

Aus dem Institut für Radiologie
des Schwarzwald-Baar-Klinikums Villingen-Schwenningen
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Fink

Klinischer Stellenwert
der Digitalen Subtraktions-CT-Angiographie
bei Karotisstenosen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andrea Franziska Stadler

aus

Villingen-Schwenningen

Jahr

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ulrich Fink
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Tobias Saam
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Frank Schmid
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.01.2017

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Karotisstenosen	6
1.1.1	Ätiologie und Pathologie	6
1.1.2	Symptomatik und klinische Klassifikation	8
1.1.3	Stenosierungsgrad	9
1.1.4	Diagnostik	11
1.1.5	Therapie	12
1.1.5.1	Medikamentöse Therapie	12
1.1.5.2	Chirurgische Therapie, Thrombendarterektomie	13
1.1.5.3	Endovaskuläre Therapie, Stentimplantation	15
1.2	Bildgebende Verfahren	17
1.2.1	Sonographie	17
1.2.2	Computertomographische Angiographie (CTA)	19
1.2.2.1	Konventionelle CT-Angiographie	20
1.2.2.2	Digitale Subtraktions CT-Angiographie (DS-CTA)	20
1.2.3	Magnetresonanztomographie (MRA)	21
1.2.4	Arterielle Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)	23
2	Material und Methoden	25
2.1	Patientenkollektiv	25
2.2	Sonographie	26
2.3	Computertomographie	27
2.3.1	Bildbeurteilung	28
2.3.2	Halbautomatische Stenosegraduierung	30
2.4	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Bildqualität	34
3.1.1	Beurteilung der Auswertbarkeit anhand einer 5-Punkte-Skala	34
3.1.2	Beurteilung der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße anhand einer 3-Punkte-Skala	35
3.1.3	Beurteilung der Kontrastierung	40
3.2	Stenosegraduierung	40
3.2.1	Stenosemessung für DSCTA und CTA	40
3.2.2	Schwierigkeiten bei der Stenosemessung	42

3.2.3	Ursachen für Unterschiede des Stenosegrads zwischen DSCTA und CTA	42
3.3	Korrelation zwischen CT und Dopplersonographie	43
4	Diskussion	45
4.1	Patientenkollektiv und Bildbeurteilung	45
4.2	Stärken und Schwächen von CTA und DSCTA	46
4.3	Vergleich der Stenosegrade aus CTA und DSCTA mit Befunden der Duplexsonographie	49
4.4	Weitere Einschränkungen der Studie	50
4.5	Weiterentwicklungen	50
5	Zusammenfassung	54
6	Abkürzungsverzeichnis	56
7	Anhang	58
8	Literaturverzeichnis	60
9	Danksagung	69
10	Eidesstattliche Versicherung	70

1 Einleitung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Ursache ischämischer Schlaganfälle können Stenosen der Arteriae carotides communis (ACC) und interna (ACI) sein. Große multizentrische Studien haben gezeigt, dass Therapiewahl und Prognose von Karotisstenosen und Schlaganfällen stark von Symptomatik und Ausmaß der Stenose abhängen. Hieraus resultiert die hohe Bedeutung der genauen Bestimmung des Stenosegrades.

Die selektive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) wird immer noch als diagnostischer „Goldstandard“ publiziert, birgt jedoch durch ihre Invasivität nicht zu vernachlässigende Risiken für den Patienten. Aus diesem Grund gewinnen weniger invasive Methoden, wie beispielsweise die CT-Angiographie (CTA), an Bedeutung und konnten durch technische Fortschritte in den letzten Jahren deutlich verbessert werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Bildqualität und Aussagekraft der digitalen Subtraktions-CT-Angiographie (DSCTA) im Hinblick auf die Genauigkeit der Knochen-subtraktion sowie die Beurteilung der Durchführbarkeit der halbautomatischen Stenosegradmessung. Zusätzlich sollen die gemessenen Stenosegrade mit duplexsonographischen Befunden auf Übereinstimmung geprüft werden.

1.1 Karotisstenosen

1.1.1 Ätiologie und Pathologie

Der Schlaganfall ist in den Industrienationen nach kardialen Erkrankungen und malignen Neubildungen die dritthäufigste Todesursache. Die Mortalität liegt bei bis zu 50% und die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich bei 25%. Von den Überlebenden versterben wiederum 25% an einem zweiten Insult.

Allein in Deutschland erleiden ca. 200,000 Menschen jährlich einen Schlaganfall, welchem in etwa 85% der Fälle eine zerebrale Ischämie und bei ca. 15% eine zerebrale Blutung zugrunde liegt.

Etwa 20% der zerebralen Ischämien erfolgen durch Gefäßveränderungen sowie embolischen oder thrombotischen Gefäßverschluss der supraaortalen extrakraniellen hirnversorgenden Arterien, bevorzugt der Arteria carotis interna (ACI).

Die Inzidenz karotisassoziierter Schlaganfälle liegt in Deutschland somit bei etwa 34,000 pro Jahr.

Die Folgeerscheinungen eines Schlaganfalls zählen zu den häufigsten Ursachen anhaltender, schwerer Behinderungen und daraus resultierender psychosozialer Beeinträchti-

gungen und sozioökonomischer Probleme [14, 16, 18, 30, 42, 64].

Damit sind Stenosen der Arteria carotis interna eine bedeutende Ursache des Schlaganfalls, die es frühzeitig zu diagnostizieren gilt, um eventuelle präventive Maßnahmen ergreifen zu können.

Problematisch ist dabei häufig, dass viele Stenosen lange Zeit asymptomatisch bleiben und nur Zufallsbefunde darstellen. Dies macht genaue Angaben zur Prävalenz schwierig. Bei schätzungsweise 2-8% der Erwachsenen liegt eine extrakranielle Karotisstenose vor, die einen Stenosegrad über 50% aufweist. Das Risiko für das Vorliegen einer signifikanten Karotisstenose >50% steigt mit dem Alter an, ab dem 65. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei 6-8%, ab dem 70. Lebensjahr sogar bei 15%. Zusätzlich erhöhen weitere atherosklerotische Manifestationen (koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)), sowie vaskuläre Risikofaktoren (z.B. Hyperlipidämie (HLP), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie (aHT)) das Stenosierisiko und können bei Betroffenen einen Anstieg der Prävalenz für >50%ige Stenosen um bis zu 10-30% verursachen. In Deutschland leben insgesamt etwa eine Million Menschen mit einer Karotisstenose >50%.

Gefäßveränderungen der A. carotis befinden sich bevorzugt unmittelbar im Abgangsbereich der A. carotis interna und im Karotisbulbus, können aber auch an den Abgängen des Aortenbogens, dem Karotissiphon sowie den intrakraniellen Aufteilungsstellen auftreten.

Häufigster Pathomechanismus einer karotisassoziierten zerebralen Ischämie sind arterioarterielle Embolien durch Plaquebestandteile und Thromben im Rahmen einer Atherosklerose. Hämodynamische Veränderungen sind dank der meist guten intrakraniellen Kollateralisierung durch den Circulus arteriosus Willisii in weniger als 10% der Fälle Ursache eines Insultes.

Seltenere Ursachen einer zerebralen Ischämie sind Aneurysmen, fibromuskuläre Dysplasie sowie Kinking und Coiling (Knickbildungen) der A. carotis interna.

Risikofaktoren für die Entstehung einer Karotisstenose sind vorwiegend allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren, allen voran das steigende Lebensalter, gefolgt von arterieller Hypertonie (>140/90 mmHg), Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Übergewicht. Weitere Manifestationen atherosklerotischer Gefäßveränderungen (z.B. KHK, pAVK) erhöhen das Risiko für das Vorliegen einer Karotisstenose erheblich [14, 16, 19, 44, 45, 43].

Das Risiko, bei vorliegender Karotisstenose einen Infarkt zu erleiden steigt mit dem Ausmaß der Stenose. Bei asymptomatischen Stenosen beispielsweise liegt das Infarktrisiko für Stenosegrade <50% bei weniger als 1% pro Jahr, für Stenosegrade 50 - 80% bereits bei 0,8 - 2,4% und für Stenosen >80% beträgt das Ischämierisiko pro Jahr 1-5%. Weitere Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind laut der europäischen ACSRS-Studie bereits erlittene, kontralaterale transitorische ischämische Attacken (TIA) sowie eine Erhöhung des Serum-Kreatinins auf >0,9 mg/dl [64]. Auch die Plaquemorphologie spielt eine Rolle in Bezug auf das Infarktrisiko: eine geringe Plaqueechogenität bei lipidreichem und zentral nekrotischem Plaque, eine dünne oder bereits rupturierte fibröse Kappe und die Progression einer Stenose im Verlauf erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Insultes. Bei bereits symptomatischen Stenosen ist das Rezidivrisiko vor allem in den ersten zwei Jahren deutlich erhöht und gleicht sich dann dem Risiko asymptomatischer Stenosen wieder an, was besonders zu Beginn Auswirkungen auf die Wahl der Therapie hat.

Da es sich bei Karotisstenosen überwiegend um atherosklerotische Stenosen handelt und Atherosklerose eine Systemerkrankung darstellt, darf auch die erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität durch Beteiligung der Koronararterien nicht außer Acht gelassen werden [16, 18, 63].

1.1.2 Symptomatik und klinische Klassifikation

Karotisstenosen können je nach Ausprägungsgrad und betroffenem Versorgungsgebiet sehr unterschiedliche neurologische Symptome wie homolaterale Sehstörungen, motorische oder sensorische Aphasien bis hin zu Halbseitensymptomen und Mono- oder Hemiparesen verursachen. Ein Großteil der Stenosen führt allerdings über lange Zeiträume zu keinerlei Symptomatik.

Die klinische Stadieneinteilung von extrakraniellen Karotisstenosen richtet sich nach den unterschiedlichen Symptomen und unterscheidet zwischen asymptomatischen (Stadium I) und symptomatischen (Stadium II - IV) Stenosen.

Das Stadium I verläuft ohne Symptome.

Im Stadium II kommt es zu reversiblen zerebralen Ischämien mit vorübergehendem Sehverlust (Amaurosis fugax, Mikroembolie in das Stromgebiet der A. ophthalmica) oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), die nicht länger als 24 Stunden anhält.

Das Stadium III beinhaltet den unmittelbar drohenden Schlaganfall („crescendo-TIA“ und „stroke in evolution“) sowie den akuten Schlaganfall („completed stroke“). Sowohl der unmittelbar drohende als auch der akute Schlaganfall sind Indikationen für eine Notfall-Karotis-Thrombendarterektomie, welche die einzige Möglichkeit bietet, einen definitiven Schlaganfall mit bleibenden neurologischen Defiziten noch zu verhindern.

Dem Stadium IV wird der bereits erlittene, jedoch nicht länger als 6 Monate zurückliegende Schlaganfall zugeordnet. Die zugehörige modifizierte Rankin-Skala hilft dabei, das Ausmaß der neurologischen Defizite zu quantifizieren, wobei Rankin 0 keinem nachweisbaren Defizit entspricht und Rankin 5 einen invalidisierenden Schlaganfall mit Bettlägerigkeit und ständiger Pflegebedürftigkeit beinhaltet [14, 45, 43].

Bei Nachweis einer akuten oder subakuten klinisch stummen Ischämie vor allem in der diffusionsgewichteten MRT wird eine vorliegende Karotisstenose als symptomatisch eingestuft und sollte dementsprechend therapiert werden.

Differentialdiagnostisch sollte bei oben genannten Symptomen auch an intrakranielle Erkrankungen wie Hirntumoren, Aneurysmata oder Blutungen gedacht werden. Ebenso können Ischämie-ähnliche Symptome bei kardialen Synkopen, otogenem Schwindel oder ophthalmologischen Sehstörungen auftreten [43].

1.1.3 Stenosierungsgrad

Der Stenosegrad gibt das Ausmaß der Lumenreduktion an und stellt somit ein wichtiges Kriterium bezüglich der unterschiedlichen Therapieindikationen sowie der Prognose dar.

Trotz der hohen Bedeutung ist die Definition des Stenosierungsgrades in der Literatur nach wie vor nicht einheitlich. Es existieren zwei grundsätzlich unterschiedliche Messmethoden, deren Kenntnis für die Einschätzung der therapeutischen Konsequenzen unentbehrlich ist:

- Lokaler Stenosegrad: Dieser wird aus dem Verhältnis zwischen dem geringsten Restdurchmesser in der Stenose und dem lokalen, unstenosierten Lumen errechnet (in der konventionellen Angiographie kann das lokale, unstenosierte Lumen jedoch nur annäherungsweise bestimmt werden, da der ursprüngliche Gefäßdurchmesser nicht dargestellt wird).
- Distaler Stenosegrad: Hierbei ist die Referenz zum Stenosedurchmesser der distale, unstenosierte Gefäßdurchmesser. Dies ist möglich, weil die A. carotis interna bis zur Schädelbasis ein weitgehend konstantes Lumen aufweist, wodurch diese Definition bessere Aussagen über hämodynamische Auswirkungen der Stenose verspricht.

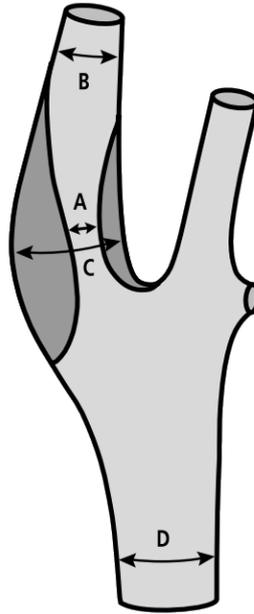


Abbildung 1.1: Berechnung des Stenosegrades in ECST $((C-A)/Cx100\%$; lokaler Stenosegrad) und NASCET $((B-A)/Bx100\%$; distaler Stenosegrad); aus [35].

Von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) wird seit langem der lokale Stenosegrad als Standard empfohlen, da das embolische Risiko einer Stenose, welches mit der Größe der Plaque zusammenhängt, für die Beurteilung der Stenose eine höhere Bedeutung besitzt als hämodynamische Auswirkungen. Der lokale Stenosegrad wurde auch in der europäischen multizentrischen Studie zur operativen Therapie symptomatischer Stenosen [8] verwendet und ist seitdem auch unter der Bezeichnung „ECST-Kriterien“ geläufig.

Im angloamerikanischen Raum sowie in Publikationen hingegen hat sich der distale Stenosegrad als Maß durchgesetzt, der durch Anwendung in einer großen amerikanischen Studie [50] nun auch unter „NASCET-Kriterien“ verstanden wird. Auch die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose bezieht sich überwiegend auf die NASCET-Kriterien der Stenosegradmessung, anhand derer die OP-Indikationen gestellt werden[65].

Beim Vergleich von Stenosegraden und Studienergebnissen ist auf diese unterschiedlichen Messmethoden unbedingt zu achten, da eine 50-prozentige NASCET-Stenose in etwa einer 70-prozentigen ECST-Stenose und eine 70-prozentige NASCET-Stenose einer etwa 80-prozentigen ECST-Stenose entspricht. Diese Unterschiede des prozentualen Stenosegrades führen zum Teil zu verschiedenen therapeutischen Konsequenzen. Das Verhältnis

von Karotisbulbus und distaler A. carotis interna ist relativ konstant, weshalb eine ungefähre Umrechnung von lokalem und distalem Stenosegrad erfolgen kann [14, 44, 65].

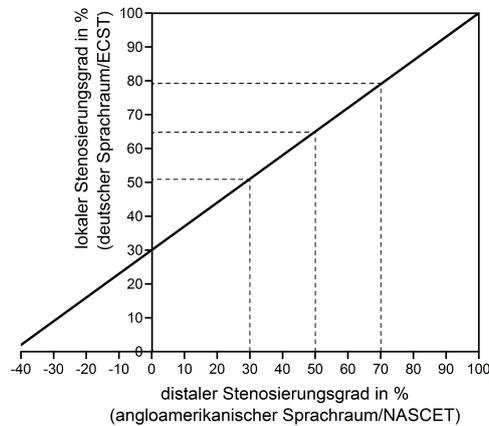


Abbildung 1.2: Ungefährer Zusammenhang zwischen lokalem und distalem Stenosegrad. Aus [44]

Ursprünglich wurden beide Messverfahren für die Quantifizierung von arteriographischen Befunden entwickelt, werden inzwischen aber auch auf andere bildgebende Verfahren, vor allem CTA und Magnetresonanztomographische Angiographie (MRA), angewendet.

Abhängig von der Art der Bildgebung kann inzwischen nicht nur der Gefäßdurchmesser, sondern auch die Querschnittsfläche des Gefäßes bestimmt werden, wodurch der Stenosegrad noch genauer bestimmt werden kann. Vor allem bei exzentrischen Stenosen, die unregelmäßig in das Lumen hineinragen, können Fehleinschätzungen hiermit zuverlässiger vermieden werden. Diese Messmethoden sind als lokaler Stenosegrad unter „ECST²“ und als distaler Stenosegrad unter „NASCET²“ bekannt.

1.1.4 Diagnostik

Zur Diagnostik von Karotisstenosen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Bei über 80% der Patienten mit symptomatischen Stenosen sind systolische, pulssynchrone Strömungsgeräusche über der A. carotis auskultierbar. Für die Quantifizierung des Stenoseausmaßes und die daraus ableitbare Therapieindikation sind bildgebende Verfahren jedoch unerlässlich. Die wichtigste apparative Untersuchung ist die Doppler- und Duplex-Sonographie, welche breit verfügbar, nicht invasiv und leicht wiederholbar ist. Aus diesen Gründen wird diese Methode an den meisten Zentren als Screening-Methode

und erstes diagnostisches Verfahren angewendet. Allerdings ist die Sonographie stärker von der Erfahrung und dem Geschick des Untersuchers abhängig, als andere Methoden wie die Computertomographische Angiographie (CTA), die Angiographie mit Magnetresonanztomographie (MRA) und die arterielle Katheterangiographie, auch digitale Subtraktionsangiographie genannt (DSA). CTA und MRA sind wenig bis nicht invasiv und bieten den Vorteil, dass die Gefäße ab dem Aortenbogen bis nach intrakraniell dargestellt werden und weitere Gefäßveränderungen, wie zum Beispiel intrakranielle Stenosen oder Aneurysmen, diagnostiziert werden können. Die DSA wird wegen ihrer Invasivität und dem damit verbundenen periprozeduralen Risiko heute nur noch in Ausnahmefällen zu diagnostischen Zwecken genutzt und kommt vor allem bei der endovaskulären Therapie noch zur Anwendung [63].

Die einzelnen bildgebenden Verfahren mit ihren speziellen Vor- und Nachteilen werden im Abschnitt 1.2 näher beschrieben.

1.1.5 Therapie

Verschiedene groß angelegte Studien haben gezeigt, dass der Erfolg der verschiedenen Therapiemöglichkeiten von Symptomatik und Stenosegrad abhängt. Die grundsätzlichen Behandlungsmöglichkeiten beinhalten die medikamentöse Therapie, die operative Thrombendarterektomie (TEA) der betroffenen Karotis und die endovaskuläre Therapie mittels Angioplastie und Stenting (CAS). Die Auswahl der bestmöglichen Therapieformen muss interdisziplinär und abhängig von Symptomatik, Begleiterkrankungen sowie Therapierisiken und -nebenwirkungen für jeden Patienten individuell getroffen werden [8, 40, 42, 51, 50, 71].

