

Tobias Bernhard Dirlack

Dr. med.

Klinischer und dopplersonographischer Spontanverlauf arteriosklerotischer intrakranieller Stenosen - Eine Langzeituntersuchung mit Transkraniellem Ultraschall

Geboren am 24. Juni 1977 in Mainz

Staatsexamen am 11. Juni 2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. W. Hacke

Intrakranielle Arteriosklerose wird bei annähernd 8% aller ischämischen Schlaganfälle in der westlichen Welt als führende Ursache diskutiert, innerhalb des asiatischen Kulturkreises sind intrakranielle Stenosen sogar für etwa ein Drittel aller Schlaganfälle verantwortlich. Bis heute ist aber das Wissen über das Verhalten und die Entwicklung von intrakraniellen Stenosen (ICS) sehr begrenzt, und auch eine optimale Behandlungsstrategie konnte noch nicht gefunden werden. Ziel dieser Studie war es daher, ein möglichst großes und hinsichtlich bestimmter Voraussetzungen einheitliches Patientenkollektiv für eine Verlaufskontrolle von isolierten arteriosklerotischen ICS über einen langen Zeitraum hinweg zu beobachten, um dadurch mehr über den Spontanverlauf und die Prognose unter bestimmten Therapieformen zu erfahren.

Um aus einer großen Zahl von Patienten systematisch auswählen zu können, zogen wir die Dopplerdatenbank der Neurologischen Klinik zur Patientenselektion heran. Das als Einschlusskriterium festgelegte höhere Alter von mindestens 50 Jahren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und der Ausschluss von konkurrierenden Stenoseätiologien und Schlaganfallursachen unter Zuhilfenahme bestimmter Diagnosekriterien sollte die arteriosklerotische Genese der Stenosen und deren Relevanz für die Symptomatik gewährleisten. Um die ICS der vorderen Hirnbasisarterien möglichst isoliert betrachten zu können, wurden Patienten mit hämodynamisch wirksamen extrakraniellen Stenosen, sowie Einengungen im vertebrobasilären Stromgebiet von der Studie ausgeschlossen.

Mit 139 Patienten, einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 51 Monaten und insgesamt 295 mittels transkraniellem Ultraschall kontrollierten Stenosen ist dies die bisher umfangreichste Verlaufsstudie bei Patienten mit isolierten arteriosklerotischen ICS.

Im Verlauf erlitten 42% aller Patienten eine oder mehrere rezidivierende zerebrale Ischämien, was einer Rezidivrate von 11,6 Ereignissen in 100 Patientenjahren entsprach. Dabei hatten Patienten mit symptomatischen ICS trotz medikamentöser Therapie ein bedeutend höheres Rezidivrisiko als solche

mit nur zufällig entdeckten, asymptomatischen Stenosen, von denen nur 10% ein neues zerebrovaskuläres Ereignis erlitten.

Die Bedeutung und hohe Prävalenz von Risikofaktoren (im Median 3 pro Patient), insbesondere Hypertonie, bei Patienten mit ICS konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Dabei hatten Rezidivpatienten signifikant mehr Risikofaktoren als solche ohne weitere Ischämien; bei Patienten mit wenigen Risikofaktoren nahmen die Stenosen zudem deutlich stärker ab. Da ICS auch Ausdruck einer generalisierten Arteriosklerose zu sein scheinen, ist es nach wie vor wichtig, auch das Risikoprofil der Patienten bei der Prognose und Schlaganfallprophylaxe zu berücksichtigen und auf die Kontrolle bzw. Behandlung der Risikofaktoren zukünftig hohen Wert zu legen.

Hinsichtlich der beiden Arten der Sekundärprophylaxen konnte ein Trend zugunsten einer Therapie mit Antikoagulantien als wirksamere Rezidivprophylaxe gefunden werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass im Vergleich zu Marcumarisierten Patienten anteilig die meisten Rezidive unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) stattfanden. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten, die über einen längeren Zeitpunkt Marcumar[®] einnahmen, konnte in der Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien Zeiträume jedoch keine signifikante Überlegenheit für eine der beiden Therapieformen festgestellt werden. Jedoch wurde nachgewiesen, dass die Einnahme von Marcumar mit einer größeren Abnahme des Stenoseausmaßes verbunden war als die Therapie mit TAH, was teilweise auch für die geringeren Rezidivraten unter oraler Antikoagulation verantwortlich sein könnte.

In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass intrakranielle Stenosen dynamische Zustände und nach dopplersonographischen Kriterien im Schweregrad häufig regredient sind, denn es war insgesamt eine leichte Abnahme des Stenoseausmaßes von durchschnittlich 0,17 kHz/Jahr festzustellen. Nur ~23% aller ICS verschlechterten sich im Schweregrad, der übrige Anteil blieb stabil oder war regredient. Dabei war aber die Entwicklung der Stenosen in hohem Maße von dem initialen Schweregrad abhängig: je höher dieser war, desto größer war auch die Abnahme im längerfristigen Verlauf. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere hochgradige und progrediente Stenosen, im Gegensatz zu ICS mit niedrigen Graden oder abnehmendem Stenoseausmaß ein signifikant höheres Ereignis- bzw. Rezidivrisiko besaßen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass insbesondere Patienten mit symptomatischen ICS, abhängig vom Risikoprofil und der Medikation, ein immer noch relativ hohes Risiko besitzen, weitere zerebrale Ischämien zu erleiden. Vor allem diese ‚Hoch-Risiko-Patienten‘ und solche, die trotz der - noch zu bestimmenden - optimalsten Sekundärprophylaxe an weiteren vaskulären Ereignissen leiden, könnten am meisten von invasiveren Therapieformen, wie intrakraniellen Angioplastieverfahren profitieren. Die transkranielle Dopplersonographie konnte dabei als geeignetes Verfahren für die langfristige, regelmäßige Kontrolle von ICS bestätigt werden und kann somit wesentlich zur Prognose- und Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis beitragen.