Aus der AG Kardiale MRT, Kardiologie, Universitätsmedizin Berlin,
Charité Campus Buch, ECRC eine gemeinsame Einrichtung zwischen
Charité und MDC
und
Klinik für Kardiologie und Nephrologie
HELIOS- Klinikum Berlin Buch

DISSERTATION

Plaquedifferenzierung mittels MRT zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Carotisstenose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Christina Kraus

aus Köln

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger

2. Priv.-Doz. Dr. med. Th. Elgeti

3. Prof. Dr. med. H. Thiele

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Grundlagen 4
1.1. Entstehung von Atherosklerose 4
1.2 Der Schlaganfall- Bedeutung, Risikofaktoren und Prophylaxe 5
1.3 Grundlagen der MRT 8
1.3.1 Anwendungen in der Plaqueforschung und die AHA-Klassifikation 9
1.4 Andere Marker für Atherosklerose/Diagnostik von Carotis-Plaques 11
1.5 neue Therapieansätze 13
2. Herleitung einer Aufgabenstellung 15
3. Methoden 16
3.1 Patienten 16
3.1.1 Rekrutierung der Patienten 16
3.1.2 Die Telefoninterviews 16
3.1.3 Die Auswertung der klinischen Daten 21
3.2 MRT-Bilder 21
3.2.1 Akquisition der Bilder 21
3.2.2 MRT-Protokoll 22
3.2.3 Auswertung der Bilder 23
3.2.4 Bildqualität und Interrater-Variability 30
3.3 Statistische Auswertung 33
4. Ergebnisse 34
4.1 Epidemiologie der Studienpopulation 34
4.2 Klinische Ereignisse 34
4.3 Patientenparameter und klinische Ereignisse 36
4.4 AHA- Plaque-Typen und andere Parameter 38
4.5 MRT-Parameter und klinische Ereignisse 39
4.5.1 AHA-Plaque-Typ und klinische Ereignisse 40
4.5.2 Plaque- Index und klinische Ereignisse 41
4.6 Ergebnisse der logistischen Regression für den Endpunkt Schlaganfall 42
4.6.1 AHA-Plaque bei allen symptomatischen Patienten 44
4.6.2 Plaque-Index bei symptomatischen Patienten 46
4.6.3 MR-Parameter von unterschiedlichen, symptomatischen Patientengruppen 46
4.7 Datenqualität 48
4.8 Bildqualität 48
4.9 Interrater-Auswertung 49
5. Diskussion 50
5.1 Diskussion zu den Ergebnissen 50
5.2 Diskussion zum Fragebogen 53
5.3 Diskussion zur Bildauswertung 54
5.4 Limitationen der Studie, Rückblick und Ausblick 54
6. Zusammenfassung 58
7. Abkürzungsverzeichnis 60
8. Literaturverzeichnis 61
9. Lebenslauf 69
10. Selbstständigkeitserklärung 71
11. Danksagung 72

1. Einleitung und Grundlagen

Atherosklerose als pathogenetischer Prozess bei zerebrovaskulären sowie kardiovaskulären Erkrankungen ist als Ursache für die meisten Todesfälle in Industrienationen sowie Schwellenländern anzusehen, nur in Entwicklungsländern rangiert der Myokardinfarkt (noch) auf Platz zwei der Todesursachen[1]. Obwohl es in den letzten 50 Jahren massive Anstrengungen im Bereich der Diagnostik, Therapie und Prävention dieser Erkrankungen gegeben hat, muss die Medizin versuchen, mit dem Vormarsch des „westlichen Lebensstils“ Schritt zu halten.

1.1. Entstehung von Atherosklerose

Unter Atherosklerose versteht man den degenerativ-entzündlichen Prozess, bei dem Lipoproteine (Low-densitiy Lipoproteines LDL), in die Gefäßwand eingelagert werden, diese konfluieren, es bilden sich Lipideinlagerungen, die ins Lumen ausbrechen können und damit thrombogen wirken, und im Verlauf Stenosen und Verkalkungen bewirken.

Näher betrachtet, steht am Anfang ein konzentrationsabhängiger Lipidtransport in die Arterienwand. Dies passiert an hämodynamisch und mechanisch prädilektierten Stellen. Hier produzieren die Zellen der Arterienwand kollagene Fasern und Fibrillen, in denen die LDL adhärieren und außerdem oxidative Produkte, welche die LDL oxidieren. Hier unterscheidet man schwach und stark oxidierte Lipoproteine, die weiterhin noch enzymatisch modifiziert werden können (e-LDL). Die schwach oxidierten LDL (mildly oxidized) induzieren Endothelzellen zur Synthese von Monozyten-Aktivatoren wie MCP-1, CSF und GRO[2] Außerdem wird auch die Produktion von Interleukin-1, einem Wachstumsfaktor für glatte Muskelzellen gesteigert. Hoch oxidiertes LDL induziert die Ausschüttung der Adhäsionsmoleküle VCAM1 und ICAM[3] und kann damit den Entzündungsprozess verstärken. Bei starker Oxidation der LDL, (zusätzlich Veränderung des Proteinanteils) werden die Lipoproteine statt vom LDL-Rezeptor vom Scavenger-Rezeptor der Makrophagen erkannt. Da dessen Aktivität ist nicht mehr durch intrazelluläres Cholesterol reguliert ist, können sich die Makrophagen in Schaumzellen umwandeln. Schreitet dieser Prozess voran, entstehen „fatty streaks“, die erste, reversible Form der Atherosklerose[4].

Schaumzellen und T-Zellen produzieren und induzieren in der Intima Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle und proinflammatorische Stoffe wie TNF-α, IL-1 und PDGF[5]. Letzteres stimuliert glatte Muskelzellen, in die Läsion zu wandern. Das hoch oxidierte LDL ist toxisch für die Makrophagen, nach der Apoptose entsteht aus ihrem, mit Lipiden angereicherten Zytoplasma

der fettreiche Kern der atherosklerotischen Läsion. Darüber sitzt die Deckkappe („fibrous cap“) aus kollagenen Fasern und glatten Muskelzellen.

Durch Eindringen weiterer mononuklerärer Zellen an der hämodynamisch prädestinierten Stelle („shoulder“) der Läsion, vergrößert sich diese. Nach dem Paradigma von Glagov[6] expandiert der so entstandene Plaque erst nach außen, bevor das Lumen eingeengt wird.

In der Läsion kommt es zu komplexen Prozessen, z. B. Kalzifizierung, die durch Perizyten-ähnliche Zellen ausgelöst wird.

An strukturell schwachen Punkten, z. B. der Nähe von entzündlich verändertem und kalzifizierten Bereichen kann die Deckkappe des Plaques reißen, da hier Gewebe mit verschieden physikalischen Eigenschaften Pulsdruckschwankungen ausgesetzt ist.

Die Plaqueruptur exponiert fließendes Blut dem Tissue-Factor, wodurch es zur Blutgerinnung kommt und, bei Verschiebung des Hämostase-Fibrinolyse –Gleichgewichts, zu Thrombose oder Embolie. Betrachtet man das koronare Gefäßbett, gehen etwa zwei Drittel der Myokardinfarkte auf eine Embolie zurück, die auf Plaqueruptur basiert, etwa 20% beruhen auf der oberflächlichen Erosion einer Läsion[7].

Dies hat zum Konzept des „vulnerable Plaque“ geführt, nach dem weniger das Ausmaß der Stenose, sondern die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur der Prädiktor für klinische Ereignisse ist.

1.2 Der Schlaganfall- Bedeutung, Risikofaktoren und Prophylaxe

Bedeutung

Nach WHO-Definition (1980) ist ein Schlaganfall eine plötzlich auftretende Erkrankung mit sich rasch entwickelnden klinischen Symptomen einer umschriebenen, bisweilen kompletten Funktionsstörung des Gehirns, offensichtlich vaskulärer Genese, die länger als 24 Stunden andauern oder zum Tode führen. Davon abgegrenzt wird die TIA (transitorisch ischämische Attacke), deren Symptome weniger als 24 Stunden andauern.

Symptome einer fokalen Funktionsstörung des Gehirns können sein: Uni- oder bilaterale motorische Störung, uni- oder bilaterale sensorische Störung, Aphasie oder Dysarthrie, Hemianopsie, Doppelbilder, Blickdeviation, akut einsetzende Schluckstörung, Ataxie oder Wahrnehmungsstörung[11].

Der Schlaganfall steht an Platz drei der Todesursachen (2002) in Deutschland und gilt als häufigste Ursache für Behinderung im Erwachsenenalter (über 1 Mio. Menschen leben mit den Folgen). In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz eines Schlaganfalls liegt nach Daten des Erlanger Schlaganfallregisters bei 1,74/1000 Einwohnern. In den ersten 28 Tagen nach dem Ereignis versterben 19,4 % der Betroffenen, 28,5% in den ersten 3 Monaten und 37 % in den ersten 12 Monaten[8]. Von den Überlebenden erleiden 12% ein Zweitereignis im ersten Jahr[9]. Von den Überlebenden hat jeder zweite eine Hemiparese, jeder Dritte eine Depression, jeder Sechste eine Aphasie. Auch die volkswirtschaftliche Bedeutung ist enorm und wird allen Prognosen nach weiter wachsen.[9]

Eingeteilt werden Schlaganfälle unter anderem ätiologisch (ischämische, hämorrhagische oder andere seltene Ursachen), aber auch nach klinischen Symptomen (z.B. nach der TOAST-Klassifikation[10]).

I	Asymptomatische Stenose
IIa	TIA (transitorisch ischämische Attacke) Symptome sind innerhalb von 24 voll reversibel
IIb	PRIND (prolongiertes reversibles neurologisches Defizit) Symptome halten länger als 24h an, sind aber völlig reversibel
III	PS: progressive Stroke: Symptomatik steigert sich und ist nur teilweise reversibel
IV	CS: complete stroke: irreversible Schädigung

Tab. 1.1 TOAST- Klassifikation (nach Adams: Trial of Org 1012 in Acute Stroke Treatment)

Der ischämische Insult wird definiert als eine umschriebene arterielle Durchblutungsstörung im zerebralen Stromgebiet. Er beruht meistens auf generalisierten Veränderungen der Hirngefäße oder der extrakraniellen, zuführenden Gefäße durch Atherosklerose.

Risikofaktoren

Die Ursachen für Schlaganfälle, die nicht ischämisch oder hämorrhagisch bedingt sind, sind zahlreich und vielfältig, aber, in absoluten Zahlen, selten. Dazu gehören Aneurysmata-Blutungen, Thrombophilie, Polyglobulie, Polyzythämie, und Vaskulopathien.

In einer Studie von *Gleixner et al.* waren 85% der Schlaganfälle ischämisch bedingt davon befanden sich 90% der Stenosen im vorderen Stromgebiet (Carotiden, Aortenbogen) und 10% im hinteren Stromgebiet (A. basilaris, A. vertebralis, A. subclavia)[11].

Wichtigster Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall ist die arterielle Hypertonie, die bei 70% der Patienten vorliegt und das Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit normalem Blutdruck um den Faktor drei bis vier steigert. Ein zwei- bis dreifaches Risiko stellen jeweils Diabetes mellitus und Nikotinabusus dar. Auch bei einem Body-Mass-Index von über 30 kg/m2 ist das Risiko verdoppelt. Weiterhin spielen Hypercholesterin- und Lipidproteinämie, Hyperurikämie, Homocysteinämie, hormonale Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, Schlafapnoesyndrom, Bewegungsmangel und chronischer Disstress eine Rolle[11]. Einzelne Risikofaktoren addieren sich nicht, sondern potenzieren sich.

Ein MACE in der Anamnese stellt einen Risikofaktor für weitere kardiovaskuläre aber auch neurovaskuläre Ereignisse dar, unabhängig von anderen Risikofaktoren[12]. MACE (Major Adverse Cardiac Events) beinhalten Tod, mehrfache koronare Intervention und Herzinfarkt.

Thrombembolien können dabei nicht nur in den großen (zuführenden) Hirngefäßen entstehen, sondern auch aus dem Aortenbogen und, relativ häufig aus dem linken Vorhof (kardiale Genese). Bei Vorhofflimmern beziehungsweise absoluter Arrhythmie ist das Risiko hierfür um bis zu 17f-ach erhöht. Weitere kardiale Ursprünge stellen die paradoxe Embolie bei persistierendem offenem Foramen ovale dar, sowie Klappenvegetationen bei rheumatoider Endokarditis.

Prophylaxe

Der wichtigste Faktor in der Prophylaxe ist die Senkung des arteriellen Blutdrucks. Eine Verringerung des diastolischen Blutdrucks um 5-6 mmHg senkt das Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses um 42%. Dagegen kommt es zu einer Verdopplung des Schlaganfallrisikos bei einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 7,5 mmHg[9]. Ebenfalls

relevant ist die Gabe von Statinen, die bei Patienten mit KHK und pAVK das relative Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse reduzieren können.

Weiterhin primärpräventiv wirksam ist die Rauchentwöhnung, die optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, Reduktion von Alkoholgenuss und Übergewicht sowie körperliche Aktivität. Die prophylaktische Gabe von ASS wird immer kritischer gesehen, da zumindest bei Männern der positive Effekt durch häufigere zerebrale Blutungen aufgehoben wird[9.] Zur Sekundärprävention kann ASS (alternativ Clopidogrel) verabreicht werden. Je nach Risikofaktor (z.B. Vorhofflimmern, persistierendes Foramen ovale) greifen weitere Präventionsstrategien.

1.3 Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Instrument der Schnittbildgebung sowie der funktionellen Darstellung mit zunehmender Bedeutung.
Das Prinzip der MRT beruht auf elektromagnetischen Feldern, die die Ausrichtung der Wasserstoffkerne verändern. Diese, positiv geladenen, Protonen richten sich an den Feldlinien aus und präzedieren um diese. Dabei entsteht eine Longitudinalmagnetisierung entlang des externen Magnetfeldes, die darauf beruht, dass etwas mehr als die Hälfte der Protonen ein niedrigeres Energieniveau besitzt. Werden die Protonen nun einem Hochfrequenzimpuls ausgesetzt, nehmen sie Energie auf, damit ist der Unterschied der Energieniveaus, der Voraussetzung für die Longitudinalmagnetisierung war, nicht mehr gegeben und diese nimmt ab. Zusätzlich präzedieren nun die Protonen mehrerer Wasserstoffatome in der gleichen Frequenz, der Hochfrequenzimpuls veranlasste sie dazu „in Phase“ zu schwingen. Damit entsteht ein Summenvektor, der auch als Tranversalmagnetisierung bezeichnet wird. Diese nimmt jedoch schnell nach dem Hochfrequenzimpuls wieder ab, da die Protonen aufgrund von Inhomogenitäten des sie umgebenden Magnetfeldes dephasieren. Die Zeitkonstante, die das Wiederansteigen (Relaxieren) der Longitudinalmagnetisierung abhängig vom untersuchten Gewebe beschreibt, heißt T1.
Die Zeitkonstante, die das Erlöschen der Transversalmagnetisierung abhängig vom untersuchten Gewebe beschreibt, heißt T2.
Um verschiedene gewebeabhängige Kontraste und Signalstärken sichtbar zu machen, arbeitet die MRT mit sogenannten Sequenzen, also Folgen verschiedener Hochfrequenzimpulse in unterschiedlichen Abständen. Die Spin-Echo-Sequenz beinhaltet einen 90°-Impuls (die Transversalmagnetisierung nimmt um soviel zu, wie die Longitudinalmagnetisierung abnimmt,

sodass der Summenvektor um 90°gekippt erscheint) und einem 180°-Impuls (die Präzession der Protonen kehrt um, die Transversalmagnetisierung nimmt nach einer anfänglichen Abnahme wieder zu, kehrt jedoch nicht auf den Ausgangswert zurück). Dabei bezeichnet man die Zeit zwischen zwei 90° –Impulsen als TR (Time to Repeat, Repetitionszeit) die Zeit zwischen einem 90° und einem 180°-Impuls als TE (Time to Echo, Echozeit). Mit einer langen TR und einer langen TE kann man T2-gewichtete Bilder erstellen, mit einer kurzen TR und einer kurzen TE kann man T1-gewichtete Bilder erstellen und mit einer langen TR und einer kurzen TE erstellt man protonen-gewichtete Bilder (PDW)[15].

Mit der Verwendung von Kontrastmittel wird die Bildgebung aufschlussreicher, dabei wird meist das paramagnetische Lanthanoid Gadolinium angewendet, welches zur Verminderung der Toxizität an einen Chelatbildner gebunden ist. Gadolinium verkürzt die T1 und T2-Zeiten des Gewebes, sodass bei T1-Wichtung die Signalstärke zunimmt[15].
Um Gefäße in der Magnetresonanztomografie darzustellen, werden außer der Kontrastmittelinjektion weitere spezielle Techniken entwickelt. Eine davon ist die time-of-flight-Angiografie (TOF), hierbei wird ausgenutzt, dass einströmendes Blut eine höhere Longitudinalmagnetisierung hat als das umliegende Gewebe, da dieses vom Hochfrequenzimpuls ja stärker erreicht wurde. Das einströmende Blut stellt sich hier also signalreich (hyperintens) dar[15].

1.3.1 Anwendungen in der Plaqueforschung und die AHA-Klassifikation

In der Plaqueforschung gilt die histologische Untersuchung des endarteriektomierten Materials als Goldstandard. Deswegen orientieren sich in-vivo-Untersuchungen immer an der möglichst hohen Korrelation mit histologischen Funden.

Mithilfe der konventionellen MRT ist es möglich, die wichtigsten Merkmale atherosklerotischer Veränderungen wie einen lipidhaltigen „Kern“, intramurale Blutungen, Kalzifizierungen und die fibröse Kappe zu nicht nur qualitativ voneinander abzugrenzen, sondern auch zu quantifizieren.

Studien zeigten, dass die Identifikation dieser Strukturen sehr viel akkurater (i. e. ähnlicher der Histologie), erkannt werden können, wenn Gadolinium verwendet wird[13]. Ein Beispiel ist hier der lipidreiche Kern eines Plaque, der in T1-Wichtung ohne Kontrastmittel schwerer vom umgebenden Bindegewebe abgegrenzt werden kann. Auch die Ausdehnung der fibrösen Kappe wird präziser erfasst in T1-gewichteter Aufnahme mit Gadolinium.

Ebenfalls verwendet werden Eisenoxidnanopartikel (USPIO- ultra small paramegnetic particles of iron oxide). Diese reichern sich in aktivierten Makrophagen an und senken so die Signalintensität in T2-gewichteten Bildern. Dies gilt unter anderem als Marker für Inflammation[14.]
Ein weiterer Ansatz untersucht die Neovaskularisation eines Plaques mittels des sogenannten dynamischen Kontrastmittel-verstärkten MRT, hierbei werden zeitlich variierende Signalintensitäten genutzt um das fraktionelle Plasma-Volumen, das in den extrazellulären Raum gelangt zu bestimmen. Dieser Ansatz zeigte gute Korrelation mit der Histologie, muss aber weiter untersucht werden[13].

Im Jahre 2002 veröffentlichte die American Heart Association eine modifizierte Klassifikation atherosklerotischer Läsionen der Carotiden, die sich an MRT-Kriterien orientierte[16]. Dabei konnte eine hohe Übereinstimmung mit histologischen Ergebnissen erreicht werden. Diese ermöglicht den instabilen (hohe Wahrscheinlichkeit des Reißens der fibrösen Kappe) vom stabilen Plaque zu trennen und gründet sich auf das Konzept des „vulnerablen Plaque“. Dieses besagt, dass ein Plaque umso vulnerabler und damit gefährlicher ist, je größer sein lipider Kern ist und je dünner die fibröse Kappe ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu haben kalzifizierte oder stark fibrotische Plaque eine geringere Wahrscheinlichkeit, ein thrombogenes Ereignis auszulösen. Man nimmt an, dass letztere „gereifte“ Plaques darstellen, in denen sich wenig Schaumzellen und damit wenig proinflammatorische Zytokine (siehe oben) konzentrieren.

Cai verglich in einer Studie aus dem Jahr 2002 MRT-Bilder mit histologischen Präparaten bei Endarteriektomien bei den gleichen Patienten und stellte folgende Werte für Sensitivität und Spezifität fest[16]: Typ I-II Läsionen, 67% und 100%; Typ III Läsionen, 81% und 98%; Typ IV-V Läsionen, 84% und 90%; Typ VI Läsionen, 82% und 91%; Typ VII Läsionen, 80% und 94%; und Typ VIII Läsionen, 56% und 100%. Daraus lässt sich schließen, dass MRT-Bildgebung verschiedene Stadien atherosklerotischer Plaques gut voneinander abgrenzen kann (vgl. Tab.1.2).