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Ziel der konservativen Therapie ist die Behandlung von Grunderkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren, welche das Ausmaß und die Progression einer Karotisstenose beeinflussen können. Die medikamentöse Therapie wird individuell auf den einzelnen Patienten mit dessen Begleiterkrankungen abgestimmt und erfolgt sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Gefäßstenosen. Auch wenn eine interventionelle Therapie in Betracht gezogen wird, kommt die Pharmakotherapie zur Verminderung der kardiovaskulären Risikofaktoren ergänzend zur Anwendung.

Thrombozytenfunktionshemmer, darunter vorwiegend Acetylsalicylsäure (ASS, 85-325 mg/d), bilden die Grundlage der medikamentösen Behandlung und damit der primären sowie sekundären Prävention eines Schlaganfalls. Inzwischen wird auch Clopidogrel (75

mg/d), evtl. in Kombination mit ASS, eingesetzt und kann die alleinige Wirkung von ASS verbessern. Weiterhin ist eine optimale antihypertensive Therapie mit angestrebten Blutdruckwerten $< 130/85$ mmHg bedeutend. Sehr wirksam ist dabei eine Kombination aus Diuretikum und ACE-Hemmer. Eine Senkung der Lipide mit Hilfe von Statinen wirkt sich sehr günstig auf die Prognose der Patienten mit Karotisstenose aus, weshalb alle Patienten nach TIA oder zerebraler Ischämie ein Statin erhalten sollten. Ein vorhandener Diabetes mellitus sollte diätetisch und medikamentös bestmöglich eingestellt werden.

Unabhängig von der medikamentösen Therapie sollten Patienten auf einen gesunden Lebensstil achten und sich hierfür gesund und ausgewogen ernähren, für ausreichend Bewegung sorgen und wenn nötig eine Körpergewichtsreduktion sowie den strikten Verzicht von Nikotin anstreben [20, 40, 45].

Risikofaktor		Empfehlung
Rauchen		dringend beenden
Arterielle Hypertonie	mit Diabetes	$< 130/80$ mmHg
	ohne Diabetes	$< 130/85$ mmHg
Diabetes		HbA _{1c} $< 7\%$ des Gesamt-Hb
Nüchtern-Gesamtcholesterin		< 200 mg/dl
LDL-Cholesterin		< 100 mg/dl
HDL-Cholesterin		≥ 40 mg/dl
Triglyzeride		< 150 mg/dl
Übergewicht	BMI 25-27,5	Gewichtsabnahme BMI < 25

Tabelle 1: Risikofaktorenmanagement (Nach [19])

1.1.5.2 Chirurgische Therapie, Thrombendarterektomie

Die Thrombendarterektomie (TEA) der Arteria carotis stellt eine wichtige Behandlungsoption dar, da etwa 75% der supraaortalen, extrakraniellen Gefäßveränderungen einer operativen Therapie zugänglich sind.

Die erste Karotis-TEA wurde im Jahre 1953 durch den Herzchirurgen Michael E. DeBakey an einer Patientin durchgeführt, die an einer symptomatischen Karotisstenose mit rezidivierenden TIA litt [40].

Inzwischen haben verschiedene, groß angelegte Studien gezeigt, dass dieses operative Verfahren nur bestimmten Patientengruppen langfristige Behandlungserfolge bietet und Vorteile gegenüber den konservativen Therapiemöglichkeiten mit sich bringt. So profitieren vor allem symptomatische Patienten mit hochgradiger Karotisstenose (70% - 99%) und einige Patienten mit moderater symptomatischer Stenose (50% - 69%) von einer TEA. Männer scheinen insgesamt eine etwas bessere Erfolgsrate als Frauen zu haben.

Bei Stenosegraden unter 50% wurde kein Vorteil einer operativen Therapie beobachtet, eine OP bei Stenosen $< 30\%$ stellte sich sogar als für den Patienten gefährlich heraus (ECST und NASCET). Für asymptomatische Stenosen kann bei Stenosegraden $> 60\%$ eine Operation indiziert sein, wenn die Lebenserwartung des Patienten noch mindestens 5 Jahre beträgt. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie dagegen hält die operative Therapie bei asymptomatischen Patienten nur bei Stenosen $\geq 90\%$ oder zusätzlich vorliegenden schweren Stenosen der kontralateralen A. carotis interna, der A. subclavia oder der A. vertebralis für indiziert. Auch die Progression einer Stenose kann eine Indikation zur TEA darstellen. Insgesamt ist der Benefit einer operativen Therapie geringer als bei symptomatischen Stenosen. Zu beachten ist außerdem, dass die OP-Indikation nur besteht, wenn die perioperative Komplikationsrate bei symptomatischen Stenosen nicht über 6% und bei asymptomatischen Stenosen nicht über 3% liegt (ACAS und ACST) [73, 74]. Einzelne Patientengruppen profitieren deutlicher von einer operativen Therapie, hierzu gehören unter anderem männliches Geschlecht, Alter > 75 Jahre, rezidivierende Symptome, intrakraniell vorliegende Stenosen, unzureichende Kollateralfäße sowie multimorbide Patienten [8, 14, 40, 45, 50, 51].

Das Ziel der Therapie ist die Vermeidung eines späteren Schlaganfalles oder gar Todes. Für die Durchführung der Operation stehen zwei Verfahren zur Verfügung, die beide sowohl in Intubationsnarkose als auch durch lokale Blockade des Plexus cervicalis durchgeführt werden können: die sogenannte konventionelle Endarterektomie und die Eversionsendarterektomie. Für beide Techniken wird zunächst die Karotisbifurkation präpariert, hierbei muss darauf geachtet werden, den N. vagus, der dorsal der A. carotis verläuft, nicht zu verletzen. Bevor das betroffene Gefäß ausgeklemmt wird, erhält der Patient Heparin (100 IE/kgKG i.v.), um Thrombosen und Embolien zu vermeiden. Um das Risiko perioperativer Ischämien zu senken, kann vorübergehend ein intraluminaler Shunt eingelegt werden, bei guten Kollateralkreisläufen ist dies in ca. 80% der Operationen nicht notwendig.

- Konventionelle Endarterektomie: Nach Längsarteriotomie der A. carotis communis/interna wird der Stenoseplaque im Niveau der Tunica media herausgelöst. Vorübergehend kann ein Shunt eingelegt werden um eine perioperative Ischämie zu vermeiden. Der Verschluss des Gefäßes erfolgt durch direkte Naht oder mit Hilfe eines aufgenähten Patches, der aus einer Eigenvene oder aus Kunststoff bestehen kann.
- Eversionsendarterektomie: Die A. carotis interna wird an ihrem Abgang von der A. carotis communis tangential abgesetzt und die äußeren Wandschichten über den

Plaque „umgestülpt“ (evertiert). Hierbei löst sich der Plaque-Intima-Komplex von den restlichen Gefäßschichten. Zum Schluss erfolgt die Reinsertion in die ACC, bei Bedarf kann hierbei die Länge angepasst werden, wenn z.B. ein Kinking oder Coiling vorliegt.

- Bei längerstreckigen Stenosen kann auch die Anlage eines Bypasses, vorzugsweise mit einer Eigenvene, zur Anwendung kommen. Außerdem kann bei langstreckigen Stenosen der ACI eine intrakranielle A. carotis externa - interna - Anastomose durch einen Neurochirurgen angelegt werden. Dabei wird die A. temporalis auf Äste der A. cerebri media anastomosiert. Dieser risikoreiche Eingriff wird allerdings nur sehr selten durchgeführt.

Nach Rekonstruktion des betroffenen Gefäßes erfolgt intraoperativ eine Kontrolle mittels Angiographie oder Duplexsonographie.

Selten vorkommende, aber mögliche Komplikationen der operativen Therapien sind perioperative Ischämien, Myokardinfarkt, Lungenembolie, sowie Schädigungen von Haut- und Hirnnerven wie beispielsweise des N. vagus und des N. hypoglossus. Das perioperative Risiko für Schlaganfall oder Tod liegt bei 2,8% für asymptomatische Stenosen und bei 5,1% für symptomatische Stenosen. Insgesamt zeigen Studien ein für Frauen etwas höheres OP-Risiko im Vergleich zu Männern.

Absolute Kontraindikationen für eine operative Therapie sind allgemeine gravierende Risikofaktoren sowie eine Symptomatik, die länger als 6 Stunden andauert. Hierbei kann durch die Reperfusion des ischämischen Hirngewebes eine hämorrhagische Läsion mit noch größerem neurologischem Schaden ausgelöst werden.

Postoperativ ist die medikamentöse Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. 100 mg ASS täglich) sowie die konsequente Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutzucker (BZ), aHT, HLP, Nikotin, KHK) von hoher Bedeutung [8, 40, 43, 45, 50, 51].

1.1.5.3 Endovaskuläre Therapie, Stentimplantation

Als Alternative zur operativen Therapie der extrakraniellen Karotisstenose steht insbesondere für die häufig multimorbiden Patienten mit hierdurch hohem operativem Risikoprofil die endovaskuläre Therapie in Form der Ballondilatation mit oder ohne Stentimplantation zur Verfügung. Die Implantation selbstexpandierbarer Stents mit entsprechender Zulassung für die Indikation sollte jedoch nur von erfahrenen Interventionalisten durchgeführt werden. Besondere Herausforderung bieten anatomische Verhältnisse wie

beispielsweise ein extremes Kinking des zuführenden oder zu behandelnden Gefäßabschnitts. Ältere Studien empfehlen die interventionelle Therapie bei asymptomatischen Patienten mit schwierigen chirurgischen Bedingungen, erhöhtem OP- oder Narkoserisiko und nur sofern eine Komplikationsrate $< 3\%$ eingehalten werden kann. Bei symptomatischen Karotisstenosen sollte die interventionelle Therapie statt einer Karotisendarterektomie nur in Zentren durchgeführt werden, die eine periinterventionelle Schlaganfallrate und Letalität $< 6\%$ aufweisen können. Infrage kommen hierfür ebenfalls chirurgische/anästhesiologische Hochrisikopatienten oder Patienten mit individuellen Gefäßpathologien, welche einer chirurgischen Therapie nur schwer oder nicht zugänglich sind. Beispielsweise sind dies Stenosen an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle, eine Re-Stenose nach TEA, eine radiogen bedingte Stenose beispielsweise nach Bestrahlung eines Halstumors, Tandemstenosen mit höhergradiger intrakranieller oder intrathorakaler Stenose sowie Patienten mit einer Parese des kontralateralen Nervus laryngeus recurrens.

Periinterventionell ist eine duale Plättchenhemmung mittels ASS und Clopidogrel (in der Regel 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel für insgesamt ca. 4 - 6 Wochen) sowie eine lebenslange antithrombozytäre Monotherapie (in der Regel mit 100 mg ASS / Tag) nach Stenting unerlässlich. Hierfür sollte eine ausreichende Compliance des Patienten zu erwarten sein.

Vorteile der endovaskulären Therapie im Vergleich zur TEA sind geringer ausgeprägte postinterventionelle Schluckbeschwerden und Schmerzen, weniger interventionsbedürftige Nachblutungen und keine Schädigung der Hirnnerven. Außerdem zeigen Studien ein signifikant selteneres Auftreten von Myokardinfarkten innerhalb der ersten 30 Tage nach Revaskularisation.

Risiken liegen insbesondere in der Entwicklung eines Aneurysma spurium im arteriellen Punktionsbereich der Leiste mit hieraus resultierenden Gehbeschwerden und eventuellen gefäßchirurgischen Anschlusseingriffen. Zur Reduzierung embolischer Infarkte können Protektionssysteme eingesetzt werden, insgesamt zeigen mehrere Studien jedoch ein signifikant häufigeres Auftreten von Schlaganfällen bei interventioneller Stentimplantation gegenüber der operativen Therapie. Auch ein im Vergleich zur TEA häufigeres Auftreten von Re-Stenosen im Verlauf, vor allem wenn eine Ballondilatation ohne Stentimplantation durchgeführt wurde, wird berichtet. Eine seltene Komplikation ist die Dissektion der A. carotis.

Zu beachten ist, dass es insbesondere für die Therapiewahl asymptomatischer Patienten bisher wenige Studien gibt, die Entscheidung sollte individuell unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren (Alter, anatomische Gegebenheiten, Verfügbarkeit erfahrener Interventionalisten bzw. Gefäßchirurgen) getroffen werden. Bei Patienten mit

hohem OP-Risiko ist die endovaskuläre Therapie durch die hierbei signifikant geringeren periprozeduralen Ereignisse der operativen Therapie überlegen (SAPPHIRE-Studie, [67]).

Bezüglich des Outcome über mehrere Jahre scheint in mehreren Studien die Endarterektomie insbesondere bei symptomatischen Patienten überlegen, eine erst kürzlich publizierte Meta-Analyse zeigt jedoch eine Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen im Langzeit-Follow-Up über 4 Jahre. Auch die im März 2016 veröffentlichte Studie CREST-2 zeigt bei einem Follow-up über 10 Jahre keinen signifikanten Unterschied zwischen Stenting und TEA bezüglich der Endpunkte periprozedurale Ischämie, Myokardinfarkt oder Tod sowie ipsilateraler Schlaganfall im Verlauf. Die Ergebnisse bleiben auch bei getrennter Auswertung symptomatischer und asymptomatischer Patienten ohne signifikante Differenz [72].

Für die Auswahl der individuell am Besten geeigneten Therapiemöglichkeit sei an dieser Stelle auf die entsprechenden Studien und die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung der Karotisstenosen verwiesen.

[15, 18, 19, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]

1.2 Bildgebende Verfahren

1.2.1 Sonographie

Die Doppler- und Duplex-Sonographie ist der erste, nicht-invasive diagnostische Test bei einem Verdacht auf eine vorliegende extrakranielle Karotisstenose und das Verfahren der Wahl für nachfolgende Kontrolluntersuchungen.

Untersucht werden hierbei sowohl die Gefäßmorphologie (z.B. Intima-Media-Dicke) als auch die Flussgeschwindigkeiten in den verschiedenen Gefäßabschnitten auf beiden Seiten.

Trotz guter Korrelation des Duplex-Befundes mit Ergebnissen der intraarteriellen Angiographie (DSA) wird eine weitere präoperative Bildgebung mittels MRA oder CTA für die Beurteilung der Abgänge aus dem Aortenbogen, intrakranieller Gefäßpathologien und Veränderungen des Hirnparenchyms als Anzeichen abgelaufener Infarkte empfohlen. Im Vergleich mit der DSA liegen Sensitivität und Spezifität der Duplex-Sonographie in verschiedenen Studien zwischen 67 - 100 % bzw. 51 - 100 % [3, 9, 21, 55, 57]. Die Unterschiede sind unter anderem abhängig vom Stenosegrad, unterschiedlichen Untersuchungsprotokollen und der Erfahrung des Untersuchers.

Die Beurteilung des Blutflusses und des Gefäßes erfolgt anhand verschiedener Parameter. Die wichtigsten sind im Folgenden aufgelistet.

- Die systolische Maximalfrequenz (“Peakfrequenz”) ist ein Maß für die maximale Strömungsgeschwindigkeit in einem Gefäß und zeigt einen quadratischen Zusammenhang zum Stenosierungsgrad. Zusätzlich hat die Länge der Stenose Einfluss auf den Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit. Zu beachten ist außerdem, dass systolische und enddiastolische Maximalfrequenzen bei höchstgradigen Stenosen wieder abnehmen, da der Strömungswiderstand nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille bei steigendem Stenosegrad stark zunimmt und damit die Strömungsgeschwindigkeit abnimmt. Zusätzlich kommt es bei hochgradigen Stenosen verstärkt zu Turbulenzen, wodurch die Detektion von geringen, noch verbliebenen Strömungsanteilen schwieriger wird.
- Die enddiastolische Maximalfrequenz wird direkt vor Beginn der nächsten Systole gemessen. In Bezug auf die systolische Maximalfrequenz lassen sich hiermit Aussagen über die Elastizität (“Windkesselfunktion”) des Gefäßsystems und den peripheren Widerstand, zusammengefasst unter dem Begriff Pulsatilität, treffen. Der Zusammenhang der enddiastolischen Maximalfrequenz zum Stenosierungsgrad ist vergleichbar mit den systolischen Maximalfrequenzen.
- Der “Meanwert” zeigt den intensitätsgewichteten Mittelwert der Dopplerfrequenzen und korreliert gut mit der Blutmenge, die tatsächlich durch das Gefäß strömt. Der Meanwert ist bedeutend für die Bestimmung des Strömungsvolumens und im Zusammenhang mit funktionellen Untersuchungen [44].

Zur Stenosegraduierung der proximalen ACI werden vor allem die farbkodierte Darstellung des Stenosemaximums, die Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum, die farbkodierte Darstellung des poststenotischen Gefäßabschnitts und die poststenotische Strömungsgeschwindigkeit herangezogen. An der distalen ACI im Bereich der Schädelbasis und intrakraniell können nur höhergradige Stenosen $> 70\%$ mittels indirekter Kriterien wie Strömungsstörungen detektiert werden. Für weiterführende Informationen bzgl. der sonographischen Stenosegraduierung und Gefäßbeurteilung sowie möglichen Fehlerquellen sei auf entsprechende Fachliteratur, z.B. Widder et.al. [44] verwiesen.

Die Sonographie stellt eine nicht-invasive, kostengünstige und schnell verfügbare Untersuchungsmethode dar. Bei unklaren Befunden kann zusätzlich Ultraschallkontrastmittel eingesetzt werden, z.B. zur genaueren Darstellung von subtotalen Stenosen/Gefäßverschlüssen, komplexen Stenosen oder Dissektionen. Einschränkende Faktoren wie z.B. das verfügbare Ultraschallgerät, Patienteneigenschaften (z.B. kurzer Hals), intrakranielle Stenosen, Tandemstenosen, Schallschatten bei Plaques und eine erschwerte Verlaufsbeurteilung aufgrund schwierigerer Bilddokumentation als bei anderen Methoden erfordern eine

ausreichende Erfahrung des Untersuchers und ggf. Durchführung ergänzender CT- oder MRT-Bildgebung bei unzureichender Beurteilbarkeit.

Insbesondere zur Verlaufskontrolle der extrakraniellen Karotisstenose wird in der aktuellen S3-Leitlinie primär die Duplexsonographie empfohlen [65].

1.2.2 Computertomographische Angiographie (CTA)

Der erste Computertomograph wurde 1971 durch Godfrey N. Hounsfield in London entwickelt. Da es sich um einen Einzelschicht-Scanner mit sehr langsamer Scanzeit handelte, traten viele atmungsabhängige Artefakte auf und die Darstellung war nur mäßig. Seitdem konnten viele technische Fortschritte erzielt und die Bildqualität erheblich verbessert werden. So kam 1989 das erste Spiral-CT auf den Markt, welches durch kontinuierliche Rotation von Röntgenröhre und Detektor eine deutlich niedrigere Untersuchungszeit aufwies und gleichzeitig bessere Bildrekonstruktionen in verschiedenen Ebenen ermöglichte. 1992 erschien das erste 2-Zeilen-Spiral-CT, mit welchem bei jedem Röhrenumlauf zwei Schnitte gleichzeitig aufgenommen werden konnten. Auf dieser Grundlage folgte die Entwicklung der Mehr-Zeilen-Spiral-CTs mit einem 4-Zeilen-Scanner im Jahr 1998 und vier Jahre später einem 16-zeiligen Gerät. Heute gibt es bereits 640-Zeilen-Spiral-CTs und weitere Entwicklungen, wie z.B. den Dual-Source-Computertomographen, der 2005 von Siemens vorgestellt wurde [38, 46, 47].

Grundsätzlich ist die computertomographische Darstellung der supraaortalen Gefäße nahezu überall gut und schnell verfügbar und benötigt eine nur kurze Untersuchungszeit. Das gewonnene Bildmaterial zeigt eine gute Auflösung und hohe Sensitivität (60-100%) und Spezifität (82-100%) zur Detektion und Graduierung von Stenosen [31]. Auch Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder sonstigen Implantaten können problemlos untersucht werden. Die einzigen Einschränkungen bestehen bei Implantaten im Untersuchungsbereich (zum Beispiel Zahnimplantate) welche zu Überstrahlungsartefakten führen können oder Bewegungen des Patienten, durch welche die Beurteilbarkeit der entsprechenden Gefäße deutlich vermindert oder gar unmöglich wird [39].

Nachteile der CTA bestehen in der Belastung durch ionisierende Strahlen und die unumgängliche Applikation von jodhaltigem, potentiell nephrotoxischem Kontrastmittel. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit der sorgfältigen Indikationsstellung und eine nur eingeschränkte Indikation bzw. relative Kontraindikation bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin $> 1,5$ mmol/l bzw. GFR < 40 ml/min oder hyperthyreoten Erkrankungen mit supprimierten TSH-Werten. Bei bekannten allergischen Reaktionen auf jodhaltige Kontrastmittel muss bei unverzichtbarer CTA mit Antihistaminika und Cortison prämediziert werden.

Patienten mit Diabetes mellitus, die Metformin einnehmen, sollten dies bei erhöhtem Serumkreatinin möglichst 48 Stunden, bei normalem Kreatinin unmittelbar vor der Untersuchung absetzen und die Einnahme frühestens nach 48 Stunden nach Kontrolle der Nierenwerte (Kreatinin) wieder fortsetzen. Nebenwirkungen des Kontrastmittels zeigen sich in einem aufkommenden Wärmegefühl bei Applikation, einem metallischen Geschmack, welcher nach wenigen Sekunden von selbst wieder vergeht, sowie einem vorübergehenden Übelkeitsgefühl. Allergische Reaktionen mit Exanthem, Luftnot oder gar anaphylaktischem Schockgeschehen sind heute glücklicherweise sehr selten ($<0,04\%$) [76].

1.2.2.1 Konventionelle CT-Angiographie

Für die konventionelle CTA wird ein Bolus eines jodhaltigen Kontrastmittels über eine periphere Venenverweilkanüle appliziert. Mittels Testbolustechnik oder halbautomatischer Bolustracking-Techniken mithilfe einer ROI in der Aorta ascendens wird der Scan gestartet, sobald der KM-Bolus eine ausreichende Kontrastierung der supraaortalen Gefäße gewährleistet. Die gewonnenen Daten werden üblicherweise axial, sagittal und koronar rekonstruiert und die Einzelschichten zur Diagnostik ausgewertet. Nachteile bestehen in der schlechten Abgrenzbarkeit von Gefäßen vor allem im Bereich der Schädelbasis gegenüber eng benachbarten Knochenstrukturen und den hiermit einhergehenden Artefakten. Auch Artefakte durch Bewegung oder Zahnimplantate beeinträchtigen die Bildqualität zum Teil erheblich [46, 47].

1.2.2.2 Digitale Subtraktions CT-Angiographie (DS-CTA)

Im Vergleich zur konventionellen CTA wird bei der DS-CTA zunächst eine dosisreduzierte, native Spirale des Untersuchungsbereichs angefertigt. Diese dient als Maske und wird von den anschließend (wie in 1.2.2.1 beschrieben) angefertigten Kontrastmittelrohdaten subtrahiert. Somit können insbesondere Knochenstrukturen, welche kein KM anreichern, subtrahiert werden, die Auswertung der knochennahen Gefäßstrukturen soll hierdurch erleichtert werden. Außerdem können nach Knochensubtraktion MIP-Rekonstruktionen (Maximum Intensity Projection) und 3-dimensionale Gefäßdarstellungen (3D Volume Rendering Techniques; VRT) angefertigt werden, ohne dass die umgebenden Knochenstrukturen die Sicht auf den Gefäßverlauf verdecken.

Während der Untersuchung sollten Bewegungen des Patienten zwischen nativer, dosisreduzierter Maske und der anschließenden KM-Serie vermieden werden, da die beiden Studien ansonsten nicht mehr optimal zueinander passen und Artefakte bei der digitalen Subtraktion vermehrt auftreten [1, 2, 10, 48].

1.2.3 Magnetresonanztangiographie (MRA)

Die Magnetresonanztangiographie hat sich Dank technischer Fortschritte in den letzten Jahren vor allem wegen ihrer nichtinvasiven Methode und der hohen Sensitivität und Spezifität (95% bzw. 90%) bezüglich der Erkennung und -graduierung vor allem kritischer Stenosen von 70-99% zu einer bedeutenden Alternative zur arteriellen DSA entwickelt. Die MRA geht nicht mit einer Belastung durch ionisierende Strahlen einher. Eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation der benötigten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel ist die nephrogene systemische Fibrose (NSF), das Auftreten scheint abhängig von der verwendeten Gadoliniumverbindung, der applizierten Dosis und dem Grad der vorbestehenden Niereninsuffizienz zu sein. Eine aktuelle Studie bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen und Verwendung von Gadobonat-Dimeglumine zeigt kein Auftreten von NSF innerhalb von 2 Jahren nach KM-Applikation und stellt die Sicherheit der Verwendung dieser Gadolinium-Verbindung in den Raum [12, 32, 75].

Eine MRA-Methode ist die Time-Of-Flight- (TOF-)Technik, bei welcher eine Kontrastmittelgabe nicht nötig ist. Das Signal entsteht durch Einstromeffekte nicht-gesättigter Protonenspins und die Datengewinnung erfolgt mithilfe von 3D-Gradientenecho-Sequenzen. Durch die relativ langen Aquisitionszeiten ist diese Methode jedoch anfällig für Bewegungs- und Schluckartefakte. Außerdem werden höhergradige Stenosen aufgrund von Strömungsstörungen oder Gefäßabschnitte mit turbulentem Flussprofil (z.B. Karotisbifurkation) wegen hieraus resultierendem Signalverlust enger dargestellt; sehr niedrige Strömungsgeschwindigkeiten sind TOF-angiographisch aufgrund des Signalverlusts durch frühe Ab-sättigung des Spins nicht mehr darstellbar, es kann fälschlicherweise ein Gefäßverschluss anstatt einer subtotalen Stenose diagnostiziert werden. Inzwischen kommt die TOF-MRA supraaortal nur noch zur Darstellung der intrakraniellen Gefäßabschnitte zur Anwendung.

Durch die in den letzten Jahren weiter verbreiteten MR-Geräte mit schnellen Gradientensystemen wurde die TOF-MRA insbesondere für die Darstellung der extrakraniellen Karotiden von der kontrastmittelverstärkten („contrast-enhanced, CE“) 3D-Gradientenecho-MRA abgelöst. Hierbei wird ein 3D-Datensatz gewonnen, welcher anschließend in allen benötigten Ebenen rekonstruiert werden kann (siehe Abb.1.3). Durch kürzere Aquisitionszeiten kann dieser Datensatz in ca. 20 sec erstellt werden, was mit einer deutlichen Reduktion von Bewegungs- und Schluckartefakten einhergeht. Bei Geräten mit höherer Feldstärke (z.B. 3 Tesla) kann eine zusätzliche Verbesserung der Bildqualität durch eine weiter verkürzte Aufnahmedauer oder eine erhöhte räumliche Auflösung erreicht werden. Dies ist insbesondere bei der Darstellung hochgradiger oder filiformer Gefäßstenosen von Bedeutung.

Um eine optimale Kontrastierung nach KM-Gabe zu erzielen und eine Überlagerung durch kontrastierte venöse Gefäße zu vermeiden, wird das Timing des Sequenzstarts anhand eines Testbolusverfahrens oder durch (semi-)automatische Bolusdetektionstechniken gesteuert.

Wie mit CTA und DSA gelingt mit der MRA die Darstellung sowohl der extra- als auch intrakraniellen Gefäßveränderungen (soweit cerebral peripher auflösungsbedingt beurteilbar) zur Diagnostik weiterer Stenosen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der TOF-MRA ohne notwendige KM-Gabe zur Darstellung vor allem des Circulus arteriosus willisii und der proximalen cerebralen Arterien sowie der Nachweis von cerebralen Diffusionsstörungen als Zeichen eines frischen Infarkts. Bei jungen Patienten mit Schlaganfall kann zusätzlich sehr zuverlässig das intramurale Wandhämatom bei Karotidisdissektion bevorzugt in axialen fettgesättigten T1w- und/oder Protonendichte-Sequenzen (PD) dargestellt werden. Bei kalzifizierten Plaques ist die MRA häufig aussagekräftiger als Sonographie oder CTA, bei welchen es häufiger zu Artefakten und eingeschränkter Beurteilbarkeit des Stenoseabschnitts kommt.

Die Nachteile hingegen liegen, abhängig vom zur Verfügung stehenden Gerät, in der schlechteren Auflösung und den längeren Untersuchungszeiten und der hiermit einhergehenden Anfälligkeit für Artefakte. Insbesondere die Unterscheidung von langstreckigen, höchstgradigen Stenosen (Pseudookklusionen) und echten Gefäßverschlüssen gelingt MR-angiographisch nicht sicher. In vielen Kliniken ist eine MRT nicht jederzeit und schnell verfügbar und steht somit nicht für die Versorgung von Notfällen bereit. Kontraindikationen für eine MRA sind Patienten mit Klaustrophobie, implantierten Herzschrittmachern oder sonstigen ferromagnetischen Implantaten oder Fremdkörpern (z.B. Metallsplitter) [22, 23, 32, 37, 62].

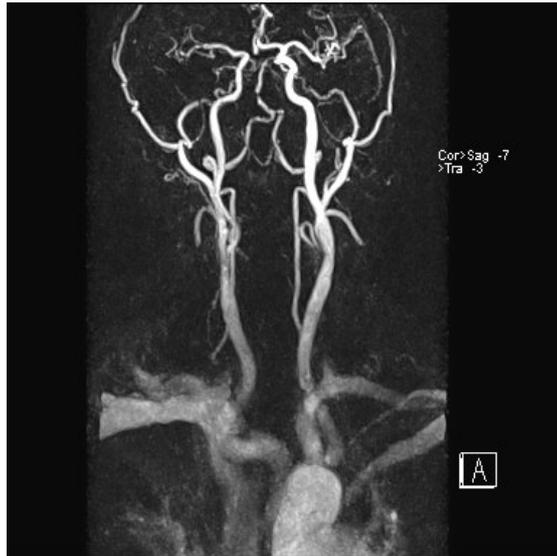


Abbildung 1.3: 3D-Rekonstruktion einer kontrastmittelgestützten MRA

1.2.4 Arterielle Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die arterielle digitale Subtraktionsangiographie ist auch als konventionelle Angiographie bekannt und wird auch heute noch in sehr vielen Studien als Referenz-Standard für die Klassifikation der Karotisstenosen verwendet.

Hierbei wird die Arteria femoralis in der Leiste punktiert und ein Katheter arteriell retrograd bis in den Aortenbogen vorgeschoben. Über diesen Katheter können nun selektiv die einzelnen Gefäße mit iodhaltigem Kontrastmittel gefüllt und mit Hilfe eines Durchleuchtungsgerätes aus verschiedenen Winkeln dargestellt werden. So erhält man Aussagen über den Gefäßbaum, der von der kontrastierten Arterie versorgt wird. Vorteile der DSA liegen vor allem in der hohen Auflösung und der guten Darstellung von Tandemstenosen, da hämodynamische Veränderungen sich nicht auf die Bildgebung auswirken. Durch die Darstellung des inneren Gefäßdurchmessers mit intraluminalem Kontrastmittel kann jedoch nur der distale Stenosegrad nach NASCET-Kriterien relativ sicher bestimmt werden, der lokale Stenosegrad nach ECST kann wegen der fehlenden Abgrenzbarkeit des äußeren Gefäßdurchmessers nur abgeschätzt werden.

Ein Nachteil dieser sehr zuverlässigen diagnostischen Methode ist die Notwendigkeit des intraarteriellen Eingriffs. Hierdurch ist das Risiko für ein periprozedurales Ereignis wie TIA, Schlaganfall oder Tod, z.B. durch katheterinduzierte Thromboembolie oder die Injektion kleiner Gasblasen, gegeben und liegt laut verschiedenen Studien bei etwa 1-4 % [11]. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind postprozedurale Blutungsneigung, Nach-

blutung der Punktionsstelle mit Hämatombildung, Entstehung eines Aneurysma spurium oder einer arteriovenösen Fistel an der arteriellen Kanülierungsstelle in der Leiste, evtl. mit der Notwendigkeit der anschließenden gefäßchirurgischen Versorgung, sowie die notwendige ionisierende Strahlung. Aufgrund der verwendeten iodhaltigen Kontrastmittel besteht auch hier eine relative Kontraindikation bei Niereninsuffizienz und bestimmten Schilddrüsenerkrankungen. Bei Allergien gegen jodhaltige Kontrastmittel muss wie bei der CTA eine Prämedikation mit Antihistaminika sowie Cortison durchgeführt werden [3, 11, 13, 53].

2 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Bildqualität der digitalen Subtraktions CT-Angiographie im Hinblick auf die Genauigkeit der Knochensubtraktion sowie die Beurteilung der Durchführbarkeit der halbautomatischen Stenosegradmessung. Zusätzlich sollen die gemessenen Stenosegrade mit duplexsonographischen Befunden auf Übereinstimmung geprüft werden.

Ein Vergleich der Stenosegrade mit Befunden einer intraarteriellen Angiographie (DSA) erfolgte für diese Studie nicht, da das für die Patienten hohe periprozedurale Risiko einer zusätzlich nur zu Studienzwecken durchgeführten DSA ethisch nicht vertretbar wäre.

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde am Institut für Radiologie und Nuklearmedizin des Schwarzwald-Baar-Klinikums Villingen-Schwenningen durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die vom 01.05.2009 bis zum 31.10.2010 mit Verdacht auf oder mit bereits nachgewiesener einseitiger oder beidseitiger symptomatischer Karotisstenose in der Abteilung für Neurologie oder der Abteilung für Gefäß- und Thoraxchirurgie des Schwarzwald-Baar-Klinikums vorstellig wurden. Bei pathologischem Duplexsonographiebefund der betroffenen Gefäße wurde bei allen Patienten, für die aufgrund dieses Befundes eine operative Therapie in Erwägung gezogen wurde, eine supraaortale CT-Angiographie zur weiteren Abklärung der OP-Indikation und der Therapieplanung durchgeführt. Auch diejenigen Patienten, bei denen ein Duplex-Befund nicht eindeutig war oder bei welchen die Sonographiebedingungen eine genaue Diagnostik verhinderten (z.B. durch starke Kalkplaques an den Gefäßen), wurden einer CT-Angiographie zugeführt.

Ein Ethik-Antrag wurde hierfür nicht gestellt, da dieser Verlauf der klinischen Routine entspricht und keine zusätzlichen Interventionen für die Studie vorgenommen wurden. Alle Patienten oder deren gesetzliche Vertreter wurden im Voraus über die jeweiligen diagnostischen Maßnahmen aufgeklärt und erklärten hierzu ihr Einverständnis.

Bei bestehender Medikation mit Metformin wurde die Einnahme wenn möglich 48 Stunden vor der Untersuchung, spätestens jedoch ab dem Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens 48 Stunden pausiert und nach Kontrolle des Kreatinins bei normalen Werten wieder fortgesetzt.

Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin ($\geq 1,5$ mmol/l, GFR < 50 ml/min), Hypertyreose, bekannter Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel sowie unkooperative Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im Zeitraum von 01.05.2009 bis 31.10.2010 wurde bei 59 Patienten in Folge eines pathologischen, unklaren oder nicht erhebaren Dopplersonographie-Befundes eine digitale Subtraktions-CT Angiographie durchgeführt. Der Altersdurchschnitt betrug 69,57 Jahre (52 - 84 Jahre, Median 70 Jahre), 34 Patienten waren männlich (58%), 25 Patienten weiblich (42%).

Zwei Patienten, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da beim Speichern der Bildererien ein Teil der Rohdaten verloren ging und zum Zeitpunkt der Auswertung keine komplette Bildanalyse mehr möglich war.

Weitere fünf Patienten wurden aus anderen Indikationen als oben angegeben einer DS-CTA zugeführt, weshalb gar keine oder keine zeitnahe sonographische Untersuchung stattfand. In die Auswertung der Bildqualität wurden diese fünf Ergebnisse mit einbezogen, für den Teil des Stenosegradvergleichs mit der Duplexsonographie wurden diese Patienten hingegen ausgeschlossen.

2.2 Sonographie

Die Doppler- und Duplexsonographie erfolgte im Dopplerlabor der Abteilung für Neurologie durch zwei langjährig erfahrene Elektrophysiologisch-Technische Assistentinnen (EPTA). Untersucht wurde mit dem Gerät LOGIQ E9 der Firma GE Healthcare und dem dazugehörigen Linearschallkopf 9L.

Es wurden am halb liegenden Patienten bei leicht überstrecktem Kopf die extrakraniellen Gefäße (ACC, ACE, ACI) beidseits im Längs- und Querschnitt beurteilt. Hierfür wurden die maximalen systolischen sowie enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten in verschiedenen Abschnitten, unter anderem prä-, intra- und poststenotisch, doppler- und duplexsonographisch gemessen. Es erfolgte eine Messung der Dopplerfrequenzverschiebung [kHz] und, sofern möglich, eine winkelkorrigierte Strömungsgeschwindigkeitsmessung [cm/s]. Weiterhin wurden die Gefäße auf Strömungsstörungen untersucht. Im B-Bild wurden sichtbare Plaques und Stenosen beurteilt und die Intima-Media-Dicke (IMT) als Hinweis auf ein erhöhtes atherosklerotisches Risiko gemessen. Aus der Zusammenschau dieser Befunde erfolgte die Einteilung in die lokalen Stenosegrade in Prozent, unter anderem mit Hilfe von Tabellen mit Standardflussgeschwindigkeiten der verschiedenen Gefäßabschnitte. Ebenso wurden die intrakraniellen Gefäße routinemäßig transkranial beurteilt, was für diese Studie aber von untergeordneter Bedeutung war. Die Befunde wurden ausführlich handschriftlich und zusammenfassend elektronisch dokumentiert und in der Abteilung archiviert.

