographische Untersuchung der Halsgefäße beinhalten^{28, 41, 87}.

Die Einteilung einer Restenose erfolgt ebenfalls in 4 Graden: Grad 0 (0 - 24 %; *nicht signifikant*), Grad I (25 - 49 %; *mild*), Grad II (50 - 74 %; *signifikant/mäßig*), Grad III (75 - 100 %; *schwer/kritisch*). Viele definieren eine zu wertenden Restenose schon ab einem Restenose-Grad von > 50 %, andere erst ab > 70 %^{5, 97}.

Indikationen für eine Retherapie sind hochgradige Restenosen mit rezidivierenden Symptomen sowie einer mangelhafter Kollateralversorgung oder Probleme mit der medikamentösen Therapie^{5, 26, 88, 97}.

Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf Personen, die bereits präinterventionell eine TIA oder einen Infarkte erlitten, gelegt werden⁸⁷. Zur Retherapie bietet sich eine erneute PTA oder Stent-in-Stent-Implantation an^{28, 40}. Eine interessante Weiterentwicklung der PTA stellen dabei Drug-eluting Ballons (*DEB*) dar. Momentan wird für die Beschichtung eines solchen Ballons v. a. Paclitaxel (Ballon: InPact Falcon[®]) verwendet, da es nach Freisetzung vom Ballon schnell von der Gefäßwand aufgenommen und von dieser nur langsam wieder abgegeben wird. DEB haben sich als sicher und effektiv zur Behandlung einer in-Stent-Restenose erwiesen (**Abbildung 6**)^{40, 43, 92}. Schwierig zu therapieren sind Restenosen infolge eines Stent-Bruchs. Dabei können sowohl bei gebrochenen BMS als auch bei geschädigten DES hochgradige Restenosen vorkommen. Weitere erschwerende Faktoren für eine Retherapie können ein Überhang des Stents in die SA, eine fehlende Durchgängigkeit des Gefäßlumens und ein Spalt zwischen dem implantierten Stent und der Gefäßwand sein. In solchen

Fällen kann bei symptomatischen Patienten eine Stent-in-Stent-Technik versucht werden oder eine operative Interposition der VA auf die CA angebracht sein^{18, 28, 51, 95}.

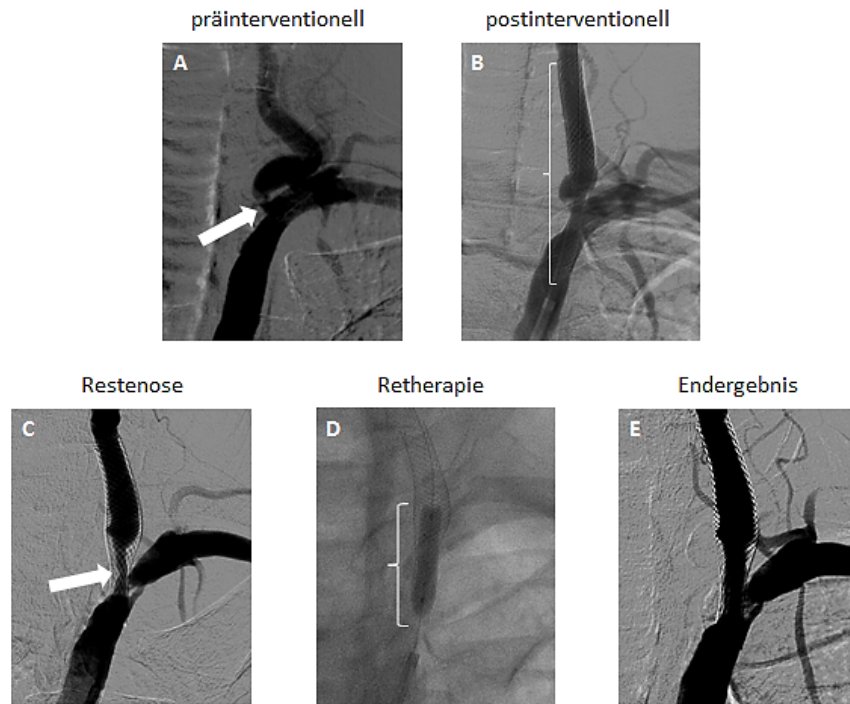


Abbildung 6: Rethherapie: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) bei einer 62-jährigen Patientin vor (A) und direkt nach (B) Implantation von 1 BMS-SE (Klammer) ausgehend von der SA. Nach 25 Monaten zeigte sich eine in-Stent-Restenose (C; Pfeil), welche mit einem DEB (D; Klammer) erneut und zufriedenstellend (E) therapiert wurde.

3 Fragestellung und Zielsetzung

Bislang existiert kein standardisiertes und evidenzbasiertes Vorgehen zur Therapie einer symptomatischen EVAS, die endovaskuläre Therapie mittels Stentimplantation stellt aber einen vielversprechenden Ansatz dar. Diese Dissertation will durch eine Analyse aller Stent-Implantationen zur Therapie einer symptomatischen EVAS im Rdl und dem DHM von 1997 bis 2012 dazu beitragen, diese Annahmen zu bekräftigen und helfen ein geeignetes Behandlungskonzept für die Behandlung der EVAS zu entwickeln. Dazu wurden die Sicherheit des Verfahrens und die Langzeitergebnisse besonders im Hinblick auf erneute Symptome und die Entstehung einer Restenose bei den jeweiligen implantierten Stent-Typen (BMS oder DES) ausgewertet und in einer Metaanalyse mit bereits veröffentlichten Studien ähnlichen Umfangs verglichen.

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Suchabfragen und Datengenerierung

Über den Zeitraum von 2005 bis 2012 wurde mit Hilfe von Herrn Dr. med. U. Haase aus der I. Medizinischen Klinik des Rdl mittels der Krankenhaussoftware „SAP“ und unter Verwendung der Kodierungszahlen der diagnosebezogenen Fallgruppen (*DRG-Codes*) des jeweiligen Jahres nach Patienten aus der Neurologischen Abteilung recherchiert, bei denen eine EVAS endovaskulär behandelt wurde. Von 2005 bis 2007 wurden die Nummern 8-836.01 bis 8-836.91 und 8-836.b1 bis 8-836.x1 zur Kodierung von Prozeduren an den extrakraniellen Halsgefäßen verwendet. 2008 bis 2010 wurden diese auf die Nummern 8-840.00, 8-840.10, 8-840.11, 8-840.01, 8-840.20, 8-840.21 umgestellt. 2011 und 2012 wurden endovaskuläre Eingriffe an der VA mit den Nummern 8-840.0p und 00 verschlüsselt. Einen Patienten konnten die Mitarbeiterinnen aus dem Dopplerlabor des Neuro-Kopf-Zentrums nennen, da er regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen bei ihnen erschien. Weitere Patienten aus der Kardiologie/Angiologie konnten über Herrn Prof. Dr. med. T. Ibrahim anhand der Untersuchungsnummern in der „Herzkatheter- und Angiologie-Datenbank“ ermittelt werden. Unter diesen Patienten befand sich auch eine Patientin aus der Neurologie, die eine Retherapie einer in-Stent-Restenose in der Angiologie erhalten hatte. Zusätzlich wurde eine Suchabfrage ohne eine zeitliche Begrenzung im „Filemaker“, einer Datenbank der Kardiologie/Angiologie des Rdl und DHM, mit folgenden Schlagworten durchgeführt: „Stenose der A. vertebralis“, „PTA/Stenting der A. vertebralis“, „PTA/Stenting der linken A. vertebralis“, „PTA/Stenting der rechten A. vertebralis“ und „Stenting der A. vertebralis“. Die Abfragen ergab 724 Treffer, unter denen 2 weitere Patienten aus der Kardiologie/Angiologie (1 Rdl, 1 DHM) und 3 Patienten aus der Neurologie ausfindig gemacht werden konnten. Es ist folglich davon auszugehen, dass in dem Zeitraum von 2005 bis 2012 insgesamt 20 Patienten in der Neurologie und Neuroradiologie des Rdl aufgrund einer symptomatischen EVAS mit einer Stent-Implantation therapiert und weitere 15 Patienten in der Kardiologie und Angiologie des Rdl und des DHM betreut

wurden. Die nötigen Daten der einzelnen Patienten bezüglich der sie betreffenden Untersuchungsergebnisse und der bei ihnen vorgenommenen Eingriffe konnten über das „SAP“, die „Herzkatheter- und Angiologie-Datenbank“ und den „Filemaker“ in Erfahrung gebracht, in eine Excel-Datei eingetragen und ausgewertet werden.

Für die Metaanalyse wurde über Suchabfragen in „Pubmed“, der „Cochrane Library“ und „Medline“ nach Publikationen gesucht, die folgende Begriffe enthielten: „extracranial“, „vertebral“, „stenosis“, „stenting“, „bare-metal stents“ („BMS“) und „drug-eluting stents“ („DES“). Zusätzlich wurden weitere Arbeiten aus den jeweiligen Literaturangaben der bei den Recherchen gefundenen Publikationen ermittelt. Einschlusskriterien für Studien in die Metaanalyse waren: ein Kollektiv von mind. 10 Patienten jeden Alters und Geschlechts, die an einer symptomatischen EVAS litten und mit einer Stent-Implantation therapiert wurden. Wenn in einer Studie zusätzlich weitere Gefäßstenosen wie in der SA oder den intrakraniellen Abschnitten der VA mit einem Stent behandelt wurden, wurde diese Studie nur miteingeschlossen, wenn die Interventionen am Abgang der VA eindeutig ersichtlich waren. Die daraufhin eingeschlossenen Publikationen wurden anschließend hinsichtlich folgender Punkte analysiert und in eine Excel-Datei eingetragen: die Indikationen für eine Stent-Implantation, die verwendeten Stent-Typen (BMS oder DES), das therapierte Segment der VA, der technische Erfolg (Reststenose < 30 %), die periprozedurale TIA-/Infarkt-Rate, die Anzahl der im späteren Verlauf untersuchten Patienten und Stents, die Länge des Nachsorgeuntersuchungsintervalls und die dabei eingesetzte(n) Bildgebung(en), die Definition einer Restenose sowie die Rate der im FU diagnostizierten Restenosen (symptomatisch oder asymptomatisch). Die statistische Auswertung der ermittelten Ergebnisse wurde im „Review Manager 5.2“ durchgeführt.

4.2 Studienkriterien und -ablauf

In die Studie wurden retrospektiv 35 Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer neu diagnostizierten symptomatischen EVAS in dem Zeitraum von 1997 bis 2012 eine endovaskuläre Therapie im Rdl oder DHM erhalten haben. Die Indikation für eine interventionelle Revaskularisation

war eine symptomatische EVAS > 50 %. Zu den symptomatischen Patienten zählten Personen mit neurologischen Symptomen (40 %) oder einer stattgefundenen TIA (26 %), die einer ipsilateralen > 50 % EVAS zugeordnet werden konnten, oder einem klinisch und/oder in der Bildgebung nachweisbaren Posteriorinfarkt (34 %). Eine TIA infolge einer verminderten Blutversorgung über die VA galt als eine kurzzeitig (10 min bis 24 h) auftretende Funktionsstörung des Gehirns mit noch reversiblen und geringen neurologischen Ausfällen und ohne eine nachweisliche Veränderung in der Bildgebung. Ein Infarkt wurde als ein über 24 h anhaltendes, fokales neurologisches Defizit in Folge einer vertebrobasilären Ischämie oder das Auftreten eines akuten, relevanten Infarktgeschehens, das in der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zu sehen ist, definiert. Der Stenose-Grad der EVAS wurde routinemäßig mit der Duplex-Sonographie, einer CTA/MRA oder Katheterangiographie ermittelt. Im Falle eines kompletten Verschlusses einer VA, einer schwerwiegenden Niereninsuffizienz und anderen Kontraindikationen für die Einnahme einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung über mind. 4 Wochen wurde von einer endovaskulären Intervention abgesehen. Ein Eingriff wurde nur nach einer ausführlichen ärztlichen Aufklärung und anschließender Einverständniserklärung des Patienten durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Rdl überprüft und genehmigt.

4.3 Verfahren

Bei fortbestehender Symptomatik trotz regelmäßiger Einnahme von thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten (ASS 100 mg/d oder Clopidogrel 75 mg/d) und/oder Antikoagulantien (Marcumar; INR 2 - 3) sowie einem Statin wurde allen Patienten ein endovaskulärer Eingriff als weitere Behandlungsoption der EVAS angeboten. Die Patienten wurden über die möglichen Alternativen und das interventionelle Verfahren aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Zustimmung. Sämtliche Eingriffe wurden nur von erfahrenen Interventionalisten der Kardiologie/Angiologie oder Neuroradiologie des Rdl und des DHM durchgeführt. Die medikamentöse Vorbehandlung der Patienten vor dem eigentlichen Eingriff bestand aus einer

doppelten Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (100 - 300 mg/d) und entweder Ticlopidin (3 x 500 mg/d) oder Clopidogrel (300 - 600 mg/d). Der Eingriff wurde, um periinterventionell neurologische Symptome frühzeitig bemerken zu können, überwiegend unter einer lokalen Anästhesie an der Stelle der Hautpunktion mit oder ohne einer leichten Sedierung des Patienten (32/35; 91 %) und einem Basis-Monitoring (EKG, Puls, Sauerstoffsättigung, Blutdruck) durchgeführt. Lediglich 3 Eingriffe (9 %) verliefen in Intubationsnarkose bei eingeschränktem neurologischen Monitoring.

Um zur SA und dem Abgang der VA zu gelangen, wurde i. d. R. ein transfemorales Gefäßzugang gewählt, lediglich bei einem Patienten war neben dem transfemorales ein transbrachiales Zugang zur korrekten Platzierung des Führungskatheters nötig. Im Anschluss daran wurde den Patienten unfraktioniertes Heparin als Bolus (70 I.E./kgKG i.v.) bis zu einer kompletten Antikoagulation (aktivierte Gerinnungszeit \geq 250 s) verabreicht. Bei allen Patienten wurde sowohl eine Aortenbogen- und 4-Gefäß-Angiographie (in DSA) der hirnersorgenden Gefäße als auch eine Darstellung der intrakraniellen Gefäße mitsamt dem Circulus Willisi durchgeführt. Danach wurden über eine Schleuse und unter ständiger angiographischer Kontrolle ein 0,014 inch Führungsdraht und ein 6 F oder 7 F Führungskatheter stabil vor dem Gefäßabgang der betroffenen und zu therapierenden VA positioniert. Anschließend wurde der Draht vorsichtig über die Läsion geführt, bis dieser distal in einer stabilen Lage positioniert war. Die Spitze des Drahtes war dabei die ganze Zeit über sichtbar, um eine Perforation der VA zu vermeiden²⁵. Bei 2 Patienten (6 %) kam eine distale Protektionshilfe zum Einsatz. Soweit bei festen oder stark verkalkten Stenosen eine Prädilatation nötig war, wurde die Stenose durch einen Koronarballon mit einem Durchmesser von 2 - 4 mm und unter manometrischer Kontrolle für ca. 8 sec bis zur vollständigen Entfaltung vorgedehnt, ohne dabei eine weitere Ischämie oder andere Komplikationen zu verursachen³⁹. Die Implantation mind. eines Stents erfolgte anschließend bei jedem Eingriff. Die Wahl des zu implantierenden Stents lag hinsichtlich der Art und Größe im Ermessen des intervenierenden Arztes. Die Ballon- und Stent-Größe richtete sich nach dem in der Angiographie gemessenen Gefäßdurchmesser des distalen Gefäßabschnitts. Nach Implantation des Stents wurde eine Kontrollangiographie in mehreren Schichten und Blickwinkeln angeschlossen,

um das Ergebnis beurteilen und den Grad der Reststenose bestimmen zu können. Die Notwendigkeit einer Postdilatation (i. d. R. 16 bar, 8 sec, Ballon-Durchmesser 3 - 5 mm) ergab sich in Abhängigkeit einer erfolgreichen Reduktion der Stenose auf < 30 %. Der Gefäßzugang wurde am Ende des Eingriffs mit einem speziellen Verschlusssystem (z. B.: FemoSeal® oder ExoSeal®) oder einem Druckverband verschlossen.

Postinterventionell wurden die Vitalparameter der Patienten überwacht und ihnen eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung verschrieben. Dabei wurde die Einnahme von ASS (100 mg/d) in Kombination mit einem Thienopyridin (Clopidogrel 75 mg/d) für mind. 4 Wochen bei Implantation eines BMS und für mind. 6 Monate bei Implantation eines DES empfohlen. Eine anschließende Monotherapie mit ASS (100 mg/d) wurde dauerhaft empfohlen. Ein Patient stellte sich im FU als Non-Responder für Clopidogrel heraus. Daher wurde die Medikation auf Prasugrel umgestellt. Zusätzlich wurden allen Patienten eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine damit verbundene Änderung ihres Lebensstils empfohlen.

4.4 Beurteilung der Sicherheit des Verfahrens

Alle Patienten wurden vor und nach dem Eingriff sowie vor der Krankenhausentlassung neurologisch untersucht, um mögliche periprozedurale Komplikationen erkennen und auch die Sicherheit des Verfahrens beurteilen zu können. Eine wiederholte TIA galt als eine erneute kurzzeitige ischämische Episode unter 24 h mit noch reversiblen fokal neurologischen Defiziten. Ein erneuter Schlaganfall wurde als eine neue Ischämie des Gehirns für länger als 24 h definiert, welche nur noch z. T. rückbildungsfähige Symptome zur Folge hat. Vor Krankenhausentlassung wurden die hirnersorgenden Gefäße der Patienten erneut mit einer Duplex-Sonographie untersucht. Die für die Studie nötigen Patientendaten wurden aus den jeweiligen Patientenakten, Entlassungsbriefen und Interventionsberichten gesammelt und für die spätere Auswertung in eine Excel-Datei eingetragen. Als technischer Erfolg galt eine postinterventionelle Reststenose < 30 %. Das jeweilige Interventionsergebnis wurde anhand des peri- und postinterventionellen Verlaufs und evtl.

