

Atherosklerose-Monitoring der hirnversorgenden Arterien

Schlaganfallprävention Die Diagnostik hat zwei Ziele: Sie soll Stenosen identifizieren, die einen Eingriff erfordern, und sie soll relevante und insbesondere progrediente Atherosklerosebefunde erkennen, die eine intensive medikamentöse Behandlung benötigen.

Von Prof. Dr. Christian Arning

Die Inzidenz von Schlaganfällen durch behandelbare extrakranielle Karotisstenosen in Deutschland wird auf bis zu 30.000 Fälle pro Jahr geschätzt (1). 80 Prozent der Schlaganfälle, die von diesen Stenosen ausgehen, treten bei bisher asymptomatischen Stenosen auf (2), deshalb hat die Früherkennung solcher Gefäßbefunde erhebliche Relevanz. Da asymptotische Stenosen in der Mehrzahl der Fälle asymptomatisch bleiben, macht es keinen Sinn, alle Stenosen grundsätzlich invasiv zu behandeln, vielmehr kommt es darauf an, potenziell gefährliche Stenosen zu identifizieren und nur diese dann mittels OP oder Stent-Angioplastie zu therapieren. Seit mehr als 35 Jahren ist die rasche Stenoseprogredienz als wichtigster Indikator für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko asymptomatischer Karotisstenosen bekannt (3). Kürzlich wurde noch einmal festgestellt,

dass progrediente Stenosen invasiv behandelt werden sollten (4). Wenn es gelingt, die Dynamik des Stenoseprozesses zu erkennen, lassen sich ungefährliche und potenziell gefährliche Stenosen mit hoher Wahrscheinlichkeit differenzieren. Dazu ist Ultraschall die geeignete Methode, zwei Beispiele sollen dies veranschaulichen: Zum einen der Fall einer 68-jährigen, deutlich jünger wirkenden Frau mit einer rasch progredienten, initial asymptomatischen Stenose der A. carotis interna (ACI), siehe Abb. 1 a bis d. Bei einem Stenosegrad von 80 Prozent wurde ihr dringend die OP angeraten. Die Patientin konnte sich aber nicht dazu entschließen, wenige Monate später trat ein schwerer Schlaganfall mit Hemiplegie und Aphasie sowie anhaltender schwerer Behinderung auf. Das zweite Beispiel zeigt den Verlauf bei einem 69-jährigen Mann mit 70-Prozent-Stenose

der ACI. Unter konsequenter Behandlung aller Gefäßrisikofaktoren einschließlich Cholesterinsenkung auf Werte um 70 mg/dl für das LDL-Cholesterin änderte sich der Stenosegrad bei Verlaufskontrollen über 15 Jahre nicht (Abb. 2 a und b), die Stenose blieb asymptomatisch.

Monitoring mit Ultraschall

Ultraschall ist gemäß aktueller S3-Leitlinie „Carotisstenose“ das Diagnostikverfahren der ersten Wahl für Stenosen in diesem Gefäßgebiet, eine qualifizierte Anwendung vorausgesetzt (1). Die Leitlinie empfiehlt dazu die Verwendung der von C. Arning et al. publizierten DEGUM-Kriterien (5), die eine Graduierung hochgradiger Stenosen der ACI in 10-Prozent-Schritten erlauben. Mit diesen Kriterien lassen sich beispielsweise 80-Pro-