2.3 Computertomographie

Alle Patienten erhielten, sofern nicht bereits vorhanden, einen peripher-venösen Zugang mindestens der Größe 20 Gauge am Handrücken, Unterarm oder kubital für die Injektion des Kontrastmittels. Anschließend wurden sie auf dem CT-Tisch auf dem Rücken liegend bequem gelagert, der Kopf wurde in der Kopfschale des CT mit Polstern seitlich stabilisiert, um Bewegungen zu minimieren. Die Patienten wurden angewiesen, normal zu atmen bzw. die Atemanweisungen zur Bildgewinnung zu befolgen und Bewegungen sowohl während der Scans als auch zwischen den beiden Scans zu vermeiden. Alle Untersuchungen erfolgten mit einem 40-Zeilen Computertomographen (Siemens Somatom Definition AS).

Mittels eines angefertigten Topogrammes wurde der relevante Scanbereich vom Aortenbogen bis zum Schädeldach festgelegt und der erste Scan zur Gewinnung der nativen CT-Bildserie ohne Kontrastmittel gestartet. Um die Strahlenbelastung für den Patienten möglichst gering zu halten, erfolgte eine Dosisanpassung, da für die native Maske für die DS-CTA eine deutlich niedrigere Strahlendosis ausreicht als für Nativ-CTs, die aus anderen Gründen diagnostisch auswertbar und damit von besserer Bildqualität sein müssen.

Direkt im Anschluss an den Nativscan wurde die Kontrastmittelgabe von 60 ml Imeron 400 MCT (Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland), und einem anschließenden Bolus von 100 ml Kochsalzlösung über die periphere Venenverweilkanüle mit einem Fluss von 4-5 ml/sec durch einen Injektor (Firma Medrad) gestartet. Nach einer voreingestellten Pause von 10 Sekunden nach dem Start der Injektion wurde sekundlich ein Niedrigdosisbild an der Stelle einer zuvor im Nativscan festgelegten „Region of Interest“ (ROI) in der Aorta ascendens erstellt und die Dichte innerhalb dieser ROI automatisch gemessen. Sobald diese einen Wert von 130 Hounsfield Units (HU) überstieg und damit eine ausreichende Kontrastierung der Gefäße gewährleistet war, startete der Scan automatisch und es wurde die CTA-Serie mit dem gleichen Bildausschnitt wie beim Nativscan erstellt (Bolus-Tracking).

Angefertigt wurden die Daten mit einer Schichtdicke von 0,75 mm, einem Pitch-Faktor von 1,3 und einem daraus resultierenden Tisch-Vorschub von 39 mm pro Umdrehung der Detektor-Röhreneinheit. Die verwendete Spannung betrug 120 kV, der Röhrenstrom wurde ausgehend von der voreingestellten Referenz von 120 mAS mit Hilfe der Software CareDose 4D automatisch an den betreffenden Patienten angepasst.

Anschließend erfolgten Rekonstruktionen des Rohdatensatzes mit einem Rekonstruktionsintervall von 1 mm und 5 mm axial sowie 2 mm coronar und sagittal.

Die somit gewonnenen Datensätze der beiden Scans wurden an eine unabhängige Workstation (Syngo MMWP VE 36A, Siemens Medical Solutions, Forchheim) übermittelt und gespeichert. Durch Einspielen der nativen Schichten und der CTA-Bilder in das Softwareprogramm „NeuroDSA“ der Workstation erfolgte automatisch die Abgleichung und Subtraktion der Bildserien für das Erstellen der DS-CTA-Serien, die ebenfalls gespeichert wurden. Somit lag durch eine Untersuchung sowohl eine konventionelle CTA als auch eine DS-CTA vor. Eine genaue Beschreibung des zugrunde liegenden Subtraktionsalgorithmus wurde bereits von Lell et al. publiziert [2].

2.3.1 Bildbeurteilung

Für die Auswertung der Bildqualität wurden die 3D Darstellung (VRT-Rekonstruktion) der DS-CTA sowie die axialen Einzelschichten (multiplanare Rekonstruktion, MPR) der DS-CTA und CTA verwendet. In Einzelfällen wurden zusätzlich koronare oder sagittale Ebenen herangezogen, um eine bessere Aussage treffen zu können.

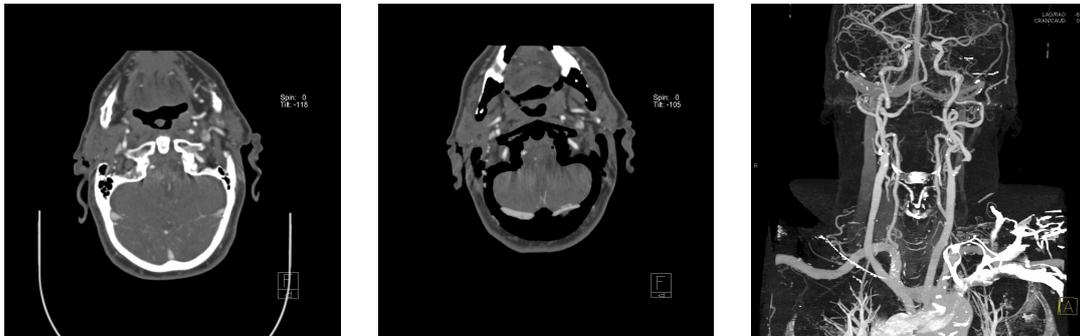


Abbildung 2.1: MPR axial, CTA sowie DS-CTA und 3D DSCTA mit unvollständiger Knochensubtraktion vor allem des Unterkiefers

Um eine ausreichende Kontrastierung der Gefäße sicher zu stellen wurden in den axialen Schichten der CTA-Serie in den Aa. carotides communes beidseits ca. 1-2 cm kaudal der Karotisbifurkation die Dichtewerte in Hounsfield Unit (HU) bestimmt. Dies erfolgte mittels einer runden ROI in der Regel mit einer Größe von 20mm^2 . Für die Auswertung wurde jeweils der angegebene Durchschnittswert innerhalb dieser ROI verwendet.

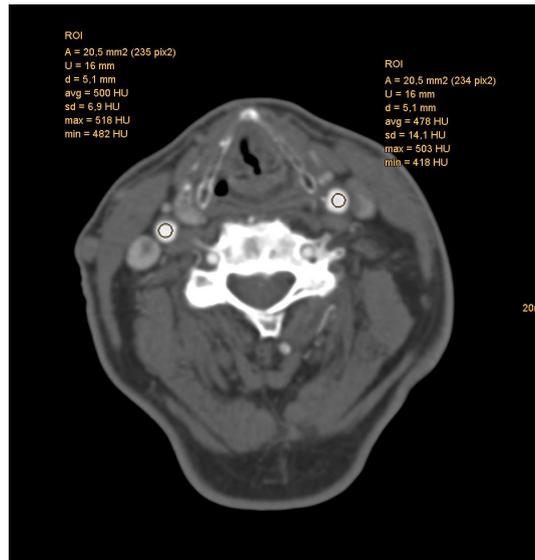


Abbildung 2.2: Beispiel für die Messung der Kontrastmitteldichte in HU in der distalen ACC beidseits mithilfe einer ROI

Die Beurteilung der Qualität der verschiedenen Bildserien erfolgte durch die Beurteilung von

- der Qualität der Knochensubtraktion,
- der Darstellung der Gefäße,
- der Sichtbarkeit kleiner Gefäße in direkter Nähe zu Knochen, hier der Arteria ophthalmica sowie der Arteria cerebelli posterior inferior (PICA), für welche eine genaue Knochensubtraktion von Bedeutung ist,
- und verschiedener Artefakte.

Die Bildqualität insgesamt wurde (nach Lell et al.[2]) mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala (1=sehr schlecht, 5= sehr gut) bewertet. Die Zuteilung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- 1 = *keine Diagnostik möglich*
- 2 = *schlechte Qualität*, diagnostische Aussagen stark eingeschränkt
- 3 = *akzeptable Bilder*: größere Knochenreste sichtbar, vor allem wegen Bewegung des Patienten während einer der beiden Aufnahmen oder durch Bewegungen von Kiefer, Rippen, Wirbelfortsätzen. Beurteilung der Gefäße an der Schädelbasis trotzdem möglich

- 4 = *gute Qualität*: einzelne Knochenreste sichtbar, aber keine Einschränkung auf Sicht und Beurteilung der Gefäße
- 5 = *exzellente Bildqualität*: Nur Gefäßstrukturen sichtbar, ohne Artefakte und Knochenreste

Zusätzlich wurde bei allen Bildserien die Sichtbarkeit der A. ophthalmica und der PICA, die im Canalis opticus bzw. an der Schädelbasis teilweise sehr nah am Knochen liegen, sowohl in den Einzelschichtdarstellungen von DS-CTA und CTA als auch in der 3D-Rekonstruktion der DS-CTA beurteilt. Hier wurde in 3 Stufen eingeteilt, wobei

- 1 = *nicht abgrenzbar*: Gefäß ist im gesamten Verlauf nicht abgrenzbar
- 2 = *teilweise abgrenzbar*: Gefäß ist zu irgend einem Teil im Verlauf abgrenzbar, aber nicht komplett
- 3 = *sehr gut und komplett abgrenzbar*: Gefäß kann vom Abgang bis nach intraorbital bzw. intracerebellär gut verfolgt werden

2.3.2 Halbautomatische Stenosegraduierung

Im Fenster „InSpace“ der zugehörigen Workstation wurden die DS-CTA- als auch die CTA-Serien in dem von der Herstellerfirma vorgefertigten Programm „Head&Neck - Carotiden“ geladen, um die Stenose halbautomatisch auszumessen. Zur Auswertung standen hier axiale, sagittale und koronare Schichten (MPR) parallel zur Verfügung.

Nun wurde das zu vermessende Gefäß durch Markieren jeweils eines proximalen und eines distalen Gefäßpunktes bestimmt, woraufhin das Gefäß im markierten Verlauf dargestellt wird. Bei fehlerhafter Gefäßverfolgung, z.B. durch ein anderes überlagerndes Gefäß, bestand die Möglichkeit der manuellen Korrektur des Verlaufs.

Anschließend wurde der Punkt der maximalen Stenose festgelegt und mit einem Messpunkt versehen. Ein zweiter Messpunkt als Referenz erfolgte an einer distalen Stelle, an welcher das Gefäß nicht stenosiert, aber auch nicht mehr poststenotisch dilatiert war (distaler Stenosegrad; NASCET-Kriterien). Die Software rechnete daraus zu beiden Messpunkten automatisch die Gefäßquerschnittsflächen in mm^2 als auch die Gefäßdurchmesser in mm aus und berechnete die dazugehörigen Stenosierungsausprägungen in Prozent.

Bei fehlerhaften Gefäßquerschnitten, z.B. durch Einbeziehen eines Kalk-Plaques ins Gefäßlumen an der Stelle der maximalen Stenose, konnte das noch verbleibende Lumen manuell korrigiert und damit der Gefäßquerschnitt und der Stenosegrad genauer bestimmt werden.

Die Ausmessungen der stenosierten Karotiden wurden auf diese Weise sowohl in der DS-CTA als auch in der CTA durchgeführt und die Ergebnisse als AVA-Bericht gespeichert.

Die gesamte Beurteilung erfolgte durch einen Assistenzarzt der Radiologie und einen erfahrenen Facharzt für Radiologie im Konsens ohne Kenntnis des Duplexsonographiebefundes. Die Bildserien DS-CTA in 3D, sowie die Einzelschichtdarstellung DS-CTA und CTA der Patienten wurden randomisiert und unabhängig voneinander beurteilt.

Zwischen der Auswertung von Bildserien zum gleichen Patienten lagen mindestens zwei Wochen, um eine Wiedererkennung zu vermindern.

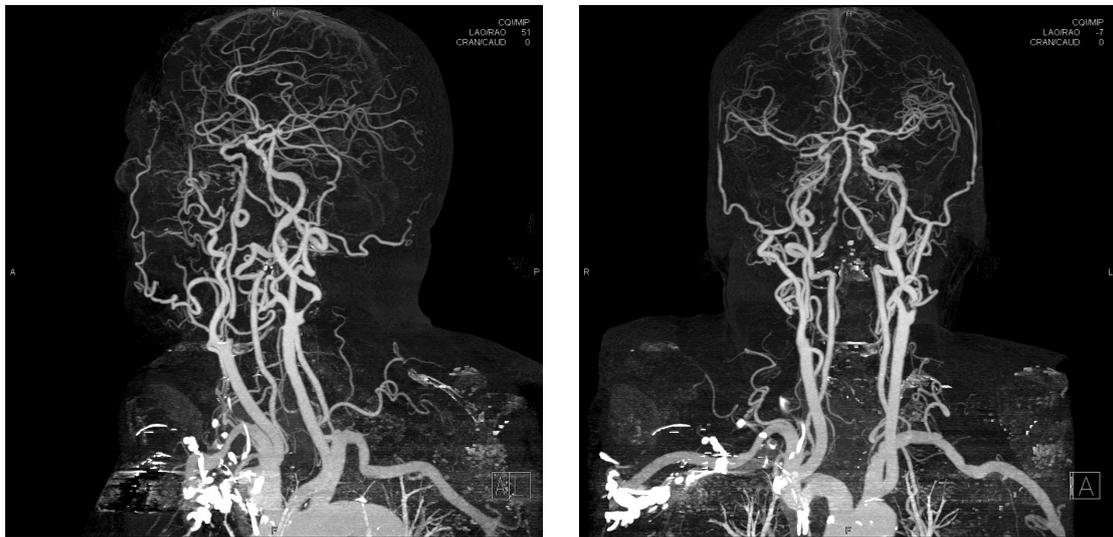


Abbildung 2.3: Beispiel einer 3D-Rekonstruktion der DSCTA eines männlichen Patienten mit beidseitiger, filiformer Abgangsstenose der ACI; nur einzelne Artefakte

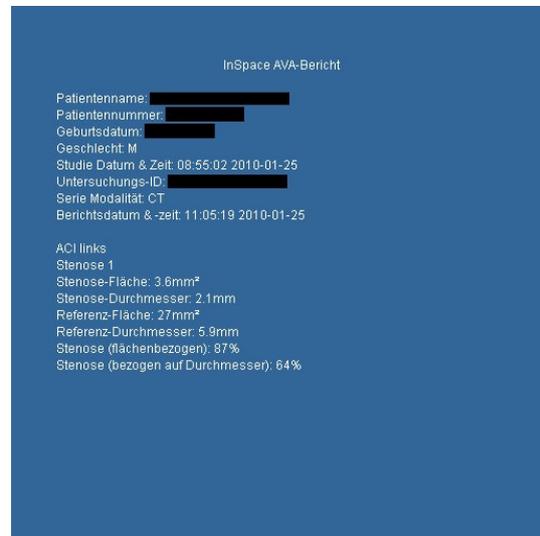
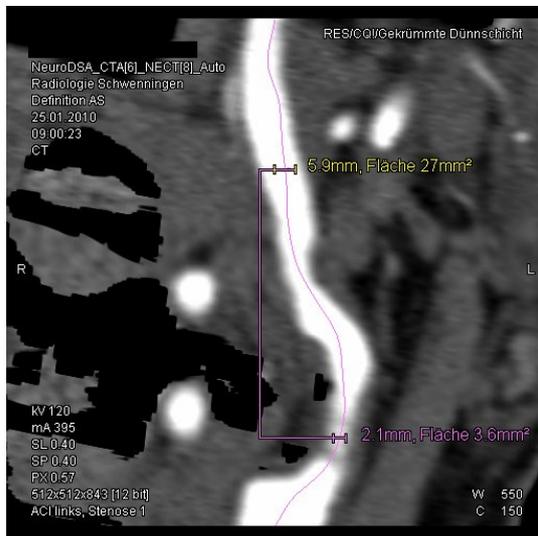
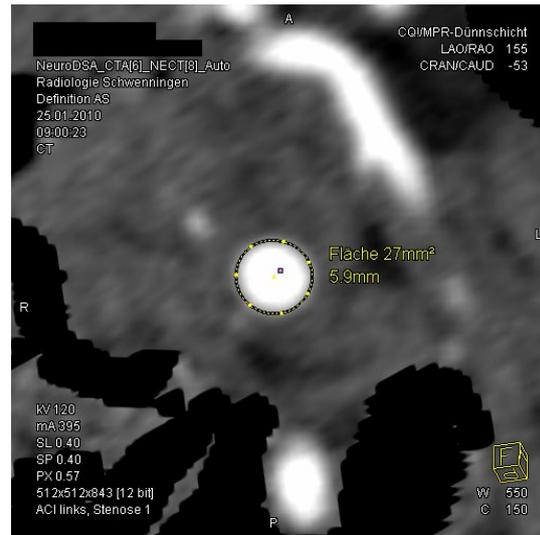
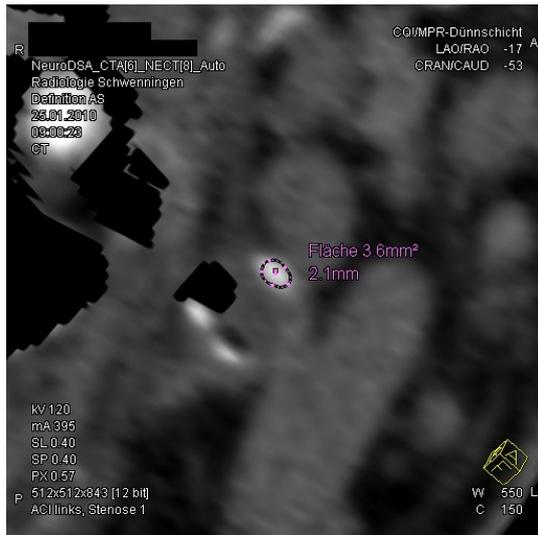


Abbildung 2.4: Beispiel der halbautomatischen Stenosemessung der linken ACI des selben Patienten mit dem Ergebnis einer 87%-igen Stenose (bezogen auf den Gefäßquerschnitt).

Die Messstellen wurden manuell auf Höhe der maximalen Stenose und distal im Bereich eines weitgehend unveränderten Gefäßabschnitts festgelegt. Das Ausmessen der Gefäßquerschnittsfläche und die Stenosegraduierung erfolgte hieraus aufgrund der artefaktfreien Angiographie automatisch ohne Komplikationen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von Fr. Dr. Eva Schlenker, zum Studienzeitpunkt wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hohenheim. Verwendet wurde das Statistik-Programm Stata Version 11.

Die Daten zum Patientenkollektiv wurden deskriptiv nach Alter und Geschlecht ausgewertet. Die Beurteilung der Bildqualität anhand der 5-Punkte-Skala ebenso wie die Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße mithilfe der 3-Punkte-Skala erfolgte deskriptiv unter Bestimmung der Probandenanzahl, dem jeweiligen Mittelwert und dem Median zu den drei Untersuchungsmodalitäten CTA, DSCTA und 3D DSCTA, bei der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße für jedes der vier Gefäße einzeln.

Aufgrund der Heterogenität der verbliebenen Knochenreste, den vermuteten Ursachen hierfür sowie anderer aufgefallener Artefakte und den Schwierigkeiten beim Ausmessen der Karotisstenosen erfolgte keine statistische Auswertung, sondern lediglich eine Aufzählung und bildliche Darstellung mittels Diagrammen. Die Auswertung des Kontrastmittel-Enhancements wurde zunächst deskriptiv mit Mittelwert, Minimum und Maximum zusammengefasst, anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Beurteilung der Bildqualität bzw. der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße mit dem Dichtewert des KM-Bolus mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt.

