

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Intrakranielle atherosklerotische Kalzifizierungen
(ICAC) und deren Einfluss auf zukünftige
kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Beatrice Kuhlin

aus München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias Saam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Becker
Priv. Doz. Dr. med. Daniel Theisen

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2017

Für meine beiden Opas

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Epidemiologie kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen	7
1.2. Die atherosklerotische Plaque	7
1.3. Intrakranielle vaskuläre Kalzifikationen	8
1.4. Verfahren der Bildgebung von atherosklerotischen, verkalkten Gefäßen	9
1.5. Klinischer Hintergrund der ICAC Studie	9
1.6. Zielsetzung	11
1.7. Deklaration von Helsinki	12
2. Material und Methoden	13
2.1. Probandenrekrutierung und Patientenkollektiv	13
2.2. Flussdiagramm des Studienprozesses	15
2.3. Ermittlung des Plaque Score	16
2.4. CT-Untersuchung	18
2.5. Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	20
3.1. Gesamtkollektiv	20
3.1.1. Beobachtungszeitraum	21
3.1.2. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	21
3.1.3. Plaque Erhebung und Evaluation des Gesamtkollektivs	22
3.1.4. Levene Test zur Varianz des Summen Plaque Scores	23
3.1.5. COX Regressionsanalyse der Gesamtmortalität anhand des medianen Plaque Scores	24
3.1.6. Vergleich der Gesamtsterblichkeit bei der Gruppe ohne jegliche Plaque mit der Gruppe mit Plaque Score ≥ 1	25
3.2. Kollektiv lebender Patienten sowie verstorbener mit bekanntem Todesdatum sowie Ursache	26
3.2.1. Patientencharakteristika	26
3.2.2. Beobachtungszeitraum	27
3.2.3. Plaque Erhebung und Evaluation des Gesamtkollektivs	27
3.2.4. Gesamtsterblichkeit anhand des medianen Plaque Scores	28
3.2.5. Vergleich des Eintretens von MACE Ereignissen bei Patienten mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque	29
3.2.6. Vergleich der Mortalität bei Patienten mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque.	30
3.2.7. MACE Ereignisse im Vergleich anhand Medianem Plaque Score	32
3.2.8. Cox Regressionsanalyse bezüglich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf die Ereignisrate	34
3.2.9. Cox Regressionsanalyse des medianen Plaque Score	35
3.3. Kollektiv aller lebenden Patienten	36
3.3.1. Patientencharakteristika	36
3.3.2. Plaque Erhebung und Evaluation des Kollektivs	38
3.3.3. COX Regressionsanalyse aller lebender Patienten mit Risikofaktoren, aufgeteilt nach medianem Plaque Score	38
3.3.4. Einfluss der Risikofaktoren auf MACE Ereignisse	40
3.3.5. Wilcoxon Rank Sum Test: Risikofaktor Summe mit und ohne MACE Ereignis	41
3.3.6. Wilcoxon Rank Sum Test: Summen Plaque Score mit und ohne MACE Ereignis	42
4. Diskussion	43
4.1. Diskussion der Methodik	43
4.1.1. Auswahl des Patientenkollektivs und der Risikofaktoren	43

4.1.2. Bildgebung der Atherosklerose	46
4.1.3. Bildqualität	50
4.2. Diskussion der Ergebnisse	51
4.2.1. Quantitative Plaque Analyse	51
4.2.2. Qualitative Plaque Analyse.....	55
4.2.3. Limitationen der Studie.....	57
4.2.4. Weiterführende Studien.....	58
5. Zusammenfassung.....	59
6. Quellenverzeichnis.....	61
7. Abbildungsverzeichnis	65
8. Tabellenverzeichnis	67
9. Abkürzungsverzeichnis	68
10. Anhang	70
10.1. Patientenfragebogen.....	70
10.2. Einwilligungserklärung.....	74
11. Danksagung.....	75

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen

Laut statistischem Bundesamt waren Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems im Jahre 2014 mit ca. 38,9% aller Verstorbenen die mit Abstand häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland [1, 2]. Im Vergleich dazu waren Krebserkrankungen als zweithäufigste Todesursache 2014 für 25,8% der Verstorbenen ursächlich. Nicht allein in Deutschland, sondern auch weltweit ist die Inzidenz von Todesfällen durch zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse zwischen 1990 und 2015 um mehr als ein Drittel gestiegen [3]. Aufgrund steigender Lebenserwartung, einer zunehmenden Prävalenz von Diabetes Mellitus sowie der zunehmenden Verbreitung eines „westlichen“ Lebensstils ist weltweit mit einem weiterhin zunehmenden Auftreten dieser Krankheiten zu rechnen. Es wird erwartet, dass auch bis 2030 ischämische Herzerkrankungen sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen, zusammen mit den Krebserkrankungen die häufigste Todesursache weltweit darstellen werden; dies zudem mit steigender Tendenz. [3-5].

1.2. Die atherosklerotische Plaque

Einem Großteil von kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen liegt die Atherosklerose zugrunde. Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine Erkrankung der Gefäßintima, welche im Verlauf auch auf die Gefäßmedia übergreift. Einen schematischen Aufbau der Gefäßwand zeigt Abbildung 1. Die Atherosklerose betrifft vor allem die großen und die mittelgroßen Gefäße und kann schon im frühen Erwachsenenalter beginnen. Der Pathogenese der Atherosklerose liegt eine herdförmige Lipidanhäufung (griechisch „athyre“: Fettbrei) sowie eine diffuse Kollagenfaserhäufung („Sklerose“) zugrunde, die mit Elementen einer chronischen Entzündungsreaktion einhergeht [6]. Geprägt ist diese Entzündungsreaktion durch Einwanderung von Monozyten und anderen Entzündungszellen in die geschädigte Gefäßwand [7]. Dieser Prozess kann über Jahre klinisch stumm verlaufen und schließlich zur Stenose und sogar Okklusion des Gefäßlumens führen. Das Ergebnis ist eine

dadurch verursachte Minderversorgung des durch das Gefäß versorgten Areal. Das Gewebe nimmt Schaden und kann im Verlauf irreversibel nekrotisieren.

Die häufigsten und wichtigsten Krankheiten, denen die Atherosklerose zu Grunde liegt, sind beispielsweise die koronare Herzkrankheit, häufig resultierend in einem Myokardinfarkt, die zerebrale Durchblutungsstörung, häufig resultierend in einem Schlaganfall, sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

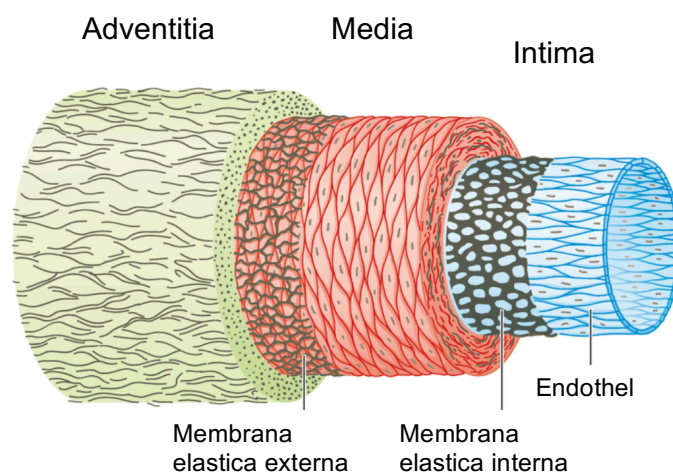


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der arteriellen Wandschichten. (modifiziert nach Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme, 2012)

1.3. Intrakranielle vaskuläre Kalzifikationen

Die Pathogenese intrakranieller vaskulärer Kalzifikationen lässt sich verschiedenen Ursachen zuordnen. Die häufigste Ursache besteht in der primären Atherosklerose, deren atheromatöse Plaques in 80 bis 90% der Fälle mit Kalzifikationen einhergehen [8]. Weitere Ursachen können kavernöse Malformationen, arteriovenöse Malformationen, Aneurysmen sowie ein chronisches Infarktgebiet und Vaskulitiden sein. Es konnte gezeigt werden, dass die primäre Atherosklerose zumeist die beiden Arteriae carotis interna (60%) sowie die beiden Vertebralarterien (20%) befällt. Deutlich seltener sind Kalzifikationen in der Arteria cerebri media (5%) sowie in der

Arteria basilaris (5%) und in allen anderen Gehirnarterien (10%) [9]. Während Malformationen, Aneurysmen und Vaskulitiden in allen Altersgruppen auftreten, zeigt sich die primäre Atherosklerose, sowie die im Verlauf folgenden chronischen Infarktgebiete, eher bei älteren Patienten. Arterielle Kalzifikationen führen zu veränderten hämodynamischen Flussprozessen im Gefäßbett und begünstigen bereits vor einer Plaqueruptur die Thrombusbildung. Die Konsequenz können Schlaganfälle, kleinere ischämische Insulte sowie vaskuläre Demenzen sein.

1.4. Verfahren der Bildgebung von atherosklerotischen, verkalkten Gefäßen

Die Kalzifikation arterieller Gefäße nimmt im Prozess der Atherosklerose eine zentrale Rolle ein, da sie sich in bis zu 90% aller atheromatösen Plaques bzw. Läsionen findet [8]. Aus diesem Grund kann die Kalzifikation auch als relativ zuverlässiger und nicht invasiver Marker für die Atherosklerose verwendet werden, da die Calciumablagerungen mit einfachen Methoden, wie zum Beispiel der Computertomographie (CT) und in manchen Körpergebieten auch der Sonographie, dargestellt und quantifiziert werden können. Im Rahmen der Bildgebung des Herzes ist die quantitative Bestimmung des Koronarkalks mit der CT ein einfach durchzuführendes Verfahren. Zahlreiche Studien haben den prognostischen Wert der Menge des Koronarkalks in symptomatischen [10] und asymptomatischen [11-14] Patientenpopulationen untersucht. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des Koronarkalks einen zusätzlichen prognostischen Wert im Vergleich zu den herkömmlichen Risiko Scores (z.B. Framingham Risk Score) aufweist [11, 13]. So empfehlen die aktuellen Richtlinien ein Koronarkalkscreening für Patienten mit einem mittleren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, bei denen sich durch Bestimmung des Koronarkalks die Möglichkeit einer Reklassifizierung in ein niedriges oder hohes Risiko ergibt [15].

1.5. Klinischer Hintergrund der ICAC Studie

Untersucht wurden bisher die Risikofaktoren sowie Prävalenzen intrakranieller Atherosklerose [16] sowie die Ursachen und Folgen kranieller Kalzifikationen bei Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen [17]. Im Rahmen

der Rotterdam Studie von Bos et al. [18] wurden die Risikofaktoren sowie die Prävalenz von Kalzifikationen der intrakraniellen Anteile der Arteria Carotis Interna an 2495 Patienten untersucht. Bei Männern zeigten sich Rauchen und starker Alkoholkonsum als starke Risikofaktoren für intrakranielle Kalzifikationen (ICAC). Bei Frauen zeigten sich Diabetes und arterielle Hypertonie als stärkste Risikofaktoren. Eine niedrige High Density Lipoprotein (HDL)-Konzentration zeigte keinen Einfluss auf die Plaque Bildung. In einer weiteren Studie, erschienen in *Stroke* im Dezember 2011 von Bugnicourt et al. [16], wurde untersucht, wie sich die Präsenz von intrakraniellen Plaques auf die Mortalität und das Auftreten von vaskulären Ereignissen bei denjenigen Patienten auswirkt, die stationär wegen eines Schlaganfalls behandelt wurden. Insgesamt zeigte sich, dass Patienten mit hohen Plaque Scores eine höhere Rate von zukünftigen tödlichen und schweren klinischen Ereignissen aufwiesen als solche mit dem niedrigsten Plaque Score. Eine Studie, publiziert von Koton et al. im Mai 2012 [17], untersuchte die Determinanten sowie das klinische Langzeitergebnis bei Patienten mit Kalzifikationen der zerebralen Arterien (ICAC) und gleichzeitiger akuter zerebrovaskulärer Erkrankung. Als Hauptdeterminanten ergaben sich fortgeschrittenes Alter, Diabetes, Rauchen, arterielle Hypertonie und eine primäre koronare Herzkrankheit (KHK). ICAC zeigte sich assoziiert mit erhöhter Mortalität sowie schlechten Ergebnissen bei Patienten mit Schlaganfällen.

Betreffend der intrakraniellen arteriellen Kalzifikation (ICAC) als prädiktiven Wert für eine asymptomatische koronare Gefäßkrankheit (CAD) bei stattgefundenem Schlaganfall erschien in *Radiology* im September 2013 eine Studie von Ahn et al. [19]. Darin eingeschlossen wurden 314 Patienten nach einem akuten Schlaganfall. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen dem ICAC Score und dem Vorhandensein einer CAD festgestellt. Sowohl ein ICAC Score von 120,11 oder größer (OR: 2,57; 95% CI: 1,45, 4,55) als auch Diabetes Mellitus (OR: 4,23; 95% CI: 2,42, 7,4) zeigten sich als unabhängige Prädiktoren für eine asymptomatische CAD.

1.6. Zielsetzung

Trotz vielseitiger Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der zerebro- sowie kardiovaskulären Plaque Forschung existiert derzeit keine Studie, in welcher der Einfluss von ICAC als Prädiktor für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse bei primär klinisch unauffälligen Patienten untersucht wurde. Die Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs ist das Ziel dieser Studie. Genutzt werden dafür etablierte Klassifikationssysteme bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, welche in Studien als „major adverse cardiovascular event“ (MACE) eingestuft und in unserer Studie als Ereignis gewertet werden [16, 20]. Die Hypothese dieser Studie besagt, dass atherosklerotische Kalzifikationen intrakranieller Arterien das Risiko für das zukünftige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie die zukünftige allgemeine Mortalität erhöhen.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine klinisch retrospektive Studie. Bei dieser werden retrospektiv und verblindet CT-Untersuchungen von Patienten ausgewertet und diese Patienten dann mittels eines standardisierten Fragebogens befragt.

Eingeschlossen in die Studie werden klinisch unauffällige Probanden mit einem Mindestalter von 60 Jahren, die zu neu aufgetretenen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen befragt und bezüglich Ihres Risikofaktorprofils evaluiert werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung ergeben zwar keinen direkten Nutzen für die eingeschlossenen Patienten, allerdings sollen die gewonnenen Informationen genutzt werden, damit zukünftige Patientengenerationen hiervon profitieren. Vorgestellt wurde die Studie im Rahmen des Treffens der *Radiological Society of North America* (RSNA) im November 2014 sowie auf dem European Congress of Radiology (ECR) im März 2015, das dazu gehörige Manuskript wird demnächst submittiert werden.

1.7. Deklaration von Helsinki

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung von Somerset West, 1996, wurden im Forschungsvorhaben berücksichtigt. Die Studie wurde von der Ethikkommission als ethisch-rechtlich unbedenklich anerkannt und genehmigt (Antragsnummer: 448-12).

2. Material und Methoden

2.1. Probandenrekrutierung und Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, klinisch-retrospektive Studie. Anhand einer Volltextsuche wurden aus der radiologischen Datenbank der Universitätsklinik der LMU München, dem PACS System (Syngo, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland), aus der Kohorte aller potenzieller Patienten (siehe Tabelle 1) jene herausgefiltert, welche die in Tabelle 1 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten und in deren Anforderungstext für das kraniale CT eines der folgenden Wörter enthalten war:

„Trauma“ ODER „Sturz“ ODER „Schlag“ ODER „Schwindel“ ODER „Unfall“

Zu Studienbeginn wurden dann sämtliche Befunde der potenziellen Probanden nochmals gesichtet und auf die in Tabelle 1 genannten Ein- sowie Ausschlusskriterien kontrolliert. Falls Ausschlusskriterien vorlagen, wurden diese Patienten nachträglich von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 1: Ein- sowie Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 60 Jahre	CT Untersuchung mit Traumafolge (z.B.: Fraktur, Blutung)
Natives Schädel-CT am Klinikum der LMU (Standort: Innenstadt und Großhadern) zwischen 2005-2010	Tumorsuspekte zerebrale Läsionen im CT
Indikation: Trauma/Schwindel/Kopfschmerz Abklärung bei ansonsten neurologisch asymptomatischen Patienten	Frische oder alte Demarkierungsherde sowie Defektareale nach stattgefundenen Blutungen oder Infarkten

Allen potenziellen Probanden wurde postalisch ein standardisierter Fragebogen (siehe Anhang, 11.1.) zugesandt. Weiterhin erhielten die ausgewählten Probanden einen Patienteninformationsbogen mit Aufklärung über das Studiendesign sowie einer schriftlichen Einwilligungserklärung (siehe Anhang, 11.2.). Zusätzlich bestand für alle Probanden die Möglichkeit, bei Rückfragen einen Studienarzt per Telefon oder Email zu erreichen. Der ausgefüllte Fragebogen wurde zusammen mit der unterschriebenen Einverständniserklärung in einem vorfrankierten Rückumschlag an den Studienleiter zurückgesandt. Bei eventuell auftretenden Rückfragen konnten die Patienten durch die betreuende Doktorandin telefonisch kontaktiert werden. Die Patienten konnten zudem ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie ablehnen. Daraufhin wurden jene Patienten aus der Studie ausgeschlossen und nicht kontaktiert. Falls innerhalb von vier Wochen nach Versand der Fragebögen keine Antwort einging, wurden die Probanden telefonisch kontaktiert. Telefonisch wurden die Patienten zuerst gefragt, ob sie einer Befragung zustimmen, falls nicht, wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen und nicht wieder kontaktiert. Bei Zustimmung konnten die Patienten entscheiden, ob sie eine Befragung per Telefon vorziehen oder den Fragebogen ausgefüllt zurückschicken möchten. War ein Patient telefonisch nicht erreichbar, wurde mit Hilfe von Angehörigen sowie Hausärzten versucht, relevante Informationen über den Verbleib des Patienten herauszufinden. Bei nicht kontaktierbaren Patienten wurde beim Melderegister der Stadt München sowie angrenzender Landkreise Auskunft über die aktuelle Adresse beantragt. Verzögerte Patienten wurden danach erneut kontaktiert und befragt.

Verstorbene Patienten wurden mit Hilfe des Klinik-Systems KAS („Klinischer Arbeitsplatz System“) sowie über Verwandtenanamnese und Kontakt der ehemaligen Hausärzte nachverfolgt, um das explizite Todesdatum sowie die Todesursache zu erfahren. Zudem enthielt der Fragebogen ein Feld, in das Verwandte Todesdatum und -ursache eintragen konnten, soweit ihnen dies bekannt war.

Der den Probanden zugeschickte Fragebogen befasst sich mit im Verlauf aufgetretenen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen,

Krankenhausaufenthalten sowie den gängigen Framingham-Risikofaktoren der Atherosklerose [21] (siehe Anhang, 11.1.). Evaluiert wurden arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, inklusive Spätschäden, wie z.B. pAVK, Amputationen, Hypercholesterinämie, Zigarettenkonsum (Pack years), familiäre Disposition sowie Body-Mass-Index (BMI). Erfragt wurde auch die aktuelle Medikation bezüglich der Einnahme von Lipidsenkern, Antihypertensiva und Gerinnungsmedikamenten. Als kardio- oder zerebrovaskuläre Events wurden solche gewertet, die als „major adverse cardiovascular events“ (MACE) zu klassifizieren sind, da der Begriff MACE als üblicher Begriff eingesetzt wird, um kardiovaskuläre Endpunkte von Studien zu definieren [16, 20]. Dazu zählen:

- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Instabile Angina Pectoris
- Revaskularisation durch Bypass-Operation oder PTA / kardiale Stentimplantation
- Tod durch kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis

2.2. Flussdiagramm des Studienprozesses

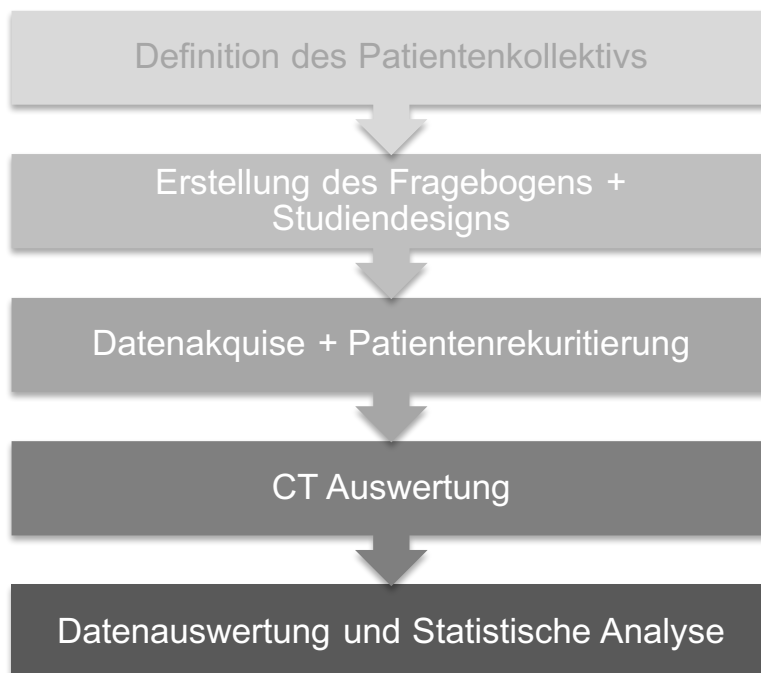


Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienablaufes

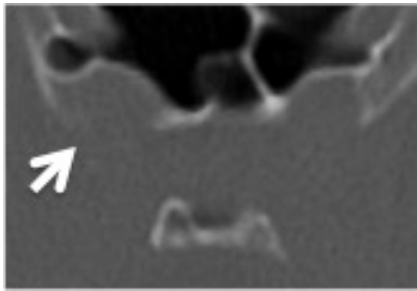
2.3. Ermittlung des Plaque Score

Im Anschluss fand die verblindete Auswertung der CCTs statt. Ausgewertet wurde durch Beatrice Kuhlin im Konsensus mit Dr. Frederik Strobl, um einen einheitlichen Standard der Auswertung zu erhalten. Über die Ergebnisse der Patientenbefragung waren beide zum Zeitpunkt der Evaluation nicht informiert. Evaluiert wurden die CTs im Knochen- sowie im Weichteilfenster, um den Plaque Score möglichst akkurat angeben zu können. Evaluiert wurde auf Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen in sieben intrakraniellen Arterien. Diese sind die rechte und linke A. carotis interna, die rechte und linke A. vertebralis, die rechte und linke A. cerebri media sowie die A. basilaris. Orientiert wurde sich an dem von Babiarz et. Al (2003) [22, 23] etablierten semiquantitativen Score, der bereits in weiteren Studien angewendet wurde [16, 22, 24-26] und eine hohe inter- sowie intrapersonelle Übereinstimmung zeigte. Bei diesem Score werden die oben beschriebenen Gefäße evaluiert und graduiert wie in Tabelle 2 beschrieben.

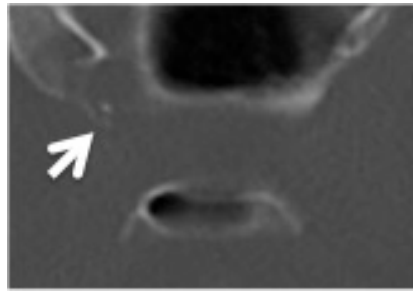
Tabelle 2: Semiquantitativer Score zur Evaluation des Gefäßkalkes

Score	Ausprägung des Gefäßkalkes (° der Zirkumferenz)
0	0
1	< 10 (punktförmig)
2	< 90
3	90-270
4	360

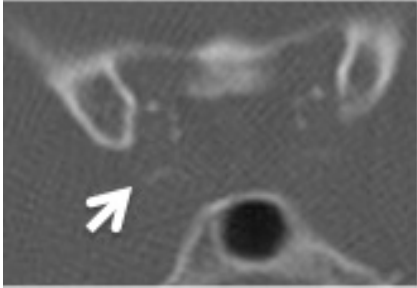
Die folgenden Bildbeispiele, Abbildung 3, beziehen sich alle auf die rechte A. carotis interna und zeigen die Evaluation des jeweiligen Plaque Scores. Der Ausschnitt zeigt den Beginn des Carotissiphons. Im ventralen Bildabschnitt sind zum Teil noch die Cellulae Ethmoidales zu sehen. Im dorsalen Bildabschnitt zeigt sich die Sella turcica sowie mittig die Hypophysenregion.



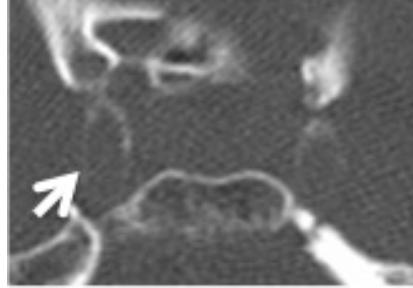
Plaque Score 0 (kein Kalk)



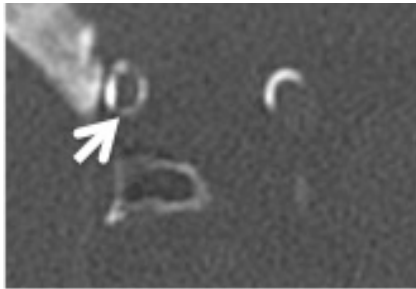
Plaque Score 1 (punktförmig/ <math><10^\circ</math>)



Plaque Score 2 (<math><90^\circ</math>)



Plaque Score 3 (90-270°)



Plaque Score (360°)

Abbildung 3: Bildbeispiele der Plaque Bestimmung in der A. carotis interna

Die einzelnen Plaque Scores für jedes Gefäß eines Patienten wurden im Rahmen der Auswertung addiert, und es wurde ein Summen-Plaque-Score für jeden Patienten gebildet.

Dieser berechnete sich anhand der folgenden Formel:

Summen Plaque Score (CPS)= Linke A. carotis interna + rechte A. Carotis interna + linke A. cerebri media + rechte A. cerebri media + linke A. vertebralis + rechte A. vertebralis + A. basliaris

2.4. CT-Untersuchung

Die Evaluation des Plaque Scores wurde anhand einer nativen kranialen CT-Aufnahme (CCT) vorgenommen. Die CT-Untersuchungen wurden an 64- oder 128- Zeilen Multidetektor CT Scannern (Modelle: Somatom Sensation 64, Somatom Definition Flash, beide von Siemens, Aquilion von Toshiba sowie Light Speed VCT von General Electrics) mit einer Schichtdicke von 2 mm im Knochenfenster sowie 3 mm im Weichteilfenster ohne Schichtlücke von der Schädelbasis bis zum Scheitel durchgeführt. Zur Auswertung wurde die axiale Ebene im Knochen- sowie Weichteilfenster genutzt. Für die Rekonstruktion der Fensterung werden jeweils Breite (angegeben als „width“) und Zentrum (angegeben als „centre“) der Hounsfield Einheit (HU) angegeben. Diese unterscheiden sich je nach Gerät und Hersteller. Für das Weichteilfenster wurde eine Breite zwischen 80 bis 120 HU und ein Zentrum von 35 bis 45 HU verwendet. Für das Knochenfenster wurde eine Breite zwischen 1565 bis 3200 HU und ein Zentrum zwischen 475 und 800 HU verwendet.

2.5. Statistische Auswertung

Als kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse wurden, wie oben beschrieben, solche gewertet die als „major adverse cardiovascular events“ (MACE) zu klassifizieren sind. Im Rahmen diverser Studien wird MACE als üblicher Begriff eingesetzt, um kardiovaskuläre Endpunkte zu definieren [16, 20].

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit der Software SPSS, Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

Kategorische Variablen (z.B. Patientencharakteristika, MACE Ereignisse, Risikofaktoren) wurden als vorhanden, Variable 1, oder nicht vorhanden, Variable 0, kodiert. Bei metrischen bzw. kontinuierlichen Variablen (z.B. Patientenalter, Plaque Werte) wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) bestimmt. Lag eine Normalverteilung zwischen den Patientenkollektiven vor, wurde ein zweiseitiger t-Test durchgeführt.

Aufgeteilt wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen anhand des Medianen Plaque Scores. Patienten mit einem Plaque Score < 5 wurden

einer Gruppe und solche mit einem Plaque Score ≥ 5 der anderen Gruppe zugeordnet.

Die Daten wurden auf Korrelationen bezüglich des Vorhandenseins von intrakraniellen Plaques und Risikofaktoren sowie des Auftretens von MACE Ereignissen und Mortalität untersucht. Dafür wurden Kaplan-Meier-Analysen von der Zeit des Studieneinschlusses bis zum Erreichen eines definierten Endpunktes (MACE Ereignis, Tod) durchgeführt; ein Vergleich der Gruppen erfolgte mit einem Log Rank Test.

Die Korrelation des Auftretens von MACE Ereignissen bei vorhandenen Risikofaktoren und unterschiedlich stark ausgeprägten Plaque Scores wurde mittels COX Regressionsmodellen untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtkollektiv

Zwischen Oktober 2012 und August 2014 wurden 607 Patienten kontaktiert, von denen letztlich 256 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 4).

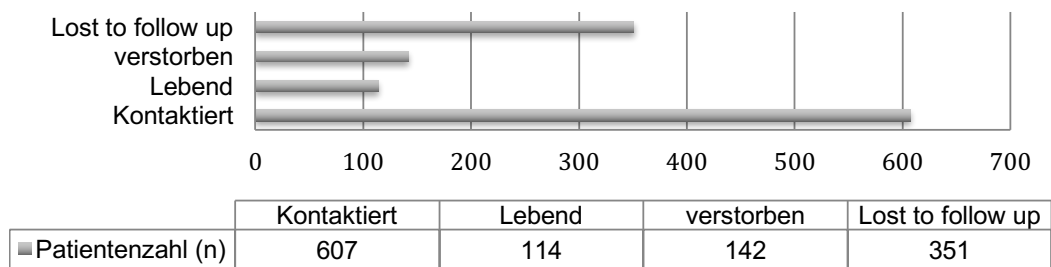


Abbildung 4: zeigt die Erhebung des Gesamtpatientenkollektivs

Die Anzahl der „lost to follow up“ Patienten entstand durch Ablehnung der Teilnahme und vor allem durch Schwierigkeiten bei der Auffindung der Patienten, z. B. verzogene Patienten sowie falsche oder nicht vorhandene Telefonnummern. 17 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen ab.

Von allen 256 eingeschlossenen Patienten (Durchschnittsalter $79,6 \pm 8,9$ Jahre, 46,5% männlich) konnten 61 verstorbene Patienten mit Todesdatum und Todesursache, 81 Patienten mit Todesdatum und unbekannter Todesursache sowie 114 noch lebende Patienten mit vollständigem Fragebogen ausgewertet werden (siehe Abbildung 5).

Patientenauswertung (n = 256)

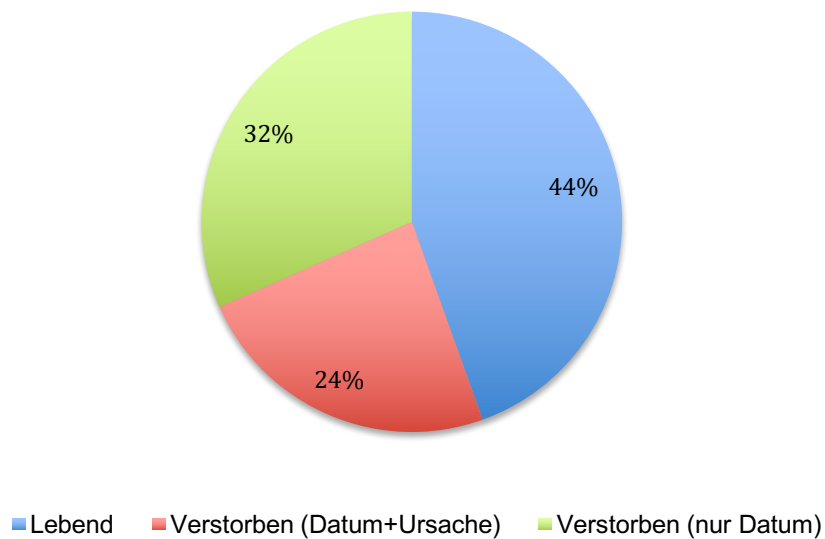


Abbildung 5: zeigt die Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs in die drei Kategorien: Lebend, verstorben mit bekannter Todesursache und bekanntem Datum sowie verstorben mit bekanntem Todesdatum und unbekannter Todesursache.

3.1.1. Beobachtungszeitraum

Gemessen an der Zeit zwischen initialem CCT und klinischer Abklärung durch diese Studie vergingen in diesem Kollektiv mit 256 Patienten im Durchschnitt $40,4 \pm 21,83$ Monate. Dies ergibt insgesamt 707 Patientenjahre an Nachbeobachtungszeit.

3.1.2. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

In den Tabelle 3 und 4 finden sich detaillierte Informationen zu den erhobenen Patientendaten des Gesamtkollektivs. Da nur von noch lebenden Patienten Informationen bezüglich der Risikofaktoren, stattgehabten klinischen Ereignissen sowie Medikation erfragt werden konnten, findet sich eine Tabelle hierzu in Abschnitt 3.3.

Tabelle 3: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

	n	%
Gesamtpatientenzahl	256	100
Davon verstorben	142	55,4
Weiblich	137	53,5
Männlich	119	46,5

Tabelle 4: Todesursachenstatistik

	n	%
Gesamt verstorben	142	100
Unbekannte Ursache	81	57
Andere Ursachen	43	30,3
Kardiovaskulär	18	12,7
- Myokardinfarkt	6	4,2
- Schlaganfall	5	3,5
- Herzstillstand	7	5

3.1.3. Plaque Erhebung und Evaluation des Gesamtkollektivs

Tabellen 5 und 6 geben einen Überblick über die durchschnittlichen Plaque-Werte dieses Kollektivs sowie über die Verteilung der Patienten auf verschiedene Subgruppen. Die Auswertung ergab einen medianen Plaque Score von 5. Anhand dieses Wertes wurden die Patienten in zwei Gruppen, eine Gruppe mit niedrigem Plaque Vorkommen und eine mit hohem Plaque Vorkommen, aufgeteilt, und es wurde das Risikoprofil evaluiert. Weiterhin wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit keinerlei Plaque Vorkommen sowie eine Gruppe mit jeglicher Form von Kalzifikationen aufgeteilt.

Tabelle 5: Summen Plaque Score des Gesamtkollektivs

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Summen Plaque Score	256	0	18	5,43	3,7

Tabelle 6: Medianer Plaque Score des Gesamtkollektivs

	n	%
Jegliche Plaque	236	92,2
Kein Plaque	20	7,8
Medianer Plaque Score < 5	110	43
Medianer Plaque Score ≥ 5	146	57

Ließen sich bei Patienten Kalzifikationen nachweisen, so waren sie zumeist gleichmäßig und beidseitig auf den Carotissiphon verteilt. 86% der Patienten wiesen Kalzifikationen in dieser Region auf. Eine weitere häufige Lokalisation von Kalzifikationen stellten die beiden Arteriae vertebrales dar. Plaques fanden sich hier bei 31% der Patienten. Die Arteria basilaris war nur bei 13% von Kalzifikationen betroffen. Am seltensten fanden sie sich in den Arteriae cerebri mediae, 4,5% der Patienten, wobei Kalzifikationen in dieser Region regelhaft mit starken Kalzifikationen in den Arteriae carotes einherging.

3.1.4. Levene Test zur Varianz des Summen Plaque Scores

Analysiert wurde hier, ob die Varianzen des Summen Plaque Scores gleich (H_0) oder unterschiedlich ist (H_1). Da der Test ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis lieferte ($p = 0,811$), kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden, und es ist davon auszugehen, dass die Varianzen gleich sind.

3.1.5. COX Regressionsanalyse der Gesamtmortalität anhand des medianen Plaque Scores

Für diese Analyse wurde das gesamte Studienkollektiv von 256 Patienten eingeschlossen. Im Rahmen der Studie konnten bei 36 Patienten (14,1%) MACE Ereignisse verzeichnet werden, wobei 18 Patienten auf Grund des Ereignisses verstarben. Dies führte zu einer jährlichen Mortalitätsrate von 5,4%. Aufgeteilt wurden die Patienten wiederum anhand des medianen Plaque Scores, wobei 110 Patienten (42,9%) einen Score < 5 und 146 Patienten (57,1%) einen Score ≥ 5 aufwiesen.

Der Log-rank Test ergab einen p-Wert von 0,003, was auf einen statistisch signifikanten Unterschied verweist. Es wurde analysiert, ob sich die Gesamtmortalität erhöht, wenn Patienten einen Summen Plaque Score ≥ 5 aufweisen. Das Hazard Ratio betrug in diesem Fall 3,364 und das Konfidenzintervall [KI 95,0% (1,530; 7,395)], was besagt, dass Patienten mit einem Medianen Plaque Score ≥ 5 ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität haben. Abbildung 6 zeigt die dazugehörige Regressionsanalyse.

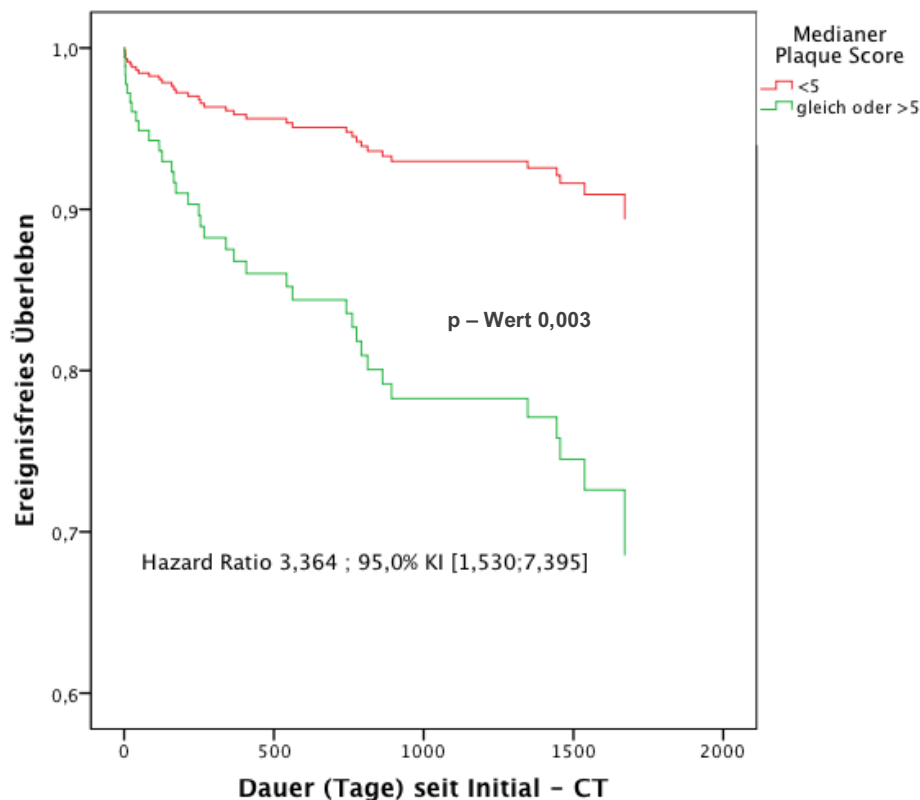


Abbildung 6: COX Regressionsanalyse der Gesamtmortalität bei Patienten mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 sowie solchen mit einem medianen Plaque Score < 5 . Der p-Wert von 0,003 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

3.1.6. Vergleich der Gesamtsterblichkeit bei der Gruppe ohne jegliche Plaque mit der Gruppe mit Plaque Score ≥ 1

In die Gesamtsterblichkeit wurden nicht nur Todesfälle durch MACE Ereignisse, sondern alle Todesfälle, gleich welcher Kausalität, einbezogen. Verglichen wurde hier der Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit bei Patienten, die keinerlei intrakranielle Plaques aufwiesen, und bei Patienten, die intrakranielle Plaques aufwiesen. Eingeschlossen in diese Analyse wurde das Gesamtpatientenkollektiv von 256 Patienten. Verstorben waren hiervon insgesamt 142 Patienten, dies ergab eine jährliche Mortalitätsrate von 21,2%. Lediglich 7,8% der Patienten wiesen keine intrakraniellen Kalzifikationen auf. Von den 20 Patienten ohne jegliches Plaque Vorkommen, verstarben 3 Patienten (15%). Von den 236 Patienten mit Plaque Vorkommen verstarben insgesamt 139 (53,1%). Der p-Wert beträgt hier $< 0,0001$ und bestätigt somit, dass ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den beiden Gruppen besteht. Patienten ohne Plaque Vorkommen weisen eine signifikant geringere Gesamtmortalität auf als solche mit jeglicher Form von Kalzifikationen. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve findet sich in Abbildung 7.

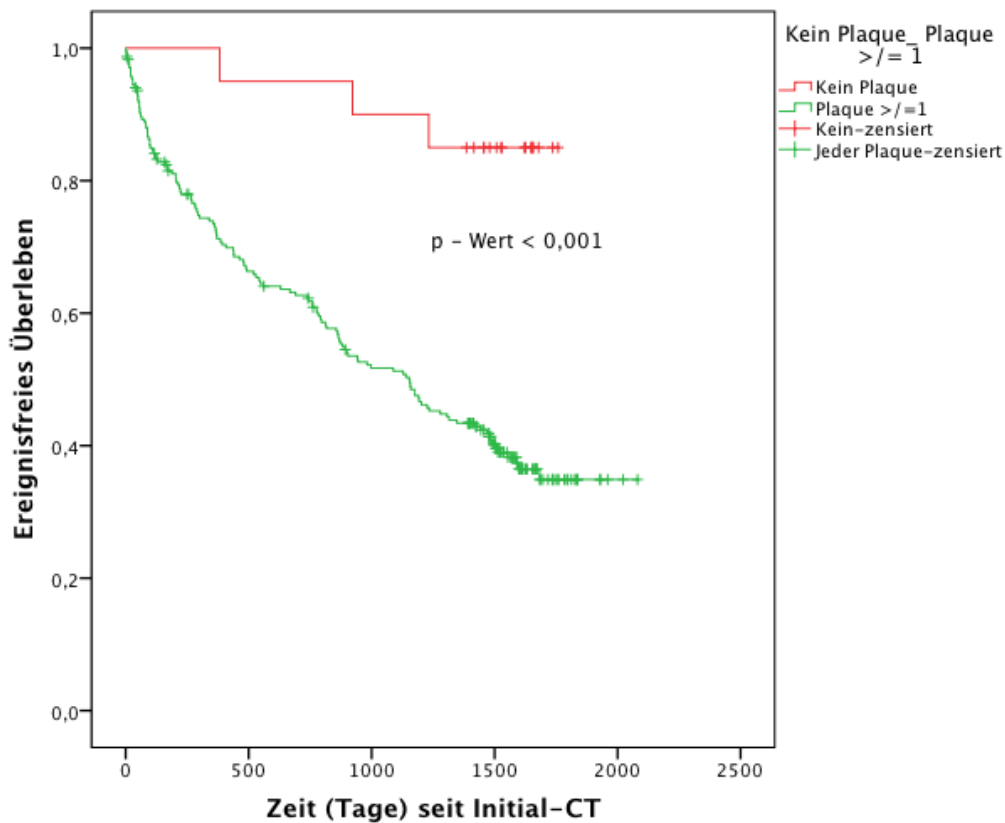


Abbildung 7: Kaplan-Meier Analyse der Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque. Der Log Rank Test ergibt einen p-Wert von $< 0,001$, es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

3.2. Kollektiv lebender Patienten sowie verstorbener mit bekanntem Todesdatum sowie Ursache

3.2.1. Patientencharakteristika

In diesem Kollektiv wurden lediglich jene 175 Patienten eingeschlossen, von denen das Todesdatum und die Todesursache bekannt waren, sowie noch lebende Patienten. Das Durchschnittsalter betrug in diesem Kollektiv $78,3 \pm 8,5$ Jahre. Da differenziertere Aussagen bezüglich der ursachenspezifischen Mortalität nur bei Kenntnis der Todesursache getroffen werden können, wurden für die folgende Auswertung Patienten mit unbekannter Todesursache ausgeschlossen. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika in diesem Kollektiv.

Tabelle 7: Patientencharakteristika des Kollektivs lebender Patienten sowie verstorbener mit bekannter Todesursache und Todesdatum

	n	%
Gesamtpatientenzahl	175	100
Davon verstorben	61	34,9
-Kardiovaskulär	18	29,5
-Andere Ursache	43	70,5
Weiblich	86	49,1
Männlich	89	50,9

3.2.2. Beobachtungszeitraum

Gemessen an der Zeit zwischen initialem CCT und klinischer Abklärung durch diese Studie vergingen in diesem Kollektiv im Durchschnitt $39,75 \pm 7,8$ Monate. Dies ergibt insgesamt 579,7 Patientenjahre an Nachbeobachtungszeit.

3.2.3. Plaque Erhebung und Evaluation des Gesamtkollektivs

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Plaque-Werte sowie über die Verteilung der Patienten auf verschiedene Subgruppen in diesem Kollektiv.

Tabelle 8: Summen - und Medianer Plaque Score

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Summen Plaque					
Score	175	0	17	4,95	3,58
Jeglicher Plaque					
	n	%			
Jeglicher Plaque	160	91,4			
Kein Plaque	15	8,6			
Medianer Plaque					
Score < 5	84	48			
Medianer Plaque					
Score ≥ 5	91	52			

3.2.4. Gesamtsterblichkeit anhand des medianen Plaque Scores

Verglichen wurde hier die Gesamtsterblichkeit bezüglich des medianen Plaque Scores von 5, anhand dessen die Patienten in zwei Gruppen unterteilt werden. Einen medianen Plaque Score von < 5 wiesen 84 Patienten (48%) auf. Einen medianen Plaque Score von ≥ 5 wiesen 91 Patienten (52%) auf. Insgesamt ergeben sich 61 Todesfälle in diesem Kollektiv, wobei davon 19 Fälle (31,1%) der Gruppe mit medianem Plaque Score < 5 und 42 Fälle (68,9%) der Gruppe mit einem medianen Plaque Score von > 5 entstammen. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,001, was ein statistisch hochsignifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtsterblichkeit zwischen den beiden Patientengruppen ist. Die zugehörige Kaplan-Meier Analyse findet sich in Abbildung 8. Bei Patienten, die einen medianen Plaque Score < 5 aufwiesen, zeigte sich eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtmortalität. Der Summen Plaque Score bei verstorbenen Patienten betrug im Durchschnitt $6,97 \pm 3,96$, bei noch lebenden Patienten betrug dieser im Durchschnitt $3,8 \pm 2,8$.

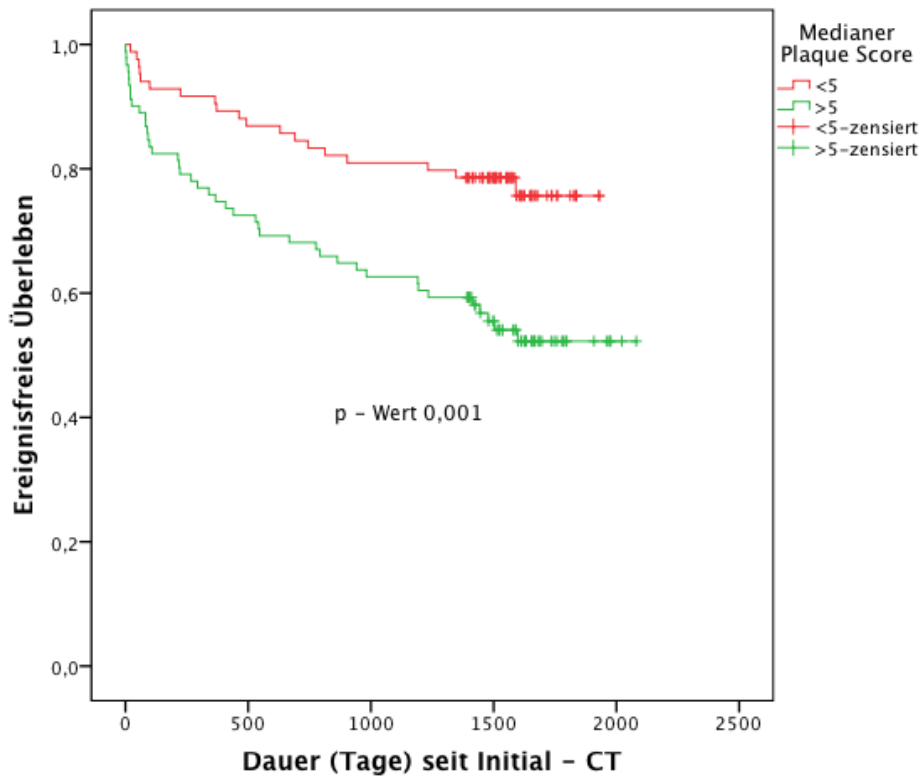


Abbildung 8: Kaplan–Meier Kurve der Gesamtsterblichkeit anhand des medianen Plaque Scores. Der Log Rank Test ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p–Wert von 0,001.

3.2.5. Vergleich des Eintretens von MACE Ereignissen bei Patienten mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque

Verglichen wurde hier die Dauer bis zum Auftreten eines MACE Ereignisses bei Patienten mit keinerlei Plaque in intrakraniellen Gefäßen und solchen Patienten mit jeglicher Form von Plaque. Einbezogen in diese Analyse wurden alle noch lebenden Patienten mit und ohne MACE Ereignis im Studienverlauf sowie alle bereits verstorbenen Patienten mit bekannter Todesursache.

Keinerlei Plaque zeigte sich bei 15 Patienten (9%), wobei die restlichen 160 Patienten (91%) Kalzifikationen aufwiesen.

Es zeigte sich bei Patienten ohne Kalzifikationen in intrazerebralen Arterien kein einziges MACE Ereignis im Studienverlauf. In der Studiengruppe mit jeglicher Form von Kalzifikationen zeigten sich insgesamt 36 Ereignisse. Dies

fürte zu einer jährlichen Eventrate von 6,2% im Kollektiv von n=175. Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,036, was auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen hinweist. Patienten ohne Verkalkung in intrazerebralen Arterien haben somit einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber solchen Patienten mit Kalk bezüglich des Auftretens von MACE Ereignissen. Die zugehörige Kaplan-Meier Analyse zeigt Abbildung 9.

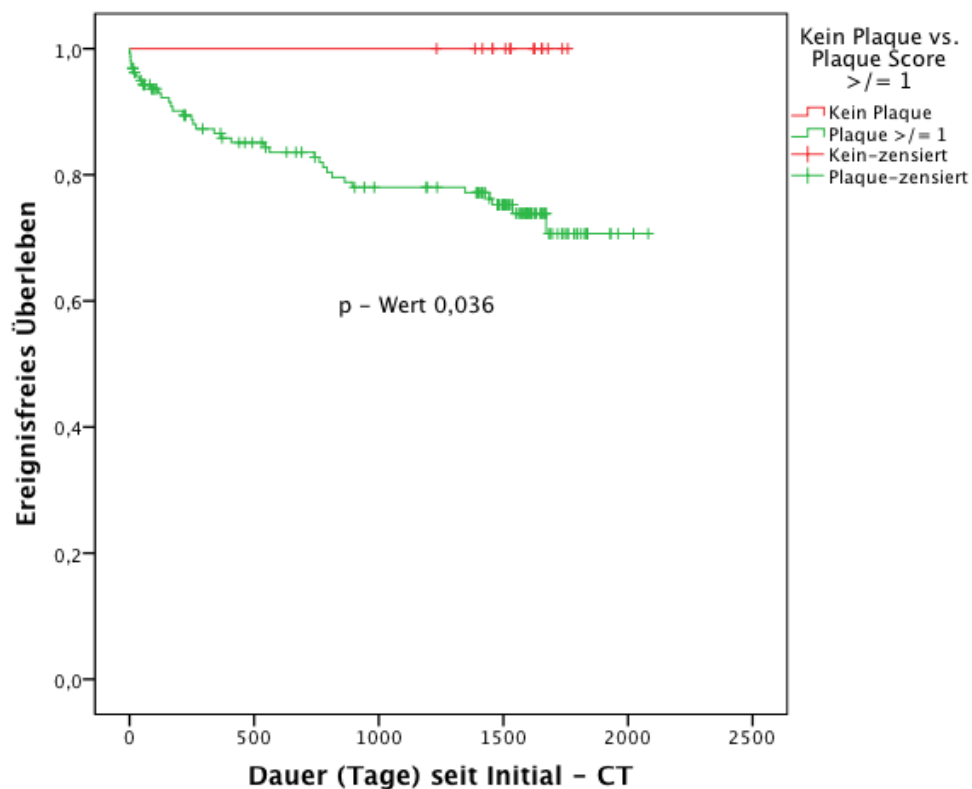


Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse der MACE Ereignisrate bei Patienten mit intrazerebralen intraarteriellen Kalzifikationen und solchen ohne jegliche Kalzifikationen. Der p-Wert beträgt 0,036, es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen vor.

3.2.6. Vergleich der Mortalität bei Patienten mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque.

In dieser Auswertung wurde die Dauer bis zum Auftreten eines Todesfalles bei Patienten mit keinerlei Kalkablagerungen in intrakraniellen Gefäßen und

solchen Patienten mit jeglicher Form von Ablagerung analysiert. Einbezogen in diese Analyse wurden alle noch lebenden Patienten mit und ohne MACE Ereignis im Studienverlauf sowie alle bereits verstorbenen Patienten mit bekannter Todesursache. In die Gesamtsterblichkeit wurden nicht nur Todesfälle durch MACE Ereignisse, sondern alle Todesfälle, gleich welcher Kausalität, einbezogen.

Keinerlei Plaque zeigte sich bei 15 Patienten (9%), wobei alle Personen der restlichen 160 Patienten (91%) Kalzifikationen aufwiesen. Insgesamt eingeschlossen wurden 175 Patienten, von denen 61 verstarben. Dies führte zu einer jährlichen Mortalitätsrate von 10,5%.

Im Vergleich der Patientenkollektive mit keinerlei Plaquevorkommen und solchen mit jeglichem Plaque Score zeigte sich, dass in der Gruppe mit keinerlei Plaques nur 1 Patient verstarb (6%), während in der Gruppe mit Kalzifikationen 60 Patienten verstarben (37,5%). Der Log Rank Test ergab einen signifikanten p-Wert von 0,018.

Patienten ohne jegliche Kalzifikationen in intrazerebralen Arterien haben somit einen Überlebensvorteil gegenüber solchen Patienten mit Plaque Vorkommen bezüglich der Gesamtmortalität. Die zugehörige Kaplan-Meier Analyse zeigt Abbildung 10.

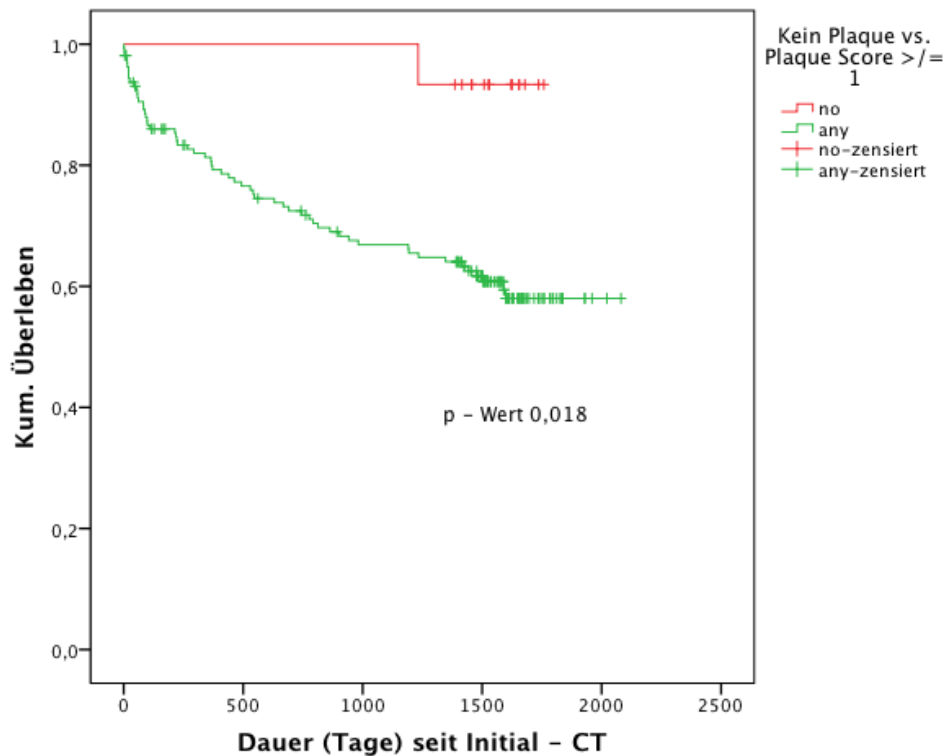


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des kumulativen Überlebens bei Patienten mit intrazerebralen intraarteriellen Kalzifikationen und solchen ohne. Der p-Wert beträgt 0,018.

3.2.7. MACE Ereignisse im Vergleich anhand Medianem Plaque Score

Evaluiert wurde hier der Zusammenhang zwischen ICAC im CCT sowie den im Verlauf aufgetretenen MACE. Eingeschlossen wurden hierfür nur solche Patienten, von denen eine vollständige klinische Nachverfolgung bzw. Todesursache und Datum bekannt waren. Bei Auswertung der Summen Plaque Scores des Patientenkollektivs ergab sich ein medianer Plaque Score von 5, welcher das Kollektiv in zwei beinahe gleich große Gruppen unterteilt. Aufgeteilt wurden die 175 Probanden in zwei Gruppen anhand dieses medianen Summen Plaque Scores von 5.

Wie in Abbildung 11 dargestellt, zeigen Patientenkollektive mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 signifikant höhere Ereignisraten als solche mit einem medianen Plaque Scores < 5 (durchschnittlicher Summen Plaque Score in der Gruppe Medianer Plaque Score ≥ 5 : $6,8 \pm 3,5$ vs.

durchschnittlicher Summen Plaque Score in der Gruppe Median Plaque Score > 5: $4,5 \pm 3,4$, $p < 0,01$).

Zusammenfassend haben Patienten mit einem Summen Plaque Score < 5 ein signifikant längeres MACE freies Überleben als solche mit einem Score ≥ 5 ($p < 0,01$). Daher haben Patienten beider Geschlechter mit einem Alter > 60 Jahre und einer mittleren bis hohen Menge an intrakraniellen Kalzifikationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardio- oder zerebrovaskulären Events.

Zusätzlich konnte in diesem Kollektiv bei 15 Patienten ein Plaque Score von 0 verzeichnet werden, wobei bei keinem dieser Patienten ein MACE Ereignis verzeichnet wurde.

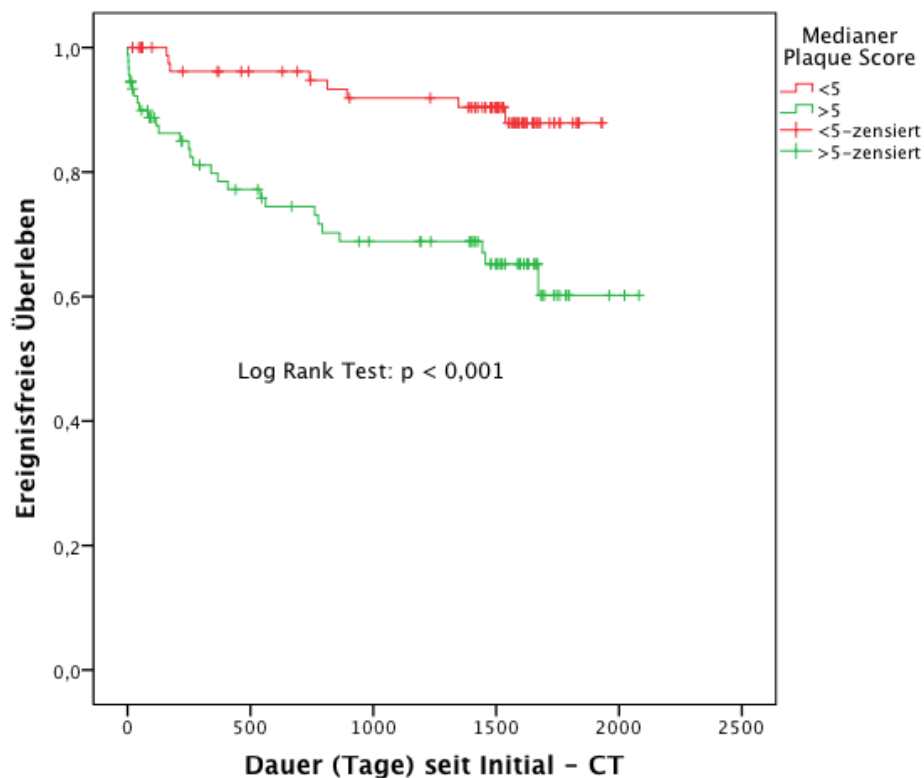


Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse der MACE Ereignisrate bei Patienten mit einem Plaque Score ≥ 5 und solchen mit einem Score < 5. Ein p-Wert von 0,01 weist auf einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang hin.

3.2.8. Cox Regressionsanalyse bezüglich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf die Ereignisrate

Eingeschlossen in diese Analyse wurden insgesamt 175 Patienten. Dazu gehören alle verstorbenen Patienten, deren Todesursache und Datum bekannt waren, sowie alle noch lebenden Patienten mit und ohne MACE Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum.

Von allen eingeschlossenen Patienten dieser Kohorte fanden im Nachbeobachtungszeitraum bei 36 MACE Ereignisse (20,6%) statt.

Für das Geschlecht ergab sich ein p-Wert von 0,685 und somit ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Für das Patientenalter wurde ein p-Wert von 0,687 errechnet und zeigte somit auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Das Hazard Ratio für das Alter beträgt jedoch 1,009 [KI: 95% (0,967; 1,052)] und weist somit auf eine Tendenz hin, dass Patienten jünger als das Durchschnittsalter in unserem Kollektiv einen Vorteil bezüglich des Auftretens der MACE Ereignisse haben können. Auch das Hazard Ratio des Geschlechts weist mit 1,146 [KI: 95% (0,593; 2,215)] darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern einen Vorteil bezüglich der MACE Ereignisraten aufweisen können. Abbildung 12 zeigt die dazugehörige Regressionsanalyse.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in dieser Studie Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität der Patienten haben (p-Wert 0,126 sowie respektive p-Wert 0,087).

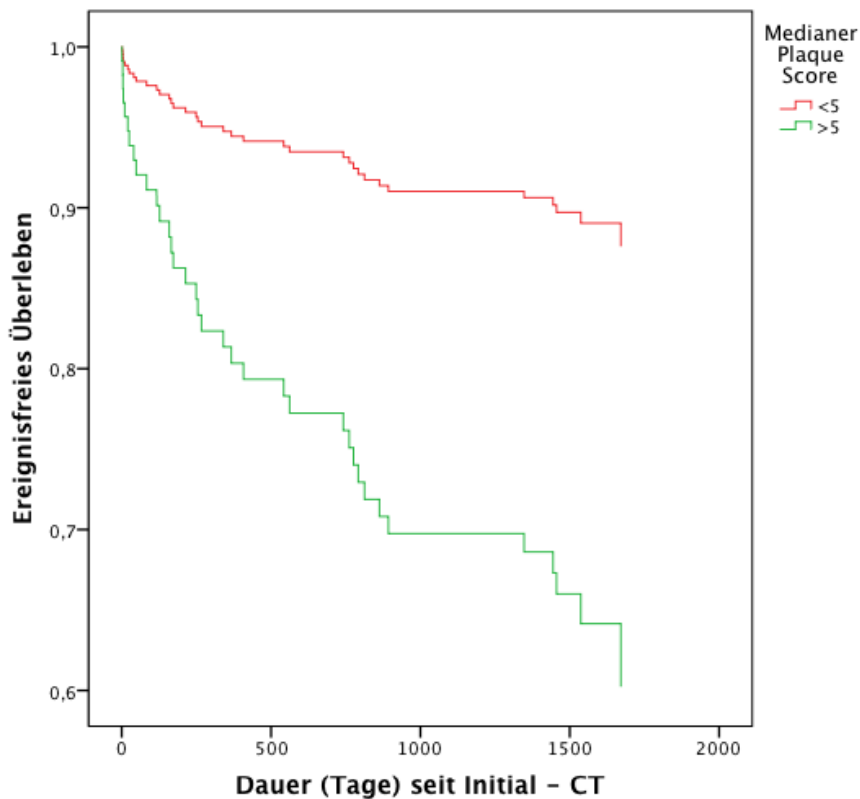


Abbildung 12: Cox Regressionsanalyse der MACE Ereignisraten mit den Kovariablen Alter und Geschlecht. Für beide Variablen konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Ereignisrate berechnet werden.

3.2.9. Cox Regressionsanalyse des medianen Plaque Score

Für diese abschließende Untersuchung wurde einmal nur der mediane Plaque Score analysiert. Hierfür verwendet wurden die Daten von 175 Patienten, und zwar jenen mit bekannter Todesursache und Todesdatum sowie noch lebende Patienten mit oder ohne MACE Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum. Es konnten 36 (20,6%) MACE Ereignisse verzeichnet werden.

Die Analyse ergab einen p-Wert <0,001 bezüglich des medianen Plaque Score mit einem Hazard Ratio von 4,046 [KI: 95,0% (1,842; 8,886)]. Dies zeigt, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 im Vergleich zu Patienten mit einem Plaque Score < 5 ein über 4-fach erhöhtes Risiko aufweisen, ein MACE Ereignis zu erleiden bzw. daran zu versterben. Es zeigte sich jedoch, dass ein medianer Plaque Score von < 5 einen statistisch

signifikanten Überlebensvorteil bringt (p-Wert 0,008). Dies ergab auch die Berechnung des Hazard Ratios mit einem Wert von 2,195 [95 % KI: 1,231; 3,913]. Dies zeigt, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score von ≥ 5 eine um mehr als zweifach erhöhte Mortalität und somit einen statistisch signifikanten Überlebensnachteil aufweisen als solche mit einem niedrigeren Plaque Score. Die dazugehörige COX Regressionsanalyse ist Abbildung 13 dargestellt.

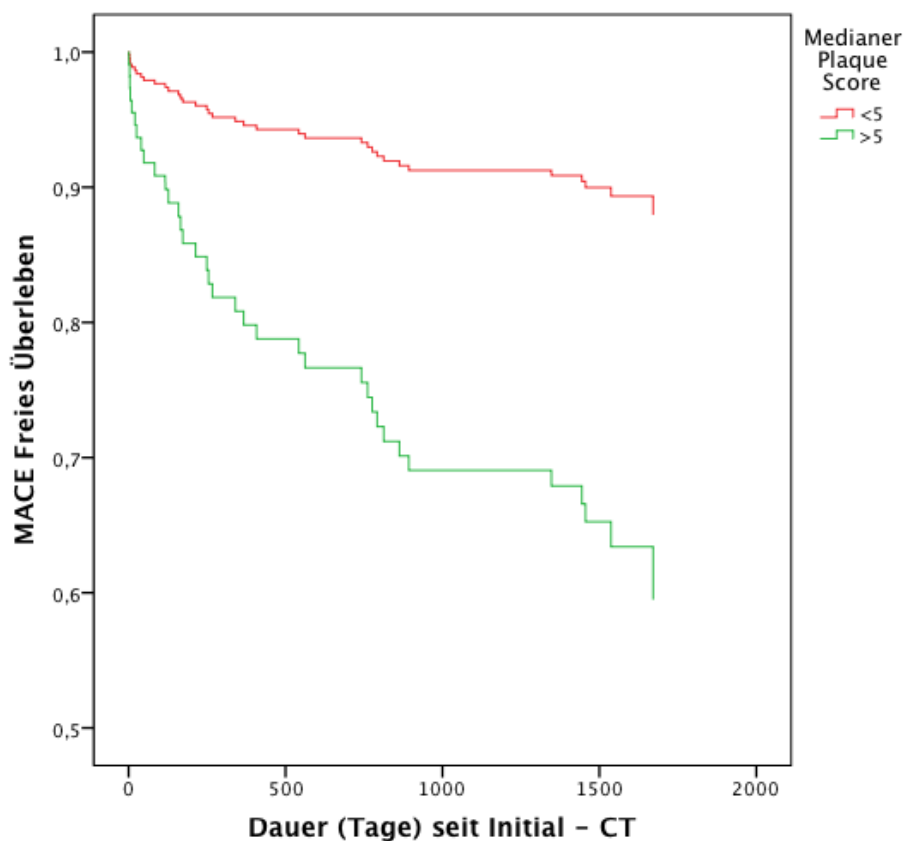


Abbildung 13: Cox Regressionsanalyse der Ereignisrate anhand des medianen Plaque Scores. Ein p-Wert von 0,001 zeigt, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score < 5 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil haben.

3.3. Kollektiv aller lebenden Patienten

3.3.1. Patientencharakteristika

Nur von noch lebenden Patienten konnten zusätzliche Angaben bezüglich der Risikofaktoren sowie der Medikamenteneinnahme erhoben werden. Tabelle 9

gibt einen Überblick über die entsprechenden Charakteristika in diesem Kollektiv:

Tabelle 9: Patientencharakteristika aller lebenden Patienten

	n	%
Gesamtpatientenzahl	114	100
Weiblich	61	53,5
Männlich	53	46,5
I. Vaskuläre Risikofaktoren / Komorbiditäten		
Nikotinabusus	12	10,5
Arterielle Hypertonie	64	56,1
Hypercholesterinämie	47	41,2
Diabetes Mellitus	15	13,2
BMI $\geq 25\text{Kg/m}^2$	61	53,5
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse	48	42,1
Koronare Herzkrankheit (KHK)	27	23,7
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	8	7
II. Klinische Daten		
Therapie einer Angina Pectoris	6	5,3
Myokardinfarkt	7	6,1
Schlaganfall	6	5,3
Operationen an der A. carotis	5	4,4
Amputationen	2	1,8
III. Medikamentenanamnese		
Betablocker	55	48,2
Sartane / ACE Hemmer	53	46,5
Statine	30	26,3
Blutverdünnung	52	45,6

3.3.2. Plaque Erhebung und Evaluation des Kollektivs

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen Plaque Werte sowie über die Verteilung der Patienten auf verschiedene Subgruppen.

Tabelle 10: Durchschnittliche Plaque Werte und Subgruppen

CT Auswertungen	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Summen Plaque					
Score	114	0	13	3,88	2,8
	n	%			
Jeglicher Plaque	97	85,1			
Kein Plaque	17	14,9			
Medianer Plaque					
Score					
< 5	64	56,1			
≥ 5	50	43,9			

3.3.3. COX Regressionsanalyse aller lebender Patienten mit Risikofaktoren, aufgeteilt nach medianem Plaque Score

Eingeschlossen hierfür wurden alle 114 noch lebenden Patienten. Bei 18 Patienten (15,8%) trat im Nachbeobachtungszeitraum ein MACE Ereignis auf. Analysiert wurde hier das Risikoprofil der Patienten und dessen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben. Aufgeteilt wurden die Patienten nach dem medianen Plaque Score. Als Risikofaktoren für MACE Ereignisse wurden Patientenalter, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Nikotinkonsum, Bluthochdruck und eine positive Familienanamnese gewertet.

Sowohl für das Patientenalter (p-Wert 0,705) also auch für Diabetes mellitus (p-Wert 0,659), Nikotinkonsum (p-Wert 0,758), Bluthochdruck (p-Wert 0,230) und positive Familienanamnese (p-Wert 0,989) ergab sich kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die Hazard Ratios besagen jedoch, dass Patienten, jünger als das Durchschnittsalter unseres Kollektivs (HR: 0,988 [KI: 95% (0,925; 1,054)]), ohne Diabetes (HR: 0,749 [KI: 95% (0,207; 2,708)]), ohne Nikotinabusus (HR: 0,725 [KI: 95% (0,094; 5,610)]), ohne Bluthochdruck (HR: 2,025 [KI: 95% (0,640; 6,402)]) und einer fehlenden Familienanamnese (HR: 0,993 [KI: 95% (0,370; 2,668)]) ein tendenziell geringeres Risiko bezüglich ihrer Ereignisrate aufweisen, obwohl der Zusammenhang nicht statistisch signifikant ist. Jedoch zeigte sich, dass das Fehlen einer Hypercholesterinämie zusammen mit einem medianen Plaque Score < 5 einen Vorteil für das ereignisfreie Überleben im Vergleich zu Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Score ≥ 5 (p-Wert 0,01) darstellt. Auch die Hazard Ratio besagt, dass Patienten mit Hypercholesterinämie und einem medianen Plaque Score ≥ 5 ein 4,611-fach erhöhtes Risiko für ein Ereignis aufweisen [KI: 95% (1,433; 14,835)]. Dies bestätigt den statistisch signifikanten Einfluss der beiden Kovariablen auf die Gesamtmortalität. Abbildung 14 zeigt die dazugehörige Analyse.

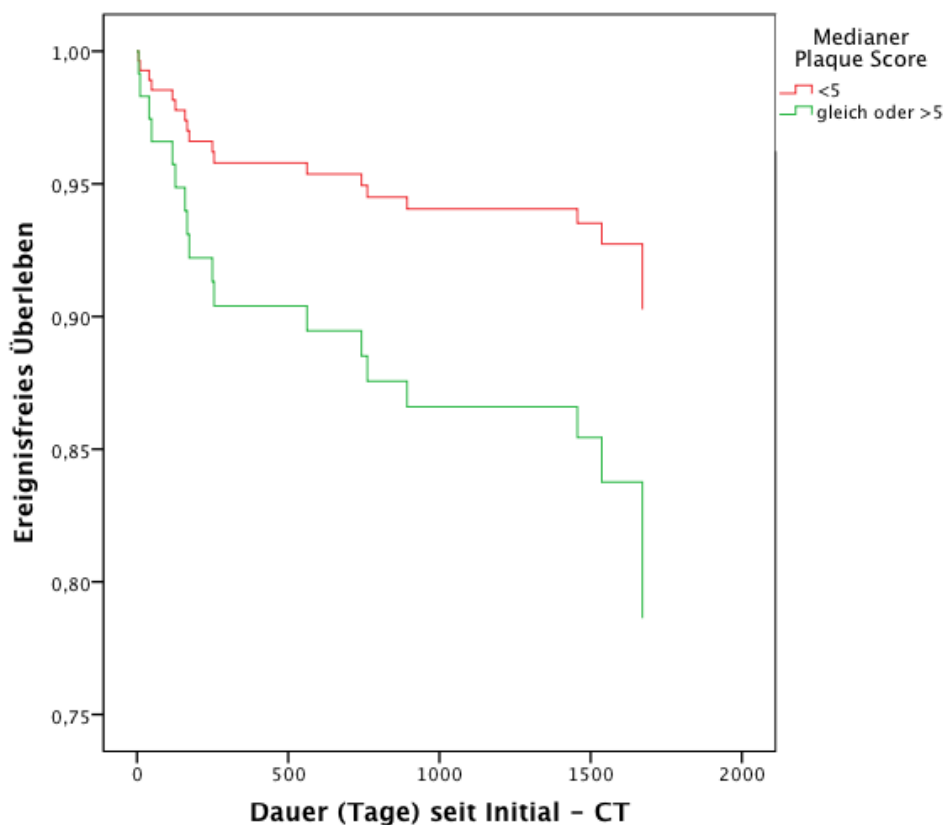


Abbildung 14: Cox Regressionsanalyse der Ereignisraten aller lebenden Patienten anhand des medianen Plaque Scores mit Risikofaktoren kardiovaskulärer Ereignisse als Kovariablen. Für das Fehlen von Hypercholesterinämie ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem Plaque Score < 5 (p-Wert 0,01).

3.3.4. Einfluss der Risikofaktoren auf MACE Ereignisse

Einbezogen in diese Auswertung wurden alle 114 noch lebenden Patienten, für die Risikofaktoren Diabetes, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese erfasst wurden.

Tabelle 11 zeigt die Anzahl an MACE Ereignissen bezüglich der Anzahl von vorhandenen Risikofaktoren.

Tabelle 11: Verhältnis von Risikofaktoren zu MACE Ereignissen

Anzahl an Risikofaktoren (n)	Anzahl Patienten (n)	Anzahl an MACE Ereignissen (n)	Verhältnis MACE / Patientenanzahl (%)
0	22	1	4,5
1	30	3	10
2	41	9	21,9
3	13	5	38,5
4	7	4	57,1
5	1	1	100

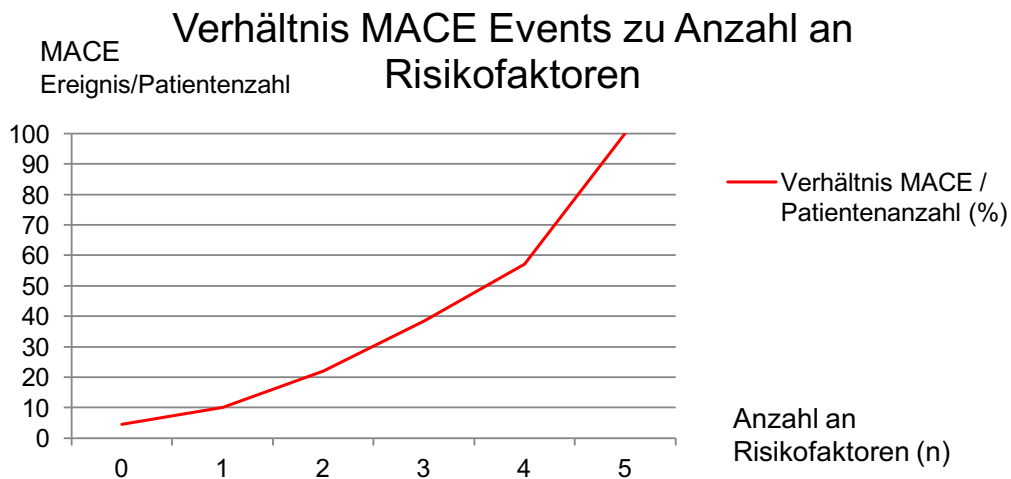


Abbildung 15: Verhältnis von MACE Ereignissen zur Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren.

Abbildung 15 zeigt das Verhältnis von MACE Ereignissen zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Risikofaktor-Gruppe.

Bei allen Patienten mit 0 Risikofaktoren zeigte sich nur 1 MACE Ereignis (4,5%), bei Patienten mit 1 Risikofaktor zeigten sich 3 MACE Ereignisse (10%), bei Patienten mit 2 Risikofaktoren traten 9 Ereignisse auf (21,9%), in der Gruppe mit 3 Risikofaktoren traten 5 Ereignisse auf (38,5%), bei Patienten mit 4 Risikofaktoren traten 4 Ereignisse auf (57,1%), und in der Patientengruppe mit allen 5 Risikofaktoren zeigte sich 1 Ereignis (100%). Die Anzahl an MACE Ereignissen wurde ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe gesetzt, um die Relation zu verdeutlichen, dass die MACE Ereignisrate um so höher ist, je mehr Risikofaktoren ein Patient aufweist.

3.3.5 Wilcoxon Rank Sum Test: Risikofaktor Summe mit und ohne MACE Ereignis

Eingeschlossen in diese Auswertung wurden alle 114 noch lebenden Patienten, bei denen Risikofaktoren erhoben wurden. Bei 18 (15,8%) dieser Patienten trat im Nachbeobachtungszeitraum ein MACE Ereignis auf. 96 Patienten (84,2%) blieben ereignisfrei. Die maximale Anzahl an Risikofaktoren betrug in beiden Gruppen 4, die minimale in beiden Gruppen 0.

Der Median betrug für die Gruppe mit MACE Ereignissen 2,0 und für das Kollektiv ohne MACE Ereignis 1,5.

Der Wilcoxon Test ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis von $p < 0,001$ und bestätigt die Hypothese, dass Patienten mit MACE Ereignissen in der Summe mehr Risikofaktoren aufweisen als solche Patienten ohne MACE Ereignisse.

3.3.6. Wilcoxon Rank Sum Test: Summen Plaque Score mit und ohne MACE Ereignis

Eingeschlossen in diese Auswertung wurden wiederum alle 114 noch lebenden Patienten, bei denen Risikofaktoren erhoben wurden. Bei 18 (15,8%) dieser Patienten trat im Nachbeobachtungszeitraum ein MACE Ereignis auf. 96 Patienten (84,2%) blieben ereignisfrei. Der maximale Summen Plaque Score in der Gruppe mit MACE Ereignis betrug 11, der minimale betrug 1. In der Gruppe ohne MACE Ereignis betrug der maximale Summen Plaque Score 13, der minimale betrug 0. Der Median betrug für die Gruppe mit MACE Ereignissen 5,0 und für das Kollektiv ohne MACE Ereignis 4,0.

Der Wilcoxon Test ergab ein statistisch knapp nicht signifikantes Ergebnis von $p < 0,078$. Somit kann nicht bestätigt werden, dass Patienten mit MACE Ereignissen in der Summe einen höheren Plaque Score aufweisen als solche Patienten ohne MACE Ereignisse. Es ist lediglich ein Hinweis auf einen Zusammenhang, der mit einem größeren Kollektiv bestätigt werden könnte.

4. Diskussion

Um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse frühzeitig zu verhindern und Hochrisiko-Patienten hierfür klar zu identifizieren, sind frühe Marker der Erkrankung sowie eine primäre und sekundäre Prävention von großer Bedeutung.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss intrakranieller arterieller Kalzifikationen, welche anhand von nativen Schädel-CT's evaluiert und graduiert wurden, auf zukünftige kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten älter als 60 Jahre mit vorhandenen intrakraniellen Kalzifikationen ein höheres Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen als solche Patienten mit deutlich geringeren oder keinerlei Plaque Bildung. Es zeigte sich sogar, dass Patienten ohne jegliche Kalzifikationen in intrakraniellen Gefäßen auch kein MACE Ereignis im Verlauf zu erwarten haben. Ein weiteres Ergebnis ist, dass das Ausmaß an Kalzifikationen eine entscheidende Rolle für im Verlauf auftretende MACE Ereignisse spielt. Patienten mit einem kumulativen Plaque Score < 5 zeigten signifikant weniger Ereignisse im Verlauf als solche Patienten mit einem Score ≥ 5 .

Als Schlussfolgerung aus dieser Studie ergibt sich, dass es sinnvoll ist, im Rahmen nativ durchgeführter kranialer CTs routinemäßig arterielle Kalzifikationen zu evaluieren und zu dokumentieren. Dies könnte bei der Definierung von Risikogruppen helfen, um gefährdete Patienten präventiv zu behandeln und intensiver zu überwachen.

4.1. Diskussion der Methodik

4.1.1. Auswahl des Patientenkollektivs und der Risikofaktoren

Die Selektion des Patientenkollektivs erfolgte anhand von Ein- und Ausschlusskriterien, die vor Studienbeginn klar definiert worden waren. Die Standardisierung ermöglichte einen definierten retrospektiven Einschluss des Kollektivs. Beginnend mit dem Jahr 2005 wurden anhand der klinischen Datenbank des Klinikums der Universität München geeignete Patienten herausgesucht. Eingeschlossen in die Studie wurden letztendlich 256

Patienten. In ähnlichen Studien, zum Beispiel von Ahn et al. [19] sowie von Yilmaz et al. [27], wurde ein Patientenkollektiv von 314 bzw. 319 Patienten rekrutiert.

Im Laufe der letzten Jahre wurden die Risikofaktoren für intrakranielle arterielle Kalzifikationen eingehend untersucht und definiert [18], [28], [29], [30]. Evaluiert wurden die Risikofaktoren und Prävalenzen intrakranieller Atherosklerose [16] sowie die Ursachen und Folgen intrakranieller Kalzifikationen bei Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen [17]. Im Rahmen der prospektiven Rotterdam Studie von Bos et al. [18] wurden die Risikofaktoren sowie die Prävalenz von Plaque der intrakraniellen Anteile der Arteria carotis interna an 2495 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 69,6 Jahren untersucht. Die Gesamtprävalenz intrakranieller Kalzifikationen betrug 82,2%, das mittlere Plaquevolumen 44 mm³. Das Alter hatte weder bei Frauen noch bei Männern einen Einfluss auf das Auftreten von Kalzifikationen. Bei Männern zeigten sich Rauchen und starker Alkoholkonsum als starke Risikofaktoren für intrakranielle Kalzifikationen (ICAC). Bei Frauen zeigten sich als stärkste Risikofaktoren Diabetes und Hypertonus. Eine niedrige HDL-Konzentration zeigte keinen Einfluss auf das Plaque Vorkommen. In einer weiteren Studie, erschienen im Dezember 2011 von Bugnicourt et al. [16], wurde untersucht, wie sich die Präsenz von intrakraniellen Kalzifikationen auf die Mortalität und das Auftreten von zukünftigen, erneuten vaskulären Ereignissen bei Patienten auswirkt, die stationär wegen eines bereits aufgetretenen Schlaganfalls behandelt wurden. Hierzu wurden 302 Patienten untersucht, wovon bei 260 Patienten (83%) intrakranielle Plaques bestanden. Bei einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 772 Tagen traten insgesamt 88 klinische Ereignisse bei 67 Patienten auf. Davon waren 45 neue ischämische Ereignisse (22 Schlaganfälle, 15 kardiale Ereignisse, 8 periphere Gefäßereignisse) und 43 Todesfälle unterschiedlichster Ursache. Patienten mit hohen Plaque Scores hatten eine höhere Rate von tödlichen und schweren klinischen Ereignissen als solche mit dem niedrigsten Plaque Score. Dabei zeigte sich, dass der Plaque Score signifikant mit dem Auftreten von klinischen Ereignissen korreliert ($p=0,002$). Eine Studie, publiziert von Koton et al. im Mai 2012 [17], untersuchte die Determinanten sowie das

klinische Langzeitergebnis bei Patienten mit Kalzifikationen der zerebralen Arterien und gleichzeitiger akuter zerebrovaskulärer Erkrankung. Dabei wurden 1049 Patienten untersucht, welche aufgrund eines akuten Schlaganfalls oder TIA in eine medizinische Versorgungseinheit eingeliefert wurden. Kalzifikation zerebraler Arterien (CAC) wurde dabei bei 727 Patienten festgestellt. Die Hauptdeterminanten waren fortgeschrittenes Alter, Diabetes, Nikotinabusus, Hypertonus und primäre KHK. CAC war assoziiert mit erhöhter Mortalität sowie schlechten Ergebnissen bei Patienten mit Schlaganfällen.

Betreffend intrakranieller arterieller Kalzifikationen (IAC) als prädiktiven Wert für eine asymptomatische koronare Gefäßkrankheit (CAD) bei im Vorfeld stattgefundenem Schlaganfall erschien im September 2013 eine Studie von Ahn et al [19]. Darin eingeschlossen wurden 314 Patienten nach einem akuten Schlaganfall, bei denen sowohl ein Schädel- als auch eine Koronar-CT durchgeführt und der Plaque Score in den entsprechenden Gefäßen quantifiziert wurde. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen dem IAC Score und dem Vorhandensein einer CAD festgestellt. Sowohl ein IAC Score von 120.11 oder größer (OR: 2,57; 95% KI: 1,45, 4,55) als auch Diabetes Mellitus (OR: 4,23; 95% KI: 2,42, 7,4) zeigten sich als unabhängige Prädiktor-Variablen für eine asymptomatische CAD.

Anhand der Ergebnisse wurden die abgefragten Risikofaktoren dieser Studie definiert. Abgefragt wurden hierbei die Nikotinanamnese (Pack Years), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus inklusive Spätschäden, wie z.B. pAVK, Amputationen, Hypercholesterinämie, familiäre Disposition sowie Body-Mass-Index (BMI).

Als zentraler Parameter wurden auch stattgefundenene MACE Ereignisse, wie sie bereits in vorhergehenden Studien von Bugnicourt und Rominger et. al evaluiert wurden. [16, 20, 31]. Als MACE Ereignisse wurden Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Revaskularisationen, eine instabile Angina Pectoris sowie Todesfälle durch zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse definiert.

Da es sich bei der Atherosklerose um eine langsam progrediente und systemische Erkrankung handelt, wurde das Mindestalter der eingeschlossenen Patienten mit 60 Jahren definiert, da bei jüