

Τα αποτελέσματα του συστήματος Wingspan αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε δύο μελέτες καταγραφής: την καταγραφή NIH Wingspan και την καταγραφή US Wingspan. Η καταγραφή NIH Wingspan περιέλαβε 129 ασθενείς, από 16 ιατρικά κέντρα, με συμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση 70-99%.⁴⁴ Η τεχνική επιτυχία ήταν 96,7%. Η μέση προ και μετά την τοποθέτηση του ενδονάρθηκα στένωση ήταν 82% και 20%, αντίστοιχα. Το ποσοστό οποιουδήποτε αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ή θανάτου εντός 30 ημερών ή ομόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά τις 30 ημέρες ήταν 14% στους 6 μήνες. Η συχνότητα εμφάνισης αγγειογραφικώς επιβεβαιωμένης επαναστένωσης $\geq 50\%$ κατά την περίοδο παρακολούθησης ήταν 25%. Η καταγραφή US Wingspan περιέλαβε 78 ασθενείς με 82 ενδοκρανιακές στενώσεις, από τις οποίες οι 54 ήταν $\geq 70\%$.⁴⁵ Το 99% (81/82) των στενώσεων αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τοποθέτηση ενδονάρθηκα. Η μέση στένωση πριν την αντιμετώπιση ήταν 75%, βελτιούμενη στο 44% μετά τη διαστολή με μπαλόνι και στο 27% μετά την τοποθέτηση ενδονάρθηκα. Μειζονες περιεπεμβατικές νευρολογικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 6,1% των περιπτώσεων, εκ των οποίων οι 4 οδήγησαν στο θάνατο του ασθενή εντός 30 ημερών από την επέμβαση.

Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη εκτιμήθηκε η χρήση του συστήματος Wingspan για τη θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας που παρουσιάζει συμπτώματα παρά τη φαρμακευτική αγωγή.⁴⁶ Η τεχνική επιτυχία ήταν 98% (52/53). Η μέση στένωση μειώθηκε από το 77% στο 18%. Επιπλοκές σχετιζόμενες με την επέμβαση περιλάμβαναν υπαρανοειδή αιμορραγία (2%) και απόφραξη (4%). Μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, δεν υπήρξε καμία υποτροπή παροδικού ή μόνιμου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους 52 ασθενείς με επιτυχή τοποθέτηση του ενδονάρθηκα. Αγγειογραφικός έλεγχος στους 6 μήνες έγινε σε 32 ασθενείς και έδειξε καλή βατότητα των ενδοαρθηθικών.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, η κατασκευάστρια εταιρεία του συστήματος Wingspan συνιστά η διάμετρος του μπαλονιού προδιαστολής να είναι το 80% της διαμέτρου της φυσιολογικής αρτηρίας. Παρόλα αυτά, μία τυχαίοποιημένη μελέτη αξιολόγησε τη χρήση ενός κανονικού μεγέθους μπαλονιού Gateway και ενός ενδονάρθηκα Wingspan στην αντιμετώπιση συμπτωματικών, αθηροσκληρωτι-

κών στενώσεων των ενδοκρανιακών αρτηριών.⁴⁷ Εβδομήντα δύο ασθενείς με ενδοκρανιακή στένωση $\geq 50\%$ αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση μικρότερης (undersized - ομάδα U) ή κανονικής διαμέτρου (normal-sized - ομάδα N) μπαλονιού Gateway και ενδονάρθηκα Wingspan. Σε όλους τους ασθενείς η τοποθέτηση του ενδονάρθηκα ήταν επιτυχής. Η στένωση μειώθηκε από το 74% στο 24% μετά την τοποθέτηση του ενδονάρθηκα στην ομάδα U και από το 71% στο 20% στην ομάδα N. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά μειζόνων νευρολογικών επιπλοκών (9% συνολικά), καμία από τις οποίες δεν οδήγησε σε θάνατο. Υποτροπή στένωσης κατά την περίοδο της παρακολούθησης παρατηρήθηκε στο 41% και 33% στις ομάδες U και N, αντίστοιχα. Η επαναστένωση εντός του ενδονάρθηκα ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα N (22%) από ότι στην ομάδα U (33%).

Apollo

Το σύστημα Apollo, σχεδιασμένο ειδικά για την αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής στένωσης, αποτελείται από ένα ημιευέδοτο μπαλόνι διαστολής, έναν ενδονάρθηκα και έναν φέροντα καθετήρα. Το σύστημα χρησιμοποιεί σύρμα 0.014". Ο ενδονάρθηκας είναι κατασκευασμένος από ανοξείδωτο ατσάλι 316L, κομμένο με laser, και έχει διάμετρο 2.5-4.0 mm και μήκη 8-23 mm. Ο ταχείας ανταλλαγής φέρων καθετήρας είναι σχεδιασμένος ώστε να περνά από ελικοειδή αγγεία, συνδυάζοντας στρεπτικότητα και προσβασιμότητα.

Τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής με το σύστημα Apollo αναλύθηκαν στη μελέτη ASSIST (Apollo Stent for Symptomatic Intracranial STenosis).⁴⁸ Η μελέτη περιέλαβε 46 ασθενείς με 48 συμπτωματικές, αθηροσκληρωτικές ενδοκρανιακές στενώσεις $\geq 50\%$, που αντιμετωπίστηκαν με το σύστημα Apollo στο Beijing Tiantan Hospital. Η τεχνική επιτυχία ήταν 92%, με τις αποτυχίες να οφείλονται στην αδυναμία του συστήματος να διέλθει από ελικώσεις κεντρικότερα της βλάβης. Το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου στις 30 ημέρες ήταν 6,5%. Μετά από μία ενδιάμεση παρακολούθηση 24 μηνών, ένας ακόμη ασθενής (2,2%) εμφάνισε ένα έλασσον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στην περιοχή άρδευσης της αρτηρίας-στόχου, το οποίο οφειλόταν σε αγγειογραφικώς επιβεβαιωμένη επαναστένωση. Το ποσοστό επαναστένωσης ήταν 28%.

Pharos Vitesse

Ο ενδονάρθηκας Pharos Vitesse αποτελεί έναν ταχείας ανταλλαγής, εκπυσώσιμο με μπαλόνι ενδονάρθηκα, κατασκευασμένο από χρώμιο-κοβάλτιο και τοποθετημένο πάνω σε ένα ημιευένδοτο μπαλόνι. Ο ενδονάρθηκας έχει πολύ λεπτό σκελετό, πάχους μόνο 60 μικρών, γεγονός που αποσκοπεί στη μείωση της επαναστένωσης, ενώ ο σχεδιασμός διπλής έλικας παρέχει ευκαμψία και προσαρμοστικότητα. Η διάμετρος του ενδονάρθηκα κυμαίνεται μεταξύ 2-5 mm και το μήκος μεταξύ 8-20 mm.

Οι επιδόσεις του ενδονάρθηκα Pharos εξετάστηκαν σε μία αναδρομική μελέτη από 6 κέντρα της Λατινικής Αμερικής⁴⁹ καθώς και σε μία προοπτική μελέτη από ένα κέντρο της Γερμανίας.⁵⁰ Η λατινοαμερικανική μελέτη ανέλυσε το αποτέλεσμα της τοποθέτησης του ενδονάρθηκα Pharos σε 33 ενδοκρανιακές στενώσεις >50% σε 32 ασθενείς.⁴⁹ Η τεχνική επιτυχία ήταν 92% στην πρόσθια κυκλοφορία και 100% στην οπίσθια κυκλοφορία. Τρεις ασθενείς κατέληξαν, με αποτέλεσμα η περιεμβατική θνητότητα να είναι 9%. Δύο ασθενείς εμφάνισαν τεχνική επιπλοκή (μία ρήξη αρτηρίας και μία απόφραξη), ανεβάζοντας το ποσοστό των επιπλοκών στο 6,2%. Το σύμπλοκο τελικό σημείο επιπλοκών και θανάτου ήταν 15% στις 30 ημέρες. Η μέση στένωση πριν την επέμβαση ήταν 69% και μειώθηκε στο 5%. Μετά από μία μέση παρακολούθηση 10 μηνών, το ποσοστό επαναστένωσης ήταν 13%, χωρίς κανένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η γερμανική μελέτη περιέλαβε 21 ασθενείς με συμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση >70%, εκ των οποίων οι 7 (33%) αντιμετωπίστηκαν μετά από οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.⁵⁰ Η τοποθέτηση του ενδονάρθηκα Pharos ήταν επιτυχής σε 19 από τους 21 ασθενείς (90%). Καταγράφηκε μία τεχνική αποτυχία (λόγω ελίκωσης της σπονδυλικής αρτηρίας) και μία αποτυχία της θεραπείας (υπολειμματική στένωση 66%). Η τοποθέτηση του ενδονάρθηκα μείωσε το ενδιάμεσο ποσοστό στένωσης από το 85% στο 20%. Μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν εκλεκτικά με τον ενδονάρθηκα Pharos, δεν υπήρξε κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την επέμβαση. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών, παρατηρήθηκε ένα μείζον αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, λόγω υποξείας θρόμβωσης του ενδονάρθηκα στη λιθοειδή μοίρα της δεξιάς έσω καρωτίδας, και ένα έλασσον αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε

έναν ασθενή με τοποθέτηση ενδονάρθηκα στη βασική αρτηρία. Δύο ακόμη ασθενείς εμφάνισαν παροδικά περιεπεμβατικά συμπτώματα χωρίς κλινικές συνέπειες. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 7,3 μηνών, ένας ασθενής που είχε αντιμετωπιστεί εκλεκτικά πέθανε από άγνωστη αιτία, ενώ κανένας από τους υπόλοιπους ασθενείς που είχαν αντιμετωπιστεί εκλεκτικά δεν παρουσίασε υποτροπή συμπτωμάτων. Από τους 7 ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε ενδονάρθηκας για την αντιμετώπιση οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, 2 ασθενείς κατέληξαν κατά τις πρώτες 30 ημέρες και 2 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Ενδονάρθηκες που εκλύουν φάρμακο

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ένα από τα προβλήματα της χρήσης των απλών ενδοναρθήκων για τη θεραπεία της ενδοκρανιακής στένωσης είναι η επαναστένωση, το ποσοστό της οποίας φθάνει μέχρι και το 32% στους 6 μήνες.⁴² Έχοντας ήδη χρησιμοποιηθεί στις στεφανιαίες αρτηρίες με καλά αποτελέσματα, οι ενδονάρθηκες που εκλύουν φάρμακο (drug-eluting stents – DES) δοκιμάστηκαν και στις ενδοκρανιακές αρτηρίες με την ελπίδα της αναπαραγωγής των καλών αυτών αποτελεσμάτων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των DES εξετάστηκε αρχικά σε μία μελέτη σε πειραματόζωα, στην οποία 16 σκύλοι κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε δύο ομάδες εκ των οποίων στη μία τοποθετήθηκαν απλοί ενδονάρθηκες και στην άλλη ενδονάρθηκες που απελευθέρωναν sirolimus.⁵¹ Δεν διαπιστώθηκαν νευροτοξικές επιπλοκές στο τοίχωμα των ενδοκρανιακών αρτηριών ή το εγκεφαλικό στέλεχος των πειραματόζωων στα οποία τοποθετήθηκαν ενδονάρθηκες που απελευθέρωναν sirolimus. Συγκρινόμενοι με τους απλούς ενδονάρθηκες, οι καλυμμένοι με sirolimus ενδονάρθηκες δεν επηρέαζαν την ενδοθηλιοποίηση και, επιπρόσθετα, παρουσίαζαν μία τάση μείωσης του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών.

Πολλές μελέτες δημοσιεύτηκαν έκτοτε, αναφέροντας ποικίλα ποσοστά επαναστένωσης, κυμαινόμενα μεταξύ 0-38%.⁵²⁻⁵⁵ Σε μία σειρά 8 ασθενών με ενδοκρανιακή στένωση στους οποίους τοποθετήθηκαν 4 ενδονάρθηκες καλυμμένοι με sirolimus (Cypher, Cordis Corp) και 4 με paclitaxel (Taxus, Boston Scientific Inc), κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε κλινικά ή αγγειογραφικά σημαντική

επαναστένωση ή χρειάστηκε επανεπέμβαση, μετά από μία μέση παρακολούθηση 10 μηνών.⁵²

Σε μία άλλη μελέτη, 18 ασθενείς με συμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση αντιμετωπίστηκαν με ενδοαρθρικές καλυμμένους είτε με sirolimus (n=14, Cypher, Cordis Corp) είτε με paclitaxel (n=4, Taxus Express2, Boston Scientific Inc).⁵³ Επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία μετά από ένα μέσο διάστημα 6 μηνών. Το ποσοστό επαναστένωσης >50% εντός του ενδοαρθρικού ήταν 14% (n=1) χωρίς συμπτώματα. Στο ένα έτος από την τοποθέτηση των ενδοαρθρικών, το ποσοστό μειζόνων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή θανάτων ήταν 11%.

Παρομοίως, σε μία σειρά 26 ενδαγγειακών επεμβάσεων για την αντιμετώπιση συμπτωματικής ενδοκρανιακής στένωσης με τη χρήση των ενδοαρθρικών Cypher ή Taxus, 1 ενδοαρθρικός (5%) βρέθηκε με επαναστένωση ≥50% μετά από μία μέση παρακολούθηση 4 μηνών.⁵⁴

Σε αντίθεση με τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα, μία πρόσφατη μελέτη 13 ενδοκρανιακών στενώσεων που αντιμετωπίστηκαν με DES αποκάλυψε ποσοστό επαναστένωσης 38% (3/8 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία) μετά από ένα μέσο διάστημα 10 μηνών από την τοποθέτηση των ενδοαρθρικών.⁵⁵ Το ποσοστό αυτό της επαναστένωσης ήταν συγκρίσιμο με τα ποσοστά επαναστένωσης που ανέφεραν παλαιότερες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν απλοί ενδοαρθρικοί.

Η πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν DES για τη θεραπεία ενδοκρανιακής στένωσης περιέλαβε 95 ασθενείς με 106 ενδοκρανιακές αθηροσκληρωτικές στενώσεις που αντιμετωπίστηκαν ενδαγγειακά με τη χρήση ενός εκπτυσσόμενου με μπαλόνι ενδοαρθρικού κατασκευασμένου για τις στεφανιαίες αρτηρίες, καλυμμένου με paclitaxel (Coroflex Please, B. Braun).⁵⁶ Το ποσοστό τεχνικής αποτυχίας λόγω δύσκολης ανατομίας και ακαμψίας του ενδοαρθρικού ήταν 7%. Το σύνθετο τελικό σημείο περιεπεμβατικής θνητότητας και νευρολογικής νοσηρότητας, που περιλάμβανε το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ενδοεγκεφαλική και την υπαραχνοειδή αιμορραγία και την αρτηριοφλεβική επικοινωνία, ήταν 3,7% εντός 30 ημερών και 0,9% μετά τις 30 ημέρες. Κλινικές και αγγειογραφικές εξετάσεις παρακολούθησης εκτελέστηκαν σε 78 στενώσεις (μέση παρακολούθηση 16 μήνες). Ασυμπτωματική υποτροπή στένωσης διαπιστώθηκε σε 3 από τις 78 στενώσεις (3,8%),

ενώ υπήρχε και μία περίπτωση θρόμβωσης του ενδοαρθρικού (0,9%). Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής αθηροσκληρωτικής νόσου με τη χρήση ενδοαρθρικών που εκλύουν φάρμακο είναι ασφαλής και αποτελεσματική αλλά η τεχνική αποτυχία λόγω ακαμψίας του ενδοαρθρικού παραμένει πρόβλημα.

Σε μία μεγάλη σειρά 113 συναπτών ασθενών με συμπτωματική στένωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας >70% που αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση ενδοαρθρικού σε ένα κέντρο, το ποσοστό επαναστένωσης συγκρίθηκε μεταξύ απλών ενδοαρθρικών και DES.⁵⁷ Μετά από μία μέση παρακολούθηση 29 μηνών, επαναστένωση παρατηρήθηκε στο 19% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με απλούς ενδοαρθρικούς και στο 9% εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με DES. Η διαφορά αυτή, πάντως, δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Μπαλόνια που εκλύουν φάρμακο

Η αγγειοπλαστική με μπαλόνια που εκλύουν φάρμακο (drug-eluting balloons – DEB) δοκιμάστηκε πρόσφατα για τη θεραπεία της επαναστένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών εντός ενδοαρθρικού που είχε τοποθετηθεί παλαιότερα (in-stent restenosis). Σε μία μονοκεντρική μελέτη, 51 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 63 αγγειοπλαστικές με μπαλόνι για την αντιμετώπιση επαναστένωσης εντός ενδοαρθρικού που είχε τοποθετηθεί σε ενδοκρανιακή αρτηρία. Από τις 63 αυτές αγγειοπλαστικές, οι 20 (32%) εκτελέστηκαν με τη χρήση συμβατικού μπαλονιού και 43 (68%) με τη χρήση μπαλονιού που απελευθέρωνε paclitaxel (SeQuent Please, B. Braun).⁵⁸ Επαναστένωση μετά την αγγειοπλαστική με τα συμβατικά μπαλόνια ή τα DEB παρατηρήθηκε στο 50% και 9% των περιπτώσεων, αντίστοιχα, μετά από μία μέση παρακολούθηση 3,4 μηνών.

ΜΕΛΕΤΕΣ

WASID

Η μελέτη WASID ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη που εκτελέστηκε σε 59 κέντρα της Βόρειας Αμερικής.⁵⁹ Η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από το National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Στη μελέτη εισήλθαν ασθενείς μεταξύ Φεβρουαρίου 1999 και Ιουλίου 2003. Κριτήρια εισόδου αποτελούσαν το παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή το μόνιμο χωρίς βαριά αναπηρία τα οποία συνέβη-

σαν εντός 90 ημερών πριν την τυχαιοποίηση και αποδίδονταν σε αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στένωση 50-99% μιας μείζονος ενδοκρανιακής αρτηρίας (καρωτίδα, μέση εγκεφαλική, σπονδυλική ή βασική), τροποποιημένη βαθμολογία Rankin 3 ή μικρότερη (ενδεικτική εγκεφαλικού χωρίς μείζονα αναπηρία), και ηλικία τουλάχιστον 40 ετών. Συνολικά, 569 ασθενείς καταμετρήθηκαν τυχαιοποιημένα ώστε να λάβουν βαρφαρίνη (με στόχο INR=2,0-3,0) ή ασπιρίνη (1300 mg ανά ημέρα). Το πρωτεύον τελικό σημείο περιλάμβανε το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την εγκεφαλική αιμορραγία ή το θάνατο από αγγειακά αίτια εκτός του εγκεφαλικού.

Μετά από μία μέση παρακολούθηση 1,8 ετών, δυσμενή γεγονότα στις δύο ομάδες περιλάμβαναν το θάνατο (4,3% στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι 9,7% στην ομάδα της βαρφαρίνης, HR: 0,46, 95% CI: 0,23-0,90, $P=0,02$), τη μείζονα αιμορραγία (3,2% έναντι 8,3%, αντίστοιχα, HR: 0,39, 95% CI: 0,18-0,84, $P=0,01$), και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τον αιφνίδιο θάνατο (2,9% έναντι 7,3%, αντίστοιχα, HR: 0,40, 95% CI: 0,18-0,91, $P=0,02$). Η θνητότητα από αγγειακά αίτια ήταν 3,2% στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι 5,9% στην ομάδα της βαρφαρίνης ($P=0,16$) και η θνητότητα από μη αγγειακά αίτια 1,1% και 3,8%, αντίστοιχα ($P=0,05$). Το πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκε στο 22,1% των ασθενών στην ομάδα της ασπιρίνης και στο 21,8% στην ομάδα της βαρφαρίνης ($P=0,83$). Μετά από αυτά τα ευρήματα, η εισαγωγή ασθενών στη μελέτη σταμάτησε και η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βαρφαρίνη συνδέεται με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά δυσμενών γεγονότων και δεν παρέχει κανένα όφελος σε σχέση με τη ασπιρίνη. Για το λόγο αυτό, η ασπιρίνη θα πρέπει να προτιμάται της βαρφαρίνης για τους ασθενείς με ενδοκρανιακή στένωση.⁵⁹

Ένας από τους προκαθορισμένους στόχους της WASID ήταν η αναγνώριση υψηλού κινδύνου ασθενών με ενδοκρανιακή στένωση οι οποίοι θα αποτελούσαν την ομάδα-στόχο μιας επόμενης μελέτης που θα συνέκρινε την τοποθέτηση ενδοκρανιακού ενδονάρθηκα με την συντηρητική θεραπεία. Χρησιμοποιήθηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox προκειμένου να εντοπιστούν παράγοντες που συνδέονται με μελλοντικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στην περιοχή άρδευσης της στενωμένης αρτηρίας.⁶⁰ Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια συνέβησαν σε 106

ασθενείς (19%), τα 77 (73%) εκ των οποίων στην περιοχή της στενωμένης αρτηρίας. Τα 60 (73%) από τα 77 αυτά εγκεφαλικά επεισόδια συνέβησαν εντός του πρώτου έτους. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου στην περιοχή της στενωμένης αρτηρίας ήταν μεγαλύτερος στις στενώσεις $\geq 70\%$ (HR: 2,03; 95% CI: 1,29-3,22; $P=0,0025$) καθώς και στους ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη νωρίς (≤ 17 ημέρες) μετά το πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο (HR: 1,69; 95% CI: 1,06 to 2,72; $P=0,028$). Οι γυναίκες παρουσίαζαν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο, αν και η στατιστική σημαντικότητα ήταν οριακή (HR: 1,59; 95% CI: 1,00-2,55; $P=0,051$). Η ανατομική θέση της στένωσης, ο τύπος των συμπτωμάτων και η προηγούμενη χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων δεν συνδέονταν με αυξημένο κίνδυνο.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της WASID ήταν το ότι σε ασθενείς με συμπτωματική ενδοκρανιακή στένωση, ο κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν παρόμοιος μεταξύ εκείνων με βοθριωτά (lacunar) και μη βοθριωτά έμφρακτα, ενώ τα επόμενα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με βοθριωτά έμφρακτα ήταν συνήθως μη βοθριωτά.⁶¹ Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η παθοφυσιολογία των εγκεφαλικών αυτών επεισοδίων σχετίζεται με τη στένωση και όχι με νόσο μικρών αγγείων. Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με βοθριωτά έμφρακτα θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις μελέτες που ερευνούν τη δευτερογενή πρόληψη της συμπτωματικής ενδοκρανιακής στένωσης.

GESICA

Η μελέτη GESICA ήταν μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη με σκοπό την εκτίμηση της φυσικής ιστορίας της ενδοκρανιακής στένωσης και, στους ασθενείς με συμπτώματα παρά τη φαρμακευτική αγωγή, την εκτίμηση της αποτελεσμαμάτων της αγγειοπλαστικής των ενδοκρανιακών αρτηριών.⁶² Περιλήφθηκαν 102 ασθενείς, με μέση ηλικία $63,3 \pm 10,4$ έτη. Η στένωση εντοπιζόταν στη σπονδυλική αρτηρία στο 22,5%, στη βασική αρτηρία στο 25,5%, στη μέση εγκεφαλική αρτηρία στο 26,5% και στην έσω καρωτίδα στο 25,5%. Στο 27,4% των ασθενών, οι στενώσεις ήταν αιμοδυναμικά σημαντικές. Μία στένωση θεωρούταν αιμοδυναμικά σημαντική αν εμφανίζονταν συμπτώματα με την αλλαγή θέσης, με την προσπάθεια, ή με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (κατά την εισαγωγή ή την αύξηση της δόσης ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου). Μετά από μία

μέση παρακολούθηση 23,4 μηνών, το 38,2% των ασθενών εμφάνισαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: μόνιμο ισχαιμικό επεισόδιο στο 13,7% και παροδικό στο 24,5%. Η μεγάλη πλειοψηφία των υποτροπών των εγκεφαλικών επεισοδίων παρατηρήθηκε σύντομα μετά το αρχικό επεισόδιο, με το μέσο διάστημα από το αρχικό επεισόδιο μέχρι την υποτροπή να είναι 2 μήνες. Ο κίνδυνος υποτροπής στους ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση ήταν 61% έναντι 32% σε εκείνους χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική στένωση: η συσχέτιση αυτή ήταν σημαντική στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση της στένωσης υποβλήθηκαν 28 ασθενείς με ποσοστό περιεπεμβατικών νευρολογικών επιπλοκών 14,2%.

SAMMPRIS

Η μελέτη SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) ήταν μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που χρηματοδοτήθηκε από το National Institute of Neurological Disorders and Stroke και διεξήχθη σε 50 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες.⁶³ Τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν παροδικό ή μόνιμο αλλά χωρίς μείζονα αναπηρία εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 30 ημερών πριν την εισαγωγή στη μελέτη, το οποίο αποδιδόταν σε αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στένωση 70-99% μίας μείζονος ενδοκρανιακής αρτηρίας. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες εκ των οποίων στη μία εφαρμόστηκε επιθετική φαρμακευτική αγωγή μόνο και στην άλλη επιθετική φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με διαδερμική αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδονάρθηκα με τη χρήση του συστήματος Wingspan. Η φαρμακευτική αγωγή ήταν πανομοιότυπη και στις δύο ομάδες, αποτελούμενη από ασπιρίνη, σε δόση 325 mg ανά ημέρα, κλοπιδογκρέλη, σε δόση 75 mg ανά ημέρα για 90 ημέρες μετά την εισαγωγή στη μελέτη, αντιμετώπιση των πρωτεύοντων παραγόντων κινδύνου (αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση με στόχο <140 mmHg και αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης με στόχο <70 mg/dL), καθώς και των δευτερευόντων παραγόντων κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, αυξημένα επίπεδα μη HDL-χοληστερόλης, κάπνισμα, αυξημένο σωματικό βάρος και ανεπαρκής άσκηση) με τη βοήθεια ενός προγράμματος τροποποίησης του τρόπου ζωής. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το εγκεφαλικό επεισόδιο ή ο θάνατος εντός 30 ημερών από την εισαγωγή στη μελέτη ή

μετά την επέμβαση επαναιμάτωσης ή το εγκεφαλικό επεισόδιο στην περιοχική της στενωμένης αρτηρίας μετά τις 30 ημέρες.

Η μελέτη διακόπηκε μετά την τυχαιοποίηση 451 ασθενών, επειδή το ποσοστό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου εντός 30 ημερών ήταν 14,7% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής (μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο: 12,5%, θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο: 2,2%) έναντι 5,8% στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής (μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο: 5,3%, θάνατος που δεν οφειλόταν σε εγκεφαλικό επεισόδιο: 0,4%) ($P = 0,002$). Μετά τις 30 ημέρες, εγκεφαλικό επεισόδιο στην ίδια περιοχική συνέβη σε 13 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 11,9 μήνες. Ο κίνδυνος εμφάνισης του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες ($P = 0,009$), με τον κίνδυνο στο πρώτο έτος να είναι 20,0% στην ομάδα της αγγειοπλαστικής έναντι 12,2% στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής.

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι, σε ασθενείς με ενδοκρανιακή στένωση, η επιθετική φαρμακευτική αγωγή ήταν ανώτερη της αγγειοπλαστικής με τη χρήση του συστήματος Wingspan, τόσο γιατί ο κίνδυνος πρώιμου εγκεφαλικού επεισοδίου μετά την αγγειοπλαστική ήταν υψηλός αλλά και γιατί ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου με την επιθετική φαρμακευτική αγωγή μόνο ήταν μικρότερος του αναμενομένου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενδοκρανιακή στένωση αποτελεί την τρίτη σε σειρά συχνότητας αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στο δυτικό κόσμο, με τον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με ενδοκρανιακή στένωση να είναι υψηλός. Η εκτίμηση της κατάστασης του ενδοκρανιακού αρτηριακού δικτύου μπορεί να γίνει τόσο με ελάχιστα επεμβατικά όσο και με μη επεμβατικά διαγνωστικά μέσα με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Παρά την κατασκευή και εξέλιξη συσκευών ειδικά σχεδιασμένων για την ενδαγγειακή αντιμετώπιση της στένωσης των ενδοκρανιακών αρτηριών, η επιθετική φαρμακευτική αγωγή φαίνεται ότι αποτελεί την καλύτερη επιλογή για τους ασθενείς με ενδοκρανιακή αθηροσκληρωτική νόσο.

ABSTRACT

Intracranial stenosis: trials, diagnostic tools and devices

John D. Kakisis, Konstantinos Moulakakis, George Sfyroeras, Triantafyllos G. Giannakopoulos, Constantine Antonopoulos, Christos D. Liapis

Department of Vascular Surgery, Athens University Medical School, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

Intracranial stenosis accounts for about 8-10% of strokes in North America and 30-50% of strokes in Asia. Digital subtraction angiography is the gold standard for the diagnosis of intracranial stenosis, whereas minimally invasive techniques, such as magnetic resonance angiography and computed tomographic angiography, and noninvasive diagnostic tools, such as transcranial Doppler, are being increasingly used with high sensitivity and specificity. Aspirin has been proven to be equally effective but safer than warfarin for the conservative treatment of patients with intracranial stenosis. Several types of stents, including balloon expandable and self expanding, bare metal and drug-eluting, specifically designed for the cerebral or the coronary arteries, have been used for the endovascular treatment of intracranial stenosis. The reported technical success ranges between 90-99% and the 30-day stroke or death risk between 4.5-15% with an additional 0-7% long-term risk. Restenosis rates range between 0-38%. Until today, there has been only one randomized controlled trial comparing conservative and endovascular treatment of intracranial stenosis, showing that aggressive medical management was superior to stenting, both because the risk of early stroke after stenting was high and because the risk of stroke with aggressive medical therapy alone was lower than expected.

Key words: intracranial stenosis, intracranial atherosclerotic disease, stroke, angiography, angioplasty, stenting

Διεύθυνση επικοινωνίας

Ιωάννης Δ. Κακίσης
Αγγειοχειρουργική Κλινική
«Αττικόν» Νοσοκομείο
Ρίμνι 1, Χαϊδάρι 12462, Αθήνα
Τηλ: 210-5831474, Fax: 210-5841486
e-mail: kakisis@med.uoa.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke*. 2006;1:158-159.
2. Sacco RL, Kargman DE, Zamanillo MC. Race-ethnic differences in stroke risk factors among hospitalized patients with cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1995;45:659-663.
3. Turan TN, Chimowitz MI. 10 questions about intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurologist* 2010;16:400-5.
4. Hatakeyama Y, Kakeda S, Korogi Y, Ohnari N, Moriya J, Oda N, Nishino K, Miyamoto W. Intracranial 2D and 3D DSA with flat panel detector of the direct conversion type: initial experience. *Eur Radiol* 2006;16:2594-602.
5. Connors JJ 3rd, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, Hadley MN; NeuroVascular Coalition Writing Group, Wojak JC, Koroshetz WJ, Heros RC, Strother CM, Duckwiler GR, Durham JD, Tom-sick TO, Rosenwasser RH, McDougall CG, Haughton VM, Derdeyn CP, Wechsler LR, Hudgins PA, Alberts MJ, Raabe RD, Gomez CR, Cawley CM 3rd, Krol KL, Futrell N, Hauser RA, Frank JL. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(7 Suppl):S292-301.
6. Fayed AM, White CJ, Ramee SR, Jenkins JS, Collins TJ. Carotid and cerebral angiography performed by cardiologists: cerebrovascular complications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:277-80.
7. Leonardi M, Cenni P, Simonetti L, Raffi L, Battaglia S. Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003. *Interv Neuroradiol* 2005;11:213-21.
8. Schneider PA, Silva MB Jr, Bohannon WT, et al. Safety and efficacy of carotid arteriography in vascular surgery practice. *J Vasc Surg* 2005;41:238-45.
9. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, et al. Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
10. Cloft HJ, Lynn MJ, Feldmann E, Chimowitz M. Risk of cerebral angiography in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:588-91.
11. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008;42:167-73.
12. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, Haykowsky MJ, Bellapart J, Ogoh S, Smith KJ, Smirl JD, Day TA, Lucas SJ, Eller LK, Ainslie PN. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods* 2011;196:221-37.

13. Yeo LL, Sharma VK. Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2010;5:1-13.
14. de Bray JM, Joseph PA, Jeanvoine H, Maugin D, Dauzat M, Plassard F. Transcranial Doppler evaluation of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med* 1988;7:611-6.
15. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994;25:1931-4.
16. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, Smith HH, Nichols F, Rogg J, Cloft HJ, Wechsler L, Saver J, Levine SR, Tegeler C, Adams R, Sloan M; Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial Investigators. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology* 2007;68:2099-106.
17. Tian JW, Sun LT, Zhao ZW, Gao J. Transcranial color Doppler flow imaging in detecting severe stenosis of the intracranial vertebral artery: a prospective study. *Clin Imaging* 2006;30:1-5.
18. Camerlingo M, Casto L, Corsari B, Ferraro B, Gazzaniga GC, Mamoli A. Transcranial doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *Acta Neurol Scand* 1993;88:108-11.
19. Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WW, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-7.
20. Eggers J, Koch B, Meyer K, Kōnig I, Seidel G. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 2003;53:797-800.
21. Eggers J, Ossadnik S, Seidel G. Enhanced clot dissolution in vitro by 1.8-mhz pulsed ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:523-6.
22. Alexandrov AV. Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke. *Int J Stroke* 2006;1:26-9.
23. Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke* 2009;40:S107-10.
24. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-8.
25. Liapis CD, Bell PF, Mikhailidis DP, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators; European Society for Vascular Surgery. ESVS Guidelines: Section B - diagnosis and investigation of patients with carotid stenosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:682-91.
26. Korogi Y, Takahashi M, Nakagawa T, Mabuchi N, Watabe T, Shiokawa Y, Shiga H, O'Uchi T, Miki H, Horikawa Y, Fujiwara S, Furuse M. Intracranial vascular stenosis and occlusion: MR angiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:135-43.
27. Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N, Miki H, Shiga H, Watabe T, O'Uchi T, Nakagawa T, Horikawa Y, Fujiwara S, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: diagnostic accuracy of three-dimensional, Fourier transform, time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1994;193:187-93.
28. Heiserman JE, Drayer BP, Keller PJ, Fram EK. Intracranial vascular stenosis and occlusion: evaluation with three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Radiology* 1992;185:667-73.
29. Oelerich M, Lentschig MG, Zunker P, Reimer P, Rummeny EJ, Schuierer G. Intracranial vascular stenosis and occlusion: comparison of 3D time-of-flight and 3D phase-contrast MR angiography. *Neuroradiology* 1998;40:567-73.
30. Stock KW, Radue EW, Jacob AL, Bao XS, Steinbrich W. Intracranial arteries: prospective blinded comparative study of MR angiography and DSA in 50 patients. *Radiology* 1995;195:451-6.
31. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology* 1995;195:445-9.
32. Furst G, Hofer M, Steinmetz H, Kambergers J, Paselk C, Liebsch D, Aulich A, M dder U. Intracranial stenocclusive disease: MR angiography with magnetization transfer and variable flip angle. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1749-57.
33. Willinek WA, Gieseke J, von Falkenhausen M, Born M, Hadizadeh D, Manka C, Textor HJ, Schild HH, Kuhl CK. Sensitivity encoding (SENSE) for high spatial resolution time-of-flight MR angiography of the intracranial arteries at 3.0 T. *Rofo* 2004;176:21-6.
34. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1012-21.
35. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, Takahashi M. Prospective evaluation of suspected stenocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:93-101.
36. Fu MH, Chang KC, Huang YC. Recurrent ischemic stroke is predicted by intracranial large artery stenosis identified by brain MRA: an observational study of 693 patients from Kaohsiung, Taiwan. *Acta Neurol Taiwan* 2010;19:253-62.
37. Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, Johnston SC. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke* 2008;39:1184-8.
38. Kinoshita T, Ogawa T, Kado H, Sasaki N, Okudera T. CT angiography in the evaluation of intracranial occlusive disease with collateral circulation: comparison with MR angiography. *Clin Imaging* 2005;29:303-6.
39. Duffis EJ, Jethwa P, Gupta G, Bonello K, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Accuracy of Computed Tomographic Angiography Compared to Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Intracranial Stenosis and its Impact on Clinical Decision-making. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; in press.
40. Saba L, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. Assessment of intracranial arterial stenosis with multidetector row CT angiography: a postprocessing techniques comparison. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:874-9.
41. Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A. Computed tomo-

- graphic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurol* 2000;247:760-6.
42. SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results. *Stroke* 2004;35:1388-92.
 43. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-7.
 44. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008;70:1518-24.
 45. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic disease: periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-7.
 46. Guo XB, Ma N, Hu XB, Guan S, Fan YM. Wingspan stent for symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery. *Eur J Radiol* 2011;80:e356-60.
 47. Yu J, Wang L, Deng JP, Ji Li, Gao L, Zhang T, Zhao ZW, Gao GD. Treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis with a normal-sized Gateway(TM) balloon and Wingspan(TM) stent. *J Int Med Res* 2010;38:1968-74.
 48. Jiang WJ, Xu XT, Jin M, Du B, Dong KH, Dai JP. Apollo stent for symptomatic atherosclerotic intracranial stenosis: study results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:830-4.
 49. Freitas JM, Zenteno M, Aburto-Murrieta Y, Koppe G, Abath C, Nunes JA, Raupp E, Hidalgo R, Pieruccetti MA, Lee A. Intracranial arterial stenting for symptomatic stenoses: a Latin American experience. *Surg Neurol* 2007;68:378-86.
 50. Kurre W, Berkefeld J, Sitzer M, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R. Treatment of symptomatic high-grade intracranial stenoses with the balloon-expandable Pharos stent: initial experience. *Neuroradiology* 2008;50:701-8.
 51. Levy EI, Hanel RA, Howington JU, Nemes B, Boulos AS, Tio FO, Paciorek AM, Amlani S, Kagan-Hallett KS, Fronckowiak MD, Guterma LR, Hopkins LN. Sirolimus-eluting stents in the canine cerebral vasculature: a prospective, randomized, blinded assessment of safety and vessel response. *J Neurosurg* 2004;100:688-94.
 52. Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: initial experience and midterm angiographic follow-up. *Stroke* 2005;36:e165-8.
 53. Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, Harris-Lane P, Divani AA, Suri MF, Janjua N, Alkawi A. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery* 2006;59:1044-51.
 54. Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, Horowitz MB, Barrow T, Vora NA, Uchino K, Hammer MD, Wechsler LR, Jovin TG. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke* 2006;37:2562-6.
 55. Fields JD, Petersen BD, Lutsep HL, Nesbit GM, Liu KC, Dogan A, Lee DS, Clark WM, Barnwell SL. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. *Interv Neuroradiol* 2011;17:241-7.
 56. 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;64:79-85.
 57. Vajda Z, Aguilar M, Gohringer T, Horvath-Rizea D, Bazner H, Henkes H. Treatment of Intracranial Atherosclerotic Disease with a Balloon-Expandable Paclitaxel Eluting Stent : Procedural Safety, Efficacy and Mid-Term Patency. *Clin Neuroradiol* 2012 in press.
 58. Vajda Z, Guthe T, Perez MA, Heuschmid A, Schmid E, Bazner H, Henkes H. Neurovascular in-stent stenoses: treatment with conventional and drug-eluting balloons. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1942-7.
 59. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.
 60. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-63.
 61. Khan A, Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI; for the Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Risk Factors and Outcome of Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis Presenting With Lacunar Stroke. *Stroke* 2012(in press).
 62. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, Woimant F. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66:1187-91.
 63. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.