Bezüglich der Stenosegrade der ACI erfolgte die Bestimmung von Gesamtzahl, Mittelwert sowie Abhängigkeit der Stenosegrade vom Geschlecht. Zur weiteren statistischen Auswertung erfolgte eine Einteilung nach dem Stenosegrad der ACI in vier Kategorien entsprechend den diagnostisch relevanten Eingruppierungen. Hiermit wurde der Zusammenhang der beiden Untersuchungsmethoden CTA und DSCTA bezüglich der gemessenen Stenosegrade mithilfe des Chi2-Tests sowie dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman ausgewertet. Ergänzende Durchführung eines t-tests (Konfidenzintervall 95%) zur Bestimmung der Signifikanz der Differenzen der Stenosegrade von DSCTA und CTA.

Die einzelnen Stenosen an ACC oder ACE wurden aufgrund der geringen Anzahl statistisch nicht weiter ausgewertet.

Die Korrelation der CT-angiographisch bestimmten Stenosegrade mit den dopplersonographischen Befunden erfolgte nach Einteilung in vier Stenosegruppen deskriptiv und unter Anwendung des Chi2-Tests und des Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

3 Ergebnisse

Um Verwechslungen oder Verständnisschwierigkeiten der drei verglichenen CT-Untersuchungsmethoden zu vermeiden, werden diese Begriffe zunächst nochmals erklärt (siehe Abb. 3.1).

Unter CTA sind im Folgenden die meist axialen Einzelschichtserien der kontrastmittelgestützten CT-Angiographie gemeint, die ohne zusätzliche Maske oder Algorithmen zur Knochensubtraktion verwendet werden.

Die DSCTA steht für die digitale Subtraktions-CT-Angiographie, bei welcher eine zunächst nativ und dosisreduziert angefertigte „Maske“ von der kontrastmittelgestützten Serie subtrahiert und somit vor allem Knochen (und bei Bedarf auch andere Weichteilstrukturen) subtrahiert werden können. Es entstehen axiale Einzelschichtserien mit „schwarzen Löchern“ im Bereich knöcherner Strukturen.

Für die 3D DSCTA wird der selbe Subtraktionsalgorithmus verwendet wie für die DSCTA. Aus diesen Daten wird anschließend eine 3D-Bildserie (VRT; Volume rendering technique) errechnet, welche zur Auswertung herangezogen wird.

Es wurden pro Patient jeweils subtrahierte und nicht-subtrahierte Einzelschichten sowie subtrahierte 3D-Rekonstruktionen ausgewertet.

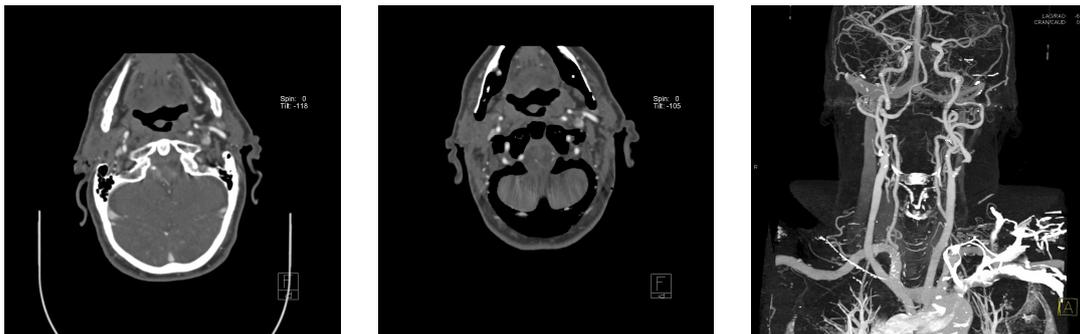


Abbildung 3.1: von links nach rechts: Beispiel der CTA, DSCTA und 3D DSCTA eines Patienten

3.1 Bildqualität

3.1.1 Beurteilung der Auswertbarkeit anhand einer 5-Punkte-Skala

Wie in 2.3.1 beschrieben, erfolgte zunächst die Beurteilung der Gesamtqualität der erhobenen Bilder anhand einer 5-Punkte-Skala.

	Anzahl	Mittelwert	Median
3D DSCTA	57	3,3	3
DSCTA	57	3,77	4
CTA	57	4,25	4

Tabelle 2: Beurteilung der Gesamtbildqualität anhand einer 5-Punkte-Skala für die drei Methoden

Hierbei zeigte sich eine höher bewertete Bildqualität der Einzelschichten von DS-CTA und CTA gegenüber der 3D-Darstellung der DSCTA. Bei einem Median von 4 lag für die Einzelschichten der CTA und DSCTA eine gute Bildqualität mit nur geringen Artefakten ohne Einschränkung der Beurteilbarkeit der Gefäße vor. Für die 3D DSCTA hingegen lag mit einem Median von 3 insgesamt eine etwas schlechtere Bildqualität mit deutlich mehr Artefakten durch Patientenbewegungen vor. Die Beurteilung der zervikalen Gefäße war trotzdem ohne große Einschränkungen möglich.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zeigte mit positiven Werten einen Zusammenhang der Methoden. Ein starker Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten (KK) $>0,5$ bestand für die 3D DSCTA und die DSCTA, ein schwacher Zusammenhang hingegen für 3D DSCTA und CTA. Dies weist darauf hin, dass die 3D-Rekonstruktion stark mit der Qualität der Einzelschichten der DSCTA zusammenhängt, wenn Maske oder KM-Serie in den Einzelschichten Artefakte zeigen, schränken diese die 3D-Rekonstruktion ebenso ein. Hingegen hängt die Qualität der 3D DSCTA weniger mit den nicht subtrahierten Einzelschichten der CTA zusammen, was auf die hohe Bedeutung der korrekt zueinander passenden Scans und des genauen Subtraktionsalgorithmus für eine gute DSCTA-Qualität hinweist.

KK Spearman	3D DSCTA	DSCTA	CTA
3D DSCTA	1		
DSCTA	0,6997	1	
CTA	0,2854	0,4062	1

Tabelle 3: Zusammenhang der Bildqualität der drei Methoden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman

3.1.2 Beurteilung der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße anhand einer 3-Punkte-Skala

Mit einem Median von 2 ließen sich die PICA beidseits in den DSCTA und den 3D DSCTA-Serien zumindest teilweise, jedoch nicht im gesamten Verlauf abgrenzen. Die CTA hingegen zeigte mit einem Median von 3 eine gute Abgrenzbarkeit der kleinen

PICA-Gefäße. Bei genauerem Betrachten der Mittelwerte war die Differenz zwischen 3D DSCTA und DSCTA mit 0,58 Punkten rechts und 0,55 Punkten links größer als die Differenz zwischen DSCTA und CTA mit nur 0,2 Punkten links und 0,21 Punkten links. Dies veranschaulichen die Diagramme deutlicher als die Tabelle.

PICA		Anzahl	Mittelwert	Median
links	3D DSCTA	56	1,75	2
	DSCTA	57	2,33	2
	CTA	57	2,53	3
rechts	3D DSCTA	56	1,8	2
	DSCTA	57	2,35	2
	CTA	57	2,56	3

Tabelle 4: Beurteilung der Abgrenzbarkeit der PICA in den drei Methoden anhand einer 3-Punkte-Skala

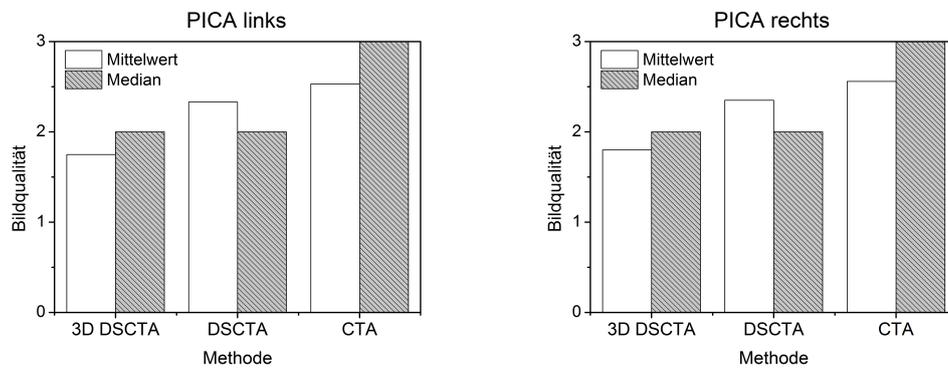


Abbildung 3.2: Ergänzende Diagramme zur Beurteilung der Abgrenzbarkeit der PICA in den drei Methoden anhand einer 3-Punkte-Skala

Die Abgrenzbarkeit der A. ophthalmica zeigte für beide Seiten einen Median von 2 mit zumindest teilweise abgrenzbarem Gefäßverlauf in allen drei Methoden. Auch hier fand sich allerdings eine Differenz der Mittelwerte mit Werten um bis zu 0,69 Punkte zwischen 3D DSCTA und CTA links und um 0,58 Punkte zwischen 3D DSCTA und DSCTA links. Die Differenz zwischen CTA und DSCTA war mit 0,11 Punkten links und

0,07 Punkten rechts nur minimal. Auch dies wird durch die folgende Tabelle und die Diagramme nochmals veranschaulicht.

A. ophthalmica		Anzahl	Mittelwert	Median
links	3D DSCTA	55	1,58	2
	DSCTA	56	2,16	2
	CTA	56	2,27	2
rechts	3D DSCTA	55	1,64	2
	DSCTA	56	2,16	2
	CTA	56	2,23	2

Tabelle 5: Beurteilung der Abgrenzbarkeit der A. ophthalmica in den drei Methoden anhand einer 3-Punkte-Skala

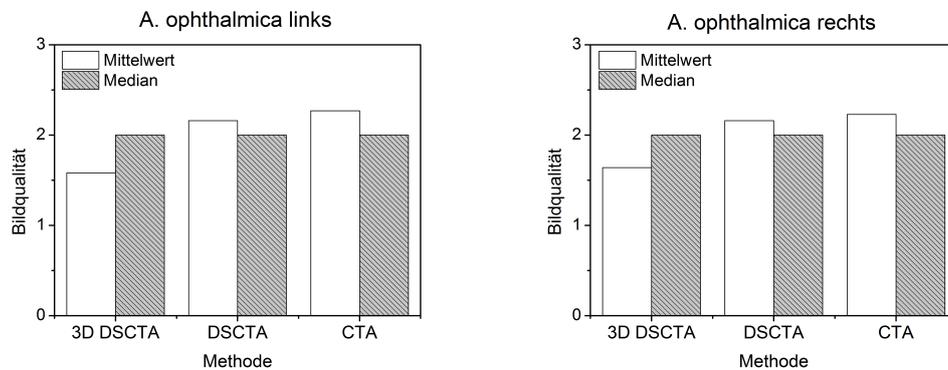


Abbildung 3.3: Ergänzende Diagramme zur Beurteilung der Abgrenzbarkeit der A. ophthalmica in den drei Methoden anhand einer 3-Punkte-Skala

Sowohl für die PICA als auch für die A. ophthalmica beidseits zeigte sich eine Überlegenheit der Abgrenzbarkeit in den CTA-Schichten gegenüber der DSCTA sowohl in den Einzelschichten als auch der 3D-Darstellung. Bei der PICA beidseits war der Unterschied etwas deutlicher ausgeprägt (beidseits Median CTA = 3, DSCTA = 2, 3D DSCTA = 2) als bei der A. ophthalmica (beidseits Median = 2 in allen drei Methoden).

Der Zusammenhang der Bildqualität zwischen den drei Methoden wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet, hierbei bedeuten positive Werte eine tendenziell gleiche Bewertung. Ein starker Zusammenhang besteht bei Werten $>0,5$. Bezüglich der PICA links bestand zwischen allen Methoden ein starker Zusammenhang, was eine ähnliche Einstufung bezüglich der Beurteilbarkeit bedeutet. Die A. ophthalmica rechts zeigte die niedrigsten Werte zwischen 0,2353 und 0,4358, insbesondere stimmten

die Einstufungen zwischen 3D DSCTA und DSCTA am wenigsten überein, was unter anderem an den sehr dünnlumigen Gefäßen liegen könnte.

A. ophthalmica rechts	3D DSCTA	DSCTA	CTA
3D DSCTA	1		
DSCTA	0,2353	1	
CTA	0,3139	0,4358	1

Tabelle 6: Zusammenhang der Beurteilbarkeit kleiner Gefäße zwischen den Methoden mit Hilfe des KK nach Spearman, beispielhaft anhand der A. ophthalmica rechts

PICA links	3D DSCTA	DSCTA	CTA
3D DSCTA	1		
DSCTA	0,6171	1	
CTA	0,5218	0,7655	1

Tabelle 7: Zusammenhang der Beurteilbarkeit kleiner Gefäße zwischen den Methoden, KK nach Spearman der PICA links

In nahezu allen durchgeführten Untersuchungen fanden sich unvollständig subtrahierte Knochenanteile verschiedener Skelettabschnitte. Lediglich zwei intubiert beatmete Patienten zeigten keine Bewegungsartefakte und nur diskrete Atemartefakte. Vor allem bei Atem- und Schluckbewegungen, welche für die Dauer der Untersuchung nicht unterdrückt werden konnten, wurden Teile von Rippen, Zungenbein (Hyoid), Clavicula und Trachea nicht vollständig subtrahiert. Bei einem Großteil wurde bei der Auswertung keine eindeutige Bewegung als Ursache der unsubtrahierten Knochenanteile angegeben, teils aufgrund nur geringer Bewegungen einzelner Strukturen ohne eindeutig zuordenbare Bewegungsrichtung. Hier waren nur kleine, für die Auswertung nicht relevante Knochenanteile sichtbar. Diese Fälle entsprechen den unter „keine“ in der Abbildung „Ursachen für Knochenreste“ aufgeführten.

Weitere Artefakte, welche die Bildqualität zum Teil stark beeinflussten waren z.B. Überstrahlungen durch Metallimplantate, vor allem Zahnimplantate. Einzelne Artefakte entstanden durch die CT-Kopfstütze oder EKG-Elektroden.

In den folgenden Grafiken sind die häufigsten Artefakte und die vermuteten Ursachen orientierend dargestellt.

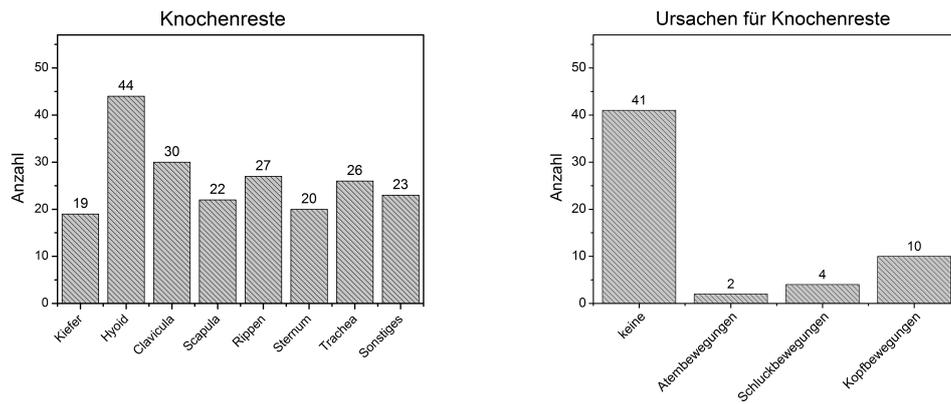


Abbildung 3.4: Darstellung verschiedener unvollständig subtrahierter Knochenanteile und deren vermutete Ursache

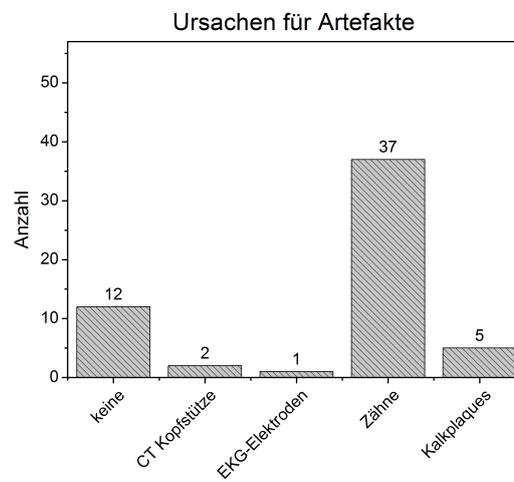


Abbildung 3.5: Verschiedene, häufige Artefakte, die zu einer Beeinträchtigung der Bildqualität führen

3.1.3 Beurteilung der Kontrastierung

Um eine ausreichende Kontrastierung der auszuwertenden Gefäße zu gewährleisten wurde die Dichte in HU in der Arteria carotis communis (ACC) beidseits für alle 57 Patienten gemessen. Es zeigte sich beidseits in allen Fällen eine ausreichende Kontrastierung mit HU-Werten >260 (rechts: Mittelwert = 463,65 HU, Min = 267 HU, Max = 657 HU; links: Mittelwert = 456,33 HU, Min = 263 HU, Max = 677 HU).

A. ophthalmica links	HU ACC	DSCTA	3D DSCTA	CTA
HU ACC	1			
DSCTA	0,2229	1		
3D DSCTA	0,1486	0,3237	1	
CTA	0,0184	0,4185	0,3227	1

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße und der Kontrastierung (HU)

Beispielhaft für die linke A. ophthalmica zeigte der niedrige Korrelationskoeffizient nach Spearman insbesondere für die CTA mit einem Wert nahe 0 keinen signifikanten Zusammenhang der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße zum Dichtewert des KM-Bolus, ein deutlich dichter KM-Bolus ergab keine bessere Auswertbarkeit. Hingegen war der Korrelationskoeffizient für die DSCTA mit 0,22 etwas höher, hier schienen höhere Dichtewerte stärker mit einer guten Auswertbarkeit zusammenzuhängen. Der Zusammenhang bei der Beurteilung der Einzelschichten war ausgeprägter als für die 3D-Rekonstruktion. Mit Werten $< 0,5$ bestand jedoch für keine Methode ein starker Zusammenhang zum KM-Bolus bei ausreichender Kontrastierung in allen Untersuchungen.

Für die rechte A. ophthalmica sind die Korrelationswerte weniger eindeutig (Tabelle im Anhang).

3.2 Stenosegraduierung

3.2.1 Stenosemessung für DSCTA und CTA

Die Stenosemessung ist nur anhand der axialen Einzelschichten möglich und erfolgte unabhängig voneinander für DSCTA und CTA.