Komplikationen (Auftreten einer TIA, eines Infarkts oder das Versterben eines Patienten) vor Entlassung des Patienten bewertet.

4.5 Beurteilung des Langzeitverlaufs

Für die notwendigen Nachsorgeuntersuchungen wurde den Patienten empfohlen, sich in regelmäßigen Abständen ambulant entweder im Rdl, im DHM oder bei einem niedergelassenen Kardiologen oder Neurologen vorzustellen. Dabei wurden die Patienten nach möglichen persistierenden oder erneut aufgetretenen Symptomen befragt und neurologisch untersucht. Eine Duplex-Sonographie der hirnversorgenden und intrakraniellen Gefäße wurde dabei ebenfalls regelmäßig vorgenommen. Falls zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung keine aktuellen Bildgebungsbefunde vorlagen, wurden die Patienten für eine sonographische Untersuchung in das Dopplerlabor des Neuro-Kopf-Zentrums einbestellt. Für eine Rückmeldung über das gegenwärtige Befinden wurden die Patienten zudem telefonisch kontaktiert.

Als in-Stent-Restenose galt das erneute Auftreten einer Einengung des Gefäßlumens von $> 70\%$ der therapierten VA. Der technische Erfolg zusammen mit der im Langzeitverlauf anhaltenden Beseitigung vorher bestandener Symptome wurde als klinischer Erfolg definiert. Eine erneute Angiographie wurde zur besseren Beurteilung der therapierten Region nur dann veranlasst, wenn in der nicht invasiven Bildgebung der Vd. a. auf eine in-Stent-Restenose bestand und/oder der Patient neue Symptome angab. Die Veranlassung einer neuen CT-Untersuchung war nur bei einer möglichen TIA oder einem vermuteten erneuten Infarkt gerechtfertigt. Als Indikation für einen erneuten Eingriff (*Retherapie*), welcher an die Kontrollangiographie angeschlossen werden konnte, galt eine symptomatische in-Stent-Restenose von $> 70\%$.

4.6 Statistische Auswertungen

Die Daten der eigenen Patienten wurden nach folgender Methodik ausgewertet. Kategoriale Daten wurden durch Summen und Prozentanteile beschrieben. Bei stetigen Variablen wurde der Mittelwert

unter Angabe der Standardabweichung (plus/minus) und der Spannweite dargestellt. Die jeweiligen Berechnungen erfolgten in Excel. Zeitintervalle wurden für jeden Patienten in Tagen für den zu beurteilenden Zeitraum zugrunde gelegt; aus der Summe der Werte aller Patienten wurde der Mittelwert errechnet. Dieses Ergebnis wurde anschließend in Monats- oder Jahreswerte umgerechnet. Der Log-rank-Test wurde für univariable Gruppenvergleiche hinsichtlich zensierter Ergebnisdaten verwendet („SPSS“). Analyseverfahren für den Zeitraum von Beobachtungsbeginn bis zum Auftreten eines Ereignisses wie z. B. die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Restenose oder erneuter Symptome nach einem endovaskulären Eingriff wurden deskriptiv mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurven durchgeführt. Die verwendeten Stent-Typen pro Jahr und der prozentuale Anteil der Restenosen der jeweils implantierten Stent-Typen wurden in Balkendiagrammen bildlich dargestellt. Für die Metaanalyse wurden die einzelnen Ergebnisse der zu analysierenden Artikel in Excel eingetragen und anschließend mit Hilfe des „Review Manager 5.2“ („The Cochrane Collaboration“) ausgewertet und bildlich als Forest Plot dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Die gesamten Charakteristika der insgesamt 35 Patienten werden in **Tabelle 1** zusammengefasst. Das mittlere Alter lag bei 65 ± 14 Jahren (23 - 82 Jahre). Im Gesamtkollektiv waren 25 Männer (71 %) vertreten. 8 Patienten (23 %) hatten schon früher eine TIA oder einen Infarkt erlitten. Bei 6 Patienten mit einem akuten Hirninfarkt wurde neben einer EVAS eine gleichzeitig bestehende Thrombose in der BA und bei 2 Patienten eine weitere Stenose in der BA diagnostiziert; bei 1 Patienten wurde zudem eine nicht näher bezeichnete intrakranielle Stenose gefunden. Alle 35 Patienten präsentierten sich mit dem vertebrobasilären Stromgebiet zuzuordnenden Symptomen. In **Tabelle 1** werden die jeweiligen Hauptsymptome der Patienten angegeben. Am häufigsten litten die Patienten ohne eine(n) diagnostizierte(n) TIA/Infarkt an Schwindel und Sehstörungen. Bei 4 Patienten, die wegen einer im Vordergrund stehenden SAS oder einem symptomatischen Subclavian-Steal-Syndrom, das bei 1 Patient sogar zu einer kritischen Armischämie führte, behandelt wurden, bezog die Behandlung der SAS den Abgang der VA durch ein sogenanntes *Plaque-shifting* mit ein. Daher mussten beide Gefäße endovaskulär behandelt werden. 22 Patienten (63 %) hatten eine einseitige Stenose, 13 (37 %) hingegen bilaterale Läsionen der EVA. 50 % der Patienten mit einer unilateralen EVAS wiesen zudem eine hypoplastische kontralaterale VA auf. Das zu therapierende Zielgefäß wurde bei bilateralen Läsionen anhand der Symptome, der dominanten Gefäßgröße und/oder des höheren hämodynamisch relevanten Stenose-Grades bestimmt. Die meisten Gefäßveränderungen der EVA waren auf eine arteriosklerotische Genese zurückzuführen (32/35; 91 %). So waren alle allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren im Gesamtkollektiv vertreten. An erster Stelle stand eine arterielle Hypertonie, gefolgt von einer Hyperlipidämie, einem Nikotinkonsum und Diabetes mellitus. Neben den 32 Patienten mit atherosklerotischen Plaques wurde 3 Patienten mit Dissektionen der EVA behandelt, darunter 1 Patientin, bei der es in Folge einer perkutanen Aortenklappenimplantation über die SA zu einer Gefäßperforation der linken VA gekommen war. Die dadurch verursachte

Ergebnisse

iatrogene Dissektion der EVA wurde daraufhin mit einem Stent versorgt. Nicht traumatisch bedingte, spontane Dissektionen der Gefäßwand der EVA traten zudem bei 2 sehr jungen Patienten (23 und 28 Jahre) auf. Die 3 Patienten mit Läsionen der VA ohne einer arteriosklerotischen Genese wurden dennoch mit in die Studie eingeschlossen, da die Dissektionen der Gefäßwände konsekutiv zu Veränderungen des Gefäßlumens der VA und dadurch zu Durchblutungsstörungen des Gehirns führten. Daher mussten diese Patienten ebenfalls mit einem Stent versorgt werden und der Langzeitverlauf dieser endovaskulären Therapieoption sollte nachverfolgt werden.

Ergebnisse

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Allgemein (n = 35)	
Zeitintervall	1997 - 2012
Patientenanzahl	35 (100)
Alter bei Intervention (Jahre)	65,0 ± 13,8
Männer	25 (71)
Komorbiditäten (n = 35)	
Arterielle Hypertonie	30 (86)
Dyslipidämie	19 (54)
Diabetes mellitus	9 (26)
Positive Familienanamnese	4 (11)
Nikotinkonsum	19 (54)
KHK	14 (40)
pAVK	8 (23)
Kontralaterale hypoplastische VA	11 (31)
Bilaterale EVAS	13 (37)
CAS	26 (74)
SAS	8 (23)
Stenose der A. renalis	3 (9)
Verschluss der intrakraniellen Gefäße	9 (26)
Stenose der A. mesenterica superior	1 (3)
Hyperurikämie	2 (6)
Mikroangiopathie	2 (6)
Niereninsuffizienz	2 (6)
Alkoholkonsum	3 (9)
Besondere Ätiologien (n = 35)	
Vorhofflimmern	5 (14)
Kammerflimmern	1 (3)
Z. n. Herzinfarkt	2 (6)
Riesenzellarteritis	2 (6)
Spontane Dissektion	2 (6)
Iatrogene Dissektion	1 (3)
Aortenklappenerkrankung	3 (9)
Einnahme der Pille	1 (3)
Z. n. Radiatio zervikal	1 (3)
Symptome (n = 35)	
Schwindel	4 (11)
Sturzattacken	1 (3)
Symptomatische SAS	4 (11)
Ataxie	1 (3)
Synkope	1 (3)
Sehstörungen	3 (9)
TIA	9 (26)
Infarkt	12 (34)
Frühere(r) TIA/Infarkt	8 (23)

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert ± Standardabweichung

5.2 Interventionsdaten

Insgesamt wurden bei 35 Patienten 35 Läsionen mit einer technischen Erfolgs-Rate von 100 % durch Implantation eines Stents revaskularisiert. Einzelheiten bezüglich der Eingriffe sind in **Tabelle 2** aufgelistet. Die linke VA (26/35; 74 %) war – wie auch in der Literatur beschrieben – häufiger von pathologischen Veränderungen betroffen. Der Stenose-Grad wurde vor dem Eingriff mittels einer Angiographie bestimmt. Es wurde dabei ein mittlerer Wert von $86,1 \pm 20,6$ % (0 - 100 %) errechnet. Die große Standardabweichung und die extreme Spannweite lassen sich darauf zurückführen, dass 3 Patienten, die keine arteriosklerotischen Stenosen aufwiesen, in der Berechnung mitberücksichtigt wurden. Würde man diese 3 Fälle nicht miteinbeziehen, bekäme man für die Patienten mit rein arteriosklerotischen Gefäßveränderungen einen mittleren Stenose-Grad von $90,7 \pm 6,3$ % (80 - 100 %).

Tabelle 2: Interventionsdaten

Gefäße (n = 35)	
Linke VA	26 (74)
Rechte VA	9 (26)
Segmente (n = 36)	
V0/1	32 (89)
V2	4 (11)
Technische Daten (n = 35)	
Stenose-Grad davor [%]	$86,1 \pm 20,6$
Stenose-Grad danach [%]	< 30
Prädilatation	10 (29)
Postdilatation	11 (31)
Technischer Erfolg	35 (100)
Komplikationen (n = 35)	
Aneurysma falsum	2 (6)
Leistenhämatom	1 (3)
Tod	1 (3)
Besonderheiten (n = 35)	
Protektionshilfe (FilterWire®)	2 (6)
culotte-, kissing-balloon-Technik	1 (3)
Stent-in-Stent-Technik und in-Stent-PTA bei Stent-Dislokation nach distal	1 (3)

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert \pm Standardabweichung

Bei den Interventionen wurde mind. 1 Stent über jede Läsion implantiert. Bei 10 Eingriffen (29 %) wurde vor Stent-Implantation eine Prädilatation für eine erste Reduktion der Stenose durchgeführt.

Ergebnisse

In den restlichen 25 Eingriffen wurde direkt ein Stent eingebracht. Verwendet wurden insgesamt 40 Stents. Darunter waren BMS-SE für die CA (n = 18), BMS-BD für die KA (n = 6) und DES-BD für die KA (n = 16) (**Abbildung 7**). Details dazu sind in **Tabelle 3** aufgezählt. In **Abbildung 8** und **Abbildung 9** sind die Anzahl der durchgeführten Interventionen im Rdl und DHM sowie die dabei verwendeten Stents bezogen auf die Jahre bildlich dargestellt. Die Wahl des zu implantierenden Stents lag im Ermessen des behandelnden Interventionalisten.

In 31 Fällen (89 %) wurde nur 1 Stent pro Patient implantiert; 2 Patienten bekamen aber jeweils 2 DES-BD, um deren Läsionen komplett abdecken zu können, bei 1 weiteren Patienten waren wegen 3 hintereinandergeschalteten Stenosen sogar 3 DES-BD nötig. Bei dem 4. Patienten hingegen dislozierte der BMS-SE bei der Postdilatation distalwärts, weshalb ein 2. BMS-SE über eine Stent-in-Stent-Technik implantiert werden musste, um eine vollständige Abdeckung der Stenose und eine adäquate Positionierung des 1. Stents zu erreichen. Dies hatte allerdings einen leichten Überhang des 2. Stents in die SA zur Folge. Unter den BMS waren auch 2 gecoverte Stents, 1 BMS-SE (Stent: Fluency®) und 1 BMS-BD (Stent: Jostent GrafMaster®). Der gecoverte BMS-SE wurde nach der idiopathischen Dissektion der EVA mit einem konsekutiven und direkt am Abgang der VA befindlichen, teilthrombosierten Pseudoaneurysma und einer Aufweitung des Gefäßlumens bis 1,4 cm implantiert. Infolge des perkutanen Aortenklappenersatzes und der dabei iatrogen induzierten Dissektion der EVA wurde der gecoverte BMS-BD zur Wiederherstellung des Gefäßlumens der VA eingesetzt. Die 2. idiopathische Dissektion wurde hingegen mit 2 DES-BD therapiert (**Abbildung 10**). Die Durchmesser und Längen der implantierten Stents waren bei den BMS-SE (Durchmesser: $6,9 \pm 1,7$ mm; Länge: $31,1 \pm 8,4$ mm) größer als bei allen BD-Stents zusammen (Durchmesser: $4,3 \pm 0,6$ mm; Länge: $17,9 \pm 7,0$ mm; $p < 0,05$). Die BMS-BD und DES-BD hatten hingegen vergleichbare Stent-Durchmesser (BMS-BD: $4,0 \pm 0,6$ mm; DES-BD: $4,4 \pm 0,6$ mm; $p = 0,2$) und Stent-Längen (BMS-BD: $15,2 \pm 6,8$ mm; DES-BD: $18,9 \pm 6,9$ mm; $p = 0,3$).

Eine Protektionshilfe (Protektionshilfe: FilterWire®) wurde bei 2 Patienten (6 %) zur Vermeidung von periinterventionellen Mikroembolien verwendet (**Abbildung 11**). Eine Postdilatation war zusätzlich bei 11 Interventionen (31 %) nötig, um die Durchgängigkeit der Gefäßlumina nach erfolgten Stent-

Ergebnisse

Implantationen weiter zu verbessern. An besonderen Techniken kamen zudem eine culotte- sowie eine kissing-balloon-Technik bei einer Bifurkationsstenose der EVA und SA und eine bereits beschriebene Stent-in-Stent-Technik mit anschließender in-Stent-PTA zum Einsatz.

Zusätzlich wurden 5 ipsilaterale, linkseitige SAS mit insgesamt 6 BMS-BD (6 Herculink®) und 1 DES-BD (1 Taxus®) versorgt.

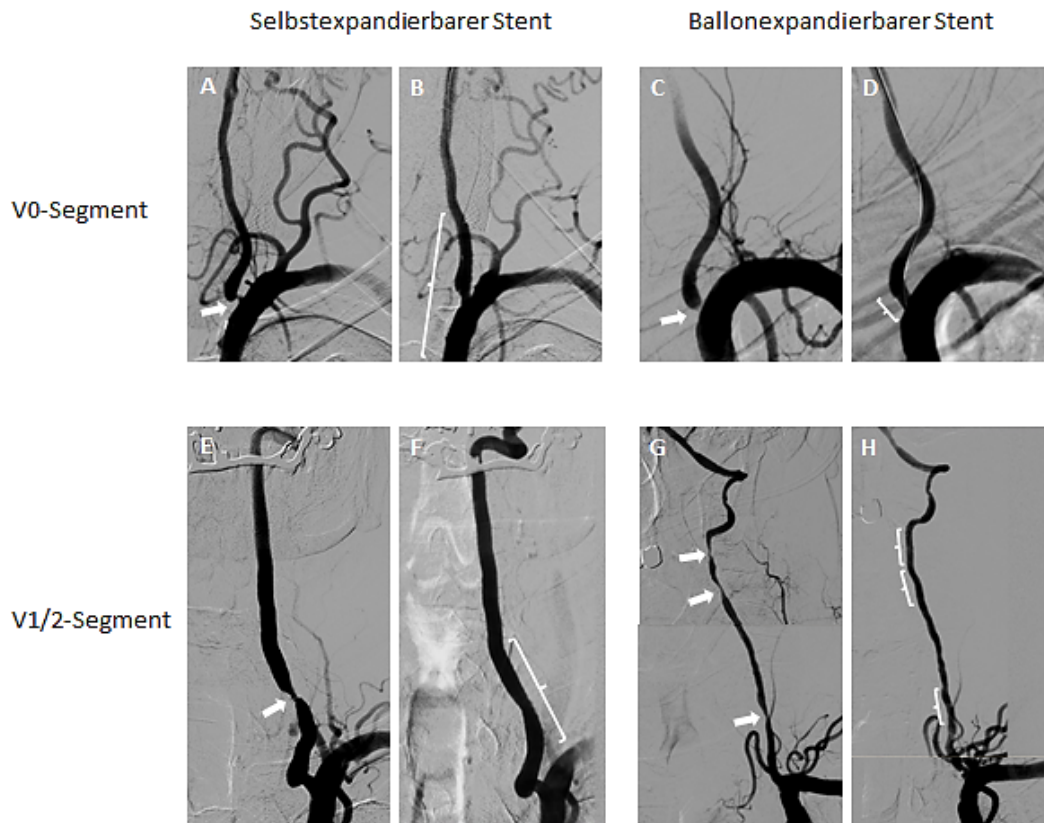


Abbildung 7: Interventionelle Therapie von VAS in verschiedenen Segmenten und unter Verwendung verschiedener Stent-Typen: Oben links: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) bei einem 62-jährigen Patienten (A), welche mit 1 SE-Stent (B; 7,5 mm, 30 mm; Klammer), behandelt wurde. Oben rechts: DSA einer linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) bei einer 81-jährigen Patientin (C), welche mit 1 BD-Stent (D; 3,5 mm, 13 mm; Klammer) behandelt wurde. Unten links: DSA einer linksseitigen EVAS (V1; Pfeil) bei einem 71-jährigen Patienten (E), welche mit 1 SE-Stent (F; 7 mm, 30 mm; Klammer) therapiert wurde. Unten rechts: DSA mehrerer, linksseitiger und hintereinandergeschalteter VAS (V1/V2; Pfeile) bei einem 74-jährigen Patienten (G), welche mit 3 BD-Stents (H; je 4 mm, 11 mm; Klammern) behandelt wurden.

