

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Sekundärprophylaxe in der Akutphase nach intra- und extrakraniellen Stents

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Julia Ramona Miller
aus Krefeld

promoviert am 27. September 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Ö. A. Onur
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A.-C. Deppe

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von PD Dr. med. Özgür Onur erhalten. Bei der statistischen Auswertung habe ich Unterstützungsleistung von folgender Person erhalten:

Frau Ronja Faßbender

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Neurologie, sowie auf der neurologischen Intensivstation der Uniklinik Köln während des stationären Aufenthalts der Patienten und Patientinnen ermittelt. Die statistische Analyse der Daten ist von mir mit Unterstützung durch Frau Ronja Faßbender durchgeführt worden. Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 25.08.2021

Unterschrift:.....

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Özgür Onur, der mir mit fachlicher Kompetenz, Zuverlässigkeit, Empathie und Humor zur Seite stand. Ich könnte mir keinen besseren Betreuer vorstellen.

Anton Gemassmer danke ich für die Unterstützung bei technischen Problemstellungen und die zahlreichen motivierenden Worte.

Dr. med. Barbara Gemassmer, Johanna Reibke und Morgane Sock danke ich für die hilfreichen Kommentare und Ideen zur vorliegenden Arbeit.

Meinen lieben Eltern danke ich von ganzem Herzen für alles, was sie für mich getan haben.

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Einsatzmöglichkeiten für einen Stent	11
2.1.1. Schlaganfall	12
2.1.1.1 Übersicht.....	12
2.1.1.2 Standardtherapie von hämorrhagischen Schlaganfällen	13
2.1.1.3 Standardtherapie von ischämischen Schlaganfällen	14
2.1.1.4 Stentbehandlung bei ischämischen Schlaganfällen.....	15
2.1.2. Extrakranielle Carotisstenose	16
2.1.2.1 Übersicht.....	16
2.1.2.2 Medikamentöse Therapie bei extrakranieller Carotisstenose.....	17
2.1.2.3 Interventionelle Therapie der extrakraniellen Carotisstenose	17
2.1.3. Subarachnoidalblutungen	19
2.1.3.1 Übersicht.....	19
2.1.3.2 Unrupturierte Aneurysmen.....	20
2.1.3.3 Therapie von Subarachnoidalblutungen.....	21
2.1.3.4 Stentbehandlung bei Subarachnoidalblutungen.....	23
2.1.4. Dissektionen	23
2.1.4.1 Übersicht.....	23
2.1.4.2 Standardtherapie bei Gefäßdissektionen.....	24
2.1.4.3 Stentbehandlung bei einer Gefäßdissektion	24
2.2. Risiken und Komplikationen bei Stentimplantationen	25
2.2.1. Risikofaktoren für eine In-Stent-Restenose.....	25
2.3. Präventive Maßnahmen zur komplikationslosen Stentbehandlung	27
2.3.1. Loading bei elektiven Interventionen	27
2.3.2. Aspirin	27
2.3.2.1 Übersicht.....	27
2.3.2.2 Wirkmechanismus.....	27
2.3.2.3 Dosierung.....	28
2.3.2.4 Effektivität	28

2.3.3.	Clopidogrel	29
2.3.3.1	Übersicht	29
2.3.3.2	Wirkmechanismus	29
2.3.3.3	Dosierung	29
2.3.3.4	Effektivität	29
2.3.4.	Duale Thrombozytenaggregationshemmung	30
2.3.4.1	Übersicht	30
2.3.5.	Besonderheiten der medikamentösen Therapie in der Notfallsituation	31
2.3.6.	Tirofiban als Alternative für die Notfallsituation	32
2.3.6.1	Übersicht und Wirkmechanismus	32
2.3.6.2	Dosierung	32
2.3.6.3	Nutzen und Risiken von Tirofiban	32
2.4.	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	34
3.	MATERIAL UND METHODEN	35
3.1.	Studientyp	35
3.2.	Patientenkollektiv	35
3.3.	Datenerhebung	36
3.4.	Parameter	36
3.5.	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Risikoscore	39
3.6.	HAS-BLED-Score	40
3.7.	NIHSS-Score	41
3.8.	mRS (modifizierte Rankin Skala)	42
3.9.	Datenmanagement und statistische Auswertung	42
4.	ERGEBNISSE	45
4.1.	Patientendaten	45
4.1.1.	Patientenkollektiv	45
4.1.2.	Medikation des Patientenkollektivs	45
4.1.3.	Patientencharakteristika des Gesamtdatensatzes	48

4.1.4.	Indikation für die Neurointervention	51
4.1.5.	Schrittweise multiple lineare Regression der Variablen	52
4.1.6.	Patientencharakteristika nach Auswahl der Indikation Stenose	53
4.1.7.	Patientencharakteristika nach Auswahl der Indikation Stenose inklusive Matching	56
4.2.	Klinische Endpunkte	59
4.2.1.	Outcomevergleich der drei Patientenkohorten	59
4.2.2.	Outcomevergleich der Patientenkohorten mit Auswahl aller Stenosen	61
4.2.3.	Outcomevergleich der Patientenkohorten mit Auswahl aller Stenosen mit Propensity-Score Matching (NIHSS-Score)	62
4.2.4.	Odds Ratio der Outcomeparameter	63
5.	DISKUSSION	66
5.1.	Bedeutung der Ergebnisse im aktuellen Kontext	72
5.2.	Limitationen der Studie	76
5.3.	Conclusio	78
6.	LITERATURVERZEICHNIS	80
7.	ANHANG	91
7.1.	Abbildungsverzeichnis	91
7.2.	Tabellenverzeichnis	91

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosin-Di-Phosphat
ASS	Aspirin
CAS	Carotis-Arterien-Stenting
CEA	Carotis-Endarteriektomie
COX	Cyclooxygenase
DOAK	Direkte orale Antikoagulationen
HRPR	High Residual Platelet Reactivity
INR	International Normalized Ratio
ICB	Intrazerebrale Blutung
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Rankin Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OAK	Orale Antikoagulantien
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
TIA	transitorisch ischämische Attacke

1. Zusammenfassung

Stentimplantationen spielen neben medikamentösen Maßnahmen bei der Therapie von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen eine große Rolle. Um mögliche Komplikationen wie Gefäßverschlüsse durch Thrombosierungen und Blutungen zu vermeiden, gilt es eine geeignete Gerinnungstherapie zu applizieren. Diese Arbeit dient zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Tirofibangabe im Rahmen einer extra- oder intrakraniellen Stentimplantation im Vergleich zu der medikamentösen Standardtherapie zur Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere zur Vermeidung von Stentverschlüssen in Notfallsituationen. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten, die einen Stent erhalten haben, nachdem sie aufgrund eines stenosierten Gefäßes, einer Aneurysmaruptur oder Gefäßdissektion einen ischämischen beziehungsweise hämorrhagischen Schlaganfall erlitten hatten. Es wurden drei Gruppen aus insgesamt 165 Patienten gebildet. Eine Gruppe erhielt zusätzlich zur standardmäßigen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder Clopidogrel) während und nach der Stentimplantation Tirofiban (n=57), die Vergleichsgruppe erhielt eine Thrombozytenaggregationshemmung und Stentimplantation ohne Tirofiban (n=67). Als Referenzgruppe dienten 41 Patienten, die vor elektiver Stenteinlage ein 4-tägiges Loading erhalten hatte. Um relevante Gruppenunterschiede auszugleichen wurde die Methode des Propensity-Score Matching durchgeführt. In der Studie zeigte sich, dass die Tirofibangruppe gegenüber der Vergleichsgruppe ein etwa dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko hatte (OR: 3,06, KI 1,149 - 8,156). Darüber hinaus war die Tirofibaneinnahme mit einem etwa 2,5-fach erhöhtem Risiko assoziiert, mit einem höheren mRS (3-6) entlassen zu werden (OR: 2,483, KI 1,203 - 5,126). Zudem konnte keine signifikante Verringerung von Stentverschlüssen nachgewiesen werden. Als positiv gilt herauszustellen, dass die Tirofibangruppe kein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen hatte. Das deutlich schlechtere Outcome der Tirofibangruppe lässt sich dadurch erklären, dass diese Patienten bei Aufnahme in einem deutlich schlechteren klinischen Zustand waren und dadurch schon eine schlechtere Prognose hatten. Nach Durchführung des Matching bezüglich des ungleich verteilten Parameters NIHSS-Score bei Aufnahme und selektiver Betrachtung nur der Stentimplantationen mit der Indikation Stenose zeigte sich bei einem verkleinerten Datensatz, dass deskriptiv marginal mehr Patienten der Nicht-Tirofibangruppe in einem besseren mRS entlassen wurden als in der Tirofibangruppe und die Mortalität für die Tirofibangruppe allenfalls leicht erhöht war. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Zusammengefasst kann also die Tirofibangabe als sicher eingestuft werden und einem bestimmten Patientenkollektiv in Hoch-Risiko-Situationen verabreicht werden. Die Wirksamkeit bei der Verhinderung von Stentverschlüssen sollte in künftigen Studien durch eine deutlich größere Fallzahl bestätigt werden.

2. Einleitung

Neurovaskuläre Erkrankungen stellen eine große und wichtige Gruppe von Erkrankungen in der Neurologie und Neuroradiologie dar. Es gibt viele konservative Behandlungsansätze, in manchen Fällen ist zusätzlich eine neuroradiologische Intervention indiziert. Die endovaskuläre Therapie, als Form der neuroradiologischen Intervention, hat bei der Behandlung von Aneurysmen, Schlaganfällen und Gefäßmalformationen stetig an Bedeutung gewonnen ¹. Im Falle eines akuten Gefäßverschlusses durch einen thrombotischen Verschluss, eine Dissektion oder bei der Therapie eines rupturierten Aneurysmas wird neben der konservativen Therapie eine mechanische Behandlung des Gefäßes angestrebt. Die Maßnahmen zur endovaskulären Intervention sind vielfältig, dazu zählen beispielsweise die mechanische Thrombektomie, das Stenting und die (stent-gestützte) Coil-Okklusion ². Bei diesen minimalinvasiven Eingriffen kann es zu bedrohlichen Komplikationen durch thromboembolische Ereignisse oder Blutungen durch Gefäßverletzungen kommen, die es durch unterschiedliche Maßnahmen zu vermeiden gilt ³⁻⁵. Bei der mechanischen Thrombektomie wird der zum Einsatz gebrachte Stent im Rahmen der Intervention mit Hilfe eines Stentretrievers wieder entfernt. Der Thrombus verfängt sich im Stent, durch den Rückzug dieses Stents kommt es zur Rekanalisation ⁶. Da intravasal kein Fremdkörper verbleibt, ist abgesehen von einer korrekten Anwendung der neuroradiologischen Technik, keine besondere Maßnahme zu ergreifen. Anders gestaltet sich der Sachverhalt beim Stenting, da dabei der Stent im Gefäß dauerhaft verbleibt ⁷. Stents stellen im Blutkreislauf einen Fremdkörper dar, der über eine Thrombozytenaktivierung zu einer lokalen Gerinnung, Thrombosierung und damit zu einem Gefäßverschluss führen kann ⁸. Neben der Thrombogenität der Stents können auch durch eine Schädigung des Gefäßendothels thromboembolische Komplikationen hervorgerufen werden ^{2,9}. Um thromboembolische Ereignisse bei endovaskulärer Therapie zu verhindern, werden Medikamente zur Antikoagulation und zur Thrombozytenaggregationshemmung verabreicht ⁵. Dabei ist die optimale medikamentöse Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung bislang unklar ¹⁰. Entscheidend bei der Therapie der Thrombozytenaggregationshemmung ist es, eine Balance zwischen einer einerseits ausreichenden Blutverdünnung zur Verhinderung eines Stentverschlusses und einem andererseits nicht massiv erhöhten Blutungsrisiko durch die Blutverdünnung zu erreichen ^{11,12}.

Bei elektiven Eingriffen wird zur Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen daher vorher ein sogenanntes Loading mit einem oder mehreren Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt, so dass bei Durchführung der Intervention bereits eine ausreichende Wirkung besteht ^{3,13}. In Notfallsituationen hingegen führt ein solches Loading aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts zu keiner ausreichenden Thrombozytenaggregationshemmung ¹³.

Aus diesem Grund wird bei Hoch-Risiko-Konstellationen in manchen Zentren Tirofiban intravenös eingesetzt. Tirofiban wird meistens als Überbrückungsmedikation verwendet, bis die Wirkung anderer Thrombozytenaggregationshemmer, wie Aspirin und Clopidogrel einsetzt¹⁰.

Es gilt zu beachten, dass keine ausreichende Evidenz weder für die Wirksamkeit in den entsprechenden Indikationen vorliegt noch gesichert ist, dass diese Blutverdünnung sicher ist und nicht das Risiko einer Blutung unverhältnismäßig steigert. Die Studienlage zu Tirofiban ist divers. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2012 zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls gilt, dass Tirofiban nicht außerhalb von klinischen Studien empfohlen wird. Die Gabe von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, zu denen Tirofiban zählt, ist lediglich im Einzelfall bei endovaskulären Behandlungen zu erwägen¹⁴. In der aktualisierten Leitlinie von 2021 konnte die Wirksamkeit von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ebenfalls nicht bewiesen werden¹⁵. Diese Arbeit dient zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Tirofibangabe im Rahmen einer endovaskulären Stentimplantation im Vergleich zu der medikamentösen Standardtherapie zur Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen, insbesondere zur Vermeidung von Stentverschlüssen.

2.1. Einsatzmöglichkeiten für einen Stent

Stentimplantationen spielen neben medikamentösen Maßnahmen bei der Therapie von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen eine große Rolle. Beispielsweise kommt das Stent-assistierte und Flowdiverter-assistierte Coiling bei der Therapie eines hämorrhagischen Schlaganfalls auf dem Boden einer Aneurysmaruptur zum Einsatz^{16,17}. Zudem wird bei der Therapie eines ischämischen Schlaganfalls auf dem Boden einer Gefäßstenose der zerebralen Arterien oder der extrakraniellen Carotisstenosen eine permanente Stentimplantation erwogen, um den erneuten Wiederverschluss eines stenosierten Gefäßes zu verhindern^{10,18}. Bei einem Schlaganfall nach Dissektion der extrakraniellen Arteria carotis oder vertebralis kommen Stentimplantationen als zweite Wahl nach einer rein medikamentösen Therapie zum Einsatz, für die interventionelle Versorgung von Dissektionen existieren allerdings nur geringe Evidenzen^{19,20}. Patienten, die aufgrund jener Erkrankungen einen permanenten Stent erhalten haben, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysiert. Auf die einzelnen Krankheitsentitäten wird in den nachfolgenden Kapiteln im Detail eingegangen. Darüber hinaus wurden Fälle mit elektiven Stentimplantationen als Referenzgruppe genutzt.

2.1.1. Schlaganfall

2.1.1.1 Übersicht

Der Schlaganfall gilt weltweit als die zweithäufigste Ursache für Mortalität und die dritthäufigste Ursache für Behinderungen^{21,22}. Weltweit starben im Jahr 2013 6,5 Millionen Menschen an einem Schlaganfall²³.

Es gibt zwei Schlaganfallssubtypen: der ischämische und der hämorrhagische Schlaganfall. Der ischämische Schlaganfall ist der deutlich häufigere Subtyp. Bei dem ischämischen Schlaganfall kommt es durch plötzliche Unterbindung der Blutzufuhr eines Hirnareals zum Verlust der neurologischen Funktion jenes Areals. Die zerebrale Ischämie führt über eine mangelnde Blutzufuhr und somit eine mangelnde Zufuhr an Sauerstoff und Glukose zur Unterversorgung des Gehirngewebes. Als Folge beginnt eine Kaskade biochemischer und mikrovaskulärer Veränderungen, die das Hirngewebe irreversibel schädigen²⁴.

Zu den vier Hauptursachen für einen ischämischen Schlaganfall zählen zunächst einmal makroangiopathische Veränderungen, bei denen es durch arterio-arterielle Embolien oder durch hämodynamische Infarkte auf dem Boden bereits stenosierten extra- oder intrakraniellen Arterien zum Schlaganfall kommt. Darüber hinaus kann ein Schlaganfall auch durch mikroangiopathische Veränderungen zustande kommen. Zudem erleiden bis zu 20-25 % der Patienten einen kryptogenen Schlaganfall, bei dem die Ursache unklar bleibt. Ein weiterer großer Anteil an Patienten erleidet einen Schlaganfall aufgrund von kardialen Embolien, beispielsweise bei Vorhofflimmern oder bakteriellen Endokarditiden. Zu einem deutlich geringeren Anteil können andere Ursachen dem ischämischen Schlaganfall zugrunde liegen. Dazu zählen beispielsweise Dissektionen der extrakraniellen Hirnarterien, paradoxe Embolien, Vaskulitiden und Thrombophilien²⁵.

Der ischämische Schlaganfall beruht in etwa 25 % der Fälle auf einer Makroangiopathie, bei welcher es durch arterio-arterielle Embolien oder hämodynamische Infarkte auf dem Boden von stenosierten extra- oder intrakraniellen Arterien zum Schlaganfall kommt. Zu etwa 25 % liegt dem ischämischen Schlaganfall eine Mikroangiopathie von kleinen Gefäßen zugrunde. In etwa 25% handelt es sich um sogenannte kryptogene Schlaganfälle, bei denen die Ursache unklar bleibt. In 20 % der ischämischen Schlaganfälle können kardiale Embolien der Grund für einen Gefäßverschluss sein. Diese können beispielsweise durch Vorhofflimmern, Klappenventilen, bakterielle Endokarditiden oder Herzkatheter-Eingriffen entstehen. Zu etwa 5 % können andere Ursachen dem ischämischen Schlaganfall zugrunde liegen. Dazu zählen beispielsweise Dissektionen der extrakraniellen Hirnarterien, paradoxe Embolien, Vaskulitiden und Thrombophilien^{25,26}.

Eine Carotisstenose ist ein Grund für wiederkehrende ischämische Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken²⁷. 80 % der ischämischen Schlaganfälle ereignen sich im

Carotis-Stromgebiet²⁸. In 50 % der Carotis-Hirnfarkte liegt eine Thromboembolie der Arteria cerebri media oder anterior vor. In etwa 25 % besteht eine Erkrankung der kleinen Hirngefäße. In 15 % finden sich kardiogene Emboli als Ursache für den Schlaganfall. Hämatologische Erkrankungen (5 %), sowie nicht-atheromatöse Erkrankungen, wie eine fibromuskuläre Dysplasie, eine Arteritis und Aneurysmen (5 %) können ebenfalls für einen Schlaganfall im Carotisstromgebiet verantwortlich sein²⁸.

Der hämorrhagische Schlaganfall, der für etwa 10-15 % der Gesamtschlaganfälle verantwortlich ist, geht meist aus der Ruptur kleiner, perforierender Hirngefäße hervor, die infolge von Hypertension einreißen. Weitere Ursachen sind unter anderem Aneurysmen, arterio-venöse Malformationen, Amyloidangiopathie und Vaskulitiden²⁴.

Sowohl der ischämische als auch der hämorrhagische Schlaganfall äußern sich in plötzlich auftretenden halbseitigen Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen oder Gesichtsfeldausfällen. Komplizierend sind die Langzeitfolgen beim Schlaganfall. Dabei handelt es sich um Behinderungen oder psychosoziale Veränderungen. Der Patient kann in seiner Alltagstauglichkeit durch neuropsychologische Beeinträchtigungen sowohl kognitiver, als auch affektiver Art schwer beeinträchtigt sein²⁹.

2.1.1.2 Standardtherapie von hämorrhagischen Schlaganfällen

Die Therapie des hämorrhagischen Schlaganfalls besteht meist aus einer supportiven medizinischen Therapie, der Neuro-Rehabilitation der Defizite und der Minimierung von Risikofaktoren zur Prophylaxe weiterer Schlaganfälle²⁴. Für den Fall, dass dem hämorrhagischen Schlaganfall eine vaskuläre Pathologie zugrunde liegt, gibt es jedoch auch akute Interventionsmöglichkeiten.

Laut der im Jahre 2012 veröffentlichten S2e Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit dem Titel „Vaskuläre Erkrankungen“ ist es sinnvoll, den erhöhten Blutdruck bei einer intrazerebralen Blutung (ICB) zu senken. Bei einer Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mmHg kann eine Reduktion der Blutvolumenzunahme erreicht werden. Im Rahmen der Aktualisierung dieser Leitlinie im Jahre 2021 wurde beschlossen den systolischen Blutdruck innerhalb von zwei Stunden auf Werte kleiner oder gleich 140 mmHg zu senken. Dabei sollte der Blutdruck jedoch nicht unter 110 mmHg gesenkt werden^{30,31}. Bei Patienten mit einer akuten spontanen intrazerebralen Blutung kann bei einer oberflächlich gelegenen lobären Blutung ohne Ventrikeleinbruch eine Hämatomevakuierung bei klinischer Verschlechterung durchgeführt werden. Wenn Zeichen für einen Hydrocephalus bestehen, dann kann die Anlage einer externen Ventrikeldrainage erfolgen. Wenn eine intrazerebrale Blutung vorliegt, die mindestens 30 ml beträgt, dann kann eine minimalinvasive

Katheteranlage mit Absaugung des Hämatoms und anschließender intrathekaler Gabe von Alteplase erwogen werden. Bei Vorliegen einer akuten spontanen supratentoriellen Blutung mit intraventrikulärer Ausdehnung und Verlegung des dritten und/oder vierten Ventrikels und Zeichen eines Hydrocephalus können die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und die intrathekale Thrombolyse mittels Alteplase angewendet werden. Für den Fall, dass keine Verlegung des dritten und/oder vierten Ventrikels vorliegt und der intrakranielle Druck weiterhin ansteigen sollte kann neben der externen Ventrikeldrainage eine weitere Liquordrainage über eine lumbale Drainage über maximal 14 Tage erfolgen. Bei Patienten mit einer spontanen zerebellären Blutung über 15 ml und/oder bei Eintreten einer klinischen Verschlechterung kann die Hämatomausräumung in Erwägung gezogen werden ³⁰. Für das Vorgehen bei einer infratentoriellen ICB liegen nicht genügend randomisiert kontrollierte Studien vor, die belegen können, inwiefern eine Hämatomevakuuation, eine alleinige Anlage einer Ventrikeldrainage oder ein rein konservatives Vorgehen überlegen ist. Kuramatsu et al. konnten für die Hämatomevakuuation mittels Kraniektomie, offener Kraniektomie oder minimal-invasiver Chirurgie gegenüber der konservativen Therapie bei zerebellärer Blutung keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Outcomes feststellen ³². Um thromboembolische Komplikationen zu verhindern, sollte eine pneumatische Kompression erfolgen, es kann auch die Gabe von niedermolekularem Heparin bis zum Beginn einer pneumatischen Kompression verabreicht werden ³⁰. Zur Kontrolle der Hämostase bei Patienten, die unter Einnahme von oralen Vitamin-K-Antagonisten eine Hirnblutung erlitten haben, kann bei erhöhter International Normalized Ratio (INR) die Gabe des Vitamin-K-Antagonisten pausiert werden und Vitamin K verabreicht werden, sowie eine Normalisierung der INR mittels intravenösem Prothrombin-Komplex-Konzentrat oder gefrorenem Frischplasma angestrebt werden. Bezüglich der Sekundärprophylaxe gilt es eine strenge Blutdrucksenkung anzustreben ^{30,31}.

2.1.1.3 Standardtherapie von ischämischen Schlaganfällen

Zunächst gilt es bei Schlaganfallpatienten die Basismaßnahmen durchzuführen. Dazu zählen die Behandlung entgleister physiologischer Parameter mittels respiratorischer und kardialer Therapie, sowie der Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts und die Blutdrucktherapie ¹⁴.

Bei der weiteren Therapie gilt es den unterbundenen Blutfluss im Hirngefäß wiederherzustellen ²⁴. Laut der Leitlinie aus dem Jahre 2021 „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ (gültig bis Mai 2024) sollten alle Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eintreffen, eine intravenöse Lysebehandlung mittels recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) (0,9mg/kg KG, maximal 90 mg, dabei 10 % der Gesamtdosis als Bolus und die verbleibenden 90 % im Anschluss als Infusion über 60 Minuten) erhalten. Bevor die rekanalisierende Therapie begonnen wird, sollte der Blutdruck auf $\leq 180/105$ mmHg gesenkt

werden. Die Behandlung mit rt-PA sollte so schnell wie möglich begonnen werden ¹⁵. Liegt eine Medikation mit Antikoagulantien während des Schlaganfalls vor, so kann die Therapie mit rtPA außerhalb der Zulassungskriterien erwogen werden. Wenn Vitamin-K-Antagonisten eingenommen wurden und ein INR von 1,7 oder niedriger bestünde, läge ein vertretbares Blutungsrisiko vor, eine Lysetherapie durchzuführen. Bei Einnahme von direkten Thrombininhibitoren oder direkten Faktor Xa-Inhibitoren und dem Vorliegen von normalen Ergebnissen bei Gerinnungstests, wie der Faktor-Xa-Bestimmung oder der dilutierten Thrombinzeit kann eine Lyse erwogen werden. Dies gilt für den Fall, dass der Patient eine normale Nierenfunktion besitzt und kurz zuvor weder Thrombininhibitoren noch Faktor-Xa-Inhibitoren eingenommen hat ³³.

Zur Sekundärprophylaxe sollten Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 24-48 Stunden 100-300 mg ASS erhalten, wenn möglich oral. Im Anschluss gilt es eine Therapie mit 100 mg ASS täglich einzuleiten ¹⁵. Um Aspirationspneumonien, tiefe Beinvenenthrombosen und Dekubitalgeschwüre zu vermeiden, sollte eine Frühmobilisation angestrebt werden ³³. Ein Dysphagiescreening sollte innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme und vor einer Oralisierung erfolgen ¹⁵. Durch transnasale Magensonden kann das Auftreten einer Aspirationspneumonie reduziert werden. Erleidet der Patient eine bakterielle Infektion nach einem Schlaganfall, sollte er antibiotisch behandelt werden. Allerdings wird eine prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht empfohlen ¹⁴. Um thromboembolische Ereignisse zu verhindern sollte eine intermittierende pneumatische Kompression bei immobilen Patienten angewendet werden. Die prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen kann ebenfalls nach Abwägung aller Risiken zur Thromboembolieprophylaxe angewendet werden. Darüber hinaus sollte eine nicht-pharmakologische Delir-Prävention bei allen Patienten durchgeführt werden, die überwachungspflichtig sind ¹⁵.

2.1.1.4 Stentbehandlung bei ischämischen Schlaganfällen

Neben der medikamentösen Lyse-Therapie wird in der Akutsituation eine mechanische Thrombektomie bei Patienten mit relevanten neurologischen Ausfällen und Verschluss der großen arteriellen Gefäße im vorderen Kreislauf empfohlen. Das Zeitfenster für diese Intervention beträgt bis zu 6 Stunden nach Eintritt der Symptome, wenn keine Kontraindikationen für eine Lyse vorliegen, erfolgt diese zusätzlich im Zeitfenster von 4,5 Stunden ^{15,33}. Die mechanische Thrombektomie soll mittels Stent-Retriever erfolgen ³³. Wenn ein akuter proximaler intrakranieller Gefäßverschluss festgestellt wird und im Krankenhaus keine Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie gegeben ist, dann empfiehlt sich zunächst die intravenöse Lyse mittels rt-PA zu verabreichen und eine Verlegung des Patienten in ein Zentrum, an welchem eine endovaskuläre Therapie möglich ist, anzustreben. Falls eine intravenöse Thrombolyse kontraindiziert ist, gilt als Erstlinien-Therapie bei dem Verschluss

einer proximalen Hirnbasisarterie die mechanische Thrombektomie ³³. Große neurologische Studien (MR CLEAN, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCT und ESCAPE) konnten bei der Therapie eines proximalen Verschlusses der Arterien der anterioren Zirkulation eine Überlegenheit im funktionellen Outcome für die endovaskuläre Therapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie feststellen ³³⁻³⁷. Eine weitere Studie aus dem Jahre 2016 mit 2560 Patienten kam ebenfalls zu dem Schluss, dass das Outcome der Patienten durch eine neben der Thrombolyse zusätzlich durchgeführte Thrombektomie gegenüber einer alleinigen Thrombolyse verbessert wird ³⁸.

Etwa 20 % aller ischämischen Schlaganfälle laufen in der posterioren Zirkulation ab ³⁹. Die Arteria basilaris versorgt den Hirnstamm, die Okzipitallappen, sowie Teile des Cerebellums und Thalamus mit Blut ⁴⁰. Daher ist ein Schlaganfall der Arteria basilaris besonders schwerwiegend ^{41,42}. Dennoch kann die Behandlung bei einem Verschluss der Arteria basilaris, einem Gefäß der posterioren Zirkulation mittels Stent-Retriever-basierter Thrombektomie verbessert werden ⁴³. Zusammenfassend sollten Patienten, die einen Basilarisverschluss erlitten haben, bei Abwesenheit von Kontraindikationen mittels Lyse und mechanischer Thrombektomie behandelt werden ³³.

Für den Fall, dass nach der mechanischen Rekanalisation eine Stenose als ursächlich für den Verschluss immanant werden sollte, sollte zusätzlich eine permanente Stentimplantation durchgeführt werden, um den Wiederverschluss des Gefäßes zu verhindern ¹⁰.

2.1.2. Extrakranielle Carotisstenose

2.1.2.1 Übersicht

Eine Stenose von ≥ 50 % oder der Verschluss der extrakraniellen Arteria carotis ist in Deutschland für etwa 15 % aller zerebralen Ischämien verantwortlich. Die Prävalenz der ≥ 50 %igen extrakraniellen Carotisstenose beträgt etwa 4,2 %. Meistens wird die zerebrale Ischämie bei Vorliegen einer Carotisstenose durch eine Plaque- oder eine Thromboembolie verursacht. In selteneren Fällen sind die Ischämien hämodynamisch bedingt. Klinisch kann sich die zerebrale Ischämie sowohl in Form von retinalen Durchblutungsstörungen, einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) als auch einem lebensbedrohlichen Schlaganfall äußern. Letztere Komplikationen sind durch Prävention mittels konservativen, endovaskulären und operativen Therapieverfahren vermeidbar. In der vorliegenden Arbeit wurden unter anderem Patienten eingeschlossen, die auf dem Boden einer extrakraniellen Carotisstenose einen Hirninfarkt erlitten haben und in der Folge ein Carotis-Arterien-Stenting erhalten haben

¹⁸.

2.1.2.2 Medikamentöse Therapie bei extrakranieller Carotisstenose

Die medikamentöse Basistherapie stellt den Grundpfeiler der Therapie sowohl bei asymptomatischer als auch bei symptomatischer extrakranieller Carotisstenose dar. Zunächst gilt es in beiden Fällen einen bestehenden Diabetes Mellitus oder Hypertonus leitliniengerecht zu behandeln. Des Weiteren sollten alle Patienten mit einer ≥ 50 %igen asymptomatischen oder symptomatischen Carotisstenose ein Statin zur kardiovaskulären Prävention einnehmen. Darüber hinaus sollen Patienten mit einer ≥ 50 %igen asymptomatischen Stenose 100mg Aspirin pro Tag einnehmen, wenn das Blutungsrisiko gering ist. Patienten mit einer symptomatischen Stenose sollen mit einem der beiden Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin 100mg oder Clopidogrel 75mg) therapiert werden¹⁸. Es existiert auch der Ansatz einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel bei der Behandlung symptomatischer ≥ 50 %igen Stenosen zur Verhinderung von Embolien. Die CARESSS und die CLAIR-Studie konnten unter 7-tägiger dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel gegenüber einer Aspirin-Monotherapie eine Verringerung von Mikroembolie-Signalen, die mittels transkranieller Dopplersonographie festgestellt wurden, detektieren^{44,45}.

2.1.2.3 Interventionelle Therapie der extrakraniellen Carotisstenose

Bei der Indikation zur invasiven Therapie wird zwischen asymptomatischen und symptomatischen extrakraniellen Carotisstenosen unterschieden.

Eine asymptomatische Stenose von < 60 % sollte nicht invasiv behandelt werden, da die Patienten von einem invasiven Verfahren nicht profitieren. Gleiches gilt für symptomatische Stenosen, welche < 50 % betragen.

Bei Betrachtung der Leitlinie „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose“ zur Therapie asymptomatischer Carotisstenosen, zeigt sich nicht, dass die invasive Therapie der konservativen medikamentösen Therapie bei der Behandlung der asymptomatischen Carotisstenose überlegen ist. Angesichts der guten Ergebnisse mittels rein medikamentöser Therapie schlussfolgern die Autoren der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose“, dass ein rein medikamentöses Prozedere bei 60-99 %iger Stenose mit Ultraschallverlaufskontrollen erfolgreich sein kann bei der Verhinderung von Schlaganfällen. Allerdings sollte eine invasive Therapie mittels Carotis-Endarteriektomie (CEA) bei Patienten mit asymptomatischer 60-99 %iger Carotisstenose in Betracht gezogen werden, wenn kein erhöhtes Operationsrisiko vorliegt und wenn ein oder mehrere klinische oder bildgebende Befunde vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, einen carotis-bedingten Schlaganfall in der Zukunft zu erleiden. Zu den Befunden, die die Subgruppe definieren, welche mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind, in der Zukunft einen carotis-bedingten Schlaganfall zu erleiden, zählen:

kontralaterale TIA oder Hirninfarkt, männliches Geschlecht, klinisch stummer ipsilateraler Hirninfarkt in der kranialen Computertomographie (CCT) oder in der Magnetresonanztomographie (MRT), die zügige Progression des Stenosegrades, eine Plaquegröße von 80mm³, überwiegend echoarme Plaques, Einblutungen in den Carotisplaque, Mikroembolidetektionen in der transkraniellen Doppler-Sonographie, sowie eine reduzierte Vasomotorenreserve, gemessen an der CO₂-Reservekapazität. Als Alternative kann ein Carotis-Arterien-Stenting (CAS) erwogen werden. Aufgrund geringerer Evidenzen für ein CAS wird es als Alternativerfahren empfohlen. Grundsätzlich sollte die Indikation zum interventionellen Eingriff nur gestellt werden, wenn die periprozedurale Schlaganfallrate/Letalität bei beiden Verfahren so gering wie möglich ist und während des stationären Aufenthalts bei maximal 2 % liegt ¹⁸.

Hinsichtlich der Indikation zur invasiven Therapie bei symptomatischen Carotisstenosen konnten Studien einen Vorteil der invasiven Therapie in Kombination mit der medikamentösen Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie belegen. Patienten nach einer retinalen Ischämie, TIA oder einem nicht behinderndem Schlaganfall und einer 70-99 %igen Stenose sollten eine CEA erhalten. Bei einer Stenose von 50-69 % sollte ebenfalls eine CEA durchgeführt werden, wenn kein erhöhtes Operationsrisiko vorliegt. In diesem Fall profitieren Männer nach einer retinalen Ischämie, einer TIA oder einem Hirninfarkt mit einem mRS (modifizierte Rankin Skala) von <3 am ehesten. Eine CAS als Therapie der symptomatischen Carotisstenose kann bei einer 50-99 %igen Stenose erwogen werden. Allerdings geht aus den aktuellen Leitlinien ebenfalls hervor, dass bei Patienten, die ein niedriges Rezidivrisiko haben, eine erneute zerebrale Ischämie zu erleiden, eine Neubewertung der Indikation zur invasiven Behandlung möglich ist. Zu diesem Schluss kommen die Autoren der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose“, da die Überlegenheit der Kombination beider Therapien in der Vergangenheit ausschließlich gegenüber älteren medikamentösen Therapien geprüft wurde. Dabei wurde kein Vergleich mit den heute verwendeten evidenz-basierten pharmakologischen Therapien durchgeführt. Abschließend sollte bei der Indikation zur elektiven CEA beachtet werden, dass die Schlaganfallrate/Letalität während des Krankenhausaufenthalts nicht bei über 4 % liegen sollte ¹⁸.

Das Carotis-Arterien-Stenting ist eine minimal-invasive Behandlungsmethode, um die Carotisstenose zu therapieren und somit einen Schlaganfall zu verhindern. Dazu wird ein Ballonkatheter beispielsweise über eine Leistenpunktion in die verengte Arteria carotis vorgeschoben. Durch mehrmaliges Aufblasen und Entleeren des Ballons wird der Plaque an die Gefäßwand gedrückt. Auf diese Weise wird das Lumen des Blutgefäßes geweitet und der Blutfluss wird wieder hergestellt. Im Anschluss wird der Ballon entfernt und ein permanenter

Stent an die besagte Stelle im Gefäß eingesetzt. Der Stent dient dazu, das Gefäß dauerhaft offen zu halten ⁴⁶

Die Carotis-Endarteriektomie kann auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Sie beruht jedoch auf dem Grundprinzip, die Plaque innerhalb der Gefäßwand von dem Rest der intakten Gefäßwand abzutrennen und herauszuschneiden, um so die Gefäßverengung zu beseitigen. Zunächst kann die Arteria carotis mittels Längsschnittes eingeschnitten werden. Dann wird die Plaque rausgeschält und das Gefäß direkt oder mittels Patch-Plastik verschlossen. Eine weitere Option besteht darin, das Gefäß quer komplett einzuschneiden, um es im Anschluss durch Umstülpung von der Plaque zu befreien. Die zuletzt genannte Variante scheint mit einem geringeren Risiko der Re-Stenose assoziiert zu sein, wenn die Nähte dort platziert werden, wo der Durchmesser der Arterie am weitesten ist ^{47,48}. Grundsätzlich gilt die CEA als Standardverfahren. Für den Erfolg nach CAS liegen bisher nicht ausreichend Evidenzen vor. Wenn erschwerte Bedingungen für eine CEA vorliegen, dann sollte das CAS erwogen werden. Erschwerte Bedingungen liegen beispielweise vor, wenn die Stenose chirurgisch schwer erreichbar ist bei einer hochsitzenden und langstreckigen Stenose hinter dem Kieferwinkel, wenn eine Rezidivstenose nach bereits stattgehabter CEA vorliegt, oder es sich um eine radiogene Stenose handelt. Zudem scheint ein kontralateraler Carotisverschluss bei der CEA mit einem erhöhten Behandlungsrisiko einherzugehen. Beim CAS konnte kein erhöhtes Behandlungsrisiko festgestellt werden. Es gilt bei der Indikationsstellung für oder gegen eine CEA oder ein CAS darüber hinaus gehende klinische und morphologische Kriterien zu berücksichtigen ¹⁸.

2.1.3. Subarachnoidalblutungen

2.1.3.1 Übersicht

Subarachnoidalblutungen (SAB) sind für ca. 5 % aller Schlaganfälle verantwortlich ⁴⁹. Die Inzidenz von Subarachnoidalblutungen beträgt 9/100.000 Personenjahren und steigt mit dem Alter ⁵⁰. Etwa 85 % der SAB resultieren aus der Ruptur eines intrakraniellen arteriellen Aneurysmas ⁵¹. Subarachnoidalblutungen, verursacht durch eine Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, betreffen meist eher jüngere Patienten (<65J.) ⁵². Die 30-Tages-Letalität beträgt etwa 35 % ⁵³. Analysen des "National Center for Health Statistics of the United States" aus den Jahren 1979 bis 1994 ergaben, dass die Subarachnoidalblutung für 4,4 % aller Schlaganfalltodesfälle verantwortlich ist. Darüber hinaus war die SAB verantwortlich für 27,3 % der potenziell verlorenen Lebensjahre durch Schlaganfall im Alter von unter 65 Jahren. Das Verhältnis von potenziell verlorenen Lebensjahren durch die SAB war vergleichbar mit dem des ischämischen Schlaganfalls (38,5 %) und der intrakraniellen Blutung (34,2 %) ⁵⁴. Aus der „S1 Leitlinie Subarachnoidalblutung“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geht ebenfalls

hervor, dass etwa ein Drittel der durch Schlaganfälle verlorenen Lebensjahre auf die SAB zurückzuführen ist, ähnlich wie bei dem ischämischen Schlaganfall und der Hirnblutung⁵¹. Eine Subarachnoidalblutung ist eine Blutung in den kranialen und/oder in den spinalen Liquorraum. Dabei können die Ursachen vielfältig sein. Zunächst kann man die Subarachnoidalblutung in eine traumatische und nicht-traumatische Subarachnoidalblutung einteilen. Bezüglich der nicht-traumatischen SAB unterscheidet man die aneurysmale SAB, die durch eine Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas entsteht, von der perimesenzephalen SAB und nicht-perimesenzephalen basalen SAB ohne Nachweis einer Blutungsquelle und anderen SAB nicht traumatischer Ursache, die beispielsweise durch intrakranielle arterielle Dissektionen, arteriovenöse Malformationen oder zerebrale Amyloidangiopathie entstehen können⁵¹.

2.1.3.2 Unrupturierte Aneurysmen

Bei etwa 2-4 % der Bevölkerung kann ein intrakranielles Aneurysma diagnostiziert werden. Das durchschnittliche Rupturrisiko von bisher unrupturierten Aneurysmen beträgt 0,3 % bis >15 % in 5 Jahren (0,4 % - 0,6 % bei Aneurysmen die kleiner als 7 mm sind)⁵⁵. Bezüglich des Rupturrisikos gilt es darüber hinaus den PHASES-Score von Greving et al. zu erwähnen, nach welchem das durchschnittliche Rupturrisiko eines Aneurysmas innerhalb der folgenden 5 Jahre abgeschätzt werden kann. Der Score ist ein Akronym und beinhaltet folgende sechs Faktoren: die Populationszugehörigkeit des Patienten, das Vorhandensein von Bluthochdruck, das Alter, die Größe des Aneurysmas, eine vergangene Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma, sowie die Lokalisation des Aneurysmas. Bei der Populationszugehörigkeit wird unterschieden zwischen Nordamerika und Europa (ohne Finnland) (0 Punkte), Japan (3 Punkte), sowie Finnland (5 Punkte). Bezüglich eines vorhandenen Bluthochdrucks wird 1 Punkt vergeben oder 0 bei der Abwesenheit von Bluthochdruck. Beim Faktor Alter erhält ein Patient im Alter von < 70 Jahren keinen Punkt und im Alter von \geq 70 Jahren einen Punkt. Bezüglich der Größe des Aneurysmas erhält der Patient mit einem Aneurysma, das kleiner als 7mm ist keinen Punkt, bei einer Größe von 7-9,9mm drei Punkte, bei 10-19,9mm großen Aneurysmen 6 Punkte und bei einer Größe von \geq 20 mm 10 Punkte. Einer vergangenen Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma wird ein Punkt zugeordnet. Zuletzt erhält der Patient bei einem Aneurysma der Arteria carotis interna keinen Punkt, bei der Arteria cerebri media zwei Punkte, sowie bei einem Aneurysma der Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri anterior communicans, Arteria pericallosa, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebelli und Arteria cerebri posterior vier Punkte. Greving et al. postulierten, dass je höher der Score ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur des Aneurysmas. Zusammenfassend gelten nach dem PHASES-Score eine finnische oder japanische Populationszugehörigkeit, das Vorhandensein von Bluthochdruck, ein Alter \geq

70 Jahren, eine Größe des Aneurysmas von $\geq 7\text{mm}$, eine vergangene Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma und die Lokalisation im Bereich der Arteria cerebri media sowie im Bereich des anterioren und posterioren Stromgebiets als Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur⁵⁶. Bei der Indikation zu einer primär prophylaktischen Therapie gilt es den anzunehmenden Spontanverlauf gegenüber dem Therapierisiko abzuwägen. Wenn der Patient noch keine SAB aus einem anderen Aneurysma erlitten hat und das aktuelle asymptotische Aneurysma im Durchmesser kleiner als 7mm ist, wird nicht zu einer Behandlung geraten. Besitzt der Patient allerdings ein Aneurysma, dessen Maximaldurchmesser $\geq 7\text{mm}$ ist, dann kann eine Behandlung gerechtfertigt werden. Dabei gilt es, sowohl den Allgemeinzustand und neurologischen Zustand als auch das Alter des Patienten und mögliche Risiken beim Therapieverfahren zu beachten. Liegt ein asymptotisches Aneurysma in der hinteren Zirkulation, einschließlich der Arteria communicans posterior, so ist die Behandlung in Anbetracht aller oben genannten Faktoren gerechtfertigt. Eine Behandlung ist ebenso gerechtfertigt, wenn der Patient aus einem anderen Aneurysma schon eine SAB erlitten hat. Nicht empfohlen wird die Therapie kleiner asymptotischer intrakavernöser Carotidaneurysmen. Große und symptomatische intrakavernöse Carotidaneurysmen sollten je nach individueller Risikokonstellation des Patienten gegebenenfalls behandelt werden. Dabei ist primär auf eine endovaskuläre und gefäßerhaltende Therapie zu achten. Liegt ein unrupturiertes, aber kompressives symptomatisches intradurales Aneurysma vor, spielt die Größe des Aneurysmas keine Rolle. Es ist in jedem Fall eine Behandlung empfohlen⁵⁷.

2.1.3.3 Therapie von Subarachnoidalblutungen

Ein zentrales Ziel bei der Therapie der SAB besteht in der Erniedrigung des Blutdrucks auf ein normotensives Level, um die Blutung zu stoppen⁵⁸. Bis zur Versorgung eines rupturierten Aneurysmas ist ein arterieller Mitteldruck von 60-90mmHg anzustreben. Zu den Basismaßnahmen bei einer SAB zählen darüber hinaus Bettruhe und die Gabe von Antiemetika und Laxanzien bei Bedarf, um zu vermeiden, dass der Hirndruck des Patienten durch Pressen ansteigt. Zudem gilt es eine Hyperglykämie, eine Hypoglykämie und eine Hyponatriämie, sowie Fieber zu verhindern⁵¹.

Es gibt einige typische Komplikationen, die im Verlauf einer SAB auftreten können. Dazu zählen ein Hydrocephalus, wiederkehrende Blutungen oder zerebrale Ischämien^{51,58}. Tritt ein symptomatischer Hydrocephalus auf, so sollte eine externe Liquorableitung durchgeführt werden. Um verzögerte ischämische neurologische Defizite, die beispielsweise durch Vasospasmen zustande kommen, zu verhindern, sollte eine Vasospasmusprophylaxe mittels Nimodipin erfolgen. Diesbezüglich sollte auch eine eventuell bestehende Hypovolämie behandelt werden. Es ist eine Normovolämie anzustreben, da eine Hypovolämie meistens

durch eine Hyponatriämie ausgelöst wird, empfiehlt es sich die Volumentherapie primär mit isotonen Lösungen durchzuführen. Die endovaskuläre Therapie vasospasmusbedingter Ischämien kann grundsätzlich in Erwägung gezogen werden, ausreichende Evidenz findet sich dafür bisher nicht. Für den Fall, dass eine Aneurysmaversorgung bei aneurysmatischer SAB indiziert ist, sollte nach der Intervention eine subkutane Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen begonnen werden ^{51,58}.

Wenn der SAB eine Aneurysmaruptur zugrunde liegt, dann gibt es zwei interventionelle Therapiemöglichkeiten; das endovaskuläre Coiling durch die Neuroradiologie oder das Clipping durch die Neurochirurgie ⁵⁹. Die Okklusion des Aneurysmas sollte innerhalb von 72 Stunden nach der aneurysmatischen SAB erfolgen ⁵⁹. In der ISAT-Studie (2005) wurden beide Therapien miteinander verglichen ⁶⁰. Es zeigte sich für das Coiling eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für Mortalität und funktionelle Unabhängigkeit ein Jahr nach Behandlung eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas im Vergleich zum Clipping. Darüber hinaus war das Blutungsrisiko beim Coiling höher als beim Clipping ⁶⁰. In einem 10 Jahres Follow-Up zeigte sich eine geringere Mortalität und häufiger ein favorisierter mRS (0-2) bei den Patienten, die mittels Coiling versorgt wurden im Gegensatz zu jenen, die ein Clipping erhalten haben ⁶¹. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Begleitstudie N-ISAT-Studie ergaben signifikant geringere kognitive Leistungsminderungen 12 Monate nach Coiling gegenüber dem Clipping ^{51,62}. Einschränkend gilt zu erwähnen, dass die Empfehlungen der ISAT-Studie sich vorwiegend auf kleine Aneurysmen (90 % < 10mm), die in der vorderen Zirkulation liegen (95 %), beziehen. Zudem wurden in die Studie kaum Aneurysmen der Arteria cerebri media und der vertebrobasilären Zirkulation aufgenommen. Darüber hinaus sind Patienten im Alter von über 70 Jahren unterrepräsentiert ^{51,61}. Es gibt einige klinische Umstände, unter welchen ein Clipping eher angestrebt werden sollte. Dazu zählen die Lokalisation in der Arteria cerebri media und der Arteria pericallosa, vorliegende relevante intrakranielle Blutungen, das Vorliegen eines breithalsigen Aneurysmas und das Vorhandensein von Arterienästen, die vom Aneurysma ausgehen. Das Vorliegen anderer klinischer Umstände wiederum macht ein Coiling sinnvoller. Dazu gehören eine Lokalisation des Aneurysmas in der hinteren Zirkulation, ein Patientenalter >70 Jahre, eine schwere aneurysmatische Subarachnoidalblutung, gemessen an dem WFNS-Score, sowie Aneurysmen mit einem schmalen Hals ^{59,63,64}. Grundsätzlich gilt bei der Therapie von rupturierten Aneurysmen eine interdisziplinäre Abwägung zwischen Neuroradiologen und Neurochirurgen anzustreben, um je nach Patientenprofil die beste Entscheidung zu treffen. Aufgrund der besseren Langzeitergebnisse sollte, wenn sich Neuroradiologen und Neurochirurgen einig sind, das Coiling bevorzugt werden ^{51,59,61,63,65,66}.

2.1.3.4 Stentbehandlung bei Subarachnoidalblutungen

In einigen klinischen Konstellationen ist eine zusätzliche Stentimplantation bei der Aneurysmaausschaltung notwendig. Wenn ein Aneurysmahals sehr breit ist, dann ist ein Stent nötig, weil der Coil ohne Stütze durch den Stent aus dem Aneurysmasack entweichen kann¹³. Falls es zu einer Situation kommt, in welcher das Aneurysma nicht mit Coils ausgefüllt werden kann, kann eine Flow-Diverter-Stentimplantation Abhilfe schaffen. Ein Flow-Diverter-Stent verlangsamt den Blutfluss im Aneurysma, um somit nur im Aneurysma eine Thrombosierung zu erreichen⁶⁷. Auf diese Weise wird das Aneurysma ausgeschaltet, der Blutfluss im Gefäß wird dabei erhalten. Darüber hinaus kann eine Stentimplantation von Nöten sein, wenn eine Gefäßdissektion vorliegt oder wenn der Blutfluss im Gefäß bei kompliziertem Coiling aufrechterhalten werden muss, weil sich ein Thrombus gebildet hat oder ein Coil entwichen ist. Murchison et al. kommen zu dem Schluss, dass die zusätzliche Stentimplantation beim Coiling bei einer Subarachnoidalblutung riskanter ist als das Coiling alleine. Es gilt im Einzelfall abzuwägen, ob das Risiko einzugehen ist¹³.

Grundsätzlich liegt die Problematik einer Stentimplantation bei einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung darin, dass Stents aufgrund ihrer Thrombogenität die Gefahr von thromboembolischen Komplikationen bergen. Ischämische Schlaganfälle können durch Wandthrombusbildung, Verschluss des betreffenden Gefäßes, in welches der Flow-Diverter-Stent eingesetzt wird, oder durch distale Thromboembolien entstehen⁹. Um diese zu minimieren, bedarf es bei der Implantation des Stents einer geeigneten Thrombozytenaggregationshemmung. Letztere führt zum zweiten Problem, nämlich der erhöhten Blutungsneigung, die in einer Situation der akuten Hirnblutung zusätzliche Risiken mit unter Umständen letalem Ausgang birgt¹³.

2.1.4. Dissektionen

2.1.4.1 Übersicht

Die Inzidenz spontaner Dissektionen der extrakraniellen Arterien liegt für die Arteria carotis interna bei ca. 2,5-3/100 000 und für die Arteria vertebralis bei ca. 0,97-1,5/100 000^{68,69}.

Die Dissektion der Arteria carotis und der Arteria vertebralis geht meist aus einem Riss der Intimaschicht der Gefäßwand hervor⁶⁹. Dissektionen entstehen spontan oder sind traumatischer oder iatrogener Natur. In der Folge kann Blut in die Gefäßwandtasche gelangen und zu einem Wandhämatom führen. Liegt das Hämatom näher an der Intima, wird die ursächliche Dissektion subintimale Dissektion genannt und hat meist eine Stenose des Gefäßes zur Folge. Liegt das Hämatom näher an der Adventitia, wird die ursächliche

Dissektion als subadventitielle Dissektion bezeichnet und resultiert eher in einer aneurysmatischen Dilatation⁶⁹⁻⁷¹.

Dissektionen sind der Hauptgrund für einen Schlaganfall bei jüngeren Patienten⁷². Das Risiko eines Schlaganfalls nach einer Dissektion liegt unbehandelt bei etwa 70 % für die Arteria carotis interna und bei etwa 80 % für die Arteria vertebralis^{19,73,74}. Bei der Entstehung eines Schlaganfalls auf dem Boden einer Dissektion kommen als Ursache Embolien durch die verletzte Intima oder hämodynamische Prozesse in Frage⁷⁵.

Dissektionen können darüber hinaus auch in einer Subarachnoidalblutung münden, dabei kann eine intradurale Dissektion, die primär im Subarachnoidalraum entsteht, ursächlich sein oder eine extrakranielle Dissektion, die sich nach intrakraniell ausdehnt^{19,72}.

2.1.4.2 Standardtherapie bei Gefäßdissektionen

Es ist wichtig extradurale Dissektionen zügig zu behandeln, da das Schlaganfallrisiko sehr hoch ist¹⁹. Die Applikation einer Lysetherapie ist bei Ischämien aufgrund einer extraduralen Dissektion ohne vermehrte Komplikationen möglich^{19,76-78}. Für die Sekundärprophylaxe stehen Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien zur Verfügung, es konnte jedoch bisher keine Über- oder Unterlegenheit für eine der Therapiemodalitäten nachgewiesen werden¹⁹. Aus der Leitlinie „S1 Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnersorgenden Arterien“ geht die Empfehlung zur Thrombozytenaggregationshemmung nach extraduraler Dissektion in bestimmten Konstellationen hervor. Nach einem Hirninfarkt, einer TIA oder ausschließlich lokaler Symptomatik sollte eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Sekundärprophylaxe durchgeführt werden, wenn von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen ist, beispielsweise bei einem ausgedehnten Hirninfarkt oder bei einer ausschließlich intrakraniell lokalisierten Dissektion, oder wenn Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation vorliegen¹⁹. Eine Antikoagulation hingegen sollte beispielsweise nur dann verabreicht werden, wenn wiederkehrende Infarkte trotz Thrombozytenaggregationshemmung auftreten, wenn intraluminale arterielle Thromben vorliegen oder wenn eine arterielle Okklusion mit ausgeprägter poststenotischer Flussreduktion vorliegt. Bei intraduraler Lage der Dissektion ist eine Antikoagulation in der Regel kontraindiziert^{19,79,80}.

2.1.4.3 Stentbehandlung bei einer Gefäßdissektion

Um eine Stenose, die nach einer Gefäßdissektion entstanden ist, zu beseitigen und das Gefäßlumen wiederherzustellen, können Stents eingesetzt werden. Die ASA/AHA-Leitlinien 2011 mit dem Titel „Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease“ raten jedoch bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA

und einer Dissektion der extrakraniellen Arteria carotis oder Arteria vertebralis zur antithrombotischen Therapie. Ein Stenting sollte bei Patienten erwogen werden, deren neurologische Symptome nach antithrombotischer Therapie nicht rückläufig sind, wiederkehrende ischämische Infarkte auftreten oder es trotz einer induzierten Hypertension durch Katecholamine zu einer hämodynamischen Dekompensation kommt. Laut der S1 Leitlinie „Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien“ liegen allerdings noch keine ausreichenden Belege über den Nutzen vor^{19,20}.

2.2. Risiken und Komplikationen bei Stentimplantationen

Stentimplantationen und Implantationen von Flow-Diverter-Stents bergen einige Komplikationen. Dabei handelt es sich vor allem um thromboembolische Ereignisse, technische Komplikationen, wie die falsche Platzierung des Stents oder die Dislokation, Gefäßverletzungen und Gefäßverschlüsse, sowie verspätete Komplikationen, wie Blutungen und Aneurysmarupturen³. Zu weiteren Risiken bei der Stentimplantation in die Arteria carotis zählen Emboli oder Stentthrombosen, die in periprozeduralen Schlaganfällen oder dem Tod münden können^{3,81-83}. In einem systematischen Review von Touzé, Trinquart, Chatellier und Mas wurden Daten aus Studien von 1990-2008 mit 54 713 Patienten verglichen. Dabei konnte eine durchschnittliche Rate von 4,7 % für einen periprozeduralen Schlaganfall oder Tod beim Carotis-Stenting detektiert werden⁸⁴. Ein weiteres Risiko ist die Restenosierung des Stents⁸¹. Darüber hinaus wird in der Literatur das Hyperperfusionssyndrom beschrieben, in dessen Folge es zu intrazerebralen Blutungen kommen kann⁸⁵⁻⁸⁷. Als besonders gefährdet gelten vermutlich Patienten, die eine hochgradige Stenose der Arteria carotis interna, eine höhergradige Stenose oder einen Verschluss der kontralateralen Arteria carotis interna, sowie nur schwach ausgebildete intrazerebrale Kollateralen besitzen. Eine perioperative Hypertension gilt auch als ein Risikofaktor⁸⁵.

2.2.1. Risikofaktoren für eine In-Stent-Restenose

Die akute Stent-Thrombose ist eine Komplikation von arteriellen Stentimplantationen und Angioplastien⁸³. Im Folgenden werden Studienergebnisse aus Fall-Studien und einer retrospektiven Datenanalyse vorgestellt, die Risikofaktoren und Gründe für einen Stentverschluss innerhalb der ersten Woche nach der Stentimplantation beschreiben. Risikofaktoren für eine akute In-Stent-Thrombose können systemischer Natur sein⁸⁸. So kann eine nicht adäquate Thrombozytenaggregationshemmung ein Grund sein. Dazu zählt beispielsweise die Behandlung mit einer Monotherapie statt einer dualen Plättchenhemmung, eine Thrombozytenaggregationshemmer-Resistenz⁸⁹ oder eine frühzeitig beendete oder nicht adäquate Therapie^{88,90}. Ein weiterer Grund für eine In-Stent-Thrombose kann darin liegen,

dass Patienten sich in einem hyperkoagulablen Zustand befinden könnten⁸⁸. Dies ist bei Thrombozythämie⁹¹⁻⁹³, Diabetes Mellitus⁸⁸ oder Heparin-Resistenz der Fall⁸⁸. Des Weiteren kann ein unzureichend behandeltes Vorhofflimmern ebenso zu einer In-Stent-Thrombose führen⁹³. Darüber hinaus können auch lokale Gründe einer In-Stent-Thrombose zugrunde liegen⁸⁸. Dabei können folgende Umstände eine Rolle spielen: eine Gefäßdissektion⁸⁸, die übermäßige Plaqueprotrusion in den Stent hinein^{88,93}, eine frühe Restenosierung des Gefäßes⁸⁸, sowie eine nicht geeignete Passform des Stents^{88,94}. Zuletzt untersuchten Yilmaz et al. die Sicherheit einer Implantation von zweilagigen Stents bei Tandemokklusionen der Arteria carotis interna, dabei wurde als Tandemokklusion der Verschluss der Arteria carotis interna im intrakraniellen Segment und am Ursprung bezeichnet. Die Implantation eines doppellagigen Stents erwies sich als Risikofaktor für einen akuten Stentverschluss. Der Grund lag laut Angaben der Autoren vermutlich an der erhöhten Thrombogenität der zwei Lagen des Micromesh in Kombination mit einer nicht ausreichenden Thrombozytenaggregationshemmung⁹⁵.

Aus Studien zu Risikofaktoren bezüglich der später auftretenden Restenosierungen von intrakraniellen Stents ist bereits bekannt, dass ein Diabetes Mellitus mit einem erhöhten Restenosierungsrisiko verbunden ist⁹⁶⁻⁹⁸. Pop et al. untersuchten Risikofaktoren für das spätere Auftreten von Stentverschlüssen nach Thrombektomie bei akuten Schlaganfällen mit Tandemokklusionen. Tandemverschlüsse wurden als Verschluss der extrakraniellen Arteria carotis interna in Kombination mit einem intrakraniellen Verschluss in der anterioren Zirkulation gewertet. Dabei wurden Stentverschlüsse gewertet, die im Rahmen von Follow-up-Untersuchungen im Zeitraum von 3 Monaten bis zu einem Jahr nach dem initialen Schlaganfall auftraten. Die Autoren werteten eine Thrombozytenaggregationshemmer-Monotherapie, Diabetes Mellitus, einen höheren NIHSS-Score bei Aufnahme sowie die Anwesenheit von einem Thrombus innerhalb des Stents auf der abschließenden angiografischen Kontrolle als Risikofaktoren für einen Stentverschluss⁹⁹.

Zhu et al. untersuchten das Risiko für Restenosierungen nach Implantation eines Bare-Metal-Stents bei symptomatischer intrakranieller Atherosklerose ($\geq 50\%$). Dabei galten ein Diabetes Mellitus und eine längere atherosklerotische Läsion als Risikofaktoren für eine In-Stent Restenose⁹⁸.

Darüber hinaus wird in der Literatur ein Phänomen beschrieben, welches für die Entstehung von ischämischen Ereignissen auch unter Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern verantwortlich ist. Es wird als „High Residual Platelet Reactivity“ (HRPR) bezeichnet. Darunter ist zu verstehen, dass die Thrombozyten einiger Patienten nach einer Loading Dosis von einem Thrombozytenaggregationshemmer eine erhöhte Reaktivität aufweisen, welche sich wiederum in einem verminderten Ansprechen auf Clopidogrel äußert. Studien haben ergeben, dass je höher die HRPR ist, desto höher ist das

Risiko von kardiovaskulären Ereignissen ^{100,101}. Stone et al. fanden heraus, dass die erhöhte Thrombozytenreaktivität auf Clopidogrel nach der Implantation eines koronaren Drug-Eluting Stents bei der Entstehung von Stentthrombosen auch ein Jahr nach der Intervention eine Rolle spielt ¹⁰².

2.3. Präventive Maßnahmen zur komplikationslosen Stentbehandlung

Um mögliche Komplikationen wie Gefäßverschlüsse durch Thrombosierungen und Blutungen zu vermeiden, gilt es eine geeignete Gerinnungstherapie zu applizieren. Die optimale medikamentöse Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung ist bislang allerdings unklar ^{10,11}.

Entscheidend bei der Vermeidung von Komplikationen ist eine Balance zwischen medikamentöser Erhöhung des Blutungsrisiko und ausreichender Thrombozytenaggregationshemmung zur Verhinderung von Stentverschlüssen ^{11,12}.

2.3.1. Loading bei elektiven Interventionen

Für Stentimplantationen wird meistens eine duale Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen, um thromboembolische Komplikationen zu verhindern ⁴. Diese kann aus Aspirin und Clopidogrel bestehen. Die Thrombozytenaggregationshemmung wird nicht unmittelbar nach der Administration erreicht ¹³. Aus diesem Grund sollten Patienten vor einer neurovaskulären Intervention ein Loading mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung erhalten ^{3,103}. Im Folgenden wird auf die Medikamente eingegangen, die für diesen Zweck in Frage kommen.

2.3.2. Aspirin

2.3.2.1 Übersicht

Aspirin (ASS) ist ein weit verbreitetes Medikament zur Thrombozytenaggregationshemmung. Es wird zur Prävention und zur Behandlung von vaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Schlaganfall, Herzinfarkt und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) angewendet ¹⁰⁴.

2.3.2.2 Wirkmechanismus

Aspirin entfaltet die antithrombotische Wirkung durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Durch die Acetylierung der Cyclooxygenase (COX) an der funktionell wichtigen Aminosäure Serin kann das Substrat Arachidonsäure nicht am katalytischen Zentrum an die Aminosäure Tyrosin binden. Somit kann die Cyclooxygenase

kein Thromboxan A₂ aus der Arachidonsäure bilden, welches für die Thrombozytenaggregation relevant ist. Es gibt zwei Unterformen der COX, die COX-1, welche dauerhaft im endoplasmatischen Retikulum vieler Zellen, auch in den Thrombozyten exprimiert wird und die COX-2, welche bei Entzündungen in Endothelien exprimiert wird^{104,105}. Aspirin hat eine höhere Affinität zu der COX-1. Somit kann Aspirin die Hemmung der Thrombozyten schon bei sehr geringen Dosen entfalten, verglichen mit der antiinflammatorischen Wirkung über die COX-2^{104,106,107}.

Der Effekt in den Endothelzellen ist aufgrund der Plasma-Halbwertszeit und der Tatsache, dass die Endothelzellen die COX erneut synthetisieren können, vorübergehend. In Thrombozyten, die kernlos sind und keine neue mRNA synthetisieren können, ist der Hemmeffekt irreversibel¹⁰⁴.

Nach der oralen Aufnahme ist der Beginn einer messbaren Plättchenhemmung innerhalb von 60 Minuten nachweisbar^{104,105,108}. Obwohl ASS schnell eliminiert wird, hält die Wirkung über die Lebensdauer der Thrombozyten an, also etwa 7 ± 2 Tage¹⁰⁴. Bei Gabe von niedrigdosiertem Aspirin ist allerdings erst 2-4 Tage nach der Erstgabe mit der maximalen Thrombozytenaggregationshemmung zu rechnen. Aus diesem Grund sollte eine akute Behandlung mit Aspirin aus einem Schema von einer Loading Dosis und einer anschließenden kontinuierlichen Gabe in niedriger Dosierung bestehen¹⁰⁹. Bei einem geplanten Stenting der Arteria carotis oder intrakraniellen Gefäßen wird Aspirin in der Regel 3-5 Tage vor der Intervention angesetzt¹⁰⁸.

2.3.2.3 Dosierung

Möchte man Aspirin dauerhaft verabreichen, dann eignet sich eine Dosierung von 75-150 mg / Tag¹¹⁰. In einer Akutsituation sollte ein Loading in einer Dosierung von 300-325 mg verwendet werden¹⁰⁴.

2.3.2.4 Effektivität

Laut der „Antithrombotic Trialists' meta-analysis“ gilt Aspirin als protektiv für Patienten, die unter dem erhöhten Risiko leiden, ein akutes vaskuläres Verschlussereignis zu erleiden. Zu den Verschlussereignissen werden beispielsweise folgende gezählt: Myokardinfarkt, Schlaganfall, zerebrale Ischämien oder periphere arterielle Verschlusskrankheit¹¹⁰.

Aspirin wirkt allerdings nicht immer und verhindert etwa 75 % der vaskulären Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer Atherothrombose nicht¹⁰⁴. Es gibt dafür zahlreiche Gründe. Dazu zählen eine inadäquate Einnahme, verringerte Bioverfügbarkeit oder die gleichzeitige Einnahme von Nicht-Steroidalen Antirheumatika¹⁰⁴. Des Weiteren hemmt Aspirin die Thromboxan-Synthese nicht vollständig¹¹¹. Darüber hinaus gibt es weitere Aktivatoren der

Thrombozytenaggregation, die nicht Thromboxan abhängig sind. Dazu zählen beispielsweise ADP, Thrombin und Kollagen. Durch diese Aktivatoren kann es auch bei Aspirin-Einnahme zu einer Thrombose kommen ¹⁰⁵.

2.3.3. Clopidogrel

2.3.3.1 Übersicht

Clopidogrel ist ein Thienopyridin-Derivat der zweiten Generation und ist wesentlich potenter als das Thienopyridin der ersten Generation Ticlopidin und potenter als der COX-1-Hemmer Aspirin ^{104,112,113}. In der CAPRIE Studie wurde an Patienten, die bereits ein vaskuläres Ereignis wie einen ischämischen Schlaganfall, einen Myokardinfarkt oder eine pAVK erlitten haben, getestet, ob Clopidogrel oder ASS das Risiko eines weiteren Ereignisses effektiver senkt. Ergebnis der Studie war, dass Clopidogrel bei geringerem Nebenwirkungsprofil besser wirksam ist ^{113,114}.

2.3.3.2 Wirkmechanismus

Clopidogrel verhindert die Aktivierung der Thrombozyten, indem es den Adenosin-Di-Phosphat (ADP)-Rezeptor selektiv und irreversibel blockiert. Somit kann ADP nicht mehr an den ADP-abhängigen Rezeptor (P2Y₁₂) der Thrombozyten binden und in der Folge kommt es nicht zur ADP-abhängigen Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors. Letzterer ist der wichtigste Rezeptor für Fibrinogen und dient zur Vernetzung der Thrombozyten untereinander ^{104,113,115-118}. Clopidogrel ist ein Prodrug und muss in der Leber über Cytochrom P450 Enzyme aktiviert werden ¹¹⁸⁻¹²⁰.

Eine Wirkung wurde bereits zwei Stunden nach Einzelgabe festgestellt, eine signifikante Blockade der Rezeptoren wird allerdings erst bei einer Loadingdosis von etwa 300mg nach 6 Stunden erreicht. Die Hemmung der Thrombozyten bleibt solange bestehen, bis der Thrombozyt untergeht, was 7 ± 2 Tage dauert ^{104,121,122}.

2.3.3.3 Dosierung

Clopidogrel sollte bei täglicher Einnahme in einer Dosierung von 75mg und bei einem Loading in einer Dosierung von 300mg eingenommen werden ¹⁰⁴.

2.3.3.4 Effektivität

Die Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel wird nicht bei jedem Patienten optimal erreicht. Während einige Patienten ein gutes Ansprechen auf Clopidogrel zeigen, bleibt dieses bei einigen Patienten aus. Zudem scheint eine gute Wirksamkeit nach einem

Loading mit Clopidogrel dosisabhängig zu sein ¹²³⁻¹²⁵. Es gibt zahlreiche Studien, die auf interindividuelle Unterschiede bei der Wirkung von Clopidogrel hinweisen. Patienten, die weniger stark auf Clopidogrel ansprechen, werden als resistent bezeichnet ¹²⁶. Die verschiedenen Resistenzmechanismen kann man in extrinsische und intrinsische einteilen. Zu den extrinsischen Faktoren zählen eine zu geringe Dosierung, eine Non-Compliance seitens des Patienten oder Medikamenteninteraktionen ¹²⁷. Medikamente, die ein Substrat von CYP3A4 sind oder es blockieren, können potenziell dazu führen, dass Clopidogrel nicht in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird ¹¹⁸. Zudem kann die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Medikamente, die über das Cytochrom 2C19 metabolisiert werden, abgemildert werden. Folglich sollte Clopidogrel nicht zusammen mit Omeprazol verabreicht werden ¹⁰⁴. Zu den möglichen intrinsischen Mechanismen zählen Polymorphismen vom P2Y₁₂ Rezeptor, welche dazu führen, dass die Anzahl an Rezeptoren zunimmt, die über Clopidogrel blockiert werden. Zudem kann es interindividuell zu einer erhöhten Freisetzung von ADP kommen, die eine vermehrte Aggregation der Thrombozyten zur Folge hat. Darüber hinaus wird eine Hochregulation anderer Faktoren der Thrombozytenaggregation, wie beispielsweise Thrombin, ADP oder Thromboxan, diskutiert, die ebenfalls zur vermehrter Thrombozytenaggregation führt ^{118,127}. Um zu evaluieren, ob die Thrombozytenmedikation bei dem jeweiligen Patienten Wirkung zeigt, kann der VerifyNow-Test verwendet werden. Bei diesem optischen Verfahren entnimmt man dem Patienten Vollblut, das zu einer Mischung aus Thrombozytenagonisten, beispielsweise ADP, und mit Fibrinogen beschichteten Polystyrolkugeln gegeben wird. Wenn die Thrombozyten des Patienten nicht ausreichend gehemmt wurden, kommt es zu einer Aggregation mit den Polystyrolkugel. In der Folge kommt es zum Ausfallen der Komplexe aus der Lösung. Der Test misst anschließend die Lichtabsorption. Mit dem Verify-Now-Test kann sowohl die Therapie mit Aspirin und Clopidogrel, als auch mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren überwacht werden ^{128,129}.

2.3.4. Duale Thrombozytenaggregationshemmung

2.3.4.1 Übersicht

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor auf der einen Seite und Aspirin auf der anderen Seite bringt Vorteile bei der Sekundärprävention für Patienten mit erhöhtem thrombotischem Risiko ¹⁰⁴. So ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel mittlerweile eine Standardtherapie bei perkutanen Stentimplantationen unterschiedlicher Indikationen zur Vermeidung von Stent-Thrombosen ¹³⁰. Eine randomisiert kontrollierte kardiologische Studie aus dem Jahre 2001 zeigte eine Überlegenheit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mittels Aspirin und Clopidogrel gegenüber der Aspirin-

Monotherapie in Bezug auf die Risikoreduktion von ischämischen, vaskulären Komplikationen nach akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung¹³¹. Zudem scheint die Thrombozytenaggregation mit Aspirin und Ticlopidin gegenüber der Therapie mittels intravenösem Heparin, Phenprocoumon und Aspirin zur Vermeidung von ischämischen und hämorrhagischen Komplikationen nach Implantation eines Koronararterienstents überlegen zu sein¹³². Die POINT-Studie evaluierte die Wirksamkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mittels Aspirins und Clopidogrel gegenüber der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Aspirin nach einem geringgradigen Schlaganfall oder einer TIA. Es konnte eine signifikante Verringerung von ischämischen Komplikationen innerhalb von 90 Tagen bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zur Monotherapie festgestellt werden (5 % vs. 6,5 %). Allerdings zeigten sich unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mehr hämorrhagische Komplikationen (0,9 % vs. 0,4 %)¹³³ aufgrund der synergistischen Effekte der beiden Medikamente^{130,131,134}. Aus diesem Grund befassen sich einige Forschungsgruppen mit der Entwicklung eines geeigneten Scores, der zum Ziel hat, bestimmte Patientengruppen zu detektieren, die nach Abwägung aller Risiken eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhalten sollten¹³⁴. In der klinischen neurologischen Praxis wird aktuell nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine doppelte Plättchenhemmung für 21 Tage empfohlen¹³⁵.

2.3.5. Besonderheiten der medikamentösen Therapie in der Notfallsituation

Bei einer notfallmäßigen Intervention birgt die Thrombozytenaggregationshemmung insbesondere mittels Clopidogrel gewisse Nachteile. Manche Patienten besitzen aufgrund genetischer Variationen ein vermindertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel^{3,126,136}. Bei einem zunächst unbekanntem Patienten können diese interindividuellen Wirkungsunterschiede von Clopidogrel gravierende Folgen auf die Thrombozytenaggregationshemmung haben. Zudem wird die Wirkung von Clopidogrel abgemildert durch andere Medikamente, die ebenfalls in der Leber mittels Cytochrom P450 Enzymen metabolisiert werden. Die zusätzliche Einnahme von solchen Medikamenten, die die Wirkung von Clopidogrel abschwächen, kann bei einer notfallmäßigen Intervention nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist mit einer optimalen Wirkung von Clopidogrel erst nach etwa 6 Stunden zu rechnen^{104,121}. Dies ist ungünstig, weil eine optimale Thrombozytenaggregationshemmung bei der Stentimplantation bereits unmittelbar nach Applikation des Medikaments in Notfallsituationen wichtig ist.

2.3.6. Tirofiban als Alternative für die Notfallsituation

GP1Ib/IIIa-Inhibitoren, zu denen Tirofiban zählt, werden in Notfallsituationen zur Stentimplantation eingesetzt, weil sie intravenös verabreicht werden können, einen prompten Wirkungseintritt haben und die Wirkung nach Absetzen der Medikation zügig wieder abnimmt, sodass man schnell auf Nebenwirkungen Einfluss nehmen kann¹⁰. Somit kann Tirofiban als Überbrückungsmedikation fungieren, bis die Wirkung von Aspirin und Clopidogrel einsetzt, welches flankierend eindosiert wird¹⁰.

2.3.6.1 Übersicht und Wirkmechanismus

Tirofiban, Abciximab und Eptifibatid gehören zur Gruppe der GP1Ib/IIIa-Rezeptor-Antagonisten¹⁰⁴. Nach der Thrombozytenaktivierung durch einen Agonisten kommt es zur Konformationsänderung des GP1Ib/IIIa-Rezeptors. Durch die Konformationsänderung wird die Affinität des Rezeptors für Fibrinogen erhöht. Anschließend kommt es über die Bindung von Fibrinogen zur Vernetzung benachbarter Thrombozyten. GP1Ib/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren blockieren den Fibrin-bindenden Rezeptor und verhindern somit die Thrombozytenaggregation^{137,138}. Tirofiban ist ein Tyrosinderivat und gleichzeitig ein kompetitiver Inhibitor. Es imitiert eine Aminosäuresequenz des Fibrinogens und interagiert auf diese Weise mit dem Rezeptor¹⁰⁴.

Tirofiban hat eine enge therapeutische Breite und bindet innerhalb von weniger als einer Minute an die Thrombozyten. Die Plasmahalbwertszeit von Tirofiban beträgt etwa 2 Stunden. Das Medikament wird zu 75 % über die Niere und zu etwa 25 % über die Leber verstoffwechselt. Daraus folgt, dass die Dosis bei Niereninsuffizienz erniedrigt werden muss. Die Thrombozytenhemmung ist proportional zur Konzentration im Plasma und normalisiert sich etwa 8 Stunden nach Ende der Administration¹⁰⁴.

2.3.6.2 Dosierung

Empfohlen ist eine Infusion von 0,5 µg/kg über >30 min, anschließend sollte die Infusion mit 0,1 µg/kg für 16-24 Stunden fortgeführt werden^{104,139,140}.

2.3.6.3 Nutzen und Risiken von Tirofiban

Tirofiban (Präparatname: Aggrastat) wird in der Kardiologie bereits vielfach eingesetzt¹³⁷. Seit einigen Jahren findet der Einsatz auch in neurovaskulären Behandlungen Anklang¹⁴¹. Das Medikament wurde bereits 2008 erfolgreich bei der Behandlung einer akuten periinterventionellen In-Stent-Thrombose beim Carotis-Arterien-Stenting verwendet¹⁴². Allerdings gibt es grundsätzlich wenig Erfahrungen mit Tirofiban bei neuroendovaskulären Therapien⁹.

Die dünne Studienlage zu Tirofiban ergibt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich möglichen Nutzens und Risiken. In der SATIS-Studie aus dem Jahre 2018 konnte bei einer Tirofibanadministration nach einem akuten ischämischen Schlaganfall eine Verbesserung des Überlebens fünf Monate nach dem Schlaganfall festgestellt werden. Zudem erreichte die mit Tirofiban behandelte Gruppe ein besseres Outcome gemessen am mRS-Score und am NIHSS-Score¹³⁷. In einer Studie von Lee et al. konnte unmittelbar nach der Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit Tirofiban zusätzlich zur Thrombektomie und zum Stenting ein signifikant besserer mRS detektiert werden. Dieses Ergebnis ließ sich allerdings 90 Tage nach der Behandlung nicht mehr nachweisen¹⁰. Zhang et al. konnten ein besseres funktionelles Outcome (mRS 0-2) 90 Tage nach einer Thrombektomie und zusätzlicher Gabe von Tirofiban belegen¹⁴³. Laut einer Studie von Zhao et al. aus dem Jahre 2017 konnte eine verringerte Mortalität bei einer Behandlung mit Tirofiban und endovaskulärer Thrombektomie erreicht werden¹⁴⁴. Den positiven Ergebnissen zur Wirksamkeit von Tirofiban stehen zwei weitere Studien mit negativem Ergebnis gegenüber. Torgano et al. konnten durch Tirofiban keine Verbesserung bezüglich des NIHSS-Score, des mRS-Scores und der Mortalität nach 3 Monaten im Vergleich zu Aspirin feststellen¹⁴⁵. Laut Kellert et al. sei Tirofiban sogar mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert².

Betrachtet man das Risiko von vermehrten Blutungskomplikationen unter Tirofibangabe so zeigen Studien ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse an. Eine Studie mit 162 Patienten von Kellert et al. konnte Tirofiban ein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen attestieren². Die SATIS-Studie ergab für die Tirofibangruppe mehr zerebrale Blutungen, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant¹³⁷. Es gab weitere Studien, in denen gezeigt wurde, dass Tirofiban nicht mit mehr zerebralen Blutungen assoziiert ist, allerdings erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz^{10,145-147}.

Betrachtet man das Risiko für periinterventionelle thromboembolische Komplikationen beim Stent-assistierten Coiling von intrakraniellen Aneurysmen, so konnten Zi-Liang et al. für die Tirofibangabe im Vergleich zu einer Loadingdosis von Clopidogrel und nachfolgender dualer Thrombozytenaggregationshemmung ein signifikant verringertes Komplikationsrisiko nachweisen¹⁴⁷.

Die Wirksamkeit von Tirofiban bei der Verhinderung von Wiederverschlüssen des zuvor eröffneten Gefäßes konnten Zhang et al. zeigen. In der Gruppe, die zusätzlich zur Stent-gestützten mechanischen Thrombektomie Tirofiban erhielt, ergaben sich signifikant weniger Reokklusionen als in der Kontrollgruppe. Während in einigen Fällen eine permanente Stentimplantation durchgeführt wurde, wurde bei den anderen Patienten der Stent nach der mechanischen Rekanalisation wieder entfernt¹⁴³.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der Studie ist die Sicherheit und Effektivität von Tirofibanapplikationen in Notfallsituationen bei Stentimplantationen zusätzlich zur sonstigen medikamentösen Therapie zu evaluieren.

Dazu wird in der vorliegenden Arbeit auf bereits bestehende Patientendaten zurückgegriffen und ein Vergleich zwischen zwei Behandlungsgruppen gezogen, die beide neben der endovaskulären Stentimplantation aus diversen Indikationen medikamentös mittels Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern eingestellt wurden. Der entscheidende Unterschied der beiden Versuchsgruppen besteht darin, dass eine Behandlungsgruppe zusätzlich Tirofiban erhielt, während bei der Kontrollgruppe die Tirofibangabe ausblieb.

Zudem gibt es eine dritte Gruppe, welche ein 4-tägiges Loading mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung erhalten hat und folglich weniger Komplikationen erleiden müsste. Diese Gruppe soll als Referenzgruppe dienen.

Analysiert werden in dieser Arbeit Komplikationen wie intrakranielle Blutungen, Stentverschlüsse sowie ein letaler Ausgang einer Intervention. Zudem wird das klinische Outcome anhand der modified Rankin Skala validiert. Periinterventionelle Komplikationen wurden nicht in die Analyse aufgenommen, da in diesen Fällen neben der Medikation auch interventionsbedingte Gründe für die Komplikationen vorgelegen haben könnten.

3. Material und Methoden

3.1. Studientyp

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Datenanalyse. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln hat für den dieser Studie zugrundeliegenden Antrag (Nr. 21-1168) festgestellt, dass keine berufsrechtliche Beratungspflicht vorliegt.

3.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 246 Patienten, die in den Jahren 2011-2017 eine neuroradiologische Intervention an der Uniklinik Köln erhalten haben. Basierend auf der OPS-Codierung wurden alle Patientenfälle herausgesucht, bei denen Stent-Anlagen, Flowdiverter- und Stent-gestützte Coil-Okklusionen von Aneurysmen durchgeführt wurden. Das Flussdiagramm in Abbildung 1 zeigt die Selektion des analysierten Patientenkollektivs. Die für die Studie relevanten Daten wurden aus dem Patienten-Informationssystem in eine Excel-Tabelle anonymisiert übertragen. Jede Patientin und jeder Patient erhielt eine ID zusammengesetzt aus einem Buchstaben für den Standort („K“) gefolgt von einer x-stelligen Nummer. Eine Rückverfolgung von der ID zur Patientenakte ist nicht möglich. Die Patienten befanden sich entweder auf der neurologischen Intensivstation oder auf der Normalstation. Aufgrund einiger Kriterien, wie der Doppeltennung, Fehlkodierungen, sowie unzureichender, widersprüchlicher Dokumentation oder unzureichendem Loading für einen Elektiv-Patient hat sich die Analyse auf 165 Patienten beschränkt. Als suffizientes Loading wurde eine 4-tägige Einnahme von dualer Thrombozytenaggregationshemmung gewertet.

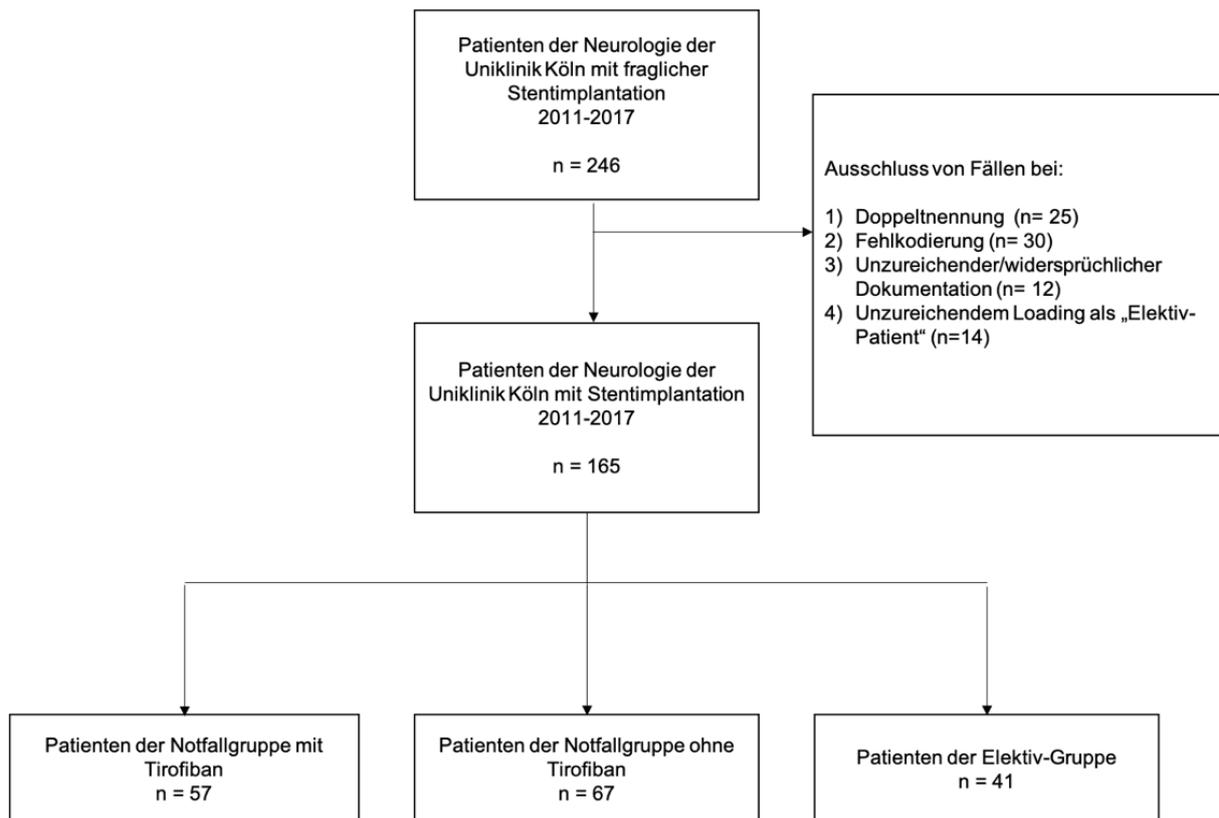


Abbildung 1 Flussdiagramm zur Selektion des Patientenkollektivs aus einer bestehenden Datenbank der Uniklinik Köln (Neurologie) mit fraglicher Stentimplantation, Angaben in absoluten Zahlen, aufgelistet sind Kriterien, anhand derer eine Selektion stattgefunden hat

3.3. Datenerhebung

Die relevanten Patientendaten lagen in der Orbis-Datenbank der Uniklinik Köln vor. Zusätzlich zu den Patientenakten wurden Krankenblätter der Intensivstation, welche nach dem Aufenthalt des Patienten eingescannt vorlagen, zur Datenerhebung genutzt. Darüber hinaus wurden die Befunde der Untersuchungen, insbesondere der Bildgebungen eingesehen.

3.4. Parameter

Für die Untersuchung wurden verschiedene Parameter herangezogen, die in der Tabelle 1 aufgelistet sind.

Tabelle 1 Auflistung aller erhobenen Patientencharakteristika und klinischer Endpunkte

Variable	Ausprägung
Geschlecht	m/w
Alter	< 65 vs. \geq 65
Alter	Mittelwert \pm Standardabweichung
Z.n. Lungenembolie	ja/nein
Z.n. KHK	ja/nein
Stentanzahl	1 vs. > 1
Gefäßlokalisierung	vordere vs. hintere Zirkulation
Stentlokalisierung	extra-/intrakraniell
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	0-1 vs. \geq 2
HAS-BLED-Score	0-2 vs. \geq 3
Loading	ja/nein
Lyse	ja/nein
NIHSS bei Aufnahme	0 - 24 (Mittelwert \pm Standardabweichung)
ASS präinterventionell	ja/nein
Clopidogrel präinterventionell	ja/nein
Prasugrel präinterventionell	ja/nein
Marcumar präinterventionell	ja/nein
DOAK präinterventionell	ja/nein
Heparin präinterventionell	ja/nein
ASS periinterventionell	ja/nein
Clopidogrel periinterventionell	ja/nein
Prasugrel periinterventionell	ja/nein
Ticagrelor periinterventionell	ja/nein
Tirofiban periinterventionell	ja/nein
Heparin periinterventionell	ja/nein
ASS postinterventionell	ja/nein
Clopidogrel postinterventionell	ja/nein
Prasugrel postinterventionell	ja/nein
Ticagrelor postinterventionell	ja/nein
Indikation	Stenose/Dissektion/Aneurysmaruptur
Stentverschluss	ja/nein
intrakranielle Blutung	ja/nein
mRS	0-2 vs. 3-6

Tod

ja/nein

Z.n, Zustand nach; KHK, koronare Herzkrankheit; vordere Zirkulation, Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria communicans anterior, Arteria ophthalmica, Arteria subclavia; hintere Zirkulation, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior, Arteria inferior posterior cerebelli; extrakraniell: Arteria carotis interna, Arteria carotis communis, Arteria subclavia, Arteria brachialis; intrakraniell, Arteria cerebri media, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri anterior; CHA₂DS₂-VASc-Score, Risikoscore für Thrombembolie bei Vorhofflimmern; HAS-BLED-Score, Risikoscore zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden; Loading, Patienten die bereits ein Medikament zur Plättchenhemmung oder Antikoagulation vor dem notfallmäßigem Stenting eingenommen haben NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; DOAK, direkte orale Antikoagulation; mRS, modified Rankin Scale

Im Folgenden werden die verwendeten Variablen definiert und erklärt:

Das Alter der Patienten wurde in zwei Variablen dargestellt, als Mittelwert mit Standardabweichung und als dichotomisierte Variable mit der Ausprägung <65 Jahren und ≥65 Jahren. Die Variable „Z.n. Lungenembolie“ und „Z.n. Intrakranieller Blutung“ gibt an, ob ein Patient in der Vorgeschichte eine Lungenembolie oder eine intrakranielle Blutung erlitten hat. Zu intrakraniellen Blutungen werden sowohl intrazerebrale Blutungen als auch Subarachnoidalblutungen, subdurale, epidurale und intraventrikuläre Blutungen gezählt. Ob die Patienten an einer koronaren Herzkrankheit leiden, gibt der Parameter „KHK“ an. Die Variable „Stentanzahl“ beschreibt die Anzahl der implantierten Stents. Als Auswahlmöglichkeiten besteht die Implantation eines einzelnen Stents oder mehr als eines Stents bei der Intervention. Bei letzterem wird die Anzahl nicht genauer angegeben. Mit der Variable „Gefäß“ wird näher bezeichnet, ob der Patient an einem Gefäß der vorderen oder hinteren Zirkulation behandelt wurde. Zur vorderen Zirkulation gehören folgende Gefäße: Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria communicans anterior, Arteria ophthalmica, Arteria subclavia. Zur hinteren Zirkulation zählen die Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior und die Arteria inferior posterior cerebelli ¹⁴⁸. Die Variable „Stentlokalisierung“ gibt an, ob der Stent extra- oder intrakraniell implantiert wurde. Mit extrakraniell wurden folgende Gefäße bezeichnet: Arteria carotis interna, Arteria carotis communis, Arteria subclavia und Arteria brachialis. Als intrakraniell wurden folgende Gefäße gewertet: Arteria cerebri media, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri anterior. Der CHA₂DS₂-VASc-Score und der HAS-BLED-Score sind die Zusammenfassung mehrerer Parameter. Beide Parameter sind in dichotomisierter Weise aufgeführt entsprechend einer Einteilung, die in ähnlichen Arbeiten genutzt wird ¹⁴⁹. Die Variable „Loading“ beschreibt, ob eine Vormedikation vor dem Eingriff bestand. Dabei wird nicht nach Medikamenten unterschieden. Die Patienten nahmen präinterventionell, periinterventionell und postinterventionell entweder ein Medikament oder mehrere der

folgenden ein: Aspirin, Clopidogrel, Prasurgel, Heparin, direkte orale Antikoagulantien oder Marcumar. Mit dem Parameter „Lyse“ wird gekennzeichnet, ob Patienten vor dem Eingriff eine Lyse erhielten. Zuletzt wurde der NIHSS-Score als Mittelwert mit Standardabweichung, sowie der mRS in dichotomisierter Form dargestellt.

3.5. CHA₂DS₂-VASc-Risikoscore

Der CHA₂DS₂-VASc-Risikoscore dient zum Abschätzen des Schlaganfall-Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Mit dem Score kann evaluiert werden, ob bestimmte Patienten mit Risikofaktoren von einer Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) zur Verhinderung von ischämischen Schlaganfällen profitieren können.

Patienten ohne klinische Schlaganfall-Risikofaktoren benötigen keine OAKs. Patienten, die männlich sind und einen Score von zwei oder mehr aufweisen, oder jene die weiblich sind und einen Score von drei oder mehr erreichen, profitieren von einer Therapie mit OAKs. Dabei sollte man das geringe absolute Schlaganfallrisiko gegen das Blutungsrisiko abwägen.

Die Berechnung ist in Tabelle 2 veranschaulicht. Zu den klinischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken und systemische Thrombembolien, die im Score enthalten sind, zählen die Herzinsuffizienz, die Hypertonie (Ruhe-Blutdruck >140/90 mmHg bei mindestens zwei Messungen oder aktuelle hypertensive Krise), das Alter (abgestuft, bei ≥ 75 Jahren hohes Risiko, bei 65-74 Jahren moderates Risiko), Diabetes Mellitus, ein früheres neurovaskuläres Ereignis (vergangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thromboembolie), eine Gefäßerkrankung (früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaques) und das Geschlecht.

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2016 „Management von Vorhofflimmern“ wurde das weibliche Geschlecht als Risikofaktor nicht mehr gewertet, in der Analyse dieser Dissertation wird es jedoch weiterhin als Risikofaktor gewertet.

Die einzelnen Faktoren werden gegebenenfalls mit einem oder zwei Punkten angerechnet. Ein Alter von 75 Jahren oder älter wird als Risikofaktor mit einem größeren Relativgewicht gezählt, ebenso ein stattgehabter Schlaganfall. Somit erhalten beide Faktoren, wenn sie für den Patienten zutreffen, zwei Punkte. Für alle restlichen Risikofaktoren, die oben benannt sind, erhält der Patient bei Zutreffen einen Punkt ¹⁵⁰.

Tabelle 2 CHA₂DS₂-VASc-Risikoscore modifiziert nach ¹⁵⁰

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz Zeichen der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	1
Hypertonie Ruhe-Blutdruck > 140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	1
Alter 75 oder älter	2
Diabetes Mellitus Nüchtern-Blutzucker > 125mg/dl (7mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	1
früherer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thrombembolie	2
Gefäßerkrankung früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	1
Alter 65-74 Jahre	1
Geschlecht (weiblich)	1

3.6. HAS-BLED-Score

Der HAS-BLED-Score eignet sich zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern, die orale Antikoagulantien aufgrund eines Vorhofflimmerns einnehmen sollen. Darüber hinaus sollte der Score die Entscheidungsfindung bezüglich antithrombotischer Medikation bei bestehendem Vorhofflimmern erleichtern ¹⁵¹.

Der Score ist in Tabelle 3 dargestellt und besteht aus den folgenden Faktoren: Bluthochdruck, abnorme Leber-/Nierenfunktion (jeweils 1 Punkt), Schlaganfall, Blutung in der Vorgeschichte oder Blutungsprädisposition, schwankende INR-Werte, höheres Alter (>65 Jahre), Drogen-/Alkoholabusus (jeweils 1 Punkt). Als Bluthochdruck wird ein systolischen Blutdruck von >160mmHg gewertet. Als abnorme Nierenfunktion wird die Notwendigkeit zur chronischen Dialyse, eine stattgehabte Nierentransplantation oder ein Serumkreatinin von ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$ gezählt. Als eine abnorme Leberfunktion wird eine chronische Lebererkrankung oder eine Leberwerterhöhung als Zeichen einer chronischen Schädigung angesehen. Als Drogen-/Alkoholabusus wird ein zusätzlicher Konsum von Alkohol oder Medikamenten, wie zum Beispiel von Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), gewertet ¹⁵².

Nachdem eine Therapie mit Aspirin oder Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit einem HAS-BLED-Wert von ≥ 3 begonnen wurde, soll der Patient regelmäßig kontrolliert werden ^{152,153}. Der INR Wert dient dazu die Stärke der Antikoagulation anzuzeigen. Er beschreibt das Verhältnis von der Prothrombinzeit des Patientenserums zur Prothrombinzeit des Kontrollserums ¹⁵².

Tabelle 3 HAS-BLED Score modifiziert nach ¹⁴⁹

Buchstabe	klinische Variable	Punkte
H	Arterielle Hypertonie	1
A	abnorme Leber- und/oder Nierenfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung oder -prädisposition	1
L	labile INR (bei Vitamin-K-Antagonisten-Therapie)	1
E	höheres Alter (> 65 Jahre)	1
D	Medikamente (ASS/Nicht-Steroidale-Antirheumatika) oder Alkoholabusus (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
		maximal 9 Punkte

3.7. NIHSS-Score

Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ist ein reliables und valides Instrument, um die Schwere eines Schlaganfalls zu beurteilen. Er kann sowohl für wissenschaftliche Zwecke als auch für den klinischen Gebrauch verwendet werden. Auch bei Menschen mit sprachlichen oder kognitiven Defiziten findet er Verwendung ¹⁵⁴.

Der NIHSS besteht aus 15 Items und wurde im Jahr 1989 von Thomas et al. für die Erforschung der Behandlung von akuten Schlaganfällen entwickelt ¹⁵⁵. Er ist der weltweit am häufigsten verwendete Score zur Evaluation des klinischen Schweregrades eines Schlaganfalls ¹⁵⁶.

Der Score testet den Zustand des Bewusstseins, Augenbewegungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Motorik der Gesichtsmuskeln, Denkvermögen, die Kraft der Arm- und Beinmuskulatur, die Sensibilität, Ataxie, Sprechvermögen, Artikulation und Neglekt. Jede Beeinträchtigung wird auf einer ordinalen Skala entweder von 0-2, von 0-3 oder von 0-4 bewertet. Die ordinale Skala dient dazu, neurologische Beeinträchtigungen, die durch einen Schlaganfall hervorgerufen wurden, dem entsprechenden Schweregrad zuzuordnen. Der NIHSS rangiert von Punktwerten von 0 bis 42 und eignet sich dafür in kurzer Zeit den neurologischen Zustand eines Patienten durch verschiedene Behandler einzuordnen. ¹⁵⁷. Die einzelnen Werte werden zum Gesamtscore summiert. Ein hoher Score zeigt einen schwergradigen Schlaganfall an ^{154,158}. Indem man den NIHSS vor und nach einer Behandlung vergleicht, kann beurteilt werden, ob eine Behandlung wirksam war ^{157,159}.

Eine 2013 im Journal Stroke veröffentlichte Studie befasste sich damit, ob der NIHSS-Score vorhersagen kann, ob sich ein Gefäßverschluss in einer MRT- oder CT-Angiographie zeigt. Dabei stellte sich heraus, dass die Vorhersagekraft des NIHSS-Scores von dem Erhebungszeitpunkt und der Lokalisation des Gefäßverschlusses abhängt. Die höchsten

positiven prädiktiven Werte zeigten sich bei Gefäßverschlüssen im anterioren Stromgebiet und innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome. Wenn der Score später als 6 Stunden nach Auftreten der Symptome erhoben wurde und der Gefäßverschluss im hinteren Stromgebiet lag, ergab sich ein schwacher prädiktiver Wert für den NIHSS-Score ¹⁶⁰. Eine Studie von Olavarría et al. zeigte ebenfalls, dass die Vorhersagekraft des NIHSS-Scores bezüglich eines Gefäßverschlusses zeitabhängig ist ¹⁶¹.

3.8. mRS (modifizierte Rankin Skala)

Die modifizierte Rankin Skala (mRS) dient dazu den Schweregrad von einer Behinderung nach einem Schlaganfall zu messen. Sie ist zusammen mit dem Barthel Index das am weitesten verbreitete Messinstrument in der Klinik und Forschung. Die Skala ist in Tabelle 4 dargestellt und rangiert von einem Punktwert von 0 (keine Symptome) bis zum Wert von 6 (Tod) ¹⁶². Die Skala bezieht sich sowohl auf die körperlichen Aktivitäten, als auch auf die Änderungen des Lebensstils nach einem Schlaganfall ¹⁶³.

Tabelle 4 *Modifizierte Rankin Skala modifiziert nach* ¹⁶⁴

Punkte	Definition
0	keine Symptome
1	keine relevante Beeinträchtigung; kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten vollziehen
2	Leichte Beeinträchtigung; kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber nicht fähig alle zuvor möglichen Aktivitäten durchzuführen
3	mittelschwere Beeinträchtigung; benötigt gewisse Hilfestellungen, ist aber fähig ohne Hilfe zu laufen
4	höhergradige Beeinträchtigung; unfähig sich um den eigenen Körper ohne Hilfe zu kümmern, unfähig ohne Hilfe zu laufen
5	schwere Beeinträchtigung; bettlägerig, inkontinent, benötigt ständig pflegerische Hilfe
6	Tod

3.9. Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Variablen und Daten, die in Orbis und den intensivmedizinischen Protokollen aufzufinden waren, wurden in eine Tabelle als Excel-Dokument (Microsoft Excel, Version 15.32) eingepflegt. Für nachfolgende Analysen wurde die Excel-Tabelle in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25.0.0.1) importiert.

Die qualitativen Merkmale wurden als absolute und relative Häufigkeiten, sowie in Form von Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Das quantitative Merkmal Alter wurde

ebenfalls als Mittelwert mit Standardabweichung wiedergegeben. Zusammenhänge zwischen den nominal skalierten Variablen wurden mittels Vierfeldertafeln analysiert. Der Chi-Quadrat-Test für diskrete Variablen wurde verwendet, um auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Notfallgruppe mit Tirofiban und der Notfallgruppe ohne Tirofiban zu prüfen. Der exakte Test nach Fisher wurde bei einer kleinen Fallzahl durchgeführt, wenn die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 war. Der exakte Fisher-Test testet ebenso wie der Chi-Quadrat-Test die Unabhängigkeit zweier diskreter Merkmale, bietet aber keine Einschränkungen bezüglich der Stichprobengröße¹⁶⁵. Zusätzlich wurde bei den metrisch und ordinal skalierten Variablen Alter und NIHSS-Score bei Aufnahme mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet, da sie eine Voraussetzung für den T-Test bei unabhängigen Stichproben ist. Bestand Normalverteilung galt es mittels Levene-Tests auf Varianzhomogenität zu testen. Falls die Varianzen homogen verteilt waren, konnte der T-Test für unabhängige Stichproben zum Mittelwertvergleich verwendet werden. Bei Varianzheterogenität wurde der Welch-Test zum Vergleich der Mittelwerte herangezogen. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für die bessere Handhabung wurden die Variablen CHA₂DS₂-VASc-Score, HAS-BLED-Score und der mRS in dichotomisierter Form dargestellt.

Es wurden 4 verschiedene binäre klinische Endpunkte festgelegt: (1) Stentverschluss (ja/nein), (2) intrakranielle Blutung (ja/nein), (3) funktioneller klinischer Outcome, gemessen am mRS (gut [mRS= 0-2] und schlecht [mRS= 3-6] und (4) Tod (ja/nein). Stentverschlüsse wurden definiert als ein kompletter bildmorphologisch detektierter Verschluss des Stents. Als intrakranielle Blutung wurden bildmorphologisch dargestellte intrazerebrale, subarachnoidale, subdurale, epidurale und intraventrikuläre Blutungen gewertet. Der Endpunkt „funktioneller klinischer Outcome“ wurde anhand der etablierten modifizierten Rankin Skala evaluiert, wobei ein Score von 0-2 als favorisierter guter Outcome und ein Score von 3-6 als schlechter Outcome gewertet wurde. Diese Aufteilung wurde in Anlehnung an ähnliche Arbeiten vorgenommen^{35-37,166}. Zuletzt wurde dokumentiert, ob ein Patient nach der Intervention verstorben ist. Die Endpunkte wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test evaluiert. Ein p-Wert von <0,05 wurde als signifikant gewertet. Da sich die beiden Gruppen signifikant in einigen Ausgangs-Variablen (siehe Tabelle 7) unterschieden, wurde mittels schrittweiser multipler linearer Regression evaluiert, welche der Variablen den größten Einfluss auf die einzelnen klinischen Endpunkte hatte. Basierend auf diesem Ergebnis wurden die Variablen mit dem stärksten Einfluss auf die Outcome-Parameter genutzt, um beide Gruppen in ihren Charakteristika anzupassen. Die Zahl der Variablen, die für die Anpassung zugrunde gelegt wurde, war in Abhängigkeit von der letztendlichen Fallzahl, so dass Relevanz und Gruppengröße miteinander abgewogen wurden. Zur Anpassung der Gruppen wurde die Methodik des Propensity-Score-Matching eingesetzt. Das Propensity-Score-Matching dient

dazu nachträglich einer Randomisierung der Patientengruppen nahe zu kommen. Dabei ist es möglich ein Matching (Anpassung der Variablen zwischen den Gruppen) nach einzelnen Variablen oder einer Kombination mehrerer Variablen, in denen sich die beiden Gruppen signifikant unterscheiden, durchzuführen. Beim Matching werden Paare aus den beiden Versuchsgruppen gebildet, bezogen auf Variablen, die ungleich verteilt sind. Dies geschieht auf Grundlage eines Scores, den das Programm mittels logistischer Regression ermittelt. Patienten aus zwei verschiedenen Gruppen, die einen ähnlichen Score aufweisen, werden zu Paaren zusammengefasst. Dabei gibt es verschiedene Methoden, wie Paare gebildet werden können. Die bekannteste Form ist das „1 to 1 nearest neighbor matching“, wobei je einem Probanden aus einer Gruppe ein anderer Proband aus der anderen Gruppe zugeordnet wird. Wenn allerdings die Gruppengröße deutlich variiert, ist es ebenso möglich eine Person aus einer Gruppe mit mehreren aus der Vergleichsgruppe zu matchen¹⁶⁷. Die übrigen Patienten werden aus dem Datensatz sortiert, so dass ein verkleinerter Datensatz entsteht. Dieses Verfahren hat zum Zweck, dass eine Balance zwischen den Kovariablen entsteht. Nach dem Matching wurde in dem neuen Datensatz erneut getestet, ob die Balance bezüglich der vorher gewählten Variable NIHSS-Score bei Aufnahme erreicht wurde. Dies gelingt, indem Analysen vor und nach dem Matching verglichen werden¹⁶⁸. In der vorliegenden Arbeit wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob beide Versuchsgruppen sich nach dem Matching im Parameter NIHSS-Score nicht mehr unterscheiden und folglich das Matching erfolgreich war. Im Anschluss wurden die klinischen Endpunkte der beiden Patientengruppen erneut mittels Chi-Quadrat-Test und exaktem Fisher-Test evaluiert.

Des Weiteren wurden mehrere Odds Ratios berechnet. Die Odds Ratio ist ein Maß für die Assoziation zwischen einer Exposition und dem Outcome. Odds Ratios werden verwendet, um herauszufinden ob bestimmte Expositionen als Risikofaktor für ein bestimmtes Outcome gelten. Es können verschiedene Risikofaktoren im Hinblick auf ein bestimmtes Outcome verglichen werden¹⁶⁹.

4. Ergebnisse

4.1. Patientendaten

4.1.1. Patientenkollektiv

In die Analyse sind insgesamt 165 Patienten eingegangen. Diese wurden je nach medikamentösem Prozedere in drei Gruppen eingeteilt, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind.

Tabelle 5 *Patientenkollektiv aufgeteilt in drei Gruppen*

Versuchsgruppe	Häufigkeit
	Absolut
Notfallgruppe mit Tirofiban	57
Notfallgruppe ohne Tirofiban	67
Elektiv-Gruppe mit Loading	41

Das gesamte Kollektiv der analysierten Patienten wurde in drei Gruppen eingeteilt, es sind die absoluten Häufigkeiten angegeben

Die Notfall-Gruppe mit Tirofiban enthielt Patienten, die Tirofiban während der Neurointervention erhalten haben. Alle Patienten der Tirofiban-Gruppe erhielten während der Intervention einen Beutel Tirofiban (50µg/mL), begonnen wurde mit einer Infusionsrate von 0,4µg/kg /min über etwa 30 Minuten, anschließend wurde die Infusion bis zu 24 Stunden in einer Dosierung von 0,1µg/kg/min weitergeführt. Aus der Dokumentation ist leider in vielen Fällen die Länge der Behandlung nicht eindeutig zu bestimmen, sodass eine genauere Analyse der Gesamtdosis nicht möglich war. Die Medikationen der jeweiligen Patientengruppen sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Die Notfall-Gruppe ohne Tirofiban umfasste die Patienten, die bei der notfallmäßigen Intervention kein Tirofiban erhielten, sondern andere Thrombozytenaggregationshemmer, welche ebenfalls in Tabelle 6 aufgeführt sind.

Die Elektiv-Gruppe enthielt Patienten, die zu einer geplanten Intervention erschienen sind und im Vorhinein ein mindestens 4-tägiges Loading mit unterschiedlichen Thrombozytenaggregationshemmern erhalten haben. Meist handelte es sich hierbei um eine Kombination aus Aspirin und Clopidogrel.

4.1.2. Medikation des Patientenkollektivs

Die Medikation der drei Kohorten ist in Tabelle 6 zusammengefasst. Es wurde nicht unterschieden, ob ein Patient ein Medikament oder mehrere erhalten hat. Jedes Medikament, welches verabreicht wurde, wurde in der Tabelle vermerkt.

In dem ersten Abschnitt der Tabelle ist zu erkennen, dass die Notfallgruppe mit Tirofiban als Vormedikation vorwiegend Aspirin (17,5 %) erhalten hat, zu einem geringem Anteil Marcumar (5,3 %), Clopidogrel (3,5 %) und Heparin (1,8 %). Die Notfallgruppe ohne Tirofiban erhielt zu einem deutlich höheren Anteil Aspirin (41,8 %) als Vormedikation. Clopidogrel wurde bei 16,4 % der Patienten ohne Tirofiban angewendet, Prasugrel bei 3 %, DOAKs bei 3 %. Marcumar (1,5 %) und Heparin (1,5 %) wurden nicht häufig verabreicht. In der Elektiv-Gruppe haben alle Patienten vor der Intervention Aspirin erhalten, dicht gefolgt von der Clopidogreinnahme (97,6 %). DOAKs (9,8 %) und Prasugrel (2,4 %) wurden deutlich seltener eingenommen.

Im zweiten Abschnitt der Tabelle ist die periinterventionelle Medikation dargestellt. Jeder Patient (100 %) der Notfallgruppe mit Tirofiban hat Tirofiban eingenommen. Dies war das Einschlusskriterium dieser Gruppe. Des Weiteren haben die Patienten der Tirofibangruppe häufig Heparin (64,9 %) und zu einem geringeren Teil Aspirin (29,8 %) erhalten. Die Medikation während der Neurointervention bei der Notfallgruppe ohne Tirofiban sah wie folgt aus: 80,6 % der Patienten erhielten Heparin, 35,8 % Aspirin und 34,3 % Clopidogrel. Ein Patient erhielt Prasugrel. In der Elektiv-Gruppe fällt der große Anteil an Patienten auf, die während des Eingriffs Heparin (97,6 %) erhielten. Zu einem deutlich geringeren Anteil nahmen die Patienten dieser Gruppe Aspirin (4,9 %) und Tirofiban (2,4 %) ein, dieses wurde jedoch im Rahmen einer kurzfristigen Thrombusbildung während der Intervention in deutlich geringerer Dosierung als in der Tirofibangruppe verabreicht. Jeweils ein Patient nahm Clopidogrel (2,4 %), Ticagrelor (2,4 %) und Prasugrel (2,4 %) ein. Die Notfallgruppe mit Tirofiban wurde zu 15,8 % mit Alteplase (0,9ml pro kg Körpergewicht, maximal 90ml) lysiert. In der Nicht-Tirofibangruppe erfolgte die medikamentöse Lysetherapie bei 17,9 % der Patienten.

Die postinterventionelle Medikation ist in dem dritten Abschnitt der Tabelle aufgeschlüsselt. Die meisten Patienten der Tirofibangruppe nahmen Aspirin (80,7 %) und Clopidogrel (63,2 %) ein. Fünf Patienten erhielten Prasugrel (8,8 %) postinterventionell. Der Anteil der postinterventionellen Medikationseinnahme in der Nicht-Tirofibangruppe war leicht erhöht im Vergleich zur Tirofibangruppe. Diese Gruppe nahm häufiger Aspirin (89,6 %) und Clopidogrel (74,6 %) ein. Prasugrel (9 %) wurde ebenfalls selten eingenommen. Zuletzt erhielt die Elektiv-Gruppe zu 97,6 % Aspirin und zu 82,9 % Clopidogrel. Ticagrelor (2,4 %) und Prasugrel (7,3 %) wurden seltener verabreicht.

Tabelle 6 Prä-, peri- und postinterventionelle Medikation der drei Patientenkohorten

	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	Elektiv-Gruppe
	n = 57	n = 67	n = 41
	n (%)	n (%)	n (%)
Vormedikation			
ASS	10 (17,5 %)	28 (41,8 %)	41 (100 %)
Marcumar	3 (5,3 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)
DOAK	0 (0 %)	2 (3 %)	4 (9,8 %)
Heparin	1 (1,8 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)
Clopidogrel	2 (3,5 %)	11 (16,4 %)	40 (97,6 %)
Prasugrel	0 (0 %)	2 (3 %)	1 (2,4 %)
Periinterventionelle Medikation			
ASS	17 (29,8 %)	24 (35,8 %)	2 (4,9 %)
Clopidogrel	0 (0 %)	23 (34,3 %)	1 (2,4 %)
Heparin	37 (64,9 %)	54 (80,6 %)	40 (97,6 %)
Tirofiban	57 (100 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)
Ticagrelor	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)
Prasugrel	0 (0 %)	1 (1,5 %)	1 (2,4 %)
Lyse (rt-PA)	9 (15,8 %)	12 (17,9 %)	0 (0 %)
Postinterventionelle Medikation			
ASS	46 (80,7 %)	60 (89,6 %)	40 (97,6 %)
Clopidogrel	36 (63,2 %)	50 (74,6 %)	34 (82,9 %)
Ticagrelor	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)
Prasugrel	5 (8,8 %)	6 (9 %)	3 (7,3 %)

ASS, Aspirin; DOAK, direkte orale Antikoagulantien

4.1.3. Patientencharakteristika des Gesamtdatensatzes

Die Tabelle 7 zeigt die Patientencharakteristika in Bezug auf allgemeine Angaben, wie Geschlecht und Alter, sowie die Vorerkrankungen und den klinischen Zustand bei Einlieferung, inklusive verschiedener möglicher Risikofaktoren. Bei keinem der Patienten war eine Amyloidangiopathie bekannt oder in Verdacht gestellt. Neben den absoluten und relativen Häufigkeiten sind in der dritten Spalte die Ergebnisse des t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, der Chi-Quadrat- und Fishers-Exact-Tests aufgelistet. Sie zeigen, ob sich die Tirofiban- und Nicht-Tirofibangruppe signifikant hinsichtlich der erhobenen Parameter unterschieden.

Die Patienten der Notfallgruppe mit Tirofiban waren signifikant ($p = 0,0003$) jünger mit etwa 61 Jahren, als die Patienten der Notfallgruppe ohne Tirofiban mit etwa 69 Jahren, die Patienten der Elektiv-Gruppe waren noch jünger (ca. 58 Jahre). Die Variable Alter wurde ebenso dichotomisiert dargestellt. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter ($p = 0,001$) Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Geschlechterverteilung war in der Elektiv-Gruppe und Notfallgruppe mit Tirofiban nahezu ausgeglichen. In der Tirofibangruppe fand man 47,4 % Frauen, in der Elektivgruppe lag der Anteil weiblicher Patienten bei 61 %. In der Notfall-Gruppe ohne Tirofiban waren nur 34,3 % der Patienten weiblich. Der Geschlechterverteilung unterschied sich zwischen der Tirofibangruppe und Nicht-Tirofibangruppe nicht signifikant ($p = 0,14$).

In der Tirofibangruppe erlitt einer der Patienten eine Lungenembolie in der Vorgeschichte, in der Nicht-Tirofibangruppe und in der Elektivgruppe erlitt keiner der Patienten eine Lungenembolie ($p = 0,46$). Die Patienten in der Notfallgruppe mit Tirofiban erlitten in der Vorgeschichte in 3,5 % eine intrakranielle Blutung, in der Notfallgruppe ohne Tirofiban lag der Anteil jener Patienten bei 3 % und in der Elektivgruppe bei 17,1 % ($p = 1,0$). Die koronare Herzkrankheit war ähnlich verteilt in der Tirofiban-Gruppe mit 8,8 % und in der Elektiv-Gruppe mit 9,8 %. Der Anteil der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit in der Nicht-Tirofibangruppe war mit 14,9 % höher als in der Tirofibangruppe, der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant ($p = 0,295$). Über die drei Gruppen hinweg war die Anzahl der implantierten Stents ebenfalls ähnlich verteilt, der Großteil der Patienten hatte bei dem Eingriff nur einen Stent erhalten (86 % vs. 89,6 % vs. 92,7 %, $p = 0,542$). 86 % der Tirofibangruppe, 89,6 % der Nicht-Tirofibangruppe und 92,7 % der Elektivgruppe haben lediglich einen Stent erhalten. Die Patienten der Tirofibangruppe erhielten signifikant häufiger als die Patienten der Nicht-Tirofibangruppe eine Intervention in der hinteren Zirkulation (33,3 % vs. 16,4 %, $p = 0,028$). In der Elektivgruppe lag der Anteil der Patienten bei etwa 85 %. Beim Ort der Stentimplantation sieht man ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten der Tirofibangruppe erhielten signifikant häufiger eine intrakranielle Stentimplantation als die Patienten der Gruppe ohne Tirofiban (47,4 % vs. 19,4 %, $p = 0,001$). In der Elektivgruppe erhielten 3,7 % der Patienten einen intrakraniellen Stent. Die Verteilung

bezüglich der beiden Risikoscores zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, hatten signifikant häufiger niedrigere CHA₂DS₂-VAsC-Scores (0-1) als die Patienten der Nicht-Tirofibangruppe (31,6 % vs. 9 %, p = 0,001). Gleiches gilt für die Verteilung beim HAS-BLED-Score. Der Anteil der Patienten mit geringerem Score (0-2) war signifikant höher bei den Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden (84,2 % vs. 58,2 %, p = 0,002). Die Patienten der Tirofibangruppe erhielten signifikant seltener ein Loading als die Nicht-Tirofibangruppe (22,8 % vs. 47,8 %, p = 0,004). In der Elektivgruppe wurden alle Patienten geloadet. Der Anteil der zusätzlich lysierten Patienten war in beiden Gruppen gering. 15,8 % der Tirofibangruppe wurden lysiert, in der Nicht-Tirofibangruppe lag der Anteil der lysierten Patienten bei 17,9 % (p = 0,754). In der Elektiv-Gruppe wurde kein Patient lysiert.

Zuletzt wiesen die Patienten der Tirofibangruppe signifikant höhere NIHSS-Score bei Aufnahme in das Krankenhaus auf. Der Mittelwert der Tirofibangruppe lag bei einem NIHSS-Score von ca. 12, der Mittelwert der Nicht-Tirofibangruppe lag bei ca. 8 (p = 0,021). Bei der Elektivgruppe fand man einen Score von etwa 1 bei Aufnahme.

Die Tirofibangruppe und die Nicht-Tirofibangruppe unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Alters, des klinischen Zustands bei Einlieferung (NIHSS-Score), der Gefäß- und Stentlokalisierung, des CHA₂DS₂-VAsC-Scores und des HAS-BLED-Scores, sowie hinsichtlich des Loadings.

Tabelle 7 Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (ungematcht)

Variablen	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	<i>p</i>	Elektiv-Gruppe
	n = 57	n = 67		n = 41
	MW \pm SD	MW \pm SD		MW \pm SD
Alter	61.32 \pm 12.8	69.28 \pm 10.42	0,0003 [†]	58.27 \pm 14.34
NIHSS bei Aufnahme	12.09 \pm 10.57	7.54 \pm 7.82	0,021 [‡]	0.71 \pm 1.17
	n (%)	n (%)		n (%)
Frauen	27 (47.4%)	23 (34.3%)	0,14 ^{**}	25 (61%)
Männer	30 (52.6%)	44 (65.7%)		16 (39%)
Alter (< 65 J. oder \geq 65 J.)	34 (59.6%) 23 (40.4%)	20 (29.9%) 47 (70.1%)	0,001 ^{**}	24 (58.5%) 17 (41.5%)
Z.n. Lungenembolie	1 (1.8%)	0 (0%)	0,46 [*]	0 (0%)
Z.n. Intrakranieller Blutung	2 (3.5%)	2 (3%)	1,0 [*]	7 (17.1%)
KHK	5 (8.8%)	10 (14.9%)	0,295 ^{**}	4 (9.8%)
Stentanzahl (1 oder >1)	49 (86%) 8 (14%)	60 (89.6%) 7 (10.4%)	0,542 ^{**}	38 (92.7%) 3 (7.3%)
Gefäßlokalisation (vordere vs hintere Zirkulation)	38 (66.7%) 19 (33.3%)	56 (83.6%) 11 (16.4%)	0,028 ^{**}	35 (85.4%) 6 (14.6%)
Stentlokalisation (extrakranielle vs intrakraniell)	30 (52.6%) 27 (47.4%)	54 (80.6%) 13 (19.4%)	0,001 ^{**}	28 (68.3%) 13 (31.7%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (0-1 vs. \geq 2)	18 (31.6%) 39 (68.4%)	6 (9%) 61 (91%)	0,001 ^{**}	8 (19.5%) 33 (80.5%)
HAS-BLED-Score (0-2 vs. \geq 3)	48 (84.2%) 9 (15.8%)	39 (58.2%) 28 (41.8%)	0,002 ^{**}	17 (41.5%) 24 (58.5%)
Loading	13 (22.8%)	32 (47.8%)	0,004 ^{**}	41 (100%)
Lyse	9 (15.8%)	12 (17.9%)	0,754 ^{**}	0 (0%)

‡ = Mann-Whitney-U-Test, † = T-Test, ** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test, Z.n. Zustand nach; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; KHK, koronare Herzkrankheit; vordere Zirkulation, Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria communicans anterior, Arteria ophthalmica, Arteria subclavia; hintere Zirkulation, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior, Arteria inferior posterior cerebelli; extrakraniell: Arteria carotis interna, Arteria carotis communis, Arteria subclavia, Arteria brachialis; intrakraniell, Arteria cerebri media, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri anterior; CHA₂DS₂-VASc-Score, Risikoscore für Thrombembolie bei Vorhofflimmern; HAS-BLED-Score, Risikoscore zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden; Loading, Patienten die bereits ein Medikament zur Plättchenhemmung oder Antikoagulation vor dem notfallmäßigem Stenting eingenommen haben

Mittels der aufgelisteten Testverfahren wurde auf signifikante Unterschiede zwischen der Notfallgruppe mit Tirofiban und der Notfallgruppe ohne Tirofiban geprüft.

4.1.4. Indikation für die Neurointervention

Um den Grund für die Neurointervention zu untersuchen, wurde die Variable „Indikation“ analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 festgehalten. In jeder der Gruppen war die Stenose die häufigste Ursache. Der Hauptgrund für eine permanente Stentimplantation in der vorliegenden Studie war folglich ein stenosiertes Gefäß, welches einen ischämischen Schlaganfall zur Folge hatte oder präventiv behandelt wurde. Am größten war der Anteil der aufgrund einer Stenose behandelten Patienten in der Notfallgruppe ohne Tirofiban (91 %). In der Tirofibangruppe erlitten nur 57,9 % der Patienten einen Schlaganfall auf dem Boden eines stenosierten Gefäßes, in der Elektivgruppe waren es 41,5 %. In der die Notfallgruppe mit Tirofiban erhielten 17,5 % der Patienten eine Stentimplantation wegen einer Gefäßdissektion und 24,6 % wegen eines Aneurysmas. In der Notfallgruppe ohne Tirofiban fielen diese Anteile deutlich geringer aus, die Dissektion war bei 3 % der Patienten die Indikation für den Eingriff und das Aneurysma bei 6 %. In der Elektivgruppe hatte kein Patient eine Gefäßdissektion. Das Aneurysma nahm als Indikation den größten Anteil mit 58,5 % ein. Diese Verteilung ist im Säulendiagramm in Abbildung 2 veranschaulicht.

Tabelle 8 Indikation für die Stentimplantation der drei Patientenkohorten

Indikation	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	Elektiv-Gruppe
	n = 57	n = 67	n = 41
	n (%)	n (%)	n (%)
Stenose	33 (57,9 %)	61 (91 %)	17 (41,5 %)
Dissektion	10 (17,5 %)	2 (3 %)	0 (0 %)
Aneurysma	14 (24,6 %)	4 (6 %)	24 (58,5 %)

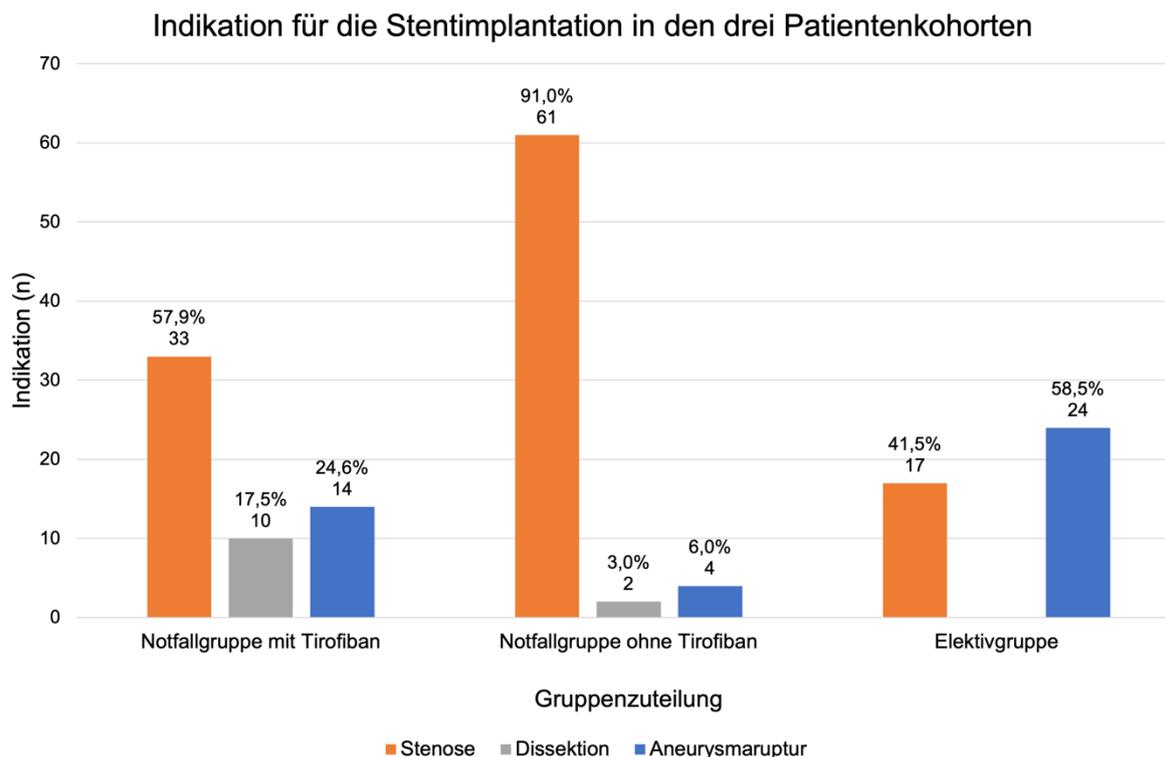


Abbildung 2 Säulendiagramm über die Variable „Indikation zur Stentimplantation“

In der Abbildung ist die Variable „Indikation zur Stentimplantation“ mit den drei Ausprägungen Stenose, Dissektion und Aneurysmaruptur dargestellt. Die Variable ist jeweils für die drei Gruppen, die in der Studie betrachtet wurden gesondert aufgezeigt. Dabei findet man über den Säulen die absoluten und relativen Häufigkeiten.

4.1.5. Schrittweise multiple lineare Regression der Variablen

Nachdem ermittelt wurde, in welchen Parametern sich die Tirofiban-Gruppe und die Nicht-Tirofiban-Gruppe unterscheiden, wurde die schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse der Variablen durchgeführt. Anhand dieser Berechnung lässt sich evaluieren, welche Patientencharakteristika einen Einfluss auf die klinischen Endpunkte der Analyse des vorliegenden Datensatzes haben.

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der folgenden Variablen: Alter, Gefäßlokalisierung, Stentlokalisierung, CHA₂DS₂-VASc-Score, HAS-BLED-Score, Loading und dem NIHSS bei Aufnahme. In dem Verfahren der schrittweisen multiplen linearen Regression konnte der Einfluss der einzelnen Variablen auf die klinischen Endpunkte Tod, Stentverschluss, intrakranielle Blutung und das funktionelle neurologische Outcome (mRS) in drei verschiedenen Verfahren ermittelt werden. In die Modelle wurden schrittweise unabhängige Variablen bis zu einem p-Wert von 0,1 aufgenommen. Die Modellgüte und weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9 Schrittweise multiple lineare Regression über alle klinischen Endpunkte

Abhängige Variable	Modell	Unabhängige Variable	R ²	korr. R ²	delta R ²	p
Tod	1	NIHSS	0,091	0,084	0,091	0,001
	2	Indikation	0,142	0,127	0,051	0,009
	3	Alter	0,174	0,153	0,032	0,32
Stentverschluss	1	NIHSS	0,037	0,029	0,037	0,033
Blutung	1	NIHSS	0,115	0,108	0,115	< 0,001
	2	Gefäßlokalisierung	0,151	0,137	0,035	0,027
mRS dichotom	1	NIHSS	0,381	0,376	0,381	< 0,001
	2	Indikation	0,435	0,426	0,054	0,001
	3	HAS-BLED-Score	0,458	0,444	0,023	0,026

mRS dichotom, modified Rankin Scale (0-2 vs., 3-6); R, multipler Korrelationskoeffizient; R², multipler Determinationskoeffizient; Getestet wurde ob ein Zusammenhang zwischen den erhobenen Patientencharakteristika und von den klinischen Endpunkten besteht

Für alle vier klinische Endpunkte zeigt sich, dass der NIHSS bei Aufnahme den stärksten Einfluss hatte. Für den Endpunkt Tod spielte weiterhin die Indikation und das Alter des Patienten eine relevante Rolle, für Blutungen die Gefäßlokalisierung. Auf das funktionelle Outcome (mRS) hatte die Indikation für die Stentimplantation und der HAS-BLED-Score neben dem NIHSS einen relevanten Einfluss. Zur weiteren Analyse wurden dementsprechend nur Patienten mit der Indikation Stenose berücksichtigt und der NIHSS wurde zum Propensity Score Matching angewendet, somit konnten alle Variablen mit einem delta R² von >0,05 berücksichtigt werden. Auf ein Matching für die weniger einflussreichen Parameter Alter, Gefäßlokalisierung und HAS-BLED-Score wurde verzichtet, da ansonsten die Gruppengröße zu klein wurde. Die Variablen Stentlokalisierung, CHA₂DS₂-VASc-Score und Loading zeigten in der multiplen linearen Regression keinen signifikanten Einfluss auf die vier klinischen Endpunkte. Aus diesem Grund wurden sie in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

4.1.6. Patientencharakteristika nach Auswahl der Indikation Stenose

Die Patientengruppen wurden nach dem Parameter „Indikation: Stenose“ gefiltert. In Tabelle 10 sind die Charakteristika der Patienten dargestellt, die eine Stentimplantation wegen eines akuten Gefäßverschlusses auf dem Boden einer Stenose des Gefäßes erhalten haben. In der Konsequenz kam es zu einer Reduktion der Patientenfälle. Die Notfallgruppe mit Tirofiban wurde auf 33 Patienten, die Notfallgruppe ohne Tirofiban auf immerhin noch 61 Patienten reduziert. Die hohe Patientenanzahl in der Notfallgruppe ohne Tirofiban nach der Filterung resultiert aus der ursprünglichen hohen Anzahl der Patienten in dieser Gruppe, gezeigt in Abbildung 2. Nach der Filterung weisen die Patientengruppen in weniger Parametern signifikante Unterschiede auf. In der Tirofibangruppe lag das Durchschnittsalter bei etwa 66

Jahren, in der Nicht-Tirofibangruppe bei etwa 70 Jahren. Das Alter angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung ist der Tabelle 10 zu entnehmen. Darüber hinaus war der Anteil der weiblichen Patienten in den beiden Gruppen relativ gleichmäßig (36,4 % vs. 32,8 %, $p = 0,727$) verteilt. Ähnliches gilt für eine in der Vergangenheit stattgefundenene Lungenembolie, intrazerebrale Blutung oder vorbestehende KHK. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Parameter zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$). Darüber hinaus wurde ebenfalls bei einem Großteil der Patienten der zwei Gruppen nur ein Stent implantiert (81,8 % vs. 91,8 %, $p = 0,185$). Nach Auswahl aller Patienten mit einer Stenose war keine signifikante Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Stent- und Gefäßlokalisierung mehr vorhanden. 27,3 % der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten eine Implantation in ein Gefäß der hinteren Zirkulation und 16,4 % der Patienten, die nicht mit Tirofiban behandelt wurden ($p = 0,21$). In der Tirofibangruppe wurde in 33,3 % ein Stent intrakraniell eingesetzt, in der Nicht-Tirofibangruppe lag der Anteil der Patienten bei 16,4 % ($p = 0,06$). Die beiden Versuchsgruppen unterschieden sich nicht signifikant im CHA₂DS₂-VASc-Score ($p = 1,0$). 90,9 % der Tirofibangruppe und 91,8 % der Nicht-Tirofibangruppe hatten einen Score von ≥ 2 . Im HAS-BLED-Score unterschieden sich die Tirofiban- und die Nicht-Tirofibangruppe allerdings signifikant ($p = 0,025$). Nur 18,2 % der Tirofibangruppe hatten einen Score von ≥ 3 im Vergleich zu 41 % der Nicht-Tirofibangruppe. Im Loading unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls signifikant. 21,2 % der Tirofibanpatienten und 47,5 % der Nicht-Tirofibanpatienten erhielten ein Loading ($p = 0,012$). Hinsichtlich einer zusätzlichen Lyse lag kein signifikanter Unterschied vor, 21,2 % der Tirofibangruppe und 18 % der Nicht-Tirofibangruppe wurden lysiert ($p = 0,708$). Zuletzt unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant im klinischen Zustand bei Aufnahme. Die Patienten der Tirofibangruppe wiesen im Schnitt einen höheren NIHSS-Score von etwa 14 auf, während die Patienten der Nicht-Tirofibangruppe mit einem Score von etwa 8 eingeliefert wurden ($p = 0,003$).

Zusammenfassend unterschieden sich die Tirofiban- und die Nicht-Tirofibangruppe in diesem Datensatz unter Ausschluss aller Patienten, die aufgrund einer Dissektion oder Aneurysmaruptur behandelt wurden, hinsichtlich des HAS-BLED-Scores, des stattgehabten Loadings und des NIHSS-Scores bei Aufnahme.

Tabelle 10 *Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (gefiltert nach der Variable "Indikation: Stenose", ungematcht)*

Variablen	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	<i>p</i>
	n = 33	n = 61	
	MW \pm SD	MW \pm SD	
Alter	66 \pm 11.45	70.05 \pm 9.54	0,071 [†]
NIHSS bei Aufnahme	13.76 + 10.59	7.97 + 8.02	0,003 [‡]
	n (%)	n (%)	
Frauen	12 (36.4%)	20 (32.8%)	0,727 ^{**}
Männer	21 (63.6%)	41 (67.2%)	
Alter (< 65 J. oder \geq 65 J.)	16 (48.5%) 17 (51.5%)	18 (29.5%) 43 (70.5%)	0,068 ^{**}
Z.n. Lungenembolie	1 (3%)	0 (0%)	0,351 [*]
Z.n. ICB	0 (0%)	2 (3.3%)	0,539 [*]
KHK	3 (9.1%)	10 (16.4%)	0,532 [*]
Stentanzahl (1 oder >1)	27 (81.8%) 6 (18.2%)	56 (91.8%) 5 (8.2%)	0,185 [*]
Gefäßlokalisierung (vordere vs hintere Zirkulation)	24 (72.7%) 9 (27.3%)	51 (83.6%) 10 (16.4%)	0,210 ^{**}
Stentlokalisierung (extrakranielle vs intrakraniell)	22 (66.7%) 11 (33.3%)	51 (83.6%) 10 (16.4%)	0,060 ^{**}
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (0-1 vs. \geq 2)	3 (9.1%) 30 (90.9%)	5 (8.2%) 56 (91.8%)	1,0 [*]
HAS-BLED (0-2 vs. \geq 3)	27 (81.8%) 6 (18.2%)	36 (59%) 25 (41%)	0,025 ^{**}
Loading	7 (21.2%)	29 (47,5%)	0,012 ^{**}
Lyse	7 (21.2%)	11 (18%)	0,708 ^{**}

‡ = Mann-Whitney-U-Test, † = T-Test, ** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test, Z.n, Zustand nach; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; KHK, koronare Herzkrankheit; vordere Zirkulation, Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria communicans anterior, Arteria ophthalmica, Arteria subclavia; hintere Zirkulation, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior, Arteria inferior posterior cerebelli; extrakraniell: Arteria carotis interna, Arteria carotis communis, Arteria subclavia, Arteria brachialis; intrakraniell, Arteria cerebri media, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri anterior; CHA₂DS₂-VASc-Score, Risikoscore für Thrombembolie bei Vorhofflimmern; HAS-BLED-Score, Risikoscore zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden; Loading,

4.1.7. Patientencharakteristika nach Auswahl der Indikation Stenose inklusive Matching

Die Patienten der Tirofiban- und Nicht-Tirofiban-Gruppe, die nach dem Parameter „Indikation: Stenose“ gefiltert wurden, zeigten hinsichtlich einiger Charakteristika signifikante Unterscheidungen. Daraufhin wurde bei diesem gefilterten Datensatz ein Propensity-Score-Matching hinsichtlich des Parameters NIHSS-Score bei Aufnahme durchgeführt, da dieser Parameter bei der multiplen linearen Regressionsanalyse den relevantesten Einfluss auf die klinischen Endpunkte hatte. Die Patientencharakteristika dieses Datensatzes sind in Tabelle 11 dargestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht mehr signifikant hinsichtlich des NIHSS-Scores (10 vs. 9, $p = 0,252$). Das Matching war somit erfolgreich. In der Tirofiban-Gruppe befanden sich 26 Patienten, in der Vergleichsgruppe 30. Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen nur hinsichtlich der Variable Alter signifikant ($p = 0,041$). Die Patienten der Tirofiban-Gruppe waren im Durchschnitt jünger ($64,88 \pm 12,22$) als die Patienten der Nicht-Tirofiban-Gruppe ($71,33 \pm 10,87$). In der Tirofiban-Gruppe lag der Anteil der weiblichen Patienten bei 30,8 %, in der Nicht-Tirofiban-Gruppe bei 40 % ($p = 0,472$). Bezüglich der Vorgeschichte der Patienten in Bezug auf stattgehabte Lungenembolien, intrakranielle Blutungen oder bereits bestehende KHK unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Gleiches gilt für die Anzahl der implantierten Stents. 15,4 % der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten mehr als einen Stent, bei den Patienten, die ohne Tirofiban behandelt wurden, waren es 6,7 % ($p = 0,401$). In diesem Datensatz war das Verhältnis an Stentimplantationen in die vordere und hintere Zirkulation zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, etwa 27 % der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten einen Eingriff in der posterioren Zirkulation und etwa 13 % in der Nicht-Tirofiban-Gruppe ($p = 0,202$). 34,6 % der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten eine intrakranielle Stentimplantation, hingegen nur 13,3 % jener, die kein Tirofiban erhalten haben ($p = 0,060$). Wirft man einen Blick auf die beiden Risikoscores, fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. 92,3 % der Tirofiban-Gruppe hatten einen CHA_2DS_2-VASc -Score von ≥ 2 , der Anteil dieser Patienten mit einem Score von ≥ 2 lag in der Nicht-Tirofiban-Gruppe bei 90 % ($p = 1,0$). Einen HAS-BLED von ≥ 3 erreichten in der Tirofiban-Gruppe 23,1 % und in der Nicht-Tirofiban-Gruppe 33,3 % ($p = 0,397$). Bezüglich der Vormedikation unterschieden sich die beiden Gruppen weder signifikant hinsichtlich des stattgehabten Loadings ($p = 0,27$), noch hinsichtlich einer vor der Intervention durchgeführten Lyse ($p = 0,277$). 23,1 % der Tirofibanpatienten wurden geloadet, 36,7 % waren es in der Nicht-Tirofiban-Gruppe. 23,1 %

der mit Tirofiban behandelten Patienten erhielten eine Lyse, 10 % der Patienten ohne Tirofiban wurden lysiert.

Zusammenfassend unterschieden sich die Tirofiban- und die Nicht-Tirofibangruppe in diesem Datensatz unter Ausschluss aller Patienten, die aufgrund einer Dissektion oder Aneurysmaruptur behandelt wurden und hinsichtlich des NIHSS-Score gematchet wurden, lediglich in dem Parameter Alter.

Tabelle 11 *Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (gefiltert nach der Variable "Indikation: Stenose", gematcht nach der Variable "NIHSS bei Aufnahme")*

Variablen	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	p
	n = 26	n = 30	
	MW \pm SD	MW \pm SD	
Alter	64.88 \pm 12.22	71.33 \pm 10.87	0,041 [†]
NIHSS bei Aufnahme	10.19 \pm 8.76	9.07 \pm 9.29	0,252 [‡]
	n (%)	n (%)	
Frauen	8 (30.8%)	12 (40%)	0,472 ^{**}
Männer	18 (69.2%)	18 (60%)	
Alter (< 65 J. oder \geq 65 J.)	14 (53.8%) 12 (46.2%)	9 (30%) 21 (70%)	0,070 ^{**}
Z.n. Lungenembolie	1 (3.8%)	0 (0%)	0,464 [*]
Z.n. ICB	0 (0%)	1 (3.3%)	1,0 [*]
KHK	3 (11.5%)	5 (16.7%)	0,712 [*]
Stentanzahl (1 oder >1)	22 (84.6%) 4 (15.4%)	28 (93.3%) 2 (6.7%)	0,401 [*]
Gefäßlokalisierung (vordere vs hintere Zirkulation)	19 (73.1%) 7 (26.9%)	26 (86.7%) 4 (13.3%)	0,202 ^{**}
Stentlokalisierung (extrakranielle vs intrakraniell)	17 (65.4%) 9 (34.6%)	26 (86.7%) 4 (13.3%)	0,060 ^{**}
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (0-1 vs. \geq 2)	2 (7.7%) 24 (92.3%)	3 (10%) 27 (90%)	1,0 [*]
HAS-BLED (0-2 vs. \geq 3)	20 (76.9%) 6 (23.1%)	20 (66.7%) 10 (33.3%)	0,397 ^{**}
Loading	6 (23.1%)	11 (36.7%)	0,270 ^{**}
Lyse	6 (23.1%)	3 (10%)	0,277 [*]

‡ = Mann-Whitney-U-Test, † = T-Test, ** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test, Z.n. Zustand nach; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; KHK, koronare Herzkrankheit; vordere Zirkulation, Arteria carotis communis, Arteria carotis interna, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria communicans anterior, Arteria ophthalmica, Arteria subclavia; hintere Zirkulation, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior, Arteria inferior posterior cerebelli; extrakraniell, Arteria carotis interna, Arteria carotis communis, Arteria subclavia, Arteria brachialis; intrakraniell, Arteria cerebri media, Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri anterior; CHA₂DS₂-VASc-Score, Risikoscore für Thrombembolie bei Vorhofflimmern; HAS-BLED-Score, Risikoscore zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden; Loading,

4.2. Klinische Endpunkte

4.2.1. Outcomevergleich der drei Patientenkohorten

Das Outcome der Patienten wurde anhand der folgenden dichotomen Parameter evaluiert: Stentverschluss (ja/nein), intrakranielle Blutung (ja/nein), mRS bei Entlassung (gut: 0-2; schlecht: 3-6) und Tod (ja/nein).

Als Stentverschluss wurde ein bildmorphologisch nachgewiesener Verschluss des Stents gewertet. Periinterventionelle Verschlüsse, die direkt behandelt wurden, wurden nicht in die Bewertung aufgenommen.

Bei der Variable „intrakranielle Blutung“ handelte es sich um alle Blutungen innerhalb des knöchernen Schädels, aufgelistet wurden Epiduralblutungen, Subduralblutungen, intraparenchymale Blutungen, intraventrikuläre Blutungen und Subarachnoidalblutungen.

In Anlehnung an diverse Studien, wurde ein mRS von 0-2 als gutes und ein Score von 3-6 als ungünstigeres Outcome gewertet^{35-37,124,166}. Der Score wurde bei Entlassung erhoben oder zum Zeitpunkt des Todes.

Tabelle 12 zeigt die klinischen Endpunkte der drei Patientengruppen. Des Weiteren sind die Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests aufgelistet, so wird deutlich, ob sich die Ergebnisse der Notfallgruppe mit Tirofiban und der Notfallgruppe ohne Tirofiban signifikant unterschieden.

Zunächst wird deutlich, dass die Komplikation „Stentverschluss“ in der Notfallgruppe ohne Tirofiban häufiger auftrat. Ein Patient der Gruppe, die mit Tirofiban behandelt wurde, erlitt einen Stentverschluss. In der Gruppe, die kein Tirofiban erhalten hat, waren es vier Patienten. Der Unterschied wies allerdings keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,373$). In der Elektivgruppe erlitt kein Patient einen Stentverschluss.

Eine intrakranielle Blutung trat öfter auf als ein Stentverschluss. In der Notfallgruppe mit Tirofiban traten intrakranielle Blutungen häufiger auf als in der Notfallgruppe ohne Tirofiban (12,3 % vs. 10,4 %, $p = 0,748$). In der Elektivgruppe findet sich kein Patient mit einer intrakraniellen Blutung.

Des Weiteren wurden mehr Patienten der Tirofibangruppe mit einem schlechteren Score von 3-6 entlassen (59,6 %) gegenüber der Nicht-Tirofibangruppe mit 37,3 % der Patienten mit einem nicht favorisierten Score. Im mRS-Score bei Entlassung unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant ($p = 0,013$). Die Elektivgruppe wurde lediglich in 2,4 % mit einem schlechteren mRS entlassen.

Abschließend unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Outcomes „Tod“ signifikant ($p = 0,021$). In der Tirofibangruppe verstarben etwa 26 %, während die Mortalität in der Nicht-Tirofibangruppe nur bei etwa 10 % lag. In der Elektivgruppe verstarb kein Patient.

Tabelle 12 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (ungematcht)

Outcome	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	p	Elektiv-Gruppe
	n = 57	n = 67		n = 41
	n (%)	n (%)		n (%)
Stentverschluss	1 (1.8%)	4 (6%)	0,373*	0 (0%)
Intrakranielle Blutung	7 (12.3%)	7 (10.4%)	0,748**	0 (0%)
mRS_Entlassung (0-2 vs. 3-6)	23 (40.4%) 34 (59.6%)	42 (62.7%) 25 (37.3%)	0,013**	40 (97.6%) 1 (2.4%)
Tod	15 (26.3%)	7 (10.4%)	0,021**	0 (0%)

** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test; mRS, modified Rankin Scale (unfavorisiertes Outcome = 3-6); Prüfung auf signifikante Unterschiede nur zwischen beiden Notfallgruppen erfolgt

Im Balkendiagramm in Abbildung 3 wird die Verteilung der einzelnen mRS-Werte der Tirofiban- und Nicht-Tirofibangruppe grafisch dargestellt. Es wird deutlich, dass der Anteil der mRS-Werte zwischen 0-2 in der Notfallgruppe mit Tirofiban prozentual gesehen geringer ausfiel als in der Vergleichsgruppe. Zudem war der Anteil der Patienten mit einem mRS von 6 (=Tod) deutlich größer.

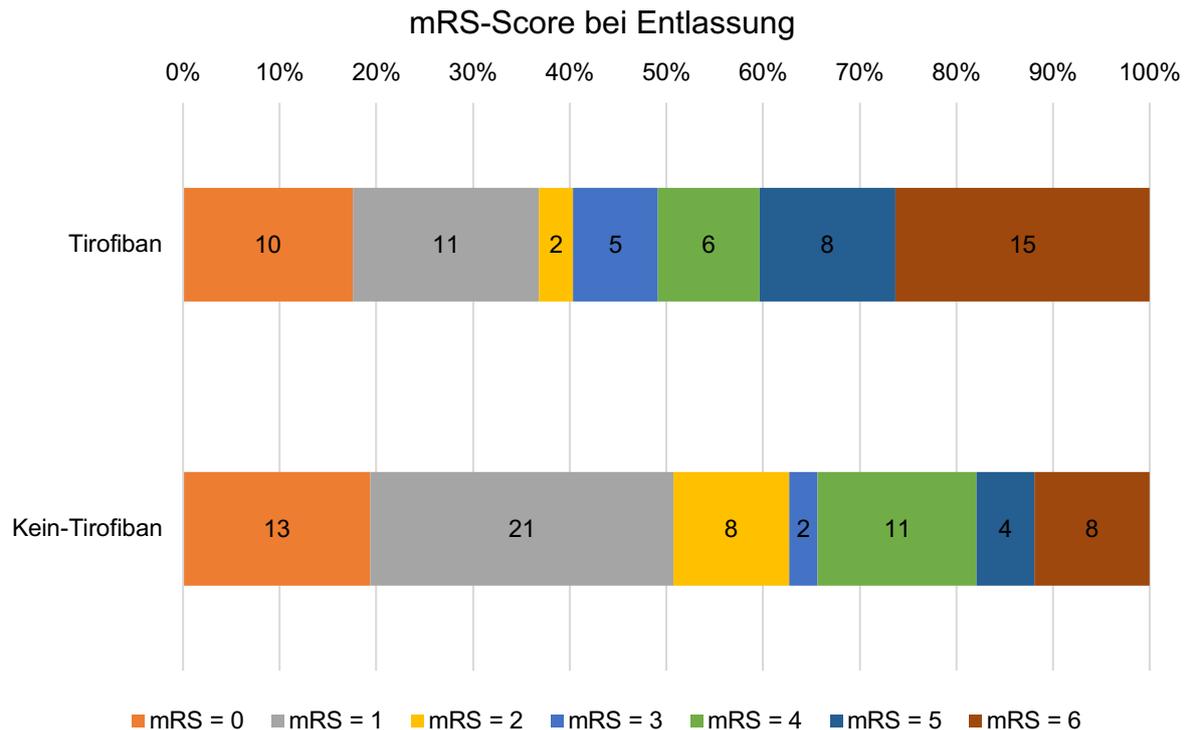


Abbildung 3 modified Rankin Scale bei Entlassung (in Anlehnung an Huo et al. ¹⁷⁰)

In der Abbildung ist die Verteilung des neurologischen Outcome (gemessen als modified Rankin Scale) zu sehen. In der oberen Zeile ist die Notfallgruppe mit Tirofiban zu sehen, in der unteren Zeile die Notfallgruppe ohne Tirofiban.

4.2.2. Outcomevergleich der Patientenkohorten mit Auswahl aller Stenosen

Die schrittweise multiple lineare Regression zeigte, dass der Parameter Indikation einen relevanten Einfluss auf die klinischen Endpunkte hatte. Daher wurde der Datensatz um die Patienten, die eine Stentimplantation aufgrund einer Dissektion oder Aneurysmaruptur erhalten haben, reduziert und das Outcome erneut analysiert. In Tabelle 13 wird das Outcome der Patientenkohorten, die eine Neurointervention wegen eines akuten Gefäßverschlusses auf dem Boden einer Stenose eines Hirngefäßes erhalten haben, dargestellt. Die Tirofiban- und die Nicht-Tirofibangruppe unterschieden sich weiterhin signifikant hinsichtlich des funktionellen neurologischen Outcomes ($p = 0,03$). Die Patienten der Tirofibangruppe wurden zu einem größeren Anteil (57,6 % vs. 34,4 %) mit einem schlechteren mRS Score (3-6) entlassen. Der Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen den beiden Gruppen war nicht mehr signifikant, wie in Tabelle 12, es starben 21,2 % in der Tirofibangruppe und 9,8 % in der Nicht-Tirofibangruppe ($p = 0,127$). In der Tirofibangruppe traten zudem weniger Stentverschlüsse auf als in der Vergleichsgruppe (3 % vs. 4,9 %). Des Weiteren fanden sich in der Tirofibangruppe allerdings mehr intrakranielle Blutungen als in der Nicht-Tirofibangruppe (15,2 % vs. 9,8 %). Die Unterschiede in den beiden zuletzt genannten klinischen Endpunkten waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 13 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (gefiltert nach der Variable "Indikation Stenose", ungematcht)

Outcome	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	<i>p</i>
	n = 57	n = 67	
	n (%)	n (%)	
Stentverschluss	1 (3 %)	3 (4,9 %)	1,0*
Intrakranielle Blutung	5 (15,2 %)	6 (9,8 %)	0,444**
mRS_Entlassung (0-2 vs. 3-6)	14 (42,2 %) 19 (57,6 %)	40 (65,6 %) 21 (34,4 %)	0,030**
Tod	7 (21,2 %)	6 (9,8 %)	0,127**

** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test; mRS, modified Rankin Scale (unfavorisiertes Outcome = 3-6)

4.2.3. Outcomevergleich der Patientenkohorten mit Auswahl aller Stenosen mit Propensity-Score Matching (NIHSS-Score)

Da die schrittweise multiple lineare Regression zeigte, dass der NIHSS bei Aufnahme neben dem Parameter „Indikation“ den stärksten Einfluss auf alle vier klinischen Endpunkte der Patientenkohorten hatte und beide Gruppen sich nach Filterung der Patienten mit der „Indikation: Stenose“ weiterhin hinsichtlich des NIHSS-Scores bei Aufnahme signifikant unterschieden (Tabelle 10), wurde ein Matching hinsichtlich der Variable NIHSS-Score durchgeführt. Die beiden Gruppen unterschieden sich unter Filterung aller Patienten mit einer Stenose weiterhin signifikant in den Parametern „Loading“ und HAS-BLED-Score, die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Da die schrittweise multiple lineare Regression den Parametern keinen wesentlichen Einfluss auf die klinischen Endpunkte zuordnete und ein Matching nach insgesamt drei Parametern den Datensatz erheblich reduzieren würde, wurde auf ein Matching nach jenen Parametern verzichtet und lediglich hinsichtlich der ungleich verteilten Variable NIHSS gematcht.

In der Notfallgruppe mit Tirofiban befanden sich nun 26 Patienten und in der Notfallgruppe ohne Tirofiban 30 Patienten. Es traten weiterhin weniger Stentverschlüsse in der Tirofibangruppe auf im Vergleich zur Nicht-Tirofibangruppe (3,8 % vs. 10 %). Gleiches gilt für die intrakraniellen Blutungen, in der Tirofibangruppe erlitten 11,5 % der Patienten eine Blutung, in der Nicht-Tirofibangruppe waren es 16,7 %. Der Unterschied in beiden klinischen Endpunkten war allerdings statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Bezüglich des funktionellen

neurologischen Outcomes existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,643$). Die Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, verließen das Krankenhaus in 46,2 % der Fälle in einem schlechteren funktionellen neurologischen Zustand (mRS=3-6), die Patienten ohne Tirofiban in 40 % der Fälle. Zudem verstarben mehr Patienten der Tirofibangruppe im Vergleich zur Nicht-Tirofibangruppe (15,4 % vs. 10 %). Auch hinsichtlich der Mortalitätsrate unterschieden sich die beiden Gruppen allerdings statistisch nicht signifikant (15 % vs. 10 %, $p = 0,693$).

Tabelle 14 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (gefiltert nach der Variable "Indikation Stenose", gematcht nach der Variable "NIHSS bei Aufnahme")

Outcome	Notfallgruppe mit Tirofiban	Notfallgruppe ohne Tirofiban	p
	n = 57	n = 67	
	n (%)	n (%)	
Stentverschluss	1 (3,8 %)	3 (10 %)	0,615*
Intrakranielle Blutung	3 (11,5 %)	5 (16,7 %)	0,712*
mRS_Entlassung (0-2 vs. 3-6)	14 (53,8 %) 12 (46,2 %)	18 (60 %) 12 (40 %)	0,643**
Tod	4 (15,4 %)	3 (10 %)	0,693**

** = Chi-Quadrat-Test, * = Fishers- Exact Test; mRS, modified Rankin Scale (unfavorisiertes Outcome = 3-6)

4.2.4. Odds Ratio der Outcomeparameter

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse der univariaten Analyse des Risikofaktors Tirofibaneinnahme dargestellt. Mit Hilfe dieses statistischen Verfahrens werden die mittels vorheriger Tests ermittelten klinischen Endpunkte der beiden Gruppen ergänzt. Die Tabelle 15 zeigt die unadjustierten Odds Ratio der klinischen Endpunkte in der Tirofiban- und Nicht-Tirofibangruppe. In der ersten Zeile der Tabelle 15 sind die Odds Ratio des gesamten Datensatzes der beiden Patientenkohorten dargestellt. Die Notfallgruppe mit Tirofiban zeigte eine etwa 2fach signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einen mRS-Score von 3-6 zu erreichen (OR: 2,483; 95 % KI 1,203-5,126), somit gilt Tirofiban als ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome. Die Tirofibangruppe hatte ebenfalls ein signifikant höheres Risiko zu versterben (OR: 3,061; 95 % KI 1,149-8,156). Darüber hinaus schien Tirofiban allerdings protektiv gegenüber einem Stentverschluss zu sein (OR: 0,281; 95 % KI 0,031-2,591) und ein nahezu ähnlich hohes Risiko für eine intrakranielle Blutung zur Folge zu haben wie eine Behandlung

ohne Tirofiban (OR: 1,2; 95 % KI 0,394-3,652). Letztere beide Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant.

In der zweiten Zeile der Tabelle sind die Odds Ratio des gefilterten Datensatzes dargestellt. Es bestätigt sich das Ergebnis bezüglich einer Risikoerhöhung durch Tirofiban hinsichtlich des neurologischen Zustandes bei Entlassung. Die Patienten, die Tirofiban erhielten, hatten ein signifikant höheres Risiko mit einem mRS-Score von 3-6 entlassen zu werden (OR: 2,585; 95 % KI 1,084-6,165). Gleiches gilt für das Risiko zu versterben (OR: 2,468; 95 % KI 0,754-8,08). Die zweite Zeile der Tabelle 15 zeigt überdies, dass bei dem Patientenkollektiv mit dem Parameter „Indikation: Stenose“ Tirofiban das Risiko eine intrakranielle Blutung zu erleiden statistisch nicht signifikant steigert (OR: 1,637; 95 % KI 0,459-5,835). Auffällig ist, dass Tirofiban protektiv gegenüber einem Stentverschluss zu sein scheint (OR: 0,604; 95 % KI 0,06-6,05), wobei dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant war. In der dritten Zeile der Tabelle 15 sind die Odds Ratio des Datensatzes aufgelistet, welcher ausschließlich Patienten mit der Indikation Stenose und mit dem Matching nach dem NIHSS-Score enthält. Die Ergebnisse decken sich mit jenen aus Tabelle 14. Es zeigte sich keine signifikante Unterscheidung hinsichtlich der klinischen Endpunkte mRS bei Entlassung, Mortalität, Stentverschluss und intrakranielle Blutung. Die Tirofibangruppe hatte zwar ein größeres Risiko einen mRS von 3-6 (OR: 1,286; 95 % KI 0,445-3,719) zu erreichen oder zu versterben (OR: 1,636; 95 % KI 0,331-8,099), allerdings zeigten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Tabelle 15 *Univariate Analyse des Risikofaktors „Tirofibaneinnahme“ der beiden Patientenkohorten im Hinblick auf die verschiedenen klinischen Endpunkte*

Gruppenvergleich	Stentverschluss	intrakranielle Blutung	mRS 3-6	Tod
	OR [95 % KI]			
Tirofiban/ Kein-Tirofiban (Gesamt)	0,281 [0,031-2,591]	1,2 [0,394-3,652]	2,483 [1,203-5,126]	3,061 [1,149-8,156]
Tirofiban/ Kein-Tirofiban (Filter: Indikation „Stenose“)	0,604 [0,06-6,05]	1,637 [0,459-5,835]	2,585 [1,084-6,165]	2,468 [0,754-8,08]
Tirofiban/ Kein-Tirofiban (Filter: Indikation „Stenose“ & Matching „NIHSS“)	0,36 [0,035-3,691]	0,652 [0,140-3,040]	1,286 [0,445-3,719]	1,636 [0,331-8,099]

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit der Tirofibangabe zusätzlich zur Standardmedikation bei extra- oder intrakranieller Stentimplantation zu evaluieren. Dabei bestand das Patientenkollektiv aus Patienten, die einen Stent erhalten haben, nachdem sie aufgrund eines stenosierten Gefäßes, einer Aneurysmaruptur oder Gefäßdissektion einen ischämischen beziehungsweise hämorrhagischen Schlaganfall erlitten haben. Zusätzlich gab es eine dritte Gruppe, die elektiv mit einem Stent versorgt wurde und als Referenzgruppe diente.

In der Studie zeigte sich, dass die Tirofibangruppe gegenüber der Vergleichsgruppe ein etwa dreifach erhöhtes Risiko hatte zu versterben (OR: 3,06; 95 % KI 1,149-8,156). Darüber hinaus war die Tirofibaneinnahme mit einem etwa 2,5-fach erhöhtem Risiko assoziiert, mit einem höheren mRS (3-6) entlassen zu werden (OR: 2,483; 95 % KI 1,203-5,126). Zudem konnte keine Verringerung von Stentverschlüssen nachgewiesen werden. Als positiv gilt herauszustellen, dass die Tirofibangruppe kein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen hatte.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika fallen diverse, sehr relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf, die die durchaus negativen Resultate für Tirofiban erklären könnten. Zwar waren die Patienten der Tirofibangruppe im Schnitt jünger und hatten niedrigere CHA₂DS₂-VASc-Scores und HAS-BLED-Werte, so dass für die Patienten der Tirofibangruppe bessere Grundvoraussetzungen für ein gutes Outcome bestanden. Gleichzeitig gab es allerdings auch Faktoren in der Tirofibangruppe, die auf ein höheres Risiko hinwiesen. Zunächst erhielten die Patienten der Tirofibangruppe seltener ein Loading und signifikant häufiger eine intrakranielle statt einer extrakraniellen Stentimplantation, sowie eine Stentimplantation im Bereich der posterioren Zirkulation gegenüber der anterioren Zirkulation. Ein weiterer Unterschied der beiden Gruppen bestand darin, dass die Tirofibangruppe, gemessen am NIHSS, in einem schlechteren neurologischen Zustand bei Einlieferung war (Tirofiban: 12,09 ± 10,57 vs. Nicht-Tirofiban: 7,54 ± 7,82, p = 0,021). Zuletzt war der Anteil der Patienten, die eine Stentimplantation nach einer Aneurysmaruptur oder einer Gefäßdissektion erhalten hatten, in der Tirofibangruppe größer als in der Vergleichsgruppe. Inwiefern die zuletzt genannten Patientencharakteristika eher als risikoreichere Konstellation für die Patienten der Tirofibangruppe gelten könnten, wird im Nachfolgenden im Hinblick auf die aktuelle Literatur erläutert.

Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser Patientencharakteristika kommen größtenteils durch einen Selection-Bias zustande. Die Allokation der Patienten in die Tirofiban- und Nicht-Tirofibangruppe geschah nicht randomisiert im Rahmen einer prospektiven Studie, sondern aufgrund individueller Entscheidungen der behandelnden Ärzteteams. So macht die Studie deutlich, dass Patienten, die an der Uniklinik Köln im Zeitraum von 2011-2017 eine

extra- oder intrakranielle Stentimplantation erhielten und bereits einen hohen NIHSS bei Einlieferung innehatten, eher Tirofiban erhalten haben als jene, die einen niedrigeren Score bei Einlieferung aufwiesen. Durch das retrospektive Studiendesign ist es offensichtlich zu einem Selection-Bias gekommen, der die o.g. Gruppenunterschiede zur Folge hatte. Ein Selection-Bias tritt dann auf, wenn die Studienpopulation nicht der Grundgesamtheit aller Menschen entspricht oder sich Gruppen in grundlegenden Charakteristika unterscheiden. Bei retrospektiven Studien kommt es häufig zu einem Selection-Bias, weil die jeweils gewählten Behandlungen auf Einzelfallentscheidungen beruhen und Ärzte bei insbesondere schwer betroffenen Patienten eher risikobehaftete Therapieansätze wählen, um gegebenenfalls einen Behandlungserfolg erzielen zu können. Es gibt Möglichkeiten den Selection Bias zu minimieren und somit die externe Validität der Studie zu erhöhen, beispielsweise indem man randomisiert kontrollierte Studien durchführt. Wobei es auch dabei zu minimalen Verzerrungen kommen kann, wenn die Gruppe, aus welcher man die Patienten zufällig auswählt, nicht der Grundgesamtheit entspricht. Bei einer Fall-Kontroll-Studie ist es möglich über eine Anpassung der Variablen, auch genannt Matching, zwischen den Gruppen die Unterschiede abzumildern ¹⁷¹⁻¹⁷³.

Im Folgenden wird die klinische Relevanz der Unterscheidung in einigen Parametern dargestellt. Hinsichtlich des Parameters Stentlokalisierung fielen signifikante Unterschiede zwischen der Tirofiban- und der Nicht-Tirofiban-Gruppe auf. Die Tirofiban-Gruppe erhielt häufiger als die Vergleichsgruppe eine intrakranielle Stentimplantation. Eine Übersichtsarbeit von Eberthardt et al. weist auf ein höheres Risiko für periinterventionelle Schlaganfälle, Dissektionen und eine Erhöhung der Mortalität bei der Behandlung von intrakraniellen vertebrobasilären Stenosen im Vergleich zu extrakraniellen Vertebralisstenosen hin ^{39,174,175}. Zudem sei die Stentimplantation in die extrakranielle Arteria vertebralis technisch leichter durchzuführen als in die intrakranielle Arteria vertebralis ¹⁷⁶. Aus der Übersichtsarbeit von Gulli et al. geht hervor, dass das Risiko eines wiederkehrenden Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke bei bestehender vertebrobasilärer Stenose höher ist, wenn die Stenose intrakraniell liegt ³⁹. Zuletzt sind intrakranielle Stents aufgrund der Lage, Form und des Durchmessers der Gefäße technisch schwieriger einzusetzen. Ein Grund dafür ist die oft fehlende Flexibilität der Stents ¹⁷⁷. Zusammenfassend scheint die Stentlokalisierung „intrakraniell“ in Bezug auf die Arteria vertebralis mit mehr Risiken behaftet zu sein. Dies lässt vermuten, dass dies ebenfalls für die Gefäße des Carotisstromgebiets gilt. Somit erschien die signifikante Unterscheidung hinsichtlich dieses Parameters zunächst als relevant im Hinblick auf die klinischen Endpunkte. In der multiplen schrittweisen linearen Regression konnte hingegen für die Variable Stentlokalisierung in dem vorliegenden Datensatz kein entscheidender Einfluss auf die klinischen Endpunkte gezeigt werden.

Bei der Betrachtung des Parameters „Gefäßlokalisierung: anteriore vs. posteriore Zirkulation“ wiesen die Tirofiban- und die Nicht-Tirofiban-Gruppe signifikante Unterschiede auf. Die Tirofiban-Gruppe erhielt signifikant häufiger eine Stentimplantation im Bereich der posterioren Zirkulation. Einige Studien weisen darauf hin, dass eine Neurointervention oder ein Schlaganfall in der posterioren Zirkulation komplikationsreicher ist als in der anterioren Zirkulation. Wang et al. konnten mit ihrer Metaanalyse zeigen, dass eine signifikant erhöhte Mortalität beziehungsweise häufiger eine funktionelle Abhängigkeit bei den Patienten eintrat, die eine Thrombektomie in einem Gefäß der posterioren Zirkulation erhalten haben ¹⁷⁸. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die prospektive Studie von Huo et al. mit 873 Patienten. Die Patienten der Gruppe mit einer Intervention in der anterioren Zirkulation erreichten ein besseres Outcome (mRS 0-2) und verstarben signifikant seltener als die Patienten der posterioren Behandlungsgruppe. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die unter einem Verschluss eines Gefäßes der vorderen (Arteria cerebri anterior/media) oder der hinteren (Arteria vertebralis, basilaris und cerebri posterior) Zirkulationen litten und thrombektomiert wurden. Obwohl die Patienten mit Eingriffen in der anterioren Zirkulation signifikant mehr Blutungen erlitten, erreichten sie dennoch häufiger ein favorisiertes Outcome von mRS 0-2 ¹⁷⁰. Eine retrospektive Studie von Nordmeyer et al. verglich das Auftreten von periprozeduralen und später auftretenden Schlaganfällen bei der interventionellen Behandlung von Hirnarterien der vorderen (A. cerebri media) und hinteren Zirkulation (intrakranielle Arteria vertebralis oder basilaris). Die Patienten litten unter intrakraniellen Stenosen und wurden entweder mit perkutaner transluminaler Angioplastie oder mit perkutaner transluminaler Angioplastie inklusive Stenting behandelt. Die Rate an periprozeduralen ischämischen Schlaganfällen war bei Patienten mit einer Behandlung in der posterioren Zirkulation verglichen mit der anterioren Zirkulation signifikant höher (14,5 % vs. 5,1 %, $p = 0,048$). Während eines Follow-Up, das mit Mittel nach 19 Monaten stattfand, trat eine erhöhte Rate an Schlaganfällen in der posterioren Behandlungsgruppe auf, das Ergebnis erreichte allerdings keine statistische Signifikanz ¹⁷⁹.

Zusammenfassend scheint das periinterventionelle und postinterventionelle Risiko bei Eingriffen im Bereich der posterioren Zirkulation im Vergleich zur anterioren erhöht zu sein. Da in der Tirofiban-Gruppe mehr Patienten eine Stentimplantation in der posterioren Zirkulation erhielten, könnte darin bereits ein höheres Risiko für Komplikationen bestanden haben. Die multiple lineare Regression der vorliegenden Arbeit ergab allerdings, dass die Gefäßlokalisierung lediglich auf den Parameter intrakranielle Blutungen einen relevanten Einfluss hatte. Die Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Endpunktes „intrakranielle Blutung“ erreichte keine statistische Signifikanz. Somit konnte die Variable Stentlokalisierung aufgrund des fehlenden Einflusses auf die Endpunkte Tod und

neurologisches Outcome (mRS) und der damit einhergehenden Verkleinerung des Datensatzes bei der weiteren Analyse unberücksichtigt bleiben.

Hinsichtlich des Parameters „NIHSS-Score bei Aufnahme“ wiesen die Tirofiban- und die Nicht-Tirofiban-Gruppe signifikante Unterschiede auf. Der NIHSS-Score zeigt die Schwere der zerebralen Schädigung an. Ein NIHSS ab 8 ist mit einem höheren Risiko assoziiert, ein schlechteres neurologisches Outcome zu erreichen¹⁸⁰. Pop et al. konnten bestätigen, dass ein höherer NIHSS bei Einlieferung, ein höheres Risiko birgt, mit einem nicht favorisierten funktionellen neurologischen Outcome (mRS >2) entlassen zu werden. Sie untersuchten das Risiko für Stent-Thrombosen sowie das funktionelle neurologische Outcome an Patienten, die nach einem akuten ischämischen Schlaganfall entweder ausschließlich thrombektomiert wurden oder zusätzlich einen Stent erhalten hatten. Dabei zeigte sich, dass ein höherer NIHSS bei Einlieferung mit einem höheren Risiko assoziiert war, eine Stent-Thrombose zu entwickeln und in einem schlechteren neurologischen Zustand (mRS >2) entlassen zu werden⁹⁹. Wirtz et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls zeigen, dass bei einer Thrombektomie nach ischämischem Schlaganfall ein niedriger NIHSS bei Einlieferung mit einem favorisiertem mRS von 0-2 nach 90 Tagen assoziiert war¹⁸¹. Mit der schrittweisen multiplen linearen Regression konnte bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der Parameter NIHSS einen relevanten Einfluss auf alle vier klinischen Endpunkte hatte.

Bei Betrachtung des Parameters „Indikation“ zeigten die Tirofiban- und die Nicht-Tirofiban-Gruppe unterschiedliche Verteilungen. In der Tirofiban-Gruppe gab es im Vergleich zur Nicht-Tirofiban-Gruppe deutlich mehr Patienten, die aufgrund einer Gefäßdissektion oder einer Aneurysmaruptur eine Stentimplantation erhalten hatten. Dieser Umstand könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben.

Ein Vergleich der unterschiedlichen Mortalitätsraten gibt Aufschluss über das Risiko der Patienten mit den jeweiligen Grunderkrankungen Stenose, Aneurysmaruptur und Dissektion. In Bezug auf den hämorrhagischen Schlaganfall wird für die Subarachnoidalblutung eine 30-Tages-Letalität von 25-48 % beschrieben. Etwa 85 % der Subarachnoidalblutungen sind auf eine Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas zurückzuführen^{51,53}. Dissektionen sind für 5-10 % der tödlichen Subarachnoidalblutungen verantwortlich. Grund kann eine intradurale Dissektion sein, die primär im Subarachnoidalraum entsteht, oder eine extrakranielle Dissektion, welche sich nach intrakraniell ausdehnt^{19,72}.

Der ischämische Schlaganfall ist mit einer 30-Tages-Mortalität von 13-23 % assoziiert⁵³. Der ischämische Schlaganfall entsteht durch thromboembolische, mikroangiopathische oder hämodynamische Prozesse häufig auf dem Boden eines bereits stenosierte Gefäßes¹⁴. Unter dem Parameter „Indikation: Stenose“ wurden Patienten aufgelistet, die auf dem Boden eines stenosierte Gefäßes einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben. Zusätzlich münden etwa 70-80 % der unbehandelten Dissektionen der extra- oder intrakraniellen Arterien

in einem ischämischen Schlaganfall ¹⁹. Betrachtet man nun die Mortalitätsraten im Vergleich, lässt sich zusammenfassen, dass die Indikation Stenose mit dem Ausgang des ischämischen Schlaganfalls risikoärmer ist als die Indikation Aneurysmaruptur und Dissektion. Die Indikation Aneurysmaruptur ist für 85 % der Subarachnoidalblutungen verantwortlich und eine Gefäßdissektion ist in 5-10 % Ursache einer tödlichen Subarachnoidalblutung. Studien konnten eine höhere Mortalität für die Subarachnoidalblutung im Vergleich zum ischämischen Schlaganfall feststellen ⁵³. Damit erscheint die Indikation Aneurysmaruptur, mit dem häufigen Ausgang der Subarachnoidalblutung, sowie die Indikation Dissektion, die zu einem gewissen Anteil auch in einer Subarachnoidalblutung mündet, als risikoreicher im Hinblick auf die erhöhte Mortalität zu gelten, als die Indikation Stenose, die in einem ischämischen Schlaganfall münden kann.

Um zu überprüfen, ob der Unterschied statistisch relevant bezüglich der klinischen Ergebnisse der beiden Gruppen war, wurde die schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei ergab sich, dass neben dem NIHSS-Score auch die Indikation eine relevante Rolle in Bezug auf die klinischen Endpunkte Tod und mRS hatte. Um herauszufinden, ob sich nach Bereinigung der unterschiedlichen Verteilung der beiden Parameter „NIHSS“ und „Indikation“, die beiden Gruppen weiterhin hinsichtlich der klinischen Endpunkte Tod und mRS unterschieden, wurden zunächst alle Patienten, die aufgrund einer Dissektion oder Aneurysmaruptur behandelt wurden, aus der Analyse ausgeschlossen. Die Analyse der klinischen Endpunkte ergab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten eines Stentverschlusses, einer intrakraniellen Blutung, sowie der Mortalitätsrate. Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen im funktionellen neurologischen Outcome. Die Patienten der Tirofibangruppe wurden signifikant häufiger in einem schlechteren neurologischen Zustand (mRS 3-6) entlassen. Auch bei der Betrachtung der Patienten mit einer Stenose zeigten sich weiterhin inhomogene Verteilungen in den Patientencharakteristika. Sie unterschieden sich signifikant hinsichtlich des NIHSS-Scores bei Aufnahme, dem Parameter Loading und im HAS-BLED-Score. Die Patienten der Tirofibangruppe hatten einen höheren NIHSS-Score bei Aufnahme, häufiger einen geringeren HAS-BLED-Score (0-2) und seltener ein Loading. Da der NIHSS-Score bei Aufnahme den größten Einfluss auf die Endpunkte hatte, wurde mit dem reduzierten Datensatz zusätzlich noch ein Matching hinsichtlich des Parameters „NIHSS bei Aufnahme“ durchgeführt. Für den Parameter Loading konnte mittels multipler linearer Regression kein relevanter Einfluss auf die klinischen Endpunkte dargestellt werden. Der Parameter HAS-BLED-Score hatte einen relevanten Einfluss auf den mRS bei Entlassung, allerdings war der Einfluss des NIHSS bei Aufnahme und der Indikation des Eingriffs stärker. Da ein zusätzliches Matching hinsichtlich des Parameters HAS-BLED-Score zu einer weiteren Verkleinerung des Datensatzes geführt hätte, wurde lediglich das Matching nach dem NIHSS durchgeführt.

Nach Durchführung des Propensity-Score-Matching hinsichtlich des NIHSS-Scores bei den nach dem Parameter „Indikation: Stenose“ gefilterten Patientengruppen unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich signifikant im Parameter „Alter“. Somit ist gleichzeitig ein Matching bezüglich des anfänglich ungleich verteilten Parameters HAS-BLED-Score erfolgt. Die Patienten der Tirofibangruppe waren signifikant jünger als die Patienten der Vergleichsgruppe. Anhand der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte allerdings für die Variable Alter kein signifikanter Einfluss auf die klinischen Endpunkte ermittelt werden. Somit konnte nach Matching hinsichtlich des NIHSS-Scores bei Aufnahme und Filterung der Daten nach der Variable „Indikation: Stenose“ ein Vergleich zwischen zwei nahezu homogenen Gruppen durchgeführt werden. Bei der Analyse der klinischen Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterscheidungen. Es wurden marginal mehr Patienten der Nicht-Tirofibangruppe in einem besseren mRS entlassen als in der Tirofibangruppe. Zudem verstarb ein größerer Anteil der Patienten der Tirofibangruppe. Beide Ergebnisse erreichten keine statistische Signifikanz. Auch hinsichtlich der klinischen Endpunkte intrakranielle Blutung und Stentverschluss gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Diese Ergebnisse wurden ebenfalls durch die Odds Ratio des Datensatzes bestätigt (siehe Tabelle 15).

In Zusammenschau aller Analysen lässt sich Tirofiban unter bestimmten Voraussetzungen als sicher einstufen. Bei einem Patientenkollektiv, welches homogen bezüglich des NIHSS bei Einlieferung verteilt ist und als Indikation für die Stentimplantation einen ischämischen Schlaganfall bei bereits stenosiertem Gefäß aufweist, kann Tirofiban sicher angewendet werden. Dabei ergibt sich für die Patienten, die mit Tirofiban behandelt werden sollen, kein erhöhtes Risiko eines schlechteren funktionellen neurologischen Ergebnisses, erhöhter Mortalität, vermehrten intrakraniellen Blutungen oder Stentverschlüssen. Diese Empfehlung kann nicht zwanglos für Patienten mit einer Aneurysmaruptur oder einer Gefäßdissektion übertragen werden.

Zusammenfassend scheint der neurologische Zustand bei Einlieferung gemessen am NIHSS-Score und die Indikation für die Intervention einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome zu haben. Die Tirofibangruppe, die vor dem Matching einen höheren NIHSS-Score innehatte, sich somit in einem schlechteren neurologischen Ausgangszustand befand und einen größeren Patientenanteil mit den Indikationen Aneurysmaruptur und Gefäßdissektion beinhaltete, könnte somit bereits ein höheres Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome und höhere Mortalität gehabt haben. Die Gruppe schnitt tatsächlich auch schlechter bezüglich der Mortalität und dem funktionellen neurologischen Outcome ab. Nach Ausgleich dieser beiden Faktoren, zeigte sich bezüglich des klinischen Ausgangs kein Unterschied mehr.

5.1. Bedeutung der Ergebnisse im aktuellen Kontext

Die Hinzunahme von Tirofiban bei der medikamentösen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ohne eine zusätzliche endovaskuläre Intervention lieferte in der Vergangenheit kontroverse Ergebnisse.

Hinsichtlich des Blutungsrisikos konnten weder die SATIS-Studie, die SETIS-Studie noch eine Pilotstudie, die die Tirofibangabe ohne eine weitere endovaskuläre Therapie untersuchten, unter Tirofibaneinnahme ein erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko feststellen^{137,145,146}. Studien, die die Sicherheit der Tirofibangabe in Zusammenhang mit einer endovaskulären Prozedur, wie beispielsweise einer Thrombektomie, Stentimplantation, Stent-assistiertem Coiling oder beim CAS evaluierten, kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Tirofiban die Blutungskomplikationen nicht signifikant erhöhte. Dabei wurde Tirofiban gegen duale Thrombozytenaggregationshemmung¹⁴⁷, gegen Aspirin¹⁸² oder gegenüber einer Gruppe ohne alternative Medikation verglichen^{143,144}. Lee et al. konnten ebenfalls keine erhöhte Blutungsrate unter Tirofibangabe herausstellen. Sie untersuchten ein Patientenkollektiv (n=60), welches einen permanenten Stent und Tirofiban erhalten hatte und eine Vergleichsgruppe (n=135), die unter einem akuten Verschluss der Arteria cerebri media litten und mittels alleiniger Thrombektomie versorgt wurden¹⁰. Diesen Studien steht unter anderem die Studie von Kellert et al. gegenüber, welche unter Tirofibangabe eine erhöhte Rate an fatalen intrazerebralen Blutungen detektieren konnte². Sie untersuchten Patienten, die bei akutem Schlaganfall thrombektomiert wurden. Dabei erhielten 50 von 162 Patienten zusätzlich Tirofiban. Kellert et al. wiesen dabei darauf hin, dass die Patienten der Tirofibangruppe signifikant häufiger einen permanenten Stent erhalten haben, dies wiederum könnte ein erhöhtes Risiko für eine Blutung bergen. Allerdings erreichte dies keine statistische Signifikanz. Lee et al. nahmen in ihrer Studie ebenfalls Bezug auf die Studie von Kellert et al. und vermuteten, dass die Indikation zur Tirofibangabe bei dem Auftreten von Blutungen ebenfalls eine Rolle gespielt haben könnte. Tirofiban wurde in diesem Behandlungszentrum vorwiegend verabreicht, wenn ein Stent platziert wurde oder wenn bei mehrfachen Thrombektomien ein Gefäßschaden befürchtet wurde. Somit könnte diese Gruppe durch die Vorauswahl bereits ein erhöhtes Blutungsrisiko gehabt haben¹⁰. Zhao et al. postulierten, dass die erhöhte Rate an Lysen in der Studie von Kellert et al. einen Einfluss auf das erhöhte Blutungsrisiko gehabt haben könnte; in der Studie von Kellert et al. wurden etwa 70 % der Patienten der Tirofibangruppe lysiert, in der Studie von Zhao nur 24 %¹⁴⁴. Dieser Zusammenhang scheint fragwürdig, da in der Studie von Lee et al. ebenfalls in beiden Gruppen die Teilnehmer in etwa 80 % lysiert wurden und keine erhöhten Blutungskomplikationen festgestellt werden konnten. In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der lysierten Patienten in der Tirofibangruppe bei 15,8 % und in der Nicht-Tirofibangruppe bei 17,9 %. Hadler et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2020 zeigen, dass Patienten, die

ein Carotis-Arterien-Stenting inklusive einer Behandlung mit Tirofiban und nachfolgender dualer Thrombozytenaggregationshemmung erhalten haben, ein deutlich erhöhtes Risiko hatten, eine intrazerebrale Blutung zu erleiden. Nach Bereinigung von Störgrößen ergab sich sowohl für die duale Thrombozytenaggregationshemmung und das CAS eine Erhöhung des intrakraniellen Blutungsrisikos. Einschränkend gilt es zu erwähnen, dass nur 72 von insgesamt 616 Patienten ein Carotis-Arterien-Stenting erhalten haben ¹⁸³. Das Ergebnis der Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit stimmt mit denen vorheriger Studien mit Ausnahme der Ergebnisse von Kellert et al. und Hadler et al. überein. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von intrakraniellen Blutungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tirofiban 12,3 % vs. Nicht-Tirofiban 10,4 %; $p = 0,748$). Die Tirofibangabe scheint im Hinblick auf das Blutungsrisiko sicher zu sein.

In vergangenen Studien konnte die Effektivität von Tirofiban hinsichtlich der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen festgestellt werden ¹⁴⁷. Gruber et al. konnten nach CAS sowohl mit Tirofiban ($n=18$), als auch mit Aspirin ($n= 14$) kein ischämisches Ereignis innerhalb von drei Monaten nach der Intervention beobachten ¹⁸². Zhao et al. und Zhang et al. betrachteten die Rate an Reokklusionen. Zhao et al. verglichen das Auftreten von Reokklusionen bei einer Gruppe, die eine Thrombektomie mit Tirofiban erhalten hatte, gegenüber einer Gruppe, die lediglich eine Thrombektomie erhalten hatte. Es traten weniger Reokklusionen auf, dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant ¹⁴⁴. Zhang et al. detektierten signifikant weniger Reokklusionen in der Gruppe, die mittels Thrombektomie, Stent und Tirofiban versorgt wurden, gegenüber der Kontrollgruppe, die eine Thrombektomie mit nachfolgender Stentimplantation ohne Tirofibangabe erhalten hat (1,7 % vs. 8,3 %, $p = 0,019$) ¹⁴³. Eine Stentthrombose trat in der Tirofibangruppe nicht auf, in der Kontrollgruppe, die Tirofiban nicht erhalten hat, trat eine Stentthrombose bei einem Patienten auf (7,1 %), der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ¹⁴³. In der vorliegenden Studie konnten ebenfalls weniger Stentverschlüsse in der Tirofibangruppe festgestellt werden (1,8 % vs. 6 %), die absoluten Zahlen waren allerdings gering und erreichten keine statistische Signifikanz ($p = 0,373$). Die Studie von Zhang et al. umfasste fast zwar doppelt so viele Patienten in der Tirofiban-Gruppe, hatte aber ebenfalls eine zu geringe Power, um die Wirksamkeit von Tirofiban zu bestätigen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass weitere Studien mit einer größeren Fallzahl nötig wären, um eine mögliche Wirksamkeit zu bestätigen.

In Bezug auf das funktionelle neurologische Outcome unter Tirofibanadministration lieferten einige Studien durchaus kontroverse Ergebnisse. Zunächst konnte in einem Mausmodell gezeigt werden, dass in ischämischen Gebieten des Gehirns auch noch nach der Rekanalisation mikrovaskuläre Thromben auftreten. Dies vermindert die Perfusion des Hirngewebes und führt zu weiterem Schaden an den Neuronen. GPIIb/IIIa-Inhibitoren konnten in einer Studie die Bildung der Mikrothromben verhindern ¹⁸⁴. Aus diesem Grund könnte

angenommen werden, dass Tirofiban, als einer der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, das funktionelle Outcome verbessern könnte, indem es die Bildung von Mikrothromben nach der Rekanalisation verhindert¹⁴⁴. Das funktionelle neurologische Outcome wurde in vergangenen Studien oft anhand des modified Rankin Scale evaluiert. In einigen Studien konnte im Follow-Up nach 3 bis 5 Monaten bei der Therapie mit Tirofiban kein signifikanter Unterschied zwischen der Tirofibangruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden^{137,145,182}. Es wurden jedoch auch positive Ergebnisse für die Tirofibangabe beobachtet. Bei der Studie von Zhao et al. konnte für die Tirofibangabe mittels multivariater Regression eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein besseres Outcome (mRS 0-2) herausgestellt werden (Odds Ratio 4,37 Konfidenzintervall 1,13-16,97, $p = 0,033$)¹⁴⁴. Zhang et al. stellten ebenfalls ein signifikant besseres Outcome (mRS 0-2) nach 90 Tagen fest (Tirofibangruppe: 37/60 (61,7 %) vs. 27/60 (45 %), $p = 0,024$)¹⁴³. Diesen Studien gegenüber steht die Analyse von Kellert et al., in der die Patienten nach Tirofibangabe ein signifikant schlechteren mRS von 5 im Vergleich zur Kontrollgruppe von 4 erreichten ($p = 0,04$)². Die Ergebnisse der vorliegenden Studie nähern sich den Ergebnissen der Studie von Kellert et al. an. In der vorliegenden Studie erreichten die Patienten der Tirofibangruppe signifikant häufiger einen mRS von 3-6, welcher als schlechteres Outcome definiert wurde. Allerdings gab es nach Filterung der Patientenfälle nach dem Parameter „Indikation: Stenose“ und dem Matching nach dem Parameter „NIHSS-Score bei Aufnahme“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bezüglich der Mortalität lieferten vergangene Studien insgesamt eher positive Effekte für die Wirksamkeit von Tirofiban. In der Studie von Torgano et al. unterschied sich die Mortalität nach 3 Monaten zwischen den beiden Gruppen, die bei akutem Schlaganfall zusätzlich zur Lyse entweder mit Tirofiban oder Aspirin behandelt wurden, nicht signifikant¹⁴⁵. In der Studie von Gruber et al. konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Mortalität nach 3 Monaten zwischen der Gruppe, die zum CAS entweder Aspirin oder Tirofiban erhalten hat, beobachtet werden¹⁸². Auch Zhang et al. konnten keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität feststellen (Tirofibangruppe: 2/60 (3,3 %) vs. Nicht-Tirofibangruppe: 3/60 (5 %) $p = 0,223$)¹⁴³. Positive Resultate hingegen lieferten die Studienergebnisse der SATIS-Studie, es wurde eine signifikant geringere Mortalität nach 5 Monaten bei der Therapie mit Tirofiban im Vergleich zum Placebo bei akutem Schlaganfall beobachtet (3/130 (2,3 %) vs. 11/126 (8,7 %), $p = 0,03$)¹³⁷. Zhao et al. zeigten ebenfalls für die zusätzlich zur Thrombektomie mit Tirofiban behandelte Gruppe im Langzeit-Follow-Up nach 3 Monaten eine signifikant reduzierte Mortalität (19/83 (23 %) vs. 34/78 (44 %), $p = 0,005$)¹⁴⁴. In der vorliegenden Studie ergab sich eine signifikant erhöhte Mortalität in der mit Tirofiban behandelten Gruppe (15/57 (26,3 %) vs. 7/67 (10,4 %), $p = 0,021$) im nicht-gematchten Datensatz. Hinsichtlich der gematchten Ergebnisse zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die zu den anderen Studien widersprüchlichen, nicht gematchten Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der erhöhten Mortalität und des verschlechterten neurologischen Outcomes könnten dadurch zustande gekommen sein, dass die Behandler bewusst bei Patienten Tirofiban einsetzten, die in einem kritischeren neurologischen Zustand waren (NIHSS-Score bei Aufnahme: Tirofibangruppe $12,09 \pm 10,57$ vs. Nicht-Tirofibangruppe $7,54 \pm 7,81$; $p = 0,021$), damit eine schlechtere Prognose hatten und diese Medikation im Sinne einer ultima ratio erfolgte. Hierbei kam es zum Selection-Bias. Insbesondere der NIHSS scheint einen Einfluss auf das Outcome nach einem Schlaganfall zu haben¹⁴⁵. Zudem schien die Indikation zur Stentimplantation (Gefäßstenose, Gefäßdissektion, Aneurysmaruptur) ebenfalls ursächlich für die deutlich negativen Resultate zu sein. Anhand der multiplen linearen Regressionsanalyse konnte für die Parameter NIHSS und Indikation ein relevanter Einfluss auf die klinischen Endpunkte mRS und Tod nachgewiesen werden. Dieser statistische Zusammenhang konnte im Nachfolgenden bestätigt werden. Wie bereits erwähnt, eignet sich das Matching von Patientenfällen in Fall-Kontroll-Studien dazu, die Gruppenunterschiede abzumildern¹⁷³. Im Anschluss an das Matching nach dem NIHSS-Score und Ausschluss der eher bedrohlicheren Indikationen Aneurysmaruptur und Gefäßdissektion, unterschieden sich die beiden Versuchsgruppen lediglich signifikant im Alter. Bei Analyse des Datensatzes, in dem nun keine wesentlichen Gruppenunterschiede mehr bestanden, zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied bezüglich des neurologischen Outcomes noch der Mortalität zwischen den beiden Gruppen.

Die vorliegende Studie lieferte nicht das Ergebnis eines verbesserten mRS-Score oder einer verringerten Mortalität, wie es in der Studie von Zhao et al., Siebler et al. und Lee et al. postuliert wurde^{10,137,144}. Ein vermutlich entscheidender, relevanter Unterschied liegt in der Durchführung der Studie. Zhao et al. erzielten in der Langzeitbeobachtung (nach 3 Monaten) für Tirofiban eine erhöhte Chance einen besseren mRS-Score zu erreichen als bei Thrombektomie ohne Tirofiban. Dabei gilt zu beachten, dass in den Versuchsgruppen bei der Studie von Zhao et al. jeweils nur bei etwa 30 % der Patienten ein permanenter Stent implantiert wurde. In unserer Studie hingegen wurde in 100 % der Fälle ein Stent implantiert. So ist es durchaus möglich, dass der permanente Stent mit den sich daraus ergebenden Komplikationsrisiken in der vorliegenden Studie eine Rolle dabei gespielt hat, dass das neurologische Outcome und die Mortalität der Patienten in der Tirofibangruppe nicht besser ausfiel. In der Studie von Siebler et al. wurde keine Stentimplantation durchgeführt, somit ist die Vergleichbarkeit ebenfalls begrenzt. Die Mortalität der Tirofibangruppe war in dieser Studie signifikant geringer nach 5 Monaten. Lee et al. fanden heraus, dass der mRS bei Entlassung in der Tirofibangruppe signifikant besser war, dies konnte bei der Nachuntersuchung nach 90 Tagen nicht mehr festgestellt werden. Dabei gilt zu erwähnen, dass die Patienten der Tirofibangruppe bei Einlieferung einen signifikant besseren NIHSS innehatten und

ausschließlich an einem ischämischen Schlaganfall der anterioren Zirkulation gelitten haben. Wie zuvor beschrieben scheint die Behandlung eines Schlaganfalls in der posterioren Zirkulation komplikationsreicher zu sein. In der vorliegenden Studie war der Anteil an Stentimplantationen der Tirofibangruppe in der posterioren Zirkulation größer als in der Nicht-Tirofibangruppe. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass eine Reduktion der Mortalität in der Tirofibangruppe nicht erreicht wurde. Die Tatsache, dass in der Studie von Lee et al. in der Vergleichsgruppe von 135 Patienten kein Stent implantiert wurde und dennoch die Tirofibangruppe mit Stentimplantation einen besseren mRS bei Entlassung erzielte, spricht (im Gegensatz zu den vorher erwähnten möglichen Risiken einer Stentimplantation) eher dagegen, dass die Stentimplantation in unserer Studie ein Faktor dafür war, dass die Tirofibangruppe schlechter hinsichtlich des funktionellen neurologischen Outcomes und der Mortalität abschnitt.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Studien vor, die ein vergleichbares Design aufweisen, um sie mit den aus dieser Studie resultierenden Ergebnissen in Beziehung zu setzen. Positivere Ergebnisse aus der Literatur zur Effektivität von Tirofiban bezüglich einer verringerten Mortalität oder eines verbesserten funktionellen neurologischen Outcomes vergleichen die rein medikamentöse Therapie ohne eine neurovaskuläre Intervention¹³⁷, setzen eine Stentimplantation nicht als Einschlusskriterium voraus¹⁴⁴ oder verwenden keine adäquate Vergleichsgruppe¹⁰.

5.2. Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie müssen auch die Limitationen einbezogen werden. Zunächst liegt bei der Studie ein retrospektives Design vor. Dadurch dass die Daten retrospektiv erhoben wurden, konnte kein Einfluss auf die einheitliche Medikation der Patienten in den beiden Vergleichsgruppen genommen werden. Die Medikamente, die die Patienten peri- und postinterventionell erhielten, sind zwischen den Vergleichsgruppen nicht homogen verteilt. Daraus können sich mögliche Störgrößen ergeben, die keinen klaren Rückschluss der klinischen Endpunkte beider Gruppen auf Tirofiban zulassen. Des Weiteren sind die Patientendaten dadurch, dass sie retrospektiv erhoben wurden, in vielen weiteren Charakteristika nicht homogen verteilt.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Indikation zur Tirofibangabe nicht von Studienleitern, sondern von den behandelnden Ärzten gestellt wurde. Dies hat vermutlich zu einem Selection-Bias geführt. In der Folge leidet die Studie unter einer verringerten externen Validität. Um den Selection-Bias abzumildern, wurde das Propensity-Score-Matching durchgeführt, dies geschah allerdings unter Reduktion der Patientenzahl.

Die geringe Zahl der Testperson bringt Einschränkungen in der Aussagekraft. Insbesondere bezüglich der Verhinderung von Stentverschlüssen war die Patientenanzahl zu gering, um statistische Signifikanz zu erreichen und somit eine Effektivität von Tirofiban zu prüfen.

Des Weiteren repräsentieren die Daten lediglich das Patientenkollektiv der Uniklinik Köln. Für eine größere externe Validität sollten Daten aus verschiedenen Zentren, wenn möglich international, verglichen werden.

Zudem entstammen die Daten Arztbriefen, Intensivstations-Protokollen und Radiologiebefunden. Die Dokumentationsqualität variierte erheblich und ist abhängig von der Genauigkeit des Verfassers. Um Unklarheiten in zukünftigen Studien zu vermeiden, sollte die Dokumentation möglichst zeitnah in Form eines standardisierten Protokolls geschehen.

Ein weiterer Aspekt, der die externe Validität mindert, besteht in der Tatsache, dass die Kontrollgruppe bei der Intervention statt Tirofiban verschiedene andere blutverdünnende Medikamente erhalten hat. Somit ist kein reiner Vergleich zwischen einer Tirofibangabe und dem Weglassen des Medikaments möglich. Man kann lediglich Aussagen darüber treffen, inwieweit die zusätzliche Gabe von Tirofiban zur Standard-Thrombozytenaggregationshemmung eine Auswirkung auf das Outcome hat. Eine künftige Studie mit einer Gegenüberstellung von Tirofiban und Placebo bei Stentimplantationen könnte die Wirksamkeit besser darstellen.

Zudem erfasst die Studie keine Auswertung von später auftretenden Komplikationen durch ein Follow-Up, es wurde lediglich der stationäre Aufenthalt nach der Intervention beobachtet. Langzeitbeobachtungen sollten ebenfalls in künftigen Studien herangezogen werden, um die Effektivität von Tirofiban zu beurteilen.

Als positiver Aspekt der Auswertung ist hervorzuheben, dass die Studie einen Überblick über die Behandlungsvorgänge der Zeitspanne von 2011-2017 an der Uniklinik Köln mit einem anfänglichen Kollektiv von 246 Patienten bietet. Sie zeigt, wie die medikamentöse Therapie bei neurologischem Stenting an der Uniklinik Köln durchgeführt wird und welches Patientenkollektiv für eine Tirofibangabe ausgewählt wird.

Zukünftig sollten prospektive, randomisiert kontrollierte klinische Studien durchgeführt werden, um die oben genannten Limitationen auszuschließen. So würde bereits bei kleiner Fallzahl unter Vermeidung eines Selection-Bias durch Randomisierung der Patientenfälle die externe Validität der Ergebnisse steigen, weil sich durch Randomisierung der Patientenfälle weniger signifikante Gruppenunterschiede ergeben würden. Um in künftigen Studien validere Aussagen treffen zu können, sollte die Stichprobengröße allerdings um ein Vielfaches erweitert werden. So kann die Wirksamkeit von Tirofiban bei der Verhinderung von einem Stentverschluss, welches ein sehr seltenes, aber schwerwiegendes Ereignis ist, evaluiert werden. Zudem wäre von klinischer Relevanz, wie sich die Tirofiban- und Kontrollgruppe im

Outcome nach längerer Zeit unterscheiden, wofür Follow-Ups zu verschiedenen Zeitpunkten notwendig sind.

5.3. Conclusio

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte die Effektivität von Tirofiban zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall und extra- oder intrakranieller Stentimplantation nicht signifikant bestätigt werden. Eine Tendenz zu weniger Stentverschlüssen war jedoch zu beobachten.

Nach der Bereinigung der relevanten Unterschiede der beiden Gruppen, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des funktionellen neurologischen Outcomes und der Mortalität festgestellt werden.

Darüber hinaus konnte keine signifikante Erhöhung des intrakraniellen Blutungsrisikos festgestellt werden.

Zusammenfassend scheint Tirofiban im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zu schaden. Ein positiver Effekt ließ sich allerdings auch nicht feststellen. Es bleibt offen, ob im Rahmen einer größeren Studie die Wirksamkeit bezüglich der Vermeidung von Stentverschlüssen bewiesen werden kann. Bis dahin kann Tirofiban bei einer Stentimplantation zusätzlich zur jeweiligen Standardmedikation lediglich als Einzelfallentscheidung bei Patienten angewendet werden, deren Schlaganfall durch eine Gefäßstenose verursacht wurde. Tirofiban sollte immer dann in Betracht gezogen werden, wenn Patienten aus einem bestimmten Grund ein erhöhtes Risiko für einen Stentverschluss haben.

So kann die Anwendung von Tirofiban beispielsweise bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die eine Aspirin- oder Clopidogrelresistenz aufweisen, die nur eine Monotherapie erhalten oder deren Thrombozytenaggregationshemmung frühzeitig beendet werden muss⁸⁸⁻⁹⁰. Zudem könnten Patienten, die unter einer Hyperkoagulabilität aufgrund von einer Thrombozythämie oder eines Diabetes Mellitus leiden, in diese Risikogruppe aufgenommen werden^{88,91-93}. Darüber hinaus gelten lokale Faktoren, wie beispielsweise eine periinterventionelle Gefäßdissektion, eine übermäßige Plaqueprotrusion in den Stent hinein sowie eine ungeeignete Passform des Stents als Risikofaktoren für eine In-Stent-Thrombose und könnten somit bei der Einzelfallentscheidung zur Tirofibangabe herangezogen werden^{88,93,94}. Zuletzt könnten Patienten mit einer Tandemokklusion und der Implantation eines doppelagigen Stents, eines erhöhten NIHSS-Score bei Einlieferung oder der Anwesenheit von einem Thrombus innerhalb des Stents zu den Risikopatienten für einen Stentverschluss zählen^{95,99}.

Bei Patienten, die eine der oben genannten Konstellationen vorweisen, könnte man nach Abwägung des nicht erhöhten intrakraniellen Blutungsrisikos und der nicht signifikant erhöhten Mortalität Tirofiban anwenden, um sie vor einem Stentverschluss zu schützen.

Es bleibt eine zukünftige Aufgabe die Effektivität von Tirofiban in größeren, randomisiert kontrollierten Studien zu evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Matin T, Deshmukh A, Al-Schameri AR. Basics of Neurointervention. *Indian Journal of Neurosurgery* 2018; **07**(02): 096-101.
2. Kellert L, Hametner C, Rohde S, Bendszus M, Hacke W, Ringleb P, Stampfl S. Endovascular Stroke Therapy. *Stroke* 2013; **44**(5): 1453-5.
3. Al-Mufti F, Cohen ER, Amuluru K, Patel V, El-Ghanem M, Nuoman R, Majmundar N, Dangayach NS, Meyers PM. Bailout Strategies and Complications Associated with the Use of Flow-Diverting Stents for Treating Intracranial Aneurysms. *Interventional Neurology* 2019; **8**(1): 38-54.
4. Pierot L, Wakhloo Ajay K. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. *Stroke* 2013; **44**(7): 2046-54.
5. Yi HJ, Hwang G, Lee BH. Variability of Platelet Reactivity on Antiplatelet Therapy in Neurointervention Procedure. *J Korean Neurosurg Soc* 2019; **62**(1): 3-9.
6. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques. *Neurosurgery* 2019; **85**(suppl_1): 60-7.
7. Osburn JW, Kim LJ. Internal carotid artery stenting for intracranial atherosclerosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2014; **10**(4): 245-50.
8. Karagkiozaki VC, Logothetidis SD, Kassavetis SN, Giannoglou GD. Nanomedicine for the reduction of the thrombogenicity of stent coatings. *Int J Nanomedicine* 2010; **5**: 239-48.
9. Chalouhi N, Jabbour P, Daou B, Starke RM, Shields B, Hasan DM. A New Protocol for Anticoagulation With Tirofiban During Flow Diversion. *Neurosurgery* 2015; **78**(5): 670-4.
10. Lee J-I, Gliem M, Gerdes G, Turowski B, Kaschner M, Kraus B, Hartung H-P, Jander S. Safety of bridging antiplatelet therapy with the gpIIb-IIIa inhibitor tirofiban after emergency stenting in stroke. *PloS one* 2017; **12**(12): e0190218.
11. Stracke CP, Fiehler J, Meyer L, Thomalla G, Krause Lars U, Lowens S, Rothaupt J, Kim BM, Heo JH, Yeo LLL, Andersson T, Kabbasch C, Dorn F, Chapot R, Hanning U. Emergency Intracranial Stenting in Acute Stroke: Predictors for Poor Outcome and for Complications. *Journal of the American Heart Association* 2020; **9**(5): e012795.
12. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**(2, Supplement): 326-50.
13. Murchison AG, Young V, Djurdjevic T, Cellerini M, Corkill R, Küker W. Stent placement in patients with acute subarachnoid haemorrhage: when is it justified? *Neuroradiology* 2018; **60**(7): 735-44.
14. Veltkamp R, Fiehler J, Grond M, Hacke W, Jungehüsing J, Lang W, Mattle HP, Nabavi D, Röther J, Seifert V, Weimar C. S1 Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 2012. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/II_22_2012_akuttherapie_des_ischmischen_schlaganfalls_archiviert.pdf (accessed 2020/04/15).
15. Ringleb PA, Hametner C, Köhrmann M, Frank B, Jansen O, Berlis A, Fischer U, Laufs U, Mordasini P, Schellinger PD, Schuber GA, Sonneberger M, Sykora M, Urbach H, Wachter R, Wagner M, Weiller C, Harloff A, Langguth P. S2e-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. 2021. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischaemischer_Schlaganfall_2021.pdf.
16. Ho MJ, Göricke SL, Mummel P, Mönninghoff C, Wrede K, Wanke I. Stent-assisted treatment of ruptured intracranial aneurysms in the acute phase: A single center experience. *eNeurologicalSci* 2018; **10**: 31-6.
17. Bodily KD, Cloft HJ, Lanzino G, Fiorella DJ, White PM, Kallmes DF. Stent-Assisted Coiling in Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms: A Qualitative, Systematic Review of the Literature. *American Journal of Neuroradiology* 2011; **32**(7): 1232.
18. Eckstein H-H, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Strock M, Czerny M. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der

- extracraniellen Carotisstenose. 03.02.2020 2020.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf.
19. Ringelstein E, Dittrich R. S1 Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien. 2016. https://dgn.org/wp-content/uploads/2016/09/030005_LL_Spontane_Dissektionen_2016.pdf.
 20. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; **57**(8): e16-e94.
 21. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ (accessed 2020/05/04 2020).
 22. Randolph SA. Ischemic Stroke. *Workplace Health & Safety* 2016; **64**(9): 444-.
 23. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker Chris T, Mackey R, H., Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino M, E., Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; **135**(10): e146-e603.
 24. Gibbs J. Medical management of acute stroke. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-7301-0> (accessed 1 30).
 25. Herold G. Arterielle Verschlusskrankheit (AVK) der Hirnarterien und Schlaganfall. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2017: 807-8.
 26. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; **13**(4): 429-38.
 27. Park SH, Lee CY. Contralateral Cerebral Infarction after Stent Placement in Carotid Artery : An Unexpected Complication. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; **44**(3): 159-62.
 28. Cleveland TJ. CAS in symptomatic patients: what do the trials tell us? 2007. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-7301-0> (accessed 1 30).
 29. Schubert F, Laluschek W. Schlaganfall. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Kryspin-Exner I, Strubreither W, eds. *Klinische Neuropsychologie*. Vienna: Springer Vienna; 2006: 303-14.
 30. Steiner T, Unterberg A, Beer R, Bendszus M, Dichgans M, Hamann G, Nedeltchev K, Schwab S, Seifert V, Wagner M. S2k-Leitlinie Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. 2021. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/06/030002_LL_Intrazerebrale-Blutungen_-2021-1.pdf (accessed 16.08.201).
 31. Steiner T, Dichgans M, Forsting M, Hamann G, Nedeltchev K, Beer R, Riess H, Seifert V, Schwab S, Schwerdtfeger C, Unterberg A. S2e Leitlinie Intrazerebrale Blutungen. 2012. https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/II_28_2012_intrazerebrale_blutungen_archiviert.pdf (accessed 2020/05/04).
 32. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Leasure A, Sansing L, Matouk C, Falcone GJ, Endres M, Haeusler KG, Sobesky J, Schurig J, Zweynert S, Bauer M, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purrucker J, Rizos T, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Schubert A-L, Erbguth F, Nueckel M, Schellinger PD, Glahn J, Knappe UJ, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Fisse AL, Minnerup J, Hagemann G, Rakers F, Reichmann H, Schneider H, Rahmig J, Ludolph AC, Stösser S, Neugebauer H, Röther J, Michels P, Schwarz M, Reimann G, Bänzner H, Schwert H, Claßen J, Michalski D, Grau A, Palm F, Urbanek C, Wöhrle JC, Alshammari F, Horn M, Bahner D, Witte OW, Günther A, Hamann GF, Hagen M, Roeder SS, Lücking H, Dörfler A,

- Testai FD, Woo D, Schwab S, Sheth KN, Huttner HB. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2019; **322**(14): 1392-403.
33. Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, Jansen O, Groden C, Veltkamp R. S2k Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015). 2015. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_rekanalisierende-therapie_2015_archiviert.pdf
34. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**(11): 1019-30.
35. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**(11): 1009-18.
36. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**(24): 2285-95.
37. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**(24): 2296-306.
38. Minnerup J, Wersching H, Teuber A, Wellmann J, Eyding J, Weber R, Reimann G, Weber W, Krause Lars U, Kurth T, Berger K, null n, Homberg V, Petrovitch A, Heuser L, Mönnigs P, Krogias C, Wallner B, Hennigs S, Ahlers A, Sahl H, Ranft A, Dobis C, Brassel F, Nolden-Koch M, Schmitt H, Chapot R, Nordmeyer H, Schlamann M, Weimar C, Busch F, Busch EW, Siggés E, Ruf H, Wohlfahrt K, Karatschai R, Klein B, Höhle T, Haass A, Nasreldein A, Büchele B, Gahn G, Sterker M, Hantel T, Krämer C, Henningsen H, Adelt I, König M, Schmidt C, Hofmann A, Niederstadt T, Unrath M, Rehfeldt T, Fauser B, Pfeiffer A, Lowens S, Stögbauer F, Staudacher T, Erdmann P, Grottemeyer KH, Spüntrup E, Bücke P, Wienecke P, Faiss J, Wolzik-Großmann M, Brune N, Isenmann S, Thomas C, Mucha D. Outcome After Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2016; **47**(6): 1584-92.
39. Gulli G, Marquardt L, Rothwell PM, Markus HS. Stroke Risk After Posterior Circulation Stroke/Transient Ischemic Attack and its Relationship to Site of Vertebrobasilar Stenosis. *Stroke* 2013; **44**(3): 598-604.
40. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ, Algra A. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(8): 724-30.
41. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 2006; **37**(3): 922-8.

42. Ohe Y, Dembo T, Horiuchi Y, Maruyama H, Deguchi I, Fukuoka T, Kato Y, Nagoya H, Ishihara S, Tanahashi N. Clinical Review of 28 Patients with Basilar Artery Occlusion. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; **22**(4): 358-63.
43. Wen W-L, Li Z-F, Zhang Y-W, Yang P-F, Simfukwe K, Fang Y-B, Zhang T-Y, Deng B-Q, Hong B, Liu J-M, Huang Q-H. Effect of Baseline Characteristics on the Outcome of Stent Retriever–Based Thrombectomy in Acute Basilar Artery Occlusions: A Single-Center Experience and Pooled Data Analysis. *World Neurosurgery* 2017; **104**: 1-8.
44. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection. *Circulation* 2005; **111**(17): 2233-40.
45. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**(5): 489-97.
46. Carotid artery stenting. n.d. <https://www.cirse.org/patients/ir-procedures/carotid-artery-interventions/> (accessed 2020/05/06 2020).
47. Setacci C, Sterpetti A, de Donato G. Introduction: Carotid endarterectomy versus carotid stenting—A never-ending story. *Seminars in Vascular Surgery* 2018; **31**(1): 1-3.
48. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Annals of surgery* 1959; **149**(5): 690-710.
49. Hennerici MG, Kern R, Fazekas F, Mattle H, Thomalla G. S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>.
50. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; **78**(12): 1365.
51. Berkefeld J, Forsting M, Hamann G, Remonda L, Schackert G, Schmutzhard E, Seifert V, Steiger HJ, Steinmetz H. S1 Leitlinie Subarachnoidalblutung. 2012. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030-073l_S1_Subarachnoidalblutung_2012_verlaengert.pdf (accessed 2020/04/15).
52. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2011; **10**(7): 626-36.
53. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(4): 355-69.
54. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998; **50**(5): 1413.
55. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, Corniola M-V, Perren F, Rufenacht D, Schaller K. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm. *Stroke* 2017; **48**(8): 2105-12.
56. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., Morita A, Juvola S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; **13**(1): 59-66.
57. Berkefeld J, Forsting M, Hamann G, Schmidt H, Remonda L, Schackert G, Seifert V, Serles W, Steiger HJ, Steinmetz H. S1 Leitlinie unrupturierte intrakranielle Aneurysmen. 2012. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030-030l_S1_Unrupturierte_intrakranielle_Aneurysmen_2012_archiviert.pdf.
58. Weinberger J, Frishman WH, Terashita D. Drug Therapy of Neurovascular Disease. *Cardiology in Review* 2003; **11**(3): 122-46.
59. Steiner T, Steiner T, Juvola S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2013; **35**(2): 93-112.

60. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 2005; **366**(9488): 809-17.
61. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet* 2015; **385**(9969): 691-7.
62. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RS, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2010; **41**(8): 1743-7.
63. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2012; **43**(6): 1711-37.
64. Onur OA, Fink GR, Kuramatsu JB, Schwab S. Aneurysmatic subarachnoid haemorrhage. *Neurological Research and Practice* 2019; **1**(1): 15.
65. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke MJ, van Gijn J, Rinkel GJE. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4).
66. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; **8**(5): 427-33.
67. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo J-P, Bruneau M, De Witte O, Leclerc X. Flow-Diverter Stent for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. *Stroke* 2010; **41**(10): 2247-53.
68. Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection. *Neurology* 2006; **67**(10): 1809.
69. Schievink WI. Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries. *New England Journal of Medicine* 2001; **344**(12): 898-906.
70. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(7): 668-78.
71. Xianjun H, Zhiming Z. A Systematic Review of Endovascular Management of Internal Carotid Artery Dissections. *Interventional Neurology* 2012; **1**(3-4): 164-70.
72. DeBette S, Compter A, Labeyrie M-A, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, Goeggel-Simonetti B, Engelter ST, Pezzini A, Bijlenga P, Southerland AM, Naggara O, Béjot Y, Cole JW, Ducros A, Giacalone G, Schilling S, Reiner P, Sarikaya H, Welleweerd JC, Kappelle LJ, de Borst GJ, Bonati LH, Jung S, Thijs V, Martin JJ, Brandt T, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Mizutani T, Minematsu K, Meschia JF, Pereira VM, Bersano A, Touzé E, Lyrer PA, Leys D, Chabriat H, Markus HS, Worrall BB, Chabrier S, Baumgartner R, Stapf C, Tatlisumak T, Arnold M, Bousser M-G. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *The Lancet Neurology* 2015; **14**(6): 640-54.
73. Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gönner F, Studer A, Schroth G, Schuknecht B, Sturzenegger M. Carotid dissection with and without ischemic events. *Neurology* 2001; **57**(5): 827.
74. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, Benninger D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006; **37**(10): 2499-503.
75. Engelter S, Lyrer P. Antithrombotic therapy for cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005; **20**: 147-59.
76. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, Siebler M, Schwarz S, Lyrer P, Baumgartner RW. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005; **64**(9): 1612.

77. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, Lyrer PA, Bonati LH, Arnold M, Mattle HP, Fischer U, Sarikaya H, Baumgartner RW, Georgiadis D, Odier C, Michel P, Putaala J, Griebel M, Wahlgren N, Ahmed N, van Geloven N, de Haan RJ, Nederkoorn PJ. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke* 2011; **42**(9): 2515-20.
78. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Loher TJ, Stepper F, Remonda L, Bassetti C, Mattle HP. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 2002; **59**(4): 549-53.
79. Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci* 2005; **20**: 160-73.
80. Guillon Bt, Lévy C, Bousser M-G. Internal carotid artery dissection: an update. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; **153**(2): 146-58.
81. Wholey MH, Wholey M, Bergeron P, Diethrich EB, Henry M, Laborde JC, Mathias K, Myla S, Roubin GS, Shawl F, Theron JG, Yadav JS, Dorros G, Guimaraens J, Higashida R, Kumar V, Leon M, Lim M, Londero H, Mesa J, Ramee S, Rodriguez A, Rosenfield K, Teitelbaum G, Vozzi C. Current global status of carotid artery stent placement. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1998; **44**(1): 1-6.
82. Domanin M, Isalberti M, Romagnoli S, Rolli A, Sommaruga S. Acute hemifacial ischemia as a late complication of carotid stenting. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques* 2017; **3**(2): 83-6.
83. Tong FC, Cloft HJ, Joseph GJ, Samuels OB, Dion JE. Abciximab Rescue in Acute Carotid Stent Thrombosis. *American Journal of Neuroradiology* 2000; **21**(9): 1750.
84. Touzé E, Trinquart L, Chatellier G, Mas J-L. Systematic Review of the Perioperative Risks of Stroke or Death After Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke* 2009; **40**(12): e683-e93.
85. Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, Bajzer C, Bhatt D, Krieger DW. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; **43**(9): 1596-601.
86. Kuniaki O, Nobuyuki S, Terumasa K, Kohkichi H, Koji I, Kazunori T, Chiaki S, Izumi N, Akira O. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *Journal of Neurosurgery JNS* 2007; **107**(6): 1130-6.
87. van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PAM, de Leeuw PW. Cerebral hyperperfusion syndrome. *The Lancet Neurology* 2005; **4**(12): 877-88.
88. Iancu A, Grosz C, Lazar A. Acute carotid stent thrombosis: review of the literature and long-term follow-up. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2010; **11**(2): 110-3.
89. Köklü E, Arslan Ş, Yüksel İÖ, Bayar N, Koç P. Acute Carotid Artery Stent Thrombosis Due to Dual Antiplatelet Resistance. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2015; **38**(4): 1011-4.
90. Chaturvedi S, Sohrab S, Tselis A. Carotid Stent Thrombosis. *Stroke* 2001; **32**(11): 2700-2.
91. Mallada-Frechin J, Abellán-Miralles I, Medrano V, Fernández-Izquierdo S, Piqueras-Rodríguez L. Ischemic stroke as a presentation of essential thrombocythemia. Four case reports. *Rev Neurol* 2004; **38**(11): 1032-4.
92. Arboix A, Besses C, Acín P, Massons Juan B, Florensa L, Oliveres M, Sans-Sabrafen J. Ischemic Stroke as First Manifestation of Essential Thrombocythemia. *Stroke* 1995; **26**(8): 1463-6.
93. Setacci C, de Donato G, Setacci F, Chisci E, Cappelli A, Pieraccini M, Castriota F, Cremonesi A. Surgical management of acute carotid thrombosis after carotid stenting: A report of three cases. *Journal of Vascular Surgery* 2005; **42**(5): 993-6.
94. Okazaki T, Satomi J, Satoh K, Hirasawa M, Nagahiro S. Rescue revascularization therapy with a stent-in-stent technique for acute intracranial internal carotid artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; **45**(5): 253-8.
95. Yilmaz U, Körner H, Mühl-Benninghaus R, Simgen A, Kraus C, Walter S, Behnke S, Faßbender K, Reith W, Unger MM. Acute Occlusions of Dual-Layer Carotid Stents After Endovascular Emergency Treatment of Tandem Lesions. *Stroke* 2017; **48**(8): 2171-5.

96. The SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA). *Stroke* 2004; **35**(6): 1388-92.
97. Miao ZR, Feng L, Li S, Zhu F, Ji X, Jiao L, Ling F. TREATMENT OF SYMPTOMATIC MIDDLE CEREBRAL ARTERY STENOSIS WITH BALLOON-MOUNTED STENTS: LONG-TERM FOLLOW-UP AT A SINGLE CENTER. *Neurosurgery* 2009; **64**(1): 79-85.
98. Zhu SG, Zhang RL, Liu WH, Yin Q, Zhou ZM, Zhu WS, Zhu YL, Xu GL, Liu XF. Predictive Factors for In-stent Restenosis after Balloon-mounted Stent Placement for Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2010; **40**(4): 499-506.
99. Pop R, Zinchenko I, Quenardelle V, Mihoc D, Manisor M, Richter JS, Severac F, Simu M, Chibbaro S, Rouyer O, Wolff V, Beaujeux R. Predictors and Clinical Impact of Delayed Stent Thrombosis after Thrombectomy for Acute Stroke with Tandem Lesions. *American Journal of Neuroradiology* 2019; **40**(3): 533.
100. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Tanguay J-F, Kandzari DE, Cannon CP, Topol EJ. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: Design and rationale of the GRAVITAS trial. *American Heart Journal* 2009; **157**(5): 818-24.e1.
101. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013; **3**(1): 23-37.
102. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet* 2013; **382**(9892): 614-23.
103. Barra ME, Berger K, Tesoro EP, Brophy GM. Periprocedural Neuroendovascular Antiplatelet Strategies for Thrombosis Prevention in Clopidogrel-Hyporesponsive Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2019; **39**(3): 317-34.
104. Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *CardioVascular Interventional Radiology* 2012; **35**(1): 30-42.
105. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; **101**(10): 1206-18.
106. Schrör K. Aspirin and Platelets: The Antiplatelet Action of Aspirin and Its Role in Thrombosis Treatment and Prophylaxis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1997; **23**(4): 349-56.
107. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *Journal of Clinical Investigation* 1975; **56**(3): 624-32.
108. Keri SK, Justin FF, Stephen G, Aaron MC. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *Journal of Neurosurgery JNS* 2018; **129**(4): 890-905.
109. Buerke M, Pittroff W, Meyer J, Darius H. Aspirin therapy: Optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses. *American Heart Journal* 1995; **130**(3, Part 1): 465-72.
110. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**(7329): 71-86.
111. Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Katsumi K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke* 1992; **23**(10): 1400-3.
112. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; **103**(3): 363-8.
113. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser M-G, Coffman J, Easton JD, Hampton JR, Harker LA, Janzon L, Kusmiererk JJE, Panak E, Roberts RS, Shannon JS, Sicurella J, Tognoni

- G, Topol EJ, Verstraete M, Warlow C. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; **348**(9038): 1329-39.
114. Easton JD. Clinical aspects of the use of clopidogrel, a new antiplatelet agent. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1999; **25 Suppl 2**: 77-82.
115. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of [3H]-2-methylthio ADP to rat platelets--effect of clopidogrel and ticlopidine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; **269**(2): 772.
116. Savi P, Heilmann E, Nurden P, Laplace M-C, Bihour C, Kieffer G, Nurden AT, Herbert J-M. Clopidogrel: An Antithrombotic Drug Acting on the ADP-dependent Activation Pathway of Human Platelets. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1996; **2**(1): 35-42.
117. Gachet C, Savi P, Ohlmann P, Maffrand J-P, Jakobs K, Cazenave J-P. ADP Receptor Induced Activation of Guanine Nucleotide Binding Proteins in Rat Platelet Membranes-- An Effect Selectively Blocked by the Thienopyridine Clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis* 1992; **68**: 79-83.
118. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **45**(8): 1157.
119. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; **72**(2): 313-7.
120. Clarke TA, Waskell LA. The Metabolism of Clopidogrel Is Catalyzed by Human Cytochrome P450 3A and Is Inhibited by Atorvastatin. *Drug Metabolism and Disposition* 2003; **31**(1): 53.
121. Jafary FH, Kimmelstiel CD. Antiplatelet Therapy in Interventional Cardiology: I. Newer Oral Antiplatelet Agents. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2000; **9**(2): 157-62.
122. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1999; **25 (2) (Suppl.)** 25-8.
123. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**(9): 1392-6.
124. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Moretti C, Meliga E, Cuisset T, Alessi MC, Montalescot G, Collet JP, Di Sciascio G, Waksman R, Testa L, Sangiorgi G, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; **100**(8): 1199-206.
125. Järemo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *Journal of Internal Medicine* 2002; **252**(3): 233-8.
126. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity - definition and measurement. *Thrombosis and haemostasis* 2013; **109**(5): 792-8.
127. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel Resistance. *Circulation* 2004; **109**(25): 3064-7.
128. van Werkum JW, Harmsze AM, Elsenberg EHAM, Bouman HJ, ten Berg JM, Hackeng CM. The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: A review of the current evidence. *Platelets* 2008; **19**(7): 479-88.
129. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, Brandt JT, Small DS, Farid NA, Salazar DE, Winters KJ. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost* 2008; **99**(2): 409-15.
130. Chedid A. Management of peripheral vascular disease II. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-7301-0> (accessed 1 30).
131. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; **345**(7): 494-502.
132. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; **334**(17): 1084-9.

133. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**(3): 215-25.
134. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep* 2017; **19**(12): 56.
135. Diener H-C. Therapieempfehlung bei Hochrisiko-TIA und leichtem ischämischen Insult. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2019; **21**(3): 10-.
136. Tsantes AE, Ikonomidis I, Papadakis I, Bonovas S, Gialeraki A, Kottaridi C, Kyriakou E, Kokori S, Douramani P, Kopterides P, Karakitsos P, Lekakis J, Kapsimali V. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19*2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays. *Thromb Res* 2013; **132**(2): e105-11.
137. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Rother J, Witte OW, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebach JB. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke* 2011; **42**(9): 2388-92.
138. Fullard JF. The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. *Current pharmaceutical design* 2004; **10**(14): 1567-76.
139. Yang M, Huo X, Miao Z, Wang Y. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitor Tirofiban in Acute Ischemic Stroke. *Drugs* 2019; **79**(5): 515-29.
140. Cheng Z, Geng X, Gao J, Hussain M, Moon S-J, Du H, Ding Y. Intravenous Administration of Standard Dose Tirofiban after Mechanical Arterial Recanalization is Safe and Relatively Effective in Acute Ischemic Stroke. *Aging Dis* 2019; **10**(5): 1049-57.
141. Dornbos D, 3rd, Katz JS, Youssef P, Powers CJ, Nimjee SM. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery* 2018; **82**(3): 268-77.
142. Seo KD, Lee KO, Kim DJ, Lee K-Y. Rescue Use of Tirofiban for Acute Carotid In-Stent Thrombosis. *Yonsei Med J* 2008; **49**(1): 163-6.
143. Zhang Y, Zhang Q-Q, Fu C, Wang L, Zhang G-Q, Cao P-W, Chen G-F, Fu X-M. Clinical efficacy of tirofiban combined with a Solitaire stent in treating acute ischemic stroke. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 2019; **52**(10): e8396-e.
144. Zhao W, Che R, Shang S, Wu C, Li C, Wu L, Chen J, Duan J, Song H, Zhang H, Ling F, Wang Y, Liebeskind D, Feng W, Ji X. Low-Dose Tirofiban Improves Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Endovascular Thrombectomy. *Stroke* 2017; **48**(12): 3289-94.
145. Torgano G, Zecca B, Monzani V, Maestroni A, Rossi P, Cazzaniga M, Manganaro D, Boiti C, Zilioli E, Borutti G, Falaschi F, Mandelli C. Effect of Intravenous Tirofiban and Aspirin in Reducing Short-Term and Long-Term Neurologic Deficit in Patients with Ischemic Stroke: A Double-Blind Randomized Trial. *Cerebrovascular Diseases* 2010; **29**(3): 275-81.
146. Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, Freund HJ, Siebler M. Bleeding Risk of Tirofiban, a Nonpeptide GPIIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist in Progressive Stroke: An Open Pilot Study. *Cerebrovascular Diseases* 2001; **12**(4): 308-12.
147. Zi-Liang W, Xiao-Dong L, Tian-Xiao L, Liang-Fu Z, Jiang-Yu X, Wei-Xing B, Ying-Kun H, Gang-Qin X, Qiu-Ji S, Li L, Guang F, Zhao-Shuo L. Intravenous administration of tirofiban versus loading dose of oral clopidogrel for preventing thromboembolism in stent-assisted coiling of intracranial aneurysms. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2017; **12**(5): 553-9.
148. Dorňák T, Král M, Šaňák D, Kaňovský P. Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Frontiers in Neurology* 2019; **10**: 417.
149. Darius H, Bosch R, Hindricks G, Hoffmeister HM, Isreal CW, Kirchhof P, Willems S. Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern, Fokus Update 2012. 2012. https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket_Leitlinien_Vorhofflimmern_Update2013.pdf (accessed 2020/03/22).
150. Eckardt L, Denecke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser S, Kirchhof P, Stellbrink C. ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern. 2017. https://leitlinien.dgk.org/files/21_2016_pocket_leitlinien_vorhofflimmern.pdf.

151. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; **138**(5): 1093-100.
152. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; **37**(38): 2893-962.
153. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang Ce, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; **154**(5): 1121-201.
154. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy* 2014; **60**(1): 61.
155. Zhao X-J, Li Q-X, Chang L-S, Zhang J, Wang D-L, Fan H-Y, Zheng F-X, Wang X-J. Evaluation of the Application of APACHE II Combined With NIHSS Score in the Short-Term Prognosis of Acute Cerebral Hemorrhage Patient. *Frontiers in Neurology* 2019; **10**: 475.
156. Zöllner JP, Misselwitz B, Kaps M, Stein M, Konczalla J, Roth C, Krakow K, Steinmetz H, Rosenow F, Strzelczyk A. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases. *Scientific Reports* 2020; **10**(1): 3779.
157. Siniscalchi A, Lochner P, Perrotta P, Rizzuto S, De Sarro G, Gallelli L. Isolated Hand Palsy in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Is It Useful? *West J Emerg Med* 2018; **19**(3): 524-6.
158. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 1997; **28**(2): 307-10.
159. Siniscalchi A, Sztajzel R, Malferrari G, Gallelli L. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke. *Hospital Topics* 2017; **95**(4): 79-81.
160. Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M-L, Gralla J, Jung S, El-Koussy M, Lüdi R, Yan X, Arnold M, Ozdoba C, Mordasini P, Fischer U. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; **44**(4): 1153-7.
161. Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A, Brunser A, Cárcamo D, Díaz-Tapia V, Lavados PM. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology* 2011; **76**(1): 62.
162. Lee SY, Kim DY, Sohn MK, Lee J, Lee S-G, Shin Y-I, Kim S-Y, Oh G-J, Lee YH, Lee Y-S, Joo MC, Lee SY, Ahn J, Chang WH, Choi JY, Kang SH, Kim IY, Han J, Kim Y-H. Determining the cut-off score for the Modified Barthel Index and the Modified Rankin Scale for assessment of functional independence and residual disability after stroke. *PLOS ONE* 2020; **15**(1): e0226324.
163. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz Ursula GR, Muir Keith W, Bone I. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. *Stroke* 2002; **33**(9): 2243-6.
164. Hatefi D, Hirshman B, Leys D, Lejeune J-P, Marshall L, Carter B, Kasper E, Chen C. Hemispherectomy in the management of malignant middle cerebral artery infarction: Lessons from randomized, controlled trials. *Surgical neurology international* 2014; **5**: 72.
165. Churakova A. Statistische Tests für Kontingenztabellen. 2018. <https://wikis.fu-berlin.de/pages/viewpage.action?pageId=712409813#StatistischeTestsf%C3%BCrKontingenztabellen-ExakterFisher-Test>.
166. Cai K, Ji Q, Cao M, Shen L, Xu T, Zhang Y. Association of Different Stenting Procedures with Symptomatic Thromboembolic Complications in Stent-Assisted Coiling of Ruptured Wide-Necked Intracranial Aneurysms. *World Neurosurgery* 2017; **104**: 824-30.
167. Ming K, Rosenbaum PR. Substantial gains in bias reduction from matching with a variable number of controls. *Biometrics* 2000; **56**(1): 118-24.
168. Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. 2012. <https://arxiv.org/abs/1201.6385>.

169. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; **19**(3): 227-9.
170. Huo X, Raynald, Gao F, Ma N, Mo D, Sun X, Song L, Jia B, Pan Y, Wang Y, Liu L, Zhao X, Wang Y, Miao Z. Characteristic and prognosis of acute large vessel occlusion in anterior and posterior circulation after endovascular treatment: the ANGEL registry real world experience. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020.
171. Johnson LC, Beaton R, Murphy S, Pike K. Sampling Bias and Other Methodological Threats to the Validity of Health Survey Research. *International Journal of Stress Management* 2000; **7**(4): 247-67.
172. Catalogue of Bias Collaboration, Nunan D, Bankhead C, Aronson J. Selection bias. 2017. <http://www.catalogofbias.org/biases/selection-bias/> (accessed 25.03.2020).
173. Institute for Work & Health. What researchers mean by Selection Bias. 2014. https://www.iwh.on.ca/sites/iwh/files/iwh/at-work/at_work_76.pdf (accessed 76).
174. Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, Weller M, Ernemann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: Case series and review of the literature. *Journal of Vascular Surgery* 2006; **43**(6): 1145-54.
175. Drazyk AM, Markus HS. Recent advances in the management of symptomatic vertebral artery stenosis. *Current Opinion in Neurology* 2018; **31**(1).
176. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A Systematic Review of Stenting and Angioplasty of Symptomatic Extracranial Vertebral Artery Stenosis. *Stroke* 2011; **42**(8): 2212-6.
177. Felber S, Henkes H, Weber W, Miloslavski E, Brew S, Kühne D. Treatment of Extracranial and Intracranial Aneurysms and Arteriovenous Fistulae Using Stent Grafts. *Neurosurgery* 2004; **55**(3): 631-9.
178. Wang F, Wang J, He Q, Wang L, Cao Y, Zhang H, Xu Z. Mechanical Thrombectomy for Posterior Circulation Occlusion: A Comparison of Outcomes with the Anterior Circulation Occlusion – A Meta-Analysis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2020; **27**(12): 1325-39.
179. Nordmeyer H, Chapot R, Aycil A, Stracke CP, Wallocha M, Hadisurya MJ, Heddier M, Haage P, Weber R. Angioplasty and Stenting of Intracranial Arterial Stenosis in Perforator-Bearing Segments: A Comparison Between the Anterior and the Posterior Circulation. *Frontiers in neurology* 2018; **9**: 533-.
180. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in Acute Stroke. *Stroke* 1999; **30**(6): 1208-12.
181. Wirtz MM, Hendrix P, Goren O, Beckett LA, Dicristina HR, Schirmer CM, Dalal S, Weiner G, Foreman PM, Zand R, Griessenauer CJ. Predictor of 90-day functional outcome after mechanical thrombectomy for large vessel occlusion stroke: NIHSS score of 10 or less at 24 hours. 2019: 1.
182. Gruber P, Hlavica M, Berberat J, Ineichen BV, Diepers M, Nedeltchev K, Kahles T, Remonda L. Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 2019; **25**(2): 219-24.
183. Hadler F, Singh R, Wiesmann M, Reich A, Nikoubashman O. Increased Rates of Hemorrhages after Endovascular Stroke Treatment with Emergency Carotid Artery Stenting and Dual Antiplatelet Therapy. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2021; **50**(2): 162-70.
184. Choudhri TF, Hoh BL, Zerwes HG, Prestigiacomo CJ, Kim SC, Connolly ES, Jr., Kottirsch G, Pinsky DJ. Reduced microvascular thrombosis and improved outcome in acute murine stroke by inhibiting GP IIb/IIIa receptor-mediated platelet aggregation. *The Journal of Clinical Investigation* 1998; **102**(7): 1301-10.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm zur Selektion des Patientenkollektivs	36
Abbildung 2 Säulendiagramm über die Variable „Indikation zur Stentimplantation“	52
Abbildung 3 modified Rankin Scale bei Entlassung (in Anlehnung an Huo et al. ¹⁶⁸)	61

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auflistung aller erhobenen Patientencharakteristika und klinischer Endpunkte	37
Tabelle 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc-Risikoscore modifiziert nach ¹⁴⁹	40
Tabelle 3 HAS-BLED Score modifiziert nach ¹⁴⁸	41
Tabelle 4 Modifizierte Rankin Skala modifiziert nach ¹⁶³	42
Tabelle 5 Patientenkollektiv aufgeteilt in drei Gruppen	45
Tabelle 6 Prä-, peri- und postinterventionelle Medikation der drei Patientenkohorten.....	47
Tabelle 7 Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (ungematcht)	50
Tabelle 8 Indikation für die Stentimplantation der drei Patientenkohorten.....	51
Tabelle 9 Schrittweise multiple lineare Regression über alle klinischen Endpunkte.....	53
Tabelle 10 Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (gefiltert nach der Variable "Indikation: Stenose", ungematcht)	55
Tabelle 11 Patientencharakteristika der drei Patientenkohorten (gefiltert nach der Variable "Indikation: Stenose", gematcht nach der Variable "NIHSS bei Aufnahme")	58
Tabelle 12 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (ungematcht).....	60
Tabelle 13 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (gefiltert nach der Variable "Indikation Stenose", ungematcht)	62
Tabelle 14 Outcome der Patientenkohorten nach Neurointervention (gefiltert nach der Variable "Indikation Stenose", gematcht nach der Variable "NIHSS bei Aufnahme")	63
Tabelle 15 Univariate Analyse des Risikofaktors „Tirofibaneeinnahme“ der beiden Patientenkohorten im Hinblick auf die verschiedenen klinischen Endpunkte, Aufgeteilt in den gesamten Datensatz	64