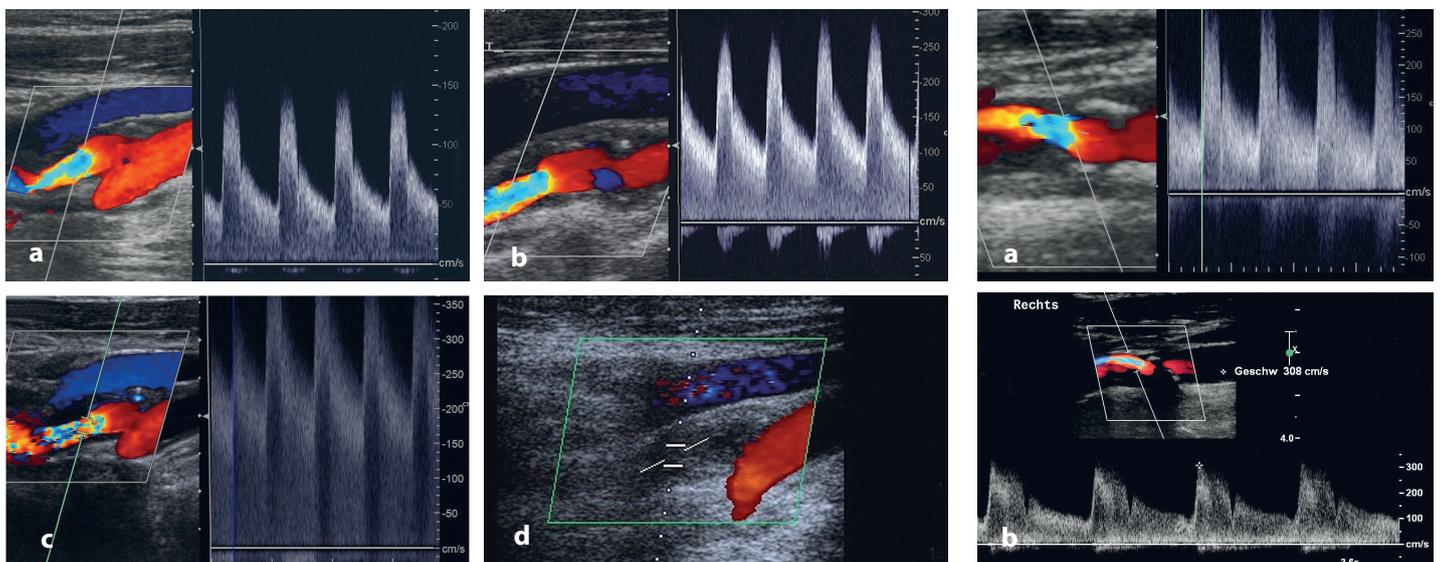


Abb. 1: Progrediente Stenose der A. carotis interna bei einer 68 Jahre alten Frau. Stenosegrad nach NASCET zunächst 40 Prozent (a), ein Jahr später 60 Prozent (b), nach weiteren 6 Monaten 80 Prozent (c), nach weiteren 7 Monaten Gefäßverschluss (d) mit schwerem Schlaganfall

Abb. 2: Stenose der A. carotis interna von 70 Prozent nach NASCET bei einem 69-Jährigen, unverändert über 15 Jahre. Zwei Dokumentationen mit unterschiedlichen Ultraschallsystemen von 2010 (a) und 2022 (b)

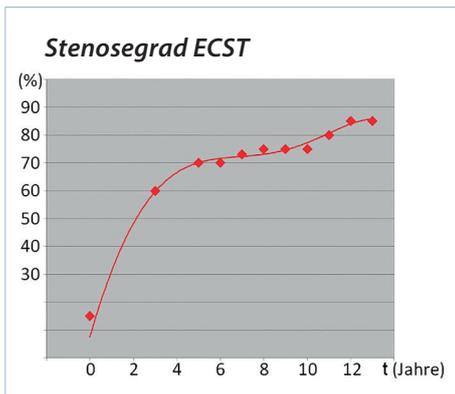


Abb. 3: A.-carotis-interna-Stenose im Verlauf über 13 Jahre, Stenosegrad nach dem früheren Standard ECST gegen die Zeit aufgetragen (Dank an den Patienten für die Grafik). Zunächst sehr rasche Zunahme der Stenose über 3 Jahre, dann Beginn mit Cholesterinsenkern, LDL-Cholesterin liegt nun kontinuierlich bei 70 mg/dl. Im weiteren Verlauf nur noch sehr langsame Zunahme des Stenosegrads, wobei die Änderung des Kurvenverlaufs nach Beginn der Cholesterinsenkung erst mit Verzögerung einsetzt

zent-Stenosen durch den sicheren Nachweis einer Kollateralströmung identifizieren und von 70-Prozent-Stenosen unterscheiden sowie 90-Prozent-Stenosen an einer stark verlangsamt poststenotischen Strömung erkennen (5). Die Leitlinie „Carotisstenose“ empfiehlt regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer Stenose ab 50 Prozent: Die erste Kontrolle sollte sechs Monate nach Erstdiagnose erfolgen, bei unverändertem Befund werden im weiteren Verlauf jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen (1). Bei Progredienz im Verlauf sollten weitere Kontrollen dann wieder in kürzeren Abständen durchgeführt werden. Bei Plaques ohne Progredienz sind Kontrolluntersuchungen nach Intervallen von 2 Jahren ausreichend. Die stenosierende Atherosklerose entwickelt sich nicht linear, sodass der Verlauf einer Plaque nicht aus der zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessenen Plaquedicke extrapoliert werden kann. Da die Atherosklerose auch die extrakranielle A. vertebralis und die Hirnbasisarterien am vorderen und hinteren Hirnkreislauf betreffen kann, ist es nicht sinnvoll, die Untersuchung auf die extrakranielle A. carotis zu beschränken.

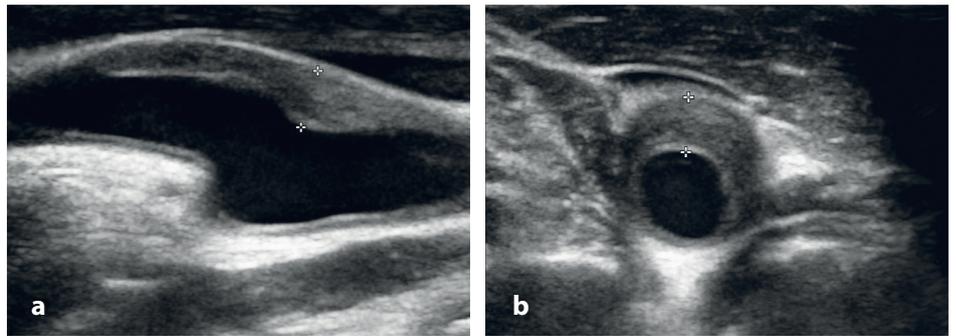


Abb. 4: Ausmessung einer nicht stenosierenden Plaque, relevant ist die Plaquedicke: Der Befund wird longitudinal (a) und transversal eingestellt (b), die jeweils größte in diesen Ebenen darstellbare Plaquedicke wird gemessen und als Basis für Verlaufuntersuchungen dokumentiert. Initiale Untersuchung bei einem Patienten mit mehreren Gefäß-Risikofaktoren

Abb. 3 zeigt an einem Beispiel die Dynamik eines Stenosebefunds, der ohne Cholesterinsenkern zunächst sehr rasch zunahm, im weiteren Verlauf unter konsequenter Cholesterinsenkung mit Atorvastatin 40 plus Ezetimib 10 dann nur noch eine sehr geringe Progredienz aufwies. Die Werte von LDL-Cholesterin lagen vor Beginn der Behandlung bei 245 mg/dl, unter der Cholesterinsenkung dann kontinuierlich bei circa 70 mg/dl. Es wäre wünschenswert, eine gefährliche Dynamik schon früh, bei sehr geringem Stenosegrad zu erkennen. So kann eine intensive konservative Behandlung frühzeitig erfolgen und eine Therapie mittels OP oder Stent-Angioplastie, die ja auch Risiken hat, nach Möglichkeit vermieden werden. Dazu wird die Plaquedicke im Ultraschallbild ausgemessen (Abb. 4a und b) und im Verlauf beobachtet (Abb. 5a bis d). Wenn bei Kontrollen eine Progredienz der Plaquedicke erkennbar wird, sollte die Behandlung jedenfalls intensiviert werden. Schon der Nachweis von Plaques ohne Progredienz ist ein Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (6). Konsequenz aus der Feststellung von Plaques ist die gezielte Kontrolle und leitliniengerechte Therapie vaskulärer Risikofaktoren einschließlich medikamentöser Cholesterinsenkung, außerdem die intensive Aufklärung betroffener Patientinnen und Patienten, dass sie über Optimierung von Lebensstil, Ernährung und Sport selbst wesentlich zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse beitragen können (7).

Für Plättchenhemmer zur Primärprävention ist die Datenlage unsicher, wir setzen ASS nicht bei Plaques, aber bei Stenosen ab circa 50 Prozent nach NASCET ein.

Parameter für erhöhtes Schlaganfallrisiko

Neben der Stenoseprogredienz gibt es weitere Parameter für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (8), die zum größten Teil ebenfalls mit Ultraschall festgestellt werden können. Besonders wichtig ist eine echoarme Plaquemorphologie (9) (Abb. 6a bis c, S. 30), wahrscheinlich auch ein hoher Stenosegrad (8). Weitere Kriterien: kontralaterale Stenosen und Verschlüsse (9) und eine verminderte zerebrovaskuläre Reservekapazität im transkraniellen Doppler (8). Die Intensität der Behandlung betrifft vor allem den Grad der Cholesterinsenkung, da die Grenzwerte für Blutdruck und Blutzucker weniger variabel sind; Nikotinverzicht ist für die Prävention der Atherosklerose ohnehin essenziell. Wir sehen regelmäßig, dass sich die Dynamik der stenosierenden Atherosklerose durch Cholesterinsenkung beeinflussen lässt (Abb. 3), wobei diese Einwirkung nicht sofort, sondern erst nach einer Latenzzeit von Monaten erkennbar wird. Unsere Konsequenz bei Nachweis einer progredienten Stenose oder Plaque ist jedenfalls, den LDL-Cholesterin-Zielwert deutlich zu senken. Statine sind das Mittel der ersten Wahl, obwohl sie einen schlechten Ruf haben. Tatsächlich ist das Risiko von Statinen aber

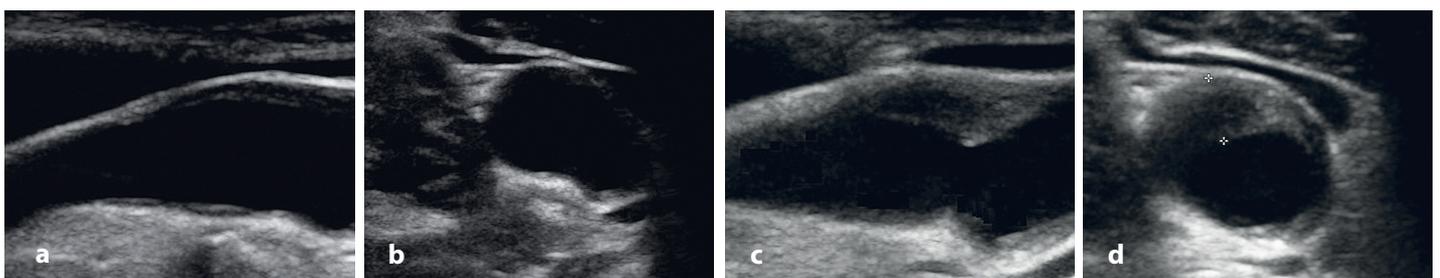


Abb. 5: Messung der Plaquedicke im Verlauf bei einem gesunden, sehr sportlichen Mann mit geringer Hypercholesterinämie. Bei erster Untersuchung nahezu unauffälliger Befund (a – b). Bei Kontrolle 5 Jahre später große echoarme Plaque (c – d). Seitdem Statin-Einnahme (LDL-Cholesterin sinkt von 133 auf Werte um 60 mg/dl), keine weitere Progredienz bei Kontrolle ein Jahr später.

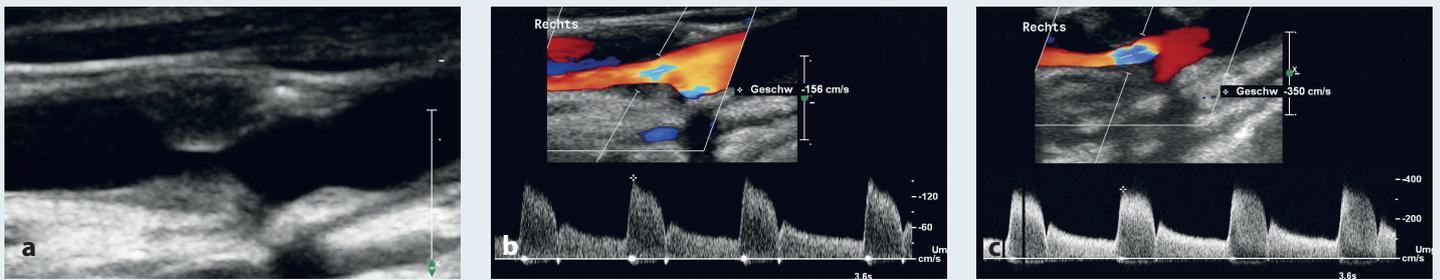


Abb. 6: Echoarme Plaquemorphologie, häufig mit Progredienz der Stenose korreliert. Monitoring einer echoarmen Karotisstenose bei einer 76-jährigen Frau. Befunde mit Stenosegrad 40 Prozent (a und b) und 3 Jahre später 70 – 80 Prozent (c), dann Indikation zur Stent-Angioplastie (Patientin wünschte keine OP)

gering (10): Hauptproblem sind Muskelschmerzen, die übrigens in den überwiegend doppelblinden randomisierten, kontrollierten Studien in den Placebogruppen fast so häufig waren wie in den Verumgruppen (11). Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle, Diabetes mellitus oder Leberfunktionsstörungen ist gering, die Risikoerhöhung liegt maximal in einem Bereich von wenigen zusätzlichen Fällen pro 10.000 Personen (10). Es wird empfohlen, Leber- und Muskelenzyme vor der Therapie sowie einmal circa 8 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn und jeweils nach einer Dosiserhöhung zu bestimmen (6). Bei älteren Menschen (> 75 Jahre) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ist unsicher, ob sie von Statinen profitieren (10), da Studien für diese Altersgruppe fehlen. Gemäß gemeinsamer Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association (12) sowie der ESC/EAS-Leitlinie (6) kann die Statintherapie aber auch in dieser Altersgruppe sinnvoll sein. Alternativ stehen zur Cholesterinsenkung Ezetimib und Bempedinsäure zur Verfügung, die Kombination dieser Präparate kann eine LDL-Cholesterinsenkung von 30 bis 40 Prozent bewirken, und letztlich kann in besonderen Fällen bei notwendiger starker LDL-Senkung oder bei Statin-Unverträglichkeit auch mit PCSK9-Inhibitoren therapiert werden.

Wer ist gefährdet?

Die Duplexsonografie ist sinnvoll bei Vorliegen allgemein bekannter vaskulärer Risikofaktoren (1), dabei sollte auch das prämatüre familiäre Risiko einer kardiovaskulären Atherosklerose berücksichtigt werden: bei männlichen Blutsverwandten im Alter < 55 Jahren und bei weiblichen im Alter < 65 Jahren (12), dann auch der Wert von Lipoprotein(a). Bei Personen mit einem hohen familiären Gefäßrisiko wäre die intensive Kontrolle und Therapie beeinflussbarer Risikofaktoren besonders wichtig und wirksam (13).

Bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben europäische und amerikanische Leitlinien früher die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis (Abb. 7) zur kardiovaskulären

Risikostratifizierung empfohlen (14–15). Schon länger ist bekannt, dass die Reproduzierbarkeit der IMT-Messung bei allgemein praktischer Anwendung nicht so hoch ist wie im Rahmen wissenschaftlicher Projekte mit gut ausgebildeten Untersucherinnen und Untersuchern und standardisierter Untersuchungstechnik (16). Eine 2012 in Lancet publizierte Metaanalyse ergab, dass bei Anwendung in der Allgemeinbevölkerung keine Korrelation zwischen IMT-Progression und Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod besteht und dass die klinischen Endpunkte wahrscheinlich enger mit der Plaque-Struktur an der ACI als mit der IMT-Progression korreliert sind (17). Weitere Studien haben inzwischen gezeigt, dass Plaques der A. carotis und nicht die IMT ein erhöhtes koronares Risiko anzeigen (18–19). Aktuelle Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology/American Heart Association

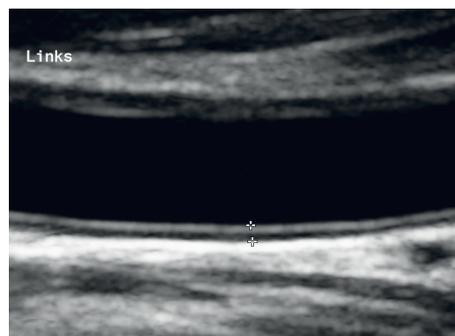


Abb. 7: Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis. Die Messung wurde früher zur kardiovaskulären Risikostratifizierung eingesetzt. Aktuelle europäische und amerikanische Leitlinien empfehlen die routinemäßige IMT-Messung nicht mehr

(ACC/AHA) empfehlen die routinemäßige Messung der IMT nicht mehr (20–21). Gemäß ESC-Leitlinie kann die Beurteilung von Plaques in der Halsschlagader für die kardiovaskuläre Risikobewertung berücksichtigt werden (20). Atherosklerotische Plaques werden dabei definiert als fokale Strukturen, die mindestens 0,5 mm oder 50 Prozent des umgebenden IMT-Werts in das arterielle Lumen eindringen oder eine Dicke von > 1,5 mm aufweisen, gemessen von der Intima-Lumen-

Grenze bis zur Media-Adventitia-Grenze (22). Ein aktuelles Konzept, auf kardiovaskuläre Risiken einzuwirken, ist die Polypill, die in Unkenntnis der Blutdruck- und Cholesterinwerte (also doppelt blind) beides bei allen Personen im Alter ab 55 Jahre medikamentös behandelt (23). Wir sind von diesem Konzept nicht überzeugt, sondern bevorzugen die individuelle Risikoabschätzung und die individualisierte Behandlung, nicht nur bezogen auf vaskuläre Risikofaktoren, sondern auch auf das wahrscheinliche Schlaganfallrisiko einer Arterienstenose, das ja mittels Ultraschall-Monitoring abgeschätzt werden kann. In der kürzlich publizierten SPACE-2-Studie über die Behandlung asymptomatischer Karotisstenosen von mindestens 50 Prozent nach NASCET waren die Marker für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei der Therapieentscheidung unberücksichtigt geblieben, und im Ergebnis hatten OP oder Stenting statistisch keinen Vorteil gegenüber der konservativen Behandlung (25). In einer kritischen Stellungnahme zu dieser Publikation wurde neben der relativ geringen Fallzahl der Studie moniert, dass Fälle mit erhöhtem Schlaganfallrisiko bei progredienter Stenose nicht operativ behandelt worden waren (26). In ihrer Replik räumen die Autoren der Studie den wahrscheinlichen Vorteil der OP bei progredienter Stenose ein (4). Diese Diskussion bestätigt einmal mehr unser Konzept: Asymptomatische Stenosen mit geringem und mit hohem Schlaganfallrisiko müssen unterschiedlich therapiert werden!

Danksagung: Ich danke Herrn Prof. Dr. Frank-Ulrich Beil, Ambulanzzentrum des UKE, sehr herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und den wertvollen Austausch zum Thema Atheroskleroseprävention.



Literaturverzeichnis im Internet
unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Interessenkonflikte: keine

Prof. Dr. Christian Arning
Neurologie und Neuro-Ultraschall
E-Mail: neuro@dr-arning.de