

Dissektion hirnversorgender supraaortaler Arterien

Was gibt es Neues?

- Aufgrund der größeren Bekanntheit akuter Dissektionen der Halsarterien in der Ärzteschaft sowie der besseren Erkennung intramuraler Hämatomate und korrespondierender arterieller Lumenveränderungen mithilfe der Kernspintomographie werden Dissektionen der hirnversorgenden Halsarterien zunehmend häufiger entdeckt und stellen bis zu 25% der Ursachen ischämischer Insulte bei jungen Schlaganfallpatienten (< 50 Jahre) dar.
- Der Krankheit könnte eine bisher nicht näher definierbare Störung in der Übergangzone von der Lamina muscularis zur Lamina adventitia zugrunde liegen, die durch mikroskopisch und submikroskopisch kleine, spontane Blutungen gekennzeichnet ist.
- Es gibt Hinweise, dass der Beginn der Erkrankung durch einen entzündlichen Prozess getriggert werden kann (jahreszeitliche Schwankungen der Inzidenz, Häufung vorausgehender Infekte, Kontrastmittelanreicherung einzelner Gefäßwandschichten in einem Teil der Kernspintomographien).
- Engmaschige kernspintomographische Nachuntersuchungen erscheinen gerechtfertigt, da eine relativ hohe Rezidivrate an Dissektionen supraaortaler Arterien zu vermuten ist. Die Rezidivrate der Dissektionen erreicht bis zu 20% in 4 Wochen und bis zu 25% in 7 Monaten und betrifft oft mehrere Halsarterien gleichzeitig oder überlappend. Diese Rezidivdissektionen sind allerdings meist asymptomatisch (↑) (B). Die Krankheit verläuft mit clusterartiger Anhäufung der Dissektionsrezidive in den jeweils bis dahin nicht betroffenen, anderen Halsarterien (↔) (C).
- Für die Sekundärprävention kommen eine Antikoagulation oder eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern gleichwertig in Betracht, da aktuelle Metaanalysen der verfügbaren Therapiestudien keinen Vorteil einer der beiden gängigen Behandlungsstrategien (Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung) zur Sekundärprävention des Insultes nach Dissektion zeigen (↑) (B).
- Die pharmakologische Induktion einer Hypertension unter den Bedingungen einer Intensivüberwachung oder chirurgische bzw. endovaskuläre Interventionsmaßnahmen können in Einzelfällen aufgrund der ausgeprägten hämodynamischen Störung der zerebralen Perfusion sinnvoll sein. Dazu liegen allerdings keine kontrollierten Studien vor (↔) (C).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik

- Die rasche Erkennung akuter Dissektionen der Halsarterien konnte mit der Kernspintomographie und der MR-Angiographie zur Erfassung der intramuralen Hämatomate und pathognomonischer Lumenveränderungen wesentlich beschleunigt werden; diese Methoden sind heute der diagnostische Goldstandard.
- Die Lokalisation der betroffenen Gefäßsegmente erfolgt am zuverlässigsten mit der MR-Angiographie (↑) (B), sollte aber heute durch eine gezielte Schnittbilddiagnostik des Halses und der Schädelbasis ergänzt werden, um das pathognomonische intramurale Hämatom nachzuweisen (↑) (B). In der Mehrzahl der Fälle kann die Duplexsonographie die Diagnose wahrscheinlich machen oder zumindest eine hämodynamische Störung als wichtiges indirektes Zeichen nachweisen. Bei Dissektionen der A. carotis interna, die nur lokale klinische Symptome bedingen, und bei Dissektionen der A. vertebralis ist die Sensitivität der Sonographie allerdings

wesentlich geringer (\uparrow) (B). Um frühe, oft asymptomatische oder oligosymptomatische Rezidive der Dissektion an anderen Halsarterien zu erkennen, wird eine Wiederholung der kernspintomographischen Lumen- und Gewebediagnostik nach 4– 6 Wochen empfohlen (\leftrightarrow) (C).

Akuttherapie

- Patienten mit zerebraler Ischämie infolge einer Dissektion können unter den üblichen Kautelen mit systemischer oder lokaler Lysetherapie behandelt werden. Zur lokalen Lyse gibt es keine Daten (\downarrow) (A).
- Eine induzierte Hypertension unter den Bedingungen einer Intensivüberwachung kann als vorübergehende Akuttherapie über Tage bis maximal Wochen sinnvoll sein, wenn schwere zerebrale hämodynamische Störungen ohne embolische Verschlüsse vorliegen (\leftrightarrow) (C).
- Eine endovaskuläre Behandlung zur Verbesserung des zerebralen Perfusionsdruckes in der Perakutphase ist nur in seltenen Einzelfällen gerechtfertigt (\leftrightarrow) (C).

Sekundärprävention

- Eine Überlegenheit einer der beiden gängigen Behandlungsstrategien Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung kann nach Auswertung der Metaanalysen unter Einbeziehung aller verfügbaren, sinnvoll auswertbaren Therapiestudien nicht nachgewiesen werden (\uparrow) (B).
- Eine zunächst durchgeführte Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin (PTT 2– 3-fach verlängert) mit nachfolgender Umsetzung auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Warfarin (INR 2– 3) als Sekundärprophylaxe für die Dauer von 3– 24 Monaten stellt die gängige Behandlungspraxis dar. Für den Vorteil dieser Maßnahme gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern gibt es keine Belege (\leftrightarrow) (B).
- Die Dauer der Antikoagulation richtet sich nach dem lokalen Gefäßbefund und endet spätestens mit der hämodynamisch folgenlosen Rekanalisation einer verschlossenen Halsarterie (\leftrightarrow) (C). Die Dauer der Antikoagulation beträgt in der Regel 3– 6 Monate und sollte 24 Monaten nicht überschreiten (\leftrightarrow) (C).
- Eine Dauerbehandlung mit ASS 100 mg wird empfohlen, da die Risiken eines Rezidivs der Dissektion oder gar eines Insultes bestehen. Diese sind aber im Einzelfall nicht abschätzbar (\leftrightarrow) (B).

Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie sind Empfehlungen zur Ausschöpfung der besseren Diagnosemöglichkeiten einer Zervikalarterien-dissektion (CAD) mithilfe verschiedener kernspintomographischer Techniken, einschließlich der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie und der Schnittbilddiagnostik der Halsweichteile. Der Einsatz von 3 Tesla MR-Tomographen verspricht durch verbesserte Auflösung weitere Zusatzinformationen (Bachmann et al. 2006, Bachmann et al. 2007). Ferner werden Empfehlungen zur Überwachung der Patienten nach Dissektion gegeben. Die Empfehlungen zur Akuttherapie sind nicht evidenzbasiert; es wird jedoch die bestmögliche Evidenzbasis anhand neuerer Metaanalysen dargestellt.

Patienten mit einer Dissektion einer hirnversorgenden Halsarterie sollen von dieser Leitlinie profitieren, indem die Diagnose frühzeitig und richtig gestellt wird und rechtzeitig und konsequent die möglichen Akut- und sekundärpräventiven Maßnahmen ergriffen werden. Eine bessere und systematischere Überwachung der Dissektionspatienten mit modernen bildgebenden Verfahren kann neue Einblicke in die Pathophysiologie der Erkrankungen liefern und wahrscheinlich zur Senkung der Insultrezidivrate beitragen.

Die Leitlinie richtet sich an ambulant und stationär tätige Neurologen, aber auch an Allgemeinmediziner und Orthopäden, bei denen betroffene Patienten sich meist primär vorstellen, sowie an Neuroradiologen, Neurochirurgen, Traumatologen, Angiologen und Gefäßchirurgen.

Epidemiologie und Symptome

Bis zu 25% der ischämischen Schlaganfälle jüngerer Patienten (< 50 Jahre) sind durch Dissektionen der hirnversorgenden Halsarterien (= Zervikalarterien-dissektion, CAD) verursacht (Lisovsky et al. 1991, Siqueria et al. 1996, Leys et al. 2002, Dziewas et al. 2003, Nedeltchev et al. 2005, Arauz et al. 2006). Schon ohne Berücksichtigung einer wahrscheinlich relativ hohen Dunkelziffer beträgt die Inzidenz der CAD ca. 2,6– 5 pro 100000 Einwohner pro Jahr (Giroud et al. 1994, Schievink 2001, Lee et al. 2006). Daraus errechnet sich eine Erkrankungsinzidenz in Deutschland von annähernd 3.000 Fällen pro Jahr. Das Verhältnis von Dissektionen der A. carotis interna zu Dissektionen der A. vertebralis beträgt etwa 3:1 (Bassetti et al. 1996, Lee et al. 2006). Dissektionen der intraduralen Arterien sind extrem selten, dann meistens als fortgeleitete Dissektion von extradural auf den distalen Karotissiphon, die proximale A. cerebri media oder die distale A. vertebralis (Friedman u. Drake 1984, Caplan et al. 1988, Aoki u. Sakai 1990, Kaplan et al. 1993, Pelkonen et al. 2004).

Das Erkrankungsalter zeigt weltweit einen Häufigkeitsgipfel bei 43– 45 Jahren (Schievink et al. 1994a, Leys et al. 1995, Bassetti et al. 1996, Dittrich et al. 2007a) und variiert zwischen den Extremen von 4 – 76 Jahren.

Etwa zwei Drittel der Fälle zeigen zunächst nur „lokale“ Symptome, darunter versteht man ziehende Schmerzen in der Umgebung der betroffenen Arterie am vorderen seitlichen Hals entlang des Verlaufs der A. carotis interna, d. h. sog. Karotidynie. Dieser Begriff wird nicht einheitlich verwendet, ü berwiegend jedoch deskriptiv als Synonym für „ Schmerz mit Ausstrahlung entlang der Karotisarterie am Hals“ . Von einzelnen Autoren wird die Karotidynie als eigene Krankheitsentität mit schmerzhafter Entzündung der Karotidbifurkation postuliert (Arning 2004), von namhaften Dissektionsforschern aber mit überzeugenden Argumenten als nosologische Entität bestritten (Biousse u. Bousser 1994). Oft tritt auch ein pochender bis bohrender Schmerz unterhalb des Mastoids an der Atlasschleife der A. vertebralis auf. Beide Schmerzlokalisationen können sich zur Hemikranie ausweiten. Auch Orbitalschmerz als isoliertes Symptom kann eine Karotidisdissektion anzeigen (Guillon et al. 1998). Weitere typische Lokalsymptome sind ein ipsilaterales Horner-Syndrom und Ausfälle einzelner, insbesondere kaudaler Hirnnerven. Diese Hirnnervenpareesen werden z. T. auf die Kompression des Nervenstamms durch ein Pseudoaneurysma (Knibb et al 2005) und/oder auf ischämische Nervenschäden durch Verschluss der Vasa nervorum zurückgeführt (Biousse et al. 1995, Bassetti et al. 1996, Bassi et al. 2003, Wessels et al. 2005, Arauz et al. 2006). Das Risiko zerebraler oder retinaler Ischämien scheint in diesem Frühstadium der Krankheit zunächst noch niedrig zu sein (Biousse et al. 1995). Mehr als die Hälfte der Patienten erleiden dann jedoch verzögerte Hirninfarkte oder eine TIA, davon über 80% innerhalb der ersten Woche nach Auftreten der Lokalsymptome (Biousse et al. 1995; ähnliche Zahlen auch in der prospektiven Serie von Beletsky et al. 2003). In einer mexikanischen Studie wurde eine fast 5%ige Insultrate innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnose der Dissektion beobachtet (Arauz et al. 2006).

Aus den hier hervorgehobenen Besonderheiten dieser überwiegend bei relativ jungen Menschen auftretenden Erkrankung sowie dem Risiko schwerer Langzeitmorbidity und sogar Mortalität durch Dissektionen der Zervikalarterien ergibt sich zum einen eine besondere sozialmedizinische Bedeutung dieser Krankheit, zum anderen bestehen aber auch sehr gute Möglichkeiten einer Frühdiagnose im oligosymptomatischen Stadium mit wahrscheinlich guten Präventionsmöglichkeiten, deren Optimierung allerdings bisher nicht evidenzbasiert gelang. Die Bedeutung und Brisanz der richtigen

klinischen Verdachtsdiagnose und die Wahl der optimalen, nichtinvasiven diagnostischen Werkzeuge sowie die bisherige Unsicherheit bei der Wahl der akuttherapeutischen und sekundärpräventiven Maßnahmen rechtfertigen in besonderer Weise die Erstellung und Aktualisierung der vorliegenden Leitlinie.

Pathophysiologie der Dissektionen

Die klassische pathophysiologische Auffassung zur Entstehung der Dissektionen als einer intramuralen Blutung, die von lumenwärts durch eine Intimaverletzung in die Wand der Arterie eindringt (Schievink 2001), verliert immer mehr an Überzeugungskraft. Wahrscheinlicher ist die Entstehung einer spontanen, bisher idiopathischen, intramuralen Blutung, möglicherweise aus Vasa vasorum, wie jüngste histomorphologische Untersuchungen aus dem Gewebe operierter dissezierter Arterien oder aus Biopsien der A. temporalis superficialis auf mikroskopischer und submikroskopischer Ebene belegen (Sasaki et al. 1991, Müller et al. 2000, Völker et al. 2005, Völker et al. 2008b) und wie neue Hochfeld-MRT-Untersuchungen zusätzlich wahrscheinlich machen (Bachmann et al. 2006). Dieser Entstehungsmechanismus wurde schon 1980 von Friedman et al. postuliert. Erst sekundär kommt es nämlich zur Ruptur des Wandhämatoms, meist lumenwärts. Daran kann sich die Bildung eines falschen intramuralen Lumens anschließen. Nur selten kann sich das Wandhämatom als Subarachnoidalblutung in den periadventitiellen Raum „nach außen“ ergießen, wenn die Dissektion diese Duragrenze überschritten hat (Friedman u. Drake 1984, Caplan et al. 1988, Aoki u. Sakai 1990, Kaplan et al. 1993, Beletsky et al. 2003).

Die sehr hohe Rate von 3% Subarachnoidalblutungen (SAB) der kanadischen Serie beruht wahrscheinlich auf einem Selektionsartefakt mit überwiegend Vertebralisdissektionen und weiblichen Patienten in der Kohorte. Diese schwerwiegende Komplikation der SAB tritt nämlich überwiegend bei Vertebralarteriendissektionen auf (Youl et al. 1990). Wegen der Gefahr der SAB (Pelkonen et al. 2004) gilt die Ausdehnung der Dissektion über die Duragrenze hinaus nach intrakraniell als absolute Kontraindikation für eine Antikoagulation. Das SAB-Risiko unter Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist nicht bekannt. Hat sich die Dissektion erst einmal nach intrakraniell ausgedehnt, so soll das SAB-Risiko 25% betragen (Metso et al. 2007). Allerdings postulieren diese Autoren, dass solche Hochrisikopatienten mit intrakraniellen Dissektionen speziell an den fusiformen intrakraniellen Aussackungen der Arterie erkennbar sind. In dieser finnischen Studie zeigten 81 Patienten mit intrakranieller Dissektion oder intrakranieller Ausdehnung einer extrakraniellen Dissektion ohne SAB und ohne fusiforme Aussackung unter der nachfolgenden Therapie mit Antikoagulanzen auch im weiteren Verlauf keine SAB (Metso et al. 2007). In einer kleinen retrospektiven Studie erhöhte ein *intrakranielles* Pseudoaneurysma der A. vertebralis das Risiko einer SAB (Ramgren et al. 2005). Nach Subarachnoidalblutungen aus einem solchen Pseudoaneurysma kann eine endovaskuläre Embolisation des Pseudoaneurysmas in Betracht gezogen werden (siehe Literaturübersicht bei Manabe et al. 2000). Für den Nutzen einer prophylaktischen Embolisation eines dissektionsbedingten Pseudoaneurysmas der *extrakraniellen* A. vertebralis bei Patienten ohne SAB gibt es zurzeit keine Evidenz. Das Risiko von Komplikationen der Pseudoaneurysmata der A. carotis interna ist unter antithrombotischer Therapie sehr niedrig (Benninger et al. 2007).

Die ischämischen Insulte entstehen weit überwiegend durch akute Thromben in der frisch dissezierten Halsarterie und durch deren embolische Verschleppung in die distalen Hirnarterien, in seltenen Fällen aber auch aufgrund schwerer hämodynamischer Fernwirkungen mit der Folge von Infarkten in den Grenzzonen des Gehirns, z. B. bei akutem Karotisverschluss mit mangelnder

Kollateralisation über den Circulus arteriosus Willisii (Weiller et al. 1991, Ringelstein et al. 1994, Lucas et al. 1998, Benninger et al. 2004, Dittrich et al. 2007a).

Das intramurale Hämatom selbst kann auch ohne Ruptur bereits zu hochgradigen Stenosen der betroffenen Halsarterien bis hin zu kompletten, spitzzipfelig zulaufenden Verschlüssen führen und durch den Abfall des Perfusionsdruckes ischämische Fernwirkungen entfalten. Die für die Bildung intraarterieller Thromben entscheidende Läsion entsteht jedoch wahrscheinlich durch eine Ruptur des Hämatoms in das Lumen, die eine intraluminale frische Verletzung mit maximaler thrombogener Aktivität darstellt. Als Beleg der embolischen Aktivität dieser Gefäßläsionen lässt sich mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie eine hohe Rate mikroembolischer Signale (MES) stromabwärts nachweisen, abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung des Patienten. Diese MES zeigen die Streuung asymptomatischer Mikroembolien in die großen basalen Hirnarterien an (Molina et al. 2000, Droste et al. 2001). Größeres thrombotisches Material ist anfangs oft noch angiographisch oder kernspintomographisch in den Lumina der akut dissezierten Arterien nachweisbar. Man erkennt die Thrombembolien aber auch indirekt an den embolischen Verschlüssen der großen pialen Hirnarterien und ihrer Hauptäste. Das weit überwiegend territoriale Verteilungsmuster der resultierenden Infarkte spricht ebenfalls für einen vorrangig arterioarteriellen embolischen Insultmechanismus (Koch et al. 2004).

Die hohe Prävalenz spontaner Dissektionen bei Patienten mit sogenannter fibromuskulärer Dysplasie oder hereditären Bindegewebserkrankungen stützt die Hypothese einer ursächlich zugrunde liegenden systemischen Gefäßwandschädigung, die zu Dissektionen prädisponiert. Eine fibromuskuläre Dysplasie der Halsarterien wurde in größeren Serien bei 8– 18% der Dissektionspatienten gefunden (Leys et al. 1997, Dziewas et al. 2003, Touzé et al. 2003, Pelkonen et al. 2003, DeBray et al. 2007). Fünf Patienten aus dieser Serie von DeBray et al. (2007) hatten zusätzlich eine fibromuskuläre Dysplasie der A. renalis, die einen renovaskulären Hochdruck hervorrufen kann und eine gezielte Suche nach Stenosen der Nierenarterien bei diesen Patienten rechtfertigt.

Die Assoziation der Hirnarteriendisektion mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Pepin et al. 2000), insbesondere des Typs IV, ist belegt (Schievink et al. 1990). Weitere Assoziationen mit anderen neurokutanen Syndromen oder seltenen Bindegewebserkrankungen wurden kasuistisch beschrieben (Schievink et al. 1998). Die von Brandt et al. 1998 beschriebenen Bindegewebsanomalien in der Haut konnten auch in verblindeten elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Hautstanzen von Dissektionspatienten und gesunden Kontrollen signifikant geringere Durchmesser der Kollagenfasern aufzeigen, allerdings nur im Gruppenvergleich (Völker et al. 2008b). Für den Nachweis einer Disposition im Einzelfall ist dieses Verfahren nicht hinreichend trennscharf. Für einen umschriebenen genetischen Defekt der Proteinsynthese der verschiedenen Fibrillenbestandteile (Brandt et al. 1998) gibt es bisher keinen Beleg. Einzelbeobachtungen an eineiigen Zwillingen sprechen für eine mögliche genetische Komponente in der Pathogenese (Völker et al. 2008b).

Nur eine verschwindend kleine Zahl von Patienten mit Gefäßdissektionen hirnversorgender Halsarterien (0,3– 0,9%) hat unmittelbar zuvor ein schweres Kopftrauma erlitten (Laitt et al. 1996, Alimi et al. 1998). In epidemiologischen Studien, vor allem an kanadischen Patienten, und bestätigt in verschiedenen europäischen Kohorten, findet sich eine auffällige zeitliche Assoziation einer chiropraktischen Behandlung junger Patienten an der Halswirbelsäule, überwiegend Frauen, mit kurz danach aufgetretener Vertebralarterien- und Karotisarteriendisektion, zum Teil mit schwerem Insult (Hufnagel et al. 1999, Haldeman et al. 1999, Norris et al. 2000, Rothwell et al. 2001, Dziewas et al. 2003). Im Nationalen Kanadischen Register hatten 20% der Dissektionspatienten zuvor eine HWS-Manipulation. Chiropraktische Manöver wurden sogar als unabhängiger Risikofaktor für das

Auftreten von Dissektionen der Vertebralarterien identifiziert (Smith et al. 2003). Wahrscheinlicher ist allerdings, dass in vielen Fällen eine Dissektion bereits vorher bestand und zu Nacken- oder Halsschmerzen führte, die dann der Grund für die chiropraktische Behandlung waren, so dass durch den dokumentierten zeitlichen Zusammenhang kein zwingender Kausalzusammenhang bewiesen werden kann.

Bagatelltraumata innerhalb von 24 Stunden vor Symptombeginn werden bei Patienten mit Dissektionen der Karotis- oder Vertebralarterien häufiger beobachtet als bei gleichaltrigen Patienten mit Schlaganfall anderer Ursache (z. B. schweres Heben, heftige Kopfbewegungen beim Sport, exzessives Joggen über 45 Minuten, Geschlechtsverkehr) (Dittrich et al. 2007b); ja sogar ausgiebiges Spielen eines Blasinstrumentes ist vor dem Auftreten von Dissektionen beschrieben worden (Evers et al. 2000). Die abrupte akzidentelle Überstreckung des Halses narkotisierter Patienten kann ebenfalls eine Dissektion auslösen (Gould u. Cunningham 1994).

Klinische Symptomatik

Häufige Initialsymptome sind ipsilaterale Halsschmerzen an der Vorderseite (sog. Karotidynie, zur Begriffsdefinition siehe Seite 289) oder Kopfschmerzen (gelegentlich retroorbital) oder Nackenschmerzen submastoidal, kombiniert mit ipsilateralem Horner-Syndrom (10– 30%) oder ipsilateralen Hirnnervenausfällen, insbesondere der kaudalen Hirnnerven (N. lingualis, N. facialis, Chorda tympani, N. accessorius, N. hypoglossus). Pulsatiler Tinnitus, fast immer einseitig, kann auftreten. Bis zu 60% der Patienten zeigen initial keinen Hirninfarkt oder nur einen flüchtigen ischämischen Insult (Biousse et al. 1995, Beletsky et al. 2003). Leitsymptome sind schmerzhaftes Horner-Syndrom, Karotidynie oder ziehender, oft pulsierender Nackenschmerz und, fakultativ, flüchtige oder bleibende Insulte.

Diagnostik

Aus Gründen der Verfügbarkeit stellt die farbduplexsonographische Initialdiagnostik die am weitesten und schnellsten angewandte, gefäßdiagnostische Methode in der ärztlichen Praxis dar, die sowohl intramurale als auch intraluminale wegweisende Befunde liefern kann (DeBray et al. 1994, Steinke et al. 1994, Sturzenegger 1995, Alecu et al. 2007). Insgesamt kann in etwa 90% der Fälle die Diagnose mittels Ultraschall diagnostik sicher gestellt oder zumindest hochwahrscheinlich gemacht werden (Benninger et al. 2006, Dittrich et al. 2006, Nebelsieck et al. 2008) (**Tab. 1**). Bei Dissektionen der A. carotis interna, die nur lokale klinische Manifestationen aufweisen, ist die Sensitivität der Sonographie allerdings wesentlich geringer (Baumgartner et al. 2001). Die initiale Duplexsonographie kann dann in bis zu 31% der Fälle normal sein (Arnold et al. 2008).

Tabelle 1 Ultrasonographische Kriterien für die Diagnose einer extrakraniellen Dissektion der A. carotis interna und der A. vertebralis

Arteria carotis interna		
Diagnostische Modalität	Diagnostische Kriterien	Referenzen
Dopplersonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Pendelströmung (sog. Schwapp-Phänomen)* • Strömungsbeschleunigung • Verschluss plus Pendelströmung 	DeBray et al. 1994, Steinke et al. 1994 Sturzenegger 1995

Arteria carotis interna

Diagnostische Modalität	Diagnostische Kriterien	Referenzen
B-Mode oder (farbkodierte) Duplexsonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Echoarme, helikale** Gefäßwandstruktur • Stenose oder Verschluss ohne Nachweis einer Atherosklerose • Spitz zulaufender Verschluss • Intraluminale Membran • Lokale Ektasie (Pseudoaneurysma) • Abrupter Wechsel der Lumenweite mit langstreckiger Stenose 	Sturzenegger 1995 Logason et al. 2002 Benninger et al. 2006a Benninger et al. 2006b
(Farbkodierte) Duplexsonographie	Kombination sowohl hämodynamischer als auch morphologischer Stenose- oder Verschluss-Kriterien (s. o.)	Logason et al. 2002 Benninger et al. 2006a Benninger et al. 2006b

Arteria vertebralis

Diagnostische Modalität	Diagnostische Kriterien	Referenzen
Dopplersonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Pendelströmung (sog. Schwapp-Phänomen)* • Strömungsbeschleunigung 	Benninger et al. 2006a Sturzenegger et al. 1993 DeBray et al. 1997
B-Mode oder (farbkodierte) Duplexsonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Echoarme Gefäßwandverdickung • Intraluminale Membran • Lokale Ektasie (Pseudoaneurysma) 	Benninger et al. 2006a Sturzenegger et al. 1993 DeBray et al. 1997
(Farbkodierte) Duplexsonographie	Kombination sowohl hämodynamischer als auch morphologischer Stenose- oder Verschluss-Kriterien (s. o.)	Benninger et al. 2006a Sturzenegger et al. 1993 DeBray et al. 1997 Lu et al. 2000

* Bidirektionales Signal durch alternierenden Fluss mit einem geringgradig orthograden oder Netto-Nullfluss

** helikal: echoarme Gefäßwandläsion, zwischen sondennah und -fern im proximalen und distalen Verlauf wechselnd; entspricht dem wendeltreppenartig in der Wand der Arterie verlaufenden Hämatom

Als alleiniges diagnostisches Verfahren ist die Farbduplexsonographie aber nur in den wenigen Fällen geeignet, in denen die sonographischen Befunde eine direkte morphologische Abbildung des Dissekates zulassen. Ist die Diagnose erst einmal gesichert und ggf. auch mit anderen Verfahren bestätigt, kann die Ultraschalldiagnostik als verlässliches Verlaufsdagnostikum benutzt werden, um z. B. die Rekanalisation dissezierter Arterien oder extra- und intrakranielle hämodynamische Effekte zu dokumentieren und zu verfolgen (Sengelhoff et al. 2008).

Das aussagekräftigste bildgebende Verfahren ist aktuell die Kernspintomographie mit 1,5 oder 3,0 Tesla Feldstärke in der Hochfeldtechnik, mit einer Kombination aus kontrastmittelgestützter MR-Angiographie und Schnittbilddiagnostik des Halses (↑) (A). Die klassischen angiographischen pathognomonischen Befunde aus der Ära der invasiven Hirnarterienangiographie (spitz zulaufender Verschluss der A. carotis interna oberhalb der Karotisbifurkation, abrupte Kalibersprünge mit

langstreckigen Stenosen, sog. String Sign, Bildung von Pseudoaneurysmen und kolbigen Ausweitungen des Gefäßlumens) sind sämtlich auch in der nichtinvasiven MR-Angiographie gut zu erkennen. Als pathognomonisch und beweisend gilt jedoch der Nachweis des intramuralen Hämatoms in der Schnittbilddiagnostik des Halses (Müllges et al. 1992, Kirsch et al. 1998, Fiebach et al. 1999, Bachmann et al. 2006, Bachmann et al. 2007). Um den diagnostisch relevanten Schichtungsbereich einzugrenzen, sollte die angiographische Diagnostik zuerst erfolgen (ohne KM-Applikation). Hochauflösende, T1-gewichtete Aufnahmen mit Unterdrückung des Fettsignals ergeben den besten Kontrast zwischen dem intramuralen Hämatom und seiner unmittelbaren Umgebung. Das Hämatom stellt sich aber erst ab dem 2. bis 4. Tag als hyperintense Sichel innerhalb der Gefäßwand verlässlich dar, dann für die Dauer mehrerer Wochen nach Beginn der Dissektion. Nur wenn die native Schnittbilddiagnostik unergiebig ist, sollte eine kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie durchgeführt werden, weil diese der Time-of-Flight-(TOF-)MR-Angiographie überlegen ist (Hosoya et al. 1999, Phan et al. 2001). Eine intraarterielle Katheter-Angiographie kann in Einzelfällen mit unklaren Befunden im vertebrobasilären Kreislauf zur endgültigen Diagnosesicherung erforderlich sein. Die kontrastmittelgestützte CT-Angiographie kann als Standardmethode nicht mehr empfohlen werden (↓) (A).

Zur Verlaufsbeurteilung der Rekanalisationsrate, der Thrombenauflösung und der Glättung der Kalibersprünge, zur gezielten Verlaufsdyamik der Pseudoaneurysmen sowie zur Erkennung eines Dissektionsrezidivs sind Ultraschalltechniken hilfreich, in der Regel die Farbduplexsonographie als heutiger Goldstandard (↑) (A). Die MR-Angiographie ist jedoch auch hierfür die aktuell am besten geeignete Methode (Guillon et al. 1999, Djouhri et al. 2000, Dittrich et al. 2007a) (↑) (A).

Akuttherapie und frühe Primär- und Sekundärprävention

Empfehlungen

- Die systemische oder lokale Lysetherapie ist bei Patienten mit zerebraler Ischämie infolge einer Dissektion möglich (↓) (A).
- Eine induzierte Hypertension unter Intensivüberwachung kann als vorübergehende Maßnahme über Tage bis maximal Wochen sinnvoll sein, wenn schwere zerebrale hämodynamische Störungen ohne embolische Verschlüsse vorliegen (↔) (C).
- Eine endovaskuläre Behandlung zur Verbesserung des zerebralen Perfusionsdruckes in der Perakutphase ist nur in seltenen Einzelfällen gerechtfertigt (↔) (C).
- Grundsätzlich sollen alle Dissektionspatienten wie akute Schlaganfallpatienten als Notfall behandelt werden (↑) (B).

Die Empfehlungen zur frühen Primär- und Sekundärprävention und zur Akuttherapie sind heute weitgehend auf die Frage fokussiert, ob initial eine (orale) Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen soll (s. u.). Ist bereits ein ischämischer Insult eingetreten, kann in Einzelfällen der antithrombotischen Therapie eine Thrombolysebehandlung oder ein rekanalisierender interventioneller oder chirurgischer Eingriff vorausgehen. Die Lysetherapie distaler Embolien der Hirnarterien innerhalb des üblichen Zeitfensters von 3 (bis zu 6) Stunden ist gut möglich (↑) (B). Nach bisherigem Wissen stellt die Dissektion einer supraaortalen, extraduralen hirnversorgenden Arterie ihrerseits keine Kontraindikation gegen diese Akutbehandlung dar (Arnold et al. 2002, Georgiadis et al. 2005). In Fällen mit kritischem zerebralem Perfusionsdruck kann eine passagere induzierte Hypertension unter Intensivüberwachung sinnvoll sein (↑) (C).

Kontrollierte Studien zur Operation oder Stentversorgung eines durch akute Dissektion verschlossenen Gefäßes liegen nicht vor. Es existieren lediglich Einzelfallberichte über den

erfolgreichen Einsatz chirurgischer oder neuroradiologisch-interventioneller Behandlungen (Müller et al. 2000). Grundsätzlich sind bestimmte endovaskuläre Interventionen komplikationsarm durchführbar (Lylyk et al. 2001), d. h., ihre Machbarkeit ist belegt, jedoch nicht deren Nutzen. Dazu gehören z. B. Ballondilatationen oder Stent bei Patienten mit multiplen Dissektionen und schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung. Nach der sehr seltenen Subarachnoidalblutung aus einem dissezierten Aneurysma kann eine endovaskuläre Embolisation des Trägergefäßes mit Ballon oder Spiralen versucht werden (siehe Literaturübersicht bei Manabe et al. 2000).

Im Akutstadium der Erkrankung wird in vielen europäischen und amerikanischen Kliniken eine Antikoagulation des Patienten empfohlen (Sturzenegger 1995, Dziewas et al. 2003, Dittrich et al. 2007a, Metso et al. 2007) und gelegentlich sogar als „Treatment of choice“ hervorgehoben (Norris 2005, Donnan u. Davis 2005), obwohl es hierfür keine Evidenz durch randomisierte Studien gibt (Lyrer u. Engelter 2003, Lyrer 2005, Engelter et al. 2007). Zugunsten einer Antikoagulation sprechen unter anderem die starke thromboembolische Aktivität der CAD (Molina et al. 2000, Droste et al. 2001), der arterioarteriell embolische Mechanismus der drohenden Hirninfarkte, die zusätzliche Gefahr einer Embolie durch rasche Bildung eines Appositionsthrombus (Lucas et al. 1998, Benninger et al. 2004) und tierexperimentelle Hinweise auf eine zusätzliche, antiinflammatorische und neuroprotektive Wirkung unfraktionierten Heparins im Schlaganfallmodell (Cervera et al. 2004). Dem stehen allerdings gut dokumentierte Einzelbeobachtungen entgegen, wonach sich unter der Antikoagulation mit Heparin der floride thrombotische Verschlussprozess der dissezierten Halsarterie verstärken kann (Dreier et al. 2004, Perren et al. 2006).

Sekundärprävention nach der Akutphase

Medikamentöse Sekundärprävention

Empfehlungen

- Eine Überlegenheit einer der beiden gängigen Behandlungsstrategien Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung kann nicht nachgewiesen werden (↑) (B).
- Die Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin (PTT 2– 3-fach verlängert) mit nachfolgender oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Warfarin (INR 2– 3) als Sekundärprophylaxe für die Dauer von 3– 24 Monaten stellt die gängige Behandlungspraxis dar (↔) (B).
- Die Antikoagulation endet spätestens mit der hämodynamisch folgenlosen Rekanalisation einer verschlossenen Halsarterie (↔) (C). Die Dauer der Antikoagulation beträgt in der Regel 3– 6 Monate und sollte 24 Monate nicht überschreiten (↔) (C).
- Eine Dauerbehandlung mit ASS 100 mg wird empfohlen (↔) (B).

Im arteriellen System entstehen an der Verletzungsstelle der Gefäßwand primär (weiße) Plättchentromben, bevor es zur Bildung der (roten) erythrozytenreichen Fibrinthromben kommt. Da sich der thrombotische Prozess in den Halsarterien, d. h. in einem Hochdruck- und Hochgeschwindigkeitssystem, primär als Plättchentrombus entwickelt, ist es naheliegend, eher mit Thrombozytenaggregationshemmern zu therapieren (Goertler et al. 2002, Markus et al. 2005), statt mit Antikoagulanzen gegen eine Fibrin-Thrombus-Bildung. Im venösen Niederdrucksystem und bei Vorhofflimmern im Herzohr kommt es primär zur Bildung großer Fibrinthromben. Dort ist die Antikoagulation evidenzbasiert wesentlich wirksamer als eine Plättchenhemmung (Hart et al. 2007). Da infolge der CAD wahrscheinlich beide Mechanismen in Gang gesetzt werden können und sich neben den Plättchentromben auch thrombotische Fibrinablagerungen aufgrund der Gefäßwandverletzung bilden (Combe et al. 1990), ist eine einseitige Therapieempfehlung aufgrund von Analogieschlüssen nicht gut begründbar.

Ein Analogieschluss ist auch deshalb problematisch, weil eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zur Antikoagulation akuter kardioembolischer Insulte erneut zeigte, dass der antithrombotische Gewinn der Therapie durch das erhöhte Risiko intrakranieller Blutungen komplett aufgehoben wird (Paciaroni et al. 2007). Aber selbst wenn man den analogen Betrachtungswinkel auf stenosierende Atherome als arterioarterielle Emboliequellen einengt, zeigt sich kein Vorteil der Antikoagulation gegenüber Plättchenhemmern (WARSS-Studie; Mohr et al. 2001). In den Empfehlungen der American Stroke Association von 2003 (Adams et al. 2003) wird im Rückblick auf das Risiko einer hämorrhagischen Transformation großer ischämischer Hirninfarkte in der TOAST-Studie empfohlen, bei Patienten mit einem NIH Stroke Score von über 14 auf eine frühe Antikoagulation generell zu verzichten. In den amerikanischen Leitlinien (Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association; Coull et al. 2002) wird empfohlen, wegen mangelnder Daten unabhängig von der Schlaganfallätiologie auf jegliche Antikoagulation zu verzichten.

Das Blutungsrisiko unter der thrombozytenaggregationshemmenden oder antikoagulatorischen Therapie ist bei Patienten mit CAD erstaunlich niedrig (Dziewas et al. 2003, Arauz et al. 2006, Dittrich et al. 2007a). Bisher sind keine Fälle einer Zunahme des intramuralen Hämatoms und Ausweitung oder gar Ruptur der Pseudoaneurysmata als Folge dieser Behandlung publiziert (mit Ausnahme der Subarachnoidalblutungen bei intraduraler Lokalisation des Dissekates oder des Pseudoaneurysmas; das gilt insbesondere für das intrakranielle V4-Segment der A. vertebralis; Yamada et al. 2004, Ramgren et al. 2005). Selbst unter Fibrinolysetherapie der distalen embolischen Hirnarterienverschlüsse wurden solche Komplikationen nicht beobachtet (Georgiadis et al. 2005).

Die bisherigen Therapiedaten aus Fallserien und Observationsstudien sind extrem widersprüchlich. Während z. B. in der kanadischen Studie der kombinierte Endpunkt aus Insult und Tod in der ASS-Gruppe mit 12,4% Ereignisrate pro Jahr ($n = 4$ von 23 Patienten) höher war als in der Antikoagulationsgruppe mit 8,3% jährlicher Ereignisrate ($n = 5$ von 71 Patienten; Beletsky et al. 2003), zeigte das Ergebnis in der mexikanischen Serie an 130 Patienten das Gegenteil mit 14% Insultrezidiven in der Antikoagulationsgruppe ($n = 3$) gegenüber 7% in der ASS-Gruppe ($n = 2$). In derselben Beobachtungsserie wurde eine höhere Rekanalisationsrate der 72 Patienten mit Vertebralisdissektion unter Antikoagulation im Vergleich zur ASS-Therapie beobachtet (24 versus 50%; Arauz et al. 2006). Die Fallserie aus Münster mit 126 Patienten zeigte bei 113 CAD-Patienten unter Antikoagulation eine extrem niedrige Rezidivrate mit nur einer TIA ($< 1\%$) über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, aber eine hohe Rezidivrate mit 6 TIA der 9 Patienten ($> 60\%$), die ausschließlich mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden. Bei einem Patienten kam es allerdings unter Antikoagulation zur intrakraniellen Blutung (Dziewas et al. 2003). Bisher fehlen jegliche randomisierte Studien.

Auch die auf den nicht randomisierten Studien basierenden Metaanalysen können daher keine prinzipiell verlässlichen Aussagen liefern. Lyrer und Engelter (2003) führten für die Cochrane Database eine systematische Analyse aller bis dahin publizierten, nicht randomisierten Studien durch mit jeweils mindestens 4 Patienten pro Studie und dichotomisierter Behandlung, d. h. Vergleich von Antikoagulation gegenüber Plättchenhemmung. Tod, Behinderung, Schlaganfallrezidiv und extrakranielle oder intrakranielle Blutung galten als Endpunkte. 26 Studien mit insgesamt 327 Patienten waren auswertbar. Das Ergebnis war eine Patt-Situation: 1,8% der Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern und der absolut gleiche Prozentsatz der Patienten mit Antikoagulation waren am Ende der jeweiligen Beobachtungsperiode verstorben. Wurde der kombinierte Endpunkt „tot oder behindert“ benutzt, so ergaben sich zwar 23,7% Endpunkte unter Plättchenhemmung und nur 14,3% unter Antikoagulation, die verfeinerte statistische Analyse zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Odds-Ratios. Allerdings fehlen in den meisten in diese

Metaanalyse eingeschlossenen Studien Angaben über den initialen Schweregrad des Schlaganfalls sowie über den Stenosegrad der dissezierten Arterien. Wahrscheinlich sind die beiden Therapiegruppen für reale Vergleiche zu heterogen und die Aussagekraft dieser Metaanalyse ist somit eingeschränkt.

Interventionelle Sekundärprävention

Chirurgische oder endovaskuläre Behandlungen von Folgezuständen einer Dissektion, d. h. hochgradigen Stenosen oder Pseudoaneurysmen, sind grundsätzlich möglich, die Durchführbarkeit und Techniken wurden in Einzelfallberichten beschrieben (Moreau et al. 1994, Schievink et al. 1994b, Müller et al. 2000). Die Indikation zum Eingriff ist schwierig und sollte im Einzelfall nur dann getroffen werden, wenn rezidivierende zerebrale Ischämien auftreten, die nicht durch eine konservative Therapiemaßnahme kontrollierbar sind, oder intrakranielle Pseudoaneurysmen vorliegen (Ramgren et al. 2005). Eine andere Indikation wäre ein raumforderndes Pseudoaneurysma mit Druckpareesen von Hirnnerven. Sowohl die offen chirurgische Rekonstruktion (Müller et al. 2000) als auch die lokale Implantation von Stents kommen in Betracht (Bejjani et al. 1999, Liu et al. 1999, Malek et al. 2000).

Verlauf

Zur prognostischen Bewertung sollte strikt differenziert werden zwischen einem **Rezidiv der Dissektion**, das meistens in einer anderen als der initial betroffenen Halsarterie und in etwa 25% der Fälle innerhalb von 7 Monaten auftritt (Dittrich et al. 2007a), und einem **Insultrezidiv**, das in ca. 1% pro Jahr vorkommt (Schievink et al. 1994a, Leys et al. 1995, Bassetti et al. 1996, Baumgartner et al. 2001, Pelkonen et al. 2003, Touzé et al. 2003, Lee et al. 2006). Die Rezidivrate soll bei sogenannten „familiären“ Fällen etwa fünfmal höher liegen (Schievink et al. 1996), der genetische Hintergrund dieser Fälle wurde aber nicht molekulargenetisch, sondern klinisch unscharf definiert. Eine weitere, klinisch erkannte Dissektion bei einem Verwandten 1. Grades galt als Beleg der Familiarität. In einer Sammelanalyse der Berichte über Kinder und Jugendliche wurden wesentlich höhere Rezidivraten ermittelt als bei Erwachsenen (Fullerton et al. 2001).

Wesentlich ungünstiger stellt sich die Situation bei den sehr seltenen Fällen intraduraler Dissektionen dar, die durch eine Subarachnoidalblutung symptomatisch geworden sind. Hier fand sich ein hohes Risiko einer Rezidivblutung von etwa 30% (Aoki u. Sakai 1990).

Die Rekanalisation hochgradig stenosierter oder verschlossener, dissezierter Halsarterien tritt in bis zu 80% der Fälle innerhalb von 2– 3 Monaten nach dem Akutereignis ein (Steinke et al. 1994, Leys et al. 1995, Sturzenegger et al. 1995) und nach 6 Monaten lässt sich in ca. 40 % der dissezierten Gefäße dopplersonographisch keine residuale Stenose mehr nachweisen (Sengelhoff et al. 2008). Welche Bedeutung eine persistierende Gefäßwandpathologie für das Insultrisiko der Patienten hat, ist noch nicht abschließend geklärt. In einer Langzeitstudie an Patienten mit spontaner Dissektion der A. carotis interna war das Risiko eines ipsilateralen Rezidivinsultes der Patienten mit persistierender Gefäßstenose von > 50% oder persistierendem Gefäßverschluss nicht signifikant höher als bei Patienten mit transientser Gefäßobstruktion (0,6% pro Jahr versus 0,3% pro Jahr) (Kremer et al. 2003).

Pseudoaneurysmata entstehen in 20– 40% der Fälle. Dazu gehören auch sogenannte „Pouches“, die kolbige Auftreibungen des Arterienlumens durch die pseudoaneurysmatische Aussackung der Lamina adventita darstellen (Guillon et al. 1999). Das Risiko thrombembolischer Komplikationen aus diesen Pseudoaneurysmen ist offenbar sehr niedrig, erst recht unter antithrombotischer Behandlung durch orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung (Benninger et al. 2007). Daher kommt eine interventionelle Behandlung nur im Einzelfall in Betracht, insbesondere bei intrakraniellen Pseudoaneurysmen mit hohem Blutungsrisiko (Ramgren et al. 2005). Dennoch kommt es trotz der

antithrombotischen Behandlung in den meisten Fällen zu einer spontanen Thrombose der Pseudoaneurysmen mit Reendothelialisierung.

Expertengruppe

PD Dr. med. Marcel Arnold, Neurologische Universitätsklinik Bern, Schweiz

Dr. med. Ralf Dittrich, Neurologische Universitätsklinik Münster

Prof. Dr. med. Franz Fazekas, Neurologische Universitätsklinik Graz, Österreich

Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. Bernd Ringelstein, Neurologische Universitätsklinik, Münster

Prof. Dr. med. Matthias Sitzer, Neurologische Klinik, Klinikum Herford

Federführend: *Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. Bernd Ringelstein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48148 Münster, Telefon: 02 51/83- 4 81 71*

E-Mail: ringels@uni-muenster.de

Die Leitlinie wurde im modifizierten Delphi-Verfahren erarbeitet.

Literatur

- Adams HP jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056– 1083.
- Alecu C, Fortrat JO, Ducrocq X, Vespignani H, DeBray JM. Duplex scanning diagnosis of internal carotid artery dissections. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:441– 447.
- Alimi Y, Di Mauor P, Tomachot L, Albanese J, Martin C, Alliez B, et al. Bilateral dissection of the internal carotid artery at the base of the skull due to blunt trauma: incidence and severity. *Ann Vasc Surg* 1998;12:557– 565.
- Aoki N, Sakai T. Rebleeding from intracranial dissecting aneurysm in the vertebral artery. *Stroke* 1990;21:1628– 1631.
- Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, Cantu C, Barinagarrementeria F, Roman G. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:150– 154.
- Arning C. Die Karotidynie im Ultraschallbild: Mythos, Syndrom oder Krankheitsbild? *Nervenarzt* 2004;75:1200– 1203
- Arnold M, Baumgartner RW, Stapf C, Nedeltchev K, Buffon F, Benninger D, et al. Ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection with isolated Horner syndrome. *Stroke* 2008;39:82– 86.
- Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, Schroth G, Loher TJ, Stepper F, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 2002;59:549– 553.
- Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, et al. Spontaneous acute dissection of the internal carotid artery: high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla with a dedicated surface coil. *Invest Radiol* 2006;41:105– 111.
- Bachmann R, Nassenstein I, Kooijman H, Dittrich R, Stehling C, Kugel H, et al. High-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla in the short-term follow-up of patients with proven cervical artery dissection. *Invest Radiol* 2007;42:460– 466.
- Bassetti C, Carruzzo A, Sturzenegger M, Tuncdogan E. Recurrence of cervical artery dissection. A prospective study of 81 patients. *Stroke* 1996;27:1804– 1807.
- Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report). *Neuro Sci* 2003;24(Suppl 1):S 4-S 7.
- Baumgartner RW, Arnold M, Baumgartner I, Mosso M, Gönner F, Studer A, et al. Carotid dissection with and without ischemic events: local symptoms and cerebral artery findings. *Neurology* 2001;57:827– 832.
- Bejjani GK, Monsein LH, Laird JR, Satler LF, Starnes BW, Aulisi EF. Treatment of symptomatic cervical carotid dissections with endovascular stents. *Neurosurgery* 1999;44:755– 760; discussion 760– 761.

- Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW, Canadian Stroke Consortium. Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003;34:2856– 2860.
- Benninger DH, Baumgartner RW. Ultrasound diagnosis of cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2006a;21:70– 84.
- Benninger D, Gandjour J, Georgiadis D, Stoeckli E, Arnold M, Baumgartner RW. Benign long-term outcome of conservatively treated cervical aneurysms due to carotid dissection. *Neurology* 2007;69: 486– 489.
- Benninger DH, Georgiadis D, Gandjour J, Baumgartner RW. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke* 2006b;37:377– 381.
- Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, Studer A, Nedeltchev K, Baumgartner RW. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 2004;35:482– 485.
- Biousse V, Bousser M: The myth of carotidynia. *Neurology* 1994;44: 993– 995.
- Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul PJ, Amarenco P, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:235– 239.
- Brandt T, Huasser I, Orbeck E, Grau A, Hartschuh W, Anton-Lamprecht I, et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998;44:281– 285.
- Caplan LR, Baquis GD, Pessin MS, D'Alton J, Adelman LS, DeWitt LD, et al. Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology* 1988;38:868– 877.
- Cervera A, Justicia C, Reverter JC, Planas AM, Chamorro A. Steady plasma concentration of unfractionated heparin reduces infarct volume and prevents inflammatory damage after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurosci Res* 2004;77:565 – 572.
- Combe J, Poinard P, Besancenot J, Camelot G, Cattin F, Bonneville JF, et al. Free-floating thrombus of the extracranial internal carotid artery. *Ann Vasc Surg* 1990;4:558– 562.
- Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, et al., Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology; American Stroke Association. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002;33:1934– 1942.
- DeBray JM, Lhoste P, Dubas F, Emile J, Saumet JL. Ultrasonic features of extracranial carotid dissections: 47 cases studied by angiography. *J Ultrasound Med* 1994;13:659– 664.
- DeBray JM, Marc C, Pautot V, Vielle B, Pasco A, Lhoste P, et al. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:448– 452.
- DeBray JM, Penisson-Besnier I, Dubas F, Emile J. Extracranial and intracranial vertebral dissections: diagnosis and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:46– 51.
- Dittrich R, Dziewas R, Ritter MA, Kloska SP, Bachmann R, Nassenstein I, et al. Negative ultrasound findings in patients with cervical artery dissections. Negative ultrasound in CAD. *J Neurol* 2006;253:424– 433.
- Dittrich R, Nassenstein I, Bachmann R, Maintz D, Nabavi DG, Heindel W, et al. Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology* 2007a;69:180– 186.
- Dittrich R, Rohsbach D, Heidbreder A, Heuschmann P, Nassenstein I, Bachmann R, et al. Mild mechanical traumas are possible risk factors for cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2007b;23: 275– 281.
- Djoughri H, Guillon B, Brunereau L, Levy C, Bousson V, Biousse V, et al. MR angiography for the long-term follow-up dissecting aneurysms of the extracranial internal carotid artery. *Am J Roentgenol* 2000;174:1137– 1140.
- Donnan GA, Davis SM. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice. *Stroke* 2005;36:2043– 2044.
- Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, et al. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:296– 303.
- Droste DW, Junker K, Stoegbauer F, Lowens S, Besselmann M, Braun B, et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001;12: 181– 185.
- Dziewas R, Konrad C, Dräger B, Evers S, Besselmann M, Luedemann P, et al. Cervical artery dissection – clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250: 1179– 1184.
- Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al. for the Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605– 2611.
- Evers S, Altenmüller E, Ringelstein EB. Cerebrovascular ischemic events in wind instrument players. *Neurology* 2000;55:865– 867.

- Fiebach J, Brand T, Knauth M, Jansen O. MRI with fat suppression in the visualization of wall hematoma in spontaneous dissection of the internal carotid artery. *Fortschr Röntgenstr* 1999;171: 290– 293.
- Friedman AH, Drake CG. Subarachnoid hemorrhage from intracranial dissecting aneurysm. *J Neurosurg* 1984;60:325– 334.
- Friedman WA, Day AL, Quisling RG, Sybert GW, Rhoton AL jr. Cervical carotid dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1980;7:204 – 214.
- Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001;57:1155– 1160.
- Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005;64:1612– 1614.
- Giroud M, Fayolle H, Andre N, Dumas R, Becker F, Martin D, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1443.
- Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, Wallesch CW. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:338– 342.
- Gould DB, Cunningham K. Internal carotid artery dissection after remote surgery. Iatrogenic complications of anesthesia. *Stroke* 1994;25:1276– 1278.
- Guillon B, Biousse V, Massiou H, Bousser MG. Orbital pain as an isolated sign of internal carotid artery dissection. A diagnostic pitfall. *Cephalgia* 1998;18:222– 224.
- Guillon B, Brunereau L, Biousse V, Djouhri H, Lévy C, Bousser MG. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 1999;53:117– 122.
- Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. Risk factors and precipitating neck movements causing vertebrobasilar artery dissection after cervical trauma and spinal manipulation. *Spine* 1999;24:785– 794.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857– 867.
- Heidbreder AE, Ringelstein EB, Dittrich R, Nabavi D, Metzke D, Kühlenbäumer G. Assessment of skin extensibility and joint hypermobility in patients with spontaneous cervical artery dissection (sCAD) and patients with Ehlers-Danlos syndrome (EDS). *J Clin Neurosci* 2008;15:650– 653.
- Hufnagel A, Hammers A, Schönle PW, Böhm KD, Leonhardt G. Stroke following chiropractic manipulation of the cervical spine. *J Neurol* 1999;246:683– 688.
- Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999;30:1083– 1090.
- Kaplan SS, Ogilvy CS, Gonzalez R, Gress D, Pile-Spellman J. Extracranial vertebral artery pseudoaneurysm presenting as subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24:1397– 1399.
- Kirsch E, Kaim A, Engelter S, Lyrer P, Stock KW, Bongartz G, et al. MR angiography in internal carotid artery dissection: improvement of diagnosis by selective demonstration of the intramural haematoma. *Neuroradiology* 1998;40:704– 709.
- Knibb J, Lenthall R, Bajaj N. Internal carotid artery dissection presenting with ipsilateral tenth and twelfth nerve palsies and apparent mass lesion on MRI. *Br J Radiol* 2005;78:659– 661.
- Koch S, Rabinstein AA, Romano JG, Forteza A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in internal carotid artery dissection. *Arch Neurol* 2004;61:510– 512.
- Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, Stöckli E, Benninger D, Arnold M, et al. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-Term Outcome. *Neurology* 2003;60: 271– 275.
- Laitt RD, Lewis TT, Bradshaw JR. Blunt carotid arterial trauma. *Clin Radiol* 1996;51:117– 122.
- Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006;67:1809– 1812.
- Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997;37:3– 12.
- Leys D, Moulin T, Stojkovic C, Begey S, Chavot D, for the DONALD Investigators. Follow-up patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:43– 49.
- Lisvoski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:576– 579.
- Liu AY, Paulsen RD, Marcellus ML, Steinberg GK, Marks MP. Long-term outcomes after carotid stent placement treatment of carotid artery dissection. *Neurosurgery* 1999;45:1368– 1373; discussion 1373– 1374.

- Logason K, Hårdemark HG, Bärlin T, Bergqvist D, Ahlstöm H, Karacagil S. Duplex scan findings in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:295– 298.
- Lu CJ, Sun Y, Jeng JS, Huang KM, Hwang BS, Lin WH, et al. Imaging in the diagnosis and follow-up evaluation of vertebral artery dissection. *J Ultrasound Med* 2000;19:263– 270.
- Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke* 1998; 29:2646– 2648.
- Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Combined endovascular treatment of dissecting vertebral artery aneurysms by using stents and coils. *J Neurosurg* 2001;94:427– 432.
- Lyrer PA. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: against. *Stroke* 2005;36:2042– 2043.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD 000255.
- Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Smith WS, et al. Endovascular management of extracranial carotid artery dissection achieved using stent angioplasty. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1280– 1292.
- Manabe H, Hatayama T, Hasegawa S, Islam SM, Suzuki S. Coil embolisation for ruptured vertebral artery dissection distal to the origin of the posterior inferior cerebellar artery. *Neuroradiology* 2000;42:384– 387.
- Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233– 2240.
- Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007;38:1837– 1842.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al., Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444– 1451.
- Molina CA, Alvarez-Sabin J, Schonewille W, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, et al. Cerebral microembolism in acute spontaneous internal carotid artery dissection. *Neurology* 2000; 55:1738– 1740.
- Moreau P, Albat B, Thevenet A. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1994;8:409 – 416.
- Müller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg* 2000;31:980– 988.
- Müllges W, Ringelstein EB, Leibold M. Non-invasive diagnosis of internal carotid artery dissections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:98– 104.
- Nebelsieck J, Sengelhoff C, Nassenstein I, Maintz D, Kühlenbäumer G, Nabavi DG, et al. Sensitivity of neurovascular ultrasound in the detection of spontaneous cervical artery dissection. *J Clin Neurosci* 2008 (in press).
- Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191– 195.
- Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 2005;36:2041– 2042.
- Norris JW, Beletsky V, Nadareishvili ZG. Sudden neck movement and cervical artery dissection. The Canadian Stroke Consortium. *CMAJ* 2000;163:38– 40.
- Oliveira V, Batista P, Soares F, Ferro JM. HITS in internal carotid dissections. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:330– 334.
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423– 430.
- Pelkonen O, Tikkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J, Lepojarvi M, Sotaniemi K. Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology* 2003;45:71– 77.
- Pelkonen O, Tikkakoski T, Pyhtinen J, Sotaniemi K. Cerebral CT and MRI findings in cervicocephalic artery dissection. *Acta Radiol* 2004;45:259– 265.
- Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673– 680.
- Perren F, Bocquet L, Saulnier F, Landis T, Sztajzel R. Does anticoagulation harm in acute cervical artery dissection? *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl. 4):146.
- Phan T, Huston 3rd J, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RD jr. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels: experience with 422 patients. *Stroke* 2001;32: 2282– 2286.
- Ramgren B, Cronqvist M, Romner B, Brandt L, Holtås S, Larsson EM. Vertebrobasilar dissection with subarachnoid hemorrhage:

- a retrospective study of 29 patients. *Neuroradiology* 2005;47:97– 104.
- Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 1994;121:103– 109.
- Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. Chiropractic manipulation and stroke: a population-based case-control study. *Stroke*. 2001;32: 1054– 1060.
- Sasaki O, Ogawa H, Koike T, Koizumi T, Tanaka RA. Clinicopathological study of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1991;75:874– 882.
- Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344:898– 906.
- Schievink WI, Limburg M, Oorthuys JW, Fleury P, Popoe FM. Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Stroke* 1990;21:626– 632.
- Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994a; 330:393– 397.
- Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke* 1996;27:622– 624.
- Schievink WI, Mokri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community. Rochester, Minnesota, 1987 – 1992. *Stroke* 1992; 24:1678– 1680.
- Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, Mokri B. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 1994b;35:809– 815; discussion 815– 816.
- Schievink WI, Wijdicks EF, Michels VV, Vockley J, Godfrey M. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 1998;50:1166– 1169.
- Sengelhoff C, Nebelsieck J, Nassenstein I, Maintz D, Nabavi DG, Kühlenbäumer G, et al. Neurosonographical follow-up in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurol Res* 2008 (in press).
- Siqueira Neto JI, Santos AC, Fabio SR, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996;27:2016 – 2019.
- Smith WS, Johnston SC, Skalabrini EJ, Weaver M, Azari P, Albers GW, et al. Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. *Neurology* 2003;60:1424– 1428.
- Steinke W, Rautenberg W, Schwartz A, Hennerici M. Noninvasive monitoring of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1994;25:998– 1005.
- Sturzenegger M. Spontaneous internal carotid artery dissection: early diagnosis and management in 44 patients. *J Neurol* 1995;242: 231– 238.
- Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Rihs F, Schmid C. Ultrasound findings in spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1993;24:1910– 1921.
- Touzé E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL for the Multicenter Survey on Natural History of Cervical Artery Dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003; 61:1347– 1351.
- Völker W, Besselmann M, Dittrich R, Nabavi D, Konrad C, Dziewas R, et al. Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 2005;64:1508– 1513.
- Völker W, Kühlenbäumer G, Dittrich R, Appenzeller S, Grewe S, Maintz D, et al. Identical twin pairs with cervical artery dissection concordant for temporal artery pathology. *Neurology* 2008a (in press).
- Völker W, Ringelstein EB, Dittrich R, Maintz D, Nassenstein I, Heindel W, et al. Morphometric analysis of collagen fibrils in skin of spontaneous cervical artery dissection patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008b, Jan 25 [Epub ahead of print].
- Weiller C, Müllges W, Ringelstein EB, Buell U, Reiche W. Patterns of brain infarctions in internal carotid artery dissections. *Neurosurg Rev* 1991;14:111– 113.
- Wessels T, Röttger C, Kaps M, Traupe H, Stolz E. Upper cranial nerve palsy resulting from spontaneous carotid dissection. *J Neurol* 2005;252:453– 456.
- Yamada M, Kitahara T, Kurata A, Fujii K, Miyasaka Y. Intracranial vertebral artery dissection with subarachnoid hemorrhage: clinical characteristics and outcomes in conservatively treated patients. *J Neurosurg* 2004;101:25– 30.
- Youl BD, Coutellier A, Dubois B, Leger JM, Bousser MG. Three cases of spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1990; 21:618– 625.