Ergebnisse

Tabelle 3: Implantierte Stents

Insgesamt (n = 40)	
BMS-BD	6 (15)
BMS-SE	18 (45)
DES-BD	16 (40)
Stent-Länge [mm]	
BMS-BD	15,2 ± 6,8
BMS-SE	31,1 ± 8,4
DES-BD	18,9 ± 6,9
Stent-Durchmesser [mm]	
BMS-BD	4,0 ± 0,6
BMS-SE	6,9 ± 1,7
DMS-BD	4,4 ± 0,6
BMS-BD (n = 6)	
Herculink®	1 (17)
Inflow®	1 (17)
Coroflex Blue®	3 (50)
Jostent GrafMaster®	1 (17)
BMS-SE (n = 18)	
Sinus-Carotid-Conical RX®	4 (22)
Sinus Carotid RX®	4 (22)
Carotid Wallstent®	3 (17)
Nitinol Stent (ohne Name)	1 (6)
Cristallo®	1 (6)
Enterprise®	2 (11)
Neuroform 3®	1 (6)
Adapt®	1 (6)
Fluency®	1 (6)
DES-BD (n = 16)	
Taxus®	8 (50)
Xience®	6 (38)
Rapa L®	1 (6)
Resolute®	1 (6)
Gecoverte Stents (n = 2)	
Jostent GrafMaster® (BMS-BD)	1 (3)
Fluency® (BMS-SE)	1 (3)

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert ± Standardabweichung

Ergebnisse

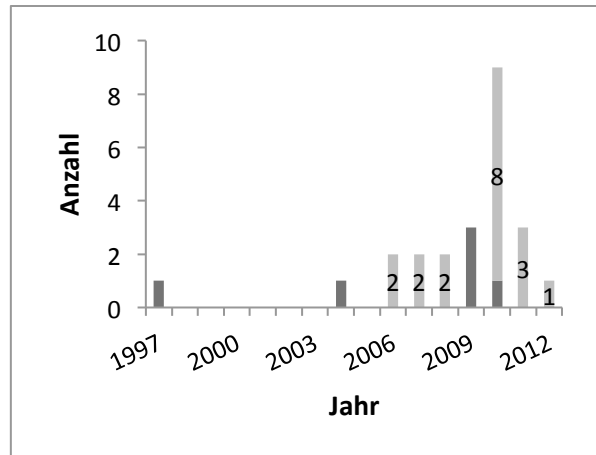


Abbildung 8: Vertebrales-Interventionen mit BMS: Implantationen pro Jahr von 1997 bis 2012; BMS-BD dunkelgrau, BMS-SE hellgrau.

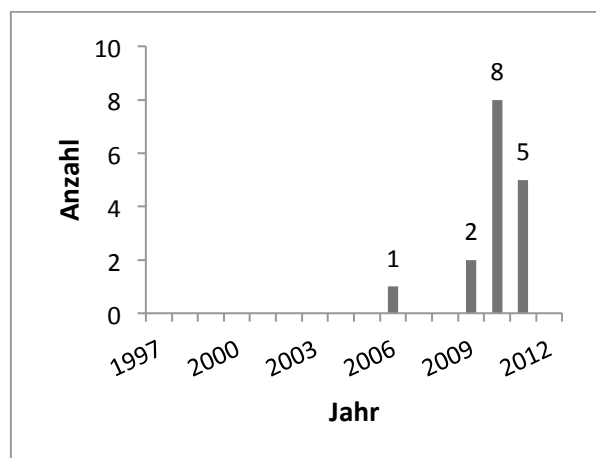


Abbildung 9: Vertebrales-Interventionen mit DES: Implantationen pro Jahr von 1997 bis 2012.

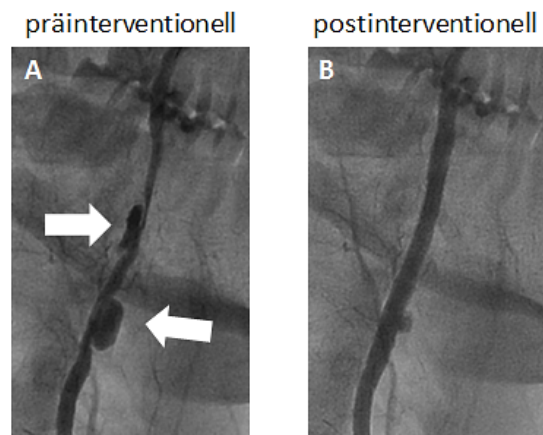


Abbildung 10: Spontane Dissektion der VA: Dissektion der linken VA in V2 mit konsekutiv hochgradiger, symptomatischer Stenose und Bildung von 2 Pseudoaneurysmata (Pfeile) bei einem 23-jährigen Patienten (A), welche erfolgreich durch die Implantation von 2 DES-BD behandelt wurde (B).

Ergebnisse

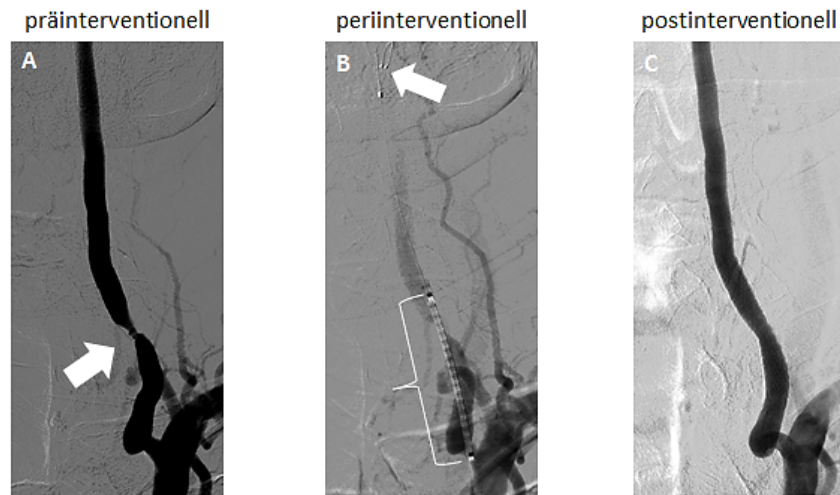


Abbildung 11: Protektionshilfe: Hochgradige, linksseitige EVAS (A; Pfeil), die mittels 1 BMS-SE (Klammer) und unter Verwendung einer Protektionshilfe (B; Pfeil) erfolgreich beseitigt wurde (C).

5.3 Postinterventionelle Ergebnisse

Bei allen 35 Patienten konnte eine erfolgreiche Reduktion der Stenose auf < 30 % erzielt werden, der technische Erfolg lag hiermit bei 100 %. Kein Patient zeigte neurologische Symptome oder Defizite während und nach einem Eingriff. Allerdings traten bei 4 Patienten (11 %) Komplikationen vor Krankenhausentlassung auf (**Tabelle 2**). Ein Patient verstarb zwar 14 Tage postinterventionell an den Folgen des primären Hirninfarktgeschehens, nicht jedoch in Folge von Komplikationen bei der Stent-Implantation zur Therapie einer EVAS. Dieser Eingriff erfolgte nur im Rahmen einer Notfallintervention zur Beseitigung einer Basilaristhrombose. Bei 3 Patienten kam es zu Komplikationen an der Stelle des femoralen Gefäßzugangs. So bildeten sich 2 Pseudoaneurysmata, die jedoch mittels manueller Kompression erfolgreich beseitigt werden konnten. Ein Patient hatte ein Leistenhämatom, welches sich aber weder infizierte noch eine Bluttransfusion nötig machte.

5.4 Klinisches Follow-up

4 der 35 Patienten konnten nach ihrer Krankenhausentlassung nicht weiter nachverfolgt werden. Ein Patient verstarb, wie bereits beschrieben an den Folgen des initialen Schlaganfalls im Krankenhaus. Zusammenfassend konnte bei 30 von 35 Patienten (86 %) der postinterventionelle Verlauf im Durchschnitt $17,5 \pm 20$ Monate (1,2 - 110 Monate) nachverfolgt werden, bei 19 davon sogar über

Ergebnisse

1 Jahr. Während des Zeitraums von 2007 bis 2011 verstarben weitere 3 Patienten. **Tabelle 4** bietet einen kurzen Überblick über die aus dem FU ermittelten Daten.

1 Patient litt leider weiterhin an Schwindel und Präsynkopen, den Indikationsgründen für die primäre Intervention. Im Langzeitverlauf wurden bei ihm aber stets gute Untersuchungsergebnisse der therapierten Läsion (1 DES-BD) festgestellt, weshalb differentialdiagnostisch im Nachhinein eher eine verteilte Genese des Schwindels in Betracht gezogen werden musste. Ein klinischer Erfolg war somit bei 29 von 30 Patienten (97 %) zu verzeichnen. Bei 4 Patienten traten innerhalb des 1. Jahres und bei 1 Patienten innerhalb von 2 Jahren postinterventionell erneute TIAs auf. Ein weiterer Patient klagte 3 Jahre nach der Stent-Implantation (1 BMS-BD) über erneuten Schwindel infolge einer Restenose. Über den gesamten Zeitraum des FU erlitt kein weiterer Patient einen erneuten Infarkt.

Tabelle 4: Follow-up

Allgemein (n = 35)	
Patienten im FU	30 (86)
Überlebende	27 (77)
Verstorbene	4 (11)
Lost-to-FU	5 (14)
Zeitintervall (Monate)	17,5 ± 19,7
Patienten im FU über 1 Jahr	19 (54)
Symptome (n = 30)	
Klinischer Erfolg	29 (97)
Rezidiv	7 (23)
Schwindel	1 (3)
TIA	5 (17)
Präsynkope	1 (3)

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert ± Standardabweichung

Während des gesamten FU wurde eine in-Stent-Restenose bei 7 von 30 Patienten (23 %) nach durchschnittlich 18 ± 21 Monaten (2 - 60 Monate) diagnostiziert (**Tabelle 5** und **Abbildung 12**). Der mittlere Restenose-Grad lag bei $80,6 \pm 4,8$ %. Bei 2 Patienten wurde die Diagnose einer Restenose rein sonographisch gestellt. Das Auftreten von in-Stent-Restenosen wurde ausschließlich bei BMS beobachtet. Bei DES konnten keine Restenosen ermittelt werden. Die Restenose-Raten in Abhängigkeit der implantierten Stents, die mittels einer Bildgebung bestätigt werden konnten, lagen bei 33 % (6/18) für BMS-SE, bei 17 % (1/6) für BMS-BD und bei 0 % (0/16) für DES-BD (**Abbildung 13**). BMS-SE waren somit mit einer signifikant höheren in-Stent-Restenose-Rate verbunden als BD-Stents

Ergebnisse

zusammen ($p = 0,012$). Insgesamt zeigte sich zwar keine signifikante, aber dennoch eine deutliche Tendenz zu einer geringeren Restenose-Rate bei DES im Vergleich zu BMS ($p = 0,068$; **Abbildung 14**). Das Auftreten einer in-Stent-Restenose stand stark in Zusammenhang mit dem Vorhandensein erneuter Symptome (**Abbildung 15**). 5 der 6 symptomatischen Patienten (83 %) zeigten im FU eine Restenose (4 Patienten mit TIAs und implantierten BMS-SE; 1 Patient mit Schwindel und implantiertem BMS-BD). Beim 6. Patienten mit einer erneuten TIA wurde in der Angiographie eine Restenose aufgrund eines gebrochenen und restenosierten BMS-SE gefunden (**Abbildung 21**). Einer der erwähnten 5 symptomatischen Patienten (mit implantiertem BMS-BD) zeigte keine Restenose, aber eine diffuse, hämodynamisch nicht signifikante extrakranielle Erkrankung der VA und erlitt im FU erneute TIAs. Im Umkehrschluss gaben von den 7 Patienten mit einer Restenose insgesamt 5 Patienten erneut Symptome an (71 %).

Tabelle 5: Restenosen

Allgemein (n = 30)	
Patientenzahl	7 (24)
Zeitintervall (Monate)	17,7 ± 21,2
Stenose-Grad [%]	80,6 ± 4,8
BMS-BD (n = 6)	1 (17)
BMS-SE (n = 18)	6 (33)
DES-BD (n = 16)	0 (0)
Rezidiv (n = 5)	
Schwindel	1 (3)
TIA	4 (14)

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert ± Standardabweichung

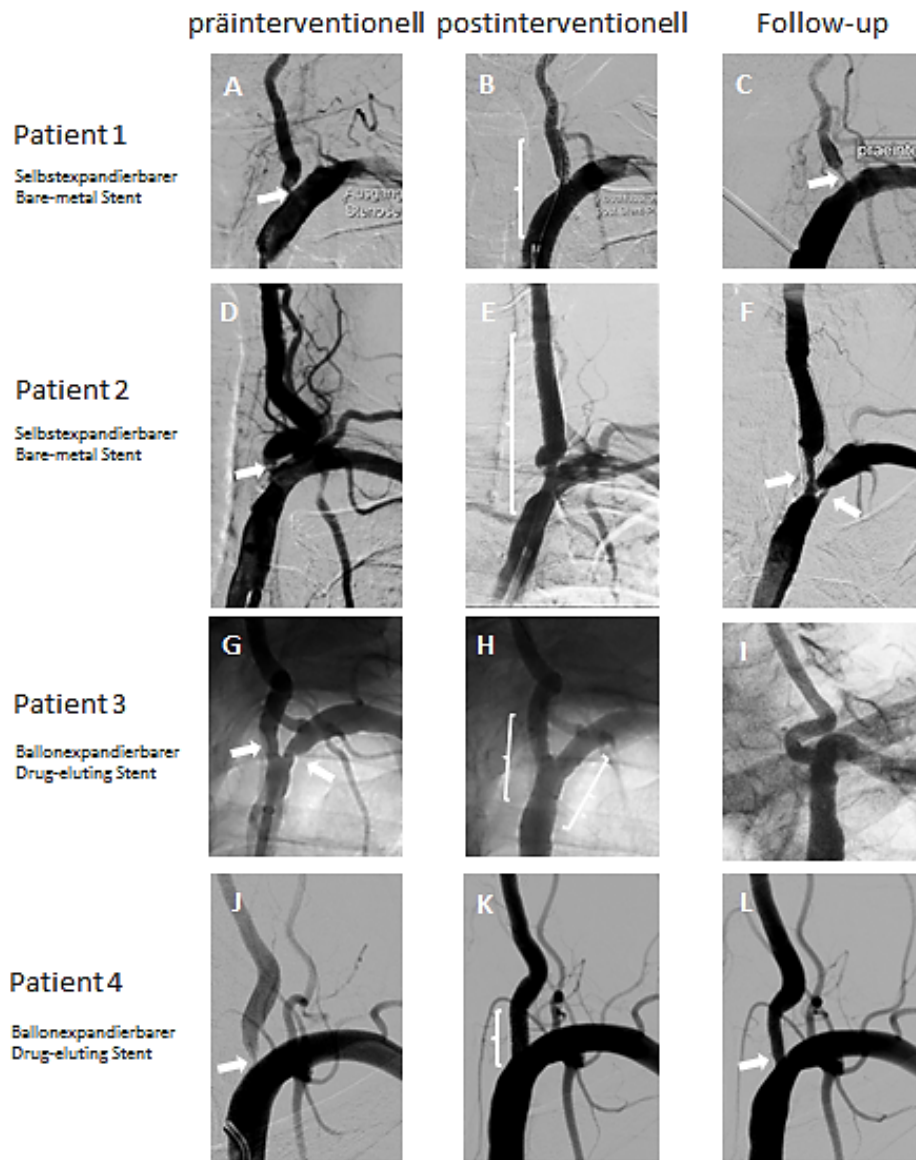


Abbildung 12: Langzeitverlauf interventionell therapierter EVAS in Abhängigkeit des verwendeten Stent-Typs: Patient 1: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) bei einem 71-jährigen Patienten vor (A) und direkt nach (B) Implantation von 1 BMS-SE (8 mm, 30 mm; Klammer), welcher von der SA in die VA reicht und nach ca. 5 Monaten eine Restenose (C) aufwies. Patient 2: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) bei einer 62-jährigen Patientin vor (D) und direkt nach (E) Implantation von 1 BMS-SE (4 mm, 20 mm; Klammer) ausgehend von der SA und welcher nach 25 Monaten eine Restenose (F) zeigte. Patient 3: DSA einer linksseitigen EVAS (V0) mit gleichzeitiger SAS (Pfeile) bei einem 71-jährigen Patienten vor (G) und direkt nach (H) Einbringung von 2 DES-BD (Paclitaxel; je 5 mm, 28 mm; Klammern) über eine culotte-Technik und anschließende kissing-balloon-Technik und keiner nachweislichen Restenose nach knapp 36,5 Monaten (I). Patient 4: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil) einer 50-jährigen Patientin vor (J) und direkt nach (K) Implantation von 1 DES-BD (Zotarolimus; 4 mm, 12 mm; Klammer) direkt am Gefäßabgang, welcher nach 6 Monaten eine geringgradige, nicht signifikante in-Stent-Restenose zeigte (L).

Ergebnisse

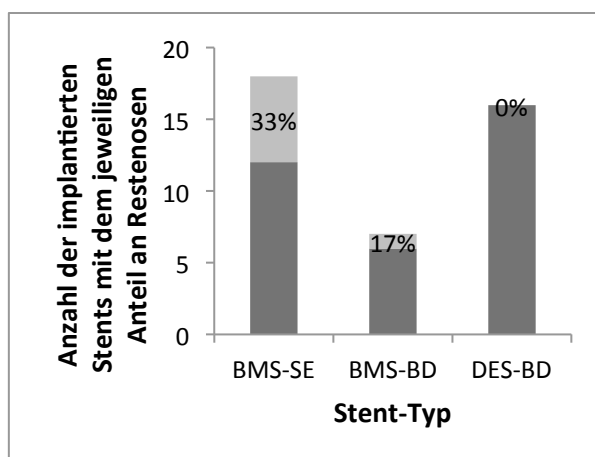


Abbildung 13: Interventionen und Restenosen: Anzahl der verwendeten Stents (BMS-SE, BMS-BD und DES-BD) mit dem jeweiligen prozentualen Anteil an gefundenen Restenosen.

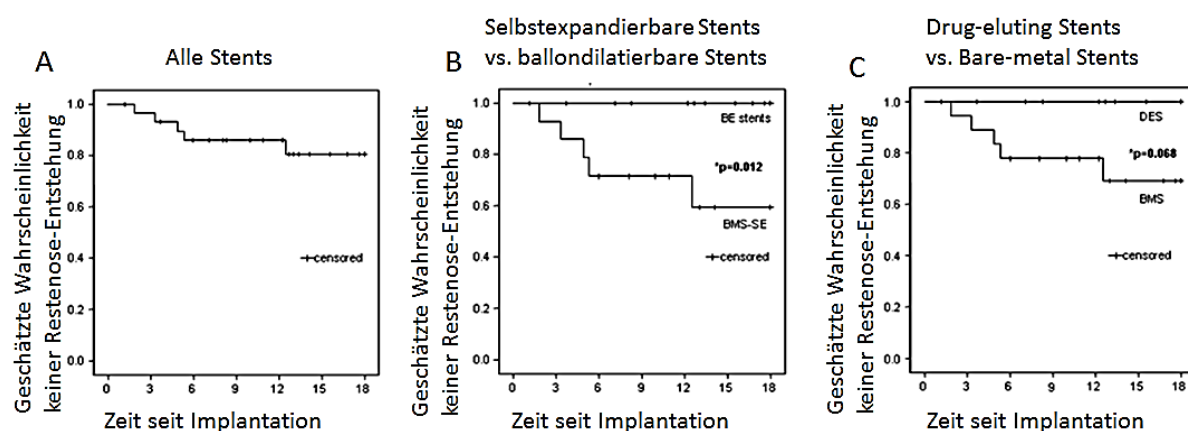


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Restenose nach einer interventionellen Therapie: Bei allen Patienten (A), bei Patienten, denen SE-Stents bzw. BD-Stents (B) implantiert wurden und bei Patienten, die mit DES bzw. BMS behandelt wurden (C).

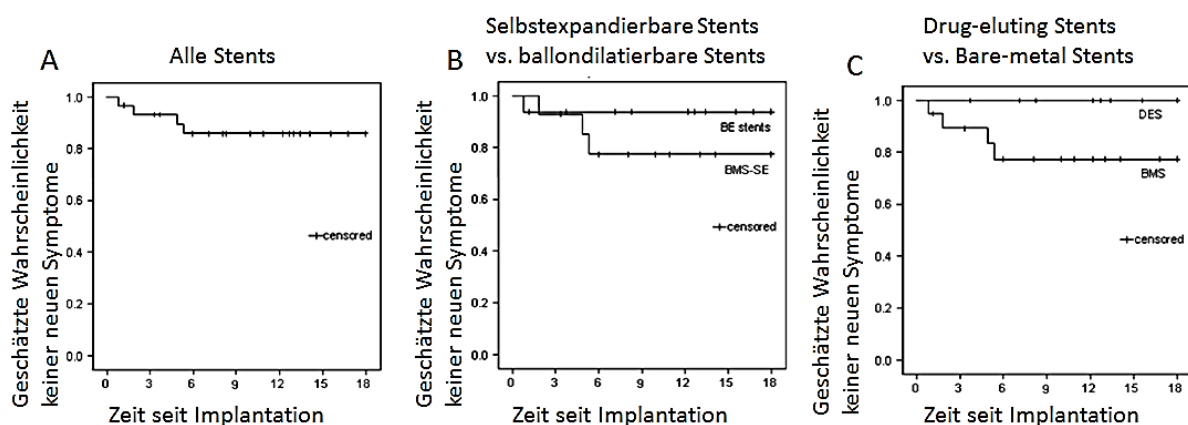


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von Symptomen nach einer interventionellen Therapie: Bei allen Patienten (A), bei Patienten, denen SE-Stents bzw. BD-Stents (B) implantiert wurden und bei Patienten, die mit einem DES bzw. BMS behandelt wurden (C).

Bei 4 der 7 Patienten (57 %) mit einer Restenose wurde die konservative medikamentöse Therapie fortgeführt. Bei den restlichen 3 (43 %) wurde ein erneuter endovaskulärer Behandlungsversuch mit einem DEB (Ballon: InPact Falcon®) zur Verbesserung des Gefäßdurchmessers der restenosierte EVA (Restenose-Grade: 85 %, 90 %, 95 %) unternommen (Tabelle 6 und Abbildung 16). Bei 2 Patienten

Ergebnisse

konnte dadurch bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung 19 bzw. 15 Monate nach der Retherapie keine erneute Restenose festgestellt werden. Im 3. Fall kam es bei gleichbleibender Symptomfreiheit (seit der primären Therapie) 6 Monate nach der Retherapie erneut zu einer Restenose. Diese wurde nochmals mit einem DEB dilatiert, wodurch eine weitere in-Stent-Restenose nach 9 Monaten verhindert werden konnte.

Tabelle 6: Retherapie

Allgemein (n = 7)	
Patientenanzahl	3 (43)
Zeitintervall zwischen primärer Therapie und Retherapie (Monate)	1,8; 24,9; 4,8
Zeitintervall zwischen Retherapie und letztem FU (Monate)	19,3; 14,2; 15,1 (16,2 ± 2,2)
DEB (n = 3)	
InPact Falcon® (4 x 20 mm)	3 (100)
Erneute Restenose	1 (33)
Zeitintervall bis erneute Restenose (Monate)	6,2

n = Gesamtzahl, (Prozentangabe), Mittelwert ± Standardabweichung

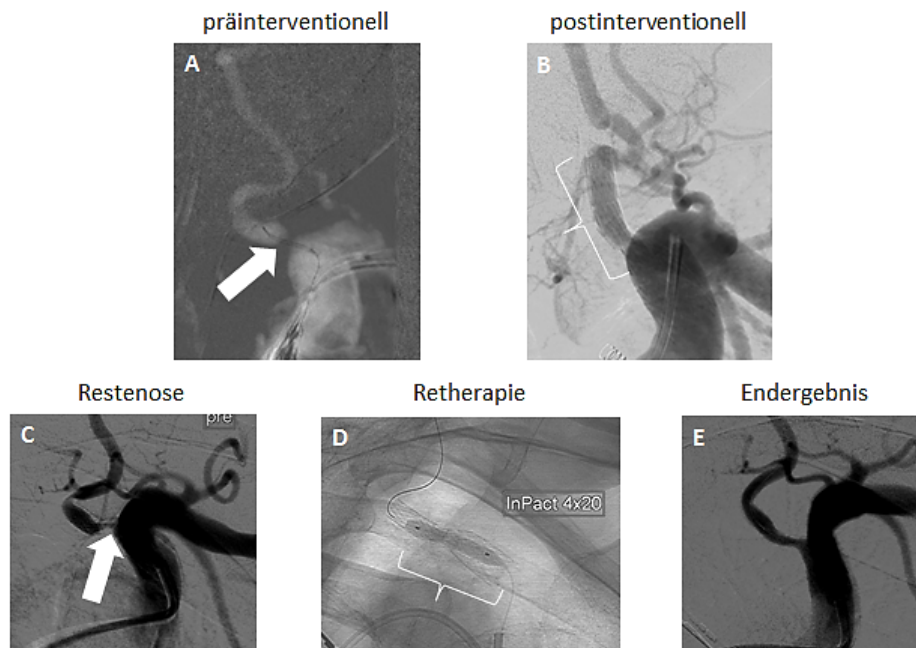


Abbildung 16: Retherapie: DSA einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0) bei einem 69-jährigen Patienten vor (A) und nach Implantation von 1 BMS-SE (B). Die ca. 2 Monate später durchgeführte Retherapie der symptomatischen in-Stent-Restenose (C) mittels eines DEB (D) und anschließend erneut gutem Blutfluss (E).

5.5 Metaanalyse

5.5.1 Interventionen

Für die Metaanalyse wurden 9 Artikel gefunden, die den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen. Diese umfassten endovaskuläre Eingriffe an 479 Patienten mit insgesamt 480 EVAS. Die Mehrzahl der analysierten Publikationen beschreibt endovaskuläre Eingriffe zur Behandlung einer VAS in V0 oder dem V1-Segment. Die restlichen ermittelten Artikel erläutern interventionelle Eingriffe in den Abschnitten V2 oder V3 oder es werden keine genaueren Daten bezüglich der therapierten VA-Segmente angegeben. Mit Ausnahme von 1 Studie, in der zur kompletten Abdeckung einer Stenose in 2 Fällen 2 DES und in 1 Fall 3 DES eingebracht wurden, wurde pro Stenose nur 1 Stent verwendet. So wurden alles in allem 484 Stents implantiert, die sich in 309 BMS und 175 DES unterteilen. **Tabelle 7** gibt einen genauen Überblick über die Interventionsdaten der einzelnen Studien.

In allen Publikationen wurden symptomatische EVAS interventionell therapiert, wobei 3 Artikeln zufolge bereits bei vorhandenen Symptomen, nach 4 Artikeln erst ab einem Stenose-Grad von > 50 % und nach 2 Artikeln erst bei EVAS > 60 % oder > 75 % interveniert wurde. Bei Ogilvy et al. (2010) wurden zudem auch asymptomatische Patienten mit einem Stenose-Grad von > 70 % und einer gleichzeitig vorhandenen kontralateralen EVAS behandelt⁷⁰. Bei Lin et al. (2006) galt neben einer symptomatischen > 75 % Stenose als zusätzliche Therapieindikation ein Gefäßdurchmesser der EVA von > 3,5 mm. Wenn nur eine VA mit einer symptomatischen > 50 % Stenose vorhanden war, war hingegen ein Gefäßdurchmesser von > 3 mm nötig⁶¹. Für Karameshev et al. (2010) galt neben vorhandenen Symptomen als zusätzliche Voraussetzung für einen Eingriff eine in der Duplex-Sonographie gemessene Flussgeschwindigkeit von > 100 cm/s am Abgang der VA⁴⁸. In den restlichen beiden Studien wurden keine weiteren Angaben bezüglich des präinterventionell nötigen Stenose-Grades gemacht, wobei bei Ko et al. (2004) auch eine asymptomatische > 70 % Stenose und bei

Ergebnisse

Seifert et al. (2009) auch eine asymptomatische Stenose bei einer gleichzeitig vorhandenen kontralateralen EVAS als Einschlusskriterien galten^{53, 82}.

Die häufigste Lokalisation einer Stenose und damit Stent-Implantation befand sich in allen Studien in V0/1 (n = 459; V2: n = 21). Bei der Verwendung von BMS oder DES zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der behandelten Segmente. Beide Stent-Typen wurden in allen Studien, die dazu Angaben machten, mit hohem technischen Erfolg implantiert, ohne dabei bedeutende periprozedurale TIA- oder Infarkt-Raten zu verzeichnen. Nur von Song et al. (2012) wurde während der Implantation von 1 BMS eine TIA beobachtet. In 1 Fall war die Einbringung 1 DES missglückt, da die Stenose nicht passiert werden konnte⁸⁴.

Ergebnisse

Tabelle 7: Interventionsdaten Literatur

Autor	Indikation	Segment		Anzahl der Stent-Typen (n)		Technischer Erfolg [%]		Periinterventio-nelle(r) TIA/Infarkt (n)	
		V0/1	V2/3	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS
Ko et al., 2004⁵³	Symptomatische Stenose, asymptomatische Stenose > 70 %	25	0	1	24	100	100	0	0
Lin et al., 2006⁶¹	Symptomatische Stenose > 75 % und Durchmesser > 3,5 mm oder symptomatische Stenose > 50 % und nur 1 VA mit > 3 mm	90	0	3	87	100	100	KD	KD
Akins et al., 2008³	Symptomatische Stenose > 60 %	12	0	5	7	KD	KD	0	0
Seifert et al., 2009⁸²	Symptomatische Stenose oder asymptomatische Stenose und kontralaterale VAS	29	0	3	26	KD	KD	KD	KD
Karameshev et al., 2010⁴⁸	Symptomatische Stenose, Flussgeschwindigkeit > 100 cm/s	11	0	6	5	100	100	KD	KD
Ogilvy et al., 2010⁷⁰	Symptomatische Stenose > 50 % oder asymptomatische Stenose > 70 % und kontralaterale VAS	50	0	15	35	100	100	0	0
Raghuram et al., 2011⁷⁸	Symptomatische Stenose > 50 %	28	0	13	15	100	100	0	0
Song et al., 2012⁸⁴	Symptomatische Stenose > 50 %	182	17	113	86	99,2	100	0	1
Vorliegende Studie	Symptomatische Stenose > 50 %	32	4	16	24	100	100	0	0

KD = keine Daten, n = Gesamtanzahl

5.5.2 Follow-up

Für die Beurteilung des FU der einzelnen Publikationen waren klinische Nachsorgeuntersuchungen oder auswertbare Bildgebungen wie eine Duplex-Sonographie, eine CTA, eine MRA oder eine Katheterangiographie nötig. Im Idealfall war beides zusammen durchgeführt worden. 457 implantierte Stents (170 DES, 287 BMS) konnten auf diese Weise über ein mittleres FU von 18 - 46 Monaten nachverfolgt werden (**Tabelle 8**). Bei Ko et al. (2004) wurde allerdings nur die Anzahl der Stents und nicht die genaue Anzahl der sich im FU befindlichen Patienten wie in den anderen Studien angegeben⁵³.

Die Angaben bezüglich des FU der einzelnen Publikationen weichen deutlich voneinander ab. Die meisten vergleichbaren Daten beziehen sich auf das klinische FU. Bis auf Ko et al. (2004) machten hierzu alle genaue Angaben⁵³. In den meisten Studien wurden für die Bildgebungen Ultraschall-Untersuchungen, gefolgt von einer DSA und einer CTA angewandt. In 2 Studien wurden alle Patienten, die nachverfolgt wurden, sogar mittels einer DSA nachuntersucht. In 2 Arbeiten hingegen war nur bei dem klinischen Vd. a. eine Restenose eine Bildgebung veranlasst worden. In den restlichen 5 Publikationen war neben der klinischen Untersuchung die Sonographie als Mittel der Wahl zur Beurteilung der therapierten VA eingesetzt und nur bei Vd. a. eine Restenose ein CTA, MRA oder DSA zur weiteren Abklärung durchgeführt worden.

Tabelle 8: Follow-up Literatur

Autor	Patientenanzahl im FU (n)	Anzahl der Stent-Typen im FU (n)		Patientenanzahl im klinisches FU (n)		Bildgebung im FU (n)		Mittleres (FU) (Monate)
		DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS	
Ko et al., 2004 ⁵³	22	1	12	KD	KD	DSA (1)	DSA (12)	25
Lin et al., 2006 ⁶¹	79	3	86	3	86	Sono (3), DSA (0)	Sono (86), DSA (40)	38
Akins et al., 2008 ³	12	5	7	5	7	Sono (5), CT (3)	Sono (7)	30
Seifert et al., 2009 ⁸²	29	3	26	3	26	Sono (3)	Sono (26)	24
Karameshev et al., 2010 ⁴⁸	10	6	5	6	5	Sono (6)	Sono (5)	34
Ogilvy et al., 2010 ⁷⁰	44	14	30	14	30	CT (14)	CT (24)	15,6 (DES), 21 (BMS)
Raghuram et al., 2011 ⁷⁸	24	13	15	13	15	DSA (13)	DSA (15)	25,5
Song et al., 2012 ⁸⁴	KD	112	86	112	86	DSA (16)	DSA (31)	43 (DES), 46 (BMS)
Vorliegende Studie	30	13	20	13	20	Sono (13), CT (4)	Sono (20), CT (4), DSA (6)	18

KD = keine Daten, n = Gesamtzahl

5.5.3 Restenosen

In 6 Studien wurde eine Restenose als eine erneute Gefäßeinengung des bereits therapierten Gefäßabschnittes von > 50 % definiert, in 2 Studien hingegen erst ab > 70 % (**Tabelle 9**). Bei Raghuram et al. (2011) wurde dies allerdings nicht weiter präzisiert. Für die Definition einer symptomatischen Restenose galt das Auftreten neuer, dem vertebrobasilären System zuordenbarer Symptome als zusätzliches Diagnosekriterium.

Die Erkenntnisse aller Studien zeigen, dass DES eine signifikant niedrigere Restenose-Entstehung zur Folge haben als BMS ($p < 0,0001$; **Abbildung 17**). Dieses Resultat wird sogar noch offensichtlicher ($p < 0,00001$), wenn man die Studie von Raghuram et al. (2011) nicht in die Analyse miteinbezieht, da

Ergebnisse

diese auch Fälle erfasst, bei welchen DES im Gegensatz zu BMS in Gefäßen mit einem deutlich kleineren Gefäßdurchmesser implantiert wurden (n = 1; **Abbildung 18**)⁷⁸.

Tabelle 9: Restenosen Literatur

Autor	Definition Restenose	Restenose-Rate [%]		Anteil der symptomatischen Restenosen [%]	
		DES	BMS	DES	BMS
Ko et al., 2004 ⁵³	> 50 % Stenose	0	33	KD	KD
Lin et al., 2006 ⁶¹	> 50 % Stenose	0	11	0	1
Akins et al., 2008 ³	> 50 % Stenose	0	43	0	29
Seifert et al., 2009 ⁸²	> 50 % Stenose	33	54	0	0
Karameshev et al., 2010 ⁴⁸	> 50 % Stenose	0	20	0	0
Ogilvy et al., 2010 ⁷⁰	> 50 % Stenose	0	23	0	23
Raghuram et al., 2011 ⁷⁸	KD	31	27	0	0
Song et al., 2012 ⁸⁴	> 70 % Stenose	7	20	7	20
Vorliegende Studie	> 70 % Stenose	0	35	0	25

KD = keine Daten

Diese Metaanalyse zeigt eine deutliche Reduktion der Entstehung einer symptomatischen in-Stent-Restenose nach Implantation von DES im Vergleich zu BMS. Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, ob man alle 9 Studien betrachtet (p = 0,005; **Abbildung 19**), oder die Arbeit von Raghuram et al. (2011) aus der Analyse ausschließt (p < 0,0001; **Abbildung 20**)⁷⁸.

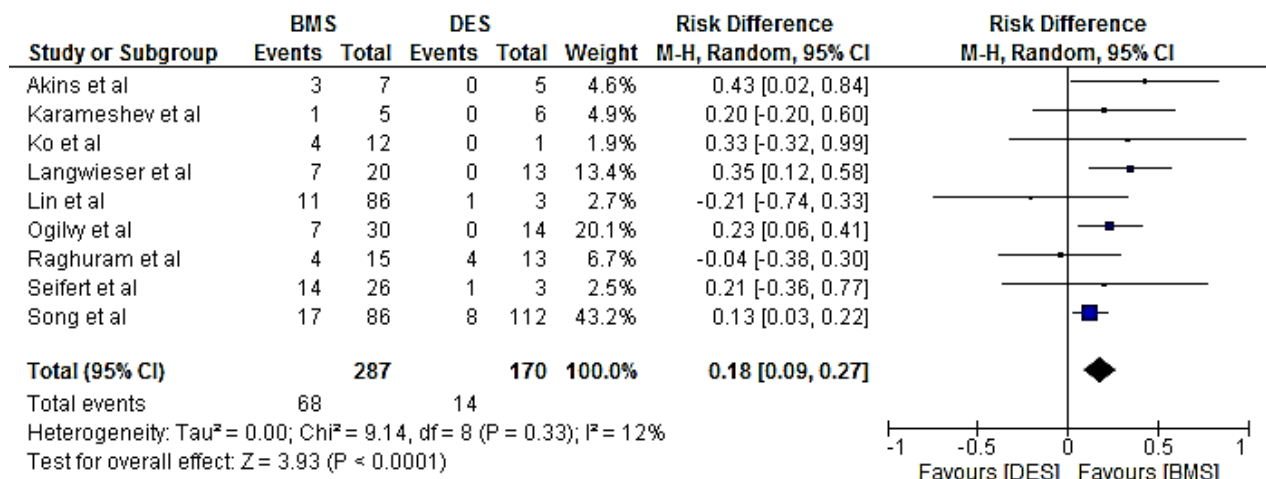


Abbildung 17: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Restenose-Entstehung: Bei Verwendung von DES und BMS in allen 9 eingeschlossenen Studien.

Ergebnisse

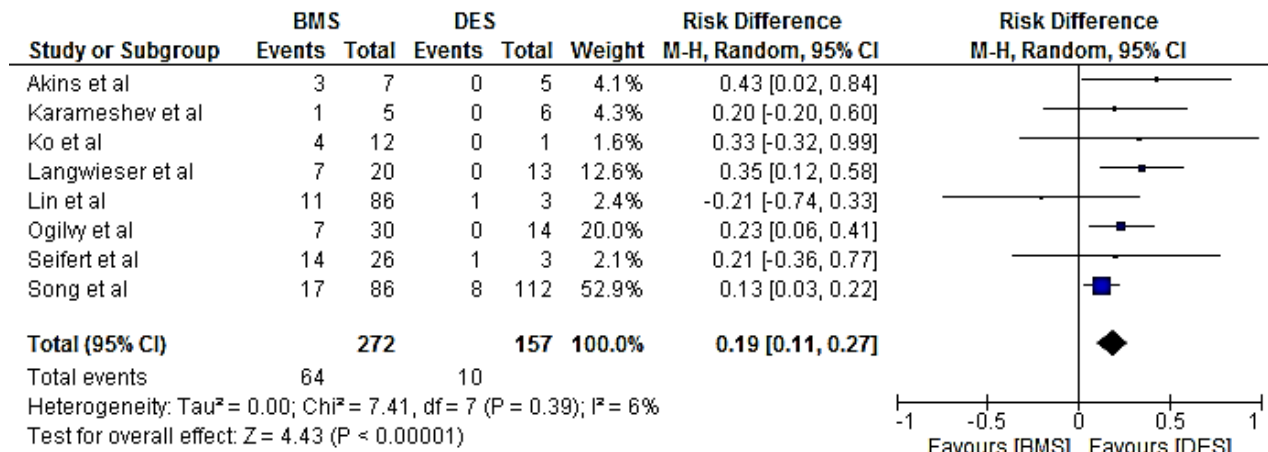


Abbildung 18: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Restenose-Entstehung: Bei Verwendung von DES und BMS, nach Ausschluss der Studie, in der DES in Gefäßen mit einem deutlich kleineren Gefäßdurchmesser implantiert wurden (n = 1).

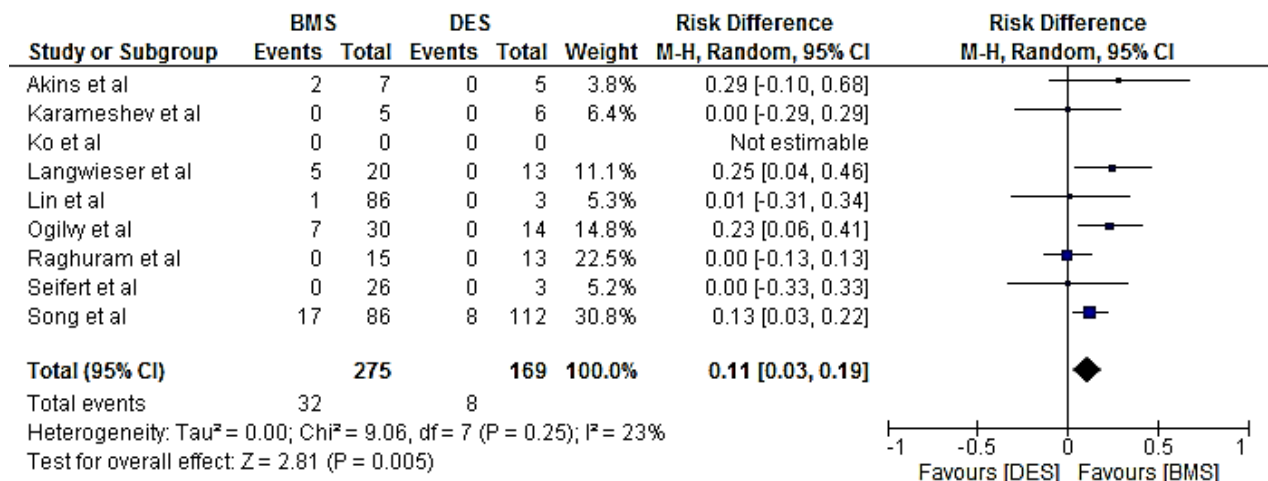


Abbildung 19: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Entwicklung einer symptomatischen Restenose: Bei Verwendung von DES und BMS in allen 9 eingeschlossenen Studien.

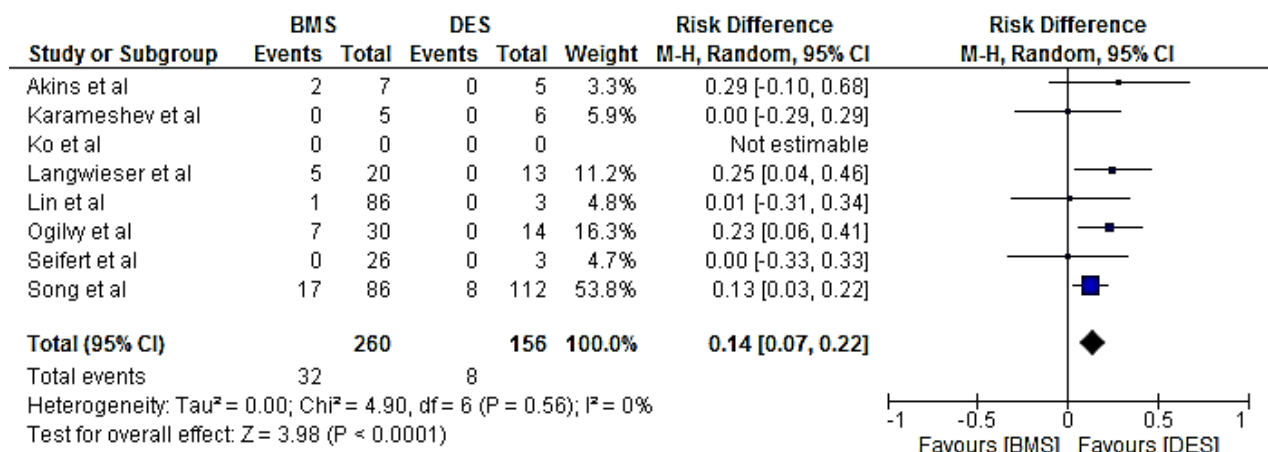


Abbildung 20: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Entstehung einer symptomatischen Restenose: Bei Verwendung von DES und BMS, nach Ausschluss der Studie, in der DES in Gefäßen mit einem deutlich kleineren Gefäßdurchmesser implantiert wurden (n = 1).

6 Diskussion

Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit mit der Auswertung der Daten eigener Patienten des Rdl und DHM sowie der anderer Studien mittels einer Metaanalyse ist, dass die endovaskuläre Stent-Therapie ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung einer symptomatischen EVAS darstellt. Sie kann mit einer hohen technischen und klinischen Erfolgs-Rate verbunden sein. Die Implantation von SE-Stents am Abgang der VA geht dabei allerdings – langfristig gesehen – mit einer höheren in-Stent-Restenose-Rate als bei BMS-BD und DES-BD einher. Bei Gebrauch von DES im Vergleich zu BMS ist außerdem eine Tendenz zu einer niedrigeren Restenose-Rate ersichtlich. In einer weiterführenden Metaanalyse vergleichender Observationsstudien zeigte sich eine Überlegenheit von DES im Vergleich zu BMS hinsichtlich der Entstehung von Restenosen und einem klinischen Symptomrezidiv.

6.1 Symptomatische Vertebralisstenose

Die genaue Prävalenz einer EVAS ist bisher noch nicht bekannt. Dennoch wird vermutet, dass diese in ca. 20 % d. F. zu einem Posteriorinfarkt führt^{13, 94, 96}. In einer Studie von Marquardt et al. (2009) wurde mittels kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchungen eine Prävalenz für eine > 50 % VAS oder BAS in 26 % der Patienten mit einer TIA oder einem Infarkt im hinteren Stromgebiet gefunden. Ein Verschluss der EVA war häufig mit multiplen ischämischen Episoden und einem erhöhten Risiko für frühe und wiederkehrende Infarkte assoziiert^{13, 66}. Trotz der Entwicklung verschiedener medikamentöser, interventioneller und operativer Therapieansätze zur Behandlung einer symptomatischen EVAS und Reperfusion des Gehirns fehlen allerdings noch immer Studien, die diese drei Optionen randomisiert vergleichen. Zudem gibt es kaum Kenntnisse über den natürlichen Verlauf einer EVAS^{36, 85}. Eine Theorie geht davon aus, dass bei Vd. a. eine EVAS deren progressive Verengung bis hin zum kompletten Verschluss nur mittels genauer Diagnostik und einer radikalen Therapie vermieden werden kann⁹⁹. Die CAVATAS Studie ist bis jetzt die einzige Arbeit, die

randomisiert die medikamentöse mit der endovaskulären Therapie bei 16 Patienten mit einer symptomatischen EVAS verglichen hat. Allerdings erhielten 6 der 8 Patienten aus der Gruppe der interventionell therapierten Patienten eine PTA ohne eine begleitende Stentimplantation. Noch entscheidender war die Tatsache, dass es in keiner der beiden Gruppen zu einem erneuten Posteriorinfarkt kam²⁴. Da chirurgische Rekonstruktionen der EVA heute nur in wenigen Kliniken durchgeführt werden, hat sich die endovaskuläre Stent-Therapie bei Patienten mit refraktären Symptomen und einer ausgeschöpften medikamentösen Therapie durchgesetzt^{85, 99}. Dennoch steht bis heute keine evidenzbasierte Therapieoption mit einer standardisierten Durchführung und guten Ergebnissen zur Verfügung und retrospektive Analysen stellen somit die höchste Evidenz dar²⁵.

6.2 Durchführbarkeit

Die endovaskuläre Therapie von arteriosklerotischen Veränderungen der EVA ist eine logische Erweiterung der bereits etablierten Behandlungsverfahren von Stenosen in anderen Gefäßsystemen wie den KA, CA, RA oder Beinarterien^{5, 17, 40, 46, 70}. Um eine geeignete Alternative zu einer operativen Therapie bei der Behandlung einer EVAS darzustellen, ist es allerdings wichtig, dass die interventionelle Therapie in der VA gut realisierbar ist.

Das Verfahren einer PTA entspricht z. B. dem unter „4.3 Verfahren“ beschriebenen Ablauf, wobei eine Stenose dabei lediglich durch einen Ballon-Katheter geweitet und kein Stent implantiert wird. Je nach Anatomie (ungünstiger Aortenbogen oder Abgangswinkel der VA) des Patienten, der Morphologie der Stenose und weiteren arteriosklerotischen Gefäßmanifestationen sind neben dem femoralen Gefäßzugang auch ein transbrachialer oder transradialer Zugang möglich^{26, 39, 78}. Komplikationen einer PTA können sich aus dem Wandaufbau der VA ergeben. Durch die elastischen und fibrösen Fasern der Gefäßwand und die zähen arteriosklerotischen Plaques kann die VA schwer dehnbar sein. Es kann daher nach einer Dilatation zu dem sogenannten Recoiling-Phänomen kommen^{38, 41, 47, 54}. Daraus kann eine bleibende Reststenose mit einem hohen Restenose-Risiko resultieren^{5, 26, 39, 50, 51, 54, 82, 93}. Ein Recoiling ist oft an Gefäßaufzweigungen zu beobachten, v. a. wenn

Diskussion

ein kleineres Gefäß aus einem größeren hervorgeht⁵. SAS und EVAS, die ineinander übergehen oder überlappen, können diesen Effekt zusätzlich verstärken⁴¹. Versuche, die elastischen Rückstellkräfte mit Hilfe eines größeren Ballons, einem höheren Inflationsdruck oder einer längeren Dilatation zu überwinden, führen häufig zu Komplikationen^{17, 38, 93}. Die VA ist ein sehr filigranes Gefäß, sodass bei derartigen Manipulationen leicht Rupturen, Dissektionen oder ein Gefäßspasmus mit einem erneuten Gefäßverschluss auftreten können und daher nach einer erfolgloser Dilatation ein weiterer Versuch unterbleiben sollte^{26, 38, 39, 54}. Zudem kann sich bei der Dehnung einer Stenose Plaque-Material lösen und Embolien verursachen^{39, 41}. Bei stark verkalkten Stenosen empfiehlt sich daher eher eine direkte Stent-Implantation^{28, 47}. Die PTA ist dennoch ein sicheres, einfaches und effektives Verfahren zur Therapie einer symptomatischen EVAS^{14, 19, 29}. Der technische Erfolg liegt meist zwischen 80 - 90 % mit einer Reduktion von Symptomen und der Vermeidung erneuter Ischämien³⁹. Es werden kaum periprozedurale Komplikationen beobachtet. Das Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko ist gering^{39, 47, 87}. Im FU sind ca. 90 % der Patienten asymptomatisch. Ein Problem stellt allerdings die Restenose-Rate dar⁷⁸. Angaben dazu variieren je nach Studie und werden z. B. bei Lin et al. (2006) zwischen 75 - 100 % in 1 Jahr angegeben⁶¹. Eine erneute PTA einer Restenose wäre in Hinblick auf die mögliche Dissektions- oder Perforationsgefahr oft zu riskant und eine Stent-Implantation daher eine gute Option^{17, 29, 39, 41, 51}.

Die KA und die VA ähneln einander bezüglich des Gefäßdurchmessers von 3 - 5 mm, der Morphologie und der Lokalisation einer Stenose. Zur Therapie einer EVAS können daher Koronarkatheter und -stents mit einer guten Flexibilität und radialen Spannkraft problemlos verwendet werden^{5, 11, 25, 39, 46, 60, 74, 82, 93}. Es sollte stets das kleinstmögliche Kathetersystem gewählt werden, um Zugangsprobleme zur VA und Komplikationen zu vermeiden⁵². Die Wahl der Stent-Art richtet sich nach der individuellen Ausgangssituation des Patienten²⁵. Die Wahl, ob ein BD- oder SE-Stent zu bevorzugen ist, richtet sich nach der Lokalisation einer Stenose. So lassen sich BD-Stents wegen der einfachen Abgabe und durch ihre Flexibilität, Kürze, Stabilität und geringeren Kontraktion nach einer Dehnung sowie der Strahlendurchlässigkeit und dem filigraneren Gitterprofil gut und exakt in V0/1-Segmente, stark gewundene Gefäße oder hintereinander vorkommende Stenosen implantieren^{17, 25, 40, 60, 70, 94}. SE-

Stents (periphere Stents) eignen sich dagegen eher bei einem großen Gefäßdurchmesser von > 5 mm, längeren und nicht am Abgang befindlichen Stenosen, zumal sie nicht so leicht zu implantieren sind und eine Ballon-Dilatation zur Implantation wegen der umgebenden Wirbelkörper wenig bewirken kann^{17, 25, 54, 60}.

Herausforderungen bei der Implantation eines Stents stellen zudem stark gewundene Gefäße und direkte Abgangsläsionen dar^{28, 45, 52, 78, 85, 97}. Bei Stenosen in VO muss ein Stent ganz exakt positioniert werden und darf nicht mehr als 1 - 2 mm in das Gefäßlumen der SA hinein ragen^{5, 18, 25, 97}. Daher sind kurze und flexible Stents für Abgangsläsionen zusätzlich besser geeignet^{17, 39-41, 95}. Ein zu großer Überhang könnte die Entstehung einer Thrombose und in-Stent-Restenose begünstigen^{61, 88}. Zusätzlich hätte man evtl. unnötige Zugangsprobleme bei einer erneuten Intervention. Das proximale, in die SA ragende Ende eines implantierten Stents kann aber nach ausreichendem Rückzug des Ballon-Katheters mittels einer zweiten Dilatation geweitet und dabei das Stent-Gitter nach oben an die Gefäßwand gedrückt werden (*flaring*). Dadurch kann eine optimale Abdeckung der Läsion an der Gefäßbifurkation erreicht werden^{18, 25, 90, 97, 99}.

Periinterventionelle Komplikationen wie die Entstehung von Pseudoaneurysmata, Dissektionen, Recoiling, Vasospasmen und Thrombembolien durch Plaque-Rupturen (*snowplowing*) treten bei einer Stent-Implantation seltener auf als bei einer PTA^{17, 26, 28, 38, 40, 65, 74}. Ein weiteres Problem kann die Deformation eines Stents darstellen. Durch den ungünstigen Winkel und das Recoiling am Abgang der VA, der proximalen und distalen Fixierung der VA an der SA und den Halswirbeln sowie das bewegliche und möglicherweise gewundene Gefäßsegment dazwischen und einen stark pulsierenden Blutstrom kann ein implantierter Stent stark beansprucht werden^{18, 51, 59, 60, 78, 90, 93, 95}. Mechanische Belastungen oder Kompressionen von außen als weitere Ursachen einer Stent-Deformation gelten als eher unwahrscheinlich, da der Gefäßabgang der VA relativ tief liegt⁴⁰. Da v. a. ein starrer Stent einen elongierten und gewundenen Abschnitt der VA streckt, können zusätzliche Rückstellkräfte auf diesen einwirken. Zudem kann es zur Abknickung der VA am distalen Ende des Stents kommen, wodurch der Blutfluss verändert und das Gefäßendothel stärker verletzt wird^{53, 95}. Insgesamt können die einwirkenden Scherkräfte v. a. starre Stents derart deformieren, dass diese sogar brechen oder

dislozieren können (**Abbildung 21**)^{5, 17, 18, 85, 90, 95}. Diese Veränderungen begünstigen ebenfalls die Bildung einer Thrombose und in-Stent-Restenose^{18, 90, 93, 95}. Um die mechanische Belastungen und Auswirkungen auf die Gefäßwand daher so gering wie möglich zu halten, ist es ratsam, einen stabilen, flexiblen und möglichst kurzen Stent exakt zu implantieren und eine zu starke Dilatation eines BD-Stents zu vermeiden^{11, 18, 29, 40, 51, 59, 60, 78, 90, 95}. Unklar ist, ob DES die Restenose-Bildung auch bei einem Stent-Bruch positiv beeinflussen können⁹⁵. Insgesamt wurden Stent-Brüche jedoch eher bei BD-Stents beobachtet^{18, 51, 60, 78}. Die genaue Rate an Stent-Brüchen ist allerdings unbekannt⁷⁸. Die Angaben variieren zwischen 5 - 50 %¹⁸.

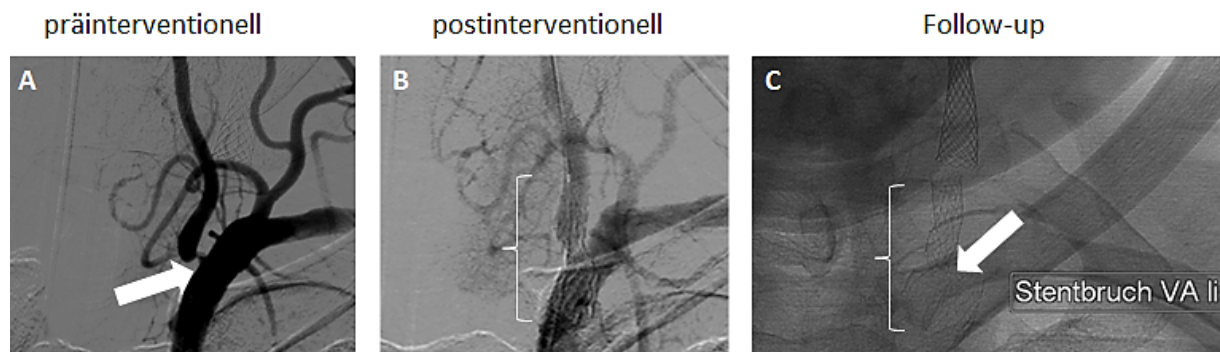


Abbildung 21: Stent-Bruch: DSA bei einem 62-jährigen Patienten vor (A) und nach Implantation (B) von 1 BMS-SE (Klammer) ausgehend von der SA bei einer hochgradigen, linksseitigen EVAS (V0; Pfeil). Nach einer erneuten TIA wurde 5 Monate postinterventionell ein Bruch des Stents (B; Klammer, Pfeil) festgestellt.

Festzuhalten ist im Ergebnis, dass die Stent-Implantation insgesamt ein sicheres, effektives und einfach durchführbares Verfahren zur Verbesserung der Durchblutung des Gehirns bei einer symptomatischen EVAS ist und ein deutlich geringeres Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko als ein operativer Eingriff aufweist^{26, 28, 29, 41, 70, 87, 88, 93, 95}. Im Gegensatz zur interventionellen Therapie der CAS oder KHK gibt es jedoch über die endovaskuläre Therapie der EVAS bisher nur wenige Publikationen. Die technische Erfolgs-Rate der bereits veröffentlichten Literatur über eine Stent-Therapie der EVAS variiert zwischen 95 und 100 %²⁵.

Bei Jenkins et al. (2010), der größten momentan verfügbaren Studie wurden innerhalb von 12 Jahren 112 Eingriffe bei 105 Patienten v. a. mit Implantation von BMS und ohne Verwendung von Protektionshilfen durchgeführt. Dabei lag der technische Erfolg bei 100 %. An periprozeduralen Komplikationen traten 1 Dissektion, 2 Blutungen, 1 Zugangskomplikationen sowie 1 TIA, jedoch kein Infarkt auf⁴⁶.

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von 15 Jahren die Stent-Implantationen im V0- oder im V1-/2-Segment der stenosierten VA in allen 35 symptomatischen Patienten erfolgreich und ebenfalls mit einer technischen Erfolgs-Rate von 100 % durchgeführt. Das Ergebnis ist somit vergleichbar mit den Resultaten anderer Studien.

Aus den in der Metaanalyse verglichenen Studien ist ersichtlich, dass alle Arbeiten die endovaskuläre Therapie einer symptomatischen EVAS durch Implantation eines BMS bzw. DES als äußerst erfolgreich beurteilen (technischen Erfolg: 100 % bzw. 99,4 %).

6.3 Postinterventionelle Ergebnisse

Die Komplikations-Rate vor Krankenhausentlassung lag in der vorliegenden Arbeit bei 11 % und beinhaltet 1 Todesfall (3 %), der nicht auf die Intervention, sondern auf die Folgen des zuvor erlittenen Hirnstamminfarkts zurückzuführen war. Daneben traten bei 3 Patienten Probleme an den femoralen Gefäßzugängen auf (9 %). Dazu zählten 1 nicht transfusionsbedürftige Blutung und die Ausbildung von 2 Pseudoaneurysmata der A. femoralis communis, welche erfolgreich mittels manueller Kompression und ohne eine chirurgische Intervention beseitigt werden konnten. Periprozedural starb kein Patient; keiner erlebte eine(n) erneute(n) TIA/Infarkt.

Diese Ergebnisse kommen den bisherigen Daten aus der Literatur gleich, in denen auch selten über periprozedurale Infarkte oder Todesfälle berichtet wird²⁵. So ergab eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Stayman et al. (2011), in der 27 Artikel und insgesamt 993 Patienten verglichen wurden, innerhalb der ersten postinterventionellen 30 Tage eine periprozedurale Infarkt-Rate von 1,2 %⁸⁵. Im Vergleich dazu sind der vorliegenden Studie zufolge die Mortalitäts- und Morbiditäts-Rate sogar geringer. Des Weiteren betrachtete ein Cochrane Review 20 Publikationen, in denen zusammen 313 VA gestentet wurden. Dabei wurden bei 173 Fällen eine 30-Tage-Infarkt- oder Todes-Rate von 3,2 % und eine 30-Tage-TIA- oder Infarkt-Rate ohne bleibende neurologische Beeinträchtigungen von ebenfalls 3,2 % gefunden²³. Bei Jenkins et al. (2010) zeigten nach 30 Tagen 2 Patienten einen vertebrobasilären Infarkt, nach 1 Jahr waren es 3 Patienten (totale Infarkt-Rate

nach einem Jahr 4,8 %). Die Revaskularisierungs-Rate aufgrund einer Restenose lag im FU von 29 Monaten bei 30 %; 70 % der Patienten blieben hingegen asymptomatisch⁴⁶. Die Metaanalyse von Eberhardt et al. (2006) von 20 Studien über Stent-Implantationen in der EVA bei insgesamt 313 Patienten ergab eine technische Erfolgs-Rate von 99 %. Das Mortalitäts-Risiko lag bei 0,3 % und in 5,5 % d. F. kam es periinterventionell zu neurologischen Defiziten. Im mittleren Langzeitverlauf von 14,2 Monaten lag das Risiko eines Posteriorinfarkts bei 0,7 %. Eine Restenose wurde bei 25,7 % der Patienten nach durchschnittlich 11,8 Monaten diagnostiziert. Das Auftreten einer Restenose korrelierte aber nicht mit dem Vorhandensein erneuter Symptome²⁸. In der prospektiven, multizentrischen SSYLVA Studie wurde 18 von 61 Patienten ein Stent in die EVA implantiert; von diesen entwickelten 2 Patienten einen Infarkt nach 1 Jahr (11 %). Allerdings zeigten 6 von 14 Patienten (43 %) nach 6 Monaten in einer Kontrollangiographie eine > 50 % Restenose². Folglich kann man sagen, dass die Stent-Implantation gute Kurzzeitergebnisse mit einer geringen Komplikations-Rate liefert⁹⁰. Die meisten Patienten profitieren nach einem solchen Eingriff auch auf lange Sicht von einer Symptomverbesserung und einer Reduktion des Infarkt-Risikos^{53, 61, 99}. Allerdings ist das Resultat im Langzeitverlauf aufgrund des Auftretens von Restenosen bei implantierten BMS (wenn auch geringer als nach einer PTA) noch nicht zufriedenstellend^{5, 90, 93}. Ein Vorteil von DES gegenüber BMS ist bisher noch nicht eindeutig belegt^{29, 41, 70, 93}.

In der vorliegenden Auswertung der Patientendaten des RdI und DHM wurde das prozedurale Ergebnis während des stationären Aufenthalts analysiert. Die Patienten waren i. d. R. 2 bis 4 Tage nach dem Eingriff wieder entlassen worden. Nach einer Stent-Therapie einer CAS ist jedoch bekannt, dass periprozedurale Infarkte besonders in den darauffolgenden Tagen auftreten können. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass deshalb in der vorliegenden Studie durchaus eine geringere periprozedurale Komplikations-Rate nach einer Stent-Implantation in die EVA zu vermuten ist, als in anderen Publikationen, die einen längeren postinterventionellen Beobachtungszeitraum abdecken. So wird in der Literatur das klinische Ergebnis meist innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell beurteilt.

Des Weiteren zeigt sich in der Metaanalyse eine geringe periprozedurale TIA-/Infarkt-Rate von 0,1 % bei der Verwendung von BMS und 0 % bei dem Einsatz von DES. Zudem wird deutlich, dass die Benutzung von DES im Gegensatz zu BMS mit einer deutlich geringeren Entstehung von sowohl Restenosen als auch neuen Symptomen im FU einhergeht.

6.4 Technische Überlegungen

Berichte über hohe Restenose-Raten nach endovaskulären EVAS-Eingriffen stellten diese Therapieoption bislang in Frage. Durch die zunehmenden Erfahrungen und die Verbesserungen der Techniken und Materialien gelang es aber, die Verfahren immer weiter zu optimieren^{5, 11, 46, 60, 70, 85}. So kommen diese mittlerweile mehr und mehr zur Therapie einer symptomatischen EVAS zum Einsatz, da sie u. a. weniger Aufwand und Komplikationen als eine OP aufweisen^{26, 47, 85, 87, 93}.

Im Verlauf der vorliegenden Studie kam es zu einigen technischen Fortschritten und Veränderungen im Bereich der peripheren und koronaren endovaskulären Therapieverfahren^{11, 70}. Ziel war eine Verbesserung der Sicherheit und Effektivität der Interventionen. Der größte Erfolg wurde mit Sicherheit in der Weiterentwicklung der verschiedenen Stent-Typen, insbesondere mit der Einführung von DES erlangt. Zu Beginn der vorliegenden Studie wurden interventionelle Eingriffe an der EVA zum größten Teil mit BMS-SE für die CA durchgeführt. Man erzielte mit diesen gute Kurzzeitergebnisse mit wenig periprozeduralen Komplikationen, was auch aus anderen Studien hervorgeht^{2, 5, 90, 93}. Aufbauend auf einen großen Erfahrungsschatz aus den Koronarinterventionen und einigen wenigen endovaskulären Eingriffen zur Therapie einer EVAS wurden schließlich zunehmend auch BMS-BD für die KA in die VA implantiert. Seit 2006 standen den Interventionalisten des Rdl und DHM auch DES für die KA zur Therapie der EVAS zur Verfügung^{36, 70, 90}. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit verschiedener Stents hat sich deren Einsatz auch etwas geändert. So werden BMS-SE nun eher, wie bereits beschrieben für Läsionen in Gefäßen mit einem großen Gefäßdurchmesser und nicht mehr unbedingt bei Abgangsläsionen der VA verwendet. BMS-BD und DES-BD hingegen werden besonders bei Stenosen direkt am Gefäßabgang der VA implantiert^{17, 25, 54}.

^{60, 70, 94}. Allerdings mehren sich zuletzt wieder Observationsstudien mit einem generellen Einsatz von BMS-SE, sodass dieser Ansatz weiterhin als gängige Therapiepraxis zu gelten hat⁵⁸. Aufgrund der insgesamt niedrigen periprozeduralen Komplikations-Rate konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Aufbau eines Stents und dem prozeduralen Ergebnis festgestellt werden. Soweit möglich wird heute eine primäre Stent-Implantation und nur bei Bedarf zur Reduktion des Risikos einer Restenose eine vorausgehende PTA angestrebt. Dadurch wird die Intima weniger irritiert und es besteht ein niedrigeres Komplikations-Risiko^{11, 28, 39, 99}. In Zukunft werden endovaskuläre Reperfusionen in immer kleineren Gefäßen möglich sein. Der Weg dahin ist schon längst beschritten¹⁷.

Eine weitere technische Erfindung in der interventionellen Gefäßtherapie war die Entwicklung von Protektionshilfen zur Reduktion des periprozeduralen Embolie-Risikos bei hochgradigen Stenosen. Diese Filter wurden zuerst bei Eingriffen an den CA verwendet. Momentan gibt es jedoch noch keine randomisierten Studien, die den Gebrauch von Protektionshilfen bei Eingriffen an der CA bekräftigen. Dennoch haben sie sich in vielen Teilen der Welt als ein fester Bestandteil in diesem Zusammenhang etabliert¹³. Bei Interventionen an der VA ist der Einsatz von Protektionshilfen ebenfalls noch umstritten, da wegen des geringeren Gefäßdurchmessers die Einbringung der Filter mit Komplikationen wie einer Dissektion oder eines Gefäßspasmus verbunden sein kann^{11, 15, 25}. Bis jetzt gibt es daher noch nicht genügend viele Studien, die die Verwendung und den Vorteil von Protektionshilfen bei Interventionen an der VA beurteilen bzw. bekräftigen.

In der vorliegenden Studie wurden jedoch bei 2 Patienten mit starken Plaques in den EVA Protektionshilfen jeweils sicher und ohne Probleme eingesetzt, um eventuell vorhandenes embolisches Material sofort bergen zu können. In beiden Fällen waren die Gefäßdurchmesser der VA für eine sichere Handhabung der Filter ausreichend groß.

6.5 Langzeitverlauf

Der dauerhafte Erfolg einer Stent-Implantation ist abhängig von der Entwicklung einer in-Stent-Restenose z. B. infolge einer Intimahyperplasie. Die Daten über die Inzidenz einer Restenose nach einer Stent-Intervention zur Therapie einer EVAS variieren in der Literatur. So liegen die Entstehungsraten im unmittelbaren und mittleren Zeitverlauf zwischen 3 und 52 %. Gründe dafür dürften Unterschiede in den Patienten- und Läsionscharakteristika, den Interventionen selber, den verwendeten Stents, den auftretenden Komplikationen, den Verlaufskriterien und angewandten bildgebenden Verfahren im FU, den Untersuchungsintervallen und Endpunkten der einzelnen Autoren sein^{28, 61, 88, 97, 99}.

Der Abgang der VA ist kaum einsehbar und dadurch die Flussgeschwindigkeit im Stent mittels einer Duplex-Sonographie schwer messbar. Wie aus einer Metaanalyse von 11 Studien, in der nicht-invasive bildgebende Verfahren mit der Katheterangiographie verglichen wurden, hervorgeht, stellt die Duplex-Sonographie eine gute Möglichkeit dar, eine EVAS zu diagnostizieren (Sensitivität 70 %). Die CTA und die kontrastmittelverstärkte MRA weisen im Vergleich zur Sonographie allerdings eine höhere Sensitivität (94 %) und Spezifität (95 %) auf^{62, 98}. Jedoch besteht bei diesen 3 Untersuchungsmethoden das Problem, den Gefäßabgang der VA nicht eindeutig und zuverlässig genug darstellen zu können^{13, 55}. Aus diesem Grund bleibt die Katheterangiographie weiterhin die Methode der Wahl in der Diagnostik einer Stenose oder Restenose der EVA, besonders wenn im Ultraschall Auffälligkeiten zu sehen sind oder der Patient akut neue Symptome angibt^{5, 36, 71}. Im Anschluss daran ist – falls nötig – gleich eine Retherapie möglich^{28, 87}. Ob eine routinemäßige angiographische Nachsorge sinnvoll ist, bleibt jedoch noch offen^{60, 78, 95}. Allerdings scheint es im Hinblick darauf, dass die meisten Restenosen zwischen 6 und 12 Monaten auftreten, logisch zu sein, in diesem Zeitraum, v. a. bei symptomatischen Patienten, eine angiographische Kontrolle vorzunehmen^{72, 78}. Die meisten Restenosen sind jedoch asymptomatisch, weshalb die klinische Bedeutung einer in-Stent-Restenose noch unklar ist. Dies zeigt sich durch eine häufig fehlende Übereinstimmung zwischen angiographisch gefundenen Restenosen und dem dabei häufig

unauffälligen klinischen Befund, weshalb eine systematische angiographische Bildgebung aller Patienten nicht empfohlen wird^{5, 17, 26, 28, 59-61, 78, 85, 88, 95}. Restenosen entwickeln sich i. d. R. langsam, wodurch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen ermöglicht wird. Durch eine dabei ausreichende Adaptation des Patienten an die veränderte Blutversorgung des Gehirns könnte sich schließlich die milde Klinik erklären lassen^{17, 78}. Noch weiß man zu wenig über mögliche negative Einflüsse für die Entstehung einer in-Stent-Restenose in der VA. Jedoch wurde beobachtet, dass bei einer Stenose-Länge < 5 mm in 21 %, bei 5 - 10 mm in 29 % und bei > 10 mm in 50 % d. F. eine Restenose auftritt⁶¹. Ebenso begünstigen zu kleine Gefäßdurchmesser, komplexe Läsionen oder Stenosen angrenzender Gefäße wie der SA eine Restenose-Bildung^{28, 45, 60, 61, 78, 95, 97}. Für eine Retherapie bieten sich die bereits beschriebenen DEB an. Sie scheinen eine vielversprechende Option zur Reduktion der Restenose-Rate nach einer interventionellen Behandlung der EVAS zu sein und könnten eine mögliche Rückkehr für die PTA bedeuten⁹². Ein operativer Eingriff ist dem Grunde nach ebenfalls zur Therapie einer in-Stent-Restenose möglich, wird aber nur selten durchgeführt. Dass DEB sogar einen möglichen Vorteil gegenüber DES zur primären Therapie einer symptomatischen EVAS haben könnten, müsste erst noch in Studien gezeigt werden^{40, 43}.

In der vorliegenden Studie wurden in den Kontrolluntersuchungen einfache Ultraschallkriterien zur Gefäßbeurteilung eingesetzt und bei 23 % der Patienten eine Restenose gefunden. Dieses Resultat liegt im mittleren Bereich der bisherigen Ergebnisse aus der Literatur.

Hinsichtlich der Beurteilung einer Restenose waren die dafür nötigen Kriterien in allen Arbeiten, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden sehr verschieden. So wurden Patienten in unterschiedlich langen Zeitintervallen entweder nur klinisch nachverfolgt, oder es wurden Ultraschall-Untersuchungen oder sogar Katheterangiographien durchgeführt.

In der vorliegenden Studie waren BD-Koronarstents den SE-Stents gegenüber im Hinblick auf die Entwicklung einer Restenose überlegen. Vorteile der BD-Koronarstents könnten die höhere Spannkraft, geringere Kontraktionsneigung und ein filigraneres Gitterprofil sein⁹⁴. Des Weiteren bestand – auch wenn statistisch nicht signifikant – bei DES im Vergleich zu BMS eine klare Tendenz

hin zu einer geringeren in-Stent-Restenose-Rate. Bei den KA wurden nach Implantationen von BMS eher diffuse hingegen nach Verwendung von DES eher fokale Restenosen gefunden⁷⁸.

Die Langzeitprävention von neurologischen Komplikationen ist das Merkmal und die Erwartung an eine erfolgreiche endovaskuläre Revaskularisierung einer symptomatischen EVAS⁸⁵. Beobachtungsstudien, die Langzeitdaten von Patienten nach einer Stent-Implantation zur Behandlung ihrer symptomatischen EVAS liefern, haben gezeigt, dass die Inzidenz einer TIA oder eines Infarkts im hinteren Stromgebiet gering ist. So lag die Infarkt-Rate in der momentan größten verfügbaren Studie von Jenkins et al. (2010) über 112 endovaskuläre Eingriffe an 105 symptomatischen Patienten innerhalb von 1 Jahr bei 4,8 %⁴⁶. Des Weiteren beschrieb die Metaanalyse von Stayman et al. (2011) innerhalb eines durchschnittlichen Zeitraumes von 21 Monaten eine TIA-/Infarkt-Rate im hinteren Stromgebiet von 6,5 % (64/980) bzw. von 1,3 % (13/980)⁸⁵. Zusätzlich wurde das Auftreten einer Restenose nach der Implantation verschiedener Stent-Typen untersucht. Dabei zeigte sich im mittleren FU von 24 Monaten eine geringere Restenose-Rate bei DES (22/196 Läsionen; 11,2 %) im Vergleich zu BMS (101/340 Läsionen; 30 %)⁸⁵.

Im Vergleich dazu war in der vorliegenden Studie die Rate erneuter TIAs im hinteren Stromgebiet mit 13 % nach 1 Jahr und 17 % über das mittlere FU von 17,5 Monaten höher; es konnte aber kein erneuter Infarkt innerhalb des gesamten Nachsorgeintervalls festgestellt werden. Damit ist diese Studie durchaus mit den vorherigen Ergebnissen vergleichbar. Im Langzeitverlauf ist die Stent-Therapie zur Behandlung einer EVAS mit einer niedrigen Rate an neurologischen Komplikationen und Bildung einer in-Stent-Restenose verbunden. So bleibt lediglich die Frage bestehen, wie sich Patientengruppen mit und ohne einer Stent-Implantation im Langzeitverlauf unterscheiden⁸⁵. Des Weiteren war in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Restenose und erneuten Symptomen ersichtlich. Nach Implantation eines BMS-SE trat deutlich häufiger eine meist symptomatische Restenose auf. Hingegen wurden bei Patienten nach Implantation von sowohl DES-BD als auch BMS-BD gute Ergebnisse erzielt. Diese Resultate bestärken die Annahme, dass BD-Stents den SE-Stents zu bevorzugen sind.

Trotz der unterschiedlichen Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnose einer in-Stent-Restenose in der EVA kamen alle 9 Arbeiten der Metaanalyse zu recht einheitlichen Ergebnisse bezüglich der Restenose-Raten ($I^2 = 12\%$). Die gesamte Restenose-Rate liegt dabei für BMS bei 23,7 % (68/287; 11 - 54 %). In den 2 Studien, in denen alle Patienten im FU mit einer DSA untersucht wurden, ergaben sich sogar Restenose-Raten für implantierte BMS von 27 % und 33 %. Diese Resultate liegen trotz der im Vergleich zur klinischen Untersuchung oder nicht invasiven Bildgebungen angenommenen höheren Sensitivität einer DSA im mittleren Bereich der Restenose-Raten aller Studien. Die Studien von Seifert et al. (2009) und Raghuram et al. (2011) weisen demgegenüber mit 33 % (1/3) bzw. 31 % (4/13) die höchsten Restenose-Raten bei implantierten DES auf. Allerdings wurden bei Seifert et al. (2009) nur Duplex-Sonographien durchgeführt, hingegen bei Raghuram et al. (2011) alle Patienten mit einer DSA nachuntersucht. Zusätzlich wurden bei Raghuram et al. (2011) DES in VA mit einem viel kleineren Gefäßdurchmesser als BMS implantiert. Des Weiteren zeigen beide Studien eine deutliche Abweichung zwischen den in der Bildgebung diagnostizierten Restenosen und dem damit möglicherweise einhergehenden Auftreten neuer Symptome^{78, 82}. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass durch die DSA v. a. asymptomatische Restenosen gefunden werden könnten und lässt abermals deren routinemäßigen Einsatz im FU als fragwürdig erscheinen. Bei Betrachtung der gesamten Restenose-Rate ergeben sich zudem deutlich weniger diagnostizierte Restenosen bei Verwendung eines DES. Dies ist bereits mit einer Restenose-Rate von 8 % (14/170) ersichtlich, wenn alle 9 Studien in die Analyse miteinbezogen werden. Noch deutlicher wird dieses Ergebnis, wenn die Studie von Raghuram et al. (2011) nicht dazu gezählt wird (6 %; 10/157), da diese eben Patienten miterfasst, bei denen DES in EVA mit deutlich kleineren Gefäßdurchmessern implantiert wurden⁷⁸. In Bezug auf die nach einer Stent-Implantation bestehende Symptomfreiheit oder dem Auftreten zuvor bestandener oder neuer Symptome muss wiederholt festgestellt werden, dass die klinische Bedeutung einer in-Stent-Restenose nicht klar ist und eine gewisse Abweichung zwischen den angiographisch nachgewiesenen Restenosen und der klinischen Präsentation eines Patienten besteht. Die Symptomfreiheit und Vermeidung von neurologischen Komplikationen im FU sind von größter

klinischer Bedeutung und ein wichtiges Kriterium für eine effektive Stent-Implantation zur Therapie einer symptomatischen EVAS⁸⁵.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Diskrepanz allerdings nicht bestätigt, da sich stattdessen ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Restenose und erneuten Symptomen ergab. Es zeigt sich zudem eine deutlich größere Rate meist symptomatischer Restenosen nach Implantation eines BMS-SE für die CA. Demgegenüber stehen hervorragende Ergebnisse nach Verwendung eines BMS-BD und insbesondere nach Implantation eines DES.

Ebenso ergab die Metaanalyse trotz der in den einzelnen Arbeiten verschiedenen Untersuchungsverfahren zur Diagnose einer Restenose übereinstimmende Resultate hinsichtlich des Auftretens symptomatischer in-Stent-Restenosen ($I^2 = 23\%$). Dies wird nach erneutem Ausschluss der Studie von Raghuram et al. (2011) nochmals deutlicher ($I^2 = 0\%$)⁷⁸.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass BD-Koronarstents durch ihren Aufbau zur Therapie einer symptomatischen EVAS geeigneter sind als SE-Stents⁹⁴. Auch wenn beide Stent-Arten für die Therapie einer symptomatischen EVAS eingesetzt werden, ist der Anteil der in der Literatur verwendeten BMS-SE zu gering, um den Vorteil der BMS-BD und besonders der DES-BD mittels der Metaanalyse zusätzlich betonen zu können.

6.6 Limitationen

Die vorliegende unizentrische, retrospektive Studie mittlerer Größe des Patientenkollektivs weist mehrere Limitationen auf. Da die Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erst nachträglich mittels Suchabfragen aus den Computersystemen und Archiven des Rdl und DHM erfasst werden konnten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass noch weitere Personen mit einer symptomatischen EVAS mittels Stent-Therapie behandelt wurden. Diese Arbeit könnte daher im Hinblick auf nicht entdeckte und nicht miteingeschlossene Patienten möglicherweise noch aussagekräftiger sein. Die prozeduralen Ergebnisse aller Eingriffe konnten zudem nur bis zur Krankenhausentlassung der Patienten erhoben werden. Da eine Kontrollangiographie (mit anschließender Möglichkeit einer

Diskussion

Retherapie) nur bei Vd. a. eine Restenose im Ultraschall und/oder erneuten Symptomen durchgeführt wurde, könnte die Restenose-Rate somit unterschätzt worden sein.

Die durchgeführte Metaanalyse der bereits veröffentlichten Studien weist ebenfalls einige Limitationen auf. So wurden z. B. nur retrospektive, nicht randomisierte und zweiarmige Studien (Verwendung von DES und BMS) eingeschlossen und deren jeweilige Limitationen übernommen^{28, 61,}

^{88, 97, 99}

7 Zusammenfassung

Mit dieser unizentrischen, nicht randomisierten, retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass eine endovaskuläre Therapie mit Implantation eines Stents zur Behandlung einer symptomatischen EVAS – von einem erfahrenen Interventionalisten durchgeführt – sicher und im Hinblick auf die weitere Infarkt-Prävention und Symptomverbesserung effektiv ist. Der technische Erfolg ist hoch und die periprozedurale Komplikations-Rate gering. Hinsichtlich des Langzeiterfolgs ergaben die vorliegenden Daten, dass zwischen dem Auftreten einer Restenose und erneuten Symptomen wohl ein Zusammenhang zu bestehen scheint. Die Entstehung einer symptomatischen Restenose trat in unterschiedlicher Weise je nach implantierten Stent-Typen auf. So waren BMS-BD und besonders DES den BMS-SE überlegen. Der Vorteil von DES gegenüber BMS zur Behandlung einer symptomatischen EVAS konnte zudem durch die übereinstimmenden Ergebnisse der Metaanalyse bekräftigt werden.

Um diese Ergebnisse weiter zu untermauern und die Stent-Implantation und Verwendung von DES als primäre Therapieoption bei einer symptomatischen EVAS zu etablieren, sind noch weitere, besonders randomisierte Studien nötig. Diese Doktorarbeit konnte hoffentlich einen Beitrag dazu leisten.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie ²⁰	9
Abbildung 2: Anatomie ⁸⁰	9
Abbildung 3: culotte- und kissing-balloon-Technik.....	26
Abbildung 4: Protektionshilfe ⁹⁴	27
Abbildung 5:Protektionshilfe	27
Abbildung 6: Retherapie	29
Abbildung 7: Interventionelle Therapie von VAS in verschiedenen Segmenten und unter Verwendung verschiedener Stent-Typen	43
Abbildung 8: Vertebralis-Interventionen mit BMS.....	45
Abbildung 9: Vertebralis-Interventionen mit DES.....	45
Abbildung 10: Spontane Dissektion der VA	45
Abbildung 11: Protektionshilfe	46
Abbildung 12: Langzeitverlauf interventionell therapierter EVAS in Abhängigkeit des verwendeten Stent-Typs	49
Abbildung 13: Interventionen und Restenosen	50
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Restenose nach einer interventionellen Therapie	50
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von Symptomen nach einer interventionellen Therapie	50
Abbildung 16: Retherapie	51
Abbildung 17: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Restenose-Entstehung	57
Abbildung 18: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Restenose-Entstehung	58
Abbildung 19: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Entwicklung einer symptomatischen Restenose	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 20: Forest Plot zur Darstellung und Gegenüberstellung der Entstehung einer symptomatischen Restenose	58
Abbildung 21: Stent-Bruch	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	40
Tabelle 2: Interventionsdaten	41
Tabelle 3: Implantierte Stents	44
Tabelle 4: Follow-up	47
Tabelle 5: Restenosen	48
Tabelle 6: Retherapie	51
Tabelle 7: Interventionsdaten Literatur	54
Tabelle 8: Follow-up Literatur	56
Tabelle 9: Restenosen Literatur	57

Literaturverzeichnis

1. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. *Stroke*. 1998;29:1389-92.
2. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke*. 2004;35:1388-92.
3. Akins PT, Kerber CW and Pakbaz RS. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. *J Invasive Cardiol*. 2008;20:14-20.
4. Al-Ali F, Barrow T, Duan L, Jefferson A, Louis S, Luke K, Major K, Smoker S, Walker S and Yacobozzi M. Vertebral artery ostium atherosclerotic plaque as a potential source of posterior circulation ischemic stroke: result from borgess medical center vertebral artery ostium stenting registry. *Stroke*. 2011;42:2544-9.
5. Albuquerque FC, Fiorella D, Han P, Spetzler RF and McDougall CG. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. *Neurosurgery*. 2003;53:607-14; discussion 614-6.
6. Amole AO, Akdol MS, Wood CE, Keyrouz SG and Erdem E. Endovascular management of symptomatic vertebral artery origin stenosis in the presence of an acute thrombus. *J Neurointerv Surg*. 2011.
7. Ausman JI, Diaz FG, Sadasivan B and Dujovny M. Intracranial vertebral endarterectomy. *Neurosurgery*. 1990;26:465-71.
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J and Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-6.
9. Benninghoff A, Drenckhahn D, Asan E, Berens von Rautenfeld D, Braak H, Dermietzel R, Düring von M, Forssmann W-G, Funk R, Groscurth P, Grube D, Hofmann H-D, Korf H-W, Kriegelstein K, Kugler P, Kummer W, Lüllmann-Rauch R, Marx A, Mense S, Neuhuber W, Nitsch R, Pabst R, Rager G, Reutter K, Steiniger B and Zenker W. Systematik des Arteriensystems. In: D. Drenckhahn, ed. *Bd 2*,

Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut
München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004(16.): 100-109.

10. Bogousslavsky J, Van Melle G and Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-92.

11. Boulos AS, Agner C and Deshaies EM. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. *Neurol Res*. 2005;27 Suppl 1:S95-102.

12. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, Mclff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH and Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2011;124:e54-130.

13. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, Mclff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH and Taylor AJ. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,

Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2011;124:489-532.

14. Canyigit M, Arat A, Cil BE, Sahin G, Turkbey B and Elibol B. Management of vertebral stenosis complicated by presence of acute thrombus. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:317-20.

15. Canyigit M, Arat A, Cil BE, Turkbey B, Saatci I, Cekirge S and Balkanci F. Distal embolization after stenting of the vertebral artery: diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:189-95.

16. Caplan LR. Atherosclerotic Vertebral Artery Disease in the Neck. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2003;5:251-256.

17. Chastain HD, 2nd, Campbell MS, Iyer S, Roubin GS, Vitek J, Mathur A, Al-Mubarak NA, Terry JB, Yates V, Kretzer K, Alfred D and Gomez CR. Extracranial vertebral artery stent placement: in-hospital and follow-up results. *J Neurosurg*. 1999;91:547-52.

18. Chen X, Huang Q, Hong B, Zhang Y, Xu Y and Liu J. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: Long-term results. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18:47-51.

19. Cloud GC, Crawley F, Clifton A, McCabe DJ, Brown MM and Markus HS. Vertebral artery origin angioplasty and primary stenting: safety and restenosis rates in a prospective series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:586-90.

20. Cloud GC and Markus HS. Diagnosis and management of vertebral artery stenosis. *QJM*. 2003;96:27-54.

21. Compter A, van der Worp HB, Algra A and Kappelle LJ. Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke*. 2011;42:2795-800.

22. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Lo TH, Mali WP, Moll FL and Kappelle LJ. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial. Protocol for a randomised safety and feasibility trial. *Trials*. 2008;9:65.

23. Coward LJ, Featherstone RL and Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD000516.
24. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A and Brown MM. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007;38:1526-30.
25. Cremonesi A, Roffi M, Carvalho De Campos Martins E and Castriota F. Subclavian, brachiocephalic and vertebral interventions. In: E. S. Eeckhout, Patrick, W.; Wijns, William; Vahanian, ALec; van Sambeek, Marc; de Palma, Rodney, ed. *Percutaneous interventional cardiovascular medicine - The PCR-EAPCI Textbook* Toulous; 2012(III): Volume III, Chapter 43.
26. Dabus G, Gerstle RJ, Derdeyn CP, Cross DT, 3rd and Moran CJ. Endovascular treatment of the vertebral artery origin in patients with symptoms of vertebrobasilar ischemia. *Neuroradiology*. 2006;48:917-23.
27. Donnan GA, Fisher M, Macleod M and Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612-23.
28. Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, Weller M and Ernemann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2006;43:1145-54.
29. Edgell RC, Yavagal DR, Drazin D, Olivera R and Boulos AS. Treatment of vertebral artery origin stenosis with anti-proliferative drug-eluting stents. *J Neuroimaging*. 2010;20:175-9.
30. Elsner M, Auch-Schwelk W, Britten M, Walter DH, Schachinger V and Zeiher AM. Coronary stent grafts covered by a polytetrafluoroethylene membrane. *Am J Cardiol*. 1999;84:335-8, A8.
31. Fields JD, Petersen BD, Lutsep HL, Nesbit GM, Liu KC, Dogan A, Lee DS, Clark WM and Barnwell SL. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2011;17:241-7.

32. Foin N, Alegria-Barrero E, Torii R, Chan PH, Viceconte N, Davies JE and Di Mario C. Crush, culotte, T and protrusion: which 2-stent technique for treatment of true bifurcation lesions? - insights from in vitro experiments and micro-computed tomography. *Circ J.* 2013;77:73-80.
33. Gehlen W, Delank H-W, Eger K, Müller T and Zierz S. Zerebrale Durchblutungsstörungen und spontane Blutungen. In: W. D. Gehlen, Heinz-Walter; Irmer, W., Seifert, S., ed. *Neurologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010(12): 202-241.
34. Go G, Hwang SH, Park IS and Park H. Rotational Vertebral Artery Compression : Bow Hunter's Syndrome. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;54:243-5.
35. Grotta JC, Norris JW and Kamm B. Prevention of stroke with ticlopidine: who benefits most? TASS Baseline and Angiographic Data Subgroup. *Neurology.* 1992;42:111-5.
36. Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, Horowitz MB, Barrow T, Vora NA, Uchino K, Hammer MD, Wechsler LR and Jovin TG. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke.* 2006;37:2562-6.
37. Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff, II, Chase NE and Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA.* 1968;203:961-8.
38. Hatano T, Tsukahara T, Ogino E, Aoyama T, Nakakuki T and Murakami M. Stenting for vertebrobasilar artery stenosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:137-41.
39. Hauth EA, Gissler HM, Drescher R, Jansen C, Jaeger HJ and Mathias KD. Angioplasty or stenting of extra- and intracranial vertebral artery stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004;27:51-7.
40. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M and Kaminogo M. A case of intimal hyperplasia induced by stenting for vertebral artery origin stenosis: assessed on intravascular ultrasound. *Neurol Res.* 2003;25:357-60.
41. Henry M, Polydorou A, Henry I and Hugel M. PTA and Stenting of Extracranial VAS. Percutaneous angioplasty and stent placement should be the first treatment proposed for VBI caused by vertebral artery stenosis. *Endovascular today.* 2009;September:34-46.

42. Herold GuM. Angiologie. In: D. m. H. Gerd, ed. *Innere Medizin* Köln: Gerd Herold; 2011: 231-233, 240-241, 778, 782-786.
43. Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, Dowd CF, Smith T, Fraser K and Hieshima GB. Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg.* 1993;78:192-8.
44. Hopkins LN and Budny JL. Complications of intracranial bypass for vertebrobasilar insufficiency. *J Neurosurg.* 1989;70:207-11.
45. Investigators TSS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke.* 2004;35:1388-92.
46. Jenkins JS, Patel SN, White CJ, Collins TJ, Reilly JP, McMullan PW, Grise MA, Grant AG and Ramee SR. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:538-42.
47. Jenkins JS, White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Chilakamarri VK, McKinley KL and Jain SP. Vertebral artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54:1-5.
48. Karameshev A, Schroth G, Mordasini P, Gralla J, Brekenfeld C, Arnold M, Mono ML, Mattle HP, Do DD and Nedeltchev K. Long-term outcome of symptomatic severe ostial vertebral artery stenosis (OVAS). *Neuroradiology.* 2010;52:371-9.
49. Katzenschlager R. Duplexsonographie der extrakraniellen Halsgefäße. In: R. A. Katzenschlager, M.; Hirschl, M.; Ugurluoglu, A., ed. *Duplexsonographie der Gefäße* Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH. Verlag für Medizin und Wirtschaft; 2007(3. Auflage): 20-31.
50. Kilic H, Balci M and Akdemir R. Vertebral artery stenting by using coronary intervention techniques and devices. *Acta Cardiol.* 2009;64:279-80.
51. Kim SR, Baik MW, Yoo SH, Park IS, Kim SD and Kim MC. Stent fracture and restenosis after placement of a drug-eluting device in the vertebral artery origin and treatment with the stent-in-stent technique. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2007;106:907-11.
52. Kizilkilic O. Vertebral artery origin stenting with buddy wire technique in tortuous subclavian artery. *Eur J Radiol.* 2007;61:120-3.

53. Ko YG, Park S, Kim JY, Min PK, Choi EY, Jung JH, Joung B, Choi D, Jang Y and Shim WH. Percutaneous interventional treatment of extracranial vertebral artery stenosis with coronary stents. *Yonsei Med J.* 2004;45:629-34.
54. Kogure S, Sakai N, Iihara K, Sakai H, Sakaida H, Higashi T, Takahashi JC, Ohta H, Nagamine T, Anei R, Soeda A, Taniguchi A and Nagata I. Restenosis after stent placement for ostial stenosis of vertebral artery. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences.* 2001;7:167-9.
55. Kumar Dundamadappa S and Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography, and CT angiography. *J Neuroimaging.* 2013;23:360-7.
56. Langwieser N, Buyer D, Schuster T, Haller B, Laugwitz KL and Ibrahim T. Bare Metal vs. Drug-Eluting Stents for Extracranial Vertebral Artery Disease: A Meta-Analysis of Nonrandomized Comparative Studies. *J Endovasc Ther.* 2014;21:683-92.
57. Langwieser N, Prothmann S, Buyer D, Poppert H, Schuster T, Fusaro M, Barthel P, Haase HU, Laugwitz KL, Zimmer C and Ibrahim T. Safety and efficacy of different stent types for the endovascular therapy of extracranial vertebral artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2013.
58. Li Z, Zhang Y, Hong B, Deng B, Xu Y, Zhao W, Liu J and Huang Q. Stenting of symptomatic vertebral artery ostium stenosis with self-expanding stents. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2014;21:274-7.
59. Lin YH, Hung CS, Tseng WY, Lee RK, Wang YC, Lin MS, Yeh MH, Chao CL, Ho YL, Jeng JS, Yip PK and Kao HL. Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: the first case series in Asians. *J Formos Med Assoc.* 2008;107:253-8.
60. Lin YH, Juang JM, Jeng JS, Yip PK and Kao HL. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis treated with tubular coronary stents: clinical results and restenosis analysis. *J Endovasc Ther.* 2004;11:719-26.
61. Lin YH, Liu YC, Tseng WY, Juang JM, Hung CS, Lin JW, Jeng JS, Yip PK and Kao HL. The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:379-85.

Literaturverzeichnis

62. Long A, Lepoutre A, Corbillon E and Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24:43-52.
63. Lugmayr H, Kastner M, Frohler W, Meindl S and Zisch R. [Sirolimus-eluting stents for the treatment of symptomatic extracranial vertebral artery stenoses: early experience and 6-month follow-up]. *Rofo.* 2004;176:1431-5.
64. Lüllmann H, Mohr K and Hein L. Immunsystem; Maligne Neoplasie, Zytostatika. In: H. M. Lüllmann, Klaus ; Hein, Lutz, ed. *Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010(17): 329, 330, 463, 464.
65. Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Gress DR, Dowd CF and Halbach VV. Treatment of posterior circulation ischemia with extracranial percutaneous balloon angioplasty and stent placement. *Stroke.* 1999;30:2073-85.
66. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O and Rothwell PM. Incidence and prognosis of \geq 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain.* 2009;132:982-8.
67. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ and Amarenco P. Autopsy prevalence of proximal extracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke.* 2009;40:713-8.
68. Motarjeme A, Keifer JW and Zuska AJ. Percutaneous transluminal angioplasty of the vertebral arteries. *Radiology.* 1981;139:715-7.
69. Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Berger E, Chavot D and Rumbach L. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:261-71.

Literaturverzeichnis

70. Ogilvy CS, Yang X, Natarajan SK, Hauck EF, Sun L, Lewis-Mason L, Hopkins LN, Siddiqui AH and Levy EI. Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? *J Invasive Cardiol.* 2010;22:119-24.
71. Park MS, Fiorella D, Stiefel MF, Dashti SR, Gonzalez LF, McDougall CG and Albuquerque FC. Vertebral artery origin stents revisited: improved results with paclitaxel-eluting stents. *Neurosurgery.* 2010;67:41-8; discussion 48.
72. Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Aparici F, Vazquez V and Mainar E. Angioplasty and stenting of symptomatic and asymptomatic vertebral artery stenosis: to treat or not to treat. *Eur J Neurol.* 2010;17:267-72.
73. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lefler JE, Dowd CF and Halbach VV. Endovascular treatment of noncarotid extracranial cerebrovascular disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2000;11:331-50.
74. Piotin M, Spelle L, Martin JB, Weill A, Rancurel G, Ross IB, Rufenacht DA and Chiras J. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of the proximal vertebral artery for symptomatic stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:727-31.
75. Polydorou V, Henry I, Polydorou A, Henry M, Polydorou A, Stephanides J, Hugel M and Anagnostopoulou S. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting of extracranial vertebral artery stenosis. In: R. Heuser, R.; Henry, Michel, ed. *Textbook of Peripheral Vascular Interventions.* Second ed. London: Informa Healthcare; 2008: 371-381.
76. Qureshi AI, Kirmani JF, Harris-Lane P, Divani AA, Ahmed S, Ebrihimi A, Al Kawi A and Janjua N. Vertebral artery origin stent placement with distal protection: technical and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1140-5.
77. Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Fessler RD, Guterman LR and Hopkins LN. Abciximab as an adjunct to high-risk carotid or vertebrobasilar angioplasty: preliminary experience. *Neurosurgery.* 2000;46:1316-24; discussion 1324-5.

Literaturverzeichnis

78. Raghuram K, Seynnaeve C and Rai AT. Endovascular treatment of extracranial atherosclerotic disease involving the vertebral artery origins: a comparison of drug-eluting and bare-metal stents. *J Neurointerv Surg*. 2011.
79. Rassow J, Hauser K, Netzker R and Deutzmann R. Molekulare Zellbiologie. In: J. Rassow, ed. *Duale Reihe Biochemie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006(1.): 386-391.
80. Savitz SI and Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2618-26.
81. Schroth G, Do DD, Remonda L, Baumgartner R, Stirnemann P and Godoy N. [Special technics for angioplasty of the brachiocephalic vessels]. *Rofo*. 1997;167:165-73.
82. Seifert T, Augustin M, Klein GE, Horner S, Niederkorn K and Fazekas F. Symptomatic stenosis of the vertebrobasilar arteries: results of extra- and intracranial stent-PTA. *Eur J Neurol*. 2009;16:31-6.
83. Sivenius J, Riekkinen PJ, Smets P, Laakso M and Lowenthal A. The European Stroke Prevention Study (ESPS): results by arterial distribution. *Ann Neurol*. 1991;29:596-600.
84. Song L, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, Guo L and Zhang J. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis. *J Endovasc Ther*. 2012;19:231-8.
85. Stayman AN, Nogueira RG and Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*. 2011;42:2212-6.
86. Storey GS, Marks MP, Dake M, Norbash AM and Steinberg GK. Vertebral artery stenting following percutaneous transluminal angioplasty. Technical note. *J Neurosurg*. 1996;84:883-7.
87. Taylor RA, Siddiq F, Memon MZ, Qureshi AI, Vazquez G, Hayakawa M and Chaloupka JC. Vertebral artery ostial stent placement for atherosclerotic stenosis in 72 consecutive patients: clinical outcomes and follow-up results. *Neuroradiology*. 2009;51:531-9.
88. Taylor RA, Siddiq F, Suri MF, Martin CO, Hayakawa M and Chaloupka JC. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. *J Endovasc Ther*. 2008;15:203-12.
89. Thompson MC, Issa MA, Lazzaro MA and Zaidat OO. The Natural History of Vertebral Artery Origin Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013.

Literaturverzeichnis

90. Vajda Z, Miloslavski E, Guthe T, Fischer S, Albes G, Heuschmid A and Henkes H. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1653-6.
91. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP and Stamatelopoulos S. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:133-41.
92. Waksman R and Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:352-8.
93. Weber W, Mayer TE, Henkes H, Kis B, Hamann GF, Holtmannspoetter M, Brueckmann H and Kuehne D. Efficacy of stent angioplasty for symptomatic stenoses of the proximal vertebral artery. *Eur J Radiol.* 2005;56:240-7.
94. Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, Guterman LR and Hopkins LN. Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J Interv Cardiol.* 2004;17:219-32.
95. Werner M, Braunlich S, Ulrich M, Bausback Y, Schuster J, Lukhaup A, Botsios S, Scheinert D and Schmidt A. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis. *J Endovasc Ther.* 2010;17:232-40.
96. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, Han WC, DeWitt LD, Pessin MS and Caplan LR. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol.* 1998;55:470-8.
97. Yu SC, Leung TW, Lam JS, Lam WW and Wong LK. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis: treatment with drug-eluting stents--clinical and angiographic results at 1-year follow-up. *Radiology.* 2009;251:224-32.
98. Yurdakul M and Tola M. Doppler criteria for identifying proximal vertebral artery stenosis of 50% or more. *J Ultrasound Med.* 2011;30:163-8.
99. Zavala-Alarcon E, Emmans L, Little R and Bant A. Percutaneous intervention for posterior fossa ischemia. A single center experience and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2008;127:70-7.

Danksagung

Viele Menschen, darunter Freunde, Verwandte und Mitarbeiter des Rdl haben einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet und dafür danke ich ihnen!

So gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. T. Ibrahim für Vergabe, Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit. Er war allezeit ein Ansprechpartner mit einem offenen Ohr und ein toller Betreuer für mich. Auch bei Herrn Dr. med. N. Langwieser möchte ich mich für seine allumfassende Zusammenarbeit und Hilfe bei der Fertigstellung der zwei Publikationen und dieser Arbeit bedanken.

Zudem danke ich Herrn PD. Dr. med. H. Poppert für sein Engagement und Herrn Dr. med. U. Haase für seine große und tatkräftige Unterstützung bei der Datengenerierung und dabei vorhandenen computertechnischen Fragen und Problemen. Ebenso danke ich dem Team im Herzkatheter des Rdl, dass ich zeitweise ihren Computer nutzen durfte. Des Weiteren danke ich dem Team im Dopplerlabor des Neuro-Kopf-Zentrums des Rdl für die Hilfe bei den sonographischen Nachuntersuchungen der Patienten. Herrn T. Schuster möchte ich für seine Hilfe bei statistischen Fragen danken.

Herrn PD. Dr. med. Z. Ibrahim und seiner Frau Dr. med. M. Ibrahim bin ich ebenfalls dankbar verbunden. Sie haben den Grundstein meines Interesses an der Kardiologie gelegt und meine Begeisterung an der Erstellung dieser Arbeit geweckt. Ebenso danke ich meiner Freundin Carmen, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hatte. Meiner Freundin Juli möchte ich für ihre tatkräftige Hilfe bei statistischen Problemen danken. Meinem Freund Christoph möchte ich für seine Unterstützung und geduldige Anteilnahme während den letzten Monaten vor Abgabe dieser Arbeit danken. Meiner Familie danke ich besonders für ihre vielfältige und tatkräftige Hilfe, ihr offenes Ohr, ihren Rückhalt und dafür, dass sie mir mein Studium und damit auch diese Doktorarbeit ermöglicht haben.