

Diplomarbeit

**Klinischer Verlauf von PatientInnen mit Dolichoektasie
oder fusiformen Aneurysmen der A. basilaris**

eingereicht von

Philipp Fabian Müller

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

**Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle
Radiologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann,

Dr. Michael Augustin

Graz, 20.12.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.12.2017

Philipp Fabian Müller eh

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinen beiden Diplomarbeitsbetreuern Univ. Prof. Dr. Hannes Deutschmann und Dr. Michael Augustin, die mit großen Engagement diese Arbeit unterstützt haben. Ebenfalls danke ich meiner Familie, die mir finanziell das Studium ermöglicht haben und mich in meinem Werdegang immer grenzenlos förderten. Ich widme diese Arbeit meinem Großvater, Heinrich Weingenthaler, der vor kurzem von uns gegangen ist.

Arbeiter der Stirn

*Ein Mensch sitzt kummervoll und stier
Vor einem weißen Blatt Papier
Jedoch vergeblich ist das Sitzen –
Auch wiederholtes Bleistiftspitzen
Schärft statt des Geistes nur den Stift.
Selbst der Zigarre bittres Gift,
Kaffee gar, kannenvoll geschlürft,
Den Geist nicht aus den Tiefen schürft,
Darinnen er, gemein verbockt,
Höchst unzugänglich einsam hockt.
Dem Menschen kann es nicht gelingen,
Ihn auf das leere Blatt zu bringen.
Der Mensch erkennt, dass es nichts nützt,
Wenn er den Geist an sich besitzt,
Weil Geist uns ja erst Freude macht,
Sobald er zu Papier gebracht.*

Eugen Roth

Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
BA	Basilar Artery
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IADe	Intracranial Artery Dolichoectasie
MIP	Maximum Intensity Projection
Mm	Millimeter
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOF	Time of flight
VA	Vertebral Artery
VBD	Vertebrobasilardolichoectasie
WMH	White Matter Hyperintensities

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns inkl. Circulus Arteriosus Willisii und Hirnnerven (1)	4
Abbildung 2 Messung der Länge der A. basilaris	18
Abbildung 3 Aneurysma der A. basilaris mit Kompression des Hirnstammes	18
Abbildung 4 Messung der max. Abweichung der A. basilaris	18
Abbildung 5 Messung des max. Durchmessers der A. basilaris	18
Abbildung 6 Dreidimensionale Modellrekonstruktion einer VBD	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Graduierung der A. basilaris nach Fazekas et al. (10)	3
Tabelle 2 Demografische Daten der PatientInnen	22
Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung der Klinischen Befunde	23
Tabelle 4 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer Ischämie	24
Tabelle 5 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer Hirnnervenläsion	25
Tabelle 6 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einem Zufallsbefund	25
Tabelle 7 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer TIA	26
Tabelle 8 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer SAB	27
Tabelle 9 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen einer Kompression und neurologischen Symptomen	27
Tabelle 10 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser und der Thrombosierung der A. basilaris	28
Tabelle 11 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der A. basilaris und einer Ischämie	29
Tabelle 12 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der A. basilaris und einer Ischämie	30

Tabelle 13 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der A. basilaris und einer Ischämie.....	30
Tabelle 14 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der A. basilaris und einer Hirnnervenläsion	31
Tabelle 15 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der A. basilaris und einer Hirnnervenläsion	31
Tabelle 16 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der A. basilaris und einer Hirnnervenläsion	32
Tabelle 17 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der A. basilaris und einem Zufallsbefund.....	32
Tabelle 18 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der A. basilaris und einem Zufallsbefund.....	33
Tabelle 19 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der A. basilaris und einem Zufallsbefund.....	33
Tabelle 20 Vergleich der Klinik einer Metastudie (20), einer Studie der Mayo Clinic (16) und der Grazer Studie	34

Zusammenfassung

Hintergrund Die Dolichoektasie bzw. das fusiforme Aneurysma der A. basilaris sind seltene vaskuläre Erkrankungen, die mit dem Auftreten von hämorrhagischen oder ischämischen Insulten einen ungünstigen klinischen Verlauf nehmen können. Die Behandlungsoptionen sind nicht kurativ und selten erfolgreich, weshalb es von Bedeutung ist den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu kennen. Qualitative hochwertige, große Studien gibt es nicht, darum ist es notwendig, die eigenen Daten mit der aktuellen Literatur zu vergleichen und zusammenzufassen.

Ziel Durch Graduierung des Ausmaßes der Ektasie und des Gefäßdurchmessers soll eine Aussage über die klinische Relevanz getroffen werden können. Die Hypothesen, dass eine höhergradige Einstufung mit vermehrten neurologischen Komplikationen assoziiert ist und bei gehäuften kardiovaskulären Risikofaktoren auftritt, werden überprüft. Zusätzlich wurde das verwendete Gradingssystem auf Praktikabilität untersucht.

Material & Methoden In einer retrospektiven Datenanalyse wurden PatientInnen, aus dem Zeitraum Juli 2005 bis Juli 2015, die an der Universitätsklinik für Radiologie des LKH Graz mit einer Dolichoektasie bzw. einem fusiformen Aneurysma befundet wurden, ausgewertet und graduiert. Die Dolichoektasie wurde in den Vergleichsgruppen „moderate“ gegen „severe“ mit dem Chi-Quadrat oder Fisher-Exakt-Test statistisch verglichen.

Ergebnisse Es wurden insgesamt 50 PatientInnen analysiert, wovon drei als „mild“ (6 %), 32 als „moderate“ (64 %) und 15 als „severe“ (30 %) eingestuft wurden. Die schwere Dolichoektasie hat eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit durch eine Ischämie ($p=0,031$) oder Hirnnervenläsion ($p=0,003$) neurologische Symptome zu verursachen. Die A. basilaris thrombosiert in 95% der Fälle erst in der „severe“ Gradingstufe über 10 mm. Die Vergleichsgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihrer vaskulären Risikofaktoren. Das verwendete Gradingssystem erweist sich als praktikabel und die darin definierten Grenzen liegen in einem nachvollziehbaren Wertebereich.

Zusammenfassung Eine neurologische Symptomatik tritt vermehrt ab einem Gefäßdurchmesser >10 mm auf. Die radiologische Einteilung der Dolichoektasie erweist sich als relevanter Prognosefaktor und sollte bei zukünftigen Befunden mit erhoben werden.

Abstract

Background Dolichoectasia or fusiform aneurysms of the basilar artery are rare vascular diseases related to a significant increase of the risk of hemorrhagic or ischemic infarctions. Treatment options are not curative and rarely successful. Thus, to know the natural course of the disease is of utmost importance. There is a lack of high quality large scale trials. Therefore, the current literature must be compared and summarized, as well as basic research should be carried out.

Objective By grading the radiological findings, a better understanding of the clinical relevance of the disease should be achieved. The hypotheses that a higher-grading is associated with increased neurological complications and occurs with accumulated cardiovascular risk factors are evaluated. Additionally, the used grading system was tested for feasibility.

Methods In a retrospective data analysis, MR studies of patients examined between July 2005 and July 2015, and who were diagnosed with dolichoectasia or fusiform aneurysms, have been evaluated and graded at the Department of Radiology of the University of Graz. Dolichoectasia was graded and the two groups (severe versus moderate) were statistically compared using the Chi-Square or Fisher-Exact-Test.

Results A total of 50 patients were analyzed, of which three were classified as "mild" (6%), 32 as "moderate" (64%) and 15 as "severe" (30%). The severe dolichoectasia has a significantly higher probability of causing neurological symptoms due to ischemia ($p = 0.031$) or cerebral nerve palsy ($p = 0.003$). The basilar artery thrombosed in 95 % of cases only in the "severe" grading stage above 10 mm. The reference groups did not significantly differ with regard to the vascular risk factors. The grading system used proves to be feasible and its defined limits are in a comprehensible range of values.

Summary The presence of neurological symptoms is significantly related to a vessel diameter > 10 mm. The radiological grading of dolichoectasia is a relevant prognostic factor and should be included in future findings.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Abkürzungen	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	V
Zusammenfassung	VII
Abstract.....	VIII
Inhaltsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil.....	1
2.1 Definitionen	1
2.2 Graduierung	2
2.3 Anatomie	3
2.3.1 Verlauf & Abgänge & Versorgung	3
2.3.2 Anatomische Strukturen	3
2.4 Pathogenese	5
2.5 Klinik.....	6
2.5.1 Schlaganfall	6
2.5.2 Transitorische ischämische Attacke	7
2.5.3 Kompression.....	8
2.5.4 Subarachnoidalblutung	8
2.5.5 Mikroangiopathische Läsionen.....	9
2.5.6 Hydrozephalus	10
2.5.7 Mortalität & Prognose	10
2.6 Progression	10
2.7 Therapie	11

2.7.1 Medikation.....	11
2.7.2 Endovaskuläre Intervention.....	12
2.7.3 Chirurgische Intervention.....	12
2.7.4 Chirurgische Intervention bei Nervenkompression.....	13
2.8 Bildgebung.....	13
2.9 Hypothesen.....	15
3. Material und Methoden.....	16
3.1 Literaturrecherche.....	16
3.2 Population.....	16
3.3 Ein- und Ausschluss Kriterien.....	16
3.4 Messungen.....	17
3.5 Statistische Auswertung.....	20
4. Ergebnisse und Resultate.....	21
4.1 Häufigkeiten und prozentuale Verteilung.....	21
4.2 Kreuztabellen und explorative Datenanalyse.....	24
5. Diskussion.....	34
5.1 Limitationen & Fehlerquellen.....	36
5.2 Conclusio.....	37
6. Literaturverzeichnis.....	38
7. Anhang.....	41

1. Einleitung

Die Dolichoektasie ist eine vaskuläre Erkrankung bei der das betroffene Gefäß vergrößert und verlängert ist sowie eine vermehrte Schlingelung aufweist. Charakteristisch sind mittlere Arterien betroffen, wobei die A. basilaris der häufigste Detektionsort ist (2). Mit einer Prävalenz von bis zu 13 % bei PatientInnen mit einem cerebrovaskulären Ereignisses (3, 4), ist die Dolichoektasie eine seltene Erkrankung, jedoch mitunter katastrophalem Verlauf. Die möglichen Komplikationen sind ischämische oder hämorrhagische Insulte und neurologische Symptome, die auf Grund einer Kompression des Hirnstammes oder der Hirnnerven auftreten. Durch die moderne Bildgebung wird die Dolichoektasie oft als Zufallsbefund entdeckt, jedoch ist der prognostische Wert dieses Befundes nicht eindeutig. In der Literatur gibt es einige WissenschaftlerInnen, die sich mit der Erkrankung bereits beschäftigt haben. Dennoch gibt es keine großen randomisiert-kontrollierten Studien um die Forschungslage zu bestätigen.

Diese Arbeit versucht einen Überblick über die Erkrankung zu geben und untersucht mit einer monozentrischen Studie die Dolichoektasie mit Hilfe von MRT-Bildern an der Radiologischen Klinik der Medizinischen Universität Graz.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Definitionen

Der Begriff „Dolichoectasie“ leitet sich von den griechischen Wörtern „dolichos“ (Δολιχός = lang) und „ectasie“ (ἐκτασις = Ausdehnung/Erweiterung) ab, welcher in Bezug auf ein gesundes Gefäß eine Verlängerung und Erweiterung des Gefäßlumens beschreibt. Das „fusiforme“ (lat. fusus = Spindel, lat. formis = förmig) „Aneurysma“ (gr. ἀνεύρησμα) ist eine morphologisch spindelförmige Ausweitung eines Gefäßes (5). Beide Begriffe, Dolichoektasie und fusiformes Aneurysma, sind vom Erscheinungsbild nahezu ident und können als Synonyme gesehen werden. In der Literatur wird die Dolichoektasie häufig unter Überbegriffen geführt, wie vertebrobasilar dolichoectasia (VBD), intracranial arterial dolichoectasia (IADE), non-saccular aneurysm oder dilatative Arteriopathie. Diese Arbeit behandelt in ihrer Fragestellung die Dolichoektasie im vertebrobasilären Gefäßabschnitt,

also eine VBD. In einigen Quellen wurde jedoch das vordere und hintere Strömungsgebiet des Gehirns untersucht, weshalb in diesen Fällen bewusst von einer IADE gesprochen werden muss. Megabasilaris, Megadolichobasilaris und Dolichobasilaris sind klinische Namen für die Erkrankung.

2.2 Graduierung

Um den Schweregrad einer Dolichoektasie bewerten und vergleichen zu können, benötigt man eine Graduierung. Die am häufigsten verwendeten Kriterien zur Definition einer VBD in CT- Bildern wurden bereits 1986 in einer Studie von Smoker et al. wie folgend definiert „the basilar artery is there by considered elongated if it crosses the lateral margin of the clivus or dorsum sellae or has its bifurcation above the plane of the suprasellar cistern; a vessel diameter greater than 4.5 mm, as measured midpons, qualifies as ectasia“. Die laterale Abweichung und die Höhe der Bifurkation wurde darin von 0 bis 3 nach Schweregrad kategorisiert (6, 7). Diese Klassifizierung lässt sich in MRT-Bildern ebenfalls anwenden. Da es keine Richtlinien von großen kontrolliert-randomisierten Studien gibt, haben mehrere AutorInnen auf Grund von eigenen Studien und persönlichen Erfahrungen über die Jahre verschiedene Definitionen veröffentlicht, wann in einer nicht-invasiven Bildgebung eine Dolichoektasie vorliegt. Zum Beispiel hatte Wolters et al. in einer Systematic Review noch eine ältere Studie gefunden, bei welcher die A. basilaris „dolichoektasiert“ ist, wenn die Distanz von der oberen Bifurkation zum Dorsum Sellae 21 mm überschreitet (8). Einer neueren Untersuchung der Northern Manhattan Studie nach ist es sinnvoll den arteriellen Durchmesser auf das komplette intrakranielle Volumen anzupassen und eine Dolichoektasie bei einer Standardabweichung von ≥ 2 im Verhältnis zu einer Stichprobe zu definieren (9).

In dieser Diplomarbeit wurde die Dolichoektasie der PatientInnen nach einer Studie von Fazekas et al. in „none, mild (some tortuosity of BA with a deviation from midline >5 to ≤ 10 mm), moderate (deviation of BA from midline >1 cm or diameter >5 mm), and severe (tortuosity with impression of brain stem or diameter >10 mm)“ in vier Stufen graduiert. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass nur die „moderate“ und „severe“ Formen als Dolichoektasie im eigentlichen Sinne abzugrenzen sind (10).

Grading Stufe	Maximaler Durchmesser der A. basilaris	Abweichung der A. basilaris von der Mittellinie	Kompression des Hirnstammes
None	< 5 mm	< 5 mm	---
Mild	---	> 5 mm - ≤ 10 mm	---
Moderate	> 5 mm	> 10 mm	---
Severe	> 10 mm	---	X

Tabelle 1 Graduierung der A. basilaris nach Fazekas et al. (10)

2.3 Anatomie

2.3.1 Verlauf & Abgänge & Versorgung

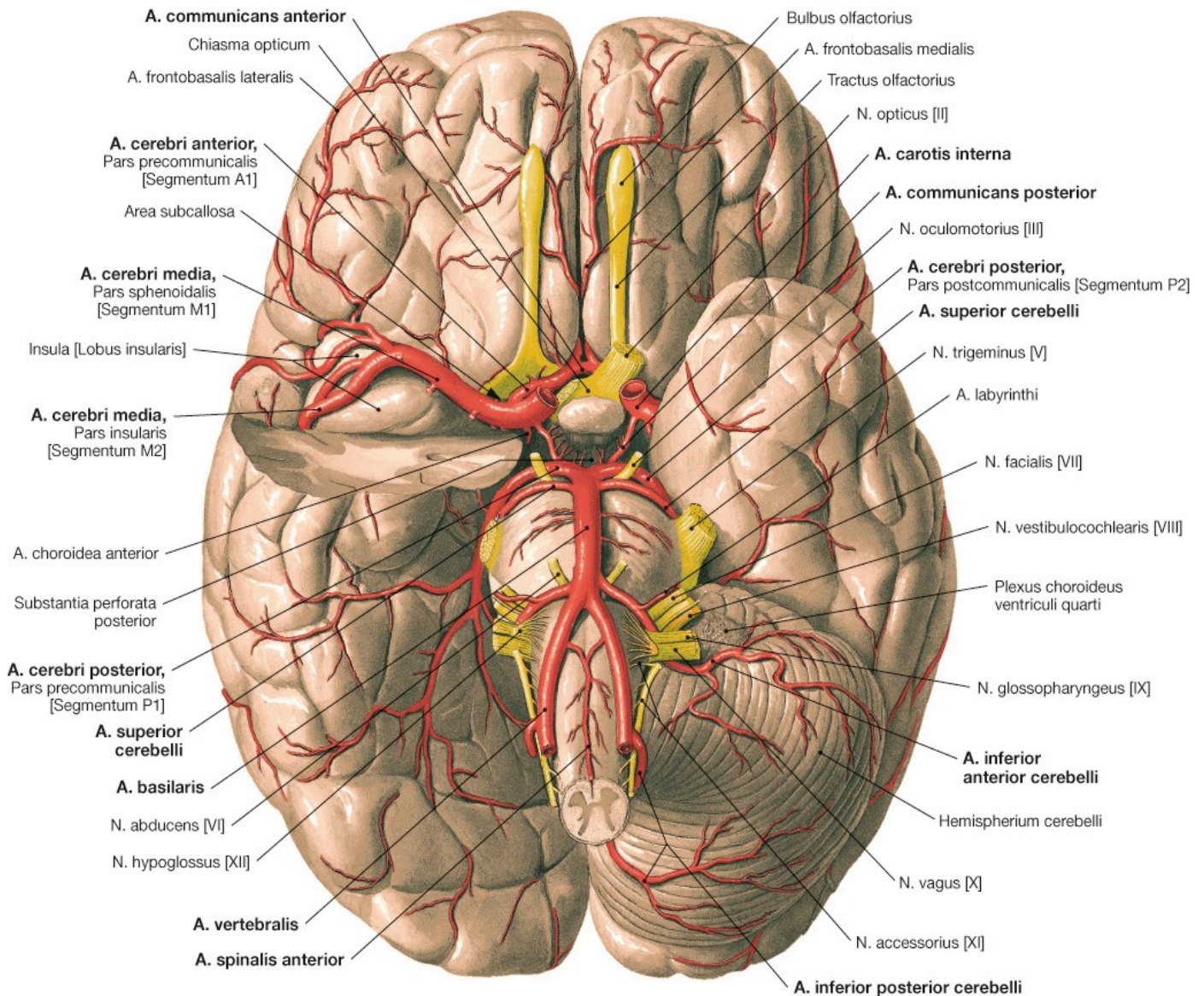
Die A. basilaris entsteht durch die Vereinigung der rechten und linken A. vertebralis, auf Höhe des Überganges von Medulla Oblongata zu Pons. Sie verläuft im Sulcus Basilaris des Pons, entlang des Clivus in rostraler, superiorer Richtung. Kurz nach der Brücke teilt sie sich in der Fossa interpeduncularis in die Aa. cerebri posteriores auf. Diese speisen in ihren Endästen den Thalamus, Lobus occipitalis und teilweise den Lobus temporalis. Die ersten paarigen Abgänge der A. basilaris, welche die unteren, seitlichen Abschnitte des Kleinhirns versorgen, sind die Aa. cerebelli anteriores inferiores. Die A. labyrinthi kann eigenständig, häufiger jedoch aus der A. cerebelli anterior inferior entstehen, und zieht zum Porus acusticus internus. Mehrere Rami ad pontem (Aa. Pontes) versorgen die medialen Abschnitte des Pons und der Medulla Oblongata. Kurz vor der Aufteilung in die A. cerebri posterior entspringen noch paarig die Aa. cerebelli superiores, welche die Versorgung des oberen Anteils des Kleinhirns gewährleistet (11, 12).¹ Die durchschnittliche Länge der A. basilaris beträgt 30 mm und der Gefäßdurchmesser variiert zwischen 1,9 – 4,5 mm (7). (vgl. Abb. 1)

2.3.2 Anatomische Strukturen

Die wichtigsten angrenzenden anatomischen Strukturen der A. basilaris sind der Pons, die Medulla Oblongata und das Mesencephalon, in denen wichtige Hirnnervenkerne liegen und ein Großteil der Hirnnerven austreten. Die Pyramidenbahnen und wichtige efferente und afferente Fasern verlaufen ebenfalls darin. Die Hirnnerven III, V, VI, VII, VIII treten direkt an der Pars basilaris pontis anliegend aus und sind somit von einer Ausweitung der A. basilaris am meisten gefährdet. In der Fossa interpeduncularis, kranial der Brücke, entspringt der N. oculomotorius, welcher anschließend von der A. cerebelli superior und A. cerebri

¹ Abbildungen über die von den jeweiligen Arterien versorgten Hirnareale befinden sich im Anhang

posterior umschlungen wird. Lateral des Pons tritt der kräftige N. trigeminus aus, welcher die Kaumuskulatur und sensibel die Gesichtshaut innerviert. Am Sulcus bulbopontinus verlässt der N. abducens die kaudale Basis des Pons. Im Kleinhirnbrückenwinkel treten kompakt der N. facialis und N. vestibulocochlearis aus (12).



Sobotta – Atlas der Anatomie des Menschen, 23. A. 2010, © Elsevier GmbH, München

Abbildung 1 Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns inkl. Circulus Arteriosus Willisii und Hirnnerven (1)

2.4 Pathogenese

Die Pathogenese der Dolichoektasie ist noch nicht vollständig erforscht und man geht momentan von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Histologisch erkennt man in einem Dolichoektasie-Präparat eine degenerative Fragmentierung der Membrana elastica interna und ein Ausdünnen der Tunica media, auf Grund eines Mangels elastischer retikulärer Fasern und einer Atrophie der glatten Muskelzellen (13). Die schwache Tunica media kann die Entwicklung eines fusiformen Aneurysmas begünstigen, besonders in Kombination mit klassischen vaskulären Risikofaktoren. Männliches Geschlecht, Alter, Hypertonus, Rauchen und Hyperlipidämie sind für die Entstehung einer IADE mitverantwortlich, dies wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (3, 4, 14-16).

Die Pathophysiologie unterscheidet sich zu der einer Arteriosklerose mit deren typischen LDL – Einlagerung in die Tunica intima und daraus folgenden oxidativen und entzündlichen Prozessen. Dolichoektasien wurde bereits in PatientInnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und Arteriosklerose nachgewiesen (4). Inwieweit diese zwei Gefäßerkrankungen in Verbindung stehen und sich möglicherweise verstärken, wurde noch nicht ausreichend erforscht. Pico et al. (17) haben gehäuft arteriosklerotische Plaques in der A. basilaris bei PatientInnen mit einer IADE gefunden. Die hämodynamischen Veränderungen in einem „dolichoektasiertem“ Gefäß könnten Grundlage sein für die zusätzliche Arteriosklerose.

Anatomische Varianten, bei denen der Circulus arteriosus Willisii unterbrochen ist, oder die hintere Gehirnversorgung nicht hämodynamisch effizient ist, begünstigen die Entstehung einer IADE (18).

In einer Studie von Pico et al. wurde ein Zusammenhang von niedriger MMP-3 (Matrix Metalloproteinase) Plasmakonzentration und einer IADE nachgewiesen. Eine Genmutation auf dem 5a/6a Allel des MMP-3 Enzym soll ebenfalls in Verbindung mit der Dolichoektasie stehen (19). MMP Enzyme sind am extrazellulären Gewebeumbau beteiligt, wobei Typ 3 unter anderem Kollagen, Proteoglykane, Fibronectin und Laminin spaltet.

In mehreren Studien sind unterschiedliche Erbkrankheiten beschrieben, die in Zusammenhang mit der Dolichoektasie stehen. Bei einer Autosomal Rezessiven Polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) hat das Auftreten einer VBD im Vergleich zur Autosomalen Dominanten Polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) eine 2,3 % höhere

Inzidenz. (20). Morbus Fabry, eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, wird in einer Studie von Garzuly et al. als mitverantwortlicher Faktor für eine Dolichoektasie dargestellt. In diesem Case Report wiesen alle sechs Familienmitglieder jeweils beide Krankheiten auf (20). Mitsias und Levine verdeutlichen in ihre Metaanalyse über Morbus Fabry ebenfalls, dass die auftretenden zerebrovaskulären Symptome durch eine assoziierte VBD hervorgerufen werden (21). Diese Ergebnisse konnte Fazekas et al. in einer Studie jedoch nicht bestätigen (10). Einige Autoren berichten in Case Reports über Einzelfälle, bei denen eine VBD bei Morbus Pompe, Marfan Syndrom, Ehlers-Danlos Syndrom und PHACE Syndrom auftrat und schließen somit auf eine hereditäre Beteiligung (20).

2.5 Klinik

Bis zu 70 % der PatientInnen mit einer Dolichoektasie haben bereits Symptome bei der Diagnosestellung (22). Sie kann jedoch auch als asymptomatischer Zufallsbefund durch entsprechende Bildgebung diagnostiziert werden. Klinisch manifestiert sie sich am häufigsten durch einen ischämischen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Kompression angrenzender Strukturen wie des Hirnstammes oder daraus entspringender Hirnnerven führt oft zu neurologischen Auffälligkeiten. Selten präsentiert sich eine Subarachnoidalblutung (SAB), welche bei Auftreten jedoch eine hohe Mortalität hat (15, 22).

2.5.1 Schlaganfall

Der zerebrovaskuläre Insult gehört zu der zweithäufigsten Todesursache weltweit mit einer Prävalenz von 15 %, wobei männliche Personen und ältere Menschen ab dem 60. Lebensjahr ein deutlich höheres Risiko tragen. Definiert ist der Schlaganfall als plötzliches, fokalneurologisches Defizit, welches vaskulärer Ursache ist. Das Gehirn wird nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Glucose versorgt, was zur Nekrose des Parenchyms führt. Man kann in der Ätiologie zwischen einem ischämischen Insult (80 %) und einem hämorrhagischen Insult (20 %) unterscheiden (23).

Die Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles sind unterhalb aufgezählt, wobei die wichtigsten Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Alter, Rauchen, D.M., und starker Alkoholkonsum sind.

- Makroangiopathien (Thrombose, arterio-arterielle Embolien, hämodynamische Insuffizienz)
- Mikroangiopathien (Status Lacunaris, SVE²)
- proximale Embolien (kardiogen/aortogen)
- Sonstige Ursachen (Vaskulopathien, Koagulopathien)

Infarkte im vertebrobasilären Stromgebiet sind mit ca. 15 % deutlich seltener als in der vorderen Zirkulation und unterscheiden sich klar in ihrer Symptomatik (24). Bei einer Ischämie des Hirnstammes treten klassische Symptome auf: Hemi-/ Tetraparesen, Vertigo, Ataxie, Blickparesen und Vigilanz Minderung. Bei Verschluss der A. inferior posterior cerebelli kann es zu einem Wallenberg-Syndrom kommen, wobei typische Symptome Nystagmus, Gleichgewichtsstörung, Schluckstörung, Dysphonie oder Schwindel sind. Ein Kleinhirninfrakt kann zu Koordinations-, Sprachstörungen und einer homolateralen zerebralen Ataxie führen. Sind beide Kleinhirnhälften betroffen ist das sogenannte „Locked-In“ Syndrom die Folge, wobei der/die PatientIn nur noch mit Augenbewegungen kommunizieren kann. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Syndrome (z.B. Weber-, Millard-Gubler- und Jackson – Syndrom), je nachdem welches Areal des Hirnstammes oder Kleinhirns unterversorgt ist (24). In der VBD bilden sich vermehrt Thromben die abgehende Gefäßabgänge verlegen können oder durch arterio-arterielle Embolien distale Gefäße verschließen (25).

Das klinische Ausmaß eines Schlaganfalls wird gerne nach der modifizierten Rankin Skala (mRS) angegeben. In klinischen Studien kann so ein Endpunkt bestimmt werden, indem der Grad der Behinderung mithilfe einer sechsstufigen Skala eingeteilt wird (26). In den meisten Studien wird der Therapieerfolg einer VBD nach chirurgischer oder interventioneller Operation mit Hilfe des mRS ausgedrückt.

2.5.2 Transitorische ischämische Attacke

Die transitorische ischämische Attacke (TIA) ist ein kurzfristiger fokaler, neurologischer Ausfall, der innerhalb von 24 Stunden reversibel ist und im Allgemeinen keine Diffusionsrestriktion im MRT aufweist. Mikrozirkulationsstörungen die eine vorübergehende Ischämie eines Hirnareals verursachen sind hauptverantwortlich für das Auftreten einer TIA. Da es sich um eine Vorstufe eines Schlaganfalls handelt, ähneln sich die Symptome, sind jedoch von geringerer Ausprägung. Das Schlaganfallrisiko nach einer

² Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

TIA steigt bis auf 20 % innerhalb eines Jahres an, weshalb es einer genauen medizinischen Abklärung bedarf (23, 26). Das Risiko innerhalb von fünf Jahren eine TIA zu erleiden, beträgt bei vorliegender VBD 10,1 % (8).

2.5.3 Kompression

Komplexe oder isolierte Hirnnervenausfälle können Komplikationen bei einer Kompression des Hirnstammes sein. Direkter oder pulsatiler Druck durch eine VBD können zu einer Läsion der Myelinscheiden und Nervenfasern führen. Die Reizung wirkt sich als neurologisches Defizit aus, welches Aufschluss darüber gibt, welcher Hirnnerv betroffen ist. Die Schädigung von motorischen Fasern führt zu Paresen, wohingegen die Verletzung sensibler Fasern Sensibilitätsstörungen verursacht. Bekannte Krankheitsbilder sind die Facialis Parese und die Trigemini Neuralgie. Die anatomische Beziehung der A. basilaris führt zu einer zentralen Schädigung des Hirnnervs oder dessen Kern (26). Smoker hat in seiner Studie (6) berichtet, dass es bei geringem Durchmesser aber starker Schlingelung zu isolierten Hirnnervenparesen kommt, wohingegen bei stark ausgeprägter Dolichoektasie multiple neurologische Defizite durch die Kompression entstehen.

Die folgenden Symptome treten typischerweise bei den von einer Dolichoektasie betroffenen Nerven auf:

- N. oculomotorius (III): Diplopie, Ptosis
- N. trigeminus(V): Trigemini neuralgie
- N. abducens (VI): Diplopie
- N. facialis (VII): Facialis Parese (Spasmus hemifacialis)
- N. vestibulocochlearis (VIII): Vertigo, Ataxie, Nystagmus

Untypisch ist die Beteiligung des N. trochlearis, aber der Case Report von Kawasaki und Purvin beschreibt zwei Fälle, bei denen es durch eine Dolichoektasie der A. basilaris zu einer isolierten Trochlearis Parese gekommen ist. Im Follow-up der PatientInnen, hat sich bei Ersterem/Ersterer die Parese zurückgebildet, jedoch sind im Verlauf weitere Hirnnerven ausgefallen. Bei dem/der zweiten Patienten/Patientin hat sich die Parese progressiv verschlechtert und er erlitt nach einiger Zeit einen Schlaganfall (27).

2.5.4 Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine akute, arterielle Blutung in den Subarachnoidalraum, welche traumatischer oder atraumatischer Ursache sein kann. Primär

entsteht sie aus der Ruptur eines Aneurysmas oder sekundär aus Malformationen, vorliegenden Gerinnungsstörungen, der Einnahme von Antikoagulantien oder unterschiedlichen Vaskulitiden. In nur 15 % der Fälle ist der hintere Kreislauf betroffen, wobei eine *loco typico* der Pons ist. Prädilektionsstellen sind häufig Gabelungen der Gefäße, in denen sich Turbulenzen entwickeln, welche die Gefäßwand belasten. Hypertonus und Rauchen sind die wesentlichen Risikofaktoren, welche neben der individuellen Veranlagung verantwortlich für die Entstehung sind (23). Hämorrhagische Schlaganfälle auf Grund einer SAB kommen bei bis zu 7 % aller VBD vor (22). Die Veränderungen der Gefäßwand bei einer Dolichoektasie machen die PatientInnen anfälliger, besonders in Kombination mit Arteriosklerose. Der Schweregrad einer SAB wird nach der WFNS³ oder Hunt und Hess, an Hand der neurologischen Symptome in fünf Stufen eingeteilt (26).

Bei einer prospektiven Studie von Passero et al. wird speziell das Blutungsrisiko in einer VBD Population von 156 PatientInnen in einem mittleren Zeitraum von 9,35 Jahren untersucht. Hierbei kam es in 32 Fällen zu einem relevanten hämorrhagischen Ereignis, wobei die Ausprägung der VBD, Hypertonus und antikoagulative Medikation wichtige Parameter darstellen (28). Flemming et al. (29) berichten das initial fünf und im Verlauf sechs weitere ihrer 159 PatientInnen eine SAB erlitten. Auffällig war hierbei: - der Gefäßmesser betrug mehrmals über 10 mm; - die A. basilaris war größtenprogreredient; - es fand keine Thrombusformierung statt.

2.5.5 Mikroangiopathische Läsionen

Zerebrale Mikroangiopathien entstehen durch die Schädigung kleinster intrazerebraler Gefäße unterschiedlichster Ätiologie, wobei 90 % degenerative und 10 % hereditärer Genese sind. Mikroatherome, Lipohyalinose und fibrinoide Nekrose sind Läsionen der Gefäßwand, welche durch jahrelangen Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes entstehen können. Diese pathologischen Veränderungen führen zu Thrombosen, die kleine lakunäre Infarkte bis hin zu einem Status Lacunaris verursachen. Mikroaneurysmen mit Mikroblutungen, verursacht durch Amyloidablagerungen in der Gefäßwand, nennt man Zerebrale Amyloidangiopathie und gehören ebenfalls zu den Mikroangiopathien. Radiologisch erkennt man bei Mikroangiopathien folgendes: Hämosiderin-Ablagerungen, White Matter Hyperintensities (WMH) und Lakunen. Genetische mikroangiopathische Erkrankungen sind z.B. das CADASIL-Syndrom oder Morbus Fabry (26, 30).

³ Weltgesellschaft für Neurochirurgie (WFNS)

Mikroangiopathische Veränderungen im hinteren Versorgungsgebiet korrelieren signifikant mit einer VBD. In der Bildgebung kann man, vor allem auf T2 und FLAIR MRT-Sequenzen, stärkere WMH sehen. Suszeptibilitätsartefakte von Hämosiderin Ablagerungen aus zerebralen Mikroblutungen sind eine weitere Auffälligkeit. Thijs et al. vermuten einen ähnlichen pathophysiologischen Prozess zwischen einer Dolichoektasie und mikroangiopathischen Veränderungen (3, 31).

2.5.6 Hydrozephalus

Die Ausweitung der A. Basilaris kann in seltenen Fällen durch eine direkte oder indirekte Kompression zu einer Liquorabflussstörung führen, woraus ein Hydrozephalus occlusus entsteht. Anatomisch werden dabei entweder direkt das Foramen interventriculare (32), oder indirekt der Aqueductus mesencephali (33) blockiert. Bei keiner sichtbaren Obstruktion wird von einem „Water-Hammer Effect“ berichtet (34), bei welchem die Kombination aus erhöhtem Liquordruck und einer Beeinträchtigung des Liquorabflusses durch Gegenstrompulsation der A. basilaris zu einem Hydrozephalus führt. Die Folgen eines Hydrozephalus sind ein steigender Hirndruck mit neurologischen Auffälligkeiten, welcher mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt therapiert werden kann.

2.5.7 Mortalität & Prognose

Die Sterblichkeitsrate kann nicht einheitlich angegeben werden, da sie innerhalb der Quellen variiert und die Zahlen abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z.B. dem Follow-up, angegeben werden. Das fünf Jahres Mortalitätsrisiko wird in einer Systematic Literature Review von 279 Erkrankten auf 36,2 % (8) geschätzt. Eine weitere Systematic Literature Review gibt ein Gesamtmortalitätsrisiko von 43 % nach 7,1 Jahren an (22). Flemming et al. berichten bei ihrer Kohorten Studie von 159 PatientInnen von einer mittleren Überlebensdauer von 7,8 Jahren.

2.6 Progression

Der teils progrediente Verlauf der VBD macht es zu einer schwer kontrollierbaren Erkrankung. Durch die Größenzunahme verändert sich die Hämodynamik des Blutflusses, sodass vermehrt thromboembolische Ereignisse auftreten. Ein weiteres Problem stellt die Kompression des Hirnstammes durch die Vergrößerung der A. basilaris dar.

Passero et al. haben in ihrer Studie bei 67 von 155 PatientInnen (43 %) eine Progression der VBD nachgewiesen, wobei in der Nachsorge über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10,1 Jahren mehrere Bildgebungen durchgeführt wurden. Bei jüngeren PatientInnen, einem größeren initialen Durchmesser und beim Vorliegen von Dolichoektasien in anderen Gefäßen wurde häufiger eine Progression beobachtet. Definiert ist diese, als eine Größenzunahme der A. basilaris von 2 mm oder einem Anstieg des Smoker Scores bzgl. der Höhe der Bifurkation oder der lateralen Verschiebung (15). In einer Kohortenstudie wurde bei 52 PatientInnen ein mittleres jährliches Wachstum von 1,3 mm einer IADE beschrieben (13). Ein Case Report von Cappelari beschreibt eindrucksvoll das Wachstum eines chronischen fusiformen Aneurysmas der A. basilaris von 9 auf 31 mm Durchmessers über einen Zeitraum von vier Jahren. Sein Ergebnis ist, dass diese Art von Aneurysma eher Probleme durch Ischämien und Kompression verursacht, als durch eine blutende Ruptur, da das Aneurysma ein relativ konstantes wahres Lumen behält und am Rand thrombosiert (35).

2.7 Therapie

Die Therapie der VBD ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der klinischen Präsentation und muss für jeden/jede Patienten/Patientin individuell angepasst werden. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine spezifische Therapie für eine Dolichoektasie. Auf Grund der unterschiedlichen Faktoren wie Größe, Verlauf und Hämodynamik kann man keine eindeutigen Richtlinien festlegen. Die grundlegenden Therapieansätze sind die kausale Behandlung der pathogenen Risikofaktoren, eine antikoagulative Medikation sowie interventionelle und chirurgische Operationen.

Bei PatientInnen, bei denen eine VBD als Zufallsbefund entdeckt wurde, sollte der primäre Fokus auf einer kausalen Therapie der typischen kardiovaskulären Risikofaktoren (DM, Hypertonus, Hyperlipidämie) liegen. Des Weiteren sollte in regelmäßigen Abständen eine Verlaufskontrolle durch ein MRT stattfinden.

2.7.1 Medikation

Die medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) wird der Medikation mit direkten und indirekten Antikoagulantien nach aktueller Studienlage vorgezogen, da das Risiko eines hämorrhagischen Ereignisses bei einer VBD deutlich erhöht ist (13). Die Thromboseneigung erhöht sich je größer der Durchmesser und stärker die Schlingelung des Gefäßes ist. Es kommt zu Turbulenzen in der Strömungsbahn und die

Strömungsgeschwindigkeit nimmt ab. Die Ausweitung des Gefäßes erhöht, sofern es nicht thrombosiert, jedoch auch das Risiko eines hämorrhagischen Geschehens (36).

2.7.2 Endovaskuläre Intervention

Die endovaskuläre Behandlung mit modernen Flow Diverter Stentprothesen hat eine vielversprechende Therapie dargestellt, jedoch beziehen sich die Studien immer nur auf kleine Studienpopulationen oder Case Reports mit zum Teil widersprüchlichen Outcomes. Die Risiken einer endovaskulären Behandlung sind hauptsächlich Ischämien durch den Verschluss von abgehenden Arterien oder das Thrombosieren des Stents, sowie SAB durch Rupturen.

In einer Review publizierten Yuan et al. eine Zusammenstellung von zehn Case Reports, bei welchen Flow Diverter, Overlapping Stents oder Coil-Assisted Stents zur Therapie von VBD verwendet wurden. 46 PatientInnen wurden dabei endovaskulär therapiert, wobei es bei zwölf zu schweren Komplikationen oder zum Tod gekommen ist (20).

Ertl et al. (37) beschreiben in ihrer Arbeit detailliert die Behandlung von riesigen fusiformen Aneurysmen des vertebrobasilären Abschnittes mit Flow Divertern. Vier von sechs PatientInnen sind im Verlauf verstorben, die übrigen zwei verschlechterten sich im mRS deutlich. Das Ergebnis der Arbeit ist eine negative Einstellung gegenüber der endovaskulären Therapie, solange keine weiteren Forschungsarbeiten bezüglich des natürlichen Verlaufs, der Hämodynamik und Pathophysiologie von implantierten Flow Diverter veröffentlicht werden.

2.7.3 Chirurgische Intervention

Theoretisch stehen unterschiedliche chirurgische Operationsverfahren zur Behandlung einer Dolichoektasie zur Verfügung, jedoch kommen für die A. basilaris nur wenige in Frage. In der Literatur findet man Berichte das Gefäß mit einem Bypass zu überbrücken und proximal zu verschließen, mit „Wrapping“ zu verstärken oder eine offene Thrombektomie durchzuführen (38, 39). In einer Review (38) haben nur 67 % von 60 PatientInnen ein gutes neurologisches Outcome nach einem chirurgischen Eingriff bei einem vertebrobasilären Aneurysma. Die chirurgischen Operationsmethoden wurden, auf Grund des hohen Komplikationsrisikos, über die letzten Jahre von der endovaskulären Intervention teilweise ersetzt.

2.7.4 Chirurgische Intervention bei Nervenkompression

Therapeutisch ist die mikrovaskuläre Dekompression nach Jannetta bekannt, bei welcher der Kontakt von Gefäß und Nerv mit dem Interponieren eines Polsters (Muskel, Teflon) unterbrochen wird. Diese Operationsmethode kann bei Trigemismus / Glossopharyngeusneuralgie oder Hemispasmus facialis angewendet werden, sollte jedoch erst zum Einsatz kommen, wenn der/die PatientIn medikamentös austherapiert ist. Die operative Intervention ist eine effektive Therapie um die Symptome mit hohen Erfolgchancen zu behandeln weist aber ein ungewisses Risiko an Komplikationen auf (40, 41).

2.8 Bildgebung

Blutgefäße lassen sich diagnostisch mittels Magnetresonanzangiographie (MRA), Computertomographangiographie (CTA) oder konventioneller Angiographie darstellen. Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) ist eine Methode der konventionellen Angiographie, wobei als erstes eine sogenannte Bildmaske des untersuchten Abschnittes erstellt wird, anschließend ein Bild unter Kontrastmittelinjektion erzeugt wird und daraufhin durch Subtraktion nur das isolierte Gefäß dargestellt wird. Nachteile der DSA und CTA sind die Verwendung von Röntgenstrahlung und die Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel. In der DSA muss nachteilig invasiv über einen Katheter das Röntgenkontrastmittel injiziert werden, sie bietet jedoch die Vorteile einer höheren Ortsauflösung, schnelleren Bilderstellung und Möglichkeit einer direkten Intervention. Speziell in der interventionellen Radiologie und Neuroradiologie kommt sie noch gehäuft zum Einsatz. Teilthrombosierte fusiforme Aneurysmen sollten durch MRT oder CT beurteilt werden, da in der Angiographie nur das perfundierte Gefäßlumen dargestellt wird. Das MRT ist den anderen radiologischen Verfahren heutzutage großteils überlegen und sollte zur Befundung des Gehirns vorzugsweise verwendet werden (42). Bei akuten Blutungen, arteriosklerotischen Plaques und Stents bietet das CT noch Vorteile und ist die Methode der Wahl. Mit der Time of Flight (TOF) Technik in MRT-Aufnahmen kann der Blutfluss ohne Kontrastmittel verstärkt dargestellt werden. Hierbei wird der zu untersuchende stationäre Gewebeabschnitt so häufig angeregt, dass die Protonen keine Relaxationszeit haben und signalarm erscheinen. Frisch einströmendes Blut wurde noch nicht angeregt und erscheint hyperintens. Die Darstellung von intrakraniellen Gefäßen erfolgt meist durch TOF-MRA, wohingegen extrakranielle Gefäße häufiger durch Kontrastmittel-MRA abgebildet werden. Die für Blutgefäße

verwendeten Kontrastmittel in der MRT sind gadoliniumhaltig und erscheinen auf T1-gewichteten Aufnahmen hyperintens. 3D – Gefäßmodelle können durch die Rekonstruktionstechnik - Maximum Intensity Projection (MIP) aus 2D-Sequenzen erstellt werden, indem es mehrere Bildpunkte mit der höchsten Signalintensität kombiniert. Suszeptibilität beschreibt die unterschiedliche Magnetisierbarkeit von Geweben. So entstehen Suszeptibilitätsartefakte, wenn zwei stark unterschiedliche magnetisierbare Gewebe nebeneinander liegen, z.B. Knochen und Flüssigkeit. Bei solchen Störungen des Magnetfeldes kommt es zu Fehllokalisierungen durch eine Phasenverschiebung. Hämosiderin ist unter Berücksichtigung des Suszeptibilitätstyps superparamagnetisch, Gadolinium-DTPA paramagnetisch. Fluid-attenuated inversion Recovery (FLAIR) steht für eine spezielle Inversion Recovery (IR) Sequenz, die oft in der ZNS-Diagnostik eingesetzt wird, da Flüssigkeitssignale (z.B. Liquor) unterdrückt werden. Damit lassen sich unter anderem Läsionen besser von Flüssigkeiten abgrenzen (42, 43).

In dieser Diplomarbeit wurden hauptsächlich T2-gewichtete MRT-Bilder analysiert, in denen die A. basilaris hypointens, also schwarz erscheint. Frische Infarkte zeigen eine Zunahme der Signalintensität und erscheinen weiß. Ödeme bei Kompression erscheinen ebenfalls weiß.

In einer 2014 erschienen Studie von Forster et al. (44) wird der Unterschied von CT und MRT verglichen, um die Dolichoektasie nach den Smoker-Kriterien zu diagnostizieren. Das Ergebnis beider Modalitäten war außer bei der lateralen Abweichung der Basilaris vergleichbar. Knöchernen Strukturen, wie der Clivus als radiologische Landmarke für die VBD konnten in CT-Bildern besser identifiziert werden was die unterschiedliche Abweichung verursacht hat. Mit einer besseren Auflösung in modernen MRT-Geräten kann dieses Problem vernachlässigt werden. Außerdem wurden nachfolgende Besonderheiten von beiden radiologischen Verfahren beschrieben. Die Kalzifikation der Gefäße ist in CT, sowie in T2-gewichteten MRT-Bildern nachweisbar, jedoch kann in MRT-Bildern durch einen „Blooming Effect“ die Ausprägung überschätzt, oder mit Hämosiderin Anlagerungen in der Gefäßwand verwechselt werden (45). Bei FLAIR-Bildern ergibt sich die Schwierigkeit zwischen einem wandhaftenden Thrombus und der geringeren Strömungsgeschwindigkeit nahe der Gefäßwand zu unterscheiden. Es entsteht ein „hyperintense vessel sign“, das als Beginn einer Thrombusformierung oder niedrige Flussgeschwindigkeit interpretiert werden kann. Durch die jeweiligen diagnostischen Vorteile von MR- und CT-Bildern raten sie, dass man bei einem Verdacht einer VBD beide Modalitäten verwenden sollte.

Die Darstellung der A. basilaris mit transkranieller Farbduplexsonographie (TCCS) gibt Aufschluss über die Hämodynamik im Gefäß, sollte aber nach einer Empfehlung des deutschen Ärzteblattes nicht als diagnostische Bildgebung verwendet werden. Nachteile der TCCS sind die geringe räumliche Auflösung bei kleineren Aneurysmen, sowie Probleme bei teilthrombosierten Aneurysmen (46).

2.9 Hypothesen

Es gibt keine Guidelines oder größere randomisiert-kontrollierte Studien um eine einheitliche Therapie der Dolichoektasie zu gewährleisten, weshalb die Zusammenfassung der bisherigen Erkenntnisse durchaus wichtig erscheint.

Die vorherigen Erläuterungen zeigen, dass es interessant ist die klinische Wertigkeit und den klinischen Verlauf einer Dolichoektasie bzw. eines fusiformen Aneurysmas genauer zu untersuchen. Dafür wurden in dieser Arbeit PatientInnen aus einem zehnjährigen Zeitraum eines Single Centers mit einem positiven MRT-Befund in einer retrospektiven Datenanalyse ausgewertet und mit einschlägiger Literatur verglichen. Des Weiteren wurden die neuesten Erkenntnisse verschiedener Arbeiten hier zusammengefasst.

Die erste Arbeitshypothese besagt, dass eine höhergradige Einstufung mit vermehrten neurologischen Symptomen und Komplikationen korreliert. Die zweite Arbeitshypothese prognostiziert eine höherstufige Graduierung bei gehäuften kardiovaskulären Risikofaktoren. Zusätzlich wurde das verwendete Gradingssystem auf Praktikabilität untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

In dieser Arbeit wurden Quellen aus der Online Datenbank PubMed gesichtet und nach Relevanz ausgewählt. Die Literatur ist beschränkt auf Case-Reports, Kohorten und retrospektive Studien, welches die Qualität der Studienlage einschränkt. Inwieweit man hierbei von „high-level“ Evidenz sprechen kann, ist fraglich. Verwendete MeSH Terms und Key Words sind „Vertebrobasilar Insufficiency/ diagnosis/ pathology/ physiopathology/ therapy/ diagnostic imaging/ etiology; Magnetic Resonance Imaging; Basilar Artery; Intracranial Aneurysm“. Es gab keine Limitation durch Erscheinungsjahr, Studienart oder Herausgeber, jedoch wurden nur englische und deutsche Literatur ausgewertet.

3.2 Population

Die Studienpopulation besteht aus einer monozentrischen Archivabfrage des LKH Graz, aus dem Zeitraum Juli 2005 bis Juli 2015. Alle PatientInnen, mit einem Schädel-MR und dem radiologischen Befundtext "Megabasilaris“, „Dolichobasilaris“, „Dolichomega-basilaris“, „Megadolichobasilaris“, „fusiformes Aneurysma der A. basilaris“ oder „fusiformes Basilarisaneurysma“ wurden über das EDV-Programm openMEDOCS rekrutiert. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat die Diplomarbeit geprüft und die Verwendung der PatientInnendaten genehmigt.

3.3 Ein- und Ausschluss Kriterien

Es wurden alle PatientInnen ab dem 18. Lebensjahr in die Studie eingeschlossen, die in dem verwendeten Grading Score zumindest als „mild“ kategorisiert wurden. PatientInnen, die durch die Suchabfrage gefunden wurden, aber in der Durchsicht als falsch positiv bewertet wurden, sind aus der Studie ausgeschlossen. Die Studie ist geschlechtsneutral und für Frauen und Männer von gleicher Bedeutung.

3.4 Messungen

Die A. Basilaris wurde je nach verfügbarer Software in PACS oder Syngo Plaza vermessen. Der maximale Durchmesser und die maximale Abweichung wurde mit Hilfe des Softwarewerkzeuges „Distanzlinie“ in axialen MRT-Schnittbildern mit der technischen Bezeichnung t2_tre_tra abgemessen. Dabei ist die Schnittebene mit dem größten Durchmesser der A. Basilaris verwendet und das Messergebnis auf eine Dezimalstelle gerundet worden (vgl. Abb. 5). Um die maximale Abweichung von der Mittellinie zu messen, wurde eine mediane Hilfslinie mit dem Softwarewerkzeug „Distanzlinie“ durch die Orientierungspunkte Os nasale und Falx cerebelli gezogen. Davon ausgehend wurde auf dem Schnittbild mit der maximalen Abweichung der A. Basilaris der Mittelpunkt des Gefäßes, als Lot auf die Hilfsgerade gemessen (vgl. Abb. 4). Die Länge der A. Basilaris konnte bei allen PatientInnen gemessen werden, von denen ein 3D-Modell in den MRT-Quellbildern mit der technischen Bezeichnung MIP_TOF_spin/nod vorhanden war. In diesen Rekonstruktionen wurde der bestmögliche Blickwinkel gewählt, um die A. Basilaris vollständig im Verlauf darzustellen und mit Hilfe des Softwarewerkzeuges „Distanzlinie“ gemessen. Hierbei wurden mehrere Teilstrecken addiert, die hintereinander im medianen Gefäßlumen gelegt wurden. Es wurde von der Vereinigung der Aa. Vertebralis bis zum Basilariskopf gemessen (vgl. Abb. 2).



Abbildung 5 Messung des max. Durchmessers der A. basilaris

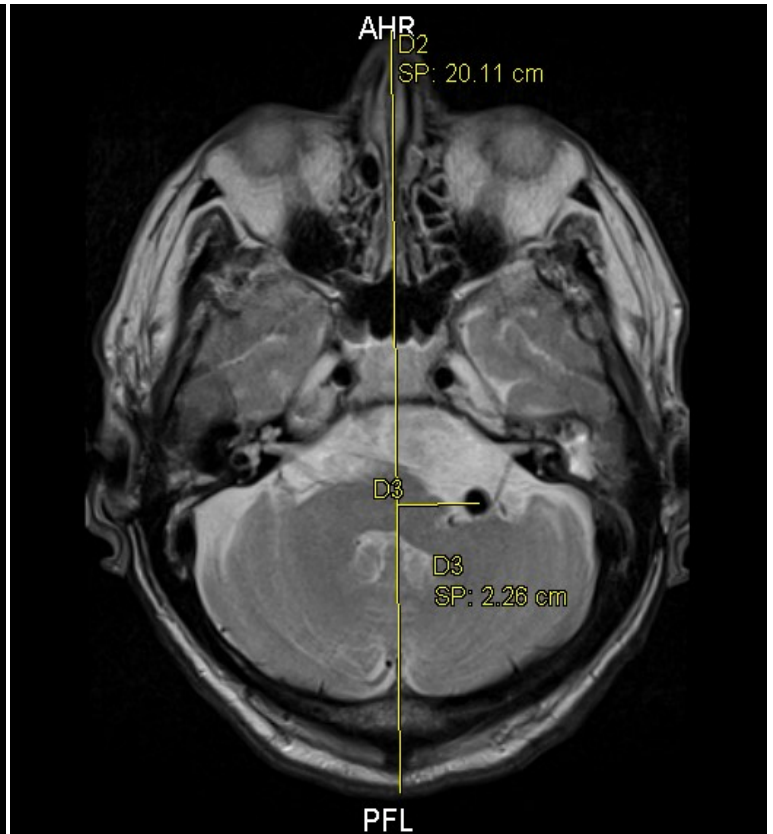


Abbildung 4 Messung der max. Abweichung der A. basilaris

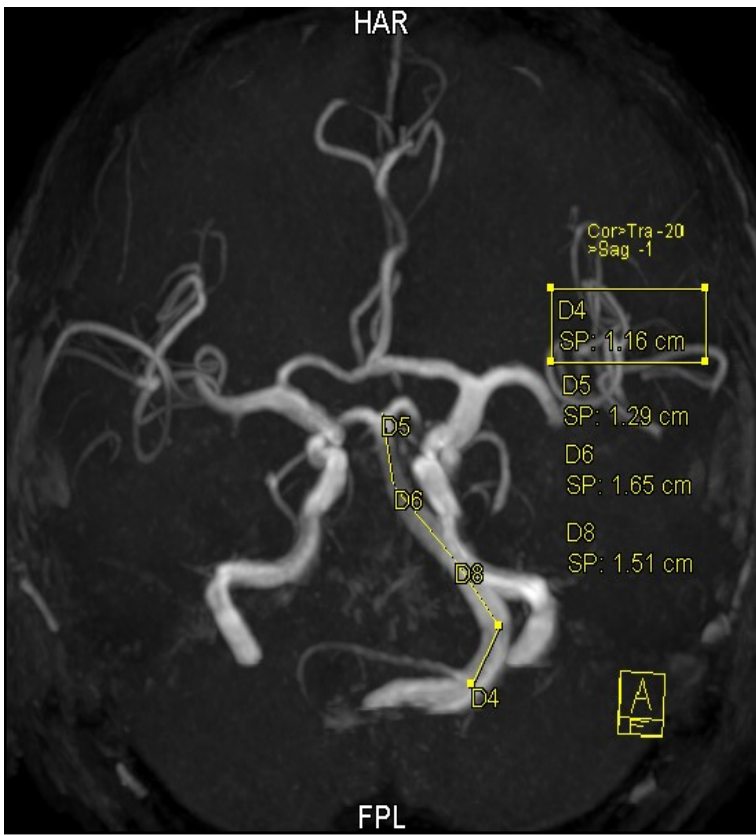


Abbildung 2 Messung der Länge der A. basilaris

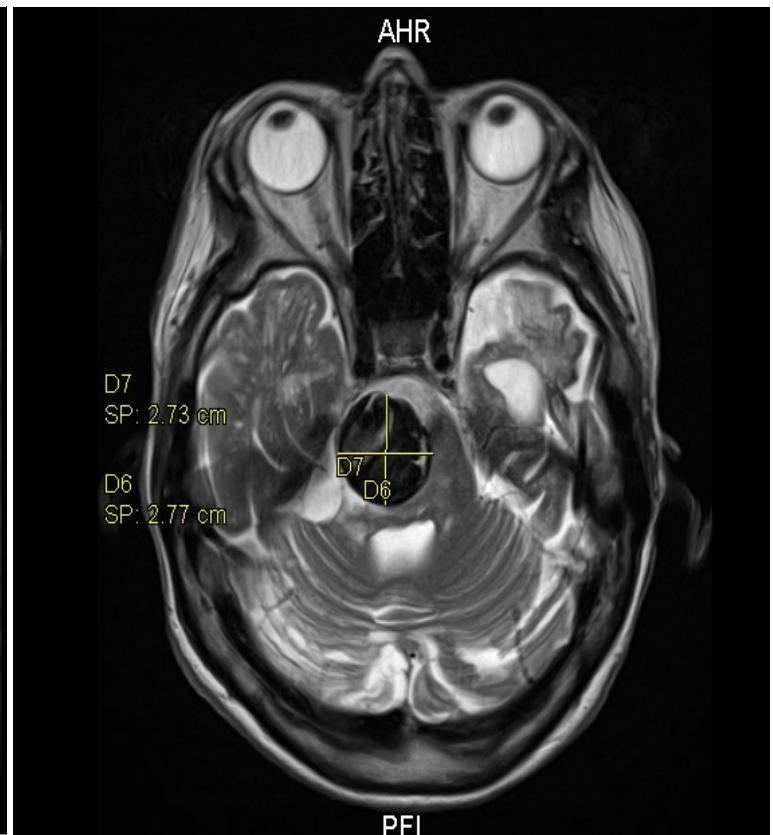


Abbildung 3 Aneurysma der A. basilaris mit Kompression des Hirnstammes

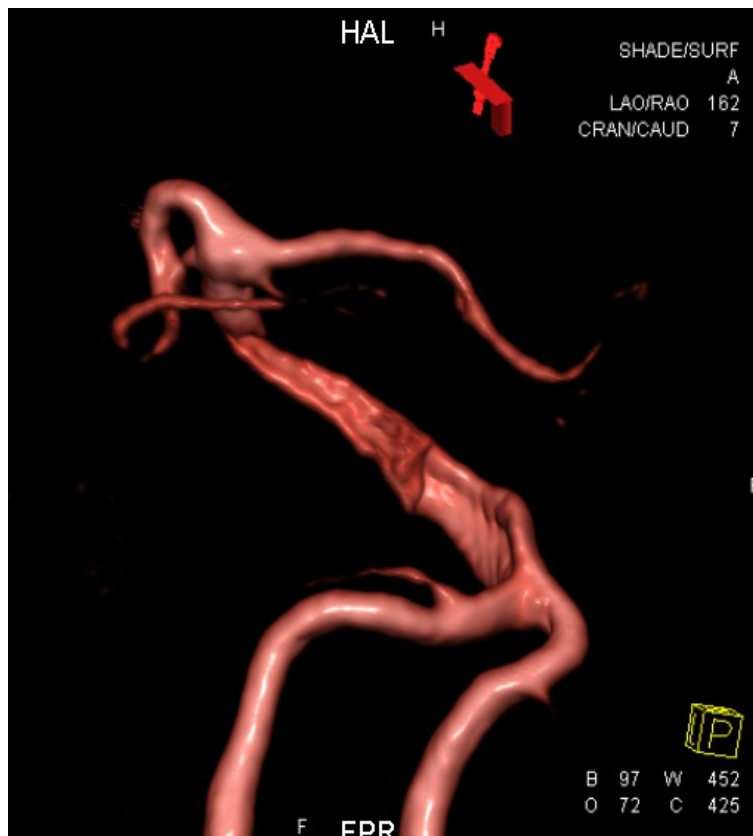


Abbildung 6 Dreidimensionale Modellrekonstruktion einer VBD

In CT-Aufnahmen wurde die VBD auch nach hyperdensen arteriosklerotischen Plaques untersucht um differenzieren zu können, welcher Ätiologie die neurologischen Symptome zu Grunde liegen.

Bei augenscheinlicher Verdrängung bzw. Kompression des Parenchyms durch die VBD wurde dies, sofern nicht im radiologischen Gutachten bereits erwähnt, dokumentiert. (vgl. Abb. 3)

Die Risikofaktoren Hypertonie, Nikotinabusus, D.M. und Hyperlipidämie wurden aus den Krankengeschichten der PatientInnen in der Software openMEDOCS recherchiert. Hierzu wurden gesicherte Diagnosen, Arztbriefe, Anamneseerhebungen, Krankengeschichte sowie Laborbefunde ausgewertet. Bei PatientInnen, wo es keine Krankendaten gibt, wurde der Risikofaktor mit „keinen Angaben“ (k.A.) versehen und nicht beachtet. Wenn bei PatientInnen eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt und der Risikofaktor nicht detektiert wurde, ist er als negativ beurteilt worden. In der Statistik wurden die Risikofaktoren mit „Ja“ bzw. „1“ für positive und „Nein“ bzw. „0“ für negative Befunde

kategorisiert. In der Krankenakte wurde außerdem überprüft, ob eine medikamentöse antithrombotische Therapie eingeleitet wurde. Radiologische Verlaufskontrollen wurden dokumentiert, wenn die Dolichoektasie im Befund beschrieben wurde.

Zur Beurteilung der klinischen Manifestation der Dolichoektasie wurden die Krankengeschichten der PatientInnen herangezogen. Hauptsächlich wurden radiologische sowie neurologische Befunde begutachtet und anschließend überprüft, ob eine Korrelation zwischen der neurologischen Klinik und der VBD / fusiformen Aneurysmas bestehen kann.

3.5 Statistische Auswertung

Die statische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 23 (Armonk, U.S.A; IBM). Die Variablen Durchmesser, Länge, Abweichung und das Alter wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Bei den dichotomen Variablen Geschlecht, Kompression, Nikotin, Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Medikation, Thrombosierung, Arteriosklerose und den unterschiedlichen klinischen Ausprägungen Ischämie, TIA, SDH/SAB, Hirnnerven Läsion und sonstige Genese wurde eine Häufigkeitsverteilung durchgeführt.

In einer Kreuztabelle wurden die zwei Vergleichsgruppen mit dem Grading „moderate“ und „severe“ gegen die verschiedenen Kliniken der Dolichoektasie analysiert. Die Frage, ob Risikofaktoren das Grading beeinflussen wurde auch via Kreuztabelle versucht zu beantworten. Ein Zusammenhang zwischen einer Kompression des Hirnstammes oder einer Bedrängung von Hirnnerven mit begleitenden neurologischen Symptomen wurde ebenfalls verglichen. Die Signifikanz wurde nach dem Chi-Quadrat berechnet (Asymptotische Signifikanz; zweiseitig). Bei geringem Stichprobenumfang (<5) wurde mit dem Fisher-Exakter-Test gerechnet, da er das genaueste Ergebnis liefert (Exakte Signifikanz; zweiseitig). Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 5 \%$ festgelegt.

Durch eine explorative Datenanalyse wurde verglichen, ob man Korrelationen zwischen der klinischen Symptomatik der VBD und dem Durchmesser, der Länge oder Abweichung findet. Desweiteren wurde explorativ ermittelt ab welchem Gefäßdurchmesser eine Thrombosierung stattfindet.

4. Ergebnisse und Resultate

4.1 Häufigkeiten und prozentuale Verteilung

Es wurden insgesamt 50 PatientInnen analysiert, wovon drei als „mild“ (6 %), 32 als „moderate“ (64 %) und 15 als „severe“ (30 %) eingestuft wurden.

Bei der statistischen Auswertung wurden folgende Stammdaten und Risikofaktoren retrospektiv aus der Krankenakte erhoben. Die PatientInnen waren zwischen ihrem 49. und 86. Lebensjahr bei ihrer Erstdiagnose, mit einem durchschnittlichen Alter von 67,3 Jahren. Der maximale Durchmesser der A. Basilaris reichte von 3,90 bis zu 27,90 mm mit einem Mittelwert von 8,20 mm. Der Durchschnitt der maximalen Abweichung beträgt 11,76 mm. Die A. basilaris der PatientInnen variiert in ihrer Länge von 27,00 bis zu 86,10 mm und ist durchschnittlich 44,67 mm lang. In 30 Fällen konnte die Länge der A. basilaris gemessen werden.

64 % der Patienten waren männlich. Bei 37 von 44 (84,10 %) PatientInnen war ein Hypertonus bekannt. Von 39 auswertbaren Angaben waren 13 Personen (33,30 %) RaucherInnen. Bei jedem/jeder zweiten Patienten/Patientin konnte in 42 Labordaten eine Hyperlipidämie nachgewiesen werden. Acht PatientInnen (18,20 %) leiden an Diabetes Mellitus, bei insgesamt 44 validen Angaben. Der Hirnstamm wurde bei neun PatientInnen als komprimiert bewertet. Hierbei gab es jedoch keine Differenzierung über die Stärke der Verdrängung oder ob zusätzlich Parenchymalterationen (z.B. eines Ödems) vorlagen. In acht Fällen wurde eine Progression der VBD beobachtet. Das Gefäß war bei 13 PatientInnen thrombosiert, wobei bei neun PatientInnen zusätzliche arteriosklerotische Plaques vorhanden waren. Davon erlitten acht einen Infarkt und ein Patient hatte eine TIA. Arteriosklerose im vertebrobasilären Gefäßabschnitt hat man insgesamt bei 22 untersuchten Personen gefunden.

Zwei Drittel der PatientInnen wurden medikamentös therapiert. Der Großteil ist mit Thrombozytenaggregationshemmern, kurz TAH, (T-ASS©, Clopidogrel: Plavix©, ASS+Dipyridamol: Asasantin©) behandelt worden. Bei sechs PatientInnen wurden indirekte Antikoagulantien wie Phenprocoumon (Marcumar©) bzw. Heparin-Derivate (Lovenox©, Fragmin 5000©) verwendet und drei PatientInnen wurden mit den neuen direkten oralen Antikoagulantien – DOAK – (Rivaroxaban: Xarelto© und Apixaban:

Eliquis©) therapiert. Bei 19 PatientInnen wurden Verlaufskontrollen durchgeführt, wobei die Häufigkeiten und der zeitliche Abstand der Kontrollen individuell stark variierten.

Insgesamt wurden in einem durchschnittlichen Intervall von 14 Monaten 56 Verlaufskontrollen durchgeführt. Der mittlere Beobachtungszeitraum pro PatientIn betrug 41,3 Monate, wovon die längste Zeitspanne bei 9,25 Jahren lag.

Stammdaten	Durchschnitt	Wertebereich
Max. Durchmesser	8,2 mm	3,9-27,9 mm
Max. Abweichung	11,8 mm	2,0-25,2 mm
Länge	44,7 mm	27,0-86,1 mm
Alter bei Diagnose	67,3	49-86
	N	Prozent %
Geschlecht		
männlich ♂	32	64 %
weiblich ♀	18	36 %
Grading		
mild	3	6 %
moderate	32	64 %
severe	15	30 %
Kompression	9/50	18 %
Arteriosklerose	22/49	44,9 %
Thrombosierung	13/50	26 %
Progression	8/50	16 %
PatientInnen mit Verlaufskontrollen	19/50	38 %
Medikation	33/47	70,2 %
TAH	24	51,0 %
Antikoagulantien	9	19,2 %
Hypertonie	37/44	84,1 %
Raucher	13/39	33,3 %
Hyperlipidämie	21/42	50 %
D.M.	8/44	18,2 %

Tabelle 2 Demografische Daten der PatientInnen

In dieser retrospektiven Studie ist bei 28 PatientInnen die VBD zufällig diagnostiziert worden, ohne dass ein Zusammenhang zwischen der MRT-Untersuchung und für eine VBD spezifisches Symptom bestanden hat. Bei 16 Personen konnte ein ischämisches Geschehen

im Strömungsgebiet nachgewiesen werden. Am häufigsten hierbei betroffen war das Cerebellum (10) gefolgt vom Pons (7), Medulla Oblongata (4), Thalamus (4) sowie Lobus occipitalis (4) und temporalis (3). Fünf PatientInnen hatten transitorische ischämische Attacken. Symptome, die möglicherweise von einzelnen oder mehreren Hirnnervenläsionen aufgetreten sind, wurden bei 34 % der Untersuchten festgestellt. Die beobachteten neurologischen Symptome sind geordnet nach ihrer Häufigkeit: Vertigo (11), Fazialisparese (8), Diplopie (6), Ataxie (5), Ptosis (4), Nystagmus (3) und Gefühlsstörung des N. Trigeminus (1). Bei drei PatientInnen kam es zu Symptomen, ohne dass eine ischämische Läsion vorliegt. In zwei Fällen könnte ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und einer TIA bestehen. Bei den übrigen zwölf Fällen konnte jedoch nicht explizit unterschieden werden, ob die Symptome durch Kompression oder eine ischämische Läsion des Hirnnervenkerns verursacht wurden. Deutlich seltener kam es zu einer Blutung. Nur vier PatientInnen hatten ein hämorrhagisches Ereignis, dass mit einem Aneurysma oder Dolichoektasie der A. basilaris korreliert. Dabei sind zwei an den Folgen der SAB verstorben, eine Patientin hatte kaum neurologische Komplikationen (Hunt/Hess 1) und bei einem Patienten fehlten die Befunde. Radiologisch auffällige Alterationen, wie Hämosiderindepotite oder mikroangiopathische Veränderungen in dem Versorgungsgebiet der A. basilaris waren bei 19 PatientInnen zu sehen. Davon sind zwölf allgemein als Mikroangiopathische Läsion, sechs als Mikroblutung und eine als WMH beschrieben. In den Krankenakten konnte nur bei fünf Erkrankten der Exitus durch oben genannte Komplikationen erfasst werden.

Klinik	N	Prozent
Zufallsbefund	28/50	56 %
Ischämischer Infarkt	16/50	32 %
TIA	5/50	10 %
SAB	4/50	8 %
Nervenläsion	17/50	34 %
Mikroangiopathien	19/50	38 %

Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung der Klinischen Befunde

4.2 Kreuztabellen und explorative Datenanalyse

Ischämische Läsionen lassen sich bei einem höherstufigen Grading vermehrt beobachten, wobei hier statistisch von einem signifikanten Unterschied gesprochen werden kann ($p=0,031$; Chi-Quadrat). (vgl. Tab. 4)

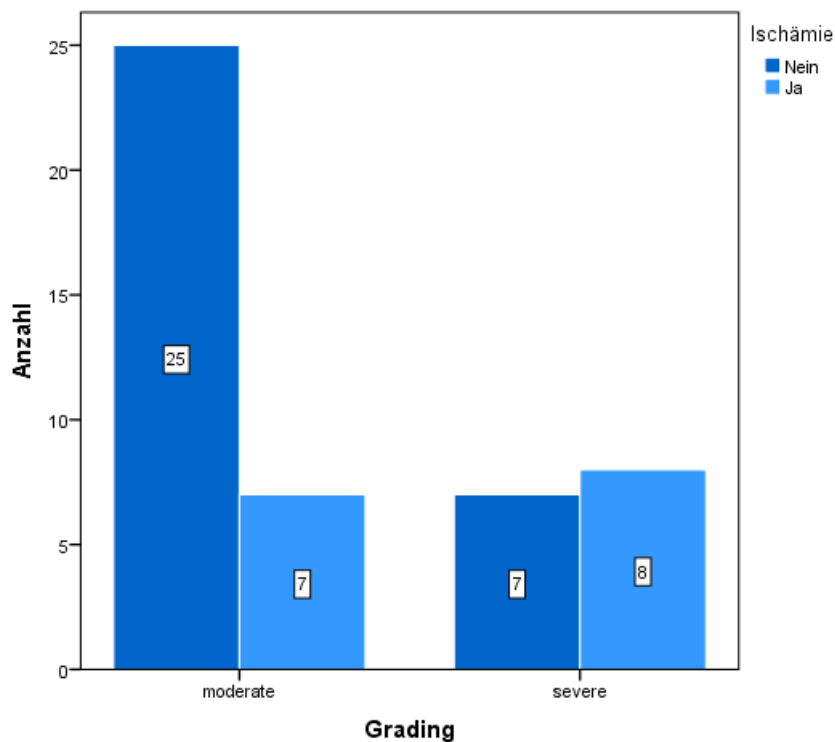


Tabelle 4 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer Ischämie

Sehr signifikant ($p=0,003$; Chi-Quadrat) ist der Zusammenhang von Hirnnervenläsionen und der Grading Stufe. Hierbei sind bei einer schweren Dolichoektasie deutlich mehr neurologische Symptome aufgetreten, als bei der Vergleichsgruppe. (vgl. Tab. 5)

Die Dolichoektasie in der Bildgebung, als Zufallsbefund zu entdecken, ist bei einem „severe“ Grading deutlich unwahrscheinlicher als bei einem „moderate“ Grading ($p=0,007$; Chi-Quadrat). (vgl. Tab. 6)

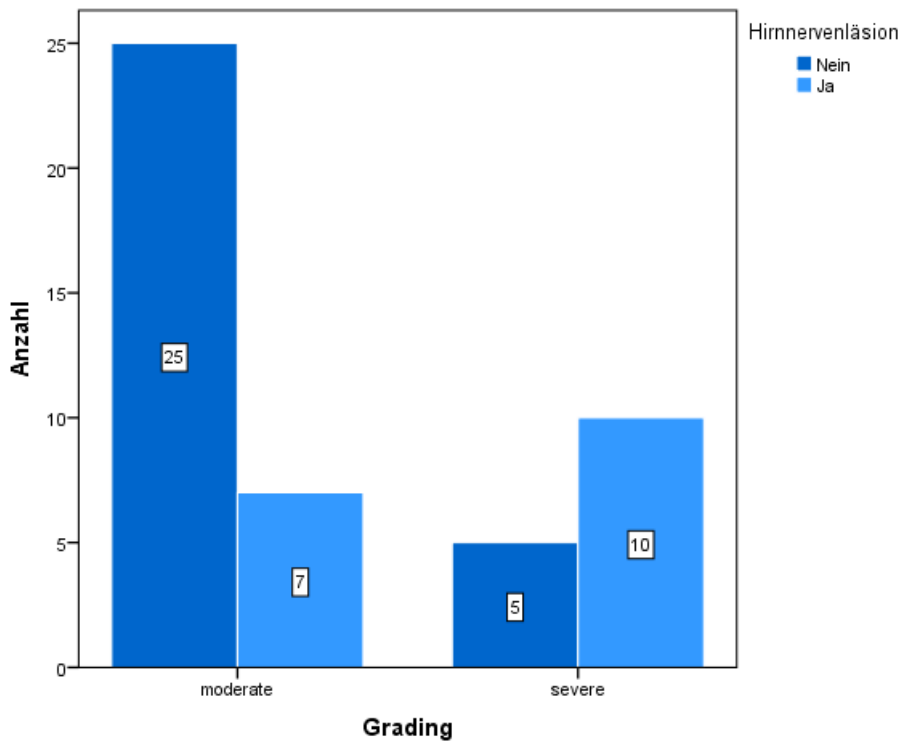


Tabelle 5 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer Hirnnervenläsion

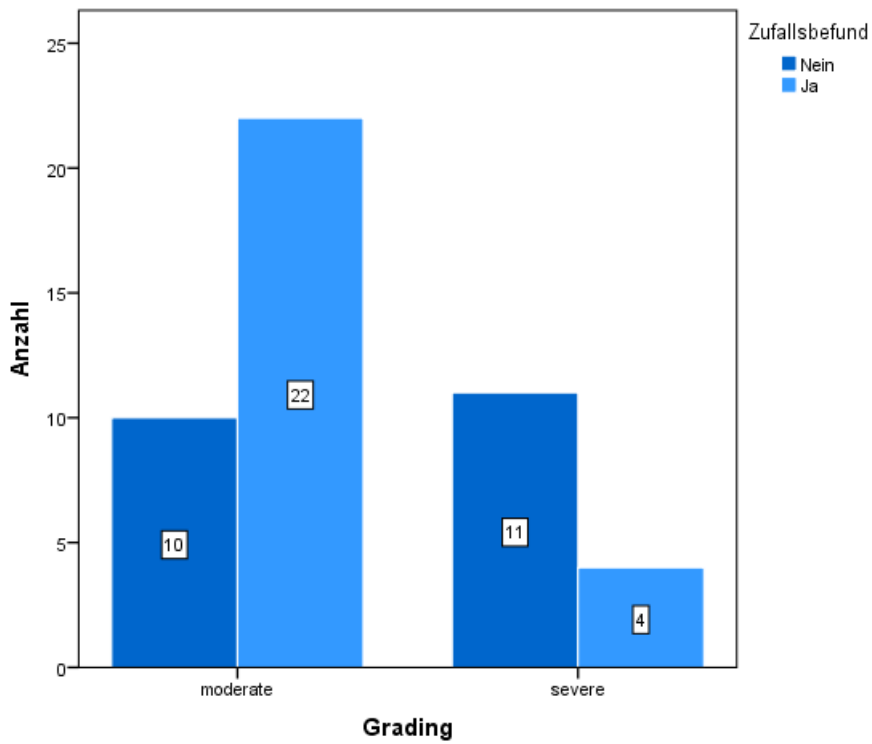


Tabelle 6 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einem Zufallsbefund

SAB und TIA treten in der Studienpopulation mit einer geringen Fallzahl ($n < 5$) auf, weshalb die Korrelation mit den beiden Gruppen nach dem Fisher-Exakter-Test berechnet wurde. Die Aussagekraft, dieser statistischen Berechnung, ist auf Grund der niedrigen Power gering. Transitorische ischämische Attacken zeigen keinen signifikanten Unterschied in den zwei Vergleichsgruppen ($p = 0,648$). (vgl. Tab. 7) Hämorrhagische Ereignisse, im Sinne einer SAB, treten auch nicht signifikant vermehrt auf ($p = 0,089$). (vgl. Tab. 8)

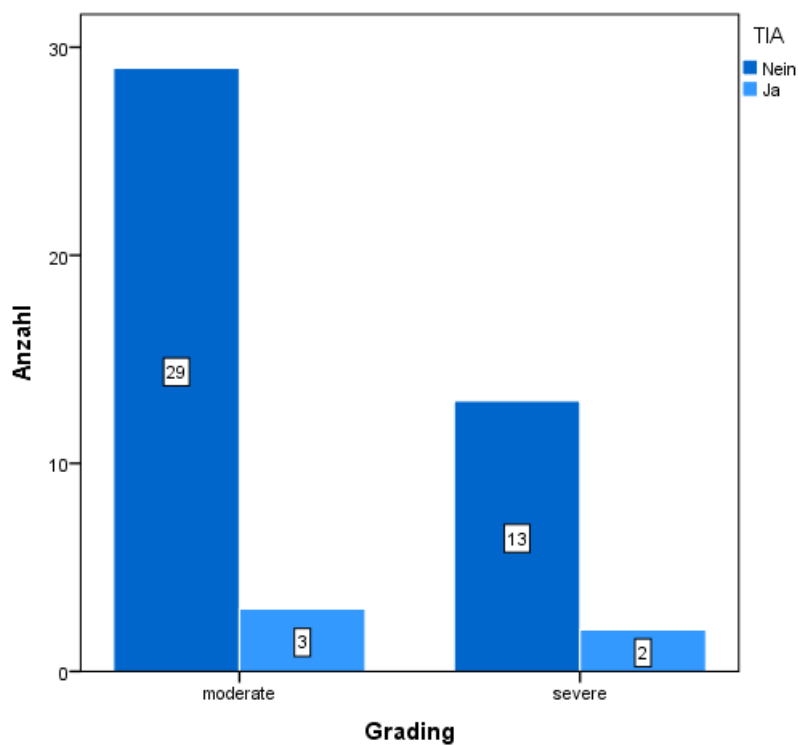


Tabelle 7 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer TIA

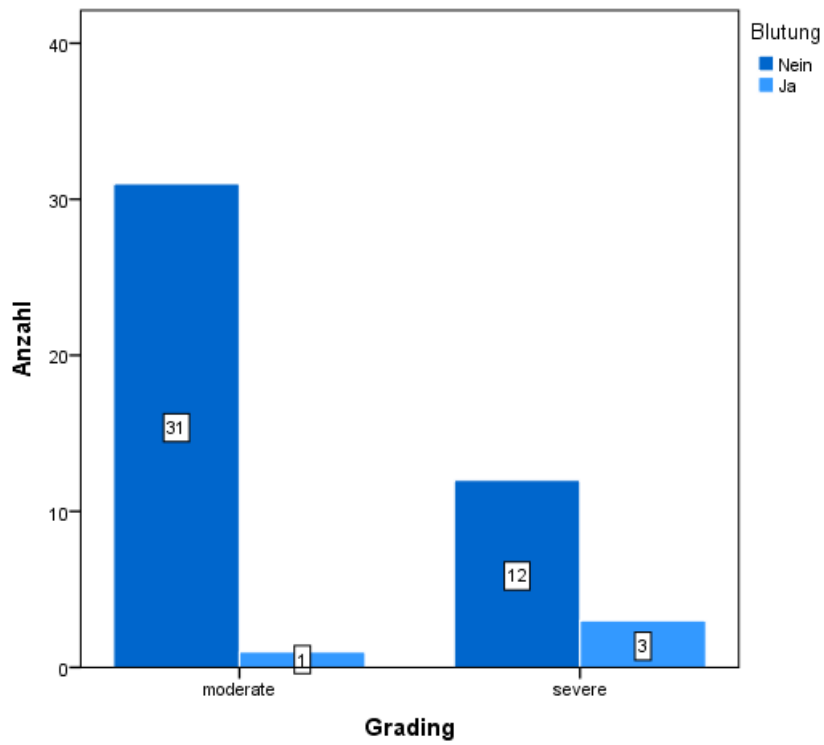


Tabelle 8 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen Grading und einer SAB

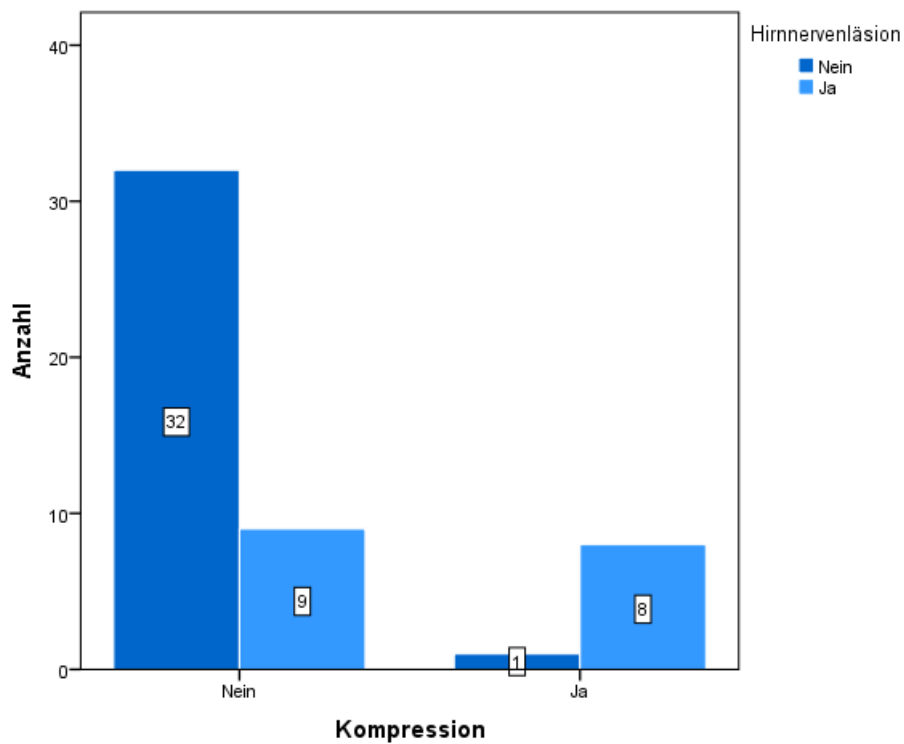


Tabelle 9 Balkendiagramm einer Kreuztabelle zwischen einer Kompression und neurologischen Symptomen

Es zeigt sich in der Kreuztabelle die Tendenz, dass die Kompression des Hirnstammes zu vermehrten neurologischen Symptomen führt ($p=0,00033$; Fisher-Exakter-Test).

(vgl. Tab. 9)

Vaskuläre Risikofaktoren sind in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt. Statistisch gibt es keine relevanten Unterschiede bei Hyperlipidämie ($p=0,816$; Chi-Quadrat), Hypertonus ($p=0,645$; Chi-Quadrat), D.M. ($p=0,668$; Chi-Quadrat) oder bei Rauchern ($p=1$; Chi-Quadrat), zwischen einem „moderate“ und „severe“ Grading.

In der explorativen Datenanalyse kann man deutlich den Zusammenhang zwischen dem Gefäßdurchmesser und einer Thrombosierung erkennen. Graphisch gut veranschaulicht wird dies im Boxplot (vgl. Tab. 10). Das Konfidenzintervall der Thrombosierung beginnt bei 10,95 mm und reicht bis zu 18,76 mm und der mittlere Durchmesser bei dem das Gefäß thrombosiert beträgt 14,85 mm.

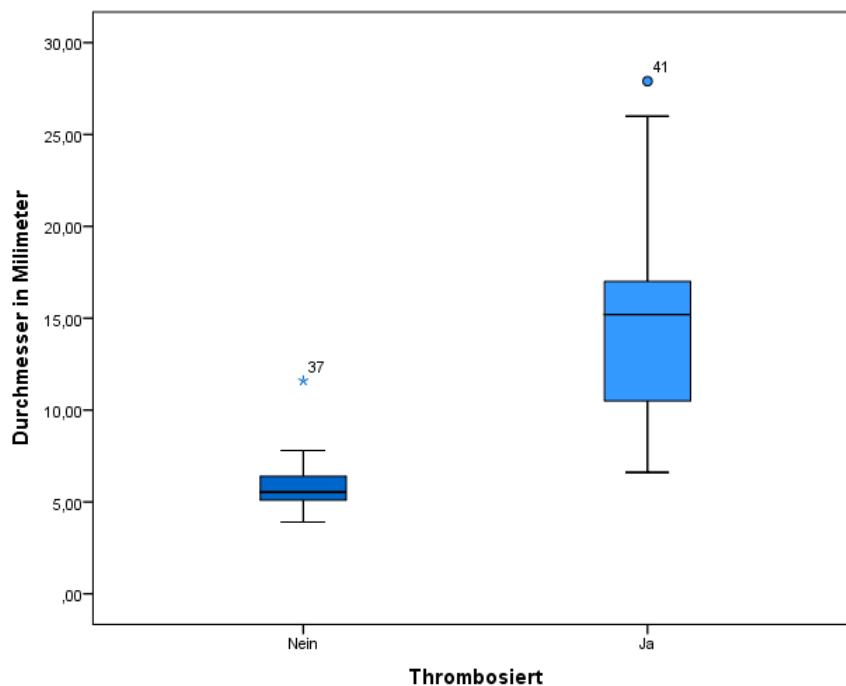


Tabella 10 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser und der Thrombosierung der A. basilaris

Die explorative Datenanalyse bestätigt uns, dass der maximale Durchmesser, die maximale Abweichung und die Länge der A. basilaris direkt mit der Klinik korreliert. Bei stärkerer Dolichoektasie finden sich vermehrt Fälle mit Ischämie oder Nervenläsion, sowie umgekehrt auch weniger PatientInnen mit zufälligem Befund. Die A. basilaris ist im Schnitt bei Ischämie 6,28 mm (48,85 mm), bei Nervenläsionen 4,01 mm (47,07 mm) und bei keinem Zufallsbefund 3,70 mm (46,40 mm) länger. Der mittlere Durchmesser bei Ischämie beträgt 12,56 mm, dazu liegt er im Vergleich ohne Ischämie nur bei 7,65 mm. Korrelierend trifft dieses Größenwachstum bei der Nervenläsion auf, mit $\bar{x}=11,30$ mm zu $\bar{x}=7,95$ mm. Im Umkehrschluss bestätigt uns auch der mittlere Gefäßdurchmesser bei einem Zufallsbefund diese Auffälligkeit: 7,70 mm zu 10,67 mm. Die maximale Abweichung ist in ihrem Mittelwert bei allen drei Modalitäten (Zufall, Ischämie und Nervenläsion) größer. Die maximale Abweichung ist bei Ischämie ($\bar{x}=14,07$ mm), Nervenläsion($\bar{x}=13,40$ mm) und bei nicht zufälligem Befund ($\bar{x}=13,46$ mm) ebenfalls größer als in den gegensätzlichen Modalitäten ($\bar{x}=10,86$ mm; $\bar{x}=10,18$ mm; $\bar{x}= 10,95$ mm). (vgl. Tab. 11-19)

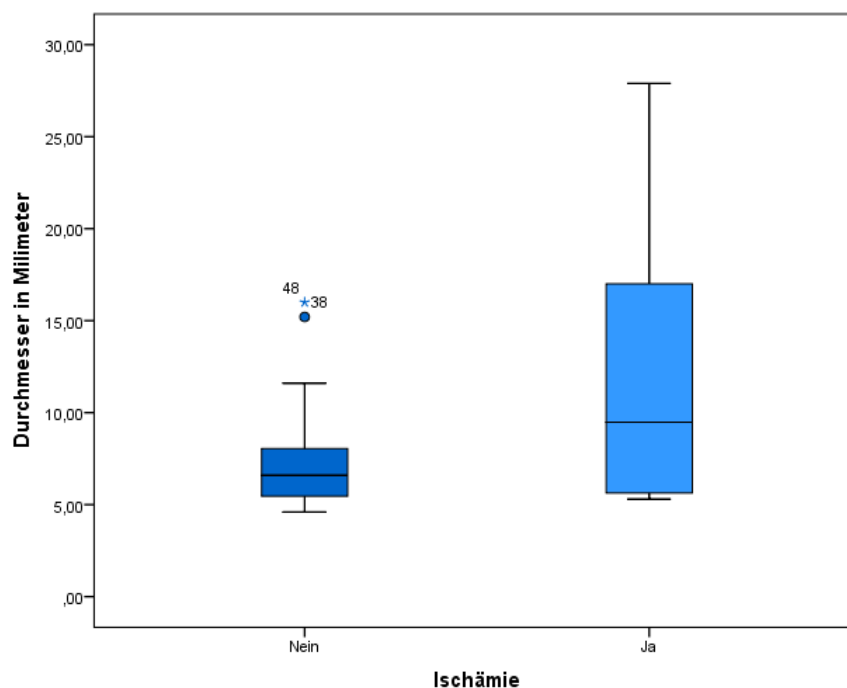


Tabelle 11 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der A. basilaris und einer Ischämie

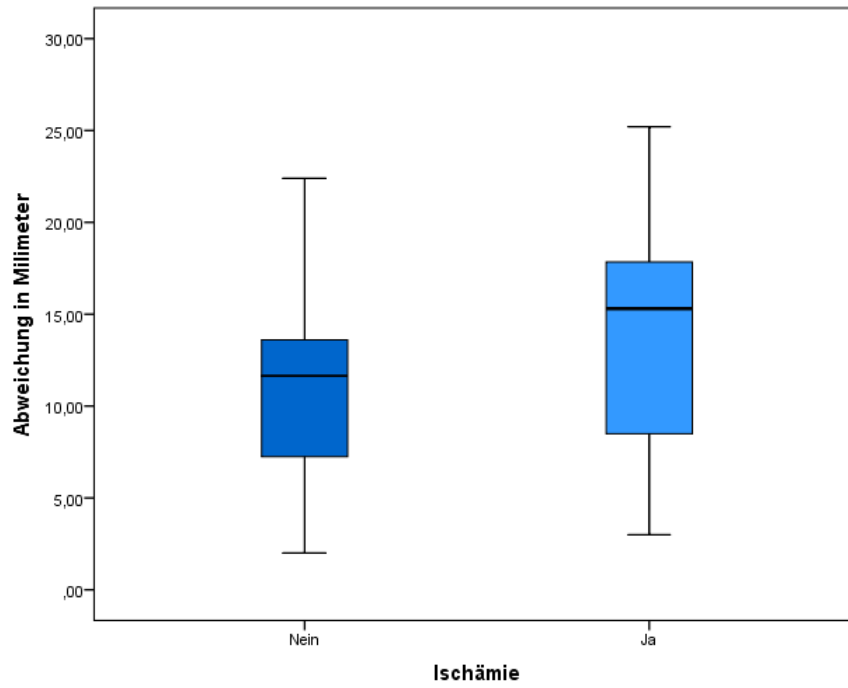


Tabelle 12 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der *A. basilaris* und einer Ischämie

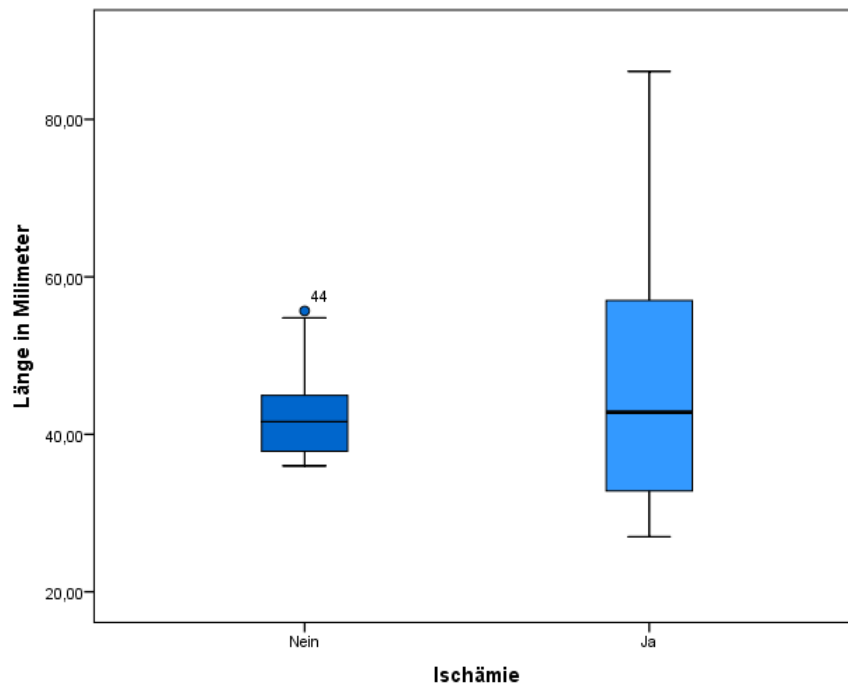


Tabelle 13 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der *A. basilaris* und einer Ischämie

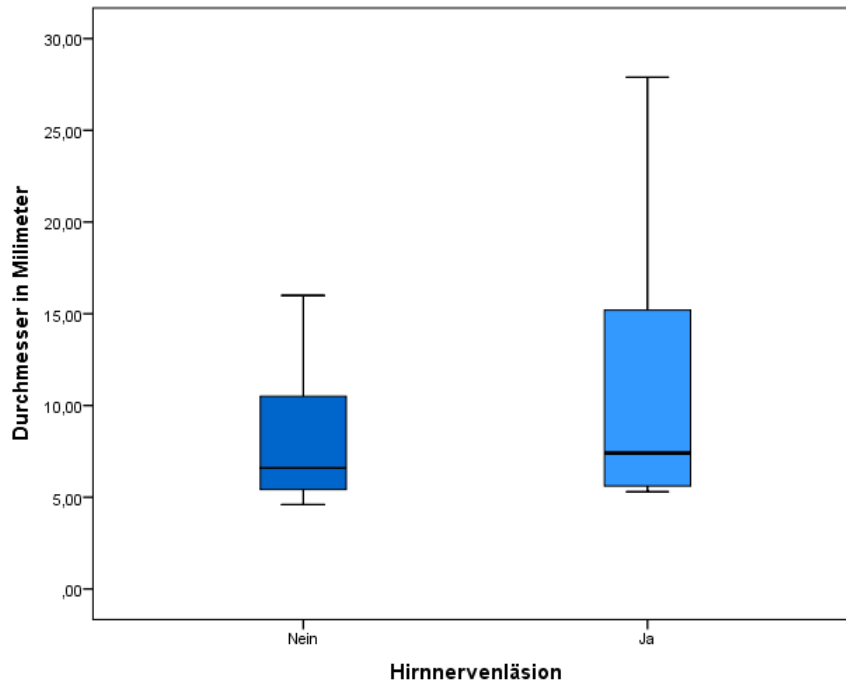


Tabelle 14 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der *A. basilaris* und einer Hirnnervenläsion

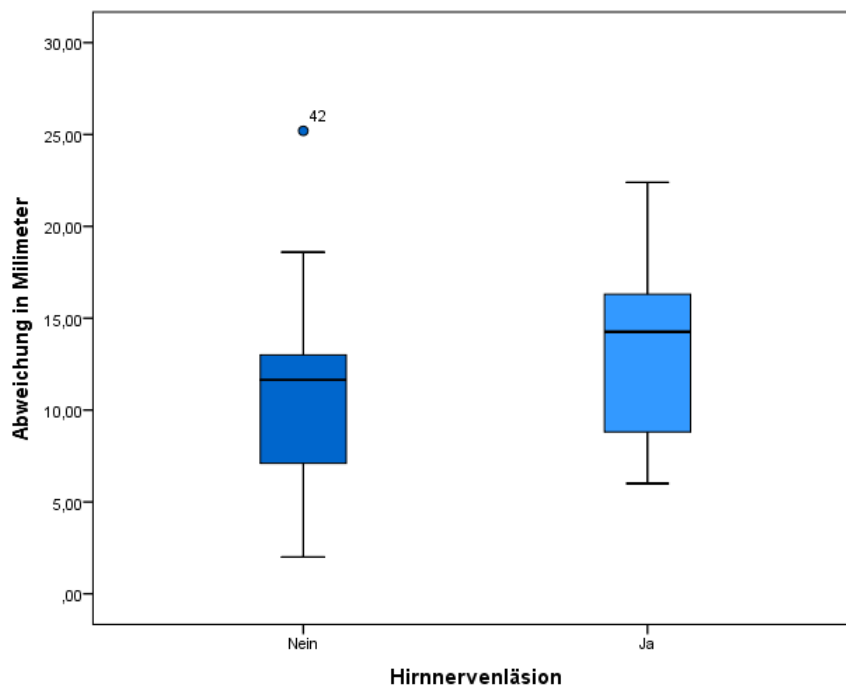


Tabelle 15 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der *A. basilaris* und einer Hirnnervenläsion

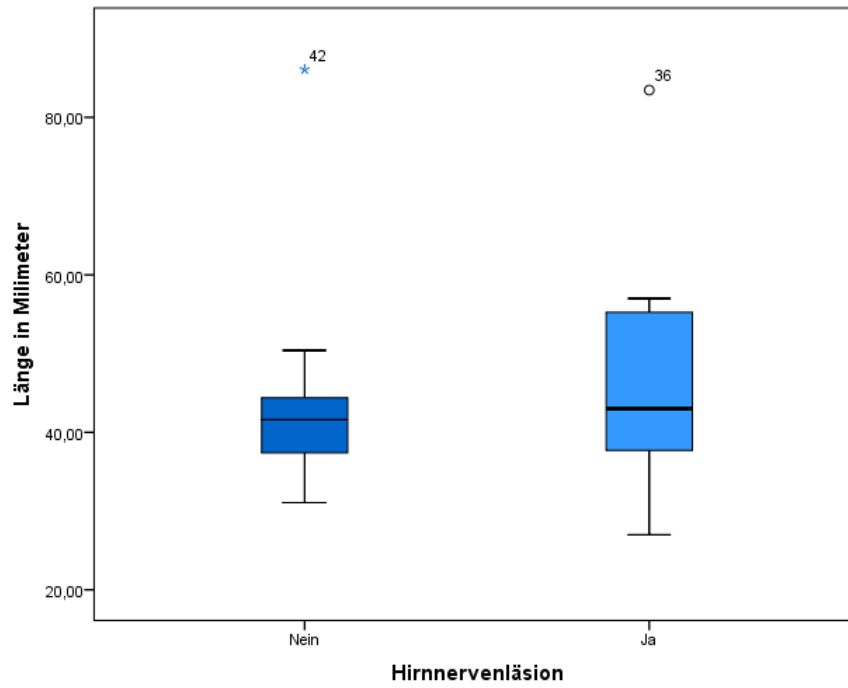


Tabelle 16 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der *A. basilaris* und einer Hirnnervenläsion

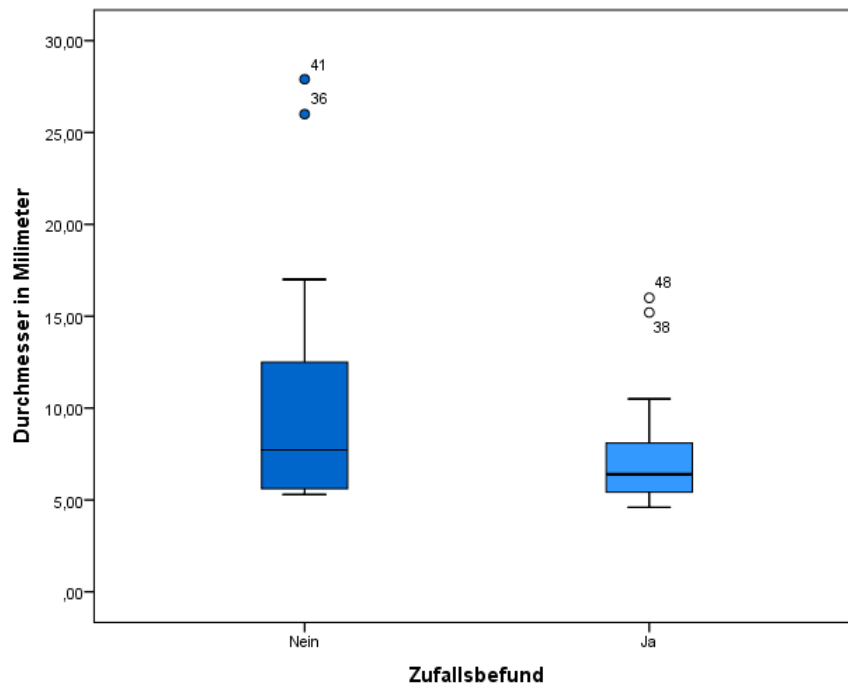


Tabelle 17 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Durchmesser der *A. basilaris* und einem Zufallsbefund

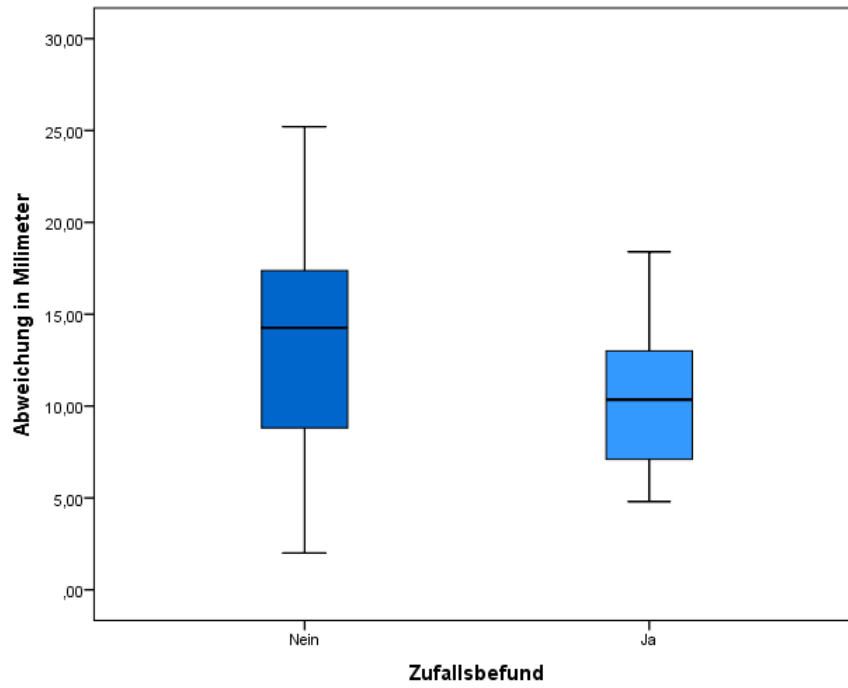


Tabelle 18 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Abweichung der *A. basilaris* und einem Zufallsbefund

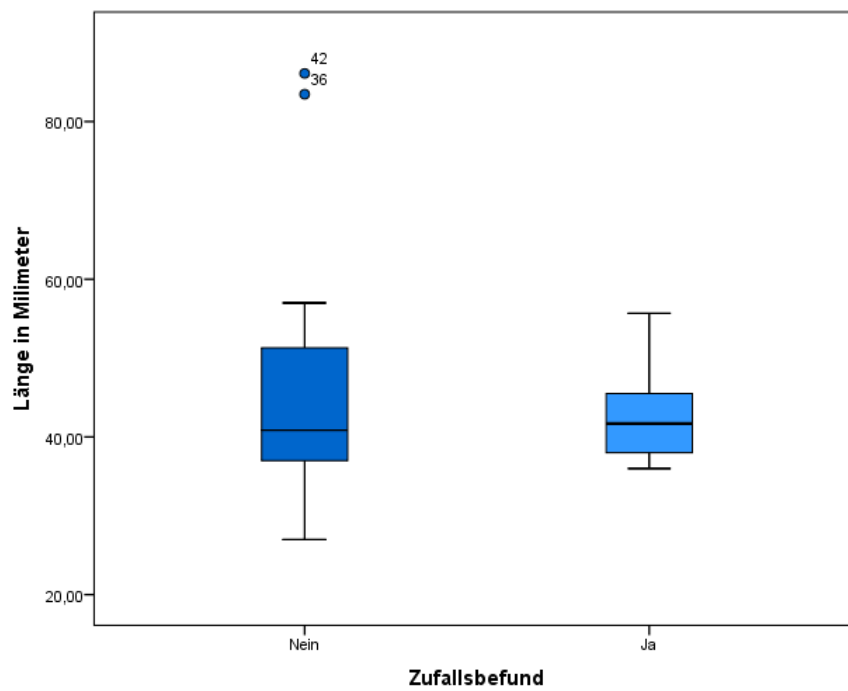


Tabelle 19 Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen der Länge der *A. basilaris* und einem Zufallsbefund

5. Diskussion

Die Kernfrage der Arbeit, ob man durch eine Graduierung der VBD einen klinischen Verlauf prognostizieren kann (H1), lässt sich mit dieser Studie bestätigen. Es gab signifikante Unterschiede in den klinischen Manifestationen, je nachdem ob die Dolichoektasie als „moderate“ oder „severe“ eingestuft wurde. Ausnahmen sind die SAB und TIA, welche nur einen positiven Trend zeigen, aber auf Grund der niedrigen Fallzahl nicht aussagekräftig genug sind. TIA sind bei starker Arteriosklerose oder teilthrombosierter A. basilaris aufgetreten, wodurch die benötigte Blutversorgung in speziellen Situationen nicht gewährleistet werden konnte. Es erscheint paradox, dass bei einer Pathogenese wo das Gefäß erweitert ist, eine Mangelversorgung vorkommt, jedoch kann das wahre Lumen in diesen Situationen deutlich reduziert sein. Dass nur eine geringe Anzahl der PatientInnen eine TIA hatte, liegt wahrscheinlich an der schnellen Progredienz zu einem ischämischen Insult. SAB sind wie erwartet, selten aufgetreten. In dieser Studie kann man, bis auf eine tendenziell stärkere Dolichoektasie, keine korrelierenden Faktoren der Blutungen feststellen. Vergleicht man die initiale Klinik der Grazer PatientInnen mit einer Metaanalyse aus acht Studien mit 440 PatientInnen (22) und einer Studie der Mayo Clinic (16) mit 158 PatientInnen erkennt man, dass eine große Differenz in der zufälligen Diagnose einer Dolichoektasie besteht, welche bei Grazer PatientInnen deutlich häufiger gestellt wurde. Eine Erklärung hierfür wäre die Zunahme an MRT-Untersuchungen über die letzten Jahre. In den anderen Manifestationen wie ischämischer Insult, SAB und Kompression / Ischämie des Hirnstammes erkennt man vergleichbare Häufigkeiten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in den Studien unterschiedliche Definitionen verwendet wurden und in der Grazer Studie unterschiedliche Kliniken mehrfach gewertet wurden.

Klinik	Metastudie	Mayo Clinic	Grazer Studie
<i>Zufallsbefund</i>	30 %	40 %	56 %
<i>Ischämischer Infarkt</i>	34 %	28 %	32 %
<i>Blutung</i>	7 %	3 %	8 %
<i>Kompression / Ischämie des Hirnstammes</i>	28 %	22 %	34 %

Tabelle 20 Vergleich der Klinik einer Metaanalyse (20), einer Studie der Mayo Clinic (16) und der Grazer Studie

Langzeitprognosen oder Mortalitätsraten lassen sich nicht verallgemeinern und sind vom Individuum abhängig. Das Risiko eines weiteren neurologischen Ereignisses nach einem vorangegangenen Schlaganfall im vertebrobasilären Stromgebiet ist deutlich erhöht. Zusätzlich ist die Progression der VBD assoziiert mit einer deutlichen Verschlechterung der Morbidität und Mortalität (15).

Man kann generell die Aussagen treffen, dass eine Dolichoektasie bzw. ein fusiformes Aneurysma, eher Erkrankungen des Alters und der männlichen Population sind. Die klassischen vaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonus, D.M., Hyperlipidämie) sind bei dieser Studienpopulation ebenfalls zu beobachten, jedoch konnten keine schlechteren klinischen Outcomes zwischen den Vergleichsgruppen festgestellt werden. Dies beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass die Risikofaktoren medikamentös therapiert wurden. Damit kann die zweite Kernhypothese (H2) dieser Arbeit verneint werden, da es zu keiner höherstufigen Graduierung bei vermehrten vaskulären Risikofaktoren gekommen ist. Vergleicht man die Stammdaten unserer Population mit anderen Kollektiven (2), stimmen diese in vielen Punkten überein. Die Grazer Population zeigt jedoch vermehrten Hypertonus (66,1 % zu 84,1 %) und Hyperlipidämie (23,6 % zu 50 %), wofür die relativ geringe Stichprobengröße verantwortlich sein kann. Mögliche andere Risikofaktoren, wie Alkoholabusus, positive Familienanamnese oder begleitende Infarkte, Aneurysmen und Gefäßerkrankungen wurden auf Grund der geringen retrospektiven Datenlage nicht erhoben.

Die explorative Analyse bestätigt, die von der Graduierung gewählten Grenzen als tendenziell passend. Bei 90 % der PatientInnen mit der radiologischen Befundung „Kompression des Hirnstammes“ zeigen sich vereinbare neurologische Symptome, weshalb er ein wichtiger Grading Faktor ist. In der Auswertung liegen 95 % der Thrombosen innerhalb der „severe“ Gradingstufe von über 10 mm. Das damit verbundene stark erhöhte Risiko einer Ischämie oder arterio-arteriellen Embolie, ist vereinbar mit der höchsten Grading Einstufung. Der Gefäßdurchmesser mit seinen unterschiedlichen Auswirkungen ist wahrscheinlich der wichtigste Parameter für die Dolichoektasie. Deskriptiv kommt man zu dem Fazit, dass neurologische Probleme vermehrt ab einem Diameter > 10 mm auftreten. Hier ist die Grenze zwischen „moderate“ und „severe“ gut gewählt worden. In der Exploration zeigen sich die meisten klinischen Komplikationen ab einer mittleren Abweichung >13 mm. Es ist zu überlegen, dies als zusätzliches Kriterium für ein „severe“

Grading zu verwenden. Man sieht zwar eine Beteiligung der Länge im klinischen Outcome, jedoch kann diese nicht einheitlich befundet werden, da nicht regelmäßig 3D-Quellbilder erstellt werden, und ist somit nicht als Grading-Faktor von Bedeutung. Die in dieser Arbeit verwendete Graduierung hat im Vergleich zu den Smoker Kriterien zur radiologischen Befundung einer VBD einige Vorteile. Zum Beispiel wird der Durchmesser der A. basilaris in jeder Schnittebene kontrolliert und nicht nur im mittlere Bereich des Pons. Außerdem findet die Höhe der Bifurkation über der suprasellären Zisterne bei dem seltenen Auftreten eines Hydrozephalus kaum Bedeutung und kann somit vernachlässigt werden. Die fehlende Graduierung des Durchmessers erscheint mir als größter Kritikpunkt an den Smoker-Kriterien, da wie vorhergehend beschrieben die Prognose sich damit deutlich verändert.

5.1 Limitationen & Fehlerquellen

Die Kompression des Hirnstammes ist ein entscheidender prognostischer Faktor. Radiologisch stellt sich dieser Befund in einigen Fällen äußerst komplex und untersucherabhängig dar. Bei geringer Dolichoektasie lassen sich Verschiebungen des Hirnstammes beobachten, die jedoch eine morphologische Normvariante sein können. Parenchymalterationen, wie bei einem Ödem, erleichtern den Befund, sind jedoch nicht immer vorzufinden. Bei Ischämien durch thromboembolische Ereignisse kann nicht eindeutig unterschieden werden, ob sie von einer Arteriosklerose, einer thrombosierten Dolichoektasie oder aus einer Kombination von beiden entstanden sind. Limitierend ist außerdem, dass bei den meisten PatientInnen dieser Studie keine radiologischen Verlaufskontrollen vorhanden sind, wodurch die natürliche Entwicklung der Erkrankung schwer beurteilt werden kann. Bei der Längenmessung wird auch ein systemischer Fehler bestehen, da die Messung eines dreidimensionalen Gefäßverlaufes in einem zweidimensionalen Bild durchgeführt wurde. Ein systematischer Bias kann bestehen, weil die Befunde von unterschiedlichen ÄrztInnen in unterschiedlichen radiologischen Modalitäten erstellt wurden.

5.2 Conclusio

Die radiologische Einteilung der Dolichoektasie erweist sich als relevanter Prognosefaktor und sollte bei zukünftigen Befunden mit erhoben werden. Die verwendete Graduierung erscheint sinnvoll und ist einheitlich umzusetzen. Bei PatientInnen mit einer schweren Dolichoektasie ist der klinische Verlauf mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate verbunden, als bei einem „moderate“ Grading, wodurch die erste Hypothese bestätigt wird. Neurologische Symptome durch Ischämien oder Hirnnervenläsionen treten signifikant vermehrt ab einem Gefäßdurchmesser >10 mm auf. Des Weiteren ist die A. basilaris zu 95% erst ab einer „severe“ Gradingstufe thrombosiert. Innerhalb der zwei Vergleichsgruppen gibt es keine Unterschiede der vaskulären Risikofaktoren, weshalb die zweite Hypothese, welche eine höherstufige Graduierung bei gehäuften kardiovaskulären Risikofaktoren prognostiziert, verneint werden kann. Im Moment stellen die medikamentöse Therapie mit Antikoagulantien, die kausale Therapie der vaskulären Risikofaktoren und die regelmäßigen radiologischen Kontrollen die wichtigsten Behandlungssäulen dar. Chirurgische oder interventionelle Eingriffe sollten nur als Ultima Ratio gesehen werden.

6. Literaturverzeichnis

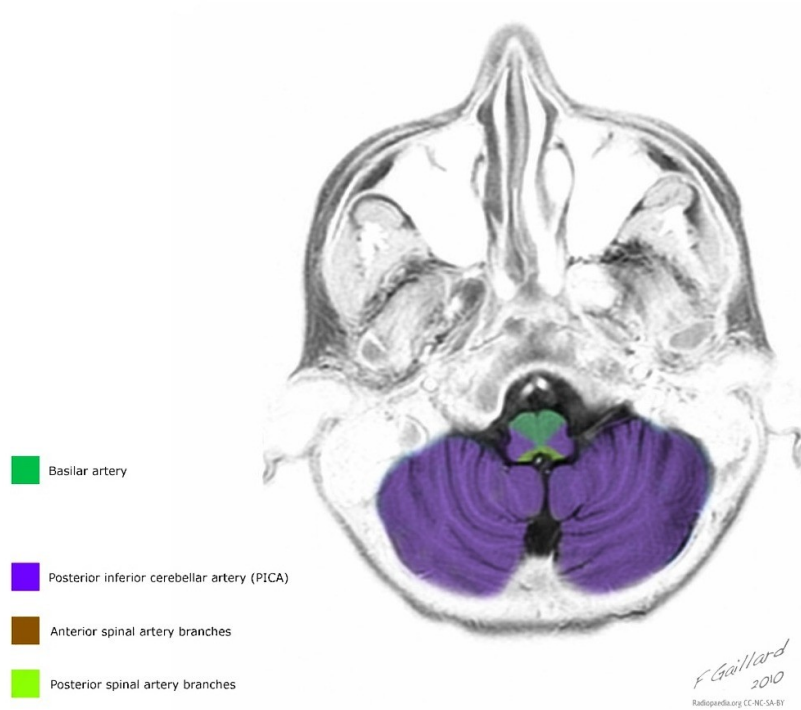
1. Sobotta. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 23. Aufl. ed. Sobotta J, Paulsen F, editors. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
2. Gutierrez J, Sacco RL, Wright CB. Dolichoectasia-an evolving arterial disease. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(1):41-50.
3. Thijs V, Grittner U, Fazekas F, McCabe DJH, Giese AK, Kessler C, et al. Dolichoectasia and Small Vessel Disease in Young Patients With Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke.* 2017.
4. Pico F, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P, Investigators G. Intracranial arterial dolichoectasia and its relation with atherosclerosis and stroke subtype. *Neurology.* 2003;61(12):1736-42.
5. Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 263 ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012. 93, 491, 551 p.
6. Smoker WR, Corbett JJ, Gentry LR, Keyes WD, Price MJ, McKusker S. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 2. Vertebrobasilar dolichoectasia: clinical-pathologic correlation and review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7(1):61-72.
7. Smoker WR, Price MJ, Keyes WD, Corbett JJ, Gentry LR. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 1. Normal size and position. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7(1):55-60.
8. Wolters FJ, Rinkel GJ, Vergouwen MD. Clinical course and treatment of vertebrobasilar dolichoectasia: a systematic review of the literature. *Neurol Res.* 2013;35(2):131-7.
9. Gutierrez J, Bagci A, Gardener H, Rundek T, Ekind MS, Alperin N, et al. Dolichoectasia diagnostic methods in a multi-ethnic, stroke-free cohort: results from the northern Manhattan study. *J Neuroimaging.* 2014;24(3):226-31.
10. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG, et al. Brain magnetic resonance imaging findings fail to suspect Fabry disease in young patients with an acute cerebrovascular event. *Stroke.* 2015;46(6):1548-53.
11. Shetty; DA, Jones DJ, al. e. Basilar artery [Available from: <https://radiopaedia.org/articles/basilar-artery>].
12. Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen. Berlin; Boston 2012. 87 p.
13. Pico F, Labreuche J, Amarenco P. Pathophysiology, presentation, prognosis, and management of intracranial arterial dolichoectasia. *The Lancet Neurology.* 2015;14(8):833-45.
14. Ubogu EE, Zaidat OO. Vertebrobasilar dolichoectasia diagnosed by magnetic resonance angiography and risk of stroke and death: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(1):22-6.
15. Passero SG, Rossi S. Natural history of vertebrobasilar dolichoectasia. *Neurology.* 2008;70(1):66-72.

16. Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD, Jr., Link MJ, Huston J, 3rd, McClelland RL, et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(4):270-9.
17. Pico F, Labreuche J, Seilhean D, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Association of small-vessel disease with dilatative arteriopathy of the brain: neuropathologic evidence. *Stroke.* 2007;38(4):1197-202.
18. Gutierrez J, Sultan S, Bagci A, Rundek T, Alperin N, Elkind MS, et al. Circle of Willis configuration as a determinant of intracranial dolichoectasia. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(5-6):446-53.
19. Pico F, Jacob MP, Labreuche J, Soufir N, Touboul PJ, Benessiano J, et al. Matrix metalloproteinase-3 and intracranial arterial dolichoectasia. *Ann Neurol.* 2010;67(4):508-15.
20. Yuan YJ, Xu K, Luo Q, Yu JL. Research Progress on Vertebrobasilar Dolichoectasia. *Int J Med Sci.* 2014;11(10):1039-48.
21. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996;40(1):8-17.
22. Shapiro M, Becske T, Riina HA, Raz E, Zumofen D, Nelson PK. Non-saccular vertebrobasilar aneurysms and dolichoectasia: a systematic literature review. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(5):389-93.
23. Mitarbeiter GHu. *Innere Medizin [2017]*. Herold G, editor. Köln: Gerd Herold; 2017. 810-15 p.
24. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M, Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Neurologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.* Stuttgart: Thieme; 2013. 380-84 p.
25. Caplan LR. Dilatative arteriopathy (dolichoectasia): What is known and not known. *Ann Neurol.* 2005;57(4):469-71.
26. Poeck WHBvK. *Neurologie. 14., überarb. Aufl. ed.* Hacke W, Poeck K, editors. Berlin: Springer; 2015. 191-200, 85-87, 741-43 p.
27. Kawasaki A, Purvin V. Isolated IVth (trochlear) nerve palsy due to basilar artery dolichoectasia. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223(5):459-61.
28. Passero SG, Calchetti B, Bartalini S. Intracranial bleeding in patients with vertebrobasilar dolichoectasia. *Stroke.* 2005;36(7):1421-5.
29. Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD, Jr., Link MJ, Nakatomi H, Huston J, 3rd, et al. Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm. *J Neurosurg.* 2004;101(1):82-7.
30. Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G. Zerebrale Mikroangiopathien. *Klinische Neuroradiologie.* 2004;14(1):64-76.
31. Park JM, Koo JS, Kim BK, Kwon O, Lee JJ, Kang K, et al. Vertebrobasilar dolichoectasia as a risk factor for cerebral microbleeds. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):824-30.
32. Ricci G, Lenzi J, Esposito V. Hydrocephalus caused by dolichoectatic basilar artery. Case report. *J Neurosurg Sci.* 2000;44(3):155-8.
33. Siddiqui A, Chew NS, Miskiel K. Vertebrobasilar dolichoectasia: a rare cause of obstructive hydrocephalus: case report. *Br J Radiol.* 2008;81(964):e123-6.

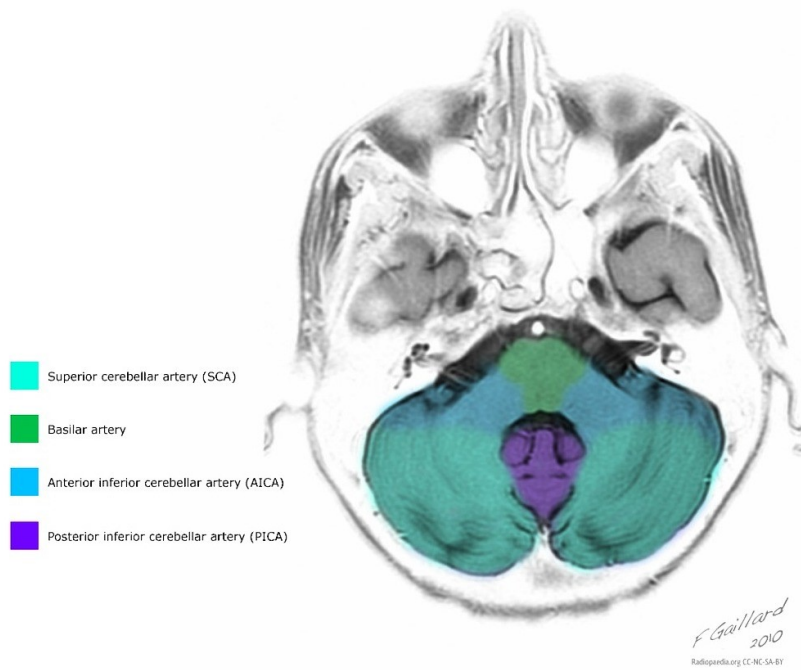
34. Zisimopoulou V, Ntouniadaki A, Aggelidakis P, Siatouni A, Gatzonis S, Tavernarakis A. Vertebrobasilar Dolichoectasia Induced Hydrocephalus: the Water-Hammer Effect. *Clin Pract.* 2015;5(2):749.
35. Cappellari M, Tomelleri G, Piovan E, Bovi P, Moretto G, Gulli G. Chronic fusiform aneurysm evolving into giant aneurysm in the basilar artery. *Neurol Sci.* 2012;33(1):111-5.
36. Lou M, Caplan LR. Vertebrobasilar dilatative arteriopathy (dolichoectasia). *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:121-33.
37. Ertl L, Holtmannspotter M, Patzig M, Bruckmann H, Fesl G. Use of flow-diverting devices in fusiform vertebrobasilar giant aneurysms: a report on periprocedural course and long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1346-52.
38. Drake CG, Peerless SJ. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg.* 1997;87(2):141-62.
39. Anson JA, Lawton MT, Spetzler RF. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J Neurosurg.* 1996;84(2):185-93.
40. Apra C, Lefaucheur JP, Le Guerinel C. Microvascular decompression is an effective therapy for trigeminal neuralgia due to dolichoectatic basilar artery compression: case reports and literature review. *Neurosurg Rev.* 2017.
41. Zaidi HA, Awad AW, Chowdhry SA, Fusco D, Nakaji P, Spetzler RF. Microvascular decompression for hemifacial spasm secondary to vertebrobasilar dolichoectasia: surgical strategies, technical nuances and clinical outcomes. *J Clin Neurosci.* 2015;22(1):62-8.
42. Maximilian Reiser F-PK, Jürgen Debus. Unter Mitarbeit von Peter Bartenstein. *Radiologie.* 4. vollständig überarbeitete Auflage ed. Reiser M, Kuhn F-P, Debus Jr, Bartenstein P, editors. Stuttgart: Thieme; 2017. 125-28., 249-53 p.
43. Kauffmann, Moser, Sauer. *Radiologie.* 3., völlig überarb. Aufl. ed. Kauffmann GnW, Moser E, Sauer R, editors. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006. 84, 92, 418-22., 618-21 p.
44. Forster A, Ssozi J, Al-Zghloul M, Brockmann MA, Kerl HU, Groden C. A comparison of CT/CT angiography and MRI/MR angiography for imaging of vertebrobasilar dolichoectasia. *Clinical neuroradiology.* 2014;24(4):347-53.
45. Samim M, Goldstein A, Schindler J, Johnson MH. Multimodality Imaging of Vertebrobasilar Dolichoectasia: Clinical Presentations and Imaging Spectrum. *Radiographics.* 2016;36(4):1129-46.
46. Seidel G, Klötzsch C, Mäurer M, Sliwka U. Stellenwert der transkraniellen Farbduplexsonographie. *Dtsch Arztebl International.* 2001;98(11):686-.

7. Anhang

Cerebral Vascular Territories

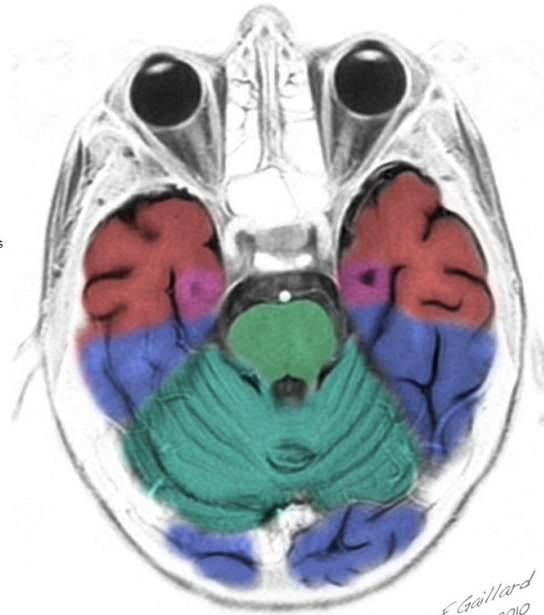


Cerebral Vascular Territories



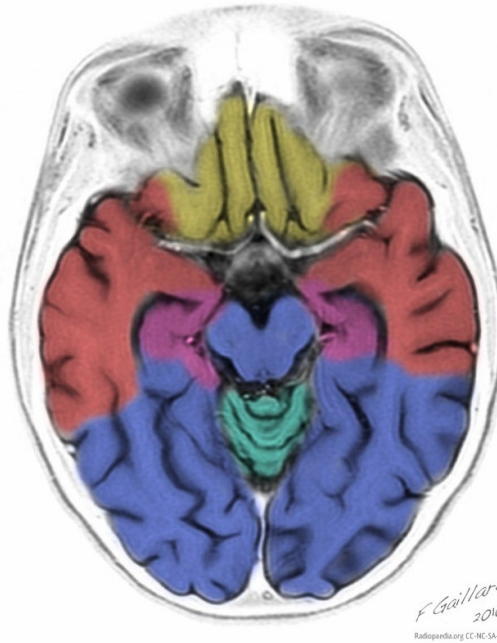
Cerebral Vascular Territories

- Anterior choroidal artery
- Middle cerebral artery (MCA)
- Lateral lenticulostriate arteries
- Posterior cerebral artery (PCA)
- Superior cerebellar artery (SCA)
- Basilar artery



Cerebral Vascular Territories

- Anterior cerebral artery (ACA)
- Anterior choroidal artery
- Middle cerebral artery (MCA)
- Lateral lenticulostriate arteries
- Posterior cerebral artery (PCA)
- Superior cerebellar artery (SCA)



Quelle: <https://radiopaedia.org/articles/basilar-artery>; **Stand:** 06.10.2017 (11)