Plaque-Typ	Merkmale und Beschreibung	MRT-Kriterien
I-II	Fast normale Wanddicke, keine Kalzifizierung	Gefäßwand isointens in PDW , minimale Kontinuitätsunterbrechungen (hypointens), in TOF Lumen hyperintens und rund
III	Diffuse Verdickung der Intima bis zu kleinem exzentrischem Kern, keine Kalzifizierung	Verdickung erscheint hyperintens in PDW
IV-V	Plaque mit fettreichem oder nekrotischem Kern, umgeben von bindegewebsreichem Material, Kalzifizierungen sind möglich	Lumen moderat stenosiert, Plaque erscheint hyperintens in PDW und T2 mit inneliegenden Spots, die in T2 hypo-, in T1 hyperintens erscheinen
VI	Komplexer Plaque mit möglichem Defekt der Oberfläche oder Thrombus	Hyperintens erscheinender Plaque mit geringere Signalintensität in T2 als in T1 und PDW
VII	Kalzifizierter Plaque	Hypointens in allen Aufnahmen
VIII	Fibrotischer Plaque ohne fettreichem Kern mit Kalzifizierungen	Inhomogene Signalintensitäten in breitem Plaque um stark stenosiertes Lumen herum

Tab. 1.2 modifizierte AHA-Klassifikation[16]

1.4 Andere Marker für Atherosklerose/Diagnostik von Carotis-Plaques

Sonografie

Das diagnostische Instrument, das am häufigsten verwendet wird, um atherosklerotische Plaques in den Carotiden zu identifizieren, ist die Sonografie. Sie beruht auf Ultraschall, der mithilfe des sogenannten Echo-Impuls-Verfahrens, bei dem ein Piezokristall einen Ultraschallimpuls aussendet und empfängt, wobei die Zeitdifferenz dazu benutzt wird, die Lage der dargestellten Struktur zu berechnen. Bei der Darstellung von Gefäßen wird die unter anderem Duplex-Sonografie verwandt. Diese beruht sich auf einer gepulsten Doppler-Analyse (nach dem von *C.*

Doppler gefunden Doppler-Effekt[17,18]). Das Verfahren ist nicht invasiv, bei vielen Fragestellungen und mobil einsetzbar, kostengünstig und hat keine bekannten Nebenwirkungen. Es können Stenosegrad, Plaquemorphologie und Gefäßwand beurteilt werden. Die Sensitivität der Duplex-Sonografie für das Identifizieren von Stenosen liegt zwischen 92-95%, die Sensitivität zwischen 97-99% [19].Nachteile der Sonografie sind allgemein eine starke Untersucherabhängigkeit (und dementsprechend die Notwendigkeit einer gründlichen Schulung), die schlechtere Beurteilbarkeit adipöser Patienten und Patienten mit ungewöhnlichen Gefäßverläufen. Verkalkungen in der Gefäßwand werfen Schallschatten, die die Beurteilung erschweren.

Ein wichtiger Parameter in der sonografischen Bestimmung des Atherosklerose-Ausmaßes ist die Intima-Media-Dicke, diese ist ein gut evaluiertes Maß, die Verbreiterung dieser Gefäßwandschichten lässt sich mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Endpunkte korrelieren[20]. Einschränkungen liegen hier ebenfalls in der Reproduzierbarkeit und in den fehlenden Aussagen zu Cut-off-Werten, vor allem bei jungen Patienten und mittelgradigen Stenosen ist die Intima-Media-Dicke als unabhängiger Risikofaktor noch nicht ausreichend evaluiert[21].

Der intravaskuläre Ultraschall IVUS dagegen ist invasiv, doch kann so die Gefäßwandfläche sehr genau beurteilt werden, er gilt deswegen in vielen Studien schon als Goldstandard um die Plaqueprogression zu bestimmen[2].

Digitale Subtraktions- Angiografie (DSA)

Um den Stenosegrad zu bestimmen, gilt die arterielle digitale Subtraktionsangiografie als Goldstandard. Hier wird zunächst eine Röntgenaufnahme der Halsregion angefertigt, daraufhin wird ein jodhaltiges Kontrastmittel per Katheter injiziert und in schneller Abfolge Aufnahmen der Carotis gefertigt. Anschließend werden digital Leeraufnahme und kontrastmittelgestützte Aufnahme subtrahiert, sodass nur der Gefäßverlauf sichtbar bleibt. Während als Vorteil die Möglichkeit zur Intervention gilt, sind die Nachteile hier allerdings die Kontrastmittelgabe, die mit Nebenwirkungen verbunden sein kann, sowie die Strahlenexposition und das Risiko eines Schlaganfalls, welches mit 1% angegeben wird[23]. Norris weist daraufhin, dass der eigentliche Goldstandard nur die histologische Aufarbeitung des Endarteriektomie-Präparates sein kann[24].

Computer-Tomographie- Angiografie (CTA)

Die CT-Angiografie wird ähnlich der DSA durchgeführt, die konventionelle Röntgenaufnahme wird hier zugunsten einer verbesserten räumlichen Auflösung durch eine Computertomografie ersetzt. Hier findet sich ebenfalls der Nachteil der Kontrastmittelgabe und der Strahlenexposition. Dafür können mit der CTA unterschiedliche Plaquebestandteile (z.B. lipide und kalzifizierte Anteile) voneinander abgegrenzt werden[2]. Für die Darstellung atherosklerotischer Veränderungen wurde für die CTA eine Sensitivität von 65- 100% ermittelt, wobei die große Differenz durch Unterschiede in Läsionstyp, Stenosegrad und Bildbearbeitungstechnik erklärt wird[19].

Intravaskuläre Optische Kohärenztomografie

Diese relativ junge Technik basiert auf der Interferometrie mit Infrarotlicht und hat in Vergleichen mit IVUS sogar mehr Informationen über die Plaquemorphologie liefern können[25]. Diese Technik ist allerdings noch nicht in der klinischen Anwendung.

Laborchemische Marker

Neben der bildgebenden Diagnostik sind in den letzten Jahren auch klinisch-chemische Marker in den Vordergrund gerückt. So gehen z.B. als unabhängige Marker high sensitive C- reaktive proteine (hs-CRP) und Fibrinogen mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt einher[26].

1.5 Medikamentöse Therapieansätze

Die in den 1970er Jahren entwickelten Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) wirken ischämischen kardio- und neurovaskulären Ereignissen entgegen durch einerseits ihre lipidsenkende Wirkung, andererseits aber auch durch ihre sogenannten „pleiotropen Effekte“. Diese wurden hauptsächlich an Koronarien untersucht, lassen sich aber auf die Mechanismen an Carotiden übertragen. Sie bestehen zum Beispiel in der Senkung von CrP, Reduktion von aktivierten Makrophagen, Reduktion von Superoxiden durch Hemmung der NAD(P)H-Oxidase in glatten Muskelzellen, Erhöhung der Produktion von NO in Endothelien[27]. Histologische Untersuchungen zeigen in Endarteriektomiepräparaten von mit Statinen behandelten Patienten

unter anderem weniger T-Zellen, weniger Matrix-Metalloproteinasen, einen höheren Kollagengehalt und weniger Zelluntergang als Vergleichspräparate[28].

In einer 2010 erschienenen Studie von Lutgens wurde ein neuerer Ansatz untersucht. Schon länger war die Bedeutung des CD40-Liganden für Atherosklerose aber auch andere immunologische Zusammenhänge bekannt. Nun wurde dieser in ApolipoproteinE- defizienten Mäusen (welche durchschnittlich im Alter von zehn Wochen Atherosklerose entwickeln) gehemmt. Dadurch konnte nicht nur Atherosklerose reduziert werden, sondern es entstanden auch klinisch stabilere Plaques, allerdings hatten die Tiere auch eine Hemmung der systemischen Immunantwort. Der CD40L interagiert mit CD40-tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF), sodass Hoffnungen für eine sehr spezifische Therapie in die spezifische Inhibition des CD40L/TRAF6-Pathway gesetzt werden[29].

Plaques, die schon destabilisiert sind, profitieren von antithrombotischer Therapie, die von antihypertensiver Therapie begleitet werden sollte[30].

2. Herleitung einer Aufgabenstellung

Schlaganfall gilt als eine der Erkrankungen mit der höchsten Mortalität und Morbidität im Alter. Eine der wichtigsten Ursachen hierfür sind atherosklerotische Veränderungen in den Carotiden als Emboliequelle. Diese können konservativ sowie operativ behandelt werden, damit kann ein Teil der Schlaganfälle verhindert werden. Die NASCET-Studie (1994) stellte heraus, dass bei Patienten mit hochgradiger Stenose (>70-99%) eine Endarteriektomie eine Reduktion des absoluten Risikos um 15,9% gegenüber alleiniger Therapie mit Aspirin, ähnlich bei geringeren Stenosegraden[31], erbringt.

Da sich die medikamentöse Therapie, sowie die Techniken der Endarteriektomie beziehungsweise Stenting verbessert haben, ist in Metaanalysen kein klarer Vorteil einer Methode mehr zu erkennen[32].

Das Risiko für iatrogenen Schlaganfall und Tod beim Stenting der Carotiden liegt dennoch gemäß randomisierten, kontrollierten Studien zwischen 4,4% und 12% innerhalb von 30 Tagen. Die Einjahres-Rate für Schlaganfall liegt bei bis zu 12%. Mit MR-Aufnahmen kann man in 22-29% der Fälle ischämische Läsionen im Gehirn nachweisen[32]. Daher ist es wichtig, die Patienten, die von einer operativen Therapie sicher profitieren, zu selektieren.

Dazu reicht es nicht, den Stenosegrad in der A. Carotis zu messen, da sich in den letzten Jahren gezeigt hat, dass es vor allem die Zusammensetzung des Plaques ist, die entscheidend für die weitere Prognose ist[35]. Nach dem Konzept des vulnerablen Plaques lassen sich diese in stabile und instabile einteilen. Während stabile Plaques eine dicke fibröse Kappe besitzen und einen geringen lipiden Kern, kann die dünne fibröse Kappe eines instabilen Plaques schnell reißen, den lipiden Inhalt freisetzen und damit die Blutgerinnungskaskade aktivieren. Es wurde mehrfach untersucht, inwieweit sich diese morphologischen Eigenschaften mit der MRT abgrenzen lassen.

Die Hypothese, die in dieser Arbeit untersucht werden soll, lautet: „Gibt es ein Modell zur Prädiktion von Events, in welches mehrere MRT-Merkmale einfließen?“

Um dies zu untersuchen werden MRT-Bilder mit den klinischen Ereignissen der Patienten nach einem mittleren Nachverfolgungszeitraum von 4, 59 Jahren korreliert. Dabei wird versucht mithilfe logistischer Regression ein mathematisches Modell zur Prädiktion anhand unterschiedlicher MRT-Parameter zu ermitteln.

3. Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Rekrutierung der Patienten

Patienten, die sich im Zeitraum von März 2003 bis Juni 2007 in der Kardiologie der Franz-Volhard-Klinik vorstellten, wurden nach gründlicher Aufklärung und unterschriebener Einverständniserklärung in der Kernspintomografie auf Plaques in den Carotiden untersucht. Absolute Ausschlusskriterien waren das Tragen von Herzschrittmachern, metallischen Implantaten und eisenhaltigen Fremdkörpern. Relative Ausschlusskriterien waren starke Platzangst, Schwangerschaft, Tattoos, Zahnspangen, Piercing, ferromagnetische Gelenkimplantate und Gefäßstents vier Wochen nach der Implantation. Die Einwilligung der örtlichen Ethikkommission lag vor.
Die Untersuchungen wurden im Rahmen der prospektiven Studie geplant

3.1.2 Die Telefoninterviews

Zu den telefonischen Interviews wurden zwei bereits bekannte und evaluierte Fragebögen genutzt. Der „Questionnaire for validating Stroke-Free-Status“ *(QVSFS*) wurde 2004 in einer Studie von *Meschia et al*[33] auf seine Reliabilität geprüft. Er wurde im Jahre 2000 erstellt, um in klinischen und epidemiologischen Studien mit acht kurzen, strukturierten Fragen einen Schlaganfall beziehungsweise eine transitorische ischämische Attacke auszuschließen. Es wird dabei in zwei Items abgefragt ob ein Ereignis diagnostiziert wurde, um dann in sechs weiteren Fragen auf die häufigsten, durch einen Schlaganfall verursachten neurologischen Symptome einzugehen.
Ein weiterer Fragebogen wurde von *Wilkinson*[34] erstellt. Auch er behandelt die wichtigsten neurologischen Symptome eines Schlaganfalls und versucht, durch Klärung von Details, Differentialdiagnosen auszuschließen.
Im Zeitraum von November 2008 bis Februar 2009 erhielten alle Patienten einen Telefonanruf. Hier wurde zunächst die Identität des Studienpatienten mithilfe des Geburtsdatums verifiziert und das Einverständnis zur telefonischen Befragung eingeholt.
Anschließend wurde nach (gegebenenfalls medikamentös eingestellter) arterieller Hypertonie,

einem bestehenden Diabetes mellitus, nach Migräne, durchgemachten Tumorerkrankungen gefragt sowie nach bereits diagnostizierten Schlaganfällen, TIA, Herzinfarkten und Angina Pectoris. Letztere wurde durch Zeitpunkt des Auftretens und nach der betroffenen Seite weiter erfragt. Es schloss sich der QVSFS an, wenn hier ein Item mit „Ja“ beantwortet wurde, wurde dieses Item mit den ergänzenden Fragen aus dem Fragebogen von Wilkinson ergänzt. Hiermit konnte mit der Frage „Haben Sie mit ihrem Arzt darüber gesprochen?“ eine weitere Eingrenzung erfolgen. In einigen Fällen blieb trotzdem unklar, ob es sich um ein neurologisches Ereignis handelte, beziehungsweise nur mit gezielten weiterführenden Fragen zu ergänzen. Aufgrund der eingeschränkten Reproduzierbarkeit wurde die Variable „QVSFS positiv“ als ein Event gewertet.

Von Patienten, die nicht erreicht werden konnten, wurde versucht, eine aktuellere Telefonnummer durch Telefonbücher zu akquirieren. Schlug auch das fehl, konnten von einigen Patienten die Hausärzte/ Zuweiser erreicht werden, deren Angaben wurden gewertet, als ob die Patienten den QVSFS beantwortet hätten, in der Annahme, dass die behandelnden Ärzte über den Gesundheitszustand ihrer Patienten gut informiert sind.

Fragebogen modifiziert nach QVFSF und Wilkinson

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, bitte kreuzen Sie das Zutreffende deutlich an, nicht Zutreffendes bitte nicht markieren.
Der Zusatz „in Behandlung“ meint jede Form der Selbst- oder ärztlichen Behandlung mit Medikamenten, operativen Eingriffen, psychotherapeutischen Methoden oder alternative Heilverfahren wie Akupunktur oder ähnliches.

Name: .....
Geburtsdatum: .....
Beruf: .....
Stand: ☐ Verheiratet ☐ Verwitwet ☐ ledig
Händigkeit: ☐ Rechtshändig ☐ Linkshändig ☐ Beidhändig
Blutdruck:
☐ normal (ca. 120/80)
☐ zu niedrig;
☐ zu niedrig -in Behandlung
☐ zu hoch -in Behandlung;
☐ zu hoch -unbehandelt
Diabetes mellitus (Typ II):
☐ ja,
☐ ja -in Behandlung
☐ nein
Raucher
☐ Ja ☐ Nein
BMI (Body Mass Index) falls bekannt .....
Herzinfarkt: ☐ nein; ☐ ja: wann.....
Angina pectoris: ☐ nein, ☐ ja, ☐ ja -in Behandlung
Migräne: ☐ nein, ☐ ja, ☐ ja -in Behandlung
Bösartige Tumorerkrankungen: ☐ nein; ☐ ja,
Betrafen diese das Nervensystem? ☐ Nein; ☐ ja: welche Behandlung?
.....

Hatten Sie einen Schlaganfall? ☐ Nein; ☐ ja Wann? ..... Seite.....
Wurde bei Ihnen eine transitorische ischämische Attacke diagnostiziert? ☐ Nein;
☐ Ja Wann? .....Seite.....

Andere schwere Erkrankungen der letzten 3 Jahre
.....

Nun folgen sechs Fragen, falls Sie alle mit „Nein“ beantworten, ist der Fragebogen für Sie beendet. Falls Sie eine Frage mit „Ja“ beantworten, beantworten Sie bitte auch die Fragen im angegebenen, weiterführenden Abschnitt.

1. Haben sie schon einmal die Fähigkeit verloren, zu verstehen, was die Menschen um sie herum sagen?
☐ Nein,
☐ Ja *(bitte Abschnitt 1 ausfüllen)*

2. Haben Sie schon einmal die Fähigkeit verloren, sich schriftlich oder mündlich auszudrücken?
☐ Nein;
☐ Ja *(bitte Abschnitt 2 ausfüllen)*

3. Hatten Sie einen plötzlichen, schmerzlosen Verlust des Sehvermögens in einem oder beiden Augen?
☐ Nein;
☐ Ja *(bitte Abschnitt 3 ausfüllen)*

4. Hatten sie schon einmal einen Verlust der Hälfte Ihres Gesichtsfeldes?
☐ Nein;
☐ Ja *(bitte Abschnitt 4 ausfüllen)*

5. Hatten Sie schon einmal plötzliche Taubheit, Kribbeln oder kein Gefühl mehr in Armen, Beinen oder Gesicht an einer Seite Ihres Körpers?
☐ Nein;
☐ Ja *(bitte Abschnitt 5 ausfüllen)*

6. Hatten Sie schon einmal plötzliche Attacken der Lähmung, Schwäche oder konnten Sie ihr Gesicht, Arm, Hand Bein, Fuß schlecht gebrauchen?
☐ Nein;
☐ Ja *(bitte Abschnitt 6 ausfüllen)*

Weiterführende Fragen

Abschnitt 1 Plötzliche Sprechprobleme

1.1 Hatten Sie während der letzten 12 Monate plötzliche Sprechprobleme? (Verstehen, Sprechen, Schreiben)
☐ Nein
☐ Ja
1.2 Kam jede Attacke plötzlich und war plötzlich wieder verschwunden?
☐ Nein
☐ Ja
1.3 Wie viele dieser Attacken hatten Sie in den letzten 12 Monaten
1.4 Wann war Ihre letzte?
1.5 Haben Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen?
☐ Nein
☐ Ja
1.6 Wie lang war jede Attacke?
1.7 Welche der folgenden Symptome erschienen gleichzeitig mit den Sprechschwierigkeiten?
☐ Sehprobleme, ☐ Lähmung oder Schwäche eines Arms, Beines oder des Gesichts, ☐ Taubheitsgefühle oder Kribbeln, ☐ Schwindelanfälle, ☐ Benommenheit, Blackouts, Ohnmacht, ☐ Krämpfe oder Krampfanfälle, ☐ Kopfschmerzen, ☐ Keine

Abschnitt 2 Plötzlicher Verlust des Sehvermögens

Abschnitt 3 Plötzliche Taubheit oder Kribbeln

Abschnitt 4 Plötzliche Lähmung oder Schwäche

Abschnitt 5 Plötzliche Benommenheit

(Fragen wie bei Abschnitt 1)

3.1.3 Die Auswertung der klinischen Daten

Alle Patientendaten wurden, unabhängig ob ein aktuelles Telefoninterview vorlag, in der Patientendatenbank der Franz-Volhard-Klinik, recherchiert.
Bei der Auswertung wurden elektronische Arztbriefe, Patientendeckblätter sowie Echo-, Angiografie- und MRT-Befunde miteinbezogen.

Ausgewertet wurde jeweils die Zeitspanne nach der MRT-Aufnahme, jedoch wurde auch vermerkt, ob es bereits davor Eingriffe an Koronarien und Carotiden gegeben hatte.
Weiterhin wurden diagnostizierte Schlaganfälle und Myokardinfarkte erfasst.
Bei Patienten, bei denen kein Telefoninterview vorlag, wurde anhand der klinischen Angaben der Fragebogen beantwortet. Bei Patienten, bei denen ein Interview vorlag, wurden klinische Daten und Patientenangaben verglichen, und gegebenenfalls vervollständigt.

3.2 MRT-Bilder

3.2.1 Akquisition der Bilder

Die MRT-Messungen fanden auf einem klinischen 1,5 Tesla Tomographen (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) mit einer bilateralen “phased array” Carotis-Oberflächenempfangsspule (Flick Engineering, Winterswijk, Niederlande) (vgl. Bild 2.2) statt.

Die Patienten wurden auf dem Untersuchungstisch des Gerätes auf dem Rücken gelagert. Für die Kontrastmittelgabe erhielten sie einen intravenösen Zugang, meist in einer oberflächlichen Cubitalvene. Die Überwachung während der Untersuchung erfolgte durch nicht-invasive Blutdruckmessung (automatisches Blutdruckmessgerät der Firma Critikon Dinamap, Norderstedt) und EKG-Ableitung über drei MR-taugliche Elektroden. Die Patienten erhielten eine Alarmklingel sowie einen Schallschutzkopfhörer.

Zur Untersuchung wurden die Patienten auf dem Untersuchungstisch mit dem Kopf voran in das Innere des Tomographen gefahren. Zunächst erfolgte die Akquisition der orientierenden Übersichtsaufnahmen, anschließend wurde die Untersuchung gemäß dem festgelegten Protokoll durchgeführt. Das Gerät wurde mit der Benutzerkonsole im Nachbarraum gesteuert, hierbei konnte der Untersucher durch eine abgeschirmte Glasscheibe sowie über eine am Kopfende der Untersuchungsröhre installierte und mit einem Monitor im Untersucherraum verbundene

Kamera Sichtkontakt zum Patienten halten. Die EKG-Ableitung erfolgte permanent, der Blutdruck wurde vor der Aufnahme gemessen. Der Untersucher gab über Mikrophon und Lautsprecher dem Patienten Anweisungen und konnte so dessen Lage kontinuierlich überwachen. Dem Patienten wurde automatisch intravenös Gadolinium-DTPA (Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure) als Kontrastmittel (Magnevist®, Schering Deutschland AG, Berlin), in einer Dosis von 0,1mmol pro Kilogramm Körpergewicht injiziert mit anschließender Spülung der Zuleitung. Nach der Untersuchung wurde der Tisch mit dem Patienten aus der Untersuchungsröhre herausgefahren und die Blutdruckmanschette, die EKG- Elektroden sowie der intravenöse Zugang wurden wieder entfernt.

Bild 3.1 Angelegte Carotisspule (Flick Engineering, Winterswijk, Niederlande)

3.2.2 MRT-Protokoll

Bei jedem eingeschlossenen Patienten wurden rechts und links 8-10 axiale Schichten im Bereich der Carotisbifurkation in Protonenwichtung, T2-Wichtung, T1-Wichtung, Time-of-Flight (TOF) erstellt. Weiterhin wurden eine Angiographie ohne Kontrastmittel und sechs repetitive Akquisitionen in einminütigen Abständen in einer repräsentativen axialen Schicht im Bereich der Carotisbifurkation in T1-Wichtung, 5-9 Minuten nach intravenöser Gadolinium-dTPA Kontrastmittelapplikation angefertigt.

Die Parameter für die axialen Fast Spin Echo Sequenzen lauteten: Echo-time (TE) 9,3 ms für T1-Wichtung (T1W) und Protonenwichtung (PDW) und 85 ms für T2-Wichtung (T2W). In der „field of view“ (FOV) 13cm bei einer Schichtdicke von 2mm mit einer Matrix von 256x256 in je 2 Akquisitionen. Die Repetitionszeit (TR) betrug einen RR-Abstand für T1-Wichtung, zwei RR-Abstände für PDW und T2-Wichtung. Von der dritten bis zur neunten Minute nach der intravenösen Applikation von 0,1 mmol /kg Gadolinium-DTPA wurden seriell in einminütigen Abständen axiale T1-gewichtete Bilder in einer repräsentativen Schicht ausgeführt. Bei der Time-of-Flight-Angiographie (TOF) betrug TR/TE 23,3,5 ms, der Flip-Winkel 25°, das FIV 16, die Matrix 256x256, auch mit jeweils zwei Akquisitionen und einer Schichtdicke von 2mm. Dabei wurden Fettunterdrückungspulse angewendet, um das Signal der Subkutis zu reduzieren. Die räumliche Auflösung beträgt 0,3mm/Pixel bei einer Akquisitionszeit von ca. einer Minute pro Schicht.

3.2.3 Auswertung der Bilder

Die Aufnahmen der Patienten wurden im August 2009 mit dem Programm QPlaque® von der Firma MEDIS (Leiden, Niederlande) ausgewertet, welches eine semiautomatische quantitative Analyse von Volumina erlaubt. Hierbei wurden jeweils T1-, T2- und protonengewichtete Bilder bewertet, soweit vorhanden. Das Programm ermöglichte, eine Schichtaufnahme in allen Wichtungen gleichzeitig nebeneinander darzustellen. Jede Carotis wurde in ihrem Gesamtquerdurchmesser sowie in ihrem Lumen-Durchmesser bestimmt, außerdem konnte die luminale Fläche, die Gesamtfläche sowie die Fläche der Gefäßwand berechnet werden. Anschließend wurde Gefäßwandfläche markiert und berechnet, sowie der mittels einer freihand-markierten VOI (Volume of interest) absoluter und relativer Lipid- und Calcium-Anteil bestimmt.

Außerdem wurde der Plaque nach den AHA-Kriterien beurteilt. Dieses Vorgehen wurde bereits in der 2009 erschienenen Arbeit von *Mani et al*. Evaluiert[12].

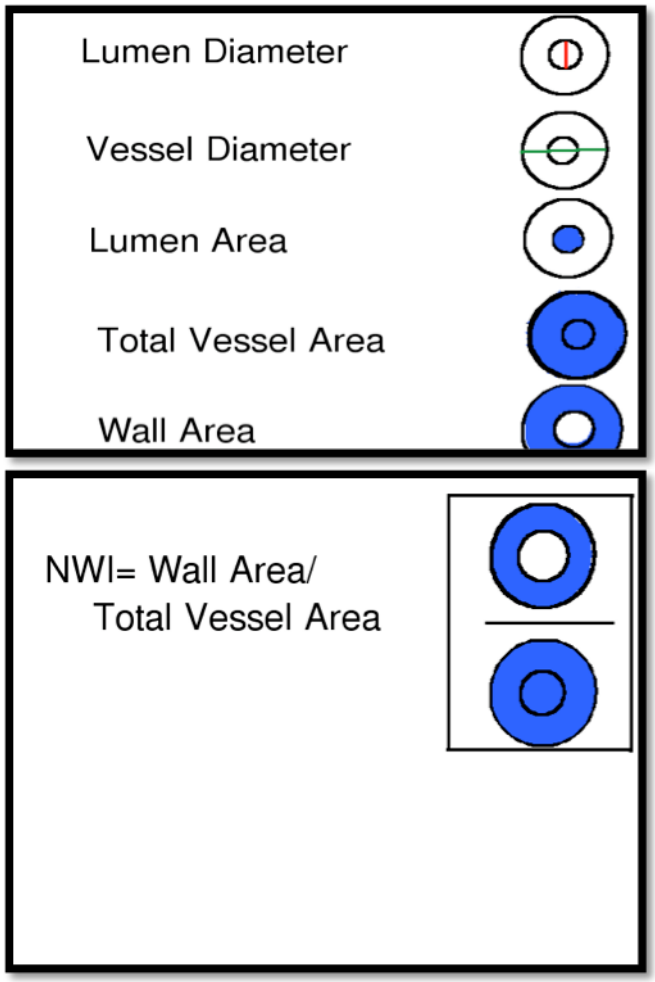


Bild 3.2 Schema der Auswertung (modifiziert nach Mani)

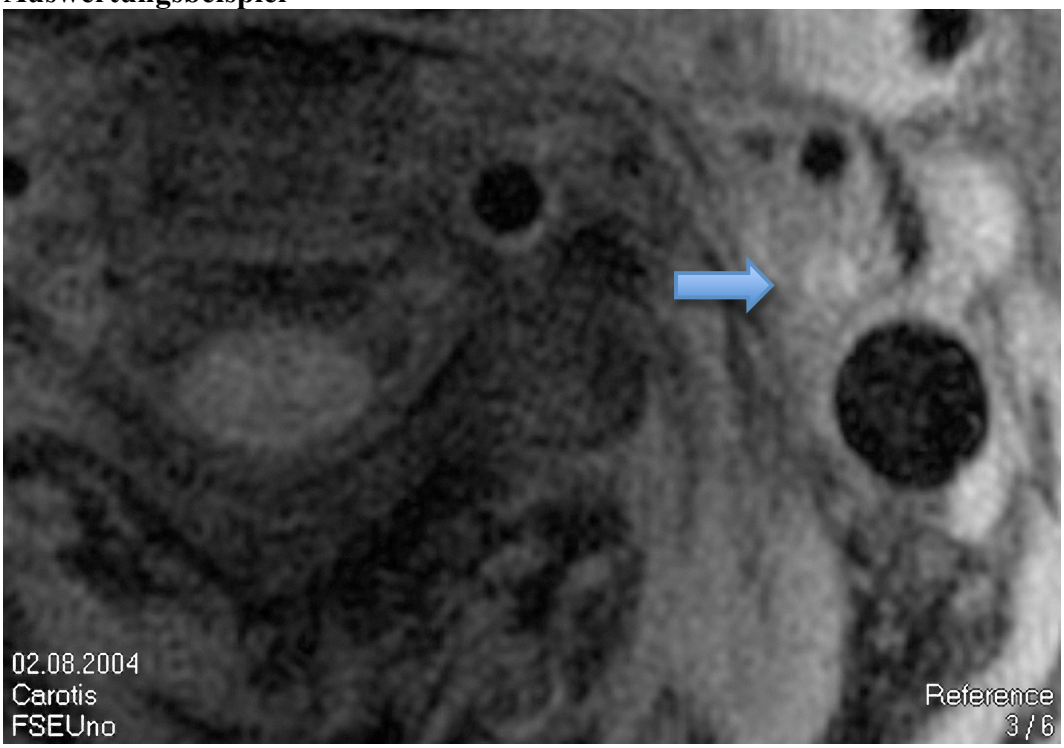
Zur Auswertung wurde folgendes, standardisiertes Schema benutzt.

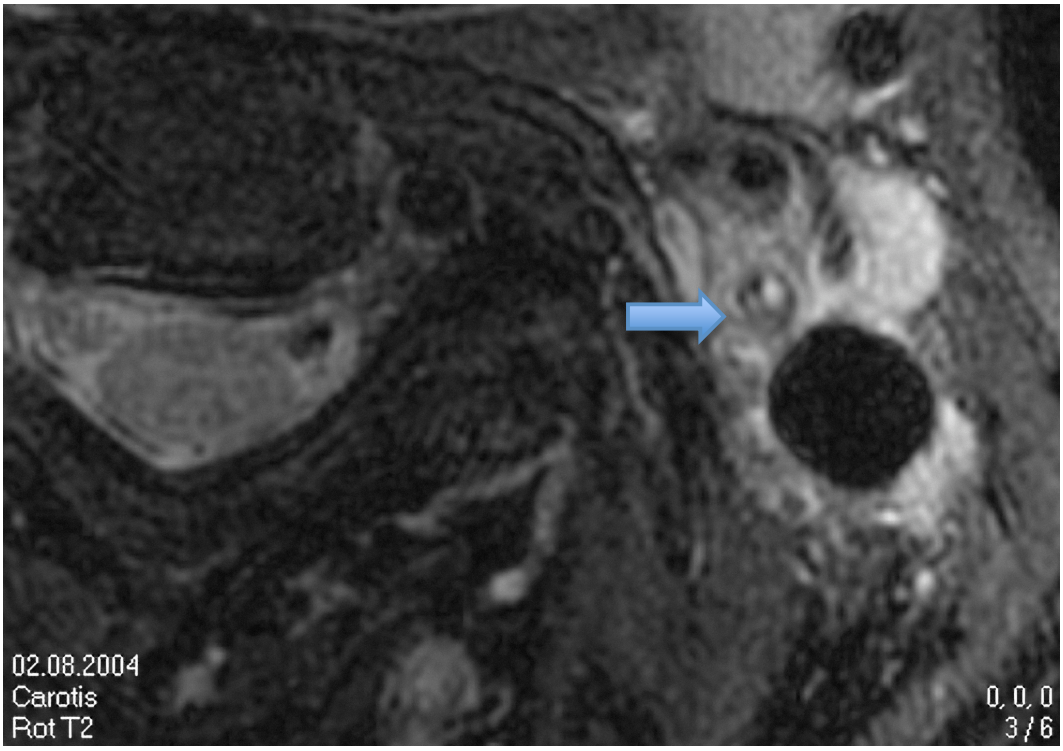
1	Patienten-Bilddaten öffnen (FSE Uno, PDW, T2)
2	Auswerten erst der linken Carotis Interna, dann rechts
3	Analysieren auf Heterogenität/Homogenität des Plaques/der Gefäßwand in T1W
4	Intensität in PDW, T1W, T2W in Bezug auf M. sternocleidomastoideus auf Höhe der A. carotis.
5	AHA-Klassifikation bestimmen (Siehe Tabelle 1.2)
6	Ausmessen - Mit dem Lineal-Tool Durchmesser des Gefäßes (längs) und Durchmesser des Lumens (quer) bestimmen in T1 Vessel Wall Analysis: - Konturen von Gefäß und Lumen in soviel Schichten wie möglich akquirieren, in T1W (bei schlechter Bildqualität in PDW) - Im nächsten Schritt Konturen von „Lipid“ und Pixel von „Calcium“ markieren
7	Aus der automatischen Auswertung des Programmes folgende Daten entnehmen : „Vessel Wall Volume “, Plaque Index, Calcium, Lipid

Tab. 3.1 Schema der Auswertung

Um die Präzision der Auswertung zu erhöhen, wurde die Lernkurve der Untersucherin berücksichtigt. Nach einem gründlichen Teaching durch einen erfahrenen Untersucher, wurde die erste Probeauswertung aller Bilder vorgenommen. Anschließend wertete der erfahrene Untersucher einen Teil der Bilder unabhängig aus. Differenzen wurden diskutiert, erläutert und entsprechende Consensuskriterien erarbeitet. Danach wurden alle Bilder noch einmal ausgewertet.

Auswertungsbeispiel





Bilder 3.3 und 3.4 Aufnahmen der linken A. carotis interna in T1- und T2- Wichtung (Unten)

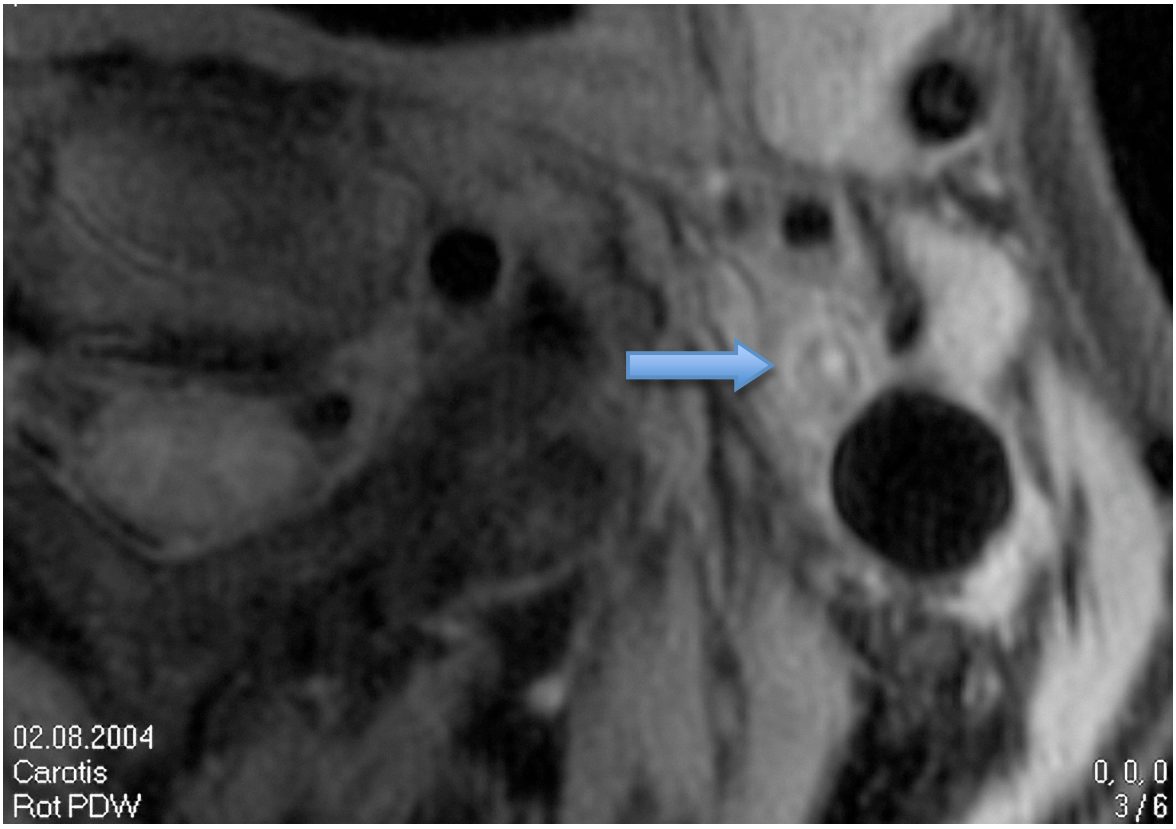


Bild 3.5 Aufnahme der linken A. carotis interna in Protonenwichtung

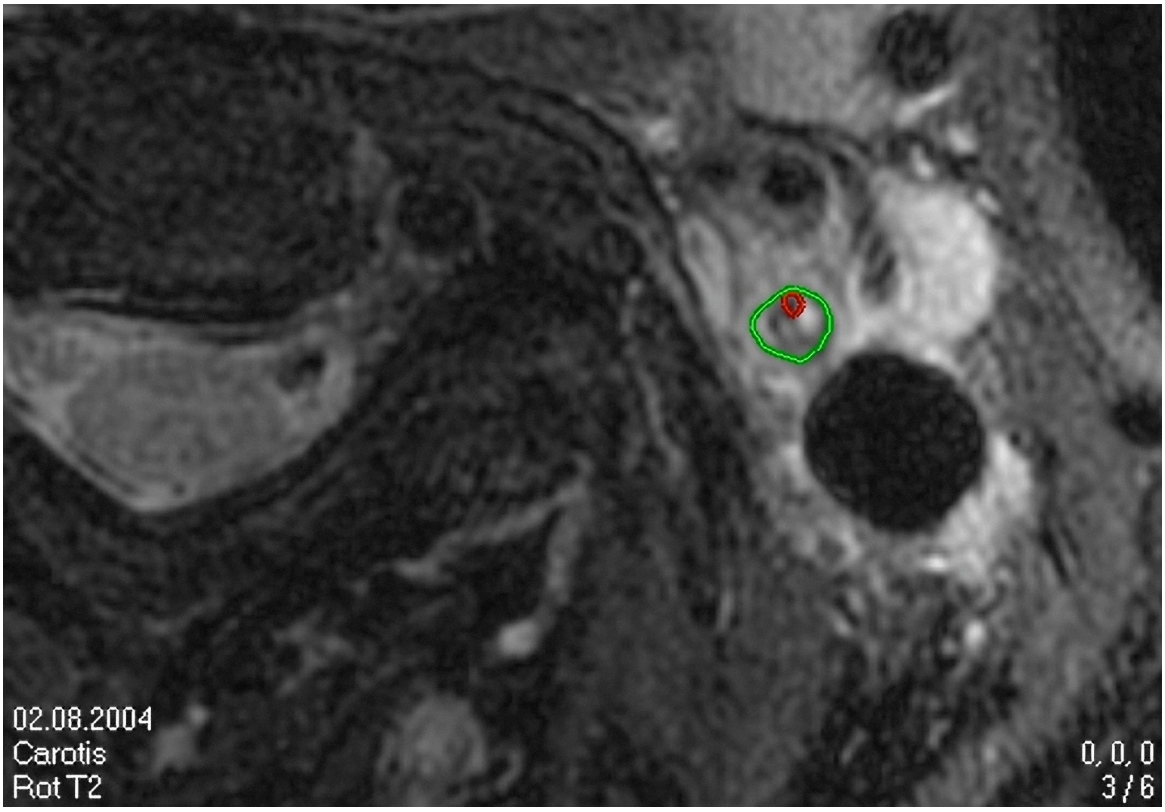


Bild 3.6 Im nächsten Schritt werden die Konturen von Lumen und Gefäßwand markiert. Hierfür wird die Gesamtheit der akquirierten Schichten betrachtet.

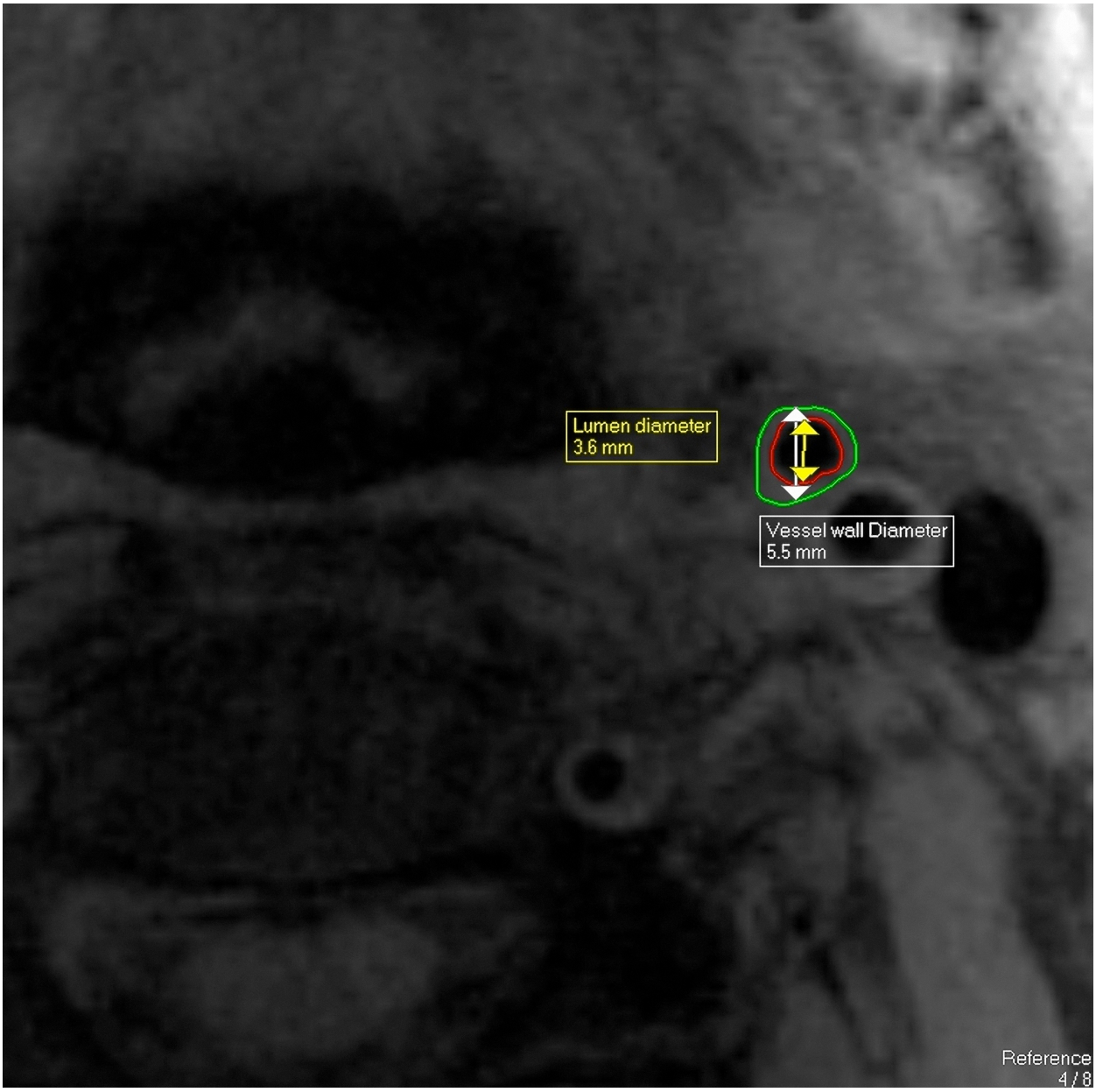


Bild 3.7 Es werden die Durchmesser von Gefäßwand und Lumen vermessen.

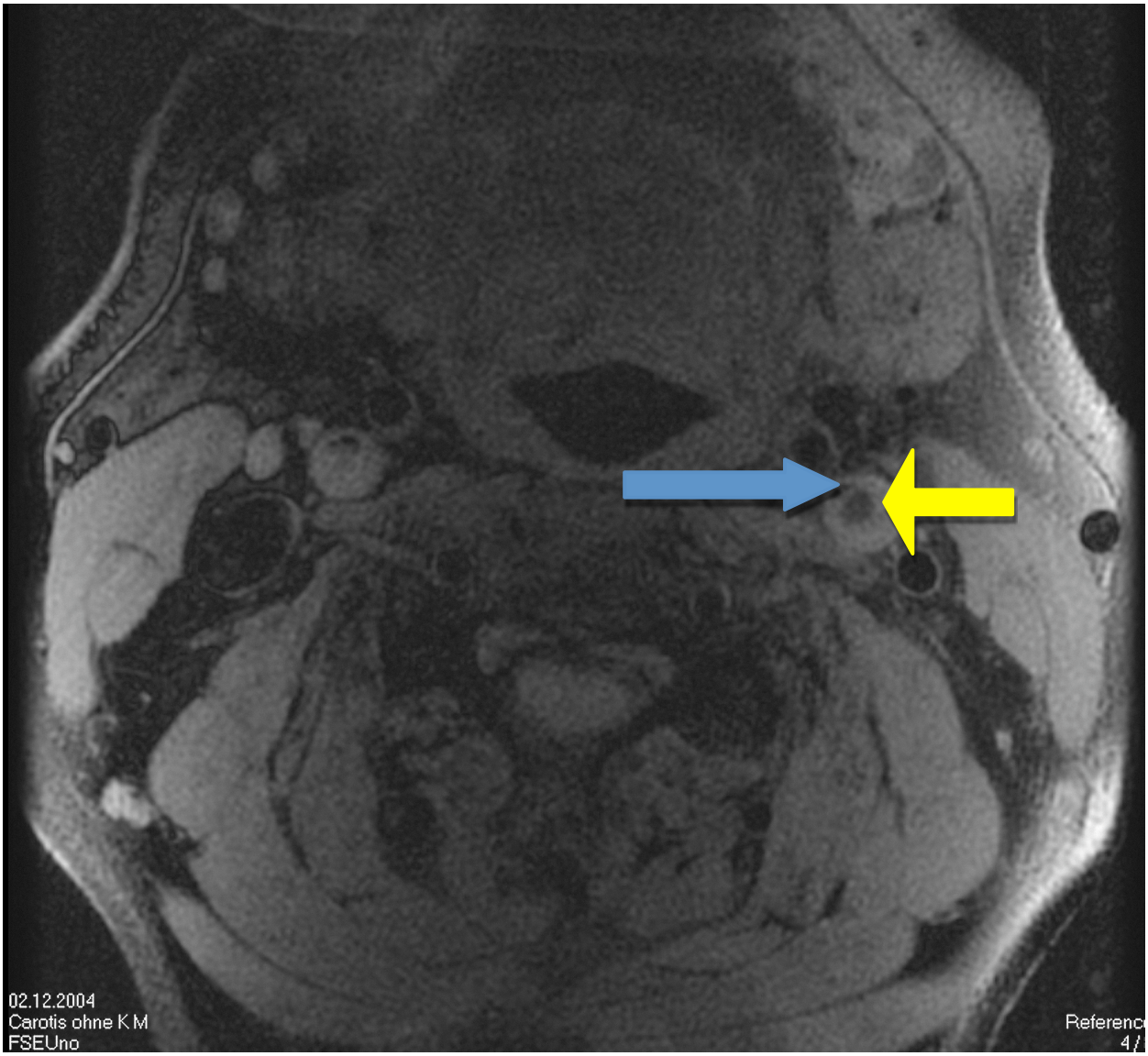


Bild 3.8 Beispiel eines ausgeprägten Befundes in T1-Wichtung, in der linken A. Carotis befindet sich ein großer Plaque mit lipidem Kern (gelber Pfeil) und fibröser Kappe, während das Lumen fast vollständig stenosiert ist (blauer Pfeil). Auch der Plaque in der rechten Carotis erscheint eher heterogen und stenosiert ebenfalls fast vollständig das Lumen.

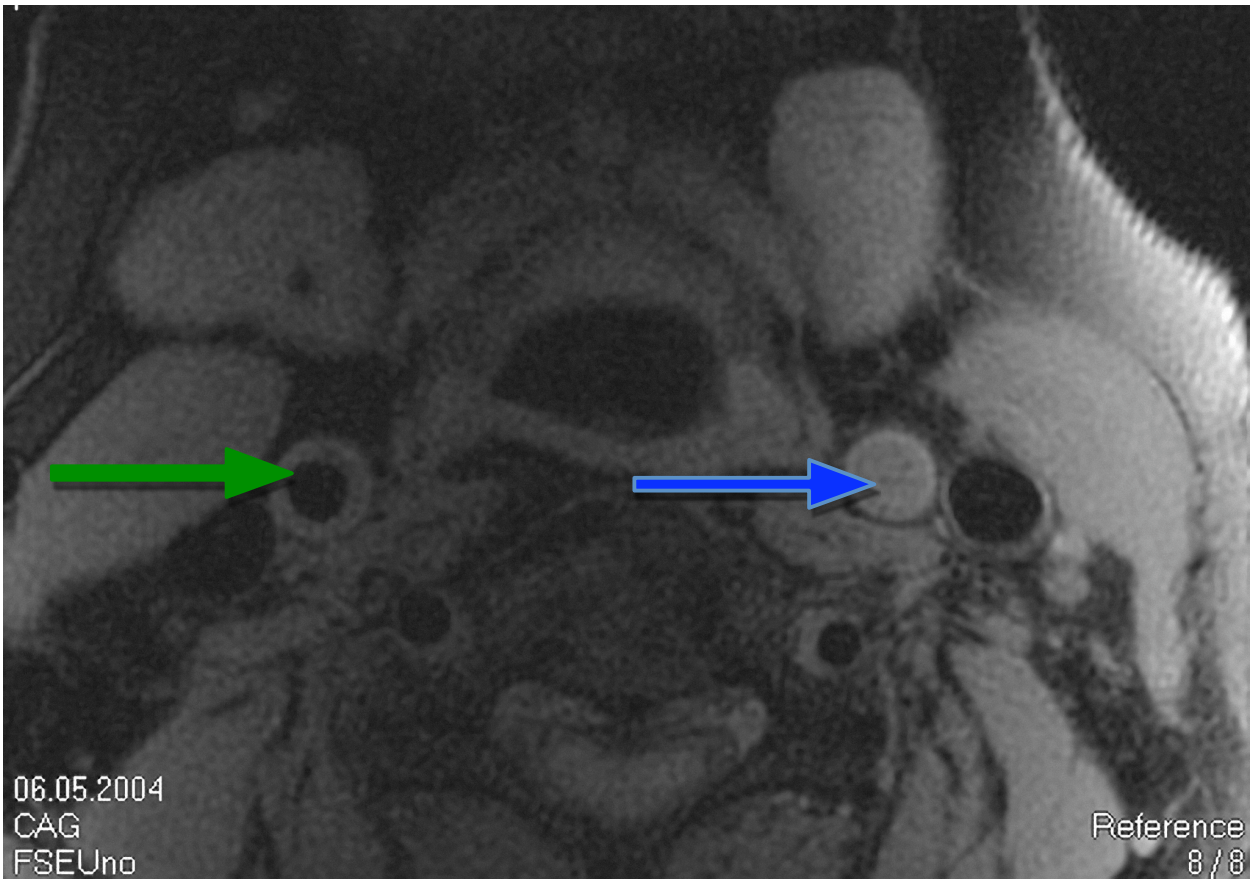


Bild 3.9 T1-gewichtete Aufnahme einer Komplettstenose der linken A. carotis communis (blauer Pfeil). Die Gefäßwand der rechten ACC (grüner Pfeil) erscheint verdickt und eher heterogen.

3.2.4 Bildqualität und Interrater-Variability

Die MRT-Aufnahmen wurden in drei Qualitätsstufen eingeteilt, in der ersten Kategorie finden sich Aufnahmen, die in allen drei Wichtungen verfügbar waren und mindestens 5 Schichten aufwiesen, die die Carotisbifurkation sowie den Verlauf der A. carotis interna zeigten mit ausreichend Kontrast um die Grenze zwischen Gefäßwand und umliegendem Gewebe zu verdeutlichen. In der zweiten Kategorie sind Aufnahmen, die in mindestens zwei Wichtungen die Grenze zwischen Gefäßwand und umliegenden Gewebe erkennen ließen. In die dritte Kategorie fielen Aufnahmen, die diese Mindestbedingungen nicht mehr erfüllten. Bilder der zweiten Kategorie wurden zumindest teilweise in die Auswertung miteinbezogen, Parameter wie Intensität des Plaques konnten meist erhoben werden, während sich die Einteilung nach AHA nicht mehr durchführen ließ. Bilder der dritten Kategorie wurden von der Auswertung

ausgeschlossen. Gründe für mangelnde Qualität können schlechtes Anliegen der Spulen und Bewegungen des Patienten sein.

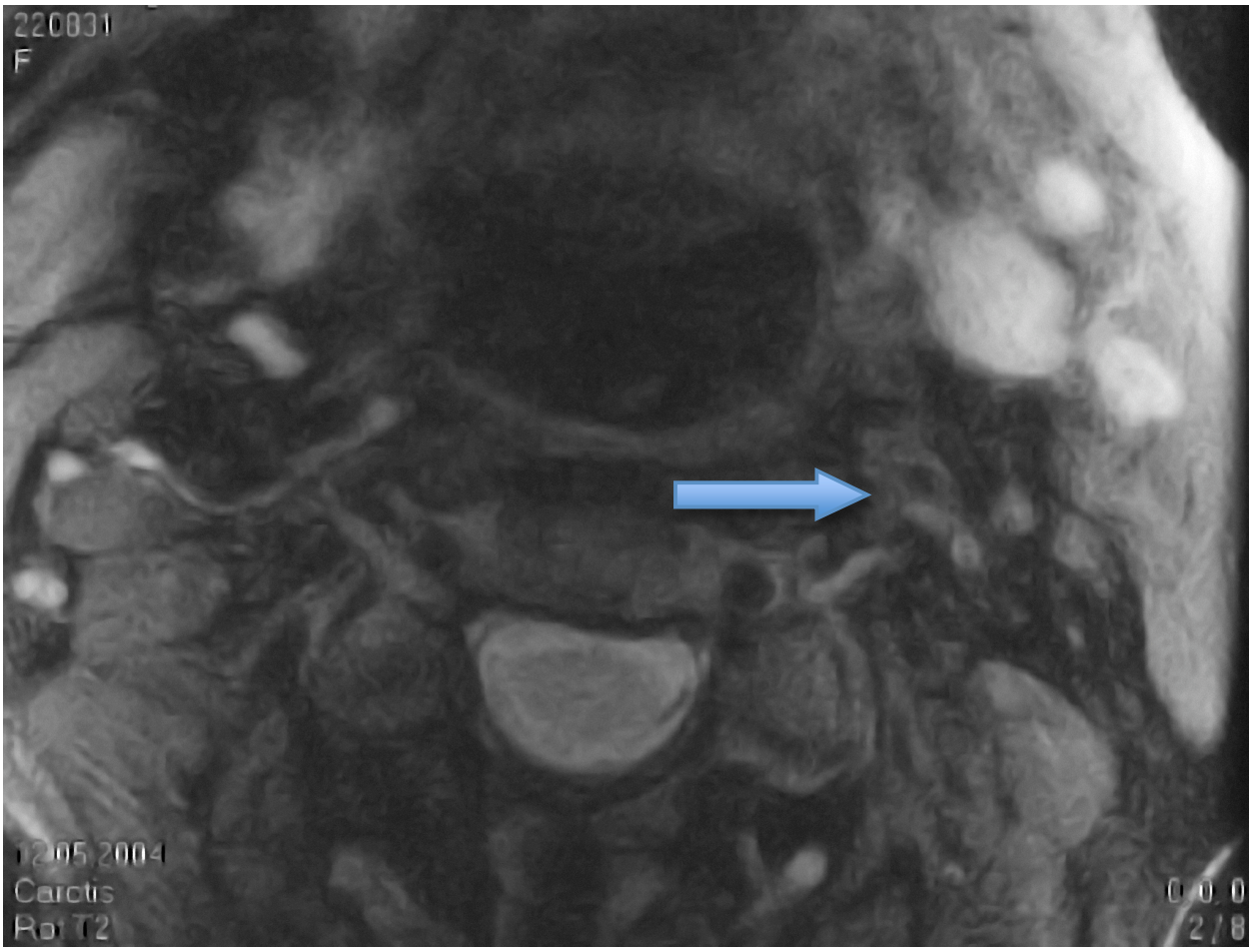


Bild 3.10 Unzureichende Qualität: Die Carotiden sind nicht sicher vom umliegenden Gewebe abgrenzbar.

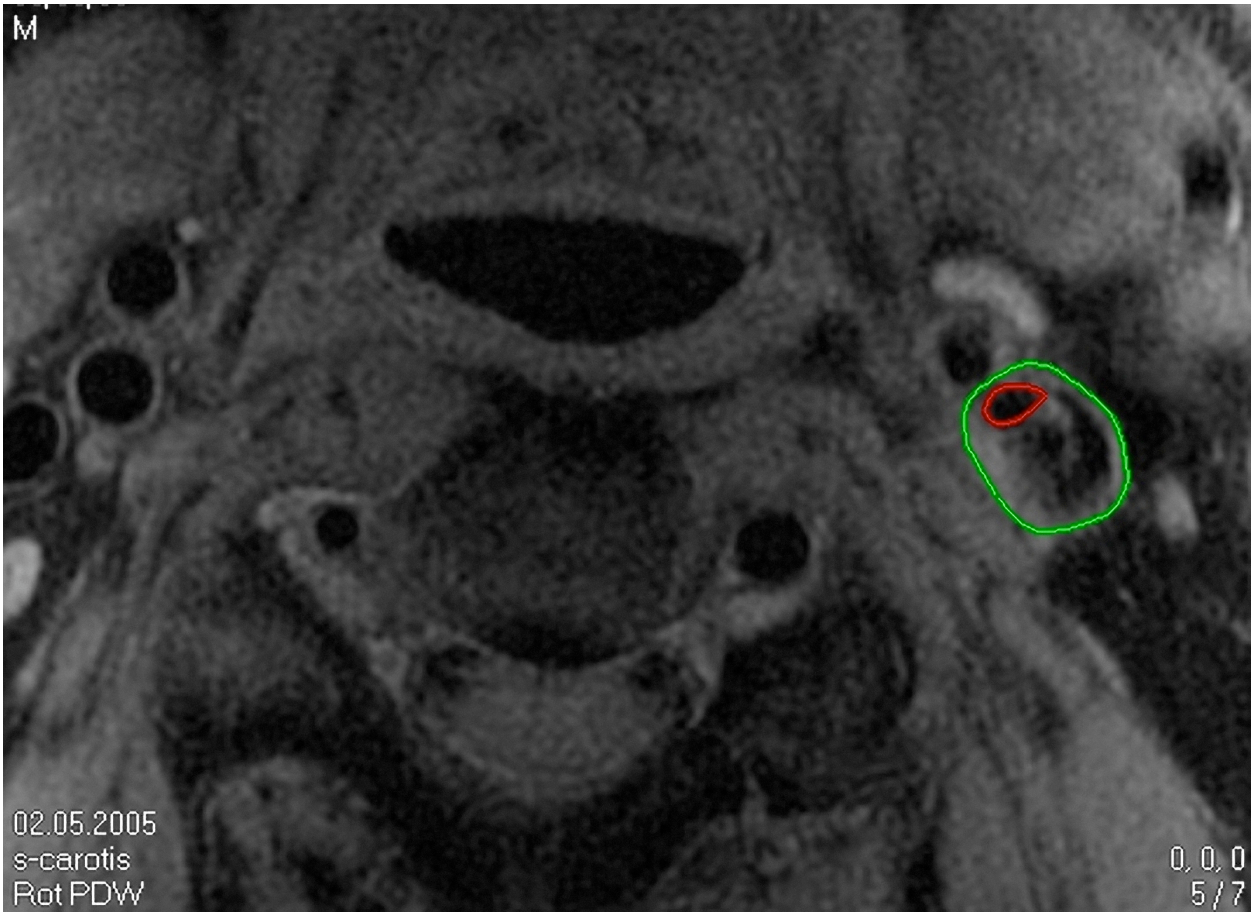


Bild 3.11 ausreichende Qualität: Die Carotiden sind vom umliegenden Gewebe abgrenzbar, Gefäßwand (grün) der ACC und Lumen (rot) können markiert werden. Es ist eine Einteilung in AHA-Kriterien möglich.

Um die Interrater-Variability zu bestimmen, wurden 9 Patienten zufällig ausgewählt (ermittelt durch den Quantum Random Bit Generator, welcher die Zahlen aus Photonenemissionen aus Halbleitern gewinnt). Die MR-Aufnahmen dieser Patienten wurden einem unabhängigen Untersucher vorgestellt, welcher nach dem gleichen Schema der ersten Untersucherin (siehe 3.2.3) vorging. Die ermittelten Daten für Heterogenität, Intensität in T1, T2- und PDW-Bildern, AHA-Plaque-Einteilung sowie der kategorisierte Plaque-Index wurden mithilfe der Cohens Kappa- Berechnung verglichen. (Software von graphpad, Online-Rechner erreichbar auf http://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1.cfm).

3.3 Statistische Auswertung

Die unabhängigen, erfassten Daten über die Patienten sind Alter, Geschlecht, Heterogenität des Plaques in T1, Intensität des Plaques in T1, T2 und PDW, Plaque Index, AHA-Plaque-Kriterium, sowie Calcium und Lipid-Anteile des Plaques.

Die abhängigen erfassten Daten sind das Auftreten eines Events als Ja oder Nein. Ein Event wird hier erfasst als Schlaganfall, TIA, Carotiden-Eingriff und ein positiver QVSFS. Dabei werden nur native Carotiden betrachtet (ohne Carotiden-Eingriff vor dem Bild).

Zur Untersuchung des Einflusses der Faktoren Intensität in T2, Intensität in PDW, Heterogenität, Intensität in T1, Plaque Index, Vessel Wall Volume, Vessel Wall Diameter, Lumen Diameter, AHA-Plaque, Calcium, Lipid, Geschlecht, Alter und Aktualität auf die Prädiktion der Endpunkte Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, QVSFS (positiv) und Carotideneingriffe nach Bild wurden logistische Regressionen auf Basis generalisierter Schätzgleichungen (GEEs) verwendet. Die zu erklärenden Endpunkte wurden dichotomisiert in die Ausprägungen "krank" und "nicht krank". Da zwei Seiten pro Patient in die Analyse eingingen, wurde die Korrelation innerhalb des Patienten in die Analyse aufgenommen. Als Linkfunktion wurde die logistische Funktion verwendet, als Arbeitskorrelationsmatrix die Unabhängigkeit. Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs wurde für jede erklärende Variable ein eigenes Modell gerechnet um so signifikante erklärende Faktoren zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu ermitteln. Alle signifikanten Faktoren wurden dann in ein Modell eingeschlossen und mit schrittweiser Elimination der nicht-signifikanten Faktoren das finale Modell bestimmt. Im zweiten Schritt wurde eine einfache logistische Regression für das finale Modell gerechnet ohne die Korrelation der Seiten zu berücksichtigen. Mit Hilfe einer Receiver-Operating-Characteristic Analyse wurde für dieses Modell der Schnittpunkt für die Einteilung in „erkrankt/nicht erkrankt“ dort festgelegt, wo die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal war.

Ein Event in den Endpunkten wurde mit "1" kodiert, ein Nichtevent mit "0".

Die statistische Analyse wurde mit der Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Patienten mit fehlenden Werten wurden in der jeweiligen Analyse ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

Die insgesamt 89 rekrutierten Patienten wurden im Zeitraum vom 15.2.2003 bis zum 09.06.2007 kernspintomografisch untersucht. Davon waren für das telefonische Follow up (Frühjahr 2009) 61 Patienten erreichbar. 44 Interviews konnten geführt werden, elf Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, die restlichen Teilnehmer (sechs) verweigerten die weitere Mitarbeit per Telefon, stimmten aber zu, ihre klinischen Daten der Studie weiter zur Verfügung zu stellen. Von weiteren 14 Patienten, die weder telefonisch noch über ihren Hausarzt erreicht werden konnten, wurden nur klinische Daten evaluiert. Insgesamt lag bei 74 Patienten eine für die Analyse ausreichende Daten-, sowie Bildqualität vor. Der mittlere Nachverfolgungszeitraum (MR-Aufnahme bis Telefoninterview/ Datenbankrecherche) betrug 1652 Tage, dies entspricht 4,59 Jahren.

4.1 Epidemiologie der Studienpopulation

Das Patientenkollektiv wurde aus dem Patientengut der Kardiologie des Helios Klinikum Buch erschlossen. 52 der untersuchten Patienten waren männlich, 22 waren weiblich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten von 47 bis 82 Jahre alt, im Durchschnitt 66,68 Jahre.

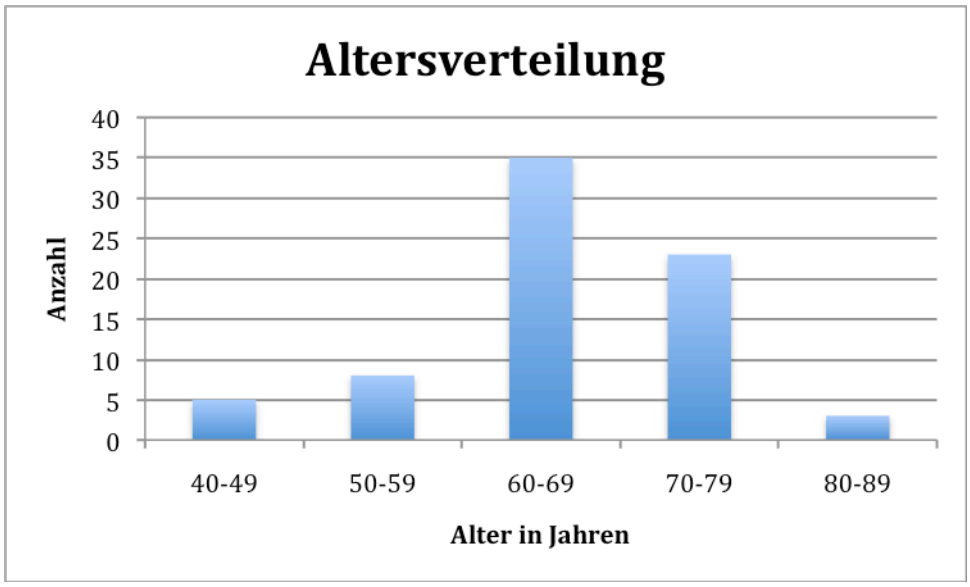


Diagramm 4.1 Altersstruktur der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

4.2 Klinische Ereignisse

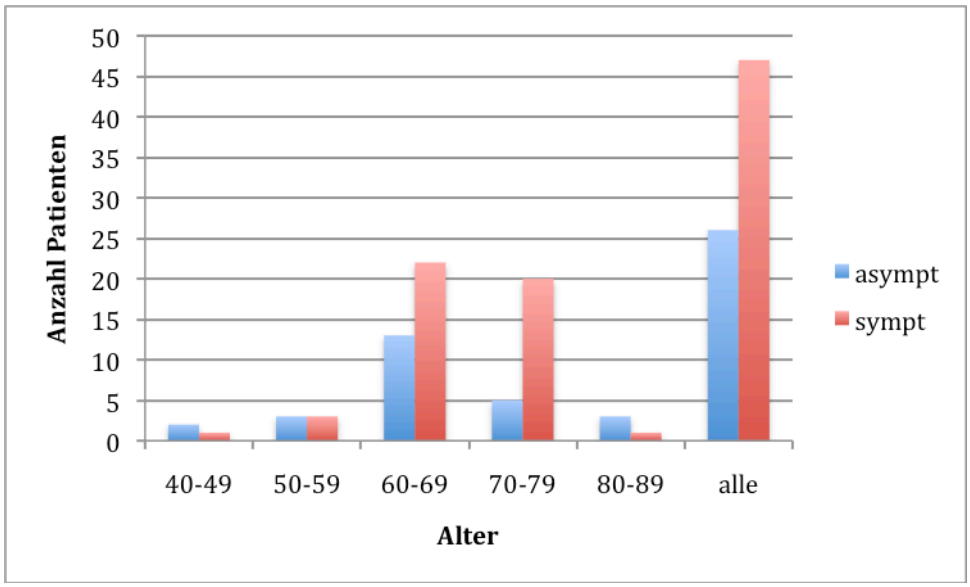
Stattgefundene Schlaganfälle und TIA (klinisch diagnostiziert oder durch QVSFS verifiziert), sowie durchgeführte Endarteriektomien beziehungsweise Carotis-Stenting kennzeichnen symptomatische Patienten, wobei hier zwischen diesen Methoden nicht weiter unterschieden wird, beides wird im folgenden als „Eingriffe an den Carotiden“ bezeichnet. Patienten, die Herzinfarkte erlitten bzw. Eingriffe an den Koronarien (Stenting, arteriovenöse Bypasse) wurden ebenfalls registriert, sie stellen eine andere Subgruppe dar.

Insgesamt ergaben sich 64 Carotiden (45 Patienten), in deren Stromgebiet ein Ereignis aufgetreten war bzw., die nach der MR-Aufnahme operiert wurden. Von diesen traten in bei 9 Patienten Schlaganfälle auf.

Patienten insgesamt	Patienten symptomatisch	Schlaganfälle	TIA	QFSVS pos.	Carotiden-Eingriff post MR
74	69	9	14	10	36
Carotiden insgesamt	Carotiden sympt.	Schlaganfälle	TIA	QFSVS pos.	Carotis-Eingriff
148	64 *	9	15	16	39

Tabelle 4.2 Anzahl symptomatischer Patienten (*=bei einigen Carotiden traten mehrere Events auf)

4.3 Patientenparameter und klinische Ereignisse



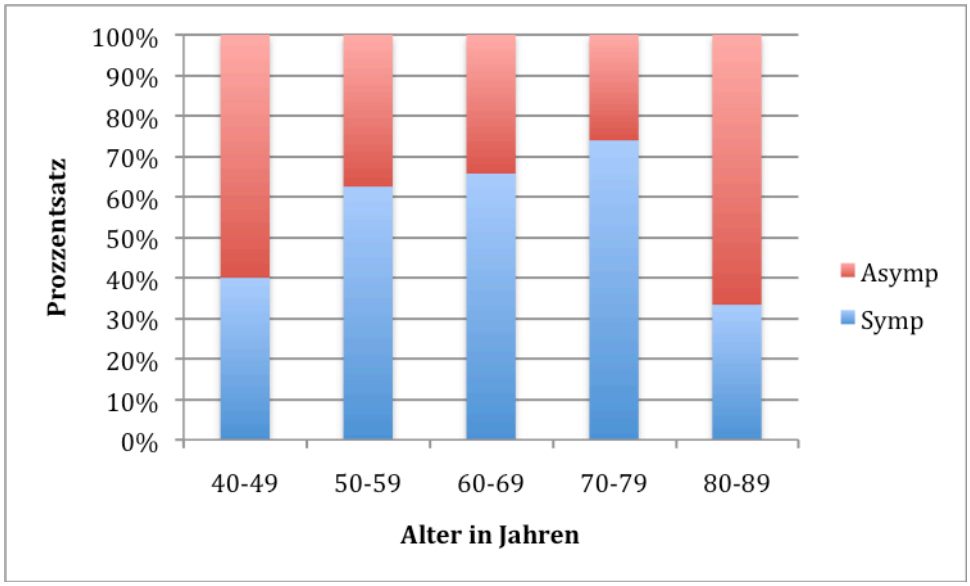
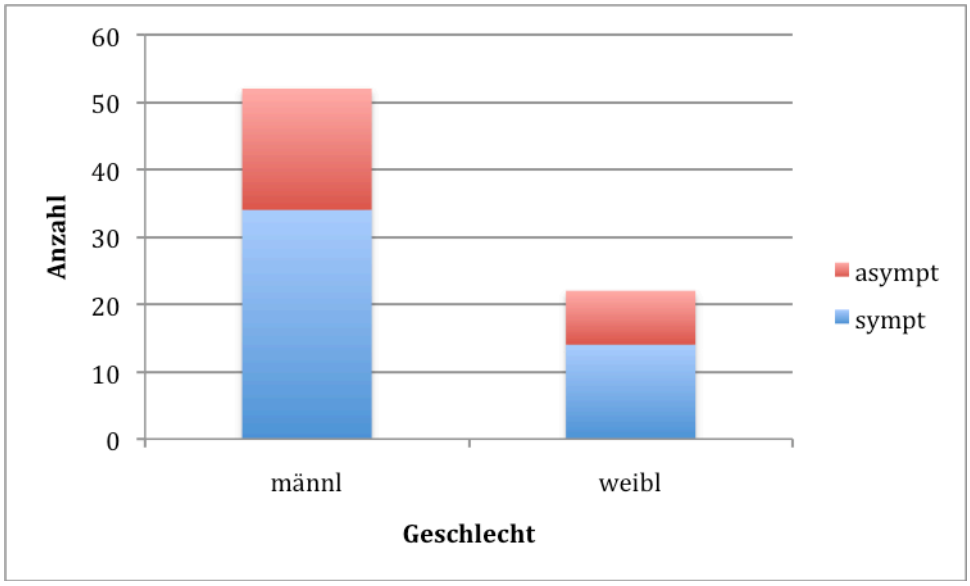


Diagramm 4.3 und 4.4 Altersverteilung absolut und relativ

Aus den Diagrammen 4.3 und 4.4 geht hervor, dass symptomatischer Status mit steigendem Alter positiv korreliert. Aufgrund der geringen Patientenanzahl ist dies nur in der höchsten Altersgruppe nicht mehr nachzuvollziehen.



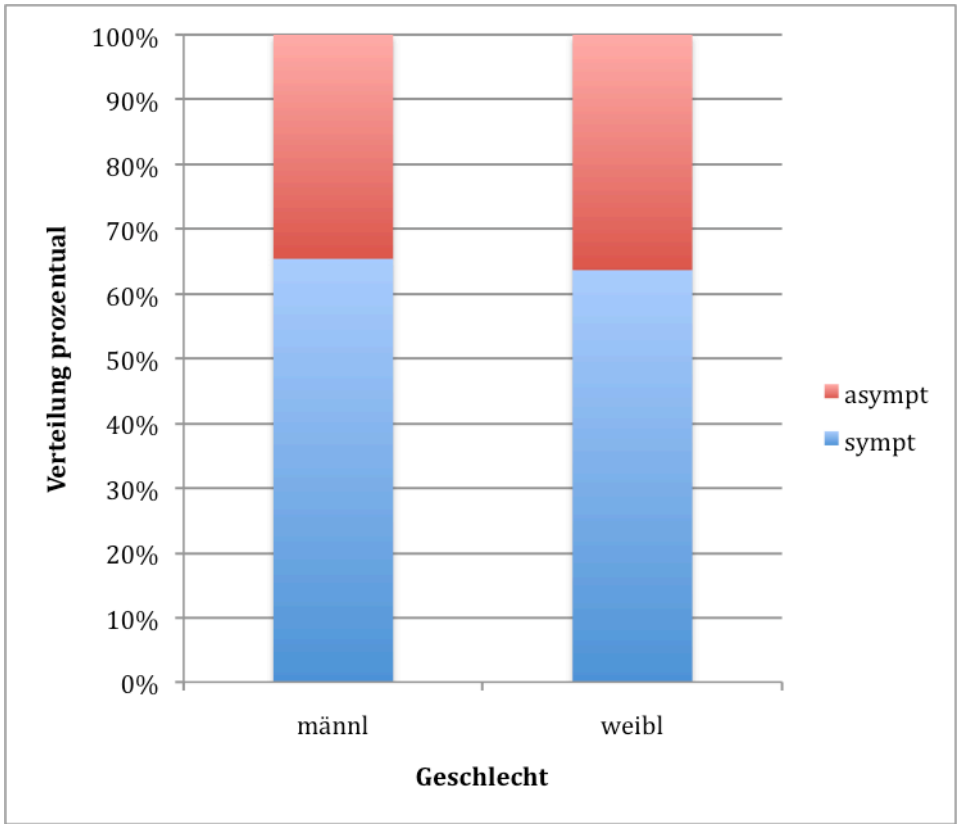


Diagramm 4.5 und 4.6 Geschlechtsverteilung absolut und relativ

Der symptomatische Status ist im untersuchten Patientenkollektiv unabhängig vom Geschlecht. 36,3% (8/22) der weiblichen Patienten, 34,6% (18/52) der männlichen Patienten waren asymptomatisch.

4.4 AHA- Plaque-Typen und andere Parameter

Untersucht wurde auch die Korrelation der gefundenen Gefäßwandabmessungen, hier zeigte sich eine Korrelation von AHA-Plaque-Typen und Lumendurchmesser sowie Gesamtgefäßdurchmesser. Diese Korrelation ist allerdings nicht sinnvoll zu berechnen, da es sich bei der Einteilung der Plaque-Typen nur um Nominalskalenniveau handelt. Deskriptiv kann aber gesagt werden, dass bei dem fortgeschrittenen Plaque-Typ VIII, sowie bei den komplizierten Plaques V und VI der durchschnittliche Lumendiameter, sowie die Gefäßwanddicke am geringsten, jedoch der Gesamtquerschnitt am größten ist.

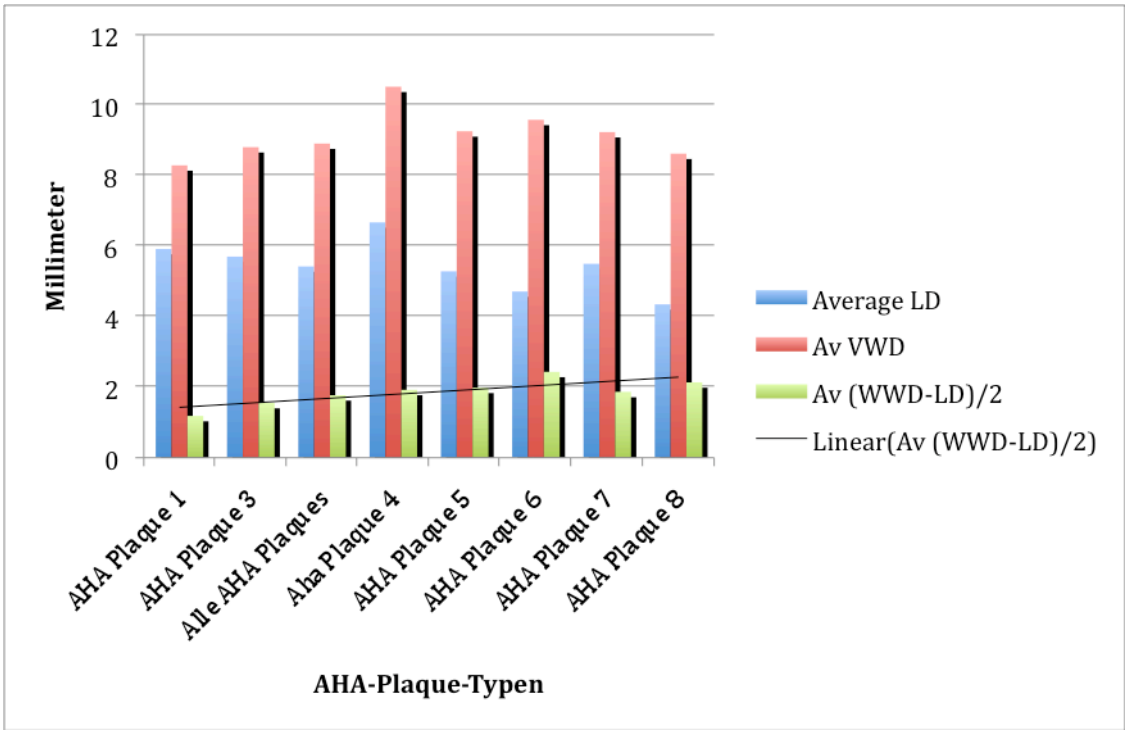


Diagramm 4.7 AHA-Plaque-Typen und Gefäßwandabmessungen. Average LD = Durchschnittlicher Lumendurchmesser, Av VWD = durchschnittlicher Gesamtgefäßdurchmesser, Av (WWD-LD)/2 = Hälfte der Differenz aus Gesamtgefäßquerschnitt und Lumendurchmesser = Gefäßwanddicke (alle Parameter in mm)

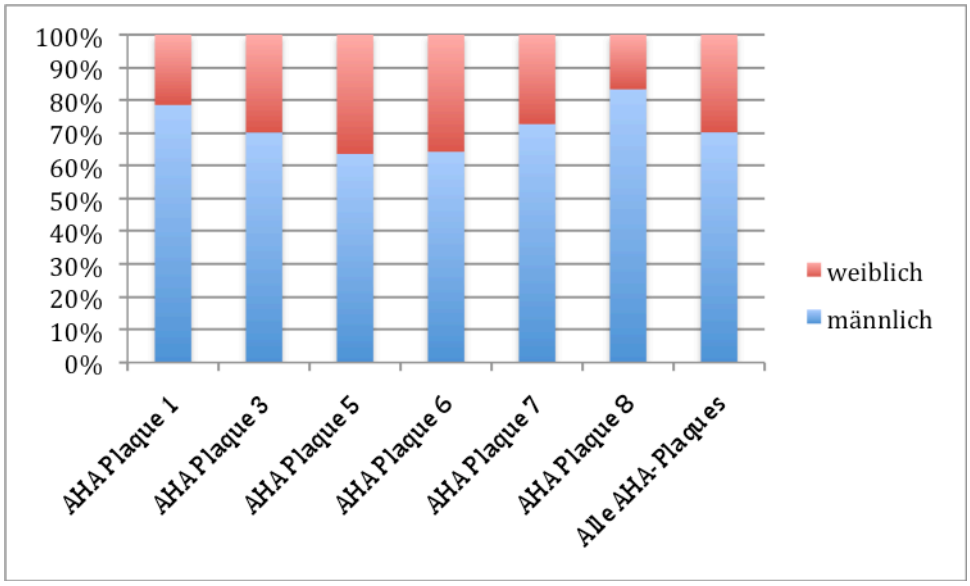


Diagramm 4.8 Geschlechteranteile an den Plaque-Typen in Prozent.

Am ehesten eine ausgewogene Geschlechterverteilung haben die Plaque-Typen 5 und 6.

4.5 MRT-Parameter und klinische Ereignisse

Es wurden bei jedem Datensatz folgende Daten erhoben: Heterogenität des Plaques, Intensität des Plaques in T1, T2 und PDW-Wichtung, Gefäß- und Lumen-Durchmesser, AHA-Plaque-Typ, Plaque Index und das Volumen der Gefäßwand.

4.5.1 AHA-Plaque-Typ und klinische Ereignisse

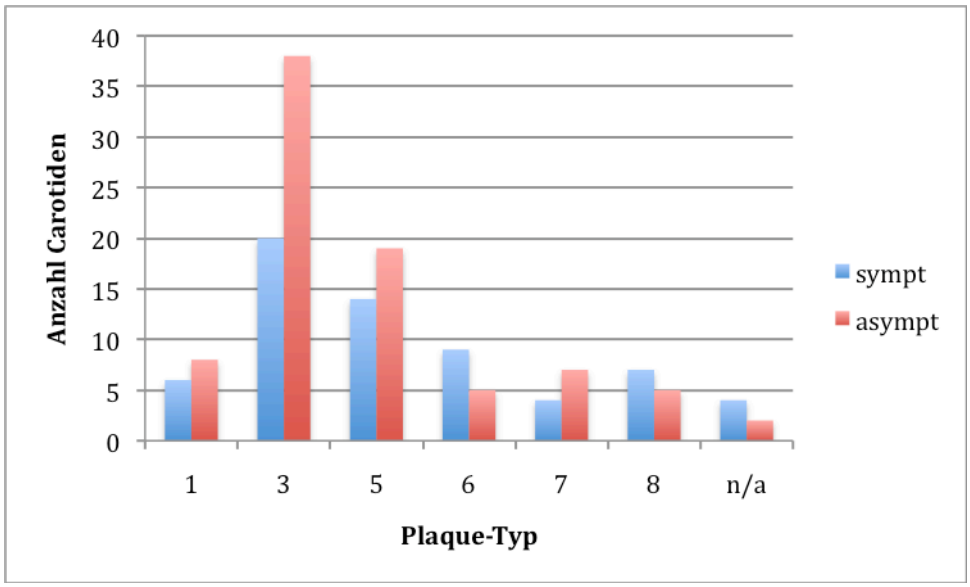


Diagramm 4.9 AHA-Plaque symptomatisch vs. asymptomatisch - absolute Zahlen

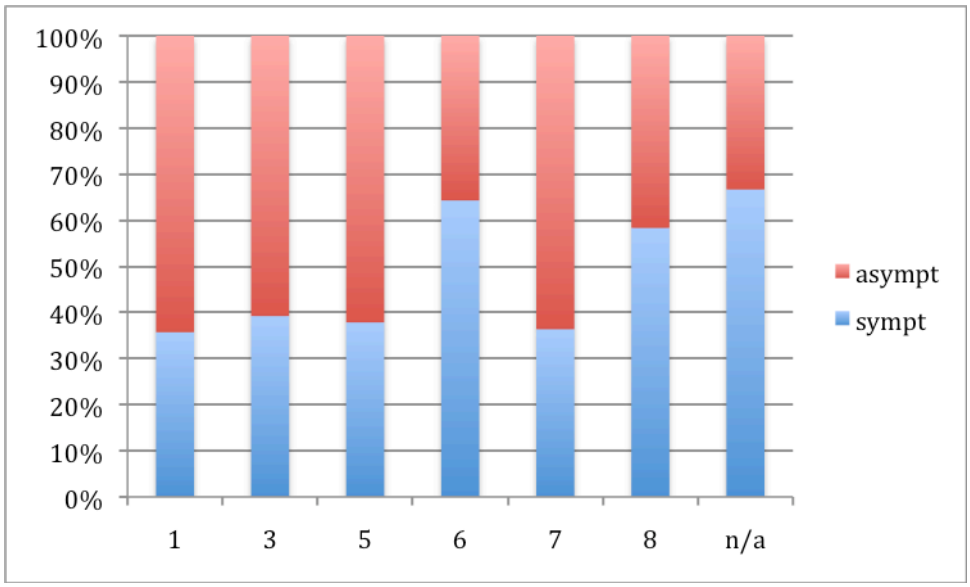


Diagramm 4.10 AHA-Plaque Verteilung und symptomatischer Status

Diagramm 4.10 zeigt die Verteilung von AHA-Plaque-Stadien unter symptomatischen und asymptomatischen Carotiden. Es lassen sich einzelne Trends ablesen, so haben asymptomatische Carotiden häufiger die harmloseren Plaque-Stadien I-II und seltener das fortgeschrittene Plaque-Stadium VIII. Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen symptomatischen Status und AHA-Plaque-Stadium. Die Odds Ratio für symptomatischen Status bei AHA-Plaque-Typ VI liegt bei 2,78.

4.5.2 Plaque- Index und klinische Ereignisse

	Carotiden gesamt (141)	Symptomatische Carotiden (60)	Asymptomatische Carotiden (81)
Bereich	0,31-0,97	0,38-0,96	0,31-0,97
Arithmetisches Mittel	0,66	0,7	0,63
Median	0,65	0,69	0,62
Standardabweichung	0,14	0,14	0,14
95%- Konfidenz-Intervall	0,62-0,67	0,64-0,72	0,59-0,65

Tab. 4.11 Plaque-Index bei symptomatischen und asymptomatischen Carotiden.

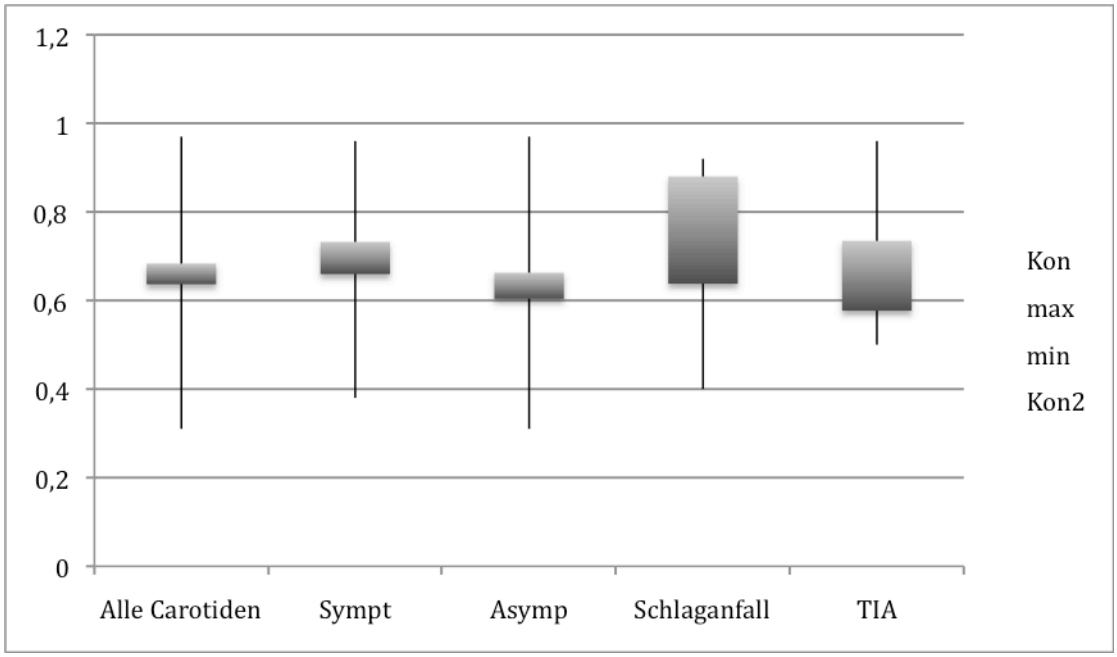


Diagramm 4.12 Plaque-Index, Range und Konfidenzintervalle

Auch beim Plaque-Index lässt sich ein Trend feststellen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Merkmale lässt sich allerdings kein signifikanter Unterschied feststellen. (n1=93, n2=48, U=2594,5, p=0,0565 bei ⟨<0,05).

Der Median für den Plaque Index liegt bei 0,65. Setzt man dies als Cut-Off-Punkt, ergibt sich für das Vorliegen von Schlaganfall eine Odds Ratio von 7,5, für das Vorliegen von symptomatischen Status allgemein eine von 1,97.

Die anderen Marker (Lipid-, Calcium-Anteil, Gefäßmaße) ergaben keinen signifikanten Hinweis, auf eine ausführliche grafische Darstellung wird deswegen hier verzichtet.

Um nicht nur einzelne Trends festzustellen, sondern eine Aussage zur Prädiktion klinischer Events zu erhalten, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei wird für jede erklärende Variable ein eigenes Modell erstellt um so signifikante Faktoren zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu ermitteln.

Es erfolgte der Einschluss aller einzeln signifinkanten Faktoren. Mit der schrittweisen Elimination der nicht-signifikanten Faktoren wurde das finale Modell ermittelt. Anschließend wurde eine logistische Regression durchgeführt, in der die Korrelation der Seiten nicht berücksichtigt wurde.

Durch eine Receiver-Operating-Characteristic Analyse konnte in diesem Modell der Schnittpunkt für die Einteilung in symptomatisch/asymptomatisch dort bestimmt werden, wo die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal war.

Für den Endpunkt Schlaganfall konnte eine Korrelation ermittelt werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

4.6 Ergebnisse der logistischen Regression für den Endpunkt Schlaganfall

Analyse der Maximum-Likelihood Schätzwerte					
Parameter	DF	Schätzung	Standard Fehler	Wald Chi^2	Pr > ChiSq
(Schnittpunkt)	1	-0.457	1.176	0.151	0.697
Lumendiameter	1	-0.478	0.252	3.592	0.058

Odds Ratio			
Effekt	Punktschätzer	95% Wald Konfidenzintervall	
Lumen-Diameter	0.620	0.378	1.016

Tab. 4.12 und 4.13 Finales Modell - Schlaganfall

Dies bedeutet, mit fallendem Lumen- Durchmesser steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall.

Schwellenwert für das logistische Modell	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität und Spezifität	Richtig Positiv	Richtig negativ	Falsch positiv	Falsch negativ	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
0.06551	0.75000	0.70992	1.45992	6	93	38	2	0.13636	0.97895

Tab. 4.14 Werte für das finale Modell

Die Accuracy liegt für das finale Modell bei 72,1% mit einer Sensitivität von 75.0% und einer Spezifität von 71,0%. Mit einem Schnittpunkt für die Likelihood von 0,06551 liegt der Schnittpunkt auf Skala des Lumen-Durchmessers bei 4,60 mm, d.h. wenn der Lumen Durchmesser 4,60 mm unterschreitet, so erwartet man einen Schlaganfall mit einer Sensitivität von 75%, liegt der Durchmesser oberhalb von 4,60 mm, so erwartet man keinen Schlaganfall mit einer Spezifität von 71%.

Die Odds-Ratio für das Vorliegen von Schlaganfall bei einem Lumendurchmesser über 4,6mm liegt bei 3,75.

Der negativ prädiktive Wert für das Vorliegen eines Schlaganfalls bei einem Lumendurchmesser von unter 4,6 mm liegt bei 0,98.

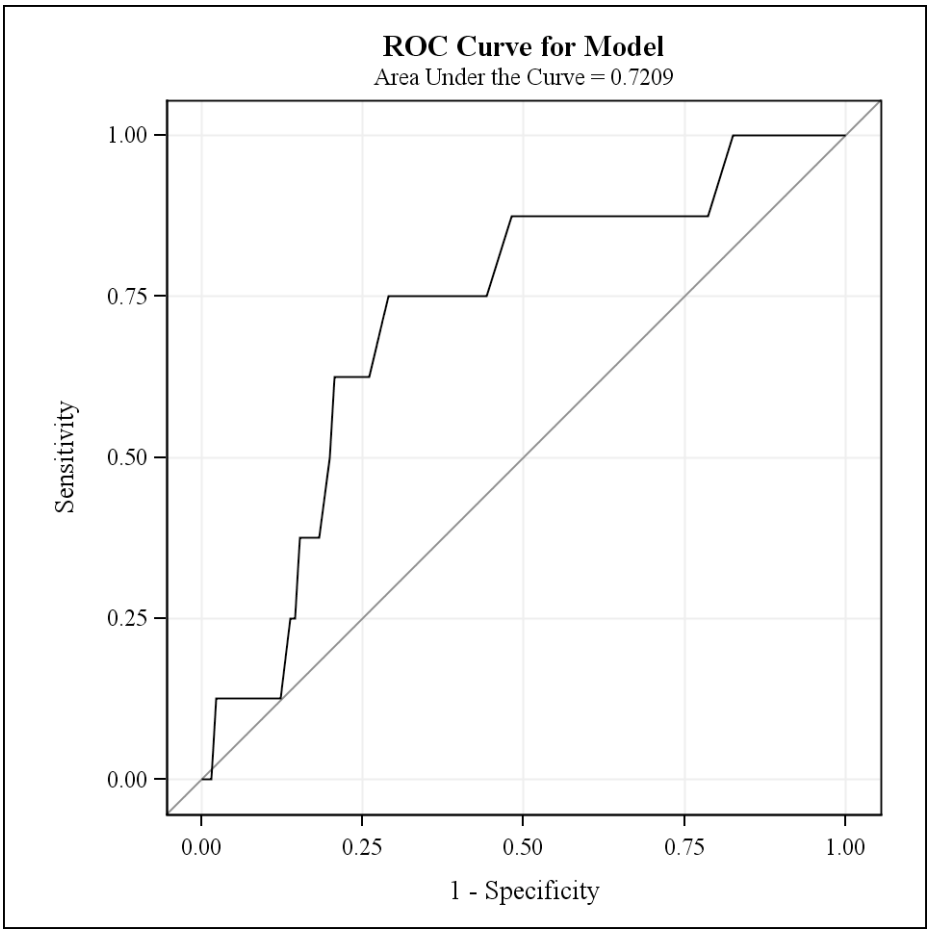


Diagramm 4.15 ROC Kurve für das finale Modell (Area under the curve = Genauigkeit (Accuracy)) – Die Genauigkeit des Modells liegt bei 72%.

Nicht weiter untersucht wurden die abgefragten Items arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Migräne da sich schon bei der Befragung abzeichnete, dass zwar viele Patienten davon betroffen waren, sich aber nach eigenen Angaben in Behandlung befanden, sodass z.B. unter medikamentöser Behandlung die Blutdruckwerte gut eingestellt waren.

4.6.1 AHA-Plaque bei allen symptomatischen Patienten

Untersucht man die Verteilung der AHA-Plaque-Typen bei allen symptomatischen Patienten (Carotiden und Koronarien), ergibt sich das Problem, dass ein Patient zwar zwei Carotiden, mit

gegebenenfalls unterschiedlichen Plaque-Typen besitzt, allerdings nur ein kardiales Gefäßbett mit gegebenenfalls Eingriffen/Events. Im Folgenden soll trotzdem eine Gegenüberstellung gemacht werden. Die Zahlen beziehen sich auf „Carotiden, deren Träger ein/en Ereignis/Eingriff hatte“, wobei für kardiale Eingriffe/Ereignisse falsch hohe Werte erscheinen. Die Carotiden, deren Träger neurologische und vaskuläre Ereignisse hatten, wurden allerdings nicht doppelt gezählt.

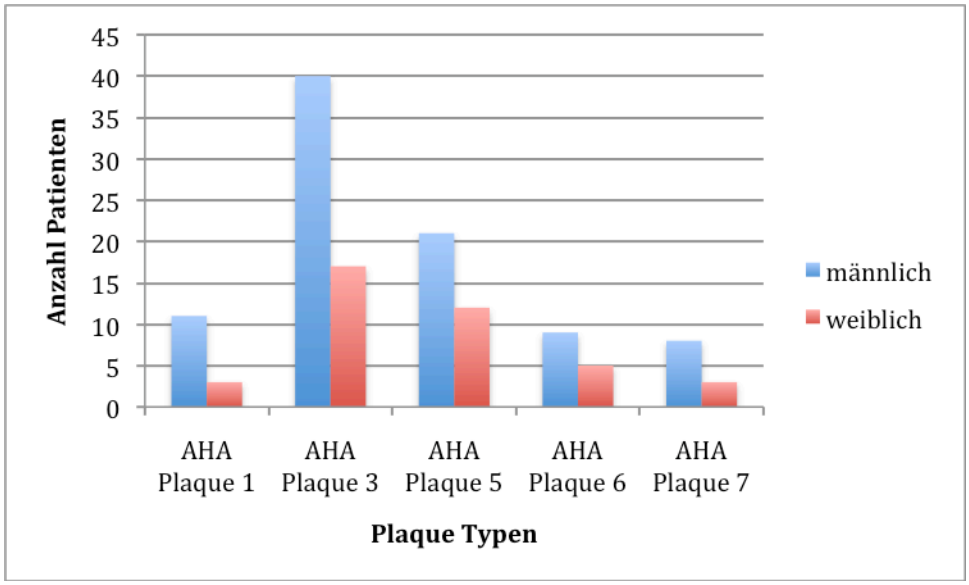


Diagramm 4.16 AHA-Plaque bei symptomatischen Patienten inklusive kardial symptomatischer Patienten.

Auch hier ist der Plaque Typ III der häufigste unter symptomatischen Patienten. Der Plaque-Typ 8 kam in dieser Gruppe nicht vor.

4.6.2 Plaque-Index bei symptomatischen Patienten

	Carotiden gesamt (141)	Symptomatische Carotiden (93)	Asymptomatische Carotiden (48)
Bereich	0,31-0,97	0,31-0,96	0,31-0,97
Arithmetisches Mittel	0,66	0,67	0,63
Median	0,65	0,66	0,64
Standardabweichung	0,14	0,14	0,14
95%- Konfidenz-Intervall	0,62-0,67	0,64 -0,70	0,59-0,67

Tab. 4.17 Plaque Index bei symptomatischen Patienten

Aus Tabelle 4.15 ist ersichtlich dass der Median des Plaque-Index bei symptomatisch gewordenen Carotiden etwas höher liegt als bei asymptomatisch gebliebenen Carotiden, die Differenz war jedoch nicht signifikant.

4.6.3 MR-Parameter von unterschiedlichen, symptomatischen Patientengruppen

Der Vergleich unterschiedlicher, symptomatischer Patientengruppen zeigt nur minimale Differenzen im durchschnittlichen Plaque Index und Lumendurchmesser.

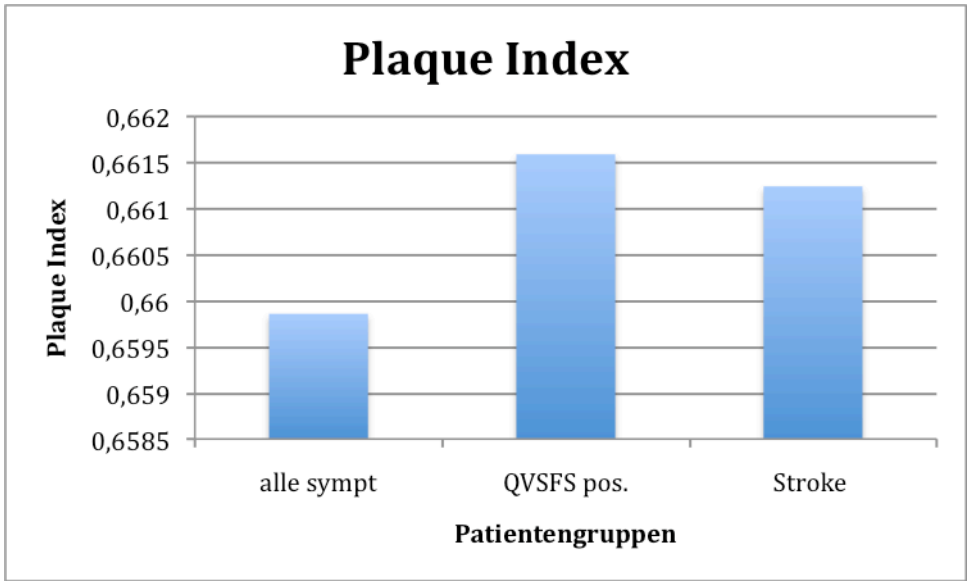


Diagramm 4.18 Durchschnittlicher Plaque Index bei allen symptomatischen Patienten, bei den 10 Patienten, die den QVSFS-Fragebogen sicher positiv beantwortet hatten und allen, die einen Schlaganfall erlitten hatten.

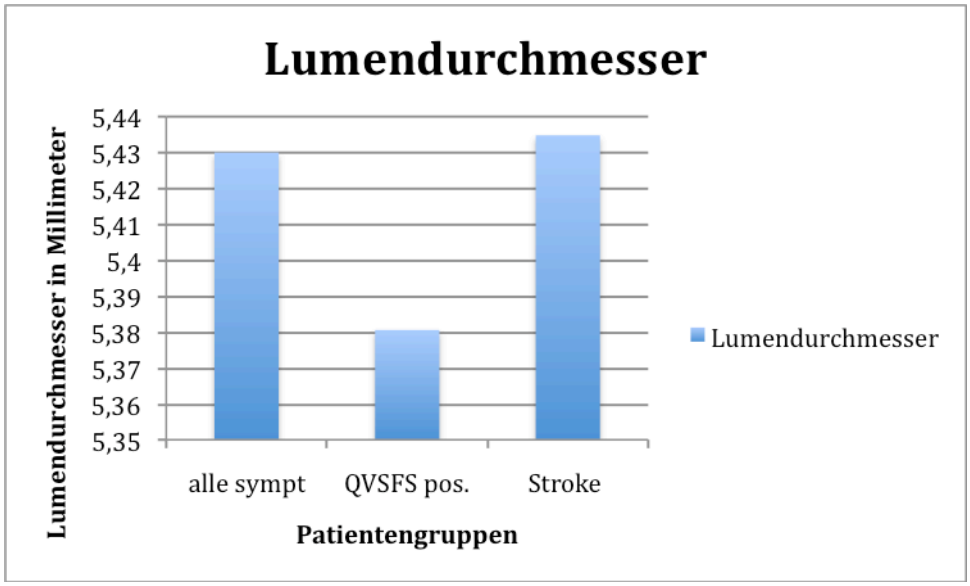


Diagramm 4.19 Durchschnittlicher Lumendurchmesser bei allen symptomatischen Patienten, bei den 10 Patienten, die den QVSFS-Fragebogen sicher positiv beantwortet hatten und allen, die einen Schlaganfall erlitten hatten.

4.7 Datenqualität

Die Patientendaten wurden weiterhin auf Aktualität und Genauigkeit überprüft.

Konnte bei Patienten ein Telefoninterview geführt werden, wurden Sie der Qualitätsgruppe 1 zugeteilt, konnte das Telefoninterview mit einem Hausarzt des Patienten geführt werden, wurde Qualitätsziffer 2 erteilt, lagen nur Daten der Datenbank vor, erreichten sie nur Qualitätsgruppe 3. Abhängig von der neuesten Datenbankeintragung, bekamen sie 3a (Eintrag jünger als 1 Jahr bei Erhebung), 3b (Eintrag älter als 1 Jahr, jedoch nicht älter als 3 Jahre) oder 3c (Eintrag älter als 3 Jahre)

Patienten insgesamt	Qualitätsziffer 1	Qualitätsziffer 2	Qualitätsziffer 3	3a	3b	3c
61	32	3	36	20	11	5

Tabelle 4.20 Aktualität der erhobenen Daten

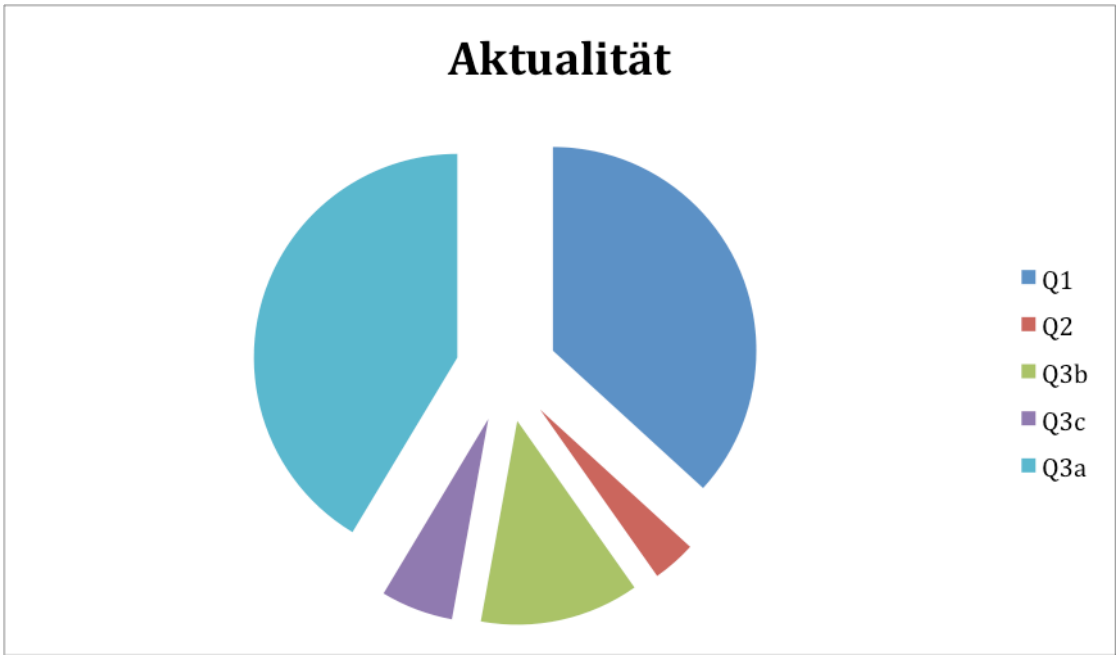


Diagramm 4. 20 Aktualität der erhobenen Daten

4.8 Bildqualität

13 Bilder wurden aufgrund mangelnder Qualität von der Auswertung ganz oder teilweise ausgeschlossen. Gründe für mangelnde Qualität können sein: schlechtes Anliegen der Spulen, Bewegungen des Patienten.

4.9 Interrater-Auswertung

Kategorie	Anzahl der Übereinstimmungen	Cohens Kappa	95%- Konfidenz-Intervall	Beurteilung
Heterogenität	15 (12,3)	0,471	0,083-0,774	moderate
Intensität T1	9 (4,3)	0,449*	0,076-1,017	moderate
Intensität T2	13 (7,4)	0,649*	0,037-0,646	good
Intensität PDW	8 (5,5)	0,238*	0,173-0,879	fair
AHA-Plaque	6 (5,3)	0,254*	0,131-0,531	fair
Plaque Index	8 (3,5)	0,581*	-0,235-0,343	moderate

Tab. Nr. 4.21 Ergebnisse der Interrater-Auswertung. Mit einem* markiert wurden Ergebnisse des gewichteten Cohens Kappa, welches bei geordneten Kategorien auch nahe an der Übereinstimmung liegende Ergebnisse berücksichtigt. In Klammern stehen die Übereinstimmung die bei rein zufälliger Verteilung zu erwarten wären.

Die Auswertung der Interrater-Übereinstimmung erbrachte eine durchschnittlich bis gute Beurteilung.

5. Diskussion

5.1 Diskussion zu den Ergebnissen

In der vorliegenden Studie wurde ein multi-sequenzieller Ansatz, der neben einer Gefäßcharakteristik auch die Differenzierung des Plaques einschließt, untersucht. Dabei erwies sich der Plaque Index (Normalized Wall Index) als stärkster Marker für steigendes Schlaganfallrisiko. Er ist der Quotient aus Fläche der Gefäßwand und Fläche des Gesamtquerschnitts und ist ein geeignetes Mittel, unterschiedlich große Arterien vergleichbar zu machen. Hier ergab sich eine Odds Ratio von 7,5 für das Vorliegen eines Schlaganfalls für einen Plaque-Index von >0,65.
Er wurde in früheren Untersuchungen evaluiert[36] und erwies sich auch dort als stark assoziiert mit steigendem Schlaganfallrisko[37].

Für den Parameter Lumendurchmesser ergab sich für den Cut-Off-Wert von 4,6 mm ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 0,98. Da dies, unter der Prämisse der Abhängigkeit von der Prävalenz im Studienkollektiv, als ein sehr hoher Wert erscheint, wird im folgenden näher darauf eingegangen.

Nach dem Paradigma von Glagov[6] expandiert die atherosklerotisch veränderte Arterie erst nach außen, bevor der Lumendurchmesser eingeschränkt wird[6]. Eine signifikante Einschränkung kann also als Hinweis auf fortgeschrittene Erkrankung gelten. Nach Ruan korreliert der Lumendurchmesser mit dem Body Mass Index, dem mittleren arteriellen Blutdruck und der Intima-Media-Dicke, ist also mit weiteren Risikofaktoren für vaskuläre Ereignisse assoziiert.[59] Die Messung kann mittlerweile automatisiert erfolgen[60] und die Ergebnisse haben in verschiedenen Bestimmungsverfahren eine gute Übereinstimmung (Kwee für CT und MRT[61]) bewiesen.

Allerdings ist gerade die Erkenntnis, dass die luminale Einengung nicht gut mit dem Risiko für vaskuläre Ereignisse korreliert, der Antrieb für die Entwicklung weiterer Verfahren. Schließlich ist der Gesamtdurchmesser, somit auch der Lumendurchmesser abhängig von der Körpergröße und unterliegt einer großen Heterogenität, die im Alter eher noch zunimmt[62]. Mani fand eine

Assoziation des Lumendurchmessers mit vorausgegangenen MACE[12], diese war allerdings schwächer als die Assoziation mit Gefäßwanddicke.

Sehr viel besser als der einfache Lumendurchmesser ist der Stenosegrad der A. carotis evaluiert. Unterschiedliche Arten der Bestimmung wurden bisher entwickelt, am wichtigsten die nach NASCET und ESCT, die prozentuale Stenosegrade angeben. (Wenn sich die NASCET Messung nicht durchführen lässt, korreliert allerdings der minimale Restdurchmesser gut mit Stenosegrad[63]). Doch selbst bei keiner nach NASCET-Kriterien nachweisbaren Stenose sind Parameter für die Vulnerabilität eines Plaques nachweisbar wie z.B. IPH und LRNC[64]. Weiterhin vernachlässigt die so bestimmte Stenose die dreidimensionale Geometrie des Gefäßes[65]. U-king-Im , der 2008 symptomatische und asymptomatische Patienten in Bezug auf Plaquemorphologie der Carotis untersuchte, fand keinen Unterschied im Stenosegrad zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten[66]. Takaya kommt zu ähnlichen Ergebnissen und schätzt den Stenosegrad erst als bedeutsamen prädiktiven Faktor ein, wenn zusätzliche Risikomorphologien nachweisbar sind.[51]

Ein negativer prädiktiver Wert ließ sich bisher für kleinere Blutungen im Plaque (IPH) finden[67,68,69]. Ein weiterer Parameter ist die Differenz zwischen diastolisch und systolisch gemessenem Lumendurchmesser der Carotis[62].

In der Zusammenschau stellt sich in der Literaturauswertung der Lumendurchmesser als wichtig, jedoch ohne genaue prädiktive Aussagekraft dar. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind damit ähnlich. Bei Mangel an weiteren diagnostischen Möglichkeiten bietet der Lumendurchmesser einen guten Ansatz für die Einschätzung des Schlaganfall-Risikos.

Die Einteilung nach der AHA-Klassifikation für Carotis-Plaques konnte tendenziell symptomatische von asymptomatischen Patienten unterscheiden. Jedoch waren hier die Ergebnisse nicht signifikant. Dies ließe sich durch zu geringe Patientenzahlen erklären, muss also in größeren Studien evaluiert werden. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die komplizierten Plaquetypen IV-V und VI mit geringen Lumendurchmessern und großen Gesamtgefäßquerschnitten assoziiert sind. *Gao* kam in einer Studie 2009 zu ähnlichen Ergebnissen an rein symptomatischen Patienten, die er in carotis-assoziierte und nicht carotis-assoziierte Schlaganfallpatienten einteilte[38].

Nicht in dieser Studie untersucht wurden bekannte Risikofaktoren für Atherosklerose wie metabolisches Syndrom und vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse. Dazu sollte

berücksichtigt werden, dass in einer Untersuchung von Wasserman[39] bei den Partizipienten der MESA-Studie die Faktoren: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Insulinresistenz, Interleukin-6, Totalcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, CRP, Blutdruck, Raucherstatus und Gefäßwanddicke auf ihren prädiktiven Wert für den Lipidkern im Carotisplaque untersucht wurden. Es zeigte sich, dass bei asymptomatischen Personen einzig das Plasma-Cholesterol signifikant mit dem Vorhandensein eines lipiden Kernes korreliert ist (Odds Ratio 4,63 bei einem Totalcholesterin von >210 mg/dL vs. ≤180 mg/dL). Dieser Effekt war selbst bei Anpassung für die Einnahme von lipidsenkender Medikation noch zu zeigen. Ein erhöhter CrP-Wert der sich in anderen Studien mit einer Plaqueruptur assoziiert zeigte, ging nicht mit einem Vorhandensein von lipiden Kernen einher. Es wird demnach ersichtlich, dass bekannte Risikofaktoren nicht zwangsläufig eine Prädiktion neurovaskulärer Ereignisse erlauben. In einem vollständigen Modell müsste man sie gleichwohl berücksichtigen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand jedoch vorrangig darin, ein Modell zur Prädiktion von Events zu entwickeln, in welches mehrere MRT-Merkmale einfließen. Es hat sich jedoch für das Modell nur ein Parameter, der Lumen-Durchmesser der Carotis in der logistischen Regression als signifikant für das Modell herausgestellt. Mit fallendem Lumen- Durchmesser steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall. Auch dieser Zusammenhang ist bisher mehrfach belegt worden[40, 31]. An der Bestätigung der Annahmen früherer Untersuchungen lässt sich ablesen, dass der Aufbau der Studie in sich schlüssig ist (beziehungsweise in Übereinstimmung mit den vorigen Studien zu dem Thema) dass jedoch, zumindest von dieser Kohorte keine weiteren Erkenntnisse gezogen werden konnten. Der Hauptgrund dafür liegt in der zu geringen Studienpopulation und dem zu seltenen Auftreten von Events (obwohl der Nachverfolgungszeitraum 4,59 Jahre betrug). Die Teilnehmer sind zumeist sehr gut an die Klinik angebunden und werden regelmäßig untersucht. Dies lässt sich auch daran ablesen, dass eine aus Interesse durchgeführte, logistische Regression für das Event „Eingriff an den Carotiden nach dem MR-Bild“ ein Ergebnis erbrachte. Mit steigendem Plaque-Index, einem heterogenen Plaque und fallendem Gefäßwanddurchmesser steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Eingriff[1]. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass den Patienten auch ohne ein mathematisches Modell z. B eine

[1] *(Das hierfür errechnete Modell zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit lautet:

Karotiden_post = -2.2047 + 5.4831*Plaque_Index + 1.0080*Heterogenitätsscore

-0.3185*Gefäßwanddurchmesser)

Endarteriektomie nahegelegt wird, dies geschieht aus den Kenntnissen und Erfahrungen des MRT-Untersuchers und denen der weiteren behandelnden Ärzte heraus.

Diese Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, ein Modell zur Prädiktion von neurologischen Events, zu finden. In der Literaturdurchsicht finden sich viele Studien mit spezifischer angelegten Fragestellungen, welche bis jetzt ebenfalls noch kaum ein zum Screening geeignetes Modell erbrachten. (In der oben erwähnten Untersuchung kommt z.B. Gao zu dem Schluss, dass auch die vulnerablen Plaque-Typen VI und VII bei vielen asymptomatischen Patienten vorliegen[38].) Ob das nun bedeutet, dass es „die Schlaganfallformel" nicht gibt, oder ob sie mit der vorliegenden Studie nicht entdeckt werden konnte, muss offen bleiben.

Eine weitere dieser erwähnten Studien ist die im Jahr 2005 durchgeführte Untersuchung von Cappendijk mit 11 symptomatischen Patienten[41]. Hier wurden für vier morphologische Kennzeichen (Bindegewebe, Kalzifizierung, Blutung und Lipidkern) in verschiedenen Wichtungen und in Vergleich mit der histologischen Aufarbeitung ebenfalls mit dem Gebrauch einer logistischen Regression relative Signalintensitäten ermittelt, mit denen die genannten Morphologien erkannt werden können. Dieser Ansatz wurde jedoch nicht in größeren Studien untermauert.

Das Besondere an der vorliegenden Studie ist der relativ lange Nachverfolgungszeitraum, der 4,52 Jahre betrug und der breite Ansatz. Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Hervorheben der Bedeutung der MRT-Diagnostik im Allgemeinen und des Plaque-Index im Speziellen wichtige Punkte dieser Arbeit sind. Für detaillierte Ergebnisse ist eine größer angelegte Studie mit mehr (symptomatischen) Patienten notwendig, die auch die neuesten Ergebnisse der Plaque-Forschung der letzten zwei Jahre einbeziehen kann.

5. 2 Diskussion zum Fragebogen

Meschia beschreibt, dass allein die Frage nach einem stattgefundenen Schlaganfall eine Spezifität von 0,95 und eine Sensitivität von 0,85 hat[33]. So kann zum Beispiel beim Punkt „plötzliches Taubheitsgefühl oder Kribbeln" mit Fragen nach Dauer, Zeit, Begleitsymptomatik eine kurzzeitige lagerungsbedingte Durchblutungsstörung von einer TIA abgegrenzt werden. Im Jahre 2005 wurde der Wilkinson-Fragebogen von Wilson et al[42] auf seine Effektivität hin geprüft. Dabei wurde er mit der Diagnose von neurologischen Spezialisten (der gültige Goldstandard) verglichen, indem er telefonisch und mit der Hilfe einer Studienschwester bei 136 Teilnehmern angewandt wurde. Dabei erreichte der QVSFS eine Sensitivität von 0,56 und eine

Spezifität von 0,81 für die Telefoninterviews, 0,61 und 0,76 für die von der Studienschwester ausgefüllte Version.

Durch die Kombination eines reliablen Fragebogens und eines Fragebogens mit hoher Spezifität kann davon ausgegangen werden, dass eine hohe Treffsicherheit erzielt werden konnte. Dies wird untermauert durch die nur minimalen Abweichungen bei exemplarisch berechneten, durchschnittlichen Plaque-Index- und Lumendurchmesserwerten bei allen symptomatischen Patienten gegenüber den Patienten, die mittels QVSFS Hinweise auf ein abgelaufenes neurologisches Ereignis lieferten.

5. 3 Diskussion zur Bildauswertung

Im vorliegenden Ansatz, wurde trotz Training nur in der Interrater-Auswertung eine moderate Übereinstimmung der auswertenden Untersucher erreicht. Unterschiedliche Schichtaufnahmen des gleichen Plaques zeigen unterschiedliche Morphologien, je nachdem welche Schicht als signifikant für die Zuteilung in eine AHA-Kategorie angesehen wird, kann die Bewertung unterschiedlich ausfallen. Daraus lässt sich ableiten, dass in weiteren prospektiven Studien ein geblindeter Auswerte-Ansatz unbedingt notwendig ist, um valide Ergebnisse zu erreichen

2007 untersuchten Touzé et al die Reproduzierbarkeit quantitativer und qualitativer Messungen und die Inter- und Intrarater- Variabilität bei MR-Messungen von Carotis-Plaques[43]. Es zeigte sich dass die quantitativen Daten (Gefäßwandfläche, Lumen und Plaque- Flächen) sehr gut reproduzierbar waren (Intraclass Correlation Coefficient für Gefäßfläche 0,98, Lumen 0,99, Plaquefläche 0,9), die qualitativen Messungen erzielten etwas schlechtere Interrater-Korrelation (für Kalzifizierungen ein Cohens Kappa von 0,7, für Blutungen von 0,82, für die fibröse Kappe (T2w) von 0,58). Die Quantifizierung des lipiden Kerns wurde hier als nicht detailliert genug beschrieben (dargestellt durch ein relativ großes Intervall von Übereinstimmung zum Mittel im Bland-Altman-Plot). Auch Wasserman beschrieb 2010 die Variabilität zwischen Untersuchern als den am ehesten limitierenden Faktor für die Auswertung von Plaquekomponenten[44]. Beispielsweise erzielte hier die Interrater-Korrelation für Gefäßfläche ein Cohens Kappa von 0,76, für die Dicke der fibrösen Kappe ein k von 0,60. Wobei hier verdeutlicht wurde, dass mit der Größe der untersuchten Strukturen auch die Reliabilität ihrer Messungen sinkt.

5.4 Limitationen der Studie, Rückblick und Ausblick

Als eine wichtige Limitation dieser Studie muss die geringe Ereignisrate beschrieben werden. Sie ist im Einzelnen auf die gute Anbindung der Patienten an die Ambulanz zurückzuführen. Es ist daher wichtig, den Ansatz in einem größeren Patientenkollektiv oder/ und längerem Nachverfolgungszeitraum weiter zu verfolgen.

Der modifizierte Fragenbogen kann das Nichtvorliegen eines Schlaganfalls gut identifizieren, er kann jedoch nicht die Ätiologie eines Schlaganfalls herausstellen. So ist es eine Schwäche dieser Studie, dass nicht unterschieden werden kann, welche Ursache der Schlaganfall hat. Man kann davon ausgehen, dass 85% der Schlaganfälle ischämisch bedingt[11] sind und von diesen 13,4% auf einer Makroangiopathie beruhen. Diese Differenzierung innerhalb eines Follow-up, kann über Fragebögen allein nicht realisiert werden und wäre nur über Studien-gesteuerte klinische Kontrollen detailliert möglich.

Als eine weitere Limitation dieser Studie muss erwähnt werden, dass bekannte Risikofaktoren für neurologische Ereignisse zwar abgefragt wurden (vgl. QVSFS), aber nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden (zum Beispiel arterielle Hypertonie). Auch wurde nicht berücksichtigt, ob ein Patient schon vor dem MR-Aufnahmezeitpunkt symptomatisch gewesen war, obwohl anzunehmen ist, dass sich die Risikoprofile von Patienten mit wiederholt auftretenden Schlaganfällen durchaus von Patienten mit „first-time-in-a-lifeline“, also erstmalig auftretenden Schlaganfällen durchaus unterscheiden können. Dies muss über die Screeningmethode begründet werden, da jeder Patient eingeschlossen wurde, der im angegebenen Zeitraum kardiologisch untersucht wurde, seine Zustimmung zur Studienteilnahme gab und nicht in die Ausschlusskriterien fiel.

Die halbautomatische Messung von Parametern wie Calcium- und Lipidanteil des Plaques ist zwar mit dem verwendeten Programm möglich, hat sich allerdings als wenig valide erwiesen, da die vom Programm ermittelten Ausmaße gegenüber dem Augenmaß zu weit abweichend erschienen. Idealerweise müssen zukünftige Entwicklungen in der Post-Processing-Software unterschiedliche Artefakte berücksichtigen.

<u>Rückblick</u>

In der Mitte der 1990er Jahre entwickelte sich die Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie zu einem Instrument der Darstellung von Carotisplaques. Studien bestätigten eine gute Korrelation mit histologischen Aufarbeitungen von

Endarteriektomiepräparaten[46,47]. Auch morphologische Marker, sowie die Einteilung der American Heart Association für Carotis-Plaques konnten mit zufriedenstellender Qualität mittels MR festgestellt werden. Schon 1999 konnte beispielsweise Shinnar für einen Thrombus im Plaque eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 100% (n=22) erzielen[48]. Diese Ergebnisse konnten reproduziert und verbessert werden[49].

Kriterien für den „vulnerablen" Plaque kristallisierten sich heraus, z. B der lipidhaltige Kern und eine dünne fibröse Kappe, außerdem Inflammation und Blutungen beziehungsweise Thromben im Plaque. Das Vorkommen dieser Bestandteile konnten in Verbindung mit stattgehabten neurologischen Ereignissen gebracht werden. *Yuan* zeigte für das Vorliegen einer gerissenen fibrösen Kappe eine Odds Ratio von 23 für Schlaganfall oder TIA in den letzten 90 Tagen[50]. Takaya konnte 2006 in einer prospektiven Studie (Follow-up durchschnittlich 38 Monate) eine Hazard-Ratio von 17 beim Vorliegen einer gerissenen fibrösen Kappe für das Auftreten eines Schlaganfalls errechnen[51]. Auch für das Wiederauftreten zerebraler Ischämie konnten Zusammenhänge mit beschriebener Morphe bewiesen werden[52].

Ausblick

Zum Zeitpunkt der Akquisition der Bilder befand man sich auf hohen aktuellen Standards. Durch den langen Nachverfolgungszeitraum sind allerdings seitdem viele neue Entwicklungen in der MRT-Bildgebung der Carotiden entstanden. So wurde nach der bereits etablierten USPIO-Technik um Inflammation nachzuweisen u. a folgendes entwickelt: MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo, DWI (diffusion weighted imaging), UTE (ultra short echo time) um Kalzifizierung zu quantifizieren, FSD-SPACE (flow-sensitive dephasing) für höhere räumliche Auflösung und Blutunterdrückung. Außerdem wurden Akquisitionen bei 3T weiterentwickelt, nicht zu sprechen von auf MR-basierenden Strukturanalysen z.B. der Finite-Elemente-Methode[53].

Ein relativ neues Kontrastmittel, Gadofosveset, wird weiter untersucht, außerdem geht die ständige Entwicklung neuer Sequenzen voran. So zum Beispiel das single sequence T1 Turbo field echo[54] und Black Blood-Technik[55].

Weitere vielversprechende Ansätze in der aktuellen Forschung sind neue Marker wie die VCR (Plaque Volume Compression Ratio) und die IPH (Intraplaque Hemorrhage).

Allein zu letzterer findet sich eine Multicenterstudie[58]. Dort wurde aus den potentiellen Parametern für die Parameter Intraplaque Hemorrhage (Einblutung in den Plaque) und Fibrous Cap Rupture (FCR, Fibröse-Kappe-Ruptur) mittels einer multivariaten Analyse ein Punktesystem entwickelt. Am ehesten konnten die Ausdehnung des lipiden Kerns das Auftreten von IPH und FCR voraussagen, ebenfalls aussagekräftig waren die Parameter Wanddicke, Plaque Index und Gesamt-Gefäßwandfläche. Hier wurden allerdings nur morphologische Parameter benutzt um andere morphologische Parameter vorauszusagen, für eine Prädiktion von neurologischen Symptomen war diese Studie nicht angelegt.

Seit einigen Jahren werden USPIO (ultrakleine superparamagnetische Eisenoxid-Partikel) weiter untersucht. Diese reichern sich in Makrophagen an und können durch Signalverminderung in T2- Wichtung Inflammation darstellen (bei mehr als 20 eisenpositiven Zellen im mikroskopischen Sichtfeld bei hundertfacher Vergrößerung[14]). Vorteile von USPIO sind unter anderem: sie besitzen keine bekannte Toxizität (obwohl freigesetztes Eisen potentiell katalytisch wirken könnte), durch Signalerhöhung in T1 lässt sich die fibröse Kappe darstellen[56], durch diesen dualen Kontrast ließen sich Patienten mit okkulter Plaquelast besser herausfiltern. Die Schwächen der USPIO-Bildgebung liegen in der mindestens zweifachen Bildgebung (prä- und postkontrast) und dem damit verbundenen Aufwand, der Gefahr durch Kalzifizierungen falsch-positive Bewertungen zu erhalten und der bis dato noch fehlenden Konsensbildung zur Quantifizierung der Signalabschwächung, die nicht direkt proportional zur USPIO-Aufnahme ist[57].

Auch muss die Reproduzierbarkeit und die Auflösung der MRT-Bildgebung weiter verbessert werden um die häufigste Ursache für Behinderung im Alter, den Schlaganfall früher und effizienter verhindern zu können. So ist zum Beispiel eine Multicenter-Studie mit langem Follow-Up zur Stratifizierung von Risikofaktoren notwendig. Ebenso muss die Empfehlung zur Therapieentscheidung bei mittelgradigen Carotisstenosen weiter untersucht werden.

Die Anwendung einer vollautomatischen full-quantitative-Auswertung wäre wünschenswert.

Große prospektive, multizentrische Studien sollten nicht nur die MRT-Bildgebung mit klinischen Symptomen und Biomarkern vereinen, sondern auch die Effektivität von Therapiestragegien für unterschiedliche Risikoprofile evaluieren. Die MRT-Diagnostik braucht keine ionisierende Strahlung, doch kann die relativ lange Akquisitionszeit eine Herausforderung für die untersuchten Patienten darstellen. Zhao konnte 2009 ein Protokoll entwickeln, dass bei einem Verzicht auf Protonen- und T2-gewichtete Bilder eine sehr gute Abgrenzung der Plaque-

Morphologien zulässt, wenn nur TOF-, T1- und kontrastverstärkte T1- Wichtungen ausgewertet werden. So können die Akquisitionszeit verkürzt, die Belastung für die Patienten reduziert und die Abläufe gestrafft werden[45].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit einer Verbesserung der Methoden, wie Standardisierung und Vollautomatisierung der Messmethoden, Ausschalten von Störfaktoren und Risikostratifizierung des Patientenkollektiv der gewählte Ansatz weiterverfolgt werden sollte, um weitere signifikante Aussagen zur Prädiktion des neurologischen Ereignissen mittels MR-Diagnostik zu gewinnen.

6. Zusammenfassung

Eine der Hauptursachen für Schlaganfall (dritthäufigste Todesursache in Deutschland) ist ein thrombembolisches Ereignis, das in der A. carotis seinen Ausgangspunkt nimmt. Mithilfe der konventionellen MRT ist es möglich, die wichtigsten Merkmale atherosklerotischer Veränderungen wie einen lipidhaltigen Plaque-Kern, intramurale Blutungen, Kalzifizierungen und die fibröse Kappe zu nicht nur qualitativ voneinander abzugrenzen, sondern auch zu quantifizieren. 2002 veröffentlichte die American Heart Association eine Klassifikation atherosklerotischer Läsionen der Carotiden, die sich an MRT-Kriterien orientierte. Dabei konnte eine hohe Übereinstimmung mit histologischen Ergebnissen erreicht werden. Diese ermöglicht den instabilen (hohe Wahrscheinlichkeit des Reißens der fibrösen Kappe) vom stabilen Plaque zu trennen und gründet sich auf das Konzept des „vulnerablen Plaque“, die fibröse Plaque reißt umso schneller, je dünner sie ist und je ausgeprägter der Lipidkern ist. Es wurde bereits in unterschiedlichen Ansätzen untersucht, inwieweit sich mittels Screening-Methoden vulnerable Plaques, und damit gefährdete Patienten, von stabilen Plaques differenzieren lassen. In dieser Arbeit wurden MRT-Bilder der Carotiden mit den klinischen Ereignissen der Patienten nach einem mittleren Nachverfolgungszeitraum von 4, 59 Jahren korreliert. Dabei wurde versucht, mithilfe logistischer Regression ein mathematisches Modell zur Prädiktion anhand unterschiedlicher MRT-Parameter zu ermitteln.

Von den insgesamt 89 kernspintomografisch untersuchten Patienten wiesen 74 eine quantitativ und qualitativ ausreichende Datenlage und Bildqualität auf (davon 52 männlich, durchschnittliches Alter 66,7 Jahre).

Die telefonische Befragung wurde durch von Meschia und Wilkinson entwickelte Fragbögen, die für diese Studie angepasst wurden, gestützt. Erhoben wurden diagnostizierte Schlaganfälle und TIA, weiterhin MACE sowie das Auftreten neurologischer, aber auch kardiovaskulärer Symptome sowie allgemeine Risikoparameter. Zusätzlich zur telefonischen Befragung wurden mit dem Einverständnis der Patienten Diagnose aus der medizinischen Datenbank des Klinikums eruiert. MR-tomografisch wurden, neben der AHA-Klassifikation für Carotisplaques auch Gefäßwandabmessungen erhoben, aus welchen sich der Plaque-Index (Quotient aus Gefäßwandfläche und Gesamtgefäßfläche) berechnet.

Es konnte gezeigt werden, dass symptomatischer Status mit steigendem Alter und fallendem Lumen-Durchmesser der Carotiden einhergeht. Das in der Literatur beschriebene weniger gefährliche Plaque Stadium III fand sich am häufigsten bei asymptomatischen Patienten, während das gefährliche Plaque-Stadium VI sich häufiger bei komplizierten Plaques (höherer Stenosegrad, Hämorrhagien) fand, doch in der statistischen Auswertung ließ sich aufgrund der geringen Fallzahlen keine signifikante Korrelation zwischen symptomatischen Status und AHA-Plaque-Stadium finden. (Die Odds Ratio für symptomatischen Status bei AHA-Plaque-Typ VI lag bei 2,78). Der Median für den Plaque Index liegt bei 0,65. Setzt man dies als Cut-Off-Punkt, ergibt sich für das Vorliegen von Schlaganfall eine Odds Ratio von 7,5, für das Vorliegen von symptomatischen Status allgemein eine von 1,97.

In der logistischen Regression konnte einzig für den fallenden Lumendurchmesser ein signifikanter prädiktiver Wert ermittelt werden. Die Odds-Ratio für das Vorliegen von Schlaganfall bei einem Lumendurchmesser über 4,6 mm liegt bei 3,75. Wird der Lumendurchmesser von 4,60 mm unterschritten, so erwartet man einen Schlaganfall mit einer Sensitivität von 75%, liegt der Durchmesser oberhalb von 4,60 mm, so erwartet man keinen Event mit einer Spezifität von 71%, hierbei liegt der negativ prädiktive Wert bei 0,98.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Entstehung von zerebrovaskulären Embolien, bedingt durch Atherosklerose der Arteriae carotis internae einem komplexen Pathomechanismus unterliegt, der weder auf den luminalen Stenosegrad, noch auf die Ausdifferenzierung der Plaque-Morphologie heruntergebrochen werden kann. In dieser explorativen Studie wurden mehrere Ansätze mittels MR- Diagnostik untersucht, die vorangegangene Studien zum Thema bestätigen konnten.

7. Abkürzungsverzeichnis

A. - Arteria
ACC – Arteria carotis communis
AHA – American Heart Association
ASS – Acetylsalicylsäure
AWMF - Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BMI – Body Mass Index
CD – Cluster of Differentiation
CrP – C-reaktives Protein
CSF – Colony Stimulating Factor
CTA – Computertomografiegestütze Angiographie
DEGAM - Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DSA – Digitale Subtraktionsangiografie
DTPA – Diethylenetriaminepentaacetat
DWI - Diffusion weighted imaging
EKG - Elektrokardiogramm
FCR- Fibrous Cap Rupture
FOV – Field of View
FSD – SPACE - flow-sensitive dephasing SPACE-Aufnahme
GEE - generalized estimating equations
GRO – Growth related Oncogene
HDL – High density Lipoproteines
HMG-CoA - Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
ICAM – Intracellular Adhesion Molecules
IL-1 – Interleukin 1
IPH - Intraplaque Hemorrhage
IVUS – intravascular ultrasound
KHK – Koronare Herzerkrankung
LD – Lumen Diameter
LDL – Low density Lipoproteines
MRT – Magnetresonanztomografie
M. – Musculus
MACE – Major Adverse Cardiac Events
MCP-1 - Monocyte chemotactic protein-1
MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MPRAGE - magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo
NADPH- Oxidase - Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat-oxidase
NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
pAVK – periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDGF – Platelet derived growth factor
PDW – Protonenwichtung
QVSFS - Questionnaire for validating Stroke-Free-Status
ROC – Receiver Operating Characteristic
RR – Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
TE – Time to Echo
TIA – transitorische ischämische Attacke
TNF α- Tumor-Nekrose-Faktor α
TOAST – Trial of ORG 1012 in Acute Stroke Treatment
TOF – Time of Flight
TR – Time to Repeat
TRAF - tumor necrosis factor receptor-associated factor
USA – United States of America
USPIO- ultra small paramagnetic particles of iron oxide
UTE - ultra short echo time
VCAM – Vascular Cell Adhesion molecule
VCR - Plaque Volume Compression Ratio
VOI – Volume of Interest
VWD - Vessel Wall Diameter
WHO – Word Health Organisation

8. Literaturverzeichnis

1. WHO 2008. The global burden of disease: 2004 update. 2009; 8.

2. Berliner J. Lipid oxidation products and atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2002; 38:187-91.

3. Endres M, Laufs U, Merz H. Focal Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 in the Human Carotid Bifurcation. Stroke. 1997; 28: 77-82.

4. Ikeda N, Torii R. When does atherosclerosis become irreversible? Chronological change from an early to an advanced atherosclerotic lesion observed by angioscopy. Angiology. 2005;56(4):361-70.

5. Pereia IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Swiss Med Wkly. 2008;138:534-39.

6. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316:1371–75.

7. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. J Intern Med. 2008; 263: 517–527.

8. Kolominsky-Rabas P, Sarti C, Heuschmann P. et al. A prospective community-based study of stroke in Germany - the Erlangen Stroke project (ESPro): incidence and case fatality at 1,3 and 12 months. Stroke 1998; 29:2501-06.

9. Schlaganfall DEGAM-Leitlinie Nr 8. Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2006: 33 (Accessed June 7, 2010, at http://leitlinien.net)

10. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24:35-41.

11. Gleixner C, Müller M, Wirth S Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis, 7. Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2009/2010:152-53.

12. Mani V, Muntner P, Gidding SS et al. Cardiovascular magnetic resonance parameters of atherosclerotic plaque burden improve discrimination of prior major adverse cardiovascular events. J Cardiovasc Magn Reson. 2009;11:10.

13. Yuan C, Oikawa M, Miller Z et al. MRI of Carotid Atherosclerosis J Nucl Cardiol 2008;15:266–75.

14. Schmitz SA, Taupitz M, Wagner Set al. Iron-oxide-enhanced magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques: postmortem analysis of accuracy, inter-observer agreement, and pitfalls. Invest Radiol. 2002;37:405-11.

15. Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. Einführung in die Radiologie. 11. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2005:36-38.

16. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS et al. Classification of Human Carotid Atherosclerotic Lesions With In Vivo Multicontrast Magnetic Resonance Imaging Circulation. 2002;106:1368.

17. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? AJR. 1988;151(3): 439-447.

18. Dietrich CF. Ultraschall-Kurs – Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau-, und Abschlusskurs 5. Auflage, Deutscher Ärzteverlag 2006:3.

19. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group IV: Imaging . Circulation. 2004;109:2626-2633.

20. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2007;115:459-67.

21. Bernetti M, Abbate R, Cerini G et al. Carotid and femoral intima-media thickness as an early atherosclerotic marker. Advantages and limits. G Ital Cardiol (Rome). 2011;12(1):72-81.

22. Saam T, Schoenenberg SO, Hatsukami TS et al. Hochauflösende Bildgebung atherosklerotischer Gefäßwandläsionen der Carotiden durch die Magnetresonanztomografie. Fortschr Röntgenstr. 2008; 180:100-11.

23. Moore WS. For Severe Carotid Stenosis Found on Ultrasound, Further Arterial Evaluation Is Unnecessary. Stroke. 2003; 34:1816-1817.

24. Norris JW, Halliday A. Is ultrasound sufficient for vascular imaging prior to carotid endarteryectomy? Stroke. 2004;35(2):370-1.

25. Jang IK, Bouma BE, Kang DH et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol. 2002;39:604-9.

26. Corrado E, Rizzo M, Coppola G. An Update on the role of Markers of Inflammation in Atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17:1-11.

27. Patel TN, Shishehbor MH, Bhat DL. A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. Eur Heart J. 2007; 28:664-72.

28. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Prediman KS et al. Pravastatin Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid Content, Inflammation, Metalloproteinases, and Cell Death in Human Carotid Plaques. Circulation. 2001;103:926.

29. Lutgens E, Lievens D, Beckers L et al. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile. J Exp Med. 2010;207:391-404.

30. Ambrose A, Martinez EE A New Paradigm for Plaque Stabilization. Circulation. 2002;105:2000-4.

31. [No authors listed] Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991;325:505-7.

32. Connors JJ, Sacks D, Furlan AJ et al. Training, Competency, and Credentialing Standards for Diagnostic Cervicocerebral Angiography, Carotid Stenting, and Cerebrovascular Intervention. Radiology. 2005;234:26-34.

33. Meschia JF, Brott TG, Chukwudelunzu FE et al. Verifying the stroke free phenotype by structured telephone interview. Stroke 2000;31:1076-80.

34. Wilkinson WE, Heyman A, Burch JG. A use of a self-administered questionnaire for detection of transient cerebral ischaemic attacks: survey of elderly persons living in retirement facilities. Ann Neurol. 1976;6:40-6.

35. Saam T, Yuan C, Chu B et al. Predictors of Carotid Atherosclerotic Plaque Progression as Measured by Noninvasive Magnetic Resonance Imaging. Atherosclerosis. 2007;194: 34–42.

36. Kerwin W, Xu D, Liu F et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis: plaque analysis. Top Magn Reson Imaging. 2007;18(5):371-8.

37. Saam T, Cai J, Ma L et al. Comparison of Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque Features with in Vivo MR Imaging. Radiology. 2006; 240(2):464-72.

38. Gao T Zhang Z, Yu W,'Zhang Z, Wang Y. Atherosclerotic Carotid Vulnerable Plaque and Subsequent Stroke: A High-Resolution MRI Study.Cerebrovasc Dis. 2009; 27(4): 345–352.

39. Wasserman BA, Sharret AR, Lai S et al. Risk Factor Associations With the Presence of a Lipid Core in Carotid Plaque of Asymptomatic Individuals Using High-Resolution MRI - The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Stroke. 2008;39:329-335.

40. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation. 1998;97:501-509.

41. Cappendijk VC, Cleutjens KBJM, Kessels AGH et al. Assessment of human carotid plaque components with multisequence MR imaging: Initial experience. Radiology 2005;234:487– 92.

42. Wilson A, Potter J, Taub N et al. The effectiveness of a modified version of the Wilkinson questionnaire in screening for TIA and minor stroke in the United Kingdom. Age and Ageing 2005;34:30–5.

43. Touzé E, Toussaint JF, Coste J et al. Reproducibility of high-Resolution MRI for the identification and the quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials. Stroke. 2007;38:1812-19.

44. Bruce A. Wasserman BA, Astor BC, Sharrett AR, Swingen C, Catellier D. MRI Measurements of Carotid Plaque in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Methods, Reliability and Descriptive Statistics. J Magn Reson Imaging. 2010; 31(2):406–15.

45. Zhao X, Underhill HR, Yuan C et al. Minimization of MR contrast weightings for the comprehensive evaluation of carotid atherosclreotic disease. Invest Radiol. 2010;45:36 – 41.

46. Von Ingersleben G, Schmiedl UP, Hatsukami TS. Characterization of Atherosclerotic Plaques at the Carotid Bifurcation: Correlation of High-Resolution MR Imaging with Histologic Analysis- Preliminary Study. RadioGraphics. 1997;17:1417-1423.

47. Hatsukami TS, Russel Ross, Polissar NL, Yuan C. Visualization of Fibrous Cap Thickness and Rupture in Human Atherosclerotic Carotid Plaque In Vivo With High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. Circulation. 2000;102:959-964.

48. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S et al. The Diagnostic Accuracy of Ex Vivo MRI for Human Atherosclerotic Plaque Characterization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:2756-2761.

49. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL et al. Quantitative Evaluation of Carotid Plaque Composition by In Vivo MRI. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25: 234-39.

50. Yuan C, Zhang S, Polissar NL. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance Imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. Circulation 2002;105:181-185.

51. Takaya N, Yuan c, Chu B et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI- Initial results. Stroke. 2006;37:818-823.

52. Lin K, Zhang ZQ, Detrano R, Lu B, Fan ZM. Carotid vulnerable lesions are related to accelerated recurrence for cerebral infarction magnetic resonance imaging study. Acad Radiol. 2006;13(10):1180-6.

53. Zhu C, Teng Z, Sadat U et al. Normalized Wall Index Specific and MRI-Based Stress Analysis of Atherosclerotic Carotid Plaques. Circ J. 2010;74:2360-64.

54. Cappendijk VC, Kessels AGH, Heenemann S Comparison of lipid-rich necrotic core size in symptomatic and asymptomatic carotid atheroscrelotic plaque: initial results. J Magn Reson Imaging. 2008; 27:1356 –1361.

55. Yoshida K, Narumi O, Chin M et al. Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaques with use of black blood MR imaging. Am J Neuroradiol. 2008;29(5):868-74.

56. Howarth SP, Tang TY, Trivedi R et al. Utility of USPIO-enhanced MR imaging to identify inflammation and the fibrous cap: a comparison of symptomatic and asymptomatic individuals. Eur J Radiol. 2009; 70(3):555-60.

57. Tang TY, Muller KH, Graves MJ et al. Iron Oxide Particles for Atheroma Imaging Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2009; 29:1001-1008.

58. Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J et al. A Noninvasive Imaging Approach to Assess Plaque Severity: The Carotid Atherosclerosis Score. AJNR 2010;31:1068-1075.

59. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR et al. Correlates of Common Carotid Artery Lumen Diameter in Black and White Younger Adults. Stroke 2009; 40:702-707.

60. Adame IM, van der Geest J, Wasserman A et al. Automatic segmentation and plaque characterization in atherosclerotic carotid artery MR images. MAGMA 2004;16:227–234.

61. Kwee RM, Teule GJJ, van Ostenbrugge RJ et al. Multimodality Imaging of Carotid Artery Plaques: 18F-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and MagneticResonance Imaging. Stroke 2009; 40:3718-3724.

62. Leone N, Ducimetière P, Gariépy J et al. Distension of the Carotid Artery and Risk of Coronary Events : The Three-City Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:1392-1397.

63. Yurdakul M, Tola M, Cumhur T. B-flow Imaging for Assessment of 70% to 99% Internal Carotid Artery Stenosis Based on Residual Lumen Diameter. JUM 2006; 25(2):211-215.

64. Dong L, Underhill HR, Yu W et al. Geometric and Compositional Appearance of Atheroma in an Angiographically Normal Carotid Artery in Patients with Atherosclerosis. Am J Neuroradiol 2010;31:311–16.

65. Zhang PF, Su HJ, Yao et al. Plaque volume compression ratio, a novel biomechanical index, is independently associated with ischemic cerebrovascular events. Journal of Hypertension 2009;27:348-356.

66. U-King-Im JM, Tang TY, Patterson A et al. Characterisation of carotid atheroma in symptomatic and asymptomatic patients using high resolution MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(8):905-12.

67. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman, Auer DP. Carotid Intraplaque Hemorrhage Predicts Recurrent Symptoms in Patients With High-Grade Carotid Stenosis. Stroke 2007; 38:1633-1635.

68. Moody AR, Murphy RE, Morgan PS et al. Characterization of Complicated Carotid Plaque With Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging in Patients With Cerebral Ischemia. Circulation 2003;107:3047-3052.

69. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ et al. Moderate Carotid Artery Stenosis: MR Imaging depicted Intraplaue Hemorrage Prdicts Risk of Cerebrovascular Ischemic Events in Asymptomatic Men. Radiology 2009;252(2):502-508.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Erklärung

„Ich, Maria Kraus erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Plaquedifferenzierung mittels MRT zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Carotisstenose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich dem besten Mann von allen danken, Alexander Münster, der mir durch alle Hochs und Tiefs den Rücken gestärkt hat.

Weiterhin schulde ich meiner Familie, meinen lieben Eltern, und meinen Geschwistern, die mir zur Seite standen, herzlichen Dank.

Eine große Hilfe war mir die AG Kardiale MRT, namentlich Ralf Waßmuth. Ganz besonderer Dank gilt natürlich Jeanette-Schulz-Menger für die großartige Betreuung. Ihre Erfahrung und ihr Optimismus haben diese Studie in bester Weise unterstützt.