

Aus der Neurologischen Universitätsklinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten

Analyse der Vulnerabilität arteriosklerotischer Plaques der A. carotis
interna mittels hochauflösender 3 Tesla MRT im Vergleich zur
Echogenität im B-Mode-Ultraschall

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Cornelia Schmidt

aus
Verl
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Rolf Kern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Inhalt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	1
TABELLENVERZEICHNIS.....	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
1 EINLEITUNG.....	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Einteilung der Carotisstenose.....	4
1.3 Entstehung der Carotisstenose	5
1.4 Arteriosklerose/Atherogenese	6
1.4.1 Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose.....	8
1.5 Die vulnerable Plaque	9
1.6 Diagnostik der Carotisstenose.....	10
1.7 Bedeutung der MRT in der Diagnostik der Carotisstenose.....	11
1.7.1 Vulnerabilitätskriterien der Plaque im MRT-Bild	12
1.7.2 Modifizierte AHA-Klassifikation für MRT	13
1.8 Bedeutung der Sonographie in der Diagnostik der Carotisstenose	15
1.8.1 Vulnerabilitätskriterien der Plaque in der Sonographie.....	15
1.9 Therapieindikation	17
1.10 Ziel der Arbeit.....	18
2 MATERIAL UND METHODEN	20
2.1.1 Studiendesign und Studienteilnehmer	20
2.1.2 Klinische Parameter der Studienteilnehmer	21
2.2 MRT.....	21
2.2.1 Technische Grundlagen der MRT.....	21
2.2.2 Gewebe-Komponentenanalyse mittels MRT	21

2.2.3	3 Tesla MRT	22
2.3	Datenerhebung MRT	22
2.4	Datenanalyse und Auswertung MRT	24
2.5	Sonographie	25
2.5.1	B-Bild	25
2.5.2	Real-time-Compound B-Mode-Sonographie	25
2.5.3	Dopplersonographie	25
2.5.4	Farbkodierte Duplexsonographie.....	26
2.6	Datenerhebung Sonographie	26
2.7	Auswertung Sonographie	27
2.7.1	Grundlagen Quantifizierung Stenosegrad	27
2.7.2	Stenosegraduierung	28
2.7.3	Auswertung Plaquemorphologie.....	28
2.8	Statistische Auswertung	30
3	ERGEBNISSE	31
3.1.1	Basischarakteristika des Patientenkollektivs	31
3.1.2	Risikofaktoren und Symptomatik	33
3.2	Auswertung Plaquemorphologie MRT	34
3.2.1	AHA-Klassifikation und Klinik.....	34
3.2.2	Vaskuläre Risikofaktoren, Alter und AHA-Klassifikation	37
3.2.3	Vorkommen einer Plaqueeinblutung und Klinik	38
3.3	Auswertung Plaquemorphologie Sonographie	38
3.3.1	Stenosegrad, Echogenität, Oberflächenbeschaffenheit und Klinik	39
3.4	Vergleich der Plaquemorphologie in MRT und Sonographie.....	42
3.4.1	Korrelation der AHA-Typen mit Echogenität und Plaqueoberfläche ...	42
3.4.2	Korrelation des AHA-Typ VI mit sonographisch echoarmen Plaques.	45
3.4.3	Korrelation der Hyperintensität in T1 und sonographischer Echogenität	46
3.5	Fallbeispiele	48
3.5.1	Beispiel AHA-Typ VI	49
3.5.2	Beispiel AHA-Typ IV-V	51

4 DISKUSSION	53
4.1 Ergebnisse der Fragestellung.....	53
4.2 Auswahl, Alter und Geschlecht des Studienkollektivs	54
4.3 Beurteilung der Plaque mittels MRT	54
4.3.1 AHA-Klassifikation	56
4.3.2 Detektion einer Plaqueeinblutung.....	57
4.4 Beurteilung der Plaque mittels Sonographie	59
4.5 Vergleich der Plaquemerkmale in MRT und Sonographie.....	60
4.6 Weitere Diagnostika und prognostische Parameter für Vulnerabilität.....	62
4.7 Ausblick.....	63
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	65
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	68
7 LEBENSLAUF	76
8 DANKSAGUNG.....	77

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Merkmale der AHA-Typen, modifiziert nach Sary et al. ²⁷	8
Abbildung 2: Berechnung des lokalen Stenierungsgrades nach ECST- Definition und des Stenosegrades relativ zum distalen Gefäßdurchmesser nach NASCET-Definition. (D= distaler Gefäßdurchmesser; R= residualer Gefäßdurchmesser, L= lokaler Gefäßdurchmesser.) ^{88, 90}	28
Abbildung 3: Absolute und relative Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Plaques auf das Patientenkollektiv	32
Abbildung 4: Absolute Anzahl symptomatischer und asymptomatischer Plaques verteilt auf die AHA-Typen	35
Abbildung 5: Relativer Anteil symptomatischer und asymptomatischer Plaques der AHA-Typen	35
Abbildung 6: Verteilung der AHA-Typen bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques	36
Abbildung 7: Häufigkeiten der Detektion von Hyperintensitäten in T1 bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques	38
Abbildung 8: Plaqueechogenität bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques.....	41
Abbildung 9: Absolute und relative Beschreibung der Plaqueechogenität bei den verschiedenen AHA-Typen.....	44
Abbildung 10: Anteil sonographisch echoarmer Plaques bei AHA-Typ VI und den übrigen AHA-Typen	45
Abbildung 11: Relative Verteilung der Echogenitätstypen bei in T1 hyperintensen und nicht hyperintensen Plaques in der MRT	47
Abbildung 12: ACI-Stenose (rechts) eines 60-jährigen Patienten, dargestellt mittels MRT	49
Abbildung 13: ACI-Stenose (rechts) eines 60-jährigen Patienten, dargestellt mittels FKDS	50
Abbildung 14: ACI-Stenose (links) einer 65-jährigen Patienten, dargestellt mittels MRT	51
Abbildung 15: ACI-Stenose (links) einer 65-jährigen Patienten, dargestellt mittels FKDS	52

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risikofaktoren, welche die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose begünstigen²⁴	9
Tabelle 2: Modifizierte AHA-Typen nach Cai et al.⁶⁰	14
Tabelle 3: MRT-Messprotokoll	23
Tabelle 4: MRT-Merkmale der AHA-Typen nach Cai et al.....	24
Tabelle 5: Verteilung von Alter und Geschlecht der Studienpopulation	31
Tabelle 6: Übersicht über die Risikofaktoren der Studienpopulation	33
Tabelle 7: Verteilung der AHA-Typen der Studienpopulation.....	34
Tabelle 8: Übersicht Plaque-Typ und Risikofaktoren	37
Tabelle 9: Stenosegrad und Plaquemorphologie bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques	39
Tabelle 10: Sonographisch ermittelte Plaquemorphologie bei den verschiedenen AHA-Typen	42
Tabelle 11: Vorkommen sonographisch echoarmer Plaques bei AHA-Typ VI im Vergleich zu anderen AHA-Typen	45
Tabelle 13: Plaqueechogenität bei in T1 hyperintensiven und nicht hyperintensiven Plaques.....	46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (in alphabetischer Reihenfolge)

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACI	Arteria carotis interna
ACC	Arteria carotis communis
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
BMT	Best medical treatment
Bzw.	Beziehungsweise
CAS	Carotis-Stenting
CEA	Carotis-Endarteriektomie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
ECST	The European Carotid Surgery Trial
Et al.	Et alii/alia
HDL	High-density lipoprotein
LDL	Low-density lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein a
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
S.	Siehe
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
WHO	World Health Organization
Vgl.	Vergleiche
Vs.	Versus
Z.B.	Zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist neben kardialen Erkrankungen und bösartigen Neubildungen eine der weltweit häufigsten Todesursachen und Gründe für dauerhafte Behinderung und Pflegebedürftigkeit.¹⁻⁴ Zwar ist in Deutschland in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit nach Schlaganfall beobachtet worden, die Prävalenz ist jedoch, wahrscheinlich aufgrund der älter werdenden Bevölkerung, angestiegen.⁵ 80 bis 85% aller Schlaganfälle sind ischämisch bedingt. In Deutschland kommt es pro Jahr zu ca. 200.000 ischämisch bedingten Schlaganfällen. Etwa 20% der ischämischen Schlaganfälle werden durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße verursacht, so dass man davon ausgehen kann, dass es pro Jahr ca. 30.000 Schlaganfälle in Zusammenhang mit Carotisstenosen gibt. Dabei sind oft rupturierte Plaques mit nachfolgender arterio-arterieller Embolie, manchmal aber auch hämodynamische Ursachen bei höchstgradigen stenosierenden Prozessen für eine zerebrale Ischämie, die sich in einer TIA oder Hirninfarkt äußern kann, verantwortlich.^{3, 6-8} Neben der Carotisstenose sind Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, Herzinfarkte, Herzklappenfehler und Erkrankungen kleiner Gefäße gängige Ursachen eines ischämischen zerebralen Ereignisses.³

1.2 Einteilung der Carotisstenose

Die Plaques der Aa. carotides, welche die Stenose bedingen, befinden sich häufig an Orten stärkerer Turbulenzen und dadurch veränderter Scherkräfte, weshalb sich ein Großteil der Stenosen im Bereich der Carotisbifurkation und der von ihr abzweigenden A. carotis interna befinden.⁹ Die Prävalenz von extrakraniellen Carotisstenosen (>50% NASCET) beträgt 1 bis 3% aller Erwachsener und steigt bei Personen über 65 Jahren auf etwa 6,9% an.⁶⁻⁸

Carotisstenosen werden anhand der klinischen Symptomatik in symptomatisch und asymptomatisch eingeteilt. Eine Carotisstenose gilt als symptomatisch, wenn bei einem Patienten innerhalb der vorherigen sechs Monate retinale Ischämien, halbseitige Paresen, kontralaterale Sensibilitätsstörungen, Aphasie oder Sprechstörungen vorgelegen haben oder vorliegen, oder wenn durch die bildgebenden Verfahren eine akute/subakute, klinisch stumme Ischämie nachgewiesen wird.⁸

Retinale Ischämien äußern sich meist in einer vorübergehenden monokulären Blindheit („Amaurosis fugax“), ausgelöst durch einen embolischen Verschluss der A. centralis retinae, aus der A. ophthalmica, ausgehend von der der A. carotis interna. Eine TIA wird beschrieben als vorübergehende Episode neurologischer Ausfälle, ausgelöst durch fokale Ischämie, ohne dass ein Korrelat eines akuten Infarktes in der Bildgebung nachgewiesen werden kann.¹⁰ Eine TIA gilt stets als Vorstufe eines Schlaganfalls und daher als abklärungs- und therapiebedürftig.¹⁰ Ist die neurologische Symptomatik nach Ischämie nicht regredient und lässt sich ein bildmorphologisches Korrelat eines zerebralen Infarktes darstellen, geht man von einem Schlaganfall aus.^{3, 10, 11} Das Risiko eines (ggf. erneuten) Schlaganfalls nach ischämischem Ereignis ist hoch und beträgt innerhalb des nächsten Jahres um die 5%. Ältere Studien gingen von einem noch höheren 1-Jahres-Risiko von bis zu 20% aus.^{3, 10, 12}

Lagen in den vorherigen sechs Monaten keine der oben beschriebenen Symptome oder Merkmale in der Bildgebung vor, gilt die Stenose als asymptomatisch.⁸ Das Risiko, dass asymptomatische Patienten mit mittlerem Stenosegrad ($> 50\%$ ^{NASCET}) innerhalb eines Jahres einen ipsilateralen Schlaganfall erleiden, ist unter BMT („best medical treatment“) sehr gering; die Angaben schwanken zwischen 0,34 und 3% und zeigen die Tendenz zur weiteren Abnahme in den letzten 10 Jahren.^{3, 8, 13, 14} Ab einem Stenosegrad von 80% ^{NASCET} schätzt man das Risiko eines Carotisverschlusses auf ca. 2-5% pro Jahr und bei höchstgradigen 80- bis 99-prozentigen Carotisstenosen wird von einem Risiko von mindestens 10% pro Jahr ausgegangen. Jedoch kommt es aufgrund der Kollateralisationsmöglichkeiten hier nur in ca. 25% zu einer zerebralen Ischämie.¹⁵

1.3 Entstehung der Carotisstenose

Der Genese einer Stenose der A. carotis interna liegen folgenden Mechanismen zugrunde. In den Bereichen der Arterie, in welchen andere Fließeigenschaften des Blutes bestehen und daher auch veränderte Scherkräfte wirken, erfolgt eine reaktive Intima-Verdickung. An diesen Stellen wird die Akkumulation von Lipiden und anderen Blutbestandteilen und damit die zusätzliche Verdickung der Intima durch arteriosklerotische Veränderungen begünstigt.^{16, 17} Die Arteriosklerose der A. carotis interna ist gekennzeichnet durch Entzündungsprozesse, Untergang der extrazellulären Matrix und Neovaskularisation. Sie wird außerdem durch epigenetische Veränderungen beeinflusst. Diese Charakteristika, die in den folgenden Kapiteln

ausführlicher beschrieben werden, begünstigen das Fortschreiten der Arteriosklerose und die Entstehung einer Läsion der Arterie, welche das Risiko eines zerebrovaskulären, ischämischen Ereignisses birgt.⁷

1.4 Arteriosklerose/Atherogenese

Unter Arteriosklerose versteht man eine multifokal auftretende, fortschreitende, immuninflammatorische Erkrankung großer und mittelgroßer Arterien, welche mit Lipidablagerungen, Entzündungsvorgängen und Untergang von Komponenten der extrazellulären Matrix der Gefäßwand einhergeht.^{7, 16-18} Die WHO (World Health Organization) definiert die Arteriosklerose als variable Kombination von Veränderungen der Gefäßintima. Diese werden beschrieben als herdförmige Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, in Kombination mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien.¹⁹

Für die Entwicklung der Gefäßmorphologie im Rahmen der Atherogenese gibt es verschiedene Hypothesen. Sicher ist, dass Hypercholesterinämie, proinflammatorische und prothrombotische Prozesse die Entstehung und Entwicklung entscheidend beeinflussen.

Als Grundlage hat sich überwiegend die „Response-to-injury“-Hypothese von Russell Ross durchgesetzt.^{20, 21} Nach dieser liegt der Arteriosklerose eine lokale Beeinträchtigung der Endothelfunktion durch Scherstress und Hyperlipidämie zugrunde. Durch Verletzung der anatomischen oder funktionellen Gegebenheiten, wie der endothelialen Barrierefunktion, ist eine Einwanderung von Makromolekülen (Plasmabestandteile) und Entzündungszellen, insbesondere von Monozyten bzw. Makrophagen und T-Lymphozyten, in den subendothelialen Raum möglich. Dieser Prozess wird durch Freisetzung chemotaktischer Mediatoren zusätzlich stimuliert.^{21, 22} Das kennzeichnet die Frühläsionen der Gefäße, welche bereits im Kindesalter gefunden werden können.²³ Damit einhergehend gelangen auch Lipide, darunter das für die Atherogenese sehr bedeutende LDL-Cholesterin, in den subendothelialen Raum und werden über Scavenger Rezeptoren größtenteils von Makrophagen aufgenommen.⁷

Die dadurch entstehenden Schaumzellen akkumulieren, woraus sich streifenartige Anordnungen ergeben („fatty streaks“). Makrophagen können diese Lipidansammlungen nur unzureichend eliminieren, welches einerseits die Apoptose

einiger Makrophagen und Freisetzung von extrazellulären Lipiden in der Intima bedingt, andererseits sammeln sich auch apoptoseresistente mit Lipiden angereicherte Makrophagen in der Intima an.²⁴ Die daraus entstehende Intimaschwellung ist hämodynamisch meist noch nicht relevant, weshalb die Arteriosklerose in diesem Stadium klinisch überwiegend nicht symptomatisch ist. Außerdem ist in diesem Stadium bei Regeneration der Endothelfunktion eine Regression der Läsion möglich. Man geht davon aus, dass dieses Stadium in der Bevölkerung sehr verbreitet vorkommt, meist jedoch unbemerkt bleibt.^{21, 24}

Die Invasion von modifizierten Lipoproteinen, besonders modifiziertem und oxidiertem LDL, führt zusätzlich zur Aktivierung einer komplexen Entzündungskaskade, sodass die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Mitogenen induziert wird. So kommt es zur Proliferation fibromuskulärer Zellen und einem Umbau der extrazellulären Matrix, wodurch eine weitere Größenzunahme der atherosklerotischen Läsion bedingt wird. Die Gefäßversorgung dieser Region ist nun nicht mehr ausreichend und es kommt hypoxie-, aber auch inflammationsbedingt zur Ausschüttung von angiogenetischen Faktoren und zur Neovaskularisation. Dadurch wird eine komplexe Plaque gebildet.⁷ Im Weiteren kommt es entweder zum Umbau der entstandenen Plaque in überwiegend fibröses Gewebe, zur Kalzifizierung der Plaque oder zur Entwicklung einer Plaque mit zentralem, komplex zusammengesetztem Lipidkern, dem sogenannten Atherom.^{21, 24} Meist bildet sich eine zunehmend derbe kollagenreiche fibröse Kappe um den Lipidkern und grenzt die Läsion so gegen den Blutstrom und gegen die in diesem enthaltenden, zur Aggregation neigenden Bestandteile ab.^{16, 21} Diese fibröse Kappe ist durch die Größenprogredienz der Plaque zunehmend mechanischen Kräften ausgesetzt (Blutstrom, Wandspannung). Bleibt diese intakt, ist wieder ein Umbau in eine überwiegend fibröse oder kalzifizierte Läsion möglich. Kommt es jedoch zu Erosion oder Ruptur der fibrösen Kappe und somit auch der Plaque ist eine Einblutung möglich. Dies führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und begünstigt die Bildung eines Thrombus. Durch postthrombotisches Plaquewachstum und partiellen oder vollständigen Gefäßverschluss oder durch Embolie kann es zur Ischämie des abhängigen Gewebes kommen. Diese Läsion, gekennzeichnet durch Plaqueruptur oder -erosion, kann sich durch Umbauprozesse wieder zu einer stabileren Läsion mit intakter, fibröser Kappe entwickeln, überwiegend fibrosieren oder kalzifizieren.^{21, 24, 25}

1992 haben Stary et al. zur einheitlichen Beschreibung der Morphologie der arteriosklerotischen Gefäßveränderung die AHA-Klassifikation eingeführt und in den darauffolgenden Jahren mehrmals angepasst. Diese teilt die atherosklerotischen Gefäßwandverdickungen und Läsionen in acht verschiedene Typen ein.^{16, 17, 26}

In der folgenden Abbildung werden die acht AHA-Typen beschrieben und es wird verdeutlicht, dass teilweise ein Übergang der verschiedenen Typen ineinander möglich ist.

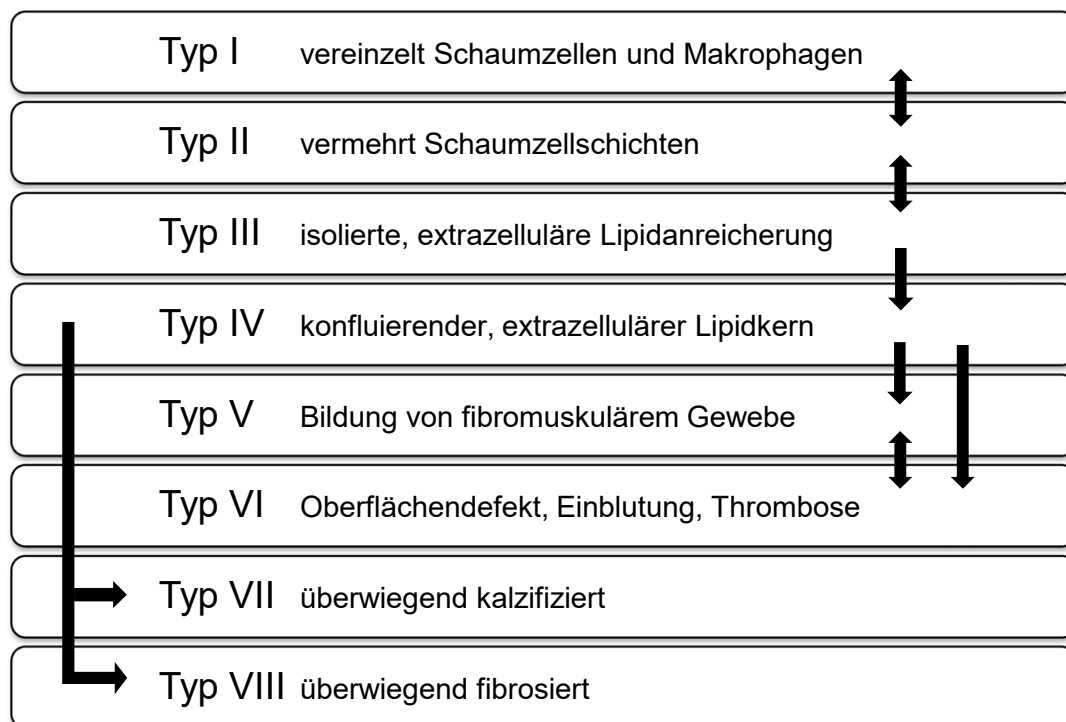


Abbildung 1: Merkmale der AHA-Typen, modifiziert nach Stary et al.²⁷

Typ I-III: eine komplette Regression zu einer normalen Gefäßwand ist möglich.

Typ IV-VI: durch Fibrosierung oder Kalzifizierung ist eine Entwicklung zu Typ VII oder Typ VIII möglich.

1.4.1 Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose

Auf Grundlage der oben geschilderten Prozesse und der Bedeutung, der dem LDL-Cholesterin dabei zugeschrieben wird, sollen folgende Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose hervorgehoben werden.²⁴

Tabelle 1: Risikofaktoren, welche die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose begünstigen²⁴

Risikofaktoren	Mechanismus	Folge
familiäre Disposition Hormone Lebensstil Geschlecht Alter	LDL Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓	Aktivierung/ Verstärkung der Atherogenese
Nikotinabusus, Toxine Homocystein ↑ chronische Infekte Nierenerkrankungen Diabetes mellitus körperliche Inaktivität immunsuppressive Therapie Lp (a)↑, Fibrinogen↑, CRP↑	Bildung von modifiziertem Lipoprotein, besonders LDL	
Bluthochdruck andere lokale Faktoren	Scherstress/Endotheldysfunktion	
Hyperlipidämie	Endotheldysfunktion	

Es wird zudem eine durch Infektion der Plaque durch Viren, Bakterien und andere periodontale Mikroorganismen verursachte Verstärkung der Entzündungsreaktion diskutiert. Eine Verstärkung scheint sehr wahrscheinlich, eine für die Arteriosklerose kausale Bedeutung ist bis heute jedoch nicht nachgewiesen.^{24, 28}

1.5 Die vulnerable Plaque

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Studien der Versuch unternommen, eine Plaquemorphologie zu definieren, welche verstärkt das Risiko eines unvorhergesehenen ischämischen zerebralen Ereignisses birgt. In dem Zusammenhang wurde der Begriff der „vulnerablen Plaque“ entwickelt.²⁹ Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass sie zu Plaqueruptur, thrombotischen Komplikationen sowie zur raschen Progression neigt und daher ein hohes Risiko ein ischämisches Ereignis zu bedingen birgt.^{7, 29-32} Ursächlich für eine Plaqueinstabilität sind eine sehr ausgeprägte Entzündungsreaktion mit vermehrter Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und das dadurch bedingte Ungleichgewicht zwischen Proteolyse, Umbau und Reparatur der extrazellulären Matrix, besonders im

Bereich der fibrösen Kappe.⁷ Als entscheidende Prädiktoren für Vulnerabilität der Plaque gelten ein großer, lipidreicher nekrotischer Kern, eine dünne fibröse oder ulzerierte Kappe mit Verlust an fibromuskulären Zellen, Plaqueeinblutung sowie ausgeprägte Neovaskularisation.^{7, 29, 33-37} Dabei ist auch das Alter der Plaqueeinblutung bedeutend, da das Risiko der Embolisation bei frischen Einblutungen deutlich höher ist als bei älteren.³⁸

Diese Läsionen, die gekennzeichnet sind durch eine dünne fibröse Kappe, einen nekrotischen und lipidreichen Kern und eine Einblutung, werden auch als „weiche Plaques“ bezeichnet und besitzen, ebenso wie Plaques mit ulzerierter Oberfläche, ein erhöhtes Risiko für ein ipsilaterales ischämisches Ereignis.³⁹

Überwiegend fibrös umgebaute Plaques sind vom Aufbau relativ stabil. Kalzifizierte Läsionen werden von einigen Autoren als vulnerabel beschrieben, da eine Assoziation großer Kalzifikationen mit einer Plaqueeinblutung beobachtet wurde, von anderen jedoch als stabil.^{7, 33, 35, 40} Dabei geht die Tendenz heute aber eher von einer stabilisierenden Wirkung der Kalzifikation auf die Plaque aus.^{38, 41} Diese Plaques, die gekennzeichnet sind durch Fibrosierung, einen hohen Kalziumanteil und ihre glatte Oberfläche, werden auch als „harte Plaques“ bezeichnet und weisen ein geringeres Embolisationsrisiko auf.^{38, 39}

Das bei instabiler Plaque bestehende Risiko unvorhersehbarer ischämischer Ereignisse veranschaulicht die Bedeutung der frühzeitigen Diagnostik und Therapie und zeigt die Wichtigkeit präventiver Plaquestabilisierung. Neben allgemeiner Risikofaktorenreduktion für Arteriosklerose, im Sinne von „Lifestyleänderung“ und optimaler Blutdruckeinstellung, hat auch die medikamentöse Therapie mit Langzeit-antithrombotischer Therapie und besonders mit Statinen einen großen Stellenwert erreicht.^{14, 29}

1.6 Diagnostik der Carotisstenose

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose wird zur Diagnostik, vor Intervention und zur Verlaufsbeobachtung auch nach revaskularisierenden Maßnahmen (CEA oder CAS) empfohlen, ein nicht invasives Diagnostikum zu wählen. Davon sind Dopplersonographie und Farbkodierte Duplexsonographie als Goldstandard etabliert und könnten durch weitere nicht invasive Verfahren, wie die MR-Angiographie oder CT-Angiographie ergänzt oder durch sie ersetzt werden, wenn eine

Ultraschalluntersuchung kein ausreichendes Ergebnis erbringt. Erst wenn die nicht invasiven Verfahren widersprüchliche oder nicht zu verwertende Befunde ergeben haben, wird eine DSA (digitale Subtraktionsangiographie), also ein invasives Diagnostikum empfohlen, welches bisher die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist, jedoch ein gering erhöhtes Risiko für vorübergehende oder auch bleibende neurologische Defizite birgt.^{8, 15, 42}

Wenn es um die Indikationsstellung für revaskularisierende Maßnahmen der Stenose, das heißt für eine operative Carotis-Endarteriektomie oder bei erhöhtem Operations-Risiko für ein interventionelles Carotisstenting, geht, wird bisher überwiegend die klinische Symptomatik des Patienten und der sonographisch oder durch DSA ermittelte Stenosegrad zur Entscheidungsfindung herangezogen.^{8, 15, 43, 44}

Studien haben gezeigt, dass die in der Duplexsonographie beobachtete Stenoseprogression, eine TIA oder ein Schlaganfall in der Vergangenheit, aber auch Merkmale die Plaquemorphologie betreffend starke Prädiktoren für ischämische Ereignisse sind.³⁷ Zur Therapieabwägung bei nicht eindeutiger Empfehlung für einige Risikokonstellationen, also zur Einschätzung des Risikopotenzials einer Carotisstenose, gewinnen daher weiterführende bildgebende Verfahren zur Mitbeurteilung der Zusammensetzung und der Oberflächenmerkmale der Plaque neben der Stenosegraduierung an Bedeutung.³⁸

1.7 Bedeutung der MRT in der Diagnostik der Carotisstenose

Die MR-Angiographie ist als zusätzlich oder alternativ zur Sonographie angewendetes Diagnostikum zur Stenosegraduierung der Carotisstenose weit verbreitet. Besonders höhergradige Stenose können mit guter Sensitivität und Spezifität klassifiziert werden.^{44, 45} Die TOF-Angiografie ermöglicht ohne Kontrastmittel eine flussabhängige, dreidimensionale Darstellung der Stenose mit guter Sensitivität und Spezifität.^{44, 46} In der Vergangenheit hat sich bei der Bestimmung des Stenosegrades die durch flussbedingte Artefakte ausgelöste Gefahr der Über- oder Unterschätzung gezeigt, sodass sich eine Abgrenzung der subtotalen Stenose zum Verschluss gelegentlich schwierig gestaltet.⁴⁵⁻⁴⁷

Die daher häufiger angewendete, kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie ist im Gegensatz zur TOF-Angiographie flussunabhängig, dadurch weniger artefaktanfällig, schneller durchführbar, erfordert aber die Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel. Auch bei dieser Methode wurden Überschätzungen der Stenose aufgrund schwieriger Koordination der optimalen Kontrastmittelanflutung und des

Aufnahmezeitpunktes beobachtet.^{42, 44, 46} Außerdem ist die Kontrastmittel-verstärkte MR-Angiographie aufgrund des Einsatzes von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel als invasiv zu werten. Zusätzlich wird eine durch Kontrastmittel ausgelöste nephrogene systemische Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion diskutiert.^{45, 48} Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass Gadolinium potenziell und besonders bei wiederholten Kontrastmittelbasieren MRT Untersuchungen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich so in neuronalem Gewebe ablagern kann.⁴⁹

Über die Stenosegraduierung hinaus ist die MRT besonders gut geeignet, um Weichgewebe zu kontrastieren und gewinnt bei der Beurteilung der Plaquemorphologie an Bedeutung. Einzelne Plaquekomponenten wie fibrotisches lipidreiches Gewebe oder Plaqueeinblutungen lassen sich sehr gut darstellen.⁵⁰⁻⁵² Die MRT zur in vivo Darstellung der Gefäßmorphologie und Plaquezusammensetzung wurde mehrfach histologisch validiert und es wurde eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion der einzelnen Plaquekomponenten nachgewiesen.^{36, 52-55} Die Studien zur Beurteilung der Vulnerabilität anhand Plaquemorphologie sind jedoch noch recht neu und heterogen in der Umsetzung, sodass die MRT diesbezüglich noch keinen Standard in der Diagnostik der Carotisstenose darstellt. Technische Weiterentwicklungen in den letzten Jahren, auch bezüglich der Verwendung höherer Feldstärken, haben dazu geführt, dass die Plaquemorphologie noch besser abgebildet werden kann.^{45, 55} Auch gibt es Studien, welche durch computerbasierte Quantifizierung der einzelnen Komponenten-Anteile der Plaque den Versuch einer noch genaueren Abbildung unternehmen.³²

Vorteile der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind die höhere räumliche Auflösung, der gute Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenbelastung. Nachteilig sind die relativ hohen Kosten, die im Vergleich zur Sonographie längere Untersuchungsdauer, der Ausschluss einiger Patienten aufgrund von Klaustrophobie und Metallimplantaten sowie die Artefakt-Anfälligkeit bei nicht ausreichend kooperationsfähigen Patienten.^{45, 47}

1.7.1 Vulnerabilitätskriterien der Plaque im MRT-Bild

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 von Gupta et al. beschreibt, dass mittels MRT und Darstellung der Plaquezusammensetzung eine gute Risikoabschätzung für ein zerebrovaskuläres Ereignis möglich ist.⁵⁵ Die Identifikation und Differenzierung einzelner Plaquekomponenten erfolgt aufgrund ihres typischen Signalverhaltens in unterschiedlich gewichteten MRT-Sequenzen.⁵¹ Zahlreiche Studien haben gezeigt,

dass die histomorphologisch als vulnerabel beschriebenen Plaqueeigenschaften wie Einblutung, lipidreicher/nekrotischer Kern und auch eine dünne oder rupturierte, fibröse Kappe mittels MRT sehr gut detektiert werden können und signifikant häufiger zu ipsilateralem ischämischen zerebrovaskulärem Ereignis führen.^{36, 37, 50, 52, 53, 55-57} Dabei wird der in der MRT nachgewiesenen Plaqueeinblutung besondere Vulnerabilität und ein hoher Vorhersagewert für Schlaganfall zugeschrieben.^{6, 56} Saam et al. beschreiben in einer Metaanalyse 2013 das vermehrte Vorkommen von zerebralen Embolien bei im MRT identifizierter Plaqueeinblutung und ein etwa 6-mal höheres Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis.⁵⁶ Dabei sei jedoch die Differenzierung zwischen einem intraluminalen Thrombus, welcher direkt das Risiko der Verschleppung nach intrazerebral und einer Ischämie birgt, und einer akuten Plaqueeinblutung oftmals schwierig.⁵⁶

Es gibt mehr als eine MRT-Methode, um eine Einschätzungen der Vulnerabilität mittels Darstellung der Plaquemorphologie vorzunehmen und es herrscht Heterogenität in verschiedenen Studien.^{37, 54, 55} Einige Autoren verwenden Multisequenzanalysen, andere beschränken sich auf die Analyse von ein oder zwei Wichtungen. Geht es um die Plaquezusammensetzung werden meist mehrere verschieden gewichtete Sequenzen analysiert, zum Beispiel und wie auch in dieser Arbeit unter Verwendung von TOF-Angiographie, T1-, T2- und PD-gewichteter Sequenz. Die TOF-Angiographie eignet sich besonders gut für die Beurteilung der fibrösen Kappe und für kalzifizierte Bereiche. Für die genaue Quantifizierung, also für eine noch genauere Abgrenzung der einzelnen Komponenten, der fibrösen Kappe und für die Darstellung von Neovaskularisation, wurde oft auch der Beitrag von Kontrastmittel untersucht.⁵² Wird der Fokus auf die Darstellung einer Plaqueeinblutung gelegt, empfehlen einige Autoren die Analyse einer fettsupprimierten, T1-gewichteten Sequenz und in dieser die Identifikation von Hyperintensitäten im Vergleich zu der normalen Gefäßwand oder dem M. sternocleidomastoideus.^{54, 56, 58} Andere empfehlen Hyperintensitäten in mehreren Wichtungen zu identifizieren (T1-Wichtung und TOF-Angiographie).⁵⁹

1.7.2 Modifizierte AHA-Klassifikation für MRT

Die technischen Weiterentwicklungen der MRT erlauben es zwischen histologischen Subtypen der Plaques zu unterscheiden und so können diese den weiter oben beschriebenen AHA-Typen der arteriosklerotischen Läsionen zugeordnet werden.⁵⁵ Cai et al. haben gezeigt, dass mittels Anwendung einer modifizierten AHA-Klassifikation fortgeschrittene von moderaten und frühen Plaques unterschieden

werden konnten.⁶⁰ Diese Klassifikation fasst einige Typen der AHA-Klassifikation zusammen und ordnet ihnen spezielle durch MRT darstellbare Merkmale zu. Die folgende Tabelle fasst diese modifizierten AHA-Typen mit ihren histomorphologischen Eigenschaften zusammen und zeigt, wie diese sich im MRT darstellen.

Tabelle 2: Modifizierte AHA-Typen nach Cai et al.⁶⁰

Plaque-Typ	Histomorphologische Merkmale	Merkmale im MRT
I-II	annähernd normale Wanddicke, keine Kalzifikation	normale Gefäßwanddicke, keine Hypointensitäten
III	diffuse Verdickung der Intima oder kleine, exzentrische Plaque ohne Kalzifikation	Gefäßwandverdickung, in T1 und PD gelegentlich leicht hyperintens
IV-V	Plaque mit lipidreichem oder nekrotischem Kern, umgeben von fibrösem Gewebe mit möglicher Kalzifizierung	Plaque in TOF und T1 isointens, T2 und PD iso-hyperintens
VI	komplexe Plaque, evtl. mit Oberflächendefekt, Hämorrhagie oder Thrombus	Plaque in TOF und T1 hyperintens, T2 und PD iso-hyperintens, evtl. in TOF kein hypointenses Band juxtaluminär (fibröse Kappe rupturiert)
VII	kalzifizierte Plaque	Plaque in TOF, T1, T2, PD hypointens
VIII	fibrotische Plaque ohne lipidreichen Kern, evtl. leichte Kalzifizierung	variable/ inhomogene Signalintensitäten, keine andere Zuordnung möglich

Dabei haben Cai et al. gezeigt, dass der Typ VI mit TIA und Schlaganfall assoziiert war und einen unabhängigen Risikofaktor für diese darstellte.^{50, 54} Gupta et al. haben beschrieben, dass sich der Typ IV-V, das lipidreiche Atherom, wie weiter oben erklärt, leicht zu einem Typ VI entwickeln und zu Plaqueruptur und Embolie führen kann.⁵⁵

1.8 Bedeutung der Sonographie in der Diagnostik der Carotisstenose

Durch sonographische Diagnostik können der Stenosegrad, die Lokalisation und Ausdehnung, die hämodynamische Kompensation sowie morphologische Parameter der Carotisstenose erhoben werden.

Mittels B-Bild kann zwischen arteriosklerotischer und anderer Genese der Stenose, wie z.B. Vaskulitis oder Dissektion, unterschieden und die Echogenität der Plaque untersucht werden. Mittels der Dopplersonographie erfolgen anhand Messung der Fließeigenschaften des Blutes die genaue Bestimmung der Stenoselokalisierung und der Ausschluss einer Okklusion der A. carotis interna. Mit farbkodierter Duplexsonographie, welche B-Bild und Dopplersonographie kombiniert, können aufgrund hämodynamischer Parameter eine genaue Graduierung der Stenose erfolgen und zusätzlich auch morphologische Parameter der Stenose abgebildet werden.⁶¹

Vorteilhaft ist, dass der Ultraschall für Patient und Untersucher harmlos, weit verbreitet, beliebig oft wiederholbar, schnell verfügbar, wenig zeitaufwendig, am Krankenbett und an weniger kooperationsfähigen Patienten durchführbar und kostengünstig ist. Ein großer Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist die Möglichkeit der dynamischen Abbildung des Gefäßprozesses, insbesondere bei Beurteilung der Hämodynamik. Nachteilig ist die Untersucherabhängigkeit, die Abhängigkeit von anatomischen Gegebenheiten des Patienten (z.B.: adipöser Hals oder sehr weit kranial liegende Carotisbifurkation, nicht vorhandenes Knochenfenster des Schädels bei transkraniellen Anwendungen) und durch bestimmte Plaqueeigenschaften entstehende Schallauslöschungen. Darüber hinaus sind subtotale Stenosen oft nicht sicher erfassbar.^{15, 45, 47, 62}

1.8.1 Vulnerabilitätskriterien der Plaque in der Sonographie

Große Studien haben gezeigt, dass das Risikopotenzial einer Carotisplaque mit dem Stenosegrad und der Größenprogression stark ansteigt.⁶³ Darüber hinaus gewinnt die Beurteilung der Oberfläche und der strukturellen Zusammensetzung der Plaque hinsichtlich der Vulnerabilitätsbeurteilung stark an Bedeutung. Im Ultraschall kann mittels B-Bild und Bestimmung der Plaqueechogenität eine Risikoabschätzung für ein ischämisches Ereignis gemacht werden. So hat sich gezeigt, dass im B-Bild, also im zweidimensionalen Bild, echoarme und überwiegend echoarme Plaques bei symptomatischen Patienten häufiger zu finden sind als bei asymptomatischen und

auch unabhängig vom Stenosegrad ein höheres Risiko für ein ischämisches Ereignis bedingen als echoreiche und überwiegend echoreiche Plaques.^{38, 39, 64-69} Zusätzlich scheint auch eine größere Heterogenität des Echosignals Plaquevulnerabilität zu bedingen, da diese mit Matrixdegeneration, Lipidakkumulation, Nekrose, Kalzifikation und Plaqueeinblutung assoziiert ist.⁶⁹⁻⁷¹

Im direkten Vergleich mit der Histologie gibt es jedoch teils divergierende und überwiegend wenig befriedigende Ergebnisse, was die Korrelation zwischen Histologie und Echogenität betrifft.^{69, 72} Tendenziell bilden echoarme Plaques die weiter oben beschriebenen „weichen Plaques“ mit lipidreichem/nekrotischen Kern und/oder Einblutung ab, welche auch ein eher inhomogenes Echomuster bilden. Eher echoreiche Plaques lassen auf „harte Plaques“ mit Fibrosierung und/oder Kalzifizierung schließen.^{64-67, 73, 74} Einige Studien haben ergeben, dass Lipid- und Kalkanteil die Echogenität der Plaque in der Sonographie nicht entscheidend beeinflussen, jedoch eine Plaqueeinblutung mit niedriger Echogenität assoziiert ist. Es scheint also keine genaue Differenzierung der strukturellen Merkmale anhand Echogenitäten-Analyse möglich zu sein.^{64-66, 69} Gründe dafür können die durch Artefakte bedingten Limitationen, wie zum Beispiel durch Kalzifikation ausgelöste Schallschatten, sein.^{57, 69}

Zur objektiveren Beurteilung der Echogenität wurde in vielen Studien mittels computergesteuerter Bildanalyse die Berechnung eines medianen Grauwertes (GSM/grey scale median) eingeführt. Diese Methode bestätigte die Bedeutung der Echogenität, da gezeigt wurde, dass niedrige GSM-Werte mit symptomatischen und hohe Werte mit asymptomatischen Carotisstenosen assoziiert sind. Zusätzlich führt diese Objektivierung auch zu einer Verminderung der Untersucherabhängigkeit.⁶⁸ Die Sensitivität sowohl mittels subjektiver Echogenitätsbestimmung als auch mittels GSM-Echogenität zwischen „weichen“ und „harten“ Plaques zu differenzieren, schwankt jedoch in unterschiedlichen Studien.^{38, 39}

Histologisch nachgewiesen ist, dass Plaqueulzerationen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bewirken. Bei der Darstellung von Oberflächenerosionen und -ulzerationen waren die Methoden des Ultraschalls in der Vergangenheit oft limitiert und nahmen mit zunehmendem Stenosegrad weiter an Zuverlässigkeit ab.^{38, 39} Neuere Ultraschallverfahren wie die „Real-time Compound B-mode Sonographie“ ermöglichen eine genauere Darstellung der Plaqueoberfläche, sind aber noch kein diagnostischer Standard.⁶⁹

1.9 Therapieindikation

In Bezug auf die unterschiedlichen Therapiemethoden der Carotisstenose liegt derzeit Unsicherheit vor. In großen Studien (NASCET/ECST) wurde der Nutzen der CEA für Patienten mit symptomatischen und hochgradigen Carotisstenosen bewiesen, jedoch herrscht bei Entscheidung entweder für CEA oder für CAS weiterhin Uneinigkeit und gerade bei asymptomatischen Patienten liegt keine eindeutige Therapieempfehlung für eine Operation, Intervention oder konservative Therapie vor.^{8, 75-78}

Bei symptomatischen Patienten besteht ein hohes Risiko, besonders in den auf die stattgehabte Symptomatik folgenden zwei Jahren, ein erneutes ischämisches Ereignis, auch mit klinisch schlechterem Outcome, zu erleiden. Daher herrscht im Falle einer symptomatischen Carotisstenose $>70\%$ ^{NASCET} Einigkeit über die Dringlichkeit einer zeitnahen interventionellen oder operativen revaskularisierenden Therapie der Carotisstenose. Bei einem Stenosegrad von $50-70\%$ ^{NASCET} besteht gegenwärtig eine relative Indikation und der Bedarf einer individuellen Risiko-Nutzenabwägung.^{3, 8, 14, 39} Da das Risiko der Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose einen Schlaganfall zu erleiden sehr gering ist, überwiegt der Nutzen einer revaskularisierenden Maßnahme nur bei niedriger perioperativer Komplikationsrate von $<3\%$ und soll immer individuell abgewogen und unter Einbeziehung eines externen Experten validiert werden. Dabei sind insbesondere der Stenosegrad, Lebenserwartung des Patienten, dessen kardiovaskuläres Risikoprofil, ein eventuell in der Vergangenheit (> 6 Monate) stattgefundenes zerebrovaskuläres Ereignis oder stummer Infarkt zu berücksichtigen.^{3, 14, 15, 79} Ein stummer Infarkt bezeichnet einen in der Bildgebung nachgewiesenen zerebrovaskulären Infarkt, welcher asymptomatisch geblieben ist.⁷⁹ Aktuelle Studien zeigen bei asymptomatischen Stenosen einen Vorteil für eine CEA zusätzlich zur nicht invasiven Therapie gegenüber rein medikamentöser Therapie. Da sich jedoch sowohl medikamentöse Therapie als auch die Qualität und Durchführung der operativen Therapie in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt haben wird dieser Vorteil derzeit noch weiter untersucht. Beispielsweise wird in der aktuellen ACST-1-Studie ein Risiko eines perioperativen Ereignisses bis zu 30 Tage nach CEA von nur ca. 3% aufgezeigt.^{14, 79, 80}

1.10 Ziel der Arbeit

In den Carotis-Endarteriektomie-Studien der 1990er-Jahre gilt der Stenosegrad der A. carotis interna als wesentlicher Prädiktor für das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse und bedingt die Entscheidung über die Therapie.^{75, 81} Dennoch ist der Stenosegrad nicht aussagekräftig genug, um das Schlaganfallrisiko der einzelnen Patienten zufriedenstellend vorherzusagen. Es wurde festgestellt, dass das Risiko einer Carotisstenose-assoziierten, zerebrovaskulären Ischämie nicht allein vom Stenosegrad, sondern auch von der Plaquestruktur der Stenose abhängt.²⁹ Außerdem wurde gezeigt, dass auch bestimmte patientenbezogene Merkmale (z.B.: Patientenalter, Blutdruck, Vorhandensein eines Diabetes mellitus) wesentlichen Einfluss auf das Risiko haben.¹²

Auch die optimale Behandlung von asymptomatischen Carotisstenosen ist wie weiter oben beschrieben immer eine Einzelfallentscheidung und umstritten; auch bei der Behandlung von symptomatischen Stenosen $<70\%$ ^{NASCET} gibt es keine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte Therapieform. Um in diesen Fällen die Patientenselektion für eine operative Therapie zu verbessern, eindeutiger Therapieempfehlungen treffen zu können und unter anderem auch anhand der Plaquemorphologie Rückschlüsse auf das Embolierisiko zu ziehen hat es in der Vergangenheit zahlreiche Untersuchungen gegeben (Ultraschallverfahren, MRT, PET, Biomarker). Bisher liegen hierzu jedoch nur vereinzelt Longitudinalstudien vor.¹⁵ Im Zuge dessen sind auch prädiktive Aussagen abgeleitet von der Plaquemorphologie immer noch nicht ausreichend untersucht und eine einheitliche, eindeutige Definition der vulnerablen Plaque ist bislang nicht verfügbar.^{37, 82}

In dieser Arbeit sollen Parameter identifiziert werden, welche die Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques der A. carotis interna beeinflussen. Im Mittelpunkt steht die hochauflösende 3 Tesla MRT der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße unter Verwendung unterschiedlich gewichteter Sequenzen und Anwendung der modifizierten AHA-Klassifikation.

Dabei sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

- Bei symptomatischen Studienteilnehmern lässt sich häufiger der Typ VI oder Typ IV-V der AHA Klassifikation feststellen als bei asymptomatischen Teilnehmern.
- Bei symptomatischen Studienteilnehmern lässt sich häufiger eine hyperintense Plaque in der T1-gewichteten MRT-Sequenz feststellen als bei asymptomatischen Teilnehmern.

Um einen Vergleich herstellen zu können, sollen unter Verwendung farbkodierter Duplexsonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße und mittels hochauflösendem Real-time Compound B-Mode Imaging einige sonomorphologische Merkmale herausgearbeitet werden, welche die Vulnerabilität der Plaque beeinflussen. Hier wird der Fokus auf die Plaqueechogenität gelegt, welche sich, wie weiter oben beschrieben, in vielen Studien in der Vergangenheit zur Vulnerabilitätsbeurteilung bewährt hat.

Im Anschluss sollen die in der MRT ermittelten Parameter, welche auf Plaque-Vulnerabilität hinweisen mit sonographisch ermittelten Parametern, besonders die Echogenität der Plaque betreffend, verglichen werden.

Zu prüfende Hypothesen:

- Im MRT als Typ IV-V oder Typ VI nach AHA klassifizierte Plaques oder Plaques mit einem hyperintensiven Signal in T1-gewichteter Sequenz werden mittels Sonographie vermehrt als echoarm und überwiegend echoarm eingestuft und weisen außerdem ein eher heterogenes Echosignal und eine ulzerierte Oberfläche auf.
- Sonographisch echoreiche Plaques werden vermehrt als Typ VII oder Typ VIII nach AHA klassifiziert.

Zusätzlich soll untersucht werden, ob Patienten mit verschiedenem Risikoprofil sich in Klinik oder Plaquemorphologie unterscheiden. Dabei soll geprüft werden, ob ein Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Plaques hinsichtlich der Art und Anzahl vaskulärer Risikofaktoren und Alter und Geschlecht des Patientenkollektivs festgestellt werden kann. Auch die AHA-Typen sollen bezüglich der Art und Anzahl der Risikofaktoren und zusätzlich auch des Patientenalters verglichen werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1.1 Studiendesign und Studienteilnehmer

Stationäre Patienten mit überwiegend symptomatischen Stenosen und ambulante Patienten mit asymptomatischen Stenosen wurden in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung und Datenerhebung fand vom 26.01.2009 bis 21.05.2013 in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim statt. Es erfolgte eine Genehmigung der Kohortenstudie durch die Medizinische Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, welche am 03.05.2012 vorlag (Aktenzeichen 2012-241N-MA). Für die Nutzung von Daten, welche vor Erhalt des Ethikvotums im Zuge erweiterter klinischer Diagnostik erhoben wurden, wurde das Einverständnis der betroffenen Patienten retrospektiv eingeholt. Für die Verwendung der retrospektiven Daten erfolgte die Genehmigung durch die Ethikkommission gesondert und lag am 9.02.2016 vor. Bei den übrigen Patienten erfolgte die Rekrutierung und Aufklärung prospektiv.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche mindestens 18 Jahre alt waren, eine > 50%ige symptomatische oder asymptomatische Carotisstenose aufwiesen und schriftlich in die Teilnahme eingewilligt haben.

Als Ausschlusskriterien galten eine nicht-arteriosklerotisch bedingte Stenose (z.B. durch Vaskulitis oder radiogen bedingte Stenose), eine voroperierte A. carotis (Zustand nach Carotisendarterektomie oder Carotis-Stenting) sowie Kontraindikationen für Ultraschall- oder MRT-Untersuchung. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit fehlender Geschäftsfähigkeit oder bei fehlender Einwilligung.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei zwei dieser Patienten wurde die linke und rechte A. carotis mit in die Messung eingeschlossen. Wie weiter oben beschrieben galten Patienten mit einer Carotisstenose und Amaurosis fugax, TIA, Schlaganfall im ipsilateralen Stromgebiet innerhalb der vorherigen sechs Monate als symptomatisch. Als Kontrollgruppe fungierten die asymptomatischen Patienten.

2.1.2 Klinische Parameter der Studienteilnehmer

Bei den Teilnehmern erfolgte die Erhebung klinischer Daten anamnestisch, aus Arztbriefen und einem standardmäßig bei stationärer Aufnahme erhobenen „Stroke-Eingabeblatt“. Bei asymptomatischen Teilnehmern wurden die Informationen überwiegend durch Anamnese erfragt. Folgende klinische Merkmale wurden erhoben:

1. Alter, Geschlecht, betroffene Seite
2. klinische Symptomatik (Amaurosis fugax, TIA, ischämischer Schlaganfall, keine Symptomatik)
3. kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie), Vorhofflimmern)

2.2 MRT

2.2.1 Technische Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf dem physikalischen Effekt der kernmagnetischen Resonanz.⁸³ Diese beschreibt elektromagnetische Effekte sich drehender Wasserstoffkerne aller organischer Verbindungen bei Einbringen in ein konstantes Magnetfeld. Mit einem im MRT-Scanner herrschenden Magnetfeld und ausgesendeten Hochfrequenzpulsen wird Energie emittiert und je nach empfangendem Gewebe in unterschiedlicher Weise und Zeit wieder abgegeben und gemessen. Mit Hilfe einer mathematischen Umrechnung ist es möglich, diese Signale in Grauwerte umzurechnen und so als zweidimensionale Schnittbilder oder dreidimensional als Volumina wiederzugeben.⁸⁴

2.2.2 Gewebe-Komponentenanalyse mittels MRT

Die mittels MRT abgebildeten Signalintensitäten spiegeln die biochemische Umgebung der Protonen des untersuchten Gewebes wider. So können verschiedene Gewebe anhand ihrer durch MRT abgebildeten Intensität entsprechend ihrer Relaxationszeiten unterschieden werden.⁵⁷ Spezifische Gewebekomponenten mit entsprechendem Protonenverhalten sind unterschiedlich deutlich in den verschiedenen Sequenzen, die sich in Art und zeitlichem Verlauf der ausgesendeten Energie unterscheiden, darstellbar. Daher analysieren viele Autoren zur genauen

Wiedergabe der Zusammensetzung des untersuchten Gewebes eine Kombination von verschiedenen Sequenzen (Multisequenzanalyse, z.B. T1, T2, PD und TOF-Angiographie). Das ermöglicht die Identifikation und Differenzierung einzelner Plaquekomponenten aufgrund ihres typischen Signalverhaltens in den unterschiedlich gewichteten MRT-Sequenzen.⁵¹

In der TOF-Angiographie erscheint das Gefäßlumen aufgrund des speziellen Spinverhaltens des Blut-Einstroms relativ zur Gefäßwand hyperintens, während in den anderen Wichtungen das Lumen hypointens erscheint.⁵¹ Bezogen auf die Untersuchung der Carotisstenose eröffnet sich dadurch die Möglichkeit, die fibröse Kappe der Plaque als hypointenses juxtaluminales Band in der TOF-Angiographie darzustellen und von dem Gefäßlumen abzugrenzen.⁵⁷

2.2.3 3 Tesla MRT

Die Darstellung der Plaque und ihrer einzelnen Komponenten mittels 1,5 Tesla MRT hat sich in vielen Studien hinsichtlich des klinischen Nutzens und der histologischen Validierung bewährt. Es wurden neue MRT-Verfahren mit höherer Feldstärke entwickelt, mit deren Hilfe die Darstellung der Plaquemorphologie verbessert werden konnte. Das im 3 Tesla MRT erzeugte und wesentlich verbesserte Signal-Rausch-Verhältnis steigert die Qualität des Bildes und der Auflösung oder ermöglicht bei gleicher Auflösung eine Verkürzung der Messdauer. Herausforderungen sind vor allem die erhöhte Anfälligkeit für Feldinhomogenitäten und die veränderten Relaxationszeiten, die zu Kontraständerungen führen.^{45, 84-86} Mit speziellen Oberflächenspulen und angepassten Untersuchungsprotokollen wird auf die veränderten Bedingungen im Vergleich zur 1,5 Tesla MRT eingegangen, wodurch eine Vergleichbarkeit hergestellt wird. So bietet die 3 Tesla MRT eine sehr gute Weiterentwicklung zur optimierten Darstellung der Plaquemorphologie.

2.3 Datenerhebung MRT

Die Datenerhebung erfolgte im Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim. Die Messung wurde an einem 3 Tesla MRT mit einer speziellen Halsoberflächen-Empfangsspule durchgeführt (Siemens MAGNETOM Tim Trio 3,0 T mit Multi-Kern-Technologie/Siemens MAGNETOM Trio). Zur Bilderhebung wurden die Probanden im MRT-Scanner auf den Rücken gelagert. Der Ablauf der Messung wurde erneut erklärt und eine „Notfallklingel“ für den Wunsch der Messunterbrechung in Griffweite ausgehändigt. Zum Schutz vor den beim

Messvorgang auftretenden Geräuschen bekamen die Studienteilnehmer einen Kopfhörer. Begonnen wurde die Messung mit der Bestimmung des funktionellen „Localizers“, um die betroffene Zielregion der Aa. carotides zu identifizieren. Bei jedem Patienten wurden vier verschiedene Messungen mit verschiedenen Wichtungen in dem festgelegten Bereich und nach im Anschluss abgebildetem MRT-Protokoll durchgeführt.

Tabelle 3: MRT-Messprotokoll

MRT-PROTOKOLL	TOF-Angiographie	T1	T2	PD
Messzeit (min)	3:31	4:48	2:06	3:54
TE (time to echo) (ms)	3,99	17	60	17
TR (time to repeat) (ms)	20	800	3000	3000
FOV (field of view) (mm)	200	160	160	160
Image matrix/Auflösung	275x320	240x320	240x320	240x320
Schichtanzahl	30	15	21	21
Schichtdicke (mm)	0,7	2,0	2,0	2,0
Schichtabstand (mm)	(Überlappung)	1,0	0,4	0,4
Voxelgröße (mm³)	0,7x0,6x0,7	0,5x0,5x2,0	0,5x0,5x2,0	0,5x0,5x2,0
Flip-Winkel	18°	180°	164°	166°

In den Aufnahmen der T1-, T2- und PD-Wichtung wurden fettsupprimierende Impulse eingesetzt, um das Signal des subkutanen Fettgewebes zu reduzieren. So kann ein besserer Kontrast zwischen den einzelnen Plaquekomponenten, der Gefäßwand und dem umgebenden Gewebe erreicht werden.⁵⁹ Die Durchführung erfolgte mit der sogenannten „SPAIR“-Methode (Spectral Adiabatic Inversion Recovery), welche sich durch Aussenden eines Inversionspulses in der Resonanzfrequenz von Fett auszeichnet. Dieses Verfahren hat sich durch gute Ergebnisse bezüglich des Signal-Rausch-Verhältnisses und gleichmäßiger Signalunterdrückung des Fettgewebes als Methode der Wahl etabliert.⁸⁷

Nach durchgeführter Messung wurden die erhobenen Daten für die spätere Analyse auf DVD und einem zentralen Server der Universitätsmedizin Mannheim gespeichert.

2.4 Datenanalyse und Auswertung MRT

Die MRT-Bilder wurden in der Betrachtungsapplikation für Bild- und Multimediadaten „synedra view“ untersucht. Zum einen wurden diese im Rahmen einer Kooperation zwischen Neurologie und Radiologie der Universitätsmedizin Mannheim von einem Radiologen unter Anwendung der Klassifikation der modifizierten AHA-Kriterien untersucht. Zum anderen wurden die Plaques von einem weiteren Untersucher aus der Neurologischen Klinik hinsichtlich vorherrschender Signalintensität in den einzelnen Wichtungen ausgewertet. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

1. Zunächst wurde die Schicht in jeder einzelnen Wichtung (T1- T2- und PD-Wichtung) und TOF-Angiographie ausgewählt, an der das Stenosemaximum zu finden war. Daraufhin wurde die Bildqualität auf Identifikation der Gefäßwand und den enthaltenen Substrukturen geprüft und in 1 bis 5 eingeteilt (1: sehr schlechte Qualität, 5: exzellente Qualität).
2. Um auf ihre strukturelle Zusammensetzung zu schließen, wurden die Plaques in den unterschiedlich gewichteten Aufnahmen auf die abgebildeten Signalintensitäten untersucht, welche verglichen mit dem M. sternocleidomastoideus als Referenz in hyper-, iso- oder hypointens eingeteilt wurden.

Bei Hyperintensität der Plaque in T1-gewichteter Sequenz wurde von einer Plaqueeinblutung ausgegangen.

Um die Plaque anhand der modifizierten AHA-Kriterien in die entsprechenden Typen einzuteilen, wurde folgendes Schema angewendet:

Tabelle 4: MRT-Merkmale der AHA-Typen nach Cai et al.

Plaque-Typ	Kriterien im MRT (nach modifizierter AHA-Klassifikation von Cai et al.)⁶⁰
I-II	normale Gefäßwanddicke, keine Hypointensitäten
III	Gefäßwandverdickung, Wandverdickung in T1 und PD gelegentlich leicht hyperintens
IV-V	Plaque in TOF und T1 isointens, T2 und PD iso-hyperintens
VI	Plaque in TOF und T1 hyperintens, T2 und PD iso-hyperintens, evtl. in TOF kein hypointenses Band juxtaluminär (→fibröse Kappe rupturiert)
VII	Plaque in TOF, T1, T2, PD hypointens
VIII	variable/inhomogene Signalintensitäten, keine andere Zuordnung möglich

2.5 Sonographie

2.5.1 B-Bild

Die B-Bild-Sonographie stellt das gebräuchlichste Ultraschallverfahren dar, um die Plaque und die sie umgebenden Strukturen in einem zweidimensionalen Bild darzustellen. Die Erzeugung des B-Bildes („brightness/Helligkeits-Bildes“) gründet sich auf das Impulsechoverfahren. Hierbei wird durch einen Schallwandler ein Ultraschallsignal ausgesendet, welches dem akustischen Widerstand eines Gewebes entsprechend in unterschiedlicher Stärke reflektiert wird. Die Intensität des vom Schallwandler wiederaufgenommenen Signals wird in Helligkeitswerte umgerechnet. Beispielsweise erzeugen kalzifizierte Strukturen einen starken Echoimpuls und damit hohe Helligkeitswerte („echoreich“), wohingegen Blut einen eher schwachen Impuls und damit niedrige Helligkeitswerte („echoarm“) erzeugt.⁶² Diese Technik ermöglicht es, die verschiedenen Stadien der Arteriosklerose von der zunächst feststellbaren Intima-Media-Verdickung bis zum fortgeschrittenen Befund der Plaque, ihrer Morphologie und Oberflächenbeschaffenheit darzustellen.^{62, 64}

2.5.2 Real-time-Compound B-Mode-Sonographie

Die Real-time-Compound B-Mode-Sonographie dient der Verbesserung der Bildqualität der gebräuchlichen B-Bild-Sonographie. Mit ihr ist eine reliablere Beurteilung der Echogenität und der Oberflächenstruktur der Plaque möglich. Grundlegend für dieses Verfahren ist, dass Ultraschallbilder aus verschiedenen Perspektiven zusammengefügt und gemittelt werden. Dieses Verfahren nennt sich „compounding“ und führt zu einem Informationsgewinn, besserer Differenzierung des Gewebes des Gefäßabschnittes und einer deutlichen Reduktion von Artefakten. Dank neu entwickelter Ultraschalltechnik findet dieses Verfahren bereits während des Untersuchungsvorgangs statt („real-time“).⁶⁹

2.5.3 Dopplersonographie

Mit der Dopplersonographie lassen sich Geschwindigkeit und Richtung der Blutströmung und die Häufigkeit und Änderung einzelner Geschwindigkeiten und Strömungsrichtungen ermitteln. Dadurch wird auch eine Schätzung des peripheren Gefäßwiderstandes und damit einer Stenosierung ermöglicht. Die Grundlage dafür bildet der Dopplereffekt. Angewendet auf ein Blutgefäß beschreibt dieser die Frequenzänderung von Ultraschallwellen, welche vom Ultraschallkopf ausgesendet

und in Abhängigkeit von Richtung und Geschwindigkeit der auf sie treffenden Erythrozytenbewegung wieder reflektiert und aufgenommen werden. Die in einem Gefäßabschnitt gemessenen Spektren von Frequenzveränderungen können akustisch und visuell am Ultraschallgerät wiedergegeben und vom Untersucher interpretiert werden.⁶²

2.5.4 Farbkodierte Duplexsonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie stellt eine Kombination aus dem abgeleiteten Dopplersignal und dem zweidimensionalen B-Bild dar.⁶² Mit ihr können an mehreren Gefäßabschnitten die Strömungsverhältnisse ermittelt und nach Umwandlung in zweidimensionale Farbsignale dem B-Bild überlagert werden. Abhängig von der Richtung des Blutflusses in Bezug auf den Schallkopf wird dieser blau (auf den Schallkopf zu) bzw. rot (vom Schallkopf weg) dargestellt. Die Farbkodierung ermöglicht eine schnellere Identifizierung der Halsgefäße, eventueller Strömungsstörungen und eine sehr gute Darstellung der Gefäßeinengung, erkennbar durch Einschnürung oder Abbruch des Farbsignals.⁶²

Die Erfassung und Graduierung einer Carotisstenose sowie die Diagnose eines Carotisverschlusses sind mit dieser Methode durch gleichzeitige morphologische und hämodynamische Untersuchung sehr zuverlässig möglich.^{47, 62}

2.6 Datenerhebung Sonographie

Die sonographische Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte in der neurologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mannheim von einem erfahrenen Neurologen. Die extrakraniellen hirnersorgenden Gefäße wurden mit dem Philips iU22 (Philips Medical System Inc, Bothell, WA, USA) untersucht, wobei die A. carotis communis und A. carotis interna mittels Linearschallkopf mit hoher Sendefrequenz (7-12 MHz) dargestellt wurden. Die Untersuchungsdauer betrug etwa 20 Minuten und die Aufnahmen wurden ebenfalls auf DVD und einem zentralen Server der Universitätsmedizin gespeichert.

Zur Untersuchung erfolgte die Positionierung des Patienten in leichter Rückenlage und Reklination des Kopfes. Zur orientierenden Darstellung der anatomischen Verhältnisse im Realtime-Compound B-Mode wurde die A. carotis communis im Längsschnitt lateral des M. sternocleidomastoideus aufgesucht. Daraufhin wurden unter Hinzunahme des farbkodierten Dopplersignals die Carotisbifurkation und die A. carotis interna sowie die in ihr gelegene Pathologie auch transversal dargestellt. Im Anschluss erfolgte die

Ableitung des Dopplersignals spezifisch im Maximum der Stenosen und poststenotisch. Darauffolgend wurden zur Feststellung eventueller Kollateralkreisläufe eine Doppler- und Duplexsonographie der periorbital gelegenen Arterien, intrakranieller Gefäße und der Aa. vertebrales durchgeführt.

2.7 Auswertung Sonographie

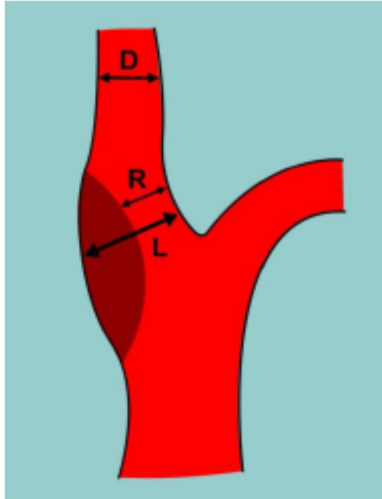
Die Auswertung der Duplex- und B-Bilder erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher der Neurologischen Klinik nach einem festgelegten Schema. Bei Uneinigkeit der Untersucher wurde im Konsensusverfahren eine Entscheidung getroffen. Folgende Parameter wurden beurteilt:

1. Stenosegrad
2. Plaque-Morphologie:
 - Bildqualität
 - Plaque-Oberfläche
 - Echogenität und Binnenstruktur der Plaque

2.7.1 Grundlagen Quantifizierung Stenosegrad

Mittels Dopplersonographie und Kombination mehrerer gemessener Parameter kann eine valide Abschätzung des Stenosegrades in 10%- Schritten erfolgen.¹⁵ Um den Stenosegrad zu berechnen sind zwei Methoden etabliert:

Nach Richtlinien des „the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial/NASCET“ wird dieser berechnet, indem die engste Stelle der Stenose mit einem intakten, distal der Stenose liegenden Abschnitt der A. carotis interna verglichen wird. Nach den Kriterien des „European Carotid Surgery Trial/ECST“ wird die engste Stelle der Stenose mit dem lokalen äußeren Gefäßwanddurchmesser verglichen, um die Reduktion des Gefäßdurchmessers zu berechnen.³ Inzwischen wird aus vereinheitlichenden Gründen überwiegend die NASCET-Definition angewendet und in den entsprechenden Leitlinien der verschiedenen Diagnostika empfohlen. Orientieren sich Ultraschallkriterien der Untersucher an den ECST-Kriterien, können diese in die den NASCET-Kriterien entsprechenden Stenosegrade umgerechnet werden.^{88, 89}



88

lokaler Stenosierungsgrad (ECST):

$$S [\%] = \left(1 - \frac{R}{L}\right) * 100$$

distaler Stenosierungsgrad (NASCET):

$$S [\%] = \left(1 - \frac{R}{D}\right) * 100$$

(modifiziert nach Widder et al. ⁹⁰)

Abbildung 2: Berechnung des lokalen Stenosierungsgrades nach ECST-Definition und des Stenosegrades relativ zum distalen Gefäßdurchmesser nach NASCET-Definition. (D= distaler Gefäßdurchmesser; R= residueller Gefäßdurchmesser, L= lokaler Gefäßdurchmesser.) ^{88, 90}

2.7.2 Stenosegraduierung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung des Stenosegrades aus praktischen Gründen der sonographischen Untersuchung nach der ECST-Methode, da sich das ursprüngliche Lumen meist sehr gut darstellen lässt und den tatsächlichen Umfang der Einengung gut wiedergeben kann.^{76, 88} Daher beziehen sich die Prozentangaben der Stenose in dieser Arbeit, falls nicht anders gekennzeichnet, auf die ECST-Methode. Unter Berücksichtigung der in den aktuellen DEGUM-Empfehlungen festgelegten Kriterien konnten die Studienteilnehmer in drei Kategorien eingeordnet werden.⁸⁸

Stenosegrad < 50% → geringgradige Stenose

Stenosegrad 50-69% → mittelgradige Stenose

Stenosegrad ≥70% → hochgradige Stenose

2.7.3 Auswertung Plaquemorphologie

1. Qualität

Die beste Plaque-Aufnahme jedes Studienteilnehmers wurde nach Beurteilung folgender Kriterien als gut, mäßig oder schlecht bewertet:

- Einsehen der gesamten Plaque-Ausdehnung, Beurteilbarkeit der Plaqueoberfläche und -struktur, Abgrenzbarkeit der Gefäßwand, Vorhandensein von Schallschatten

2. Plaquemorphologie

Die Beurteilung der Plaquemorphologie erfolgt nach den von De Bray et al. 1997 veröffentlichten Kriterien, nach welchen Oberfläche, Echogenität und Binnenstruktur der Plaque, wie im Folgenden erläutert, eingeteilt werden können.^{47, 91}

- Oberfläche

Bei der Bewertung der Plaque-Oberfläche wurde zum einen die Abgrenzbarkeit (gut/ mäßig/ schlecht/ abgrenzbar oder nicht sichtbar) und zum anderen die Kontur (regelmäßig / unregelmäßig / ulzeriert) beschrieben. Als ulzeriert galt die Kontur bei einer Unterbrechung von einer Tiefe von >2,0 mm und zusätzlich nachweisbaren Turbulenzen in der Duplexsonographie.

- Echogenität und Binnenstruktur

Die Echogenität der untersuchten Plaque wurde mit dem Echosignal des Blutes im Gefäßlumen, dem des M. sternocleidomastoideus und dem eines Halswirbelkörpers verglichen und danach als echoarm (Blut), isoechogen (M. sternocleidomastoideus) oder echoreich (Halswirbelkörper) beschrieben. Nach dem vorherrschenden Echosignal wurde die Plaque einem der folgenden Typen zugeordnet:

Plaque Typ I: echoarm

Plaque Typ II: überwiegend echoarm

Plaque Typ III: überwiegend echoreich

Plaque Typ IV: echoreich

Plaque Typ V: nicht klassifizierbar

Zusätzlich wurde beurteilt, ob die Struktur des Echosignals der Plaque eher homogen oder eher inhomogen war.

2.8 Statistische Auswertung

Die durch MRT und Sonographie ermittelten Befunde sowie alle erhobenen klinischen Daten wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 14.0/2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) aufgelistet.

Unter Anwendung des Programms SAS 9.2 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA) wurde die statistische Analyse der erhobenen Daten durchgeführt.

Für normalverteilte Daten wurden Varianzanalyse und t-Test angewendet. Die in der Zielsetzung beschriebenen Korrelationen wurden in einer Vierfelder-Kontingenztafel und anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher untersucht. Statistische Werte für $p \leq 0,05$ wurden als signifikant bewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen und bei 2 Patienten beide Aa. carotides internae in die Untersuchung eingeschlossen, weshalb sich die im Weiteren beschriebenen Charakteristika stets auf 42 untersuchte Plaques beziehen. Von den untersuchten Plaques waren 26 (61,90 %) symptomatisch und 16 (38,10 %) asymptomatisch. Bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer lag ein höherer Stenosegrad >70% vor (29/42, 69,05%).

Das mittlere Patientenalter des Patientenkollektivs lag bei 70,5 Jahren (Mittelwert 68, Spannweite 48 bis 83 Jahre) und unterschied sich knapp signifikant (p-Wert = 0,05) bei symptomatischen (Mittelwert: 66 Jahre) und asymptomatischen Patienten (Mittelwert: 71 Jahre).

Das Gesamtkollektiv bestand aus 14 (33,33%) weiblichen und 28 (66,76%) männlichen Patienten. Das Geschlechterverhältnis war in den beiden Gruppen vergleichbar (p-Wert: 0,51). Von den symptomatischen Patienten waren 16 (61,54%) männlich und 10 (38,46%) weiblich. Von den asymptomatischen Patienten waren 12 (75%) männlich und 4 (25%) weiblich.

Tabelle 5: Verteilung von Alter und Geschlecht der Studienpopulation

	symptomatische Plaques (n=26)	asymptomatische Plaques (n=16)	p-Wert
<u>Alter (Mittelwert):</u>	66	71	0,05
<u>Geschlecht:</u>			0,51
Männlich	16 (61,54%)	12 (75%)	
Weiblich	10 (38,46%)	4 (25%)	

Die folgende Abbildung zeigt, dass sich der prozentuale Anteil der symptomatischen und asymptomatischen Plaques im untersuchten Patientenkollektiv bei Männern und Frauen nicht stark unterschied.

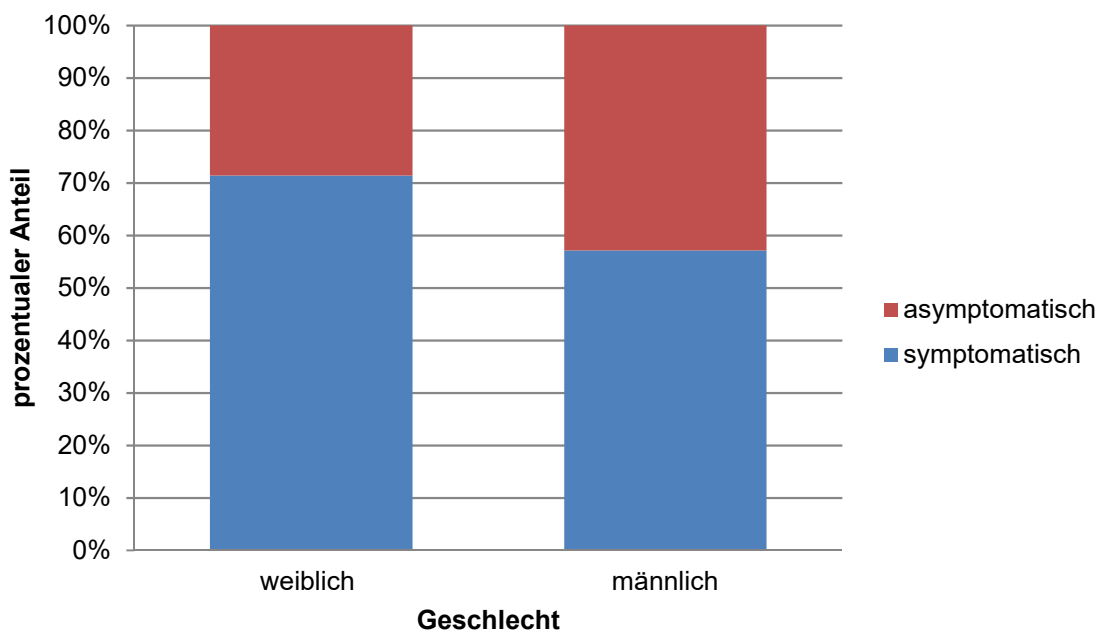
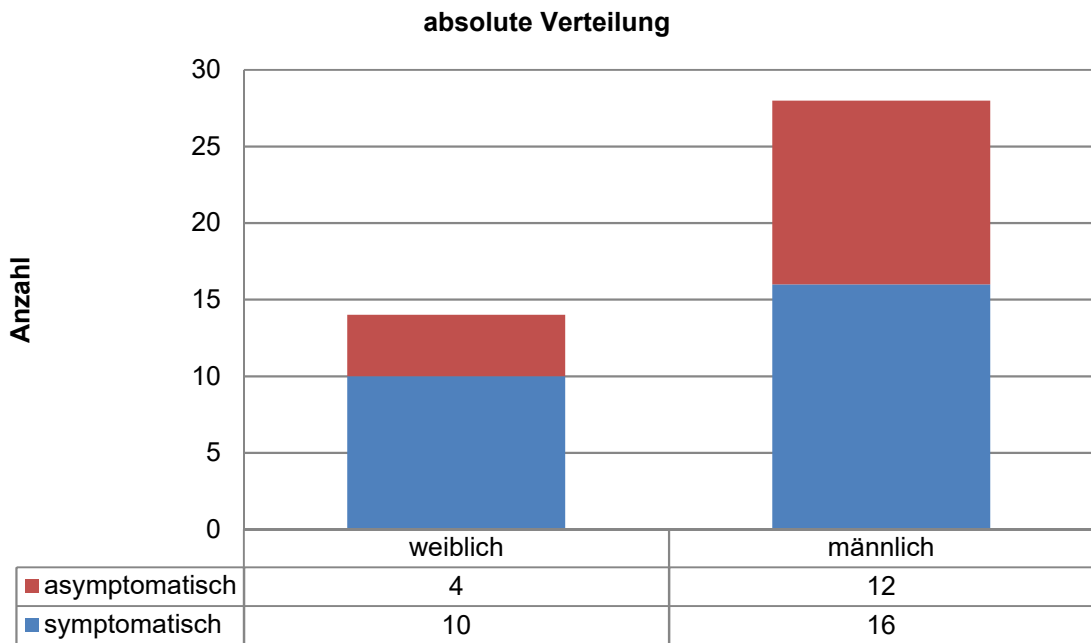


Abbildung 3: Absolute und relative Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Plaques auf das Patientenkollektiv

3.1.2 Risikofaktoren und Symptomatik

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten alle Probanden einen oder mehr vaskuläre Risikofaktoren. Hinsichtlich der verschiedenen Risikofaktoren und der Anzahl an Risikofaktoren wurde kein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Plaques festgestellt.

Tabelle 6: Übersicht über die Risikofaktoren der Studienpopulation

	symptomatische Plaques (n=26)	asymptomatische Plaques (n=16)	p-Wert
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Keine	0	0	
Art. Hypertonie	22 (84,62%)	15 (93,75%)	0,63
Diabetes Mellitus	5 (19,23%)	7 (43%)	0,16
Nikotinabusus	7 (26,92%)	6 (37,5%)	0,2
Fettstoffwechselstörung	15 (57,7%)	10 (57,69%)	1
<u>Anzahl der Risikofaktoren:</u>			0,13
1	9 (34,63%)	3 (18,75%)	
2	12 (46,15%)	5 (31,25%)	
≥3	5 (19,23%)	8 (50%)	

3.2 Auswertung Plaquemorphologie MRT

Von den 42 zu untersuchenden Carotisstenosen musste aufgrund mangelnder Bildqualität durch Bewegungsartefakte eine MRT-Untersuchung zum Teil hinsichtlich der Identifikation einer Hyperintensität in T1 von der Auswertung ausgeschlossen werden.

3.2.1 AHA-Klassifikation und Klinik

Es wurden keine Plaques als AHA-Typ I-II oder AHA-Typ VIII klassifiziert. 2 Plaques wurden als AHA-Typ III, 27 als AHA-Typ IV-V, 11 als AHA-Typ VI und 2 als AHA-Typ VII eingeordnet. Es fällt auf, dass der Typ IV-V gefolgt vom Typ VI mit Abstand am häufigsten klassifiziert wurde. Untersucht wurde die Korrelation zwischen den Plaque-Typen nach der AHA-Klassifikation und der Symptomatik der Plaques. Es konnte bei einem p-Wert von 0,09 kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, jedoch lassen sich einige Trends ablesen.

Die Plaques, welche als AHA-Typ VI klassifiziert wurden, waren zu 81,82% (9/11) symptomatisch. Plaques klassifiziert als AHA-Typ III und VII waren zu 100% symptomatisch (jeweils 2/2). Der Plaque-Typ IV-V war in den Vergleichsgruppen etwa gleich häufig vertreten (48,15% symptomatisch vs. 51,85% asymptomatisch).

Tabelle 7: Verteilung der AHA-Typen der Studienpopulation

	symptomatische Plaques (n=26)	asymptomatische Plaques (n=16)	p-Wert
<u>AHA-Typ:</u>			0,09
AHA-Typ III	2 (7,7%)	0	
AHA-Typ IV-V	13 (50%)	14 (87,5%)	
AHA-Typ VI	9 (34,6%)	2 (12,5%)	
AHA-Typ VII	2 (7,7%)	0	

Die folgenden Abbildungen 4 und 5 verdeutlichen die Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Plaques und der AHA-Typen.

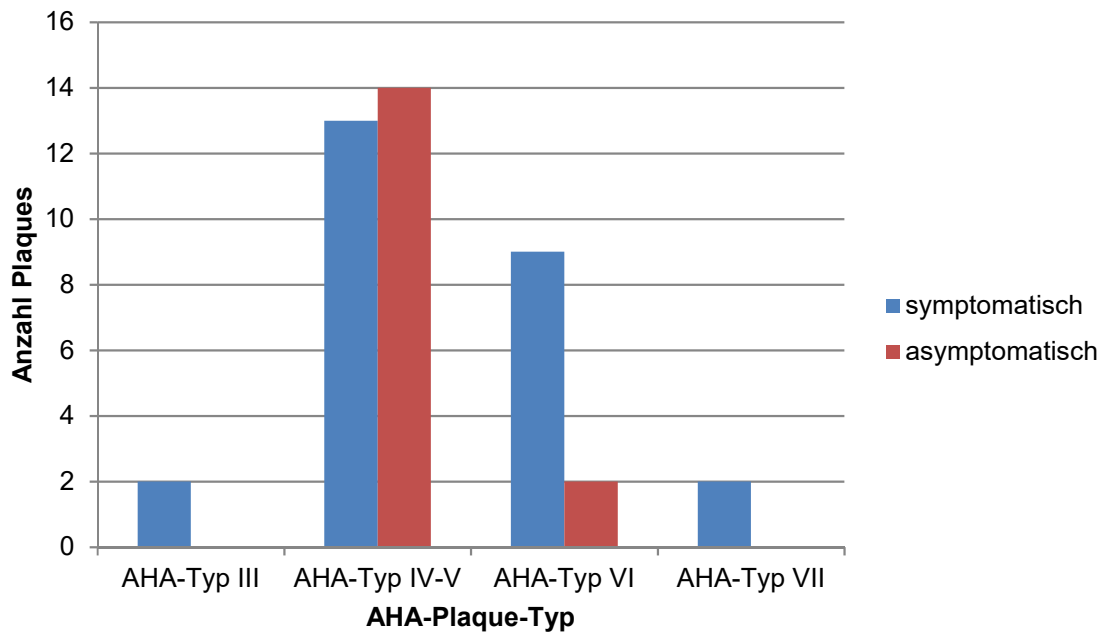


Abbildung 4: Absolute Anzahl symptomatischer und asymptomatischer Plaques verteilt auf die AHA-Typen

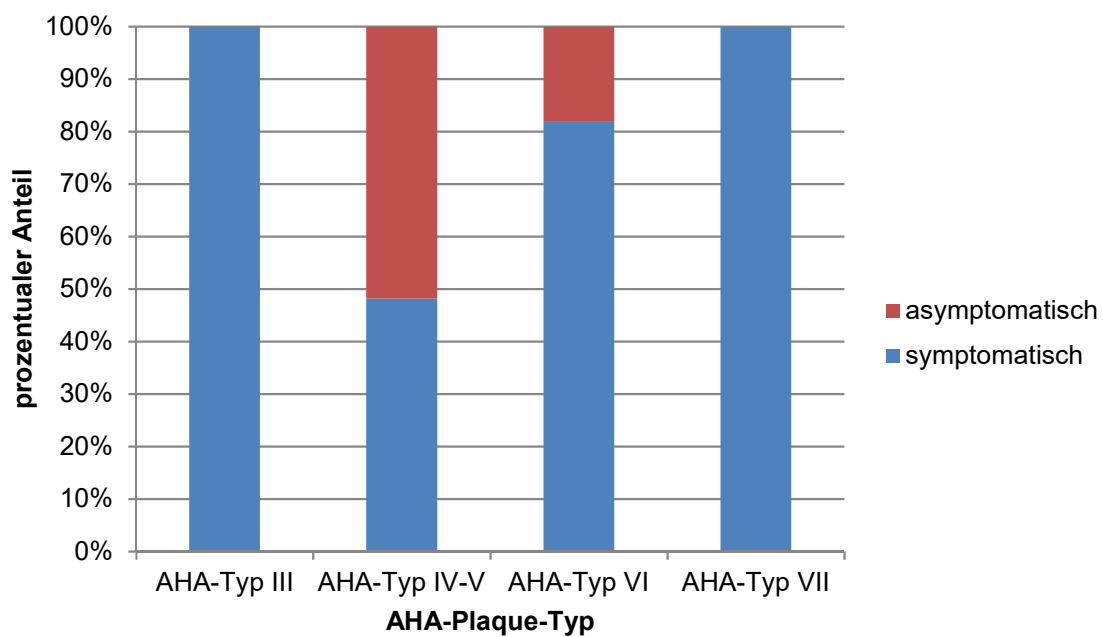


Abbildung 5: Relativer Anteil symptomatischer und asymptomatischer Plaques der AHA-Typen

Die folgende Abbildung 6 veranschaulicht, dass sowohl die symptomatischen Plaques überwiegend als auch die Plaques der Kontrollgruppe ausschließlich aus als AHA-Typ IV-V und AHA-Typ VI klassifizierten Plaques bestehen. Zu berücksichtigen ist hier die geringe Anzahl an klassifizierten AHA-Typ III- und VII- Plaques.

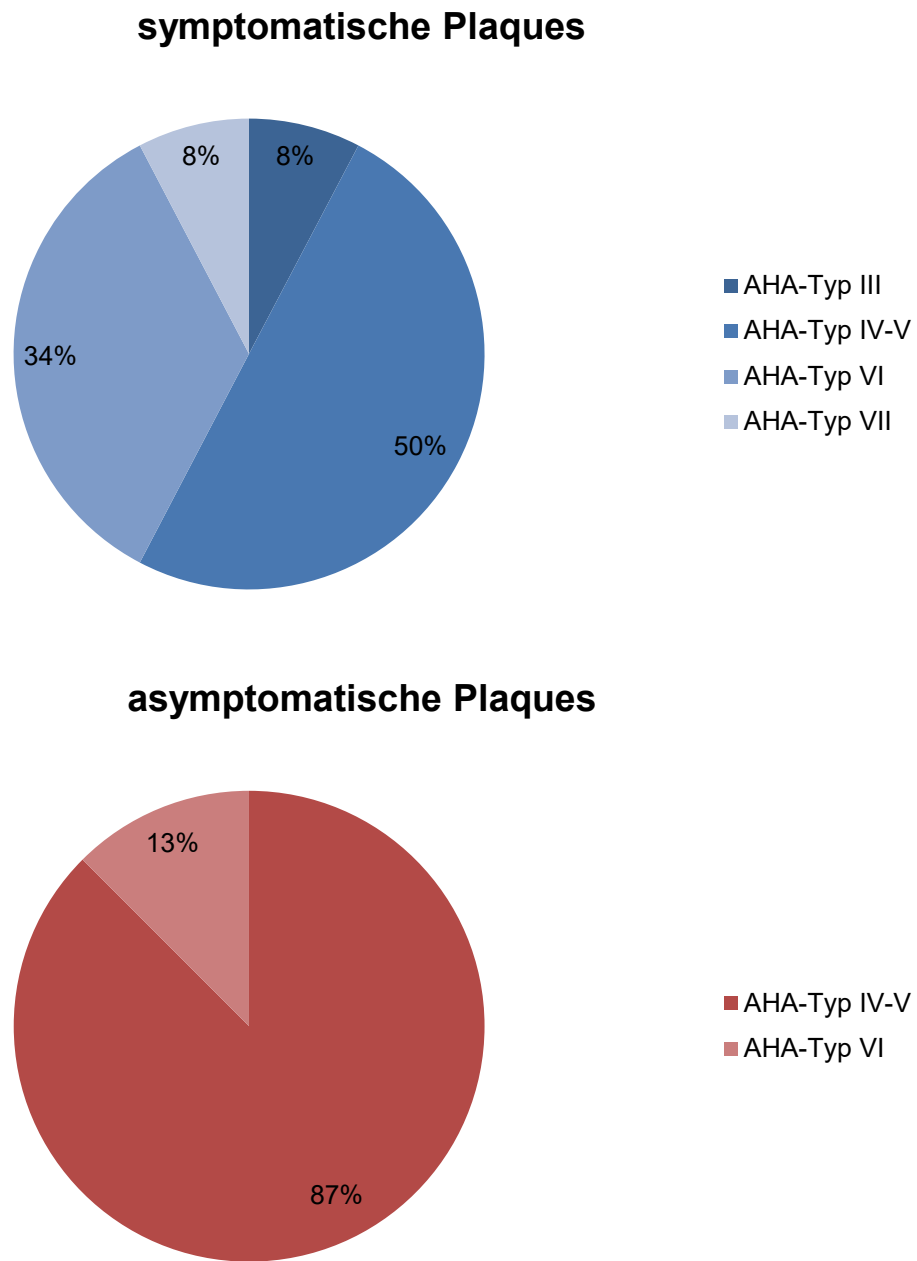


Abbildung 6: Verteilung der AHA-Typen bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques

3.2.2 Vaskuläre Risikofaktoren, Alter und AHA-Klassifikation

Eine Varianzanalyse ergab bei einem p-Wert von 0,95, dass sich keine Unterschiede bezüglich des Alters bei den verschiedenen AHA-Plaque-Typen nachweisen ließen. Bezüglich der Korrelation der AHA-Plaque-Typen und Risikofaktoren der Studienteilnehmer fällt auf, dass der Großteil der Teilnehmer mit Plaque-Typen AHA III, IV-V und VI, im Gegensatz zu Plaque-Typ VII, den Risikofaktor der art. Hypertonie aufwies. Bei Betrachtung der anderen vaskulären Risikofaktoren ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Plaque-Typ beobachten.

Tabelle 8: Übersicht Plaque-Typ und Risikofaktoren

	AHA-Typ III (n=2)	AHA-Typ IV-V (n=27)	AHA-Typ VI (n=11)	AHA-Typ VII (n=2)	P-Wert
<u>Alter (Mittelwert):</u>	66	68	67	70	0,95
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>					
Art. Hypertonie	2 (100%)	26 (96,3%)	6 (81,82%)	0 (0%)	0,01
Diabetes Mellitus	1 (50%)	8 (29,63%)	3 (27,27%)	0 (0%)	0,93
Nikotinabusus	0 (0%)	9 (33,33%)	2 (18,18%)	2 (100%)	0,13
Fettstoffwechsel- störung	1 (50%)	18 (66,7%)	5 (45,45%)	1 (50%)	0,64

3.2.3 Vorkommen einer Plaqueeinblutung und Klinik

Bei 15 Studienteilnehmern wurde eine Hyperintensität in T1, was auf eine Plaqueeinblutung schließen lässt, festgestellt. Hinsichtlich der Häufigkeit der detektierten Blutung unterschieden sich symptomatische und asymptotische Plaques kaum, was in der folgenden Abbildung dargestellt wird (p-Wert 0,73). Wenn in einer Plaque Hyperintensitäten detektiert wurden, war diese zu 40% asymptomatisch und zu 60% symptomatisch. Wenn keine Hyperintensitäten detektiert wurden, war die Plaque zu 34,63% asymptomatisch und zu 65,38% symptomatisch.

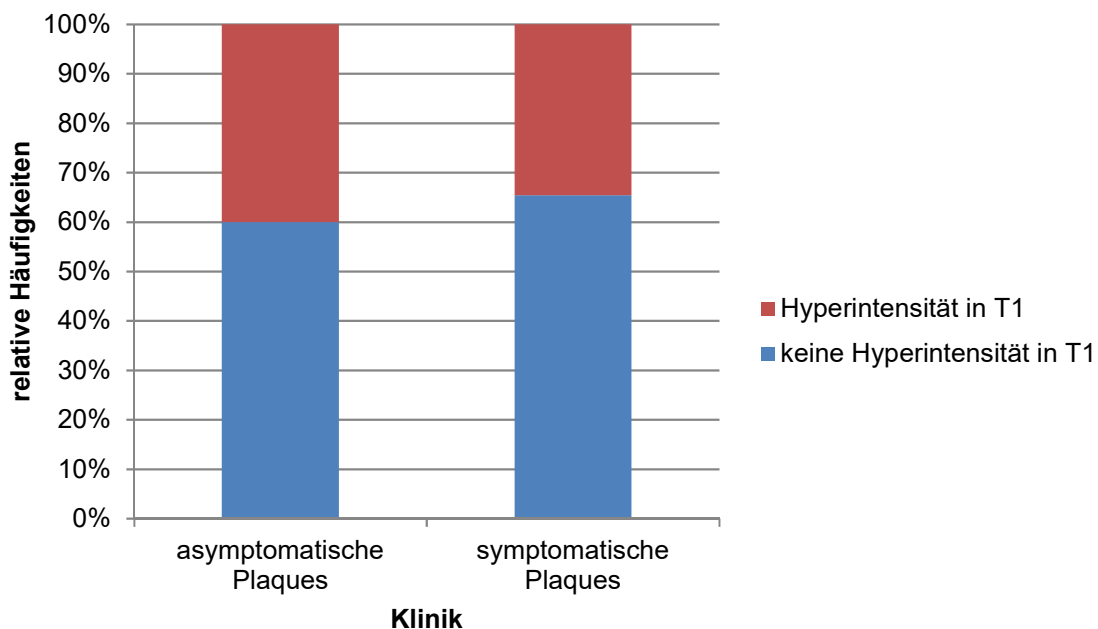


Abbildung 7: Häufigkeiten der Detektion von Hyperintensitäten in T1 bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques

3.3 Auswertung Plaquemorphologie Sonographie

Eine sonographische Untersuchung wurde wegen nicht ausreichender Beurteilbarkeit von Echogenität und Oberflächenbeschaffenheit der Plaque (durch starke Kalzifikation) zum Teil von den Auswertungen ausgeschlossen.

3.3.1 Stenosegrad, Echogenität, Oberflächenbeschaffenheit und Klinik

Die folgende Tabelle fasst die sonographisch untersuchten Parameter bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques zusammen.

Tabelle 9: Stenosegrad und Plaquemorphologie bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques

	symptomatische Plaques (n=26)	asymptomatische Plaques (n=16)	p-Wert
<u>Stenosegrad:</u>			0,19
Geringgradig (<50%)	4 (15,38%)	0 (0%)	
Mittelgradig (50-69%)	4 (15,38%)	5 (31,25%)	
Hochgradig (≥70%)	18 (69,23%)	11 (68,75%)	
<u>Echogenität:</u>			0,08
Echoarm	9 (34,6%)	3 (18,75%)	
Überwiegend echoarm	12 (46,15)	5 (31,25%)	
Überwiegend echoreich	1(3,85%)	5 (31,25%)	
Echoreich	4 (15,38%)	2 (12,5%)	
Nicht klassifizierbar	0 (0%)	1 (6,25%)	
<u>Zusammenfassung der Echogenitätstypen:</u>			0,05
Echoarm+ überwiegend Echoarm	21 (80,77%)	8 (50%)	
Echoreich+ überwiegend Echoreich	5 (19,23%)	7 (43,75%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	1 (6,25%)	
<u>Homogenität des Echomusters:</u>			0,23
Eher homogen	13 (50%)	8 (50%)	
Eher inhomogen	13 (50%)	6 (37,5%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	2 (12,5%)	
<u>Plauekontur:</u>			0,07
Regelmäßig	10 (38,46%)	2 (12,5%)	
Unregelmäßig	14 (53,85%)	9 (56,25%)	
Ulzeriert	0 (0%)	2 (12,5%)	
Nicht beurteilbar	2 (7,69%)	3 (18,75%)	

Die Auswertung der sonographischen Parameter bezüglich des Stenosegrades ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Plaques (p-Wert: 0,19).

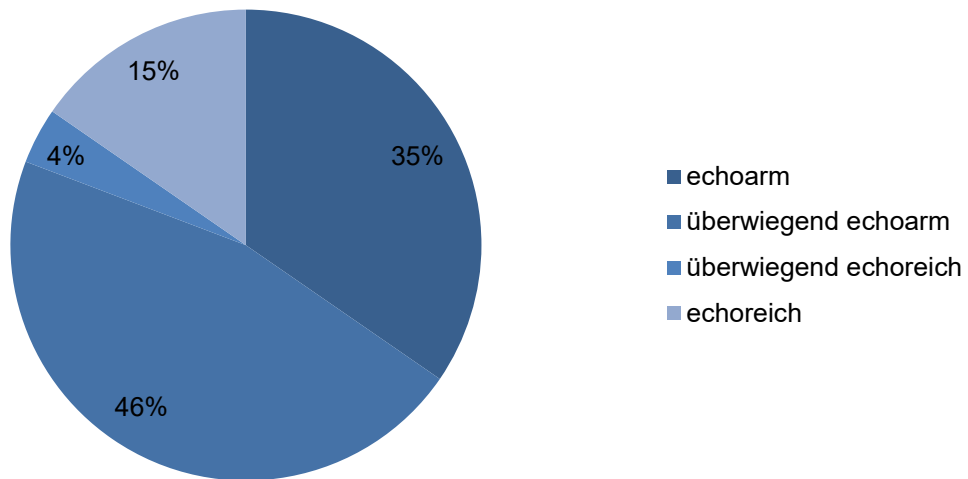
Bezüglich der Plaqueechogenität zeigte sich eine deutliche Tendenz, welche mit einem p-Wert von 0,05 knapp Signifikanzniveau erreichte. 80,77% der symptomatischen Plaques wurden als echoarm oder überwiegend echoarm eingestuft. Im Gegensatz dazu wurden bei 50% der asymptomatischen Stenosen echoarme oder überwiegend echoarme Plaques beschrieben.

Die Plaquekontur konnte bei fünf Plaques nicht beurteilt werden. Bei den Übrigen zeigte sich bei Vergleich symptomatischer und asymptomatischer Plaques folgender Trend (p-Wert: 0,07): Der Anteil an Plaques mit regelmäßiger Oberfläche war bei symptomatischen Plaques mit 38,46% größer als bei asymptomatischen Plaques (12,5%). Der Anteil von Plaques mit unregelmäßiger Oberfläche war bei symptomatischen Plaques (53,85%) und asymptomatischen Plaques vergleichbar (56,25%). Bei zwei asymptomatischen Plaques ließen sich Ulzerationen feststellen. Bei symptomatischen Plaques wurden keine Ulzerationen festgestellt.

Die sonomorphologische Homogenität des Echosignals der Plaques wies keinen relevanten Unterschied bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques auf. In jeweils 50% der Untersuchungsgruppen wurde ein homogenes Echosignal und in 37,5% der asymptomatischen Plaques und in 50% der symptomatischen Plaques ein heterogenes Echosignal festgestellt.

Die folgenden Abbildungen beschreiben die Echogenitätstypen in den Vergleichsgruppen.

symptomatische Plaques



asymptomatische Plaques

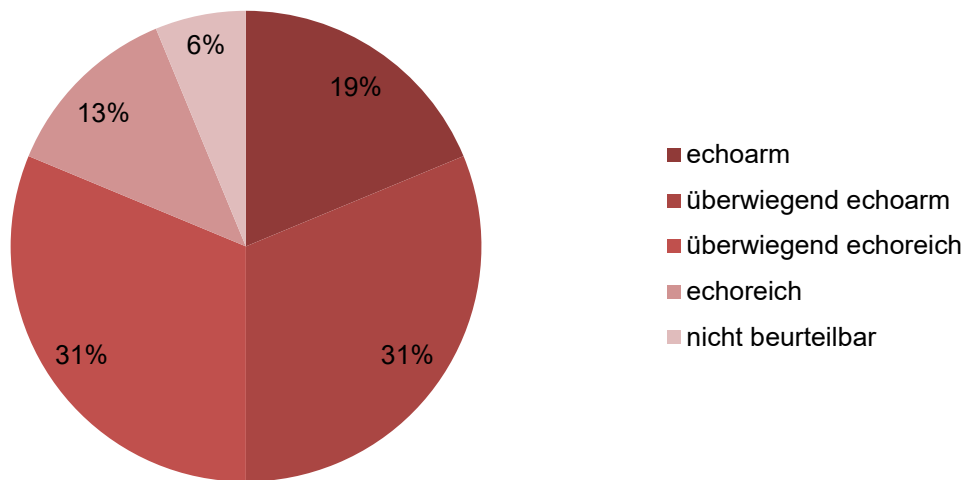


Abbildung 8: Plaqueechogenität bei symptomatischen und asymptomatischen Plaques

3.4 Vergleich der Plaquemorphologie in MRT und Sonographie

3.4.1 Korrelation der AHA-Typen mit Echogenität und Plaqueoberfläche

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die sonomorphologisch ermittelten Parameter korreliert mit den verschiedenen AHA-Typen.

Tabelle 10: Sonographisch ermittelte Plaquemorphologie bei den verschiedenen AHA-Typen

	AHA-Typ III (n=2)	AHA-Typ IV-V (n=27)	AHA-Typ VI (n=11)	AHA-Typ VII (n=2)	p- Wert
<u>Echogenität:</u>					0,22
Echoarm	0 (0%)	5 (18,52%)	7 (63,64%)	0 (0%)	
Überwiegend echoarm	2 (100%)	12 (44,44%)	2 (18,18%)	1 (50%)	
Überwiegend echoreich	0 (0%)	5 (18,52%)	1 (9,09%)	0 (0%)	
Echoreich	0 (0%)	4 (14,81%)	1 (9,09%)	1 (50%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
<u>Zusammenfassung der Echogenitätstypen:</u>					0,73
Echoarm+ überwiegend Echoarm	2 (100%)	17 (62,92%)	9 (81,82%)	1 (50%)	
Echoreich+ überwiegend echoreich	0 (0%)	9 (33,33%)	2 (18,18%)	1 (50%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
<u>Homogenität Echosignals:</u>					0,9
Eher homogen	1 (50%)	12 (44,44%)	7 (63,64%)	1 (50%)	
Eher inhomogen	1 (50%)	13 (48,15%)	4 (36,36%)	1 (50%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	2 (7,41%)		0 (0%)	
<u>Plauekontur:</u>					0,82
Regelmäßig	1 (50%)	7 (25,93%)	4 (36,36%)	0 (0%)	
Unregelmäßig	1 (50%)	15 (55,55%)	6 (54,55%)	1 (50%)	
Ulzeriert	0 (0%)	2 (7,41%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nicht beurteilbar	0 (0%)	3 (11,11%)	1 (9,1%)	1 (50%)	

Es ließen sich keine Unterschiede bezüglich der Homogenität (homogen/inhomogen) des Echosignals bei den verschiedenen AHA-Typen feststellen (p-Wert: 0,9). Auch die Korrelation der Plaqueoberfläche mit den AHA-Typen erbrachte keinen statistisch bedeutenden Zusammenhang. Hier fiel auf, dass von den Plaques AHA-Typ VI-V und VI prozentual jeweils ein etwa gleich großer Teil eine unregelmäßige (Typ IV-V 55,55%; Typ VI 54,55%) und regelmäßige Oberflächenstruktur aufwies (Typ IV-V 25,93%; Typ VI 36,36%). Ulzerationen der Plaqueoberfläche im Ultraschallbild wurden kaum detektiert (2 bei AHA-Typ IV-V).

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen den sonographisch ermittelten Echogenitätstypen und den mittels MRT klassifizierten AHA-Typen ergab sich folgender Trend (p-Wert: 0,22 bzw. 0,73 bei Zusammenfassung der Echogenitätstypen): 81,82% der AHA-Typ VI Plaques wurden als echoarm oder überwiegend echoarm eingestuft. Ebenso wurden 62,96% der AHA-Typ VI-V Plaques als echoarm oder überwiegend echoarm eingestuft. 100% der Typ III Plaques waren in der Sonographie überwiegend echoarm, wobei hier wieder die geringe Anzahl an AHA-Typ III Plaques bei der Bewertung berücksichtigt werden muss (2/2). Ausgehend von der Plaqueechogenität konnte beschrieben werden, dass echoarme und überwiegend echoarme Plaques zu 6,9% aus Typ III, zu 58,62% aus Typ IV-V, zu 31,3% aus Typ VI und zu 3,45% aus Typ VII Plaques bestehen. Echoreiche und überwiegend echoreiche Plaques bestehen aus 75% AHA-Typ IV-V, 16,67% AHA-Typ VI und zu 8,33% aus AHA-Typ VII.

Veranschaulicht wird der Zusammenhang der AHA- und Echogenitätstypen in folgender Abbildung:

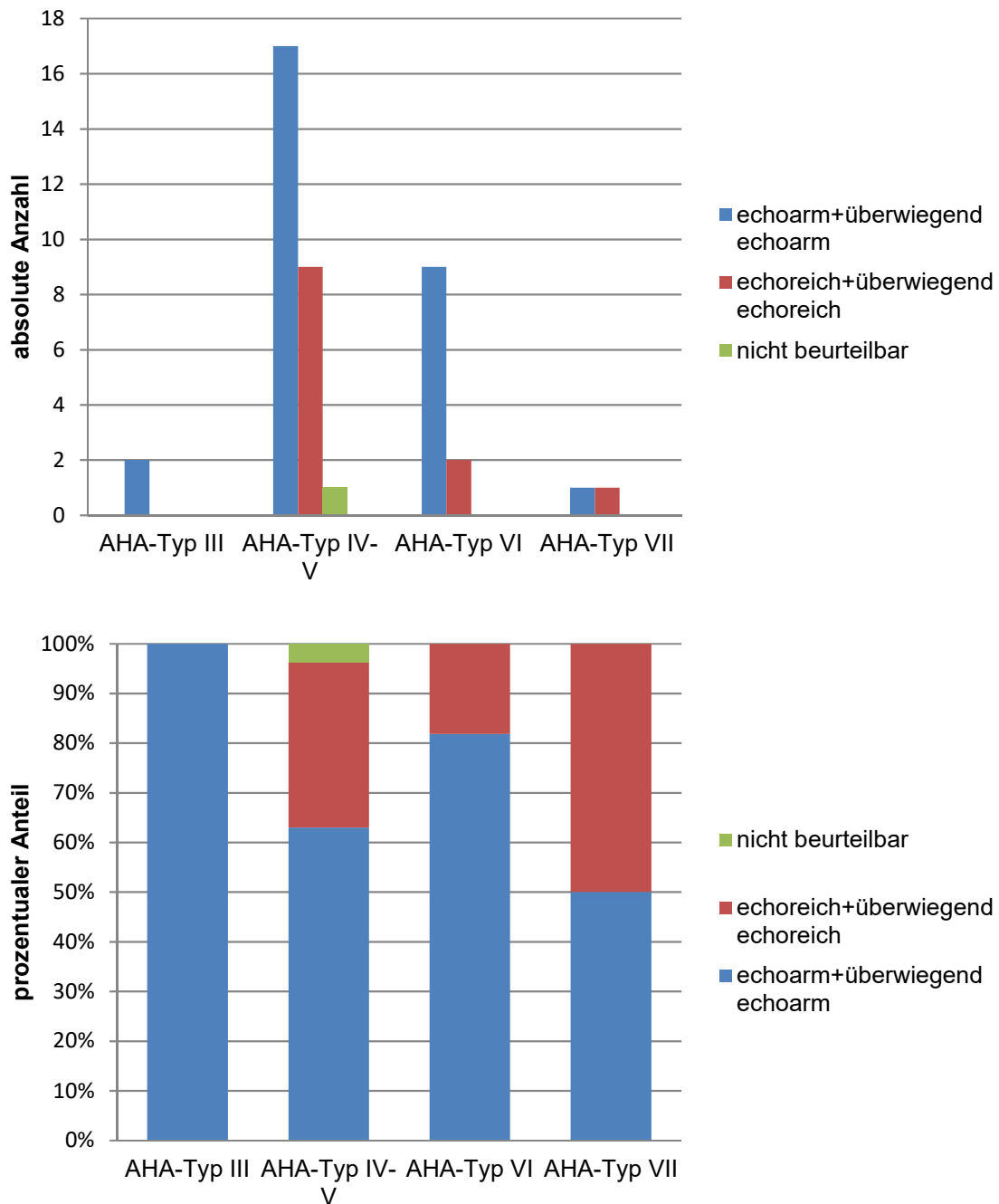


Abbildung 9: Absolute und relative Beschreibung der Plaqueechogenität bei den verschiedenen AHA-Typen

3.4.2 Korrelation des AHA-Typ VI mit sonographisch echoarmen Plaques

Betrachtet man gesondert den AHA-Typ VI im Vergleich zu allen anderen AHA-Typen und korreliert diese Vergleichsgruppen mit sich in der Sonographie ausschließlich echoarm darstellenden Plaques im Vergleich zu Plaques mit auch isoechogenen oder echoreichen Signalanteilen zeigt sich folgender signifikanter Zusammenhang (eine nicht auswertbare Plaque wurde aus der Rechnung ausgeschlossen):

Tabelle 11: Vorkommen sonographisch echoarmer Plaques bei AHA-Typ VI im Vergleich zu anderen AHA-Typen

	AHA-Typ VI (n=11)	AHA-Typ III, IV-V, VII (n=30)	p-Wert
<u>Echogenität:</u>			0,007
Echoarm	7 (63,63%)	5 (16,67%)	
Übrige Echogenitäten (Überwiegend echoarm + überwiegend echoreich + echoreich)	4 (36,36%)	25 (83,33%)	

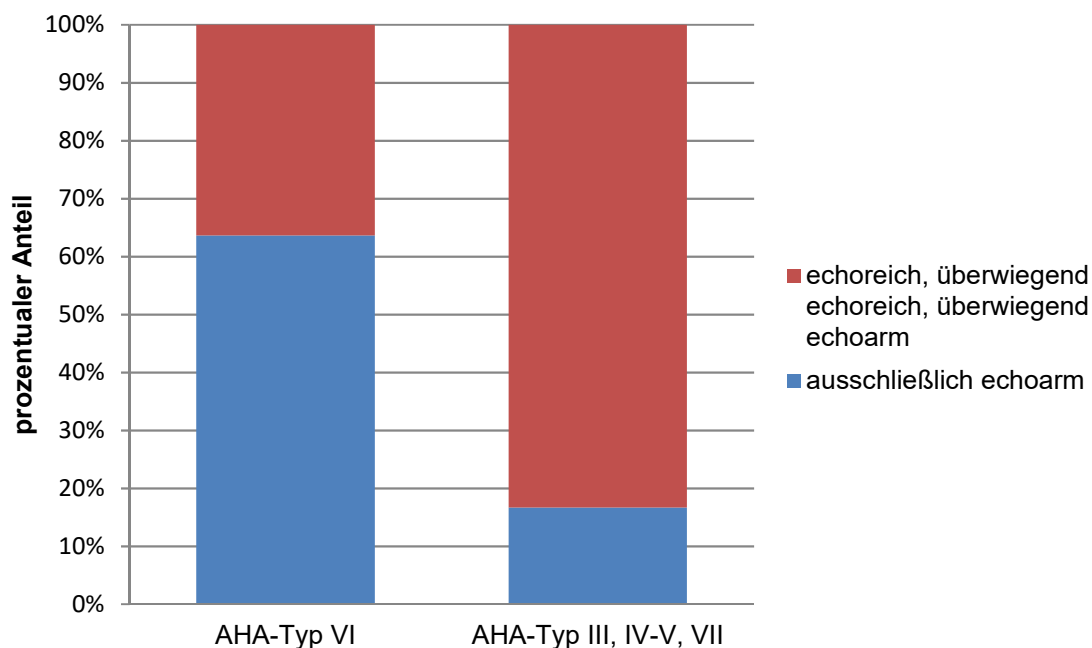


Abbildung 10: Anteil sonographisch echoarmer Plaques bei AHA-Typ VI und den übrigen AHA-Typen

Es fällt auf, dass sich der AHA-Typ VI sonographisch zu einem großen Teil echoarm darstellte (63,63%), während alle anderen AHA-Typen in der Sonographie zu einem größeren Teil als nicht ausschließlich echoarm oder echoreich eingestuft wurden (83,3%).

3.4.3 Korrelation der Hyperintensität in T1 und sonographischer Echogenität

Die folgende Tabelle beschreibt den Zusammenhang zwischen der in der MRT in T1-Wichtung detektierten Hyperintensität und sonographisch ermitteltem Echogenitätstyp.

Tabelle 12: Plaqueechogenität bei in T1 hyperintensiven und nicht hyperintensiven Plaques

	hyperintens in T1 (n=15)	nicht hyperintens in T1 (n=26)	p-Wert
<u>Echogenität:</u>			0,54
Echoarm	5 (33,33%)	7 (26,92%)	
Überwiegend echoarm	7 (46,67%)	10 (38,46%)	
Überwiegend echoreich	1 (6,67%)	4 (15,38%)	
Echoreich	1 (6,67%)	5 (19,23%)	
Nicht beurteilbar	1 (6,67%)	0 (0%)	
<u>Zusammenfassung der Echogenitätstypen:</u>			0,14
echoarm+ überwiegend echoarm	12 (80%)	17 (65,38%)	
echoreich+ überwiegend echoreich	2 (13,33%)	9 (34,62%)	
nicht beurteilbar	1 (6,67%)	0 (0%)	

Die sonographisch ermittelte Plaqueechogenität war bei Plaques mit und ohne Hyperintensität in T1 gewichteter Sequenz im MRT nicht signifikant unterschiedlich (p-Wert: 0,54, bei Zusammenfassung echoarm+ überwiegend echoarm und echoreich+ überwiegend echoreich p-Wert: 0,14). Es zeigte sich jedoch, dass der Großteil der in T1 hyperintensiven Plaques in der Sonographie ein echoarmes oder überwiegend echoarmes Signal aufwies (80%, 12/15). Außerdem bestanden 81,82% (9/11) der Plaques mit echoreichem oder überwiegend echoreichem Signal aus Plaques, welche in T1 keine Hyperintensität aufwiesen.

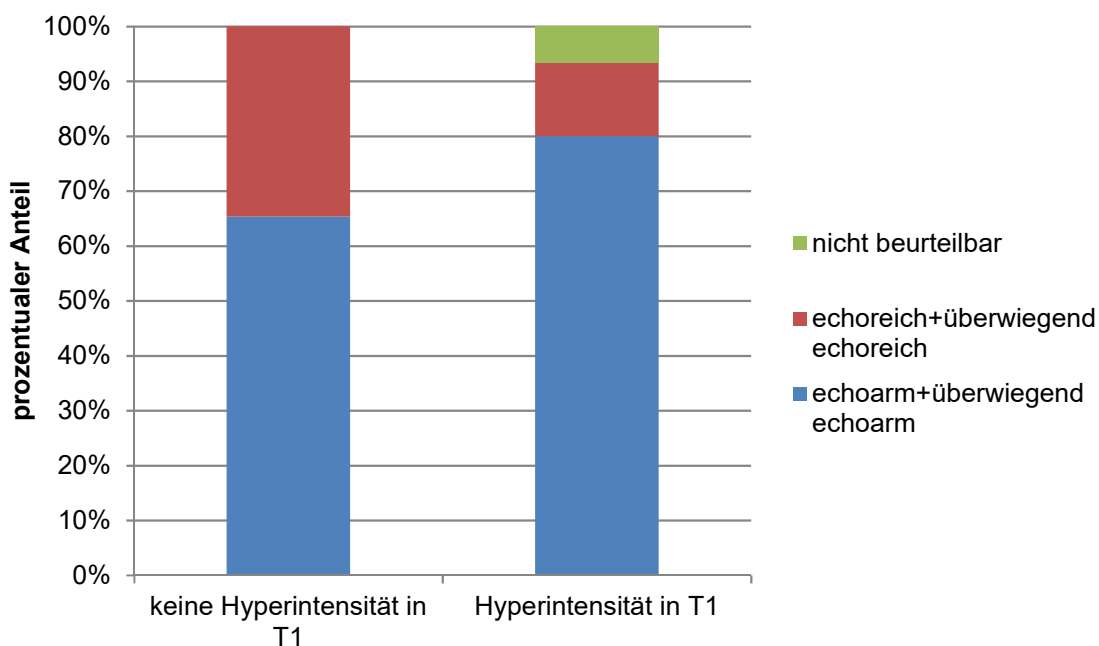


Abbildung 11: Relative Verteilung der Echogenitätstypen bei in T1 hyperintensiven und nicht hyperintensiven Plaques in der MRT

3.5 Fallbeispiele

Durch Fallbeispiele soll die Auswertung der MRT-Bilder und die Klassifizierung der Plaques verdeutlicht werden. Dargestellt werden die beiden am häufigsten klassifizierten AHA-Typen IV-V und VI. Zum Vergleich sollen auch die sonographisch ermittelten Ergebnisse daneben betrachtet werden.

Bei Betrachtung der folgenden MRT Bilder erfolgt, wie weiter oben beschrieben, zunächst das Aufsuchen der Carotisplaque an einem subjektiv ausgewählten Stenosemaximum. (siehe ← in der Abbildung). Anschließend wird die Bildqualität (1-5; 1: schlecht, 5: exzellent) und dann die vorherrschende Signalintensität im Vergleich mit dem M. sternocleidomastoideus (siehe * in der Abbildung) (1-5; 1: hypointens, 5: hyperintens) bewertet. Nach Bewertung der vier MRT-Sequenzen (TOF, T1, T2, PD) kann der Plaque dann nach oben genanntem Schema ein AHA-Typ zugeordnet werden.

Bei Betrachtung der zum Vergleich dargestellten FKDS-Bilder kann durch die Farbkodierung des Flusssignals die Plaque gut vom Gefäßlumen abgegrenzt werden (siehe * in der Abbildung). Wieder wird zunächst die Bildqualität bewertet und anschließend die Echogenität der Plaque und die Plaqueoberfläche beurteilt. Der Stenosegrad wurde nach weiter oben genannter Methode zuvor berechnet.

3.5.1 Beispiel AHA-Typ VI

Im Folgenden wird die Auswertung der MRT- und FKDS- Aufnahmen eines 60-jährigen Patienten dargestellt, welcher nach kürzlich zurückliegender TIA in die Studie eingeschlossen wurde, also eine symptomatische Carotisstenose aufwies.

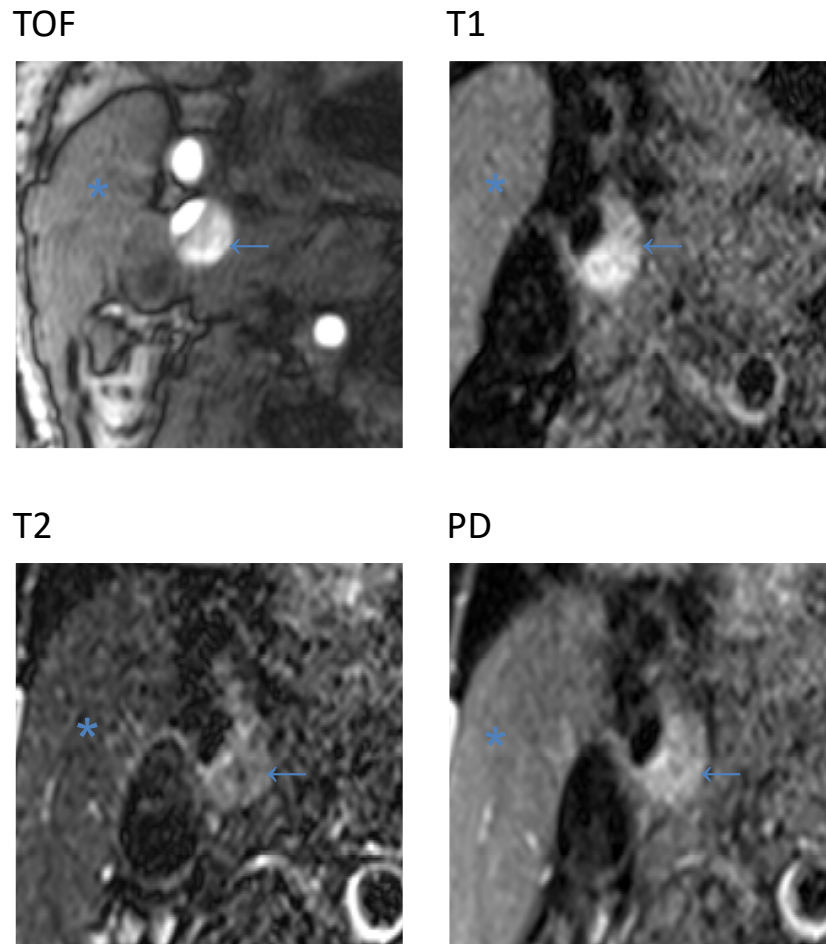


Abbildung 12: ACI-Stenose (rechts) eines 60-jährigen Patienten, dargestellt mittels MRT

* = M. sternocleidomastoideus; ← = Plaque

Bildqualität: 1-5 (1: schlecht, 5: exzellent), Signalintensität: 1-5 (1: hypointens, 5: hyperintens)

TOF: Bildqualität: 4, Signalintensität: 5,

T1: Bildqualität: 3, Signalintensität: 5

T2: Bildqualität: 3, Signalintensität: 3

PD: Bildqualität: 3, Signalintensität: 4

→ Plaque AHA-Typ VI

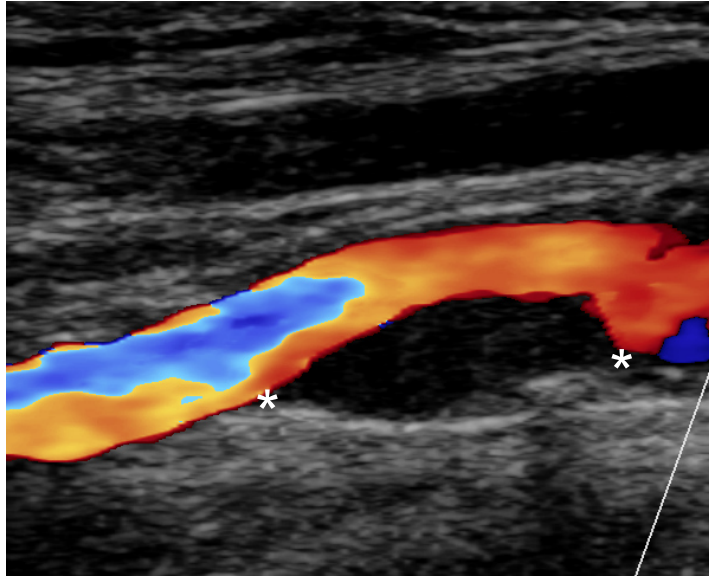


Abbildung 13: ACI-Stenose (rechts) eines 60-jährigen Patienten, dargestellt mittels FKDS

* = Begrenzung der Plaque

Bildqualität: 1-3 (1: gut, 2: mäßig, 3: schlecht), Echogenität: 1-5 (1: echoarm, 5: echoreich)

Stenosegrad: mittelgradig, 60-70%

Bildqualität: 1

Plaqueechogenität: 1 (echoarm)

Homogenität: homogen

Oberfläche: regelmäßig

In Zusammenschau der beiden bildgebenden Verfahren handelt es sich also um eine symptomatische Carotisstenose, welche nach Auswertung der MRT-Bilder als AHA-Typ VI klassifiziert wurde und daher auch ein in T1 gewichteter Sequenz hyperintenses Signal aufwies. In der Sonographie ergab die Plaque ein echoarmes, homogenes Signal mit regelmäßiger Oberfläche und konnte nach Auswertung der Flusseigenschaften des Restlumens als mittelgradige Stenose eingestuft werden.

3.5.2 Beispiel AHA-Typ IV-V

Dargestellt werden die MRT- und FKDS- Aufnahmen und Auswertung einer 65-jährigen Patienten, welche nach kürzlich zurückliegendem Schlaganfall in die Studie eingeschlossen wurde, also ebenfalls eine symptomatische Carotisstenose aufwies.

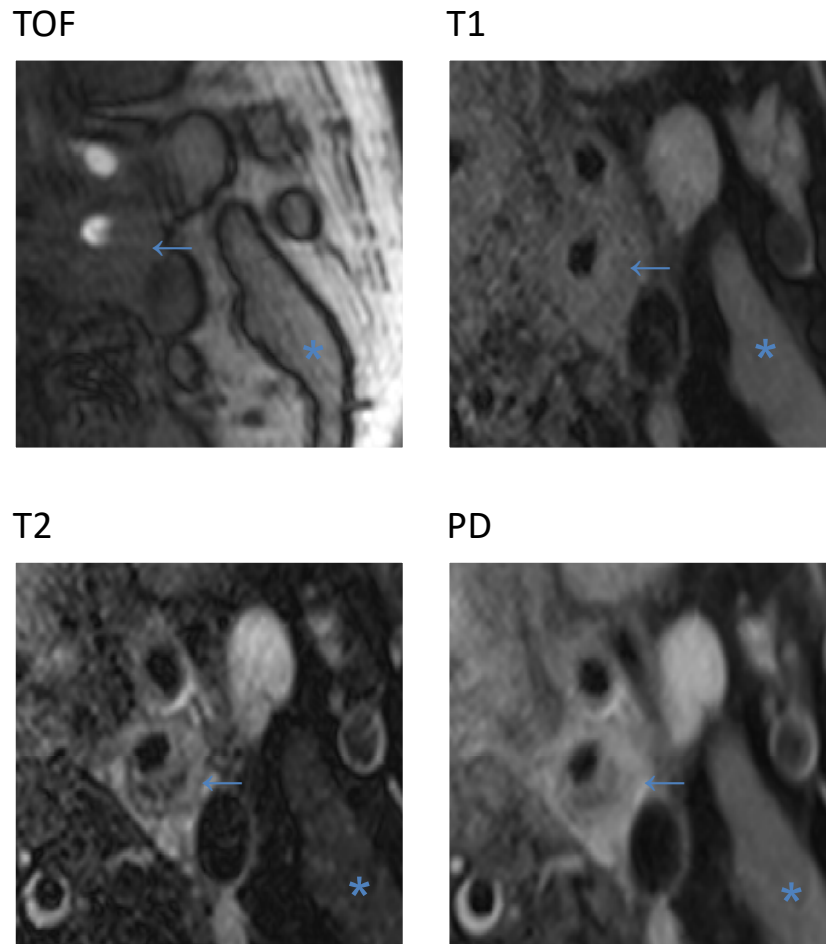


Abbildung 14: ACI-Stenose (links) einer 65-jährigen Patienten, dargestellt mittels MRT

* = M. sternocleidomastoideus; ← = Plaque

Bildqualität: 1-5 (1: schlecht, 5: exzellent), Signalintensität: 1-5 (1: hypointens, 5: hyperintens)

TOF: Bildqualität: 4, Signalintensität: 3

T1: Bildqualität: 5, Signalintensität: 3

T2: Bildqualität: 4, Signalintensität: 4

PD: Bildqualität: 5, Signalintensität: 4

→ Plaque AHA-Typ IV-V

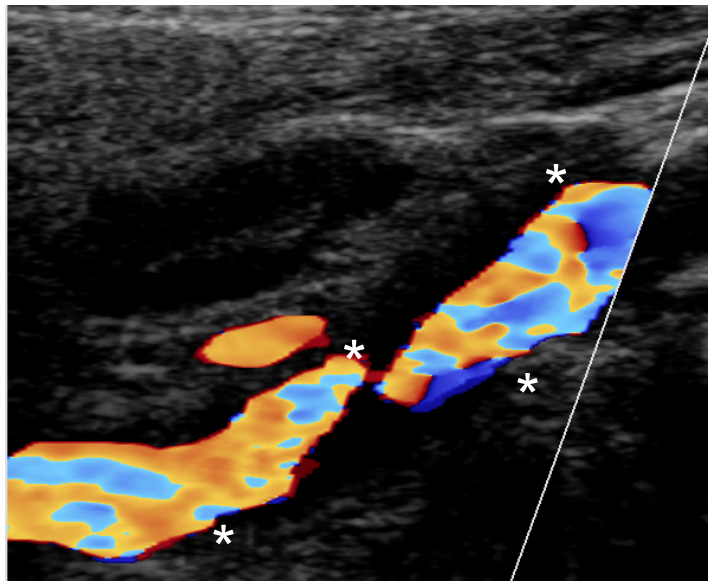


Abbildung 15: ACI-Stenose (links) einer 65-jährigen Patienten, dargestellt mittels FKDS

* = Begrenzung der Plaque

Bildqualität: 1-3 (1: gut, 2: mäßig, 3: schlecht), Echogenität: 1-5 (1: echoarm, 5: echoreich)

Stenosegrad: mittelgradig, 60-70%

Bildqualität: 1

Plaqueechogenität: 2 (überwiegend echoarm)

Homogenität: eher inhomogen

Oberfläche: unregelmäßig

In Zusammenschau der beiden bildgebenden Verfahren handelt es sich hier um eine symptomatische Carotisstenose, welche nach Auswertung der MRT-Bilder als AHA-Typ IV-V klassifiziert wurde und ein isointenses Signal in T1 gewichteter Sequenz aufwies. In der Sonographie ergab die Plaque ein überwiegend echoarmes, eher inhomogenes Signal mit unregelmäßiger Oberfläche und konnte nach Auswertung der Flusseigenschaften des Restlumens als mittelgradige Stenose eingestuft werden.

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisse der Fragestellung

Durch diese Kohortenstudie konnten einige Trends bezüglich der Vulnerabilitätsbeurteilung durch MRT aufgezeigt werden. Ziel war es bildgebende Merkmale einer Carotisplaque auf ihre Assoziation zu klinischer Symptomatik zu prüfen. Zum einen konnte gezeigt werden, dass Plaques klassifiziert als AHA-Typ VI mit 81,8 % überwiegend symptomatisch waren und die Gruppe der symptomatischen Plaques überwiegend aus Plaques des AHA Typs IV-V und VI bestand. Damit kann eine wesentliche in der Fragestellung gestellte Hypothese und Ergebnisse bereits vorliegender Untersuchungen zu dieser Thematik bestätigt, in dieser Arbeit aber nicht mit Signifikanzniveau nachgewiesen werden (p-Wert:0,09).

Außerdem sollte diese Studie prüfen, ob eine Vergleichbarkeit von in der MRT und in der Sonographie für Vulnerabilität sprechende Merkmale möglich ist. Diese Vergleichbarkeit kann bezüglich folgender Kriterien angenommen werden. Plaques des AHA-Typs VI entsprachen in der Sonographie zum größten Teil (81,8%) einem echoarmen oder überwiegend echoarmen Signal.

Stellt man in der Analyse den AHA-Typ VI allen anderen AHA-Typen bezüglich eines sonographisch ausschließlich echoarmen Signals gegenüber zeigt sich statistisch signifikant (p-Wert: 0,007), dass der AHA-Typ VI zum Großteil (63,3%) als sonographisch echoarm klassifiziert wird und die übrigen AHA-Typen zum Großteil auch echoreiche oder isoechogene Signale erzeugen (83,3%).

Auch unabhängig von der AHA-Klassifikation war Hyperintensität der Plaque in T1-gewichteter Sequenz in 80% der Fälle mit einem echoarmen Signal in der Sonographie assoziiert. Auch die Mehrzahl (63%) der Plaques des AHA-Typs IV-V stellte sich in der Sonographie echoarm und überwiegend echoarm dar, was eine vorsichtige Annahme der Vergleichbarkeit zulässt.

Im Folgenden sollen das Vorgehen bei Methodik und Auswertung und die Ergebnisse dieser Arbeit nochmal genauer betrachtet und Limitationen diskutiert werden.

4.2 Auswahl, Alter und Geschlecht des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv war mit insgesamt 42 zu untersuchenden Carotisplaques eher klein. Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer betrug 70,5 Jahre. Da die Prävalenz und das Ausmaß der Arteriosklerose und damit auch der Plaques der A. carotis interna mit fortschreitendem Patientenalter zunimmt, ist dieses Durchschnittsalter nicht unerwartet und findet sich ebenso in anderen Studien zu diesem Thema.^{6, 7, 15, 55}

Es zeigten sich im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchungen in den Gruppen dieser Studie (symptomatisch und asymptomatisch) keine Unterschiede bezüglich des Geschlechtes. Dass die Teilnehmer mit asymptomatischen Plaques fast signifikant älter waren, ist im Vergleich zu anderen Studien unerwartet, in welchen meist höheres Alter auch mit erhöhtem Risiko für Symptomatik einer Plaque assoziiert war.^{6, 92}

4.3 Beurteilung der Plaque mittels MRT

Es wurde in vielen Studien bereits gezeigt, dass die in der MRT detektierten Kriterien bezüglich der Plaquemorphologie (Plaqueeinblutung, Defekt der fibrösen Kappe/ Plaqueeulzeration, Kalzifikation, lipidreicher-nekrotischer Kern) zur Vulnerabilitätsbeurteilung geeignet sind, eine gute Übereinstimmungen mit der Histologie zeigen und mit neurologischer Symptomatik assoziiert sind.^{32, 36, 37, 53, 55, 56, 59, 93}

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse aus der Literatur teilweise reproduziert werden. Gut im Einklang mit den Daten ist die Beobachtung, dass die als AHA-Typ VI klassifizierten Plaques überwiegend in der symptomatischen Kohorte zu finden waren. Darüber hinaus haben sich jedoch keine weiteren plaquemorphologischen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen gezeigt.

In dieser Arbeit wurde ein 3 Tesla MRT-Gerät mit spezieller Oberflächenspule angewendet. Arbeiten, welche die 3 Tesla MRT mit der 1,5 Tesla MRT vergleichen, beschrieben eine höhere Bildqualität und Auflösung zurückzuführen auf ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis, aber auch die zum Teil höhere Anfälligkeit für Artefakte.^{45, 85, 86, 94, 95} In dieser Arbeit konnte eine hohe Bildqualität bestätigt werden, was dazu führte, dass nur eine MRT-Untersuchung aufgrund von Bewegungsartefakten teilweise ausgeschlossen werden musste. Anzumerken ist, dass die auch in dieser Arbeit angewendete Fett-Signal-Supprimierung bei 3 Tesla MRT aufgrund von Feldinhomogenitäten und Artefakten ungleichmäßig ausfallen und die Bildqualität mindern kann.⁸⁷ Diesbezüglich hätte man bei einigen Probanden, bei denen die Qualität der Aufnahmen nicht optimal war, einen Sequenzwechsel von der

angewandten und zunächst empfohlenen SPAIR in eine andere Aufnahmetechnik (SPIR oder STIR-Sequenz) durchführen und die Bildqualität aufwerten können, wobei der Mehrgewinn den Aufwand einer erneuten Messung vermutlich nicht gerechtfertigt hätte.⁸⁷

An Limitationen der angewandten Methodik der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass die Plaquemorphologie an einem subjektiv angenommenen Maximum der Stenose untersucht wurde. So bestand jedoch die Möglichkeit, dass andere Plaquemerkmale in unterschiedlichen Plaqueschichten in die Beurteilung nicht eingingen.

Des Weiteren wurden die Plaques nach Vergleich mit dem M. sternocleidomastoideus in hyper-, iso- und hypointens eingeteilt. Es gibt Studien, in denen eine Quantifizierung und damit Objektivierung der Signalintensität und auch eine Berechnung des Ausmaßes der einzelnen Plauekomponenten vorgenommen wird, womit ggf. reliablere Ergebnisse erzielt werden können.^{94, 96}

Für die MRT-Messung wurde kein Kontrastmittel verwendet, welches sich in einigen anderen Studien als geeignet für die Abbildung der Plaquevulnerabilität erwiesen hat. In diesen konnte eine sehr gute Abgrenzung der Gefäßwand, Darstellung der fibrösen Kappe (Dicke, Beschaffenheit, gegebenenfalls Ruptur), Darstellung des Ausmaßes des Lipidkerns, und auch von Neovaskularisationen und Entzündungsvorgängen bzw. Makrophagenanreicherung gezeigt werden. Eine Kontrastmittelanreicherung in der Plaque konnte als ein von dem bestehenden Stenosegrad unabhängiger Marker für Vulnerabilität identifiziert werden.^{59, 93, 97} Bedeutend ist hier auch die Berücksichtigung der Angiogenese als Teil der Pathogenese einer vulnerablen Plaque. Beispielsweise haben Wassermann et al. 2010 in einer Studie mit 58 Teilnehmern unter Verwendung von Gadolinium die höchste Prävalenz von symptomatischen Plaques bei Patienten mit Plaqueeinblutung und Adventitia-Enhancement als Zeichen von Neovaskularisation festgestellt.⁹³ Da aber das Ausmaß und die klinische Relevanz von einer in einigen Studien beobachteten Ablagerungen von Gadolinium in Niere und Gehirn noch ungewiss ist, sollte in dieser Arbeit auf eine rein studienbedingte Anwendung von Kontrastmittel verzichtet werden.^{48, 49}

4.3.1 AHA-Klassifikation

Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass die Einteilung mittels für MRT modifizierter AHA-Klassifikation gut mit den histologischen Ergebnissen übereinstimmt und sich für eine Risikoeinschätzung der Plaques eignet. Dabei wird besonders dem AHA-Typ VI Bedeutung zugeschrieben, welcher sich als unabhängiger Risikofaktor für TIA und Schlaganfall erwiesen hat.^{50, 54, 55, 60, 96, 98}

Auffällig bei den Ergebnissen der für die MRT modifizierten AHA-Klassifikation war in dieser Arbeit die ungleiche Verteilung auf die einzelnen Typen, welches höchstwahrscheinlich auch auf die geringe Probandenanzahl zurückzuführen ist. Mit Abstand am häufigsten wurde der Typ VI-V klassifiziert, welches sich dementsprechend auf die statistische Auswertung ausgewirkt hat. Die ungleiche Verteilung könnte zu statistischen Fehleinschätzungen geführt haben. Ein Beispiel dafür ist das Ergebnis, dass Typ III und Typ VII zu 100% symptomatisch waren, aber auch nur jeweils zwei Plaques den beiden Typen zugeordnet waren. Fraglich ist, ob die Verteilung der AHA-Typen auf symptomatische und asymptotische Patienten bei einer zahlreicheren und homogeneren Zuteilung zu den einzelnen AHA-Typen anders ausgefallen wäre.

Es wurden keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs des AHA-Typs und der Gruppenzugehörigkeit symptomatisch bzw. asymptotisch festgestellt. Von AHA-Typ VI abgesehen, konnten auch nur wenige andere Studien Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik und den anderen Plaque-Typen (III, IV-V, VII) finden.⁹⁸ Zur Methode der modifizierten AHA-Klassifikation ist außerdem anzumerken, dass sie eine qualitative Beschreibung der einzelnen Plaquemerkmale darstellt. In anderen Untersuchungen wurde jedoch auch festgestellt, dass die Größe einzelner Plaquekomponenten, beispielsweise des lipidreichen nekrotischen Kerns, mit Vulnerabilität assoziiert ist, welches mit der hier angewandten Methode nicht berücksichtigt werden konnte.^{59, 98} Mit der Schlussfolgerung, dass die modifizierte AHA-Klassifikation zur Vulnerabilitätsbeurteilung ungeeignet ist, sollte man bei den weiter oben erwähnten Limitationen dieser Studie und den gezeigten Trends dieser Arbeit jedoch zurückhaltend sein.

Wendorff et al. (2015) oder van Oostrom (2005) zeigten deutliche Unterschiede bezüglich des Alters bei verschiedenen Plaquetypen und verschiedenen histologisch nachgewiesenen Plaque-Zusammensetzungen. Beispielsweise wurden häufiger Kalzifikationen und vulnerablere Kompositionen bei älteren Patienten nachgewiesen.⁶

^{92, 96, 99} Dass in dieser Arbeit kein dementsprechender Zusammenhang gezeigt werden konnte, könnte auch auf die geringe Altersspannweite und Patientenanzahl zurückzuführen sein. Gefunden wurde in dieser Arbeit ein Zusammenhang des Risikofaktors der arteriellen Hypertonie und des AHA-Typs. Auffällig war, dass kein Proband mit Plaque des AHA-Typ VII diesen Risikofaktor aufwies, wohingegen die art. Hypertonie bei allen anderen Plaque-Typen bei dem überwiegenden Anteil der Probanden vorhanden war. Aufgrund der geringen Fallzahl kann es sich jedoch auch um eine zufällige Beobachtung handeln.

4.3.2 Detektion einer Plaqueeinblutung

Die Bedeutung der frühen Erkennung einer Plaqueeinblutung zur Identifizierung von Hochrisikopatienten ergibt sich aus der in vielen Studien gezeigten klaren und unabhängigen Assoziation mit ischämisch bedingten neurologischen Ereignissen.^{6, 56, 93}

Gleichzeitig ist auch der Ausschluss einer Plauehämorrhagie hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie von Bedeutung. Denn Hosseini et al. haben gezeigt, dass sich bei symptomatischen Patienten unter BMT ohne Plaqueeinblutung ein jährliches Schlaganfallrisiko von lediglich 0,6% ergibt. Bei einem 30-Tage-Risiko für Tod oder erneuten Schlaganfall nach CEA von 2,6-4,8% (in Spezialzentren 1,1%) überwiege der Nutzen das Risiko einer Operation nicht.⁵⁶

In dieser Arbeit konnte durch Auswertung der MRT-Bilder lediglich der Trend beobachtet werden, dass bei Klassifikation der Plaque als Typ VI, welche unter anderem eine Plaqueeinblutung beschreibt (T1 und TOF hyperintens), 81,8% symptomatisch waren. Wurde eine Plaqueeinblutung durch Detektion einer Hyperintensität in T1-gewichteter Sequenz untersucht, ergaben sich keine wesentlichen Zusammenhänge zwischen dieser und der Symptomatik der Plaque.

Einige Autoren beschreiben, dass die Detektion einer Plauehämorrhagie und die Abgrenzung von einem lipidreichen Kern, welcher ebenfalls ein hyperintenses Signal in T1-gewichteter Sequenz erzeugen könne, eine Multisequenzanalyse erfordere.⁵⁹ Diese Annahme fand in der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung, indem mit der AHA-Klassifikation eine Kombination von detektierter Hyperintensität in T1-Wichtung und TOF angewendet wurde. Zusätzlich wurden in T1-gewichteter Sequenz fettsupprimierende Impulse eingesetzt, welche helfen sollen, dass hyperintense Signal einer Plaqueeinblutung von einer durch einen lipidreichen Kern erzeugten

Hyperintensität zu unterscheiden.^{59, 94} Man könnte also annehmen, dass die Identifizierung einer Plaqueeinblutung und ihrer Vulnerabilität in dieser Arbeit durch die AHA-Klassifikation besser gelungen ist als durch alleinige Identifizierung in T1-gewichteter Sequenz. Es können aber andere Limitationen dieser Arbeit dazu geführt haben, dass kein statistisch belegbarer Zusammenhang der in T1-Wichtung erbrachten Ergebnisse und Symptomatik der Plaques bestand. Denn es wurde gezeigt, dass diese Methode sich in anderen Studien zur Vulnerabilitätseinschätzung durchaus bewährt und sich nicht nachteilig auf die Sensitivität zur Detektion einer Plaqueeinblutung ausgewirkt hat.⁵⁴

Ein Beispiel dafür ist die von Altaf et al. 2008 veröffentlichte prospektive Studie, in welcher 64 symptomatische Patienten mit milder und moderater Carotisstenose im MRT auf einer Plaqueeinblutung untersucht wurden und ein zweijähriges Follow-up durchgeführt wurde. Eine Plaqueeinblutung wurde bei Hyperintensität in einer fettsupprimierten T1-gewichteten Sequenz angenommen. Altaf et al. konnten die Plaqueeinblutung als wichtigsten Prädiktor für eine ipsilaterale zerebrale Ischämie identifizieren.⁵⁸

Hosseini et al. veröffentlichten 2013 eine große prospektive Longitudinalstudie, in welcher der Fokus ebenfalls auf Patienten mit symptomatischer Carotisstenose und die Detektion einer Plaqueeinblutung gelegt wurde. 179 Patienten mit symptomatischer >50%-iger^{NASCET} Carotisstenose wurden ebenfalls mittels MRT auf eine Plaqueeinblutung untersucht und bis zum Eintreten eines ischämischen Ereignisses, Tod oder einer operativen Intervention bis zu neun Jahre weiter untersucht. Es wurde eine T1-gewichtete Sequenz, in welcher das Signal von Fett und zusätzlich des Blutflusses unterdrückt wurde, die sogenannte „Black Blood“-Technik, verwendet. Es konnte ebenfalls die Plaqueeinblutung als unabhängiger, starker Prädiktor für ein ipsilaterales ischämisches Ereignis identifiziert werden. Hosseini et al. fassten aus verschiedenen Studien zusammen, dass mit diesem angewandten Aufnahmeverfahren (T1-Wichtung mit Supprimieren des Fett- und Blutflusssignals) die Sicherung einer histologisch bestätigten Plaqueschädigung mit einer Sensitivität von 91-100% und Spezifität von 77-80% möglich sei. Anders als in dieser Arbeit objektivierten Hosseini et al. die Diagnose einer Einblutung, indem bei einer gemessenen Signalintensität von 150% der Intensität des mit der Plaque verglichenen Muskels von einer Plaqueschädigung ausgegangen wurde.⁵⁶

4.4 Beurteilung der Plaque mittels Sonographie

Die farbkodierte Duplex-Sonographie wird bereits standardmäßig, weit verbreitet und in den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Carotisstenose verankert zur Bestimmung des Stenosegrades umgesetzt.^{15, 45}

Zum sonographischen Plaqueimaging ist die Bestimmung der vorherrschenden Echogenität der Plaque weit verbreitet und eine niedrige Echogenität hat sich in zahlreichen Studien als Marker für Plaquevulnerabilität bewiesen.^{38, 39, 59, 64-69} In dieser Arbeit konnte diese Annahme bestätigt werden und erreichte knapp Signifikanzniveau (p -Wert: 0,05). 80% der symptomatischen Studienteilnehmer, im Gegensatz zu 50% der asymptomatischen Studienteilnehmer, wiesen ein echoarmes oder überwiegend echoarmes Plaquesignal auf. Interessant ist dabei aber auch die Feststellung, dass auch bei asymptomatischen Plaques Charakteristika einer Plaquehämorrhagie also niedrige Echogenität detektierbar waren. Die Homogenität des Echosignals der Plaque wies in dieser Arbeit keinen Unterschied bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden auf. Die Annahme, dass sich die sonographischen Merkmale „Inhomogenität“ und „Echoarmut“ der Plaques immer in der Plaquesymptomatik widerspiegeln kann also nur teilweise bestätigt werden.

Bei der Echogenitätsbeurteilung der Plaque muss bezüglich der Methode folgendes berücksichtigt werden. Die Echogenitätsbeurteilung ist abhängig von der Einstellung des Ultraschallgerätes und der Durchführung und subjektiven Beurteilung des Untersuchers, welches zu möglichen Verzerrungen der Ergebnisse führen kann. Zur Objektivierung kann das Verfahren der standardisierten Grauwertanalyse verwendet werden, bei dem das Echosignal in bestimmte Grauwerte umgerechnet wird und so abgelesen werden kann. Diese Analyse führte in anderen Untersuchungen zu sehr guten Übereinstimmungen im Interobserver-Vergleich, jedoch ist die Korrelation mit den histologisch gewonnenen Plaque-Komponenten bisweilen oft nicht befriedigend.⁴³ In dieser Arbeit wurde daher bewusst auf komplexere Berechnungsmethoden verzichtet, um eine einfache praktische Durchführbarkeit zu gewährleisten. Die sonographische Untersuchung betreffend sind zusätzlich die allgemeinen patientenabhängigen anatomischen Limitationen der Untersuchung zu nennen, die gelegentlich zu eingeschränkten Untersuchungsbedingungen führen können.¹⁵

Die Untersuchungen der Plaqueoberfläche lieferten keine eindeutigen Ergebnisse. Unerwartet war, dass bei mehr symptomatische Plaques eine regelmäßige Oberfläche detektiert wurde, als bei asymptomatischen. Zusätzlich fiel auf, dass bei fünf Plaques

die Oberfläche nicht zu beurteilen war und bei nur zwei Plaques eine Ruptur vermutet wurde, diese jedoch asymptomatisch waren. Man könnte also schlussfolgern, dass die Plaqueoberfläche kein guter Marker zur Vulnerabilitätsbeurteilung ist. Da sich jedoch in vorangegangenen Studien eine Plaqueruptur oder eine unregelmäßige Oberfläche (als Vorstufe einer Ruptur) histologisch oft als vulnerabel bewiesen haben, könnte diese Arbeit auch darauf hindeuten, dass die Methode nicht ideal zur Beurteilung der Plaqueoberfläche geeignet ist. In anderen Studien hat sich, auch im Vergleich zu MRT und CT, eine eher geringe Sensitivität für die Detektion einer Plaqueulzeration mittels Duplexsonographie gezeigt. Daher fordern einige Autoren eine Änderung der bisher angewendeten Definition einer Ulzeration, welche derzeit bei Unterbrechung der Gefäßwand von 2x2 mm und Dopplerfließsignal in der Kavität definiert wird und auch in dieser Arbeit so angewendet wurde.^{59, 100-102}

Die derzeit vielversprechendste Methode in der sonographischen Diagnostik der Carotisstenose ist die sogenannte CEUS (contrast enhanced ultrasound). Bei dieser werden intravenös Mikrobläschen appliziert, welche nicht in umliegendes Gewebe diffundieren. Diese, im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren, dynamische Methode wird als besonders geeignet zur Abbildung von Neovaskularisation, Entzündung und Proliferation der Vasa vasorum und somit auch zur Vulnerabilitätsbeurteilung eingeschätzt. Sie unterliegt aber auch einigen Limitationen. Kontraindikation für Mikrobläschen wie Allergie, akutes Koronarsyndrom, Endokarditis, Rechts-links Shunt, instabile Angina pectoris, hohe Untersucherabhängigkeit und das sogenannte „Pseudoenhancement“ (projiziertes Signal durch Kontrastmittel in die Gefäßwand, welches zu Überinterpretation führen kann) können diese Methode einschränken.^{59, 93, 103, 104}

Ebenfalls eine große Rolle bei der Vulnerabilitätsbeurteilung spielt die Darstellung von mikroembolischen Signalen (MES), meist detektiert in der A. cerebri media und assoziiert mit einer instabilen Plaque.^{59, 105, 106}

4.5 Vergleich der Plaquemerkmale in MRT und Sonographie

Beim Vergleich der mittels MRT und Sonographie herausgearbeiteten Parameter ergibt sich der Trend, dass der AHA-Typ VI in der Sonographie zum größten Teil (81,8%) echoarm oder überwiegend echoarm war. Betrachtet man gesondert die als vulnerabel angenommenen ausschließlich echoarmen Plaques in Korrelation mit dem AHA-Typ VI im Vergleich zu allen anderen AHA-Typen zeigt sich ein signifikanter

Zusammenhang (p-Wert 0,007). Während der AHA-Typ VI zu 63,6% sonographisch als echoarme Plaque klassifiziert wurden, wurden alle anderen AHA-Typen (III, VI-V, VII) zu 83,3% als nicht-ausschließlich echoarm oder echoreich eingestuft und nur zu 16,7% als echoarm. Das kann als Hinweis für die Vergleichbarkeit der beiden mit Vulnerabilität assoziierten Parameter gedeutet werden. Der AHA-Typ IV-V war in der Sonographie zu knapp 63% echoarm und überwiegend echoarm, was eine lediglich vorsichtige Annahme der Vergleichbarkeit zulässt. Dass 100% des AHA-Typs III überwiegend echoarm waren, war aufgrund der Annahme, dass der AHA-Typ III weniger vulnerabel ist, unerwartet. Bei der geringen Anzahl dieses Typs, ist dieses Ergebnis jedoch sehr vorsichtig zu interpretieren. Eine als Typ VII klassifizierte Plaque war in der Sonographie wie angenommen echoreich, die zweite Typ VII Plaque war jedoch überwiegend echoarm, sodass auch diese Hypothese nicht bestätigt werden konnte. Bei Vergleich von Hyperintensität in T1-gewichteter Sequenz und Plaqueechogenität zeigte sich passend zur in den Hypothesen gestellten Annahme, dass ein hyperintenses Signal in der MRT sonographisch meistens (80%) echoarm oder überwiegend echoarm war und echoreiche und überwiegend echoreiche Plaques in der MRT meist keine Hyperintensität aufwiesen. Dieser Zusammenhang zeigte statistisch jedoch keine Signifikanz (p-Wert 0,14).

Eine Bewertung der hier gemachten Beobachtungen im wissenschaftlichen Kontext ist nicht möglich, da bislang nur Studien vorliegen, die entweder Sonographie oder MRT mit histologischen Befunden vergleichen. Vergleichsstudien zwischen Ultraschall und MRT in Bezug auf morphologische Vulnerabilitätskriterien von Plaques wurden bislang nicht publiziert.

Einen interessanten Vergleich stellten Horie et al. in einer Studie im Jahr 2012 an, indem sie Aufnahmen einer speziellen dynamischen Kontrastmittel-CT (MDCTA) mit in MRT nachgewiesener Vulnerabilität, angenommen bei Plaque-Hyperintensität in T1 und TOF, verglichen. Mit den CT-Aufnahmen wurde durch die dynamisch abgebildete Kontrastmittelaufnahme eine gute Darstellung von Neovaskularisation ermöglicht und zeigte hohe Übereinstimmung mit der durch MRT angenommenen Vulnerabilität.¹⁰⁴

Ein ähnliches Verfahren und einen ähnlichen Vergleich könnte man sich auch für die Sonographie und MRT vorstellen, indem man eine dynamische Abbildung einer Kontrastmittelaufnahme in der Sonographie und damit der Detektion von Neovaskularisation mit der in der MRT detektierten Vulnerabilität vergleichen würde.

4.6 Weitere Diagnostika und prognostische Parameter für Vulnerabilität

Es gibt einige Untersuchungen, die gezeigt haben, dass auch die CT gute Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung von Plaquevulnerabilität liefert.⁵⁹ Anhand von in durch voxel Hounsfield Einheiten (HUs) gemessener Strahlenabsorption ist eine gute Diskriminierung der einzelner Plaquekomponenten möglich. Auch die Untersuchung der spezifischen Kontrastmittelaufnahme der Plaque hat sich bewährt, um auf Vulnerabilität der Plaque zu schließen, wobei stärkere und verspätete Kontrastmittelaufnahme deutlich mit Vulnerabilität assoziiert war. Besonders gut gelingt die Identifikation von Neovaskularisationen und kleinsten Ulzerationen ab 1mm mit speziellen CT-Verfahren mit Kontrastmittel.⁵⁹ Nachteilig sind allerdings Dichteüberlappungen einiger Gewebe, wie die eines lipidreichen nekrotischen Kerns mit einer Plaqueeinblutung und des umgebenden fibrösen Gewebes. Außerdem nachteilig sind durch kalzifizierte Plaques ausgelöste Artefakte, die Benötigung eines jodhaltigen Kontrastmittels und die Strahlenexposition der Patienten.⁵⁹

Eine weitere Möglichkeit zur Vulnerabilitätsabbildung stellt die Methode des molekularen Imaging dar. Ein Beispiel für diese ist die Injektion von F-Fluordesoxyglucose, deren Verstoffwechslung durch Glykolyse in der Plaque in einer PET/CT oder PET/MRT dargestellt werden kann und so einen Marker für Entzündung und Hypoxie darstellt. Diese Methode wäre gut geeignet, um sie mit anderen Diagnostika, welche zusätzlich die Plaquekomponenten zufriedenstellend abbilden, zu kombinieren.^{59, 98}

Weitere Parameter, welche bei der Beurteilung von Plaquevulnerabilität Berücksichtigung finden sollten, sind Patientenalter und -geschlecht sowie Risikofaktoren, auch wenn in dieser Studie wenig Bedeutung dieser Parameter beschrieben werden konnte. Einige Studien haben gezeigt, dass es einen deutlichen Unterschied bei Männern und Frauen bezüglich der Plaquemorphologie und der Vulnerabilität der Plaque gibt und Männer eher zu vulnerablen Plaques neigen als Frauen.^{6, 96} Beispielsweise haben Wendorff et al. in einer Studie mit 763 Plaques und histologischer Analyse nach Operation gezeigt, dass Männer mehr Neovaskularisation, Inflammation und häufiger einen AHA-Typ VI der Plaque aufwiesen.⁶ Weitere mit Vulnerabilität assoziierte und bedeutende Faktoren sind zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vergangenheit, erhöhtes Lipoprotein (A), erniedrigte HDL- Cholesterin- oder ApoA1-Spiegel.⁹⁶

4.7 Ausblick

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen unter Einsatz verschiedener diagnostischer und besonders bildgebender Verfahren bezüglich des Carotis-Plaueimaging durchgeführt.

Brinjikji et al. bezeichnen in einem Review vom Januar 2016, das den aktuellen Stand des Plaueimaging zusammenfasst, die MRT als Goldstandard, was auf ihre sehr gute Auflösung und hohe Sensitivität zur Abbildung einer Plaueeinblutung, Ulzeration, eines lipidreichen und nekrotischen Kerns zurückzuführen sei. Auch sei die MRT am besten zur Risikostratifizierung und Risiko-Nutzen-Abwägung für eine Operation geeignet, da zum Beispiel eine Plaueeinblutung bei Patienten mit geringgradiger Stenose ein entscheidender Risikofaktor für das Scheitern einer medikamentösen Therapie sei. Auch eigne sie sich am besten, um eine Entscheidung für CEA oder CAS zu treffen. Denn die Autoren konnten zeigen, dass eine Plaue-Hyperintensität in der TOF mit Vulnerabilität und einem größeren Risiko für erneutes neurologisches Ereignis nach CAS, nicht jedoch nach CEA, assoziiert war.⁵⁹

Momentan werden viele Untersuchungen und Neuerungen entwickelt, um die Messzeit der MRT zu verringern und eine noch bessere Bildqualität zu erhalten. Ein vielversprechendes Beispiel ist die „Black Blood“-Technik. Diese bedient sich der Aussendung bestimmter Impulse („fast spin echo“ mit „double inversion recovery preparatory pulse“), die eine Unterdrückung des Blut- und Fettsignals ermöglichen. Dadurch wird ein hoher Kontrast zwischen dem „dunklen“ Gefäßlumen und der Gefäßwand und ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis ermöglicht. So wird zum Beispiel eine besonders gute und schnelle Darstellung einer Plaueeinblutung in T1-gewichteter Sequenz erreicht.⁵⁹

Ein weiteres neues MRT-Verfahren beinhaltet die Nutzung von Antikörper-markierten Eisen-Oxiden, USPIO („Ultrasmall superparamagnetic iron oxide“) oder SPIO („superparamagnetic iron oxide“) genannt. Diese Eisen-Oxide konjugieren mit inflammatorischen Markern der Plaue, werden mittels MRT, besonders deutlich in T2-gewichteter Sequenz, dargestellt und können so auf den Grad der Entzündung der Plaue schließen lassen.^{59, 94, 107}

Das hohe Potenzial der MRT könnte dazu führen, dass sie sich bei einer Therapieentscheidung für CEA oder CAS und auch für das Monitoring unter stabilisierender medikamentöser Therapie etabliert. Zum Beispiel wird in Studien

bereits der Therapieerfolg von Lipidsenkern durch Darstellung der Reduktion des lipidreichen nekrotischen Kerns beobachtet.^{59, 108}

Im Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren zeigt sich, dass es viele Möglichkeiten zur Darstellung von Merkmalen, welche mit Vulnerabilität assoziiert sind, gibt. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode scheinen die MRT und Sonographie, gerade bei Betrachtung von Strahlenbelastung und Kontrastmittel, Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren zu haben. Bei Betrachtung der Genauigkeit und Anfälligkeit für durch den Untersucher und methodisch bedingte Nachteile scheint die MRT der Sonographie überlegen, ist aber auch mit höheren Kosten verbunden.⁹⁴ Es sind jedoch weitere und größere Studien nötig, welche die verschiedenen Methoden, deren Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität, die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und die Kosteneffizienz vergleichen, um einen einheitlichen Standard zur Vulnerabilitätsbeurteilung zu etablieren. In zahlreichen Studien zu diesem Thema besteht Einigkeit darüber, dass die Risikostratifizierung und daraus abgeleitete Therapie auf Grundlage des Stenosegrades und der Klinik des Patienten erweitert werden muss, um den sich weiterentwickelnden Erkenntnissen hinsichtlich der Pathophysiologie der Carotisstenose gerecht zu werden.^{54, 94} Im Zuge dessen erfordert die Komplexität der Erkrankung auch eine intensive und fortlaufende Beschäftigung mit neuen Erkenntnissen der Pathogenese, um die neuen Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren daran anzupassen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die hier vorliegende Arbeit untersucht mittels 3 Tesla MRT erhobene morphologische Merkmale von Plaques aus Stenosen der A. carotis interna und deren Assoziation zu neurologischer Symptomatik. Als vulnerabel ein neurologisches Ereignis zu begünstigen gelten Plaques mit einer Plaqueruptur, Plaqueeinblutung und intraluminaler Thrombusbildung. In einigen Studien der vergangenen Jahre hat sich ein in T1-gewichteter MRT-Sequenz hyperintensives Signal oder der Typ VI nach der American Heart Association (AHA) nach Abgleich mit histologischen Analysen als Marker für die oben genannte Vulnerabilität bewiesen. Mittels einer speziellen Hals-Oberflächenspule, verschiedenen MRT-Messungen (T1-,T2-,Protonendichtegewichtete Sequenzen, time-of-flight-Angiografie) und der Verwendung eines hochauflösenden 3-Tesla-MRT soll diese Arbeit die als vulnerabel geltenden Merkmale bestätigen.

Es wird der Versuch eines bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Vergleiches dieser mittels MRT abgebildeten Plaquemerkmale mit bereits etablierten auf Vulnerabilität hinweisenden, sonographisch ermittelten Merkmalen angestellt.

Diesbezüglich hat sich eine Plaque, in der Sonographie als echoarm darstellend, in zahlreichen Studien als besonders vulnerabel erwiesen. Zur sonographischen Charakterisierung der Plaquemorphologie wurden in dieser Arbeit die farbkodierte Duplexsonographie und die hochauflösende B-Bild-Sonographie verwendet. Die Plaques wurden nach Stenosierungsgrad, Oberflächenbeschaffenheit und vorherrschende Echogenität untersucht und in verschiedene Typen eingeteilt. Anschließend konnte der oben genannte Vergleich zwischen mittels MRT und sonographisch erhobenen Merkmalen durchgeführt werden.

Für diese Arbeit wurden in der Neurologischen Universitätsmedizin Mannheim 42 Carotisstenosen ($>50\%^{ECST}$) im MRT und sonographisch untersucht und, entsprechend der aus ihnen entstehenden Symptomatik, in eine symptomatische (n=26) und als Kontrolle in eine asymptomatische Gruppe (n=16) eingeteilt. Zusätzlich wurden das kardiovaskuläre Risikoprofil und die bisherige Medikation der Probanden erhoben. Die Datenerhebung erfolgte einerseits prospektiv innerhalb einer klinischen Beobachtungsstudie. Andererseits konnten einige Patienten auch retrospektiv in die Studien eingeschlossen werden, bei denen die hochauflösende 3-Tesla-MRT bereits

vor Studienbeginn als erweiterte Untersuchung zur standardmäßig eingesetzten Sonographie durchgeführt wurde.

Zur Einordnung der Plaquemerkmale im MRT-Bild wurde die nach Cai et. al modifizierte AHA-Klassifikation angewendet. Angenommen wurde, dass Plaques des Typs VI bzw. in der MRT dargestellte Plaque-Hyperintensität in T1-gewichteter Sequenz mit einer Plaqueeinblutung und damit mit Vulnerabilität assoziiert ist. In der vorliegenden Arbeit konnten diese Annahmen bestätigt werden, da 81,8% der Plaques des AHA-Typs VI symptomatisch waren. Dagegen bestand die asymptomatische Gruppe überwiegend aus Plaques des AHA-Typs IV/V (87,5% in der asymptomatischen vs. 50% in der symptomatischen Gruppe). Der Zusammenhang des AHA-Typs und der klinischen Symptomatik erreichte jedoch knapp keine statistische Signifikanz (p-Wert:0,09). Stellte sich eine Plaque als überwiegend hyperintens in der T1-gewichteten Sequenz im MRT dar, war diese zu 60% symptomatisch, was keine sichere Bestätigung der gestellten Hypothese zulässt (p-Wert: 0,73)

Bezüglich der Vulnerabilitätsbeurteilung mittels Sonographie konnte die Annahme bestätigt werden, dass echoarme und überwiegend echoarme Plaques in der symptomatischen (80,8%) deutlich häufiger als in der asymptomatischen Gruppe (50%) waren (p-Wert:0,05).

Der Vergleich der Plaquemerkmale im MRT und der sonographisch ermittelten Plaquemerkmale ergab einen Zusammenhang zwischen dem AHA-Typ VI und sich in der Sonographie ausschließlich echoarm darstellenden Plaques (p-Wert:0,007). 63,6% der Plaques des AHA-Typ VI stellten sich sonographisch als ausschließlich echoarm dar, wohingegen dieses bei den übrigen MR-tomografisch definierten Plaquetypen nur zu 16,7% der Fall war. Wenn in T1-gewichteter Sequenz eine Hyperintensität detektiert wurde, erzeugte die Plaque sonographisch ebenfalls größtenteils ein echoarmes oder überwiegend echoarmes Signal (80%). Diese Beobachtung blieb jedoch ohne statistische Signifikanz (p-Wert:0,14)

Die übrigen Vergleiche der durch MRT und Sonographie erhobenen Plaquemerkmale erbrachte keine weiteren relevanten Zusammenhänge. Ebenso wurden keine relevanten Korrelationen zwischen einem bestimmten Risikoprofil der Probanden und der Plaquemorphologie oder der neurologischen Symptomatik beobachtet.

Um die MRT als Diagnostikum der Carotisstenose zu etablieren, müssten die hier gewonnenen Erkenntnisse in größer angelegten und randomisierten Studien validiert

und die Vorteile und Nachteile, auch die Durchführbarkeit und Effizienz betreffend, abgewogen werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Di Carlo, A: Human and economic burden of stroke. *Age Ageing*, 38: 4-5, 2009.
2. Mukherjee, D, Patil, CG: Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*, 76: S85-90, 2011.
3. Lang, W: Karotisstenose-Indikation zur Operation/Intervention aus neurologischer Sicht. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 11: 212-216, 2004.
4. Bundesamt, S: *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland*. 2014. Online: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?__blob=publicationFile, Stand: 27.11.2014.
5. Doblhammer, G, Kreft, D, Dethloff, A: [Life years gained. Long-term trends in mortality by causes of death in Germany and in an international perspective]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55: 448-458, 2012.
6. Wendorff, C, Wendorff, H, Pelisek, J, Tsantilas, P, Zimmermann, A, Zerneck, A, Kuehnl, A, Eckstein, HH: Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 46: 3213-3219, 2015.
7. Pelisek, J, Eckstein, HH, Zerneck, A: Pathophysiological mechanisms of carotid plaque vulnerability: impact on ischemic stroke. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 60: 431-442, 2012.
8. Langhoff, R, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V: [Extracranial carotid stenosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138: 1200-1203, 2013.
9. Lusis, AJ: Atherosclerosis. *Nature*, 407: 233-241, 2000.
10. Easton, JD, Saver, JL, Albers, GW, Alberts, MJ, Chaturvedi, S, Feldmann, E, Hatsukami, TS, Higashida, RT, Johnston, SC, Kidwell, CS: Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40: 2276-2293, 2009.
11. Bardin, JA, Bernstein, EF: The current status of carotid artery surgery. *Head Neck Surg*, 4: 419-426, 1982.
12. Amarenco, P, Lavallée, PC, Labreuche, J, Albers, GW, Bornstein, NM, Canhão, P, Caplan, LR, Donnan, GA, Ferro, JM, Hennerici, MG: One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *New England Journal of Medicine*, 374: 1533-1542, 2016.
13. Marquardt, L, Geraghty, OC, Mehta, Z, Rothwell, PM: Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41: e11-17, 2010.
14. Trenkwalder, P, Ruchardt, A: [Primary and secondary prevention of stroke]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140: 1593-1598, 2015.
15. Eckstein, H, Kühnl, A, Berkefeld, J, Diel, R, Dörfler, A, Kopp, I, Langhoff, R, Lawall, H, Ringleb, P, Sander, D: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. *AWMF-Registernummer*, 4: 028, 2012.
16. Sary, HC, Chandler, AB, Dinsmore, RE, Fuster, V, Glagov, S, Insull, W, Jr., Rosenfeld, ME, Schwartz, CJ, Wagner, WD, Wissler, RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of

- atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15: 1512-1531, 1995.
17. Sary, HC: Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 421: 277-290, 1992.
 18. Falk, E: Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47: C7-12, 2006.
 19. Cremer, P, Nagel, D, Seidel, D: [Prevention of coronary atherosclerosis. Determination and evaluation of lipid metabolism values]. *Fortschr Med*, 113: 453-458, 1995.
 20. Ross, R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340: 115-126, 1999.
 21. Lehr, HA, Kirkpatrick, CJ: [Atherosclerosis--search for a new entity]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 85: 132-141, 2001.
 22. Davies, MJ, Gordon, JL, Gearing, AJ, Pigott, R, Woolf, N, Katz, D, Kyriakopoulos, A: The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*, 171: 223-229, 1993.
 23. Sary, HC: Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 9: 119-32, 1989.
 24. Fraunberger, P, Wang, Y, Blessing, FJ, Seidel, D, Walli, AK: [Atherogenesis: interplay between cholesterol, inflammation and coagulation]. *Herz*, 30: 723-732, 2005.
 25. Ross, R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*, 138: S419-420, 1999.
 26. Sary, HC: Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol*, 89 Suppl 2: 28-35, 2000.
 27. Sary, HC: Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20: 1177-1178, 2000.
 28. Anderson, JL, Muhlestein, JB: Antibiotic trials for coronary heart disease. *Tex Heart Inst J*, 31: 33-38, 2004.
 29. Hennerici, MG: The unstable plaque. *Cerebrovasc Dis*, 17 Suppl 3: 17-22, 2004.
 30. Naghavi, M, Libby, P, Falk, E, Casscells, SW, Litovsky, S, Rumberger, J, Badimon, JJ, Stefanadis, C, Moreno, P, Pasterkamp, G, Fayad, Z, Stone, PH, Waxman, S, Raggi, P, Madjid, M, Zarrabi, A, Burke, A, Yuan, C, Fitzgerald, PJ, Siscovick, DS, de Korte, CL, Aikawa, M, Airaksinen, KE, Assmann, G, Becker, CR, Chesebro, JH, Farb, A, Galis, ZS, Jackson, C, Jang, IK, Koenig, W, Lodder, RA, March, K, Demirovic, J, Navab, M, Priori, SG, Rekhter, MD, Bahr, R, Grundy, SM, Mehran, R, Colombo, A, Boerwinkle, E, Ballantyne, C, Insull, W, Jr., Schwartz, RS, Vogel, R, Serruys, PW, Hansson, GK, Faxon, DP, Kaul, S, Drexler, H, Greenland, P, Muller, JE, Virmani, R, Ridker, PM, Zipes, DP, Shah, PK, Willerson, JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*, 108: 1772-1778, 2003.
 31. Naghavi, M, Libby, P, Falk, E, Casscells, SW, Litovsky, S, Rumberger, J, Badimon, JJ, Stefanadis, C, Moreno, P, Pasterkamp, G, Fayad, Z, Stone, PH, Waxman, S, Raggi, P, Madjid, M, Zarrabi, A, Burke, A, Yuan, C, Fitzgerald, PJ, Siscovick, DS, de Korte, CL, Aikawa, M, Juhani Airaksinen, KE, Assmann, G, Becker, CR, Chesebro, JH, Farb, A, Galis, ZS, Jackson, C, Jang, IK, Koenig, W, Lodder, RA, March, K, Demirovic, J, Navab, M, Priori, SG, Rekhter, MD, Bahr, R, Grundy, SM, Mehran, R, Colombo, A, Boerwinkle, E, Ballantyne, C, Insull, W, Jr., Schwartz, RS, Vogel, R, Serruys, PW, Hansson, GK, Faxon, DP, Kaul, S, Drexler, H, Greenland, P, Muller, JE, Virmani, R, Ridker, PM, Zipes, DP, Shah,

- PK, Willerson, JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 108: 1664-1672, 2003.
32. Saam, T, Hatsukami, TS, Takaya, N, Chu, B, Underhill, H, Kerwin, WS, Cai, J, Ferguson, MS, Yuan, C: The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*, 244: 64-77, 2007.
33. Virmani, R, Burke, AP, Farb, A, Kolodgie, FD: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 47: C13-18, 2006.
34. Redgrave, JN, Gallagher, P, Lovett, JK, Rothwell, PM: Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: the oxford plaque study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 39: 1722-1729, 2008.
35. van den Bouwhuisen, QJ, Bos, D, Ikram, MA, Hofman, A, Krestin, GP, Franco, OH, van der Lugt, A, Vernooij, MW: Coexistence of Calcification, Intraplaque Hemorrhage and Lipid Core within the Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque: The Rotterdam Study. *Cerebrovasc Dis*, 39: 319-324, 2015.
36. Underhill, HR, Hatsukami, TS, Cai, J, Yu, W, DeMarco, JK, Polissar, NL, Ota, H, Zhao, X, Dong, L, Oikawa, M, Yuan, C: A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score. *AJNR American journal of neuroradiology*, 31: 1068-1075, 2010.
37. Mono, ML, Karameshev, A, Slotboom, J, Remonda, L, Galimanis, A, Jung, S, Findling, O, De Marchis, GM, Luedi, R, Kiefer, C, Stucker, C, Mattle, HP, Schroth, G, Arnold, M, Nedeltchev, K, El-Koussy, M: Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 34: 343-350, 2012.
38. Denzel, C, Balzer, K, Müller, K, Lell, M, Lang, W: Diagnostik der Morphologie und Oberflächenstruktur von Plaques der Arteria carotis interna: Vergleich von Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 130: 1267-1272, 2005.
39. Balzer, K, Müller, K, Heger, J, Gudz, I, Prangenberg, K: Korrelation sonographischer, morphologischer und klinischer Befunde bei der Endarteriektomie der Karotisregion. *Gefäßchirurgie*, 8: 106-113, 2003.
40. Huang, H, Virmani, R, Younis, H, Burke, AP, Kamm, RD, Lee, RT: The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*, 103: 1051-1056, 2001.
41. Kwee, RM: Systematic review on the association between calcification in carotid plaques and clinical ischemic symptoms. *J Vasc Surg*, 51: 1015-1025, 2010.
42. Cosottini, M, Pingitore, A, Puglioli, M, Michelassi, MC, Lupi, G, Abbruzzese, A, Calabrese, R, Lombardi, M, Parenti, G, Bartolozzi, C: Contrast-Enhanced Three-Dimensional Magnetic Resonance Angiography of Atherosclerotic Internal Carotid Stenosis as the Noninvasive Imaging Modality in Revascularization Decision Making. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34: 660-664, 2003.
43. Schäberle, W: Ultraschalldiagnostik in der Gefäßchirurgie. *Gefässchirurgie*, 13: 299-312, 2008.
44. Debrey, SM, Yu, H, Lynch, JK, Lövblad, K-O, Wright, VL, Janket, S-JD, Baird, AE: Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Angiography for Internal Carotid Artery Disease. *A Systematic Review and Meta-Analysis*, 39: 2237-2248, 2008.
45. Lerch, S: Diagnostik von Stenosen und Verschlüssen hirnversorgender Arterien. *CardioVasc*, 13: 32-36, 2013.

46. Johnson, MB, Wilkinson, ID, Wattam, J, Venables, GS, Griffiths, PD: Comparison of Doppler Ultrasound, Magnetic Resonance Angiographic Techniques and Catheter Angiography in Evaluation of Carotid Stenosis. *Clinical Radiology*, 55: 912-920, 2000.
47. Baumgartner, RW: Abklärung von Karotisstenose und -verschluss. *Kardiovaskuläre Medizin*, 8: 270-278, 2005.
48. Kuo, PH, Kanal, E, Abu-Alfa, AK, Cowper, SE: Gadolinium-based MR Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology*, 242: 647-649, 2007.
49. McDonald, RJ, McDonald, JS, Kallmes, DF, Jentoft, ME, Paolini, MA, Murray, DL, Williamson, EE, Eckel, LJ: Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology*, 285: 546-554, 2017.
50. Parmar, JP, Rogers, WJ, Mugler, JP, Baskurt, E, Altes, TA, Nandalur, KR, Stukenborg, GJ, Phillips, CD, Hagspiel, KD, Matsumoto, AH: Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke. *Circulation*, 122: 2031-2038, 2010.
51. Saam, T, Habs, M, Cyran, C, Grimm, J, Pfefferkorn, T, Schüller, U, Reiser, M, Nikolaou, K: Neue Aspekte der MRT-Bildgebung zur Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden sowie der primären Angiitis des zentralen Nervensystems. *Der Radiologe*, 50: 861-871, 2010.
52. Saam, T, Hatsukami, TS, Takaya, N, Chu, B, Underhill, H, Kerwin, WS, Cai, J, Ferguson, MS, Yuan, C: The Vulnerable, or High-Risk, Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Imaging for Characterization and Assessment 1. *Radiology*, 244: 64-77, 2007.
53. Saam, T, Cai, J, Ma, L, Cai, YQ, Ferguson, MS, Polissar, NL, Hatsukami, TS, Yuan, C: Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. *Radiology*, 240: 464-472, 2006.
54. Saam, T, Hetterich, H, Hoffmann, V, Yuan, C, Dichgans, M, Poppert, H, Koepfel, T, Hoffmann, U, Reiser, MF, Bamberg, F: Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 62: 1081-1091, 2013.
55. Gupta, A, Baradaran, H, Schweitzer, AD, Kamel, H, Pandya, A, Delgado, D, Dunning, A, Mushlin, AI, Sanelli, PC: Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 44: 3071-3077, 2013.
56. Hosseini, AA, Kandiyil, N, MacSweeney, ST, Altaf, N, Auer, DP: Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke. *Annals of neurology*, 73: 774-784, 2013.
57. Yuan, C, Mitsumori, LM, Beach, KW, Maravilla, KR: Carotid Atherosclerotic Plaque: Noninvasive MR Characterization and Identification of Vulnerable Lesions 1. *Radiology*, 221: 285-299, 2001.
58. Altaf, N, Daniels, L, Morgan, PS, Auer, D, MacSweeney, ST, Moody, AR, Gladman, JR: Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *J Vasc Surg*, 47: 337-342, 2008.
59. Brinjikji, W, Huston, J, 3rd, Rabinstein, AA, Kim, GM, Lerman, A, Lanzino, G: Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *Journal of neurosurgery*, 124: 27-42, 2016.

60. Cai, JM, Hatsukami, TS, Ferguson, MS, Small, R, Polissar, NL, Yuan, C: Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*, 106: 1368-1373, 2002.
61. Halbritter, K, Weiss, N: Update Karotisstenose. *Der Internist*, 54: 715-725, 2013.
62. Schulte-Altedorneburg, G, Csiba, L: Die Ultraschalldiagnostik der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. *Klinische Neurophysiologie*, 30: 248-262, 1999.
63. Group, ECSTC: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*, 351: 1379-1387, 1998.
64. Aldemir, E, Apaydin, M, Varer, M, Uluc, E: Echolucency of carotid plaques and cerebrovascular events. *Journal of Clinical Ultrasound*, 40: 399-404, 2012.
65. Sabetai, MM, Tegos, TJ, Nicolaidis, AN, El-Atrozy, TS, Dhanjil, S, Griffin, M, Belcaro, G, Geroulakos, G: Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *Journal of vascular surgery*, 31: 39-49, 2000.
66. Tegos, TJ, Sohail, M, Sabetai, MM, Robless, P, Akbar, N, Pare, G, Stansby, G, Nicolaidis, AN: Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques. *American journal of neuroradiology*, 21: 1937-1944, 2000.
67. Kardoulas, D, Katsamouris, A, Gallis, PT, Philippides, TP, Anagnostakos, N, Gorgoyannis, D, Gourtsoyannis, N: Ultrasonographic and histologic characteristics of symptom-free and symptomatic carotid plaque. *Vascular*, 4: 580-590, 1996.
68. Reiter, M, Effenberger, I, Sabeti, S, Mlekusch, W, Schlager, O, Dick, P, Puchner, S, Amighi, J, Bucek, RA, Minar, E: Increasing Carotid Plaque Echolucency is Predictive of Cardiovascular Events in High-Risk Patients 1. *Radiology*, 248: 1050-1055, 2008.
69. Kern, R, Szabo, K, Hennerici, M, Meairs, S: Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 35: 870-875, 2004.
70. Hashimoto, H, Tagaya, M, Niki, H, Etani, H: Computer-assisted analysis of heterogeneity on B-mode imaging predicts instability of asymptomatic carotid plaque. *Cerebrovascular diseases*, 28: 357-364, 2009.
71. Goes, E, Janssens, W, Maillet, B, Freson, M, Steyaert, L, Osteaux, M: Tissue characterization of atheromatous plaques: correlation between ultrasound image and histological findings. *J Clin Ultrasound*, 18: 611-617, 1990.
72. Denzel, C, Balzer, K, Muller, KM, Fellner, F, Fellner, C, Lang, W: Relative value of normalized sonographic in vitro analysis of arteriosclerotic plaques of internal carotid artery. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34: 1901-1906, 2003.
73. Grønholdt, M-LM, Wiebe, BM, Laursen, H, Nielsen, TG, Schroeder, T, Sillesen, H: Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 14: 439-445, 1997.
74. El-Barghouty, N, Levine, T, Ladva, S, Flanagan, A, Nicolaidis, A: Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 11: 414-416, 1996.
75. Collaborators, NASCET: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N engl j Med*, 325: 445-453, 1991.
76. Ecst, M: European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 337: 1235-1243, 1991.

77. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*, 351: 1379-1387, 1998.
78. Rothwell, PM, Goldstein, LB: Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *Asymptomatic Carotid Surgery Trial*, 35: 2425-2427, 2004.
79. Streifler, JY, Hartog, AGd, Pan, S, Pan, H, Bulbulia, R, Thomas, DJ, Brown, MM, Halliday, A: Ten-year risk of stroke in patients with previous cerebral infarction and the impact of carotid surgery in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *International Journal of Stroke*, 11: 1020-1027, 2016.
80. Reiff, T, Amiri, H, Ringleb, P, Jansen, O, Hacke, W, Eckstein, H: Therapie asymptomatischer Karotisstenosen. *Gefässchirurgie*, 18: 621-625, 2013.
81. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 337: 1235-1243, 1991.
82. Hirt, L, Halliday, A: Controversies in neurology: asymptomatic carotid stenosis--intervention or just stick to medical therapy. The argument for carotid endarterectomy. *J Neural Transm (Vienna)*, 118: 631-636, 2011.
83. Oppelt, A: Kernmagnetische Resonanz in der Medizin. *Physik in unserer Zeit*, 14: 7-17, 1983.
84. Biederer, P-DDJ: Magnetresonanztomographie—technische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen. *Medizinische Klinik*, 100: 62-72, 2005.
85. Yuan, C, Wang, J, Balu, N: High-field atherosclerotic plaque magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22: 271-284, 2012.
86. Baudendistel, K, Heverhagen, J, Knopp, M: Klinische MRT bei 3 Tesla: Aktueller Stand. *Der Radiologe*, 44: 11-18, 2004.
87. Michaely, HJ, Reimer, P, Schönberg, SO: *Atlas der MR-Angiographie: Techniken und klinische Anwendung*, Springer-Verlag, 2015.
88. Arning, C, Widder, B, Von Reutern, G, Stiegler, H, Görtler, M: Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna—Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall Med*, 31: 251-257, 2010.
89. Rothwell, PM, Slattery, J, Warlow, CP: Measurement of carotid stenosis. *Lancet*, 344: 749-750, 1994.
90. Widder, B, von Reutern, G-M, Neuerburg-Heusler, D: Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur Bestimmung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna. *Ultraschall in der Medizin*, 7: 70-75, 1986.
91. De Bray, J, Baud, J, Dauzat, M: Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovascular Diseases*, 7: 289-296, 1997.
92. van Lammeren, GW, Reichmann, BL, Moll, FL, Bots, ML, de Kleijn, DP, de Vries, JP, Pasterkamp, G, de Borst, GJ: Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 42: 2550-2555, 2011.
93. Wasserman, BA: Advanced Contrast-Enhanced MRI for Looking Beyond the Lumen to Predict Stroke Building a Risk Profile for Carotid Plaque. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41: S12-S16, 2010.
94. Watanabe, Y, Nagayama, M: MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology*, 52: 253-274, 2010.
95. Schmitt, F, Grosu, D, Mohr, C, Salem, K, Scott, K, Stoeckel, B: Tesla-MRT: Der Erfolg höherer Feldstärken. *Radiologe*, 44: 31-47, 2004.
96. Zhao, XQ, Hatsukami, TS, Hippe, DS, Sun, J, Balu, N, Isquith, DA, Crouse, JR, 3rd, Anderson, T, Huston, J, 3rd, Polissar, N, O'Brien, K, Yuan, C, Investigators,

- A-HCMS-s: Clinical Factors Associated With High-Risk Carotid Plaque Features as Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Established Vascular Disease (from the AIM-HIGH Study). *The American journal of cardiology*, 114: 1412-1419, 2014.
97. Qiao, Y, Etesami, M, Astor, BC, Zeiler, SR, Trout, HH, 3rd, Wasserman, BA: Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *AJNR American journal of neuroradiology*, 33: 755-760, 2012.
 98. Hyafil, F, Schindler, A, Sepp, D, Obenhuber, T, Bayer-Karpinska, A, Boeckh-Behrens, T, Hohn, S, Hacker, M, Nekolla, SG, Rominger, A, Dichgans, M, Schwaiger, M, Saam, T, Poppert, H: High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined (18)F-FDG PET/MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43: 270-279, 2016.
 99. van Oostrom, O, Velema, E, Schoneveld, AH, de Vries, JP, de Bruin, P, Seldenrijk, CA, de Kleijn, DP, Busser, E, Moll, FL, Verheijen, JH, Virmani, R, Pasterkamp, G: Age-related changes in plaque composition: a study in patients suffering from carotid artery stenosis. *Cardiovasc Pathol*, 14: 126-134, 2005.
 100. Watanabe, Y, Nagayama, M, Suga, T, Yoshida, K, Yamagata, S, Okumura, A, Amoh, Y, Nakashita, S, Van Cauteren, M, Dodo, Y: Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlation: vascular wall MR imaging vs. color Doppler ultrasonography (US). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28: 478-485, 2008.
 101. Saba, L, Caddeo, G, Sanfilippo, R, Montisci, R, Mallarini, G: CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*, 28: 1061-1066, 2007.
 102. Muraki, M, Mikami, T, Yoshimoto, T, Fujimoto, S, Tokuda, K, Kaneko, S, Kashiwaba, T: New criteria for the sonographic diagnosis of a plaque ulcer in the extracranial carotid artery. *AJR Am J Roentgenol*, 198: 1161-1166, 2012.
 103. Staub, D, Patel, MB, Tibrewala, A, Ludden, D, Johnson, M, Espinosa, P, Coll, B, Jaeger, KA, Feinstein, SB: Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 41: 41-47, 2010.
 104. Horie, N, Morikawa, M, Ishizaka, S, Takeshita, T, So, G, Hayashi, K, Suyama, K, Nagata, I: Assessment of carotid plaque stability based on the dynamic enhancement pattern in plaque components with multidetector CT angiography. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 43: 393-398, 2012.
 105. Topakian, R, King, A, Kwon, S, Schaafsma, A, Shipley, M, Markus, H, Investigators, A: Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*, 77: 751-758, 2011.
 106. Ritter, MA, Dittrich, R, Thoenissen, N, Ringelstein, EB, Nabavi, DG: Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol*, 255: 953-961, 2008.
 107. Chan, J, Monaco, C, Wylezinska-Arridge, M, Tremoleda, J, Gibbs, R: Imaging of the vulnerable carotid plaque: biological targeting of inflammation in atherosclerosis using iron oxide particles and MRI. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 47: 462-469, 2014.
 108. Underhill, HR, Yuan, C, Zhao, XQ, Kraiss, LW, Parker, DL, Saam, T, Chu, B, Takaya, N, Liu, F, Polissar, NL, Neradilek, B, Raichlen, JS, Cain, VA, Waterton,

JC, Hamar, W, Hatsukami, TS: Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*, 155: 584 e581-588, 2008.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Cornelia Schmidt
Geburtsdatum: 30.03.1988
Geburtsort: Verl
Familienstand: Ledig
Eltern: Hedwig und Eberhard Schmidt

SCHULISCHER WERDEGANG

Aug 1995- Juli 1999: Grundschule Avenwedde Bahnhof, Gütersloh
Aug. 1999-
Jun. 2007: Evangelisch Stiftisches Gymnasium, Gütersloh, Abschluss:
Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2007/08-
WS 2008/09 Beginn des Studiums (Angewandte Kulturwissenschaften)
an der Leuphana Universität Lüneburg
WS 2009/10 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg
Sept. 2011 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2011 – 2014 Hauptstudium
Okt. 2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dez.2015 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

Ab Okt. 2016 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe im
Krankenhaus Buchholz und Winsen gemeinnützige GmbH
Ab Feb. 2018 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe im
Asklepios Klinikum Nord/Heidelberg Hamburg

8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Kern danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten, sowie für die mehrjährige kontinuierliche und verlässliche Betreuung.

Ebenso danke ich Frau Sylvia Büttner vom Institut für medizinische Statistik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Meiner Freundin Svetlana danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und die mühevollen und konstruktiven Anmerkungen.

Besonders danken möchte ich meiner Familie, meinen Eltern und meinen Geschwistern Julia und Kilian, sowie meinem Freund Dominic, welche immer ein offenes Ohr für mich gehabt und mir Mut und Motivation verliehen haben.