

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

**Στένωση ενδοκρανιακών αρτηριών:  
διαγνωστικά εργαλεία, θεραπευτικά μέσα και  
τυχαιοποιημένες μελέτες****Ιωάννης Δ. Κακίσης, Κωνσταντίνος Μουλακάκης, Γεώργιος Σφυρόερας, Ηλίας  
Δαλαΐνας, Τριαντάφυλλος Γιαννακόπουλος, Κωνσταντίνος Αντωνόπουλος,  
Αριστείδης Καλλίνης, Ιωάννης Βασιλόπουλος, Χρήστος Δ. Λιάπης****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η στένωση των ενδοκρανιακών αρτηριών ευθύνεται για το 8-10% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στη Βόρεια Αμερική και για το 30-50% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην Ασία. Η ψηφιακή αγγειογραφία αποτελεί την εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών, ενώ ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η μαγνητική αγγειογραφία και η αξονική αγγειογραφία, καθώς και μη επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι, όπως το διακρανιακό Doppler, χρησιμοποιούνται ολοένα και πιο συχνά προσφέροντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Η ασπιρίνη έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική αλλά ασφαλέστερη από τη βαρφαρίνη για τη συντηρητική θεραπεία των ασθενών με στένωση ενδοκρανιακών αρτηριών. Διάφοροι τύποι ενδαγγειακών ναρθήκων, διατεινόμενων με μπαλόνι ή αυτοεκπτυσσόμενων, με γυμνό μέταλλο ή εκλυόντων φάρμακο, ειδικά σχεδιασμένων για τα ενδοεγκεφαλικά ή τα στεφανιαία αγγεία, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ενδαγγειακή αποκατάσταση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών. Η αναφερόμενη τεχνική επιτυχία κυμαίνεται μεταξύ 90-99% και το ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου εντός 30 ημερών μεταξύ 4,5-15% με έναν πρόσθετο μακροπρόθεσμο κίνδυνο 0-7%. Τα ποσοστά επαναστένωσης κυμαίνονται μεταξύ 0-38%. Μέχρι σήμερα, έχει δημοσιευτεί μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της συντηρητικής με την ενδαγγειακή θεραπεία της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών, η οποία έδειξε ότι η επιθετική φαρμακευτική αγωγή ήταν καλύτερη της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση ενδονάρθηκα, καθώς τόσο ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από αγγειοπλαστική ήταν υψηλός αλλά και γιατί ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με την επιθετική φαρμακευτική αγωγή ήταν χαμηλότερος από ότι αναμενόταν.

**Λέξεις-κλειδιά:** στένωση ενδοκρανιακών αρτηριών, αθηροσκλήρωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αγγειογραφία, αγγειοπλαστική, ενδονάρθηκας

Η στένωση των ενδοκρανιακών αρτηριών αποτελεί την τρίτη αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στη Βόρεια Αμερική μετά την εξωκράνια καρωτιδική νόσο και τη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, ενώ αποτελεί την κύρια αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στην Ασία, ευθυνόμενη για περίπου 8-10% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στη Βόρεια Αμερική και για το 30-50% των εγκεφαλικών στην Ασία.<sup>1-3</sup> Παρόλα αυτά, η στένωση των ενδοκρανιακών αρτηριών έχει τύχει πολύ λιγότερης προσοχής σε σχέση με την εξωκράνια καρωτιδική νόσο και πρακτικά μόνο κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει γίνει η μεγαλύτερη προσπάθεια για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών. Χαρακτηριστικά, από τα 312 άρθρα που έχουν δημοσιευτεί στο Pubmed με τον όρο «intracranial stenosis» στον τίτλο τους (τελευταία αναζήτηση στις 13 Απριλίου 2012), τα 252 δημοσιεύτηκαν μετά το 2000.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με τις μελέτες, τη διάγνωση και τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΕΣΑ

### Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Digital subtraction angiography - DSA) αποτελεί την εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών. Η DSA προσφέρει εξαιρετική απεικόνιση του ενδοεγκεφαλικού αγγειακού δικτύου, επιτρέποντας την ακριβή εκτίμηση και βαθμονόμηση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών. Η υψηλή χωρική ανάλυση και το πολύ μικρό μέγεθος των pixels οδηγεί σε εικόνες υψηλής ποιότητας που είναι ακριβείς, αντικειμενικές και εύκολες στην ερμηνεία. Επιπρόσθετα, εκτός από τις στατικές εικόνες, η DSA παρέχει δυναμικές πληροφορίες για τη ροή στο εγκεφαλικό αγγειακό δίκτυο. Η τελευταία εξέλιξη στον τομέα της ψηφιακής αγγειογραφίας είναι η DSA τριών διαστάσεων με επίπεδο ανιχνευτή που προσφέρει υψηλής ποιότητας τρισδιάστατες εικόνες με σημαντικά χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας.<sup>4</sup>

Από την άλλη πλευρά, το κύριο μειονέκτημα της DSA είναι ο επεμβατικός της χαρακτήρας. Επιπλοκές που συνδέονται με την DSA περιλαμβάνουν τραυ-

ματισμό στο σημείο της παρακέντησης, νεφροπάθεια από το σκιαγραφικό, αλλεργική αντίδραση και, κυρίως, αθηροεμβολισμό στον εγκέφαλο με συνοδό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 1-2%.<sup>5-10</sup> Η DSA είναι επίσης ακριβή, χρονοβόρα και δεν είναι πάντα διαθέσιμη καθώς η χρήση της περιορίζεται συνήθως σε μεγάλα κέντρα με εμπειρία στη νευροακτινολογία.

### Διακρανιακό Doppler

Το διακρανιακό Doppler (Transcranial Doppler - TCD) αποτελεί ένα γρήγορο, μη επεμβατικό και φθηνό τρόπο εκτίμησης της αιματικής ροής στις αρτηρίες της βάσης του εγκεφάλου. Η εξαιρετική χρονική ανάλυση και η διαθεσιμότητά του στο κρεβάτι του ασθενή το καθιστούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό οξέων ή χρόνιων αγγειακών εγκεφαλικών νόσων περιλαμβανομένων του αγγειακού σπασμού, της στένωσης, της απόφραξης και της θρόμβωσης.<sup>11-13</sup> Η διάγνωση της στένωσης βασίζεται στην επιτάχυνση της αιματικής ροής μέσω του στενωμένου τμήματος, τη μεταστενωτική επιβράδυνση της ροής, την ασυμμετρία στη ροή μεταξύ των δύο ημισφαιρίων και τον τοπικό στροβιλισμό.<sup>11-13</sup> Μελέτες από μεμονωμένα κέντρα σχετικά με τη χρήση του TCD για τον εντοπισμό στένωσης στη μέση εγκεφαλική αρτηρία αναφέρουν ευαισθησία 75-83% και ειδικότητα 85-87%,<sup>14,15</sup> ενώ η πολυκεντρική μελέτη SONIA ανέφερε θετική προγνωστική αξία 50% και αρνητική προγνωστική αξία 85%.<sup>16</sup> Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι μία αρνητική μελέτη με TCD αποκλείει με αξιοπιστία την παρουσία στένωσης στις ενδοκρανιακές αρτηρίες, ενώ τα μη φυσιολογικά ευρήματα στο διακρανιακό υπερηχογράφημα απαιτούν επιβεβαίωση με αγγειογραφία προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της στένωσης με αξιοπιστία.<sup>16</sup>

Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του TCD αναφέρεται γενικά ότι είναι υψηλότερες στην πρόσθια από ότι στην οπίσθια εγκεφαλική κυκλοφορία, λόγω της μικρότερης ανατομικής μεταβλητότητας και της σχετικής ευκολίας λήψης σήματος από τις πρόσθιες αρτηρίες.<sup>12,13</sup> Παρόλα αυτά, υπάρχουν κέντρα που επιτυγχάνουν καλά αποτελέσματα με τη χρήση του TCD για τον εντοπισμό στένωσης στις ενδοκρανιακές σπονδυλικές αρτηρίες, με ευαισθησία 91% και ειδικότητα 75%.<sup>17</sup> Καλή διαγνωστική ακρίβεια αναφέρεται επίσης για την απόφραξη των ενδοκρανιακών αρτηριών, με ευ-

αισθησία και ειδικότητα >90%.<sup>18</sup> Η διάγνωση της απόφραξης βασίζεται στην απουσία ή τη μεγάλη μείωση της ροής στη φυσιολογική θέση και βάθος και/ή την επακόλουθη απώλεια του σήματος στα αγγεία που βρίσκονται σε άμεση γειτονία με την αποφραγμένη αρτηρία.<sup>12</sup>

Η αξία του TCD ενισχύεται από την ικανότητά του να προβλέπει την εξέλιξη των ασθενών με οξεία εγκεφαλική ισχαιμία.<sup>19</sup> Σε μία σειρά ασθενών που νοσηλεύονταν για εγκεφαλική ισχαιμία διάρκειας μικρότερης των 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και που υποβλήθηκαν σε TCD των ενδοκρανιακών αρτηριών και έγχρωμο υπερηχογράφημα των καρωτιδίων, υποτροπή αγγειακών επεισοδίων ή θάνατος εντός 6 μηνών παρατηρήθηκε στο 18% των ασθενών με αποφρακτική νόσο των μεγάλων ενδοκρανιακών αρτηριών έναντι 9,7% των ασθενών χωρίς αποφρακτική νόσο.<sup>19</sup> Ο κίνδυνος αγγειακών επεισοδίων ή θανάτου αυξανόταν σημαντικά όσο αυξανόταν ο αριθμός των στενωμένων αρτηριών, μετά από στάθμιση για τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βαρύτητα των εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>19</sup> Το TCD έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμο στην παρακολούθηση της εξέλιξης μιας θρόμβωσης πριν και μετά τη θεραπεία,<sup>11,12</sup> στην υποβοήθηση της θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξεία θρόμβωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας<sup>20-23</sup> και στην πρόγνωση της πιθανότητας πλήρους επανασυραγοποίησης μετά τη θρομβόλυση.<sup>24</sup>

### **Μαγνητική αγγειογραφία**

Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) αποτελεί μία ελάχιστη επεμβατική εναλλακτική επιλογή αντί της DSA, με το επιπλέον πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται νεφροτοξικό σκιαγραφικό ούτε ιονίζουσα ακτινοβολία, ενώ παρέχει απεριόριστο αριθμό προβολών της ενδοεγκεφαλικής κυκλοφορίας από μία μόνο λήψη. Περιορισμοί της μεθόδου αποτελούν το γεγονός ότι δεν μπορεί να εκτελεστεί σε ασθενείς με κλειστοφοβία, βηματοδότες και εμφυτευμένους απινιδωτές. Έχει επίσης μία τάση να υπερεκτιμά το βαθμό της στένωσης.<sup>25</sup>

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 60-100% και ειδικότητα 81-99% στη διάγνωση της αποφρακτικής νόσου των ενδοεγκεφαλικών αγγείων με MRA,<sup>26-35</sup> ενώ η μελέτη SONIA ανέφερε θετική προγνωστική αξία 66% και αρνητική προγνωστική αξία 87%.<sup>16</sup> Η εξέταση των ηγγαίων εικόνων αντί των ανασυνθέσεων μειώνει

την τάση υπερεκτίμησης της στένωσης και βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου για ανίχνευση στένωσης μεγαλύτερης του 50%.<sup>26</sup>

Παρόμοια με το TCD, η MRA έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη για την πρόγνωση της υποτροπής ενός ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μία σειρά 693 συναπτών ασθενών που εισήχθησαν για αντιμετώπιση οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ο εντοπισμός με MRA εγκεφάλου στένωσης μεγάλων ενδοκρανιακών αρτηριών συσχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο υποτροπής.<sup>36</sup> Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η MRA σε συνδυασμό με MRI θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην αντιμετώπιση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς ο πρόσθετος χρόνος είναι μόνο λίγα λεπτά.

### **Αξονική αγγειογραφία**

Η αξονική αγγειογραφία (CTA) αποτελεί μία ακόμη ελάχιστη επεμβατική διαγνωστική εξέταση, με το πρόσθετο πλεονέκτημα σε σχέση με την MRA ότι εκτελείται γρήγορα, είναι πιο ευρέως διαθέσιμη, λιγότερο ευαίσθητη σε τεχνικές ατέλειες λόγω κίνησης και λιγότερο εξαρτώμενη από αιμοδυναμικές επιδράσεις.<sup>37</sup> Από την άλλη πλευρά, η CTA απαιτεί έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία καθώς και χορήγηση πιθανώς νεφροτοξικού ιωδιούχου σκιαγραφικού. Επίσης, σε αντίθεση με τη DSA, η CTA δεν παρέχει δυναμικές πληροφορίες όπως για την κατεύθυνση της ροής και την ταχύτητά της, απαιτεί χρόνο και ικανότητα στην επεξεργασία της εικόνας και έχει περιορισμένη δυνατότητα διάκρισης του αυλού μιας αρτηρίας με περιμετρική ασβέστωση του τοιχώματος.<sup>34,35,38,39</sup>

Λίγες μόνο μελέτες έχουν εξετάσει τη διαγνωστική ακρίβεια της CTA στη διάγνωση της ενδοκρανιακής στένωσης και έχουν αποκαλύψει ευαισθησία 89-97%, ειδικότητα 99-100%, θετική προγνωστική αξία 95-100% και αρνητική προγνωστική αξία 98-99%.<sup>37,39,40</sup> Οι αντίστοιχες τιμές για τη διάγνωση απόφραξης είναι σχεδόν 100%.

Σε μία προοπτική μελέτη 22 ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην οπίσθια κυκλοφορία, η CTA παρουσίασε υψηλή ευαισθησία για τον εντοπισμό στενώσεων στη βασική αρτηρία και μέτρια ευαισθησία για τον εντοπισμό στενώσεων στις σπονδυλικές αρτηρίες.<sup>41</sup> Η διαφορά αποδόθηκε στις πιο συχνές ανατομικές παραλλαγές των σπονδυλικών αρτηριών και στα artifacts τα προερχόμενα από τη βάση του κρανίου.

Σε μία άμεση σύγκριση μεταξύ CTA και MRA, η CTA έδειξε υψηλότερη ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία τόσο για τη στένωση όσο και για την απόφραξη των ενδοκρανιακών αρτηριών, όπως επίσης και υψηλή επαναληψιμότητα.<sup>34</sup> Σε μία άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η CTA ήταν ανώτερη της MRA στην εκτίμηση των παράπλευρων αρτηριών.<sup>38</sup>

## ΣΥΣΚΕΥΕΣ

### Neurolink

Το σύστημα Neurolink (Guidant Corporation), ειδικά σχεδιασμένο για τα αγγεία του εγκεφάλου, περιλάμβανε ένα μπαλόνι διαστολής και έναν ενδονάρθηκα κατασκευασμένο από ανοξείδωτο ατσάλι, με διαμέτρους 2,5-4,5 mm και μήκος 8 mm. Οι δακτύλιοι του ενδονάρθηκα συνδέονταν με λίγους μόνο συνδέσμους, γεγονός που καθιστούσε τον ενδονάρθηκα αρκετά εύκαμπτο ώστε να περάσει από ελικοειδή ενδοκρανιακά αγγεία. Επειδή τα μεταλλικά στοιχεία του ενδονάρθηκα δεν υπεγείρονταν όταν ο ενδονάρθηκας περνούσε από γωνιώσεις, η πιθανότητα τραυματισμού του τοιχώματος του αγγείου μειωνόταν.

Οι επιδόσεις του συστήματος Neurolink στην αντιμετώπιση στενώσεων των σπονδυλικών ή των ενδοκρανιακών αρτηριών εκτιμήθηκαν στη μελέτη SSYLIVIA, η οποία ήταν μία πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη.<sup>42</sup> Στη μελέτη περιλήφθηκαν ασθενείς με συμπτώματα που αποδίδονταν σε μία μόνο αρτηρία με στένωση  $\geq 50\%$ . Αντιμετωπίστηκαν 61 ασθενείς, 43 (70,5%) με στένωση ενδοκρανιακών αρτηριών (15 έσω καρωτίδες, 5 μέσες εγκεφαλικές, 1 οπίσθια εγκεφαλική, 17 βασικές, 5 σπονδυλικές) και 18 (29,5%) με στένωση των εξωκρανιακών σπονδυλικών αρτηριών (6 στην έκφυση της σπονδυλικής, 12 κεντρικά της οπίσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας). Επιτυχής τοποθέτηση του ενδονάρθηκα καταγράφηκε σε 58/61 ασθενείς (95%). Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο υπέστη το 6,6% των ασθενών εντός 30 ημερών και το 7,3% μεταξύ 30<sup>ης</sup> ημέρας και 1 έτους. Αν και επαναστενώσεις παρατηρήθηκαν στο 35% των ασθενών (32% των ενδοκρανιακών αρτηριών και 43% των εξωκρανιακών σπονδυλικών), το 61% ήταν ασυμπτωματικές. Αν και το μάλλον ευνοϊκό πηλίκο κόστους-αποτελεσματικότητας του συστήματος Neurolink οδήγησε στην έγκριση του συστήματος από τον FDA για χρήση σε ασθενείς

που παρουσίαζαν εγκεφαλικά επεισόδια παρά τη φαρμακευτική αγωγή, το Neurolink δεν κατασκευάζεται πλέον.

### Wingspan

Το σύστημα Wingspan αναπτύχθηκε ειδικά για την αντιμετώπιση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών. Το σύστημα περιλαμβάνει έναν αυτοεκπτυσσόμενο ενδονάρθηκα από νιτρίνη προφορτωμένο σε έναν καθετήρα και ένα χωριστά συσκευασμένο αεροθάλαμο διαστολής Gateway. Ο αεροθάλαμος έχει σχεδιαστεί για ελεγχόμενη πλήρωση σε χαμηλές πιέσεις (6 atm) και χρησιμοποιείται για προδιαστολή της στένωσης. Για το σκοπό αυτό συνιστάται η διάμετρος του αεροθαλάμου να είναι το 80% της διαμέτρου της αρτηρίας. Οι κυψέλες του ενδονάρθηκα έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να εξασφαλίζουν την ευκαμψία του ενδονάρθηκα προκειμένου να επιτευχθεί η προσαρμοστικότητα του στην ανατομία της αρτηρίας-στόχου αλλά και να διευκολυνθεί η δίοδός του, ιδιαίτερα σε ενδονάρθηκες μεγάλου μήκους. Η διάμετρος του ενδονάρθηκα κυμαίνεται μεταξύ 2,5-4,5 mm και το μήκος του μεταξύ 9 και 20 mm.

Οι επιδόσεις του συστήματος Wingspan εκτιμήθηκαν στη μελέτη Wingspan, η οποία ήταν μία προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 12 διεθνή κέντρα.<sup>43</sup> Στη μελέτη περιλήφθηκαν ασθενείς με τιμή στη κλίμακα Rankin  $\leq 3$  και υποτροπιάζοντα συμπτώματα, παρά τη φαρμακευτική αγωγή, τα οποία αποδίδονταν σε αγγειογραφικά διαπιστωμένα ενδοκρανιακή στένωση  $\geq 50\%$  σε αρτηρία διαμέτρου 2,5-4,5 mm. Αντιμετωπίστηκαν 44 ασθενείς, στους οποίους η στένωση μειώθηκε από το 75% στο 32% μετά την τοποθέτηση του ενδονάρθηκα και στο 28% μετά από 6 μήνες. Το συνδυασμένο ποσοστό ομόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου εντός 30 ημερών ήταν 4,5% (2/44). Στους 6 μήνες, το ποσοστό ομόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου ήταν 7,0%, το ποσοστό του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων 9,7% και η θνητότητα από όλα τα αίτια 2,3%. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι το σύστημα Wingspan είναι ασφαλές, διευκολύνει την ανακατασκευή (remodeling) του αγγείου και επιτυγχάνει ευνοϊκά αγγειογραφικά αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη χορήγηση άδειας από τον FDA για χρήση του συστήματος Wingspan σε ανθρώπους.