Ausgemessen wurden die linke ACI bei 57 Patienten und die rechte ACI bei 56 Patienten. Es ergaben sich durchschnittliche Stenosegrade links von 36% in der DSCTA und 36,5% in der CTA sowie rechts von 41,5% in der DSCTA und 41 % in der CTA. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied der Verteilung bei der Sortierung nach Geschlecht. Zur

weiteren statistischen Auswertung erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen nach dem Stenosegrad der ACI <50% (1), 50-69% (2), 70-99% (3) und 100% (4) entsprechend den diagnostisch relevanten Eingruppierungen.

links	CTA				rechts	CTA			
DSCTA	1	2	3	4	DSCTA	1	2	3	4
1	33	1	1	0	1	27	1	0	0
2	1	3	1	0	2	2	4	3	0
3	0	2	11	0	3	0	2	14	0
4	0	0	1	3	4	0	0	0	3

Tabelle 9: Zusammenhang der gemessenen Stenosegrade in DSCTA und CTA. Links n=57, rechts n=56

Linksseitig wurden 50 Patienten bei DSCTA und CTA der gleichen Gruppe bezüglich des gemessenen Stenosegrades zugeordnet. Der durchgeführte Chi2-Test zeigte mit $p=0,0$ einen signifikanten systematischen Zusammenhang der beiden Methoden. Ebenso zeigte der Korrelationskoeffizient nach Spearman ($k=0,9159$) einen signifikanten Zusammenhang der Untersuchungsmethoden.

Rechtsseitig wurden 48 Patienten bezüglich der Stenosegrade gleich eingruppiert. Der p-Wert betrug $p = 0,0$ und der Korrelationskoeffizient nach Spearman $k = 0,9198$. Rechts war somit ebenfalls ein signifikanter systematischer Zusammenhang der beiden Methoden gegeben.

Beidseits zeigten sich keine Ausreißer, die Werte befanden sich in der Tabelle entlang der Hauptachse mit nur einzelnen Abweichungen in die unmittelbar benachbarten Stenosegruppen. Nur ein Patient wurde linksseitig mittels DSCTA der Stenosegruppe 1, mittels CTA jedoch der Gruppe 3 zugeordnet.

Zusätzlich vorliegende Stenosen der ACC oder ACI wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht statistisch ausgewertet.

Bei drei der Patienten (1; 2; 3), wurde statt einer Stenose der ACI eine Stenose der ACC gefunden. Exemplarisch wurden diese mit folgenden Werten ausgemessen: CTA 72% (1), 88% (2), 75% (3) und DS-CTA 72% (1), 92% (2), 68% (3). Somit wäre lediglich Patient 3 bezüglich der therapie relevanten Einteilung bei CTA und DSCTA unterschiedlich eingruppiert worden.

Stenosen der ACE zeigte ein Patient beidseitig und jeweils ein Patient links- bzw. rechtsseitig. Die proximal gelegenen Stenosen konnten ebenfalls ausgemessen werden und zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen CTA und DSCTA (z.B. 74% vs. 71%).

3.2.2 Schwierigkeiten bei der Stenosemessung

Auffälligkeiten, die zu einer erschwerten Messung der Stenose führten wurden dokumentiert. Links wurden bei 24 Patienten, rechts bei 30 Patienten keine relevanten Schwierigkeiten festgestellt.

Überwiegend erschwerten Kalkplaques der Gefäßwände die Stenosemessung, teils konnte keine automatische Stenosemessung mehr erfolgen und der Gefäßquerschnitt musste manuell korrigiert werden (links bei 10 Patienten, rechts bei 13 Patienten). In einzelnen Fällen war die weiter distal gelegene Referenzmessstelle nicht eindeutig platzierbar (rechts $n = 2$, links $n = 7$).

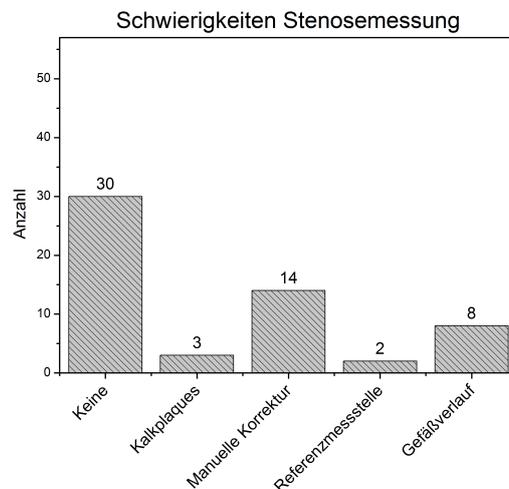


Abbildung 3.6: Ursachen für eine erschwerte halbautomatische Stenosemessung, beispielhaft rechts

3.2.3 Ursachen für Unterschiede des Stenosegrads zwischen DSCTA und CTA

Bei der Berechnung der Differenz der gemessenen Stenosewerte in % zwischen DSCTA und CTA zeigten sich keine relevanten Messunterschiede zwischen den Methoden; rechts: Median = 0, Mittelwert = 0,0034 ($n = 56$); links: Median = 0, Mittelwert = -0,0047 ($n = 57$).

Eine Differenz des gemessenen Stenosegrades um mehr als zehn Prozentpunkte fand sich rechts bei 14 Patienten, links bei 13 Patienten; bei allen betroffenen Probanden wurden Plaques, zum Teil mit der Notwendigkeit einer manuellen Korrektur der Gefäßquerschnittsfläche auf Höhe der Stenose oder aber Schwierigkeiten bei der Festlegung

der Referenzmessstelle distal der Stenose dokumentiert. Die Unterschiede in den Messungen ließen sich somit auf erschwerte Auswertungsbedingungen zurückführen, die keine eindeutige, halbautomatische Stenosemessung erlaubten.

Ergänzend wurde ein t-Test (Konfidenzintervall 95%) durchgeführt. Die Differenzen zwischen den Stenosemessungen von DSCTA und CTA waren für beide Seiten statistisch nicht signifikant von 0 verschieden. Auch zeigte sich kein systematischer Zusammenhang zwischen den Stenosegraden der rechten und der linken Seite, was bedeutet, dass eine ipsilateral gemessene Abweichung zwischen CTA und DSCTA bezüglich des Stenosegrades nicht automatisch auch auf der kontralateralen Seite vorlag.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Standardabweichung	t-Wert
links	57	-0,0047	0	0,1104	-0,3238
rechts	56	0,0034	0	0,0896	0,2835

Tabelle 10: Differenz Stenosegrade (DSCTA - CTA) und t-Test

3.3 Korrelation zwischen CT und Dopplersonographie

In Ergänzung wurde unabhängig bei 47 Patienten eine beidseitige Dopplersonographie durchgeführt und dokumentiert, die Ergebnisse retrospektiv zusammengetragen. Die Dokumentation war sehr heterogen, teilweise mit Angaben des Maximalflusses auf Höhe der Stenose („peak systolic velocity“, PSV) in cm/s, teilweise mit Angabe des Flusses in kHz. Eine Interpretation dieser Daten und Angabe eines Stenosegrades fand sich nicht in jedem Befund. Orientierend erfolgte zur besseren Auswertung eine Einteilung in die vier Gruppen mit Stenosegrad der ACI <50% (1), 50-69% (2), 70-99% (3) und 100% (4).

	Anzahl	Mittelwert	Median	Stenosierungsgrad	1	2	3	4
ACI links	47	1,98	2	Anzahl ACI links	23	5	16	3
ACI rechts	47	2,09	2	Anzahl ACI rechts	20	7	16	4

Tabelle 11: Verteilung der dopplersonographisch gemessenen Stenosegrade der ACI

Beidseits lag der Median in der Gruppe der 50-69%igen Stenosen. Insgesamt zeigten sich bei sehr unterschiedlicher Einteilung der Doppler- und CTA-Stenosen in die vier Gruppen im Durchschnitt höhere Werte der dopplersonographisch gemessenen Stenosegrade im Vergleich zu den computertomographisch ausgemessenen.

Doppler	DSCTA				Doppler	CTA			
	1	2	3	4		1	2	3	4
1	13	2	6	2	1	12	3	7	1
2	3	0	2	0	2	2	0	3	0
3	12	1	2	1	3	12	2	1	1
4	1	0	1	1	4	1	0	1	1

Tabelle 12: Zusammenhang Stenosegrade Doppler - DSCTA / Doppler - CTA; exemplarisch für ACI links; n = 47

Der für die linke ACI durchgeführte Chi2-Test zeigt mit $p = 0,745$ einen signifikanten Zusammenhang der Stenosegruppierung zwischen DSCTA und Dopplersonographie, allerdings sind nur 16 von insgesamt 47 Patienten gleich eingruppiert. 12 Patienten wurden mittels DSCTA in die Gruppe 1 (<50%), dopplersonographisch jedoch in die Gruppe 3 (70-99%) eingruppiert. Der Zusammenhang von CTA und Doppler zeigte sich vergleichbar mit $p = 0,250$ (signifikanter systematischer Zusammenhang), aber es wurden ebenfalls nur 14 Patienten gleich eingruppiert. 12 Patienten waren CT-angiographisch in Gruppe 1, dopplersonographisch jedoch in Gruppe 3. Umgekehrt wurden 6 bzw. 7 Patienten dopplersonographisch der Gruppe 1, bei DSCTA bzw. CTA der Gruppe 3 zugeordnet.

Für die rechte ACI zeigten sich ähnliche Daten mit $p = 0,212$ für den Zusammenhang von DSCTA und Doppler sowie $p = 0,097$ für den Zusammenhang von CTA und Doppler (Tabelle im Anhang).

links	Doppler	DSCTA	CTA	rechts	Doppler	DSCTA	CTA
Doppler	1			Doppler	1		
DSCTA	-0,0504	1		DSCTA	-0,0369	1	
CTA	-0,0738	0,9223	1	CTA	-0,0750	0,9009	1

Tabelle 13: Korrelation Doppler und DSCTA bzw. CTA bezüglich der Stenosegraduierung der ACI

Ergänzend wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, dieser zeigte mit Werten um 0 und gering negativ keine signifikante Korrelation zwischen Dopplersonographie und CTA oder DSCTA. Die Methoden CTA und DSCTA wiesen mit einem $KK > 0,9$ hingegen einen starken Zusammenhang auf. Es gab keinen Unterschied bezüglich der linken oder rechten Seite.

4 Diskussion

Die kontrastmittelgestützte CT-Angiographie ist eine etablierte Methode zur Darstellung der supraaortalen Gefäße, insbesondere der Karotiden und intrakraniellen Arterien. Da das kontrastierte Gefäßlumen insbesondere im Bereich der Schädelbasis häufig nur schwer vom angrenzenden Knochen zu differenzieren ist, wurde unter anderem die DSCTA entwickelt. Die manuelle Subtraktion benötigt jedoch viel Zeit des Untersuchers, eine inzwischen zur Verfügung stehende Weiterentwicklung ist die „matched mask bone elimination“ . Hierbei wird ein zuvor angefertigtes natives CT mit Hilfe einer Software automatisch von der KM-Studie subtrahiert, nah an Knochen liegende Gefäßstrukturen sollen hierdurch besser beurteilbar sein und die Ausmessung von Stenosen halbautomatisch deutlich erleichtert werden. Unsere Studie zeigt eine Gleichwertigkeit von CTA und DSCTA bezüglich der Stenosegradmessung bei Karotisstenosen, entgegen der ursprünglichen Erwartung allerdings keine Überlegenheit der DSCTA.

4.1 Patientenkollektiv und Bildbeurteilung

Ausgewertet wurden Untersuchungen aus dem klinischen Alltag über einen Zeitraum von 1,5 Jahren. Einschränkungen der Studie sind sicherlich die relativ kleine Probandenanzahl von nur 59 Patienten, hiervon 58 % männlich, 42 % weiblich.

In allen durchgeführten CTA-Untersuchungen war eine gute Kontrastierung mit einem Mittelwert um ca. 460 HU (263 - 677 HU) gegeben, kein Patient musste aufgrund unzureichender Kontrastierung aus der Studie ausgeschlossen werden. Die gemessenen Dichtewerte entsprechen den Werten einer Studie von Lell et. al [48]. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Bildqualität/Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße und Dichtewert des KM-Bolus in den CTA-Studien, ein deutlich dichterer KM-Bolus ergab keine bessere Auswertbarkeit. Hingegen schienen bei den DSCTA-Studien höhere Dichtewerte etwas stärker mit einer guten Auswertbarkeit zusammenzuhängen. Dies weist auf die Notwendigkeit einer möglichst optimalen Kontrastierung für ein gutes Ergebnis des Subtraktionsalgorithmus (insbesondere bei kaliberschwächtigen Gefäßen) hin. Der Zusammenhang bei der Beurteilung der DSCTA-Einzelschichten war ausgeprägter als für die 3D-Rekonstruktion, am ehesten aufgrund einer insgesamt etwas erschwerten Beurteilbarkeit bei begrenzter Auflösung der VRT-Rekonstruktionen. Auch die insgesamt schlechtere Abgrenzbarkeit der kleinen Gefäße in den 3D-Darstellungen lässt sich auf die Grenzen der Auflösung der VRT-Rekonstruktionen zurückführen, für welche ein gewisses Gefäßkaliber für eine gute Darstellung gegeben sein muss. Insbesondere die weiter distal gelegenen, sich zunehmend verjüngenden Gefäßabschnitte ließen sich deshalb

in der 3D-Darstellung oft nicht mehr ausreichend abgrenzen, waren in den zugehörigen Einzelschichten jedoch noch sichtbar, was die angefertigten Tabellen im Abschnitt 3.1.2 verdeutlichen.

4.2 Stärken und Schwächen von CTA und DSCTA

Insgesamt waren alle angefertigten Studien verwertbar und im klinischen Kontext aussagekräftig. Die halbautomatische Stenosemessung zeigte für CTA und DSCTA keine signifikanten Unterschiede, die Methoden schienen bezüglich der Stenosegradmessung gleichwertig zu sein. Die Durchführung ist Dank der zur Verfügung stehenden Software relativ einfach zu erlernen und durchzuführen. Lediglich auf die Wahl der Referenzmessstelle muss geachtet werden, diese sollte nicht innerhalb einer vorliegenden prä- oder poststenotischen Dilatation liegen (Messung nach NASCET-Kriterien), da ansonsten falsch hohe Stenosegrade gemessen werden. Die Anwendung der zur Verfügung gestellten Software ist einfach zu lernen und sowohl für Berufsanfänger als auch für erfahrene Befunder geeignet. Bei Schwierigkeiten mit der Notwendigkeit einer manuellen Korrektur des gemessenen Gefäßlumens ist Erfahrung jedoch von Vorteil.

Einschränkungen der DSCTA zeigten sich in der deutlichen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte des Patienten insbesondere zwischen den beiden erhobenen Spiralen oder während einer der beiden Spiralen. Fanden in diesem Zeitraum Bewegungen statt, so wurde Knochen wegen nicht mehr optimal zueinander passender Maske und KM-Spirale nicht vollständig subtrahiert. In nahezu allen ausgewerteten Untersuchungen fanden sich unterschiedlich stark ausgeprägte Artefakte durch Bewegung. Am häufigsten fanden sich Bewegungsartefakte und nicht vollständig subtrahierte Knochenanteile an den Rippen, dem Zungenbein und den Halswirbelkörpern. Die DS-CTA eignet sich somit nicht für unruhige Patienten. Kalk-Plaques an den Gefäßwänden wurden aufgrund ihrer hohen Dichte ebenfalls subtrahiert. Bei auftretenden Pulsationsartefakten besteht die Gefahr eines zu großen Subtraktionsvolumens und einer artifiziell zu hoch imponierenden Gefäßstenose in den DS-CTA-Bildern. Aus diesem Grund sollten die nicht-subtrahierten Einzelbilder vor allem im Stenosebereich immer ergänzend mitbeurteilt werden. Sobald die automatische Stenosemessung meist aufgrund von Kalkplaques nicht optimal funktionierte und das verbliebene Gefäßlumen manuell korrigiert werden musste, ließen sich teils sehr unterschiedliche Stenosegrade mit entsprechend zu erwartender klinischer Konsequenz messen. Bei allen Patienten, bei denen ein Unterschied des Stenosegrads zwischen CTA und DS-CTA um mehr als 10 Prozentpunkte vorlag, war eine halbautomatische Stenosemessung wegen Plaques oder der schwierigen Bestimmung der Referenzmessstelle nicht möglich und die Messung wurde manuell korrigiert. Hiermit ließen sich die Stenosemessungen

teilweise jedoch deutlich verändern, Stenosegrade mit Differenzen um bis zu 10 - 15% ließen sich teils beliebig konstruieren.

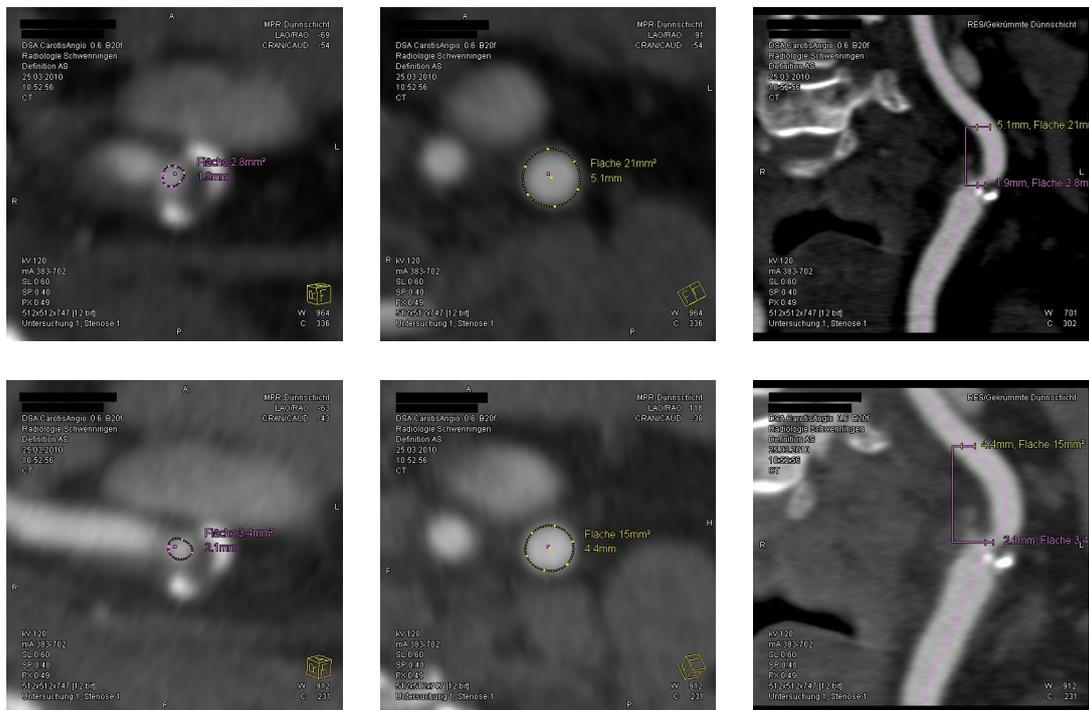


Abbildung 4.1: Beispiel einer Patientin mit erschwerter halbautomatischer Stenosemessung aufgrund massiver Kalkplaques. Geringe Unterschiede des manuell korrigierten Gefäßlumens und der distalen Messstelle resultieren in einer Differenz des Stenosegrades von 10 Prozentpunkten (errechnete Stenose der oberen Messreihe: 87%; untere Messreihe: 77%).

Metallartefakte, z.B. durch Zahnimplantate fanden sich gleichermaßen in den CTA- und den DSCTA-Serien, unglücklicherweise häufig auf Höhe der Karotisbifurkation oder knapp oberhalb mit entsprechend erschwerter Stenosemessung. Teils wurde hierdurch die Stenose selbst maskiert, die automatische Verfolgung des Gefäßlumens gestört oder die Bestimmung der poststenotisch gelegenen Referenzmessstelle verändert.



Abbildung 4.2: DSCTA von 3 Patienten. Links mit nur minimalen Artefakten, in der Mitte mit ausgeprägten Bewegungsartefakten vor allem im Bereich der Rippen, rechts mit Bewegungsartefakten und zusätzlichen Überstrahlungsartefakten durch Zahnimplantate mit eingeschränkter Bildqualität knapp oberhalb der Karotisbifurkation.

Insgesamt war die Bildqualität und die Abgrenzbarkeit der kleinen Gefäße in den CTA-Studien gering höher eingestuft als in den DS-CTA-Studien. Die halbautomatisch gemessenen Stenosegrade ergaben für beide Modalitäten keine statistisch signifikante Differenz. In einzelnen Fällen, in denen eine Stenosedifferenz um bis zu 10 Prozentpunkte gemessen wurde, waren manuelle Korrekturen aufgrund massiver Kalkplaques oder anderer Artefakte notwendig.

Diese Ergebnisse entsprechen denen ähnlicher Studien von Morhard et. al [1] oder Lell et. al [2], hier wurde die Diagnostik der extrakraniellen Stenosen durch den Subtraktionsalgorithmus aufgrund der Bewegungsartefakte und ungenauen Kalksubtraktion im Vergleich zur CTA nicht signifikant verbessert. Es wurde sogar eine tendenzielle Überschätzung der Stenosen durch die DSCTA beschrieben, sobald starke Wandverkalkungen vorlagen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde ein Einfluss des KM-Bolus auf die Subtraktion bei Morhard et. al nicht beobachtet. Ein Vorteil der DSCTA wurde in mehreren Studien im Bereich der knochenahen Gefäße z.B. der Karotiden an der Schädelbasis oder der Vertebralarterien im Verlauf entlang der oberen HWS beschrieben. Auch bei der Detektion von Aneurysmata ist die DSCTA laut dieser Studien der CTA überlegen. Nach Aneurysmaclipping besteht jedoch ebenfalls die Gefahr einer falsch positiven Befundung einer Stenose aufgrund der Subtraktion von Metallartefakten des Metallclips. Die knochenfreie 3D-MIP-Darstellung ermöglicht eine anschauliche räumliche Darstellung des Gefäßbaums und des Aneurysma. Für die Beurteilbarkeit insbesondere intrakranieller Gefäßpathologien und eine räumliche Übersicht der Gefäße scheint die DSCTA mit zusätzlicher 3D-Rekonstruktion ergänzend sinnvoll zu sein, erspart dem Befunder jedoch

nicht die Auswertung der unsubtrahierten CTA-Serien [1, 2, 10].

Die Strahlenbelastung ist bei der Durchführung der DSCTA aufgrund der zusätzlichen nativen Maske etwas höher als bei der CTA. Die native Maske als low-dose reicht aus, es konnte kein signifikanter Unterschied der Subtraktion zwischen low-dose und normal-dose festgestellt werden [2, 10], die Zunahme der Strahlendosis bleibt hierdurch relativ gering. Sollte ergänzend, z.B. bei Tumorerkrankungen, eine venöse Spirale von Kopf/Hals notwendig sein, kann auch diese als Maske für die Subtraktion verwendet werden, es muss keine zusätzliche native Maske angefertigt werden [48].

4.3 Vergleich der Stenosegrade aus CTA und DSCTA mit Befunden der Duplexsonographie

Die Auswertung der Duplexbefunde im Vergleich mit den CTA- und DSCTA-Serien war insbesondere aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, der für die Duplexsonographie nicht von Anfang an festgelegten Auswertungskriterien und der hierdurch sehr inhomogenen Dokumentation der entsprechenden Untersuchungen deutlich erschwert und nur bei 47 von insgesamt 59 Patienten vorhanden und verwertbar. Teilweise hat eine Beurteilung der dokumentierten Flussparameter vollständig gefehlt, sodass retrospektiv nur noch eine orientierende Einteilung anhand einer Tabelle mit Referenzparametern möglich war.

Somit bleibt unser Ergebnis der duplexsonographisch tendenziell höhergradiger eingestuft Stenosen beider Karotiden im Vergleich zur CTA fraglich. In bisherigen Studien wurde eine tendenzielle Überschätzung der sonographisch und CT-angiographisch gemessenen Stenosen im Vergleich zur konventionellen DSA beschrieben [21, 22].

Ein Vorteil der CTA und DSCTA ist die gleichzeitige morphologische Darstellung beider Seiten, im Rahmen einer Untersuchung können Stenosen an beiden Karotiden ausgemessen werden. Das ist insofern relevant, weil in der Duplexsonographie bei Vorliegen einer ipsilateralen Stenose $>70\%$ oder einem Verschluss der A. carotis eine kompensatorische Erhöhung der Flussgeschwindigkeit der kontralateralen A. carotis zur Versorgung des ZNS über den Circulus arteriosus willisii messbar werden kann. Diese kompensatorisch erhöhte Flussgeschwindigkeit kann dopplersonographisch als falsch positiver Stenosebefund der kontralateralen Arterie interpretiert werden. Die Darstellung mittels CTA oder DSCTA ist durch die Hämodynamik weit weniger beeinflusst und ermöglicht somit in diesen Fällen eine objektivere, nicht invasive Stenosemessung. Auch die Dokumentation ist bei CTA und DSCTA eindeutiger, deutlich weniger untersucherabhängig und somit objektiver. In den Händen erfahrener Untersucher ist die Sonographie jedoch aufgrund ihrer Zusatzinformationen, der breiten Verfügbarkeit und der nicht-invasiven Methode ohne ionisierende Strahlen nicht wegzudenken und vor allem für Verlaufskontrollen die

empfohlene Methode der Wahl.

4.4 Weitere Einschränkungen der Studie

Die deutlichste Einschränkung der Studie ist sicherlich die kleine Probandenanzahl, welche durch die unvollständige und inhomogene, retrospektive Dokumentation der Duplex-Befunde weiter dezimiert wurde.

Die intraarterielle DSA gilt in Publikationen seit Jahren als Goldstandard. Insofern hätte zum vollständigen Vergleich der Stenosegrade jeweils noch eine DSA der Karotiden bei allen Patienten durchgeführt werden müssen. Aufgrund der Invasivität der DSA, der in mehreren Studien der letzten Jahre nachgewiesenen hohen Sensitivität und Spezifität der CTA (z.B. 100 % bzw. 94 - 100 % für 70 - 99%ige Stenosen [52]) und der gezielten Fragestellung des Vergleichs von CTA und DSCTA für den klinischen Alltag wurde auf die ergänzende DSA in allen Fällen verzichtet.

4.5 Weiterentwicklungen

Die deutlichste Einschränkung der DSCTA stellen Bewegungs- und Pulsationsartefakte mit hierdurch unzureichender Subtraktion dar. Zwischenzeitliche Weiterentwicklungen der Computertomographen zu sogenannten, im Jahr 2005 eingeführten „Dual-Source“-Geräten (DS) (z.B. SOMATOM Definition Flash oder SOMATOM Force, Siemens Medical Systems, Deutschland) versprechen hier deutliche Verbesserungen.

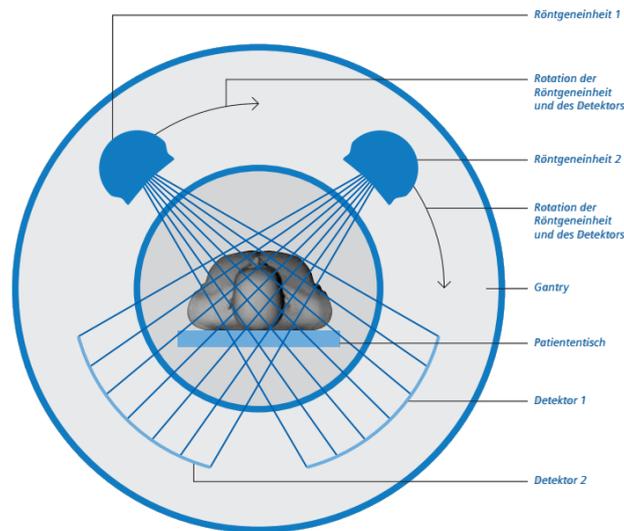


Abbildung 4.3: Funktionsweise eines Dual-Source-CT (aus „Computertomographie. Geschichte und Technologie“; S. 29; 05/2006; Siemens AG, Medical Solutions Computertomographie, Forchheim, Deutschland)

Dual-Source-Computertomographen besitzen zwei orthogonal zueinander ausgerichtete Röntgenröhren und jeweils gegenüberliegende Detektoren, die mit unterschiedlicher Röhrenspannung (meist 80 kV und 120 kV oder 140 kV) betrieben werden. In einer Untersuchung werden somit simultan zwei Datensätze gewonnen, welche anschließend aufgrund der Absorptionseigenschaften verschiedener Gewebe bei unterschiedlichen Röhrenspannungen eine Differenzierung der Gewebe ermöglicht (eine genauere Beschreibung der zugrunde liegenden physikalischen Eigenschaften wurde von Johnson et al. [6] beschrieben). Das sehr dichte Iodid im Kontrastmittel zeigt bei beiden Spannungswerten andere Absorptionseigenschaften als Knochen, die Differenzierung und Knochensubtraktion ohne zusätzliche native CT-Maske ist somit problemlos automatisch durchführbar. Bewegungs- und Atemartefakte kommen aufgrund der gleichzeitigen Scans nicht mehr zum Tragen, Bewegungen finden sich anschließend in beiden Datensätzen exakt gleich wieder, die Subtraktion von Knochen ist nicht eingeschränkt.

Eine im Jahr 2009 veröffentlichte Studie von Morhard et al. [5] zeigte bereits sehr gute Ergebnisse der Dual-Source CTA mit automatischer Subtraktion. Lediglich 12% der Untersuchungen wiesen ohne manuelle Nachbearbeitung kleinere inkomplett subtrahierte Knochenstrukturen oder Subtraktionsartefakte an den Gefäßen auf. Diese geringgradigen

Einschränkungen sollten mittels zusätzlicher manueller Korrekturen des Subtraktionsalgorithmus gut zu beheben sein. Eine Einschränkung dieser Studie ist der Vergleich des Dual-Source-CT mit automatischer Knochensubtraktion mit einer aus dem Dual-Source-Datensatz errechneten CTA (entsprechend einem Untersuchungsprotokoll bei 120 kV) und ebenfalls automatischer Knochensubtraktion mit insgesamt schlechten Ergebnissen der letztgenannten Methode. Bei einem Vergleich mit DSCTA-Serien, bei welchen ein Nativscan als Maske verwendet und automatisch subtrahiert wird, wären sicher deutlich bessere Ergebnisse mit im Vergleich zur Bildqualität der Dual-Source-CTA geringerer Unterlegenheit zu erwarten. Eine weitere Studie beschreibt bereits eine deutlich bessere Beurteilbarkeit des Stenoseausmaßes bei massiv verkalkten Gefäßwänden mithilfe der Dual-Source CTA im Vergleich zur bisherigen DSCTA [81], für eine möglichst genaue Subtraktion der Kalkplaques wird vom Hersteller eine spezielle Nachverarbeitungssoftware geliefert, welche sich die unterschiedlichen Absorptionseigenschaften von Kalk und intravasalem Kontrastmittel bei unterschiedlichen Röhrenspannungen zunutze macht.

Bezüglich der Belastung mit ionisierenden Strahlen wird eine Reduktion der Dosis im Vergleich zur bisherigen DSCTA (mit Anfertigung einer nativ dosisreduzierten Maske) um 29 - 43,7 % beschrieben [5, 80].

Unserem Institut für Radiologie und Nuklearmedizin am Schwarzwald-Baar-Klinikum steht seit Juli 2013 ein Dual-Source-CT (SOMATOM Definition Flash, Siemens Medical Systems, Deutschland) zur Verfügung. Die im klinischen Alltag bisher subjektiv gesammelten Erfahrungen zeigen bei der Durchführung einer Karotisangiographie tatsächlich keine Atem- und Bewegungsartefakte mehr. Weiterhin ist jedoch die halbautomatische Stenosegradmessung bei stark verkalkten Gefäßen erschwert und verlangt in Einzelfällen noch manuelle Korrekturen bei der Differenzierung von Kalkplaques und Gefäßlumen mit entsprechenden Ungenauigkeiten bei der Stenosegradbestimmung. Auch Artefakte durch Zahnimplantate oder Aneurysma-Clips treten weiterhin auf, imponieren subjektiv jedoch etwas geringer.

Unabhängig von der technischen Durchführung ist auch bei Dual-Source-CTAs die intravenöse Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel mit allen relativen und absoluten Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Komplikationen notwendig. Eine neue Studie stellt aktuell den Zusammenhang der Gabe nicht-ionischer Kontrastmittel mit dem Auftreten einer Nephropathie in Frage [77].

Eine korrekte Indikationsstellung und Patientenselektion bleibt aufgrund der Strahlenbelastung und der potentiellen Komplikationen einer KM-Gabe nicht aus. Alternativ gibt es auch MR-angiographische Weiterentwicklungen, die bei Kontrastmittelunverträglich-

lichkeiten auch ohne KM auskommen. So zeigt eine Studie von 2014 vielversprechende Ergebnisse der Stenosegraduierung mittels der nativen 3D „Black-blood“ MRA [79]. Aktuell ist diese Methode jedoch noch nicht vollständig etabliert. Die Studie erfolgte an einem 3-Tesla-Gerät, sodass viele Kliniken aufgrund ihrer Ausstattung nicht auf diese Methode zurückgreifen können.



Abbildung 4.4: Dual-Source CTA von 3 Patienten. Links ohne Artefakte; in der Mitte und rechts mit noch geringen Artefakten durch Zahnimplantate und extrakorporales Material. Alle drei weisen keine Bewegungsartefakte oder unvollständige Knochensubtraktion mehr auf.

Insgesamt ergibt die Dual-Source-CTA artefaktfreiere Bilder, ob und wie sehr sich dies auf die Genauigkeit der Stenosegraduierung der Karotiden auswirkt, müsste in gesonderten Studien behandelt werden. Da viele, vor allem kleinere Kliniken oder Praxen aktuell nicht über ein Dual-Source-CT verfügen, ist die CTA und DSCTA mit einer guten Sensitivität und Spezifität für diese Kliniken weiterhin guten Gewissens anzuwenden. Bezüglich der Stenosegraduierung zeigte unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen CTA und DSCTA, die Knochensubtraktion ermöglicht jedoch Zusatzinformationen wie beispielsweise eine dreidimensionale Rekonstruktion mit guter Übersicht der Anatomie der supraaortalen Gefäße zur anschaulichen Darstellung weiterer Gefäßpathologien.

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt, ca. 20% der zerebralen Ischämien erfolgen durch embolischen oder thrombotischen Verschluss der supraaortalen extrakraniellen hirnversorgenden Arterien, meist der Arteria carotis interna (ACI). Die Diagnostik mit möglichst genauer Stenosegraduierung ist Voraussetzung für eine optimal angepasste Therapie und Prophylaxe weiterer ischämischer Ereignisse, sowohl für symptomatische als auch asymptomatische Patienten.

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilbarkeit der Digitalen Subtraktions-CT-Angiographie im Vergleich zur CTA im Hinblick auf die Bildqualität, die Genauigkeit der Knochensubtraktion der DSCTA und der Genauigkeit der Durchführbarkeit der halbautomatischen Stenosegraduierung in beiden Methoden.

Hierfür wurde im Zeitraum von 01.05.2009 bis 31.10.2010 bei 59 Patienten eine digitale Subtraktions-CT Angiographie durchgeführt. Der Altersdurchschnitt betrug 69,57 Jahre, 34 Patienten waren männlich (58%), 25 Patienten weiblich (42%). 47 Patienten erhielten kurz vor oder nach der CTA eine Duplex-sonographische Untersuchung der Halsgefäße in der Abteilung für Neurologie. Beurteilt wurde anschließend der Stenosegrad der Karotiden, die Bildqualität und die Häufigkeit der Artefakte in CTA, DSCTA und der 3D-Rekonstruktion der DSCTA sowie ein orientierender Vergleich der halbautomatisch gemessenen Stenosegrade mit den erhobenen Duplex-Befunden.

Alle angefertigten Studien zeigten eine gute Gefäßkontrastierung, waren ausreichend beurteilbar und bezüglich der halbautomatischen Stenosemessung aussagekräftig. Bei der Auswertung der Bildqualität zeigte sich eine geringe, statistisch jedoch nicht signifikante Unterlegenheit der DSCTA aufgrund von Bewegungsartefakten der Patienten während oder zwischen den beiden angefertigten Scans. Artefakte, vor allem durch Atem- und Schluckbewegungen fanden sich in nahezu allen DSCTA-Serien in unterschiedlichem Ausmaß. Bei der halbautomatischen Stenosegraduierung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CTA und DSCTA feststellen (Chi2-Test mit $p=0,0$). Schwierigkeiten der Stenosemessung ergaben sich in beiden Methoden bei stark verkalkten Gefäßwänden (linksseitig bei 10 Patienten, rechts bei 13 Patienten), bei der notwendigen manuellen Korrektur des auszumessenden Gefäßlumens variierten die Stenosegrade um bis zu 10 - 15 Prozentpunkte. Der Vergleich mit duplexsonographisch bestimmten Stenosegraden war aufgrund der retrospektiven und hierdurch sehr heterogenen Dokumentation nur sehr eingeschränkt möglich.

Insgesamt zeigt sich eine Gleichwertigkeit von CTA und DSCTA bezüglich der Bildqualität und halbautomatischen Stenosemessung bei Karotisstenosen, entgegen der ur-

sprünglichen Erwartung jedoch keine Überlegenheit der DSCTA.

Die Eliminierung der Bewegungsartefakte mithilfe neuer Dual-Source Computertomographen verspricht eine verbesserte Bildqualität und einfachere halbautomatische Stenosegraduierung.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
aHT	Arterielle Hypertonie
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CAS	Carotid Artery Stenting
CE	Contrast Enhanced
CTA	Computertomographie-Angiographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie, konventionelle Angiographie
DSCT	Dual Source Computertomographie; auch DECT (Dual Energy CT)
DS-CTA	Digitale Subtraktions Computertomographie-Angiographie
EPTA	Elektrophysiologisch-Technische/r Assistent/in
HLP	Hyperlipoproteinämie / Hyperlipidämie
HU	Hounsfield Unit
IMT	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Korrelationskoeffizient
MIP	Maximum Intensity Projection
MPR	Multiplanar Reconstruction
MRA	Magnetresonanz-Angiographie

NSF	Nephrogene systemische Fibrose
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior (posterior inferior cerebellar artery)
PD	Protonendichte (MRT-Technik)
PSV	Peak Systolic Velocity
ROI	Region of Interest
TEA	Thrombendarterektomie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF	Time of Flight
VRT	Volume Rendering Technique

7 Anhang

Ergänzung zu 3.1.2

A. ophthalmica links	3D DSCTA	DSCTA	CTA
3D DSCTA	1		
DSCTA	0,3237	1	
CTA	0,3227	0,4185	1

Tabelle 14: Bildqualität zwischen den Methoden mit KK nach Spearman, A. ophthalmica links

PICA rechts	3D DSCTA	DSCTA	CTA
3D DSCTA	1		
DSCTA	0,5185	1	
CTA	0,3586	0,7175	1

Tabelle 15: Bildqualität zwischen den Methoden mit KK nach Spearman, PICA rechts

Ergänzung zu 3.1.3

A. ophthalmica rechts	HU ACC	DSCTA	3D DSCTA	CTA
HU ACC	1			
DSCTA	0,1825	1		
3D DSCTA	0,1247	0,2353	1	
CTA	0,2427	0,3139	0,4358	1

Tabelle 16: Zusammenhang der Abgrenzbarkeit kleiner Gefäße/Bildqualität und der Kontrastierung (HU) mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman; A. ophthalmica rechts

Ergänzung zu 3.3

Doppler	DSCTA				Doppler	CTA			
	1	2	3	4		1	2	3	4
1	8	6	5	1	1	8	5	6	2
2	5	2	0	0	2	6	0	1	0
3	11	1	3	1	3	12	0	3	1
4	1	0	2	1	4	1	0	2	1

Tabelle 17: Zusammenhang Stenosegrade Doppler - DSCTA / Doppler - CTA; ACI rechts

8 Literaturverzeichnis

- [1] Morhard D, Fink C, Becker C, Reiser MF, Nikolaou K. Value of automatic bone subtraction in cranial CT angiography: comparison of bone-subtracted vs. standard CT angiography in 100 patients. *European Radiology* 2008; 18:974-982
- [2] Lell M, Anders K, Klotz E, Ditt H, Bautz W, Tomandl BF. Clinical evaluation of bone-subtraction CT angiography (BSCTA) in head and neck imaging. *European Radiology* 2006; 16:889-897
- [3] Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR, Gillard JH, Roditi GH, Yip B, Pell JP, Rothwell PM, Brown MM, Gough MJ, Randall MS. Carotid Artery Stenosis: Accuracy of Noninvasive Tests - Individual Patient Data Meta-Analysis. *Radiology* 2009; 251:493-502
- [4] Sommer WH, Johnson TR, Becker C, Arnoldi E, Kramer H, Reiser MF, Nikolaou K. The Value of Dual-Energy Bone Removal in Maximum Intensity Projections of Lower Extremity Computed Tomography Angiography. *Investigative Radiology* 2009; 44:285-292
- [5] Morhard D, Fink C, Graser A, Reiser MF, Becker C, Johnson TRC. Cervical and Cranial Computed Tomography Angiography With Automated Bone Removal. Dual Energy Computed Tomography Versus Standard Computed Tomography. *Investigative Radiology* 2009; 44:293-297
- [6] Johnson TRC, Krauß B, Seldmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, Fink C, Weckbach S, Lenhard M, Schmidt B, Flohr T, Reiser MF, Becker CR. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *European Radiology* 2007; 17:1510-1517
- [7] Koelemay MJW, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic Review of Computed Tomographic Angiography for Assessment of Carotid Artery Disease. *Stroke* 2004; 35:2306-2312)
- [8] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised Trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet* 1998; 351:1379-1387

- [9] Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, Corea F, Milia P, Venti M, Hamam M, Pelliccioli GP, Parnetti L, Gallai V. Is Ultrasound Examination Sufficient in the Evaluation of Patients with Internal Carotid Artery Severe Stenosis or Occlusion? *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15:173-176
- [10] Lell MM, Ruehm SG, Kramer M, Panknin C, Habibi R, Klotz E, Villablanca P. Cranial Computed Tomography Angiography with Automated Bone Subtraction. A Feasibility Study. *Investigative Radiology* 2009; 44:38-43
- [11] Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic Complications of Cerebral Angiography: Prospective Analysis of 2,899 Procedures and Review of the Literature. *Radiology* 2003; 227:522-528
- [12] Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink M. Duplex Ultrasound and Magnetic Resonance Angiography Compared with Digital Subtraction Angiography in Carotid Artery Stenosis. A Systematic Review. *Stroke* 2003; 34:1324-1332
- [13] Johnston DCC, Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making. Noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology* 2001; 56:1009-1015
- [14] Eckstein HH, Heider P, Wolf O. Chirurgische Therapie extrakranieller Karotisstenosen. Schlaganfallprophylaxe auf höchstem Evidenzniveau. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A 2753-2762
- [15] Diener HC, Grond M, Böhm M, Eckstein HH, Forsting M. Übersichtsarbeit. Sekundärprävention des Schlaganfalls: Was ist neu? *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104:A 3016-3021
- [16] Reiff T, Ringleb PA, Hacke W. Epidemiologie und Pathologie der Karotisstenose. Risiken und Progression aus neurologischer Sicht. *Kliniker* 2009; 38:272-275
- [17] Mathias K. Diagnostik zur Graduierung der extrakraniellen Karotisstenose. Verfahren und deren Bedeutung für die Therapieentscheidung. *Kliniker* 2009; 38:276-283
- [18] Hornung M, Bertog SC, Franke J, Wunderlich N, Sievert H. Die Karotisstenose im Fokus klinischer Studien. Chirurgie, Angioplastie oder medikamentöse Therapie? *Kliniker* 2009; 38:284-290
- [19] Hein R, Beier F, Hug M, Segerer M, Strohm H, Mudra H. Wie sicher ist Karotisstenotomie bei hochgradigen Stenosen? Ergebnisse bei 600 konsekutiven Patienten. *Kliniker* 2009; 38:292-297

- [20] Schmidt A, Scheinert D. Problematik höhergradiger Karotisstenosen vor kardiochirurgischen Eingriffen. Konservative, katheterinterventionelle oder chirurgische Versorgung. *Kliniker* 2009; 38:298-302
- [21] Herzig R, Burval S, Krupka B, Vlachová I, Urbánek K, Mares J. Comparison of ultrasonography, CT angiography, and digital subtraction angiography in severe carotid stenoses. *European Journal of Neurology* 2004; 11:774-781
- [22] Nederkoorn PJ, Mali WPTM, Eikelboom BC, Elgersma OEH, Buskens E, Hunink MGM, Kappelle LJ, Buijs PC, Wüst AFJ, van der Lugt A, van der Graaf Y. Pre-operative Diagnosis of Carotid Artery Stenosis. Accuracy of Noninvasive Testing. *Stroke* 2002; 33:2003-2008
- [23] Lell M, Fellner C, Baum U, Hothorn T, Steiner R, Lang W, Bautz W, Fellner FA. Evaluation of Carotid Artery Stenosis with Multisection CT and MR Imaging: Influence of Imaging Modality and Postprocessing. *American Journal of Neuroradiology* 2007; 28:104-110
- [24] Zhang Z, Berg M, Ikonen A, Könönen M, Kälviäinen R, Manninen H, Vanninen R. Carotid stenosis degree in CT angiography: assessment based on luminal area versus luminal diameter measurements. *European Radiology* 2005; 15:2359-2365
- [25] Moore WS. For Severe Carotid Stenosis Found on Ultrasound, Further Arterial Evaluation is Unnecessary. *Stroke* 2003; 34:1816-1817
- [26] Rothwell PM. For Severe Carotid Stenosis Found on Ultrasound, Further Arterial Evaluation is Unnecessary: The Argument Against. *Stroke* 2003; 34:1817-1819
- [27] Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Kollar J, Beyna T, Felszeghy S, Módos L, Hegedüs C, Ringelstein EB, Csiba L. Measuring carotid artery stenosis. Comparison of postmortem arteriograms with the planimetric gold standard. *Journal of Neurology* 2005; 252:575-582
- [28] Chen C, Lee T, Hsu H, Tseng Y, Lin S, Wang L, Wong Y. Multi-Slice CT Angiography in Diagnosing Total Versus Near Occlusions of the Internal Carotid Artery. Comparison With Catheter Angiography. *Stroke* 2004; 35:83-85
- [29] Saba L, Sanfilippo R, Pirisi R, Pascalis L, Montisci R, Mallarini G. Multidetector-row CT angiography in the study of atherosclerotic carotid arteries. *Neuroradiology* 2007; 49:623-637

- [30] Kubale R, Arning C. Stellenwert der Dopplersonographischen Verfahren zur Diagnose der Karotisstenosen. *Radiologe* 2004; 44:946-959
- [31] Ertl-Wagner B, Brüning R, Hoffmann RT, Meimarakis G, Reiser MF. Diagnostik von Karotisstenosen mit der mehrzeiligen CT-Angiographie. Übersicht über die Literatur und Ergebnisse einer Pilotstudie. *Radiologe* 2004; 44:960-966
- [32] Michaely HJ, Herrmann KA, Kramer H, Laub G, Reiser MF, Schoenberg SO. Stellenwert der MR-Angiographie zur Diagnose bei Karotisstenosen. *Radiologe* 2004; 44:975-984
- [33] Saba L, Sanfilippo R, Pascalis L, Montisci R, Caddeo G, Mallarini G. Carotid artery wall thickness and ischemic symptoms: evaluation using multi-detector-row CT angiography. *European Radiology* 2008; 18:1962-1971
- [34] Reith W. Diagnostik und Therapie der Karotisstenose. *Radiologe* 2010; 50: 589-590
- [35] Eckstein HH. Operative Therapie extrakranieller Karotisstenosen. *Chirurg* 2004; 75:93-110
- [36] Weskott HP. Neue Trends in der Ultraschalldiagnostik der Karotisstenose. *Radiologe* 2010; 50:591-596
- [37] Schuster L, Hauser T, Essig M. Stellenwert der MR-Angiographie zur bildgebenden Diagnostik von Erkrankungen der Karotiden. *Radiologe* 2010; 50: 597-606
- [38] Reith W, Roth C. CT-Diagnostik bei Karotisstenose. *Radiologe* 2010; 50:607-613
- [39] Barrett JF, Keat N. Artifacts in CT: Recognition and Avoidance. *RadioGraphics* 2004; 24:1679-1691
- [40] Schmidt KI, Papanagiotou P, Zimmer A, Schäfers HJ, Reith W. Karotisstenose. Aktueller Stand der Therapie. *Radiologe* 2010; 50:614-622
- [41] Kühn AL, Grunwald IQ. Von SPACE bis CREST. Wer die Wahl hat, hat die Qual. *Radiologe* 2010; 50:763-764
- [42] Ringleb PA, Hacke W. Stent oder Operation bei symptomatischer Karotisstenose. Ergebnisse der SPACE-Studie. *Nervenarzt* 2007; 78:1130-1137
- [43] Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Duale Reihe Chirurgie*. 3. Auflage Georg Thieme Verlag 2007; 1130-1135

- [44] Widder B, Görtler M. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 6. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2004; 3-200
- [45] Siewert JR. Chirurgie. 8. Auflage Springer-Verlag Berlin 2010; 436-446
- [46] Saini S, Rubin GD, Kalra MK. MDCT A Practical Approach. Springer-Verlag Italia 2006; 3-35 und 151-166
- [47] Bonomo L, Foley DW, Imhof H, Rubin G. Multidetector computed tomography technology: Advances in Imaging Techniques. Royal Society of Medicine Press Ltd 2003; 3-38
- [48] Lell MM, Ditt H, Panknin C, Sayre JW, Klotz E, Ruehm SG, Villablanca JP. Cervical CT Angiography Comparing Routine Noncontrast and a Late Venous Scan as Masks for Automated Bone Subtraction. Feasibility Study and Examination of the Influence of Patient Motion on Image Quality. Investigative Radiology 2008; 43:27-32
- [49] Jayakrishnan VK, White PM, Aitken D, Crane P, McMahon AD, Teasdale EM. Subtraction Helical CT Angiography of Intra- and Extracranial Vessels: Technical Considerations and Preliminary Experience. American Journal of Neuroradiology 2003; 24:451-455
- [50] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-grade Carotid Stenosis. New England Journal of Medicine 1991; 325:445-453
- [51] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. New England Journal of Medicine 1998; 339:1415-1425
- [52] Hirai T, Korogi Y, Ono K, Murata Y, Takahashi M, Suginozawa K, Uemura S. Maximum Stenosis of Extracranial Internal Carotid Artery: Effect of Luminal Morphology on Stenosis Measurement by Using CT Angiography and Conventional DSA. Radiology 2001; 221:802-809
- [53] Buskens E, Neederkorn PJ, Woude TB, Mali WP, Kappelle LJ, Eikelboom BC, Graaf Y, Hunink M; Imaging of Carotid Arteries in Symptomatic Patients: Cost-effectiveness of Diagnostic Strategies. Radiology 2004; 233:101-112

- [54] Tholen ATR, de Monyé C, Genders TSS, Buskens E, Dippel DWJ, van der Lugt A, Hunink MGM. Suspected Carotid Artery Stenosis: Cost-effectiveness of CT Angiography in Work-up of Patients with Recent TIA or Minor Ischemic Stroke. *Radiology* 2010; 256:585-597
- [55] Heijenbrok-Kal MH, Nederkoorn PJ, Buskens E, van der Graaf Y, Hunink MGM. Diagnostic Performance of Duplex Ultrasound in Patients Suspected of Carotid Artery Disease. The Ipsilateral Versus Contralateral Artery. *Stroke* 2005; 36:2105-2109
- [56] Schulte-Altendorneburg G, Droste DW, Felszeghy S, Csiba L, Popa V, Hegedüs K, Kollár J, Módis L, Ringelstein EB. Detection of Carotid Artery Stenosis by In Vivo Duplex Ultrasound. Correlation With Planimetric Measurements of the Corresponding Postmortem Specimens. *Stroke* 2002; 33:2402-2407
- [57] Filis KA, Arko FR, Johnson BL, Pipinos II, Harris EJ, Olcott C, Zarins CK. Duplex Ultrasound Criteria for Defining the Severity of Carotid Stenosis. *Annals of Vascular Surgery* 2002; 16:413-421
- [58] Saleem MA, Sadat U, Walsh SR, Young VE, Gillard JH, Cooper DG, Gaunt ME. Role of carotid duplex imaging in carotid screening programmes - an overview. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6:34
- [59] Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic Examination of the Carotid Arteries. *RadioGraphics* 2005; 25:1561-1575
- [60] Ota H, Takase K, Rikimaru H, Tsuboi M, Yamada T, Sato A, Higano S, Ishibashi T, Takahashi S. Quantitative Measurements in Arterial Occlusive Disease. *RadioGraphics* 2005; 25:1141-1158
- [61] Patel SG, Collie DA, Wardlaw JM, Lewis SC, Wright AR, Gibson RJ, Sellar RJ. Outcome, observer reliability, and patient preferences if CTA, MRA, or Doppler ultrasound were used, individually or together, instead of digital subtraction angiography before carotid endarterectomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002; 73:21-28
- [62] Truwit CL. CT Angiography versus MR Angiography in the Evaluation of Acute Neurovascular Disease. *Radiology* 2007; 245:362-366
- [63] Eckstein H, Kühnl A, Dörfler A, Kopp IB, Lawall H, Ringleb PA. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110(27-28):468-476

- [64] Nicolaidis AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Doré CJ. Severity of Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Ipsilateral Hemispheric Ischemic Events: Results from the ACSRS Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005; 30:275-284
- [65] AWMF S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose. AWMF Reg.-Nr.: 004/028 August 2012
- [66] Vincent S, Eberg M, Eisenberg MJ, Filion KB. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Long-Term Outcomes of Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2015; 8:99-108
- [67] Massop D, Dave R, Metzger C, Bachinsky, W, Solis M, Shah R, Schultz G, Schreiber T, Ashchi M, Hibbard R. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High-Risk for Endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry First 2,001 Patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73:129–136
- [68] Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid Artery Stenting compared with Endarterectomy in Patients with Symptomatic Carotid Stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 375:985-997
- [69] Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM. Long-term Outcomes after Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Symptomatic Carotid Stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *The Lancet* 2015; 385:529-38
- [70] Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology* 2009; 8:898-907
- [71] Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins

- LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363:11-23
- [72] Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW, for the CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2016; 374:1021-1031
- [73] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Journal of American Medical Association* 1995; 273:1421-1428
- [74] Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 363:1491-1502
- [75] Nandwana SB, Moreno CC, Osipow MT, Sekhar A, Cox KL. Gadobenate Dimeglumine Administration and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Is There a Real Risk in Patients with Impaired Renal Function? *Radiology* 2015; 276:741-747
- [76] Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2015; 35:1738-1750
- [77] Mc Donald RJ, Mc Donald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, Williamson EE, Kallmes DF. Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon? *Radiology* 2013; 267:106-118
- [78] Deng K, Liu C, Ma R, Sun C, Wang XM, Ma ZT, Sun XI. Clinical evaluation of dual-energy bone removal in CT angiography of the head and neck: comparison with conventional bone-subtraction CT angiography. *Clinical Radiology* 2009; 64 (5):534-541
- [79] Lv P, Lin J, Guo D, Liu H, Tang X, Fu C, Hu J. Detection of carotid artery stenosis: a comparison between 2 unenhanced MRAs and dual-source CTA. *American Journal of Neuroradiology* 2014; 35:2360-2365
- [80] Korn A, Fenchel M, Bender B, Danz S, Thomas C, Ketelsen D, Claussen CD, Moonis G, Krauss B, Heuschmid M, Ernemann U, Brodoefel H. High-pitch dual-source CT

angiography of supra-aortic arteries: assessment of image quality and radiation dose. *Neuroradiology* 2013; 55:423-430

- [81] Uotani K1, Watanabe Y, Higashi M, Nakazawa T, Kono AK, Hori Y, Fukuda T, Kanzaki S, Yamada N, Itoh T, Sugimura K, Naito H. Dual-energy CT head bone and hard plaque removal for quantification of calcified carotid stenosis: utility and comparison with digital subtraction angiography. *European Radiology* 2009; 19:2060-2065

9 Danksagung

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Fink für die Auswahl des Themas, das Überlassen vieler Freiheiten bezüglich der Gestaltung dieser Arbeit und die Zuversicht, eines Tages das vollendete Werk in Händen zu halten. Außerdem möchte ich für die Korrekturen und Rückmeldungen während des gesamten Zeitraums danken.

Weiterer Dank geht an Herrn Dr. med. Frank Schmid für die geduldige Einarbeitung in die CT-Angiographie sowie den Umgang mit der Auswertungssoftware und die jederzeit freundliche und freundschaftliche Hilfestellung bei allerlei kleinen und großen Fragen.

Danke an die MTRAs des Instituts für Radiologie und Nuklearmedizin für die konsequente Durchführung des geänderten Untersuchungsprotokolls und die Hilfe bei technischen Fragen zu CT und Untersuchungsdurchführung.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hubert Kimmig sowie den EPTAs der Abteilung für Neurologie am Schwarzwald-Baar-Klinikum für die Demonstration des Ablaufs einer duplexsonographischen Untersuchung und das Überlassen der Duplex-Befunde für diese Arbeit.

Außerdem möchte ich Frau Dr. Eva Schlenker für die professionelle und lehrreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung und Bewertung der Ergebnisse danken.

Zuletzt möchte ich vor allem meinen Eltern, Brüdern und Freunden für die geduldige und grenzenlose Unterstützung während des gesamten Studiums, der Zeit des Berufsstarts und der Entstehung dieser Arbeit danken.

10 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Stadler, Andrea Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Klinischer Stellenwert der
Digitalen Subtraktions-CT-Angiographie
bei Karotisstenosen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Villingen-Schwenningen, 29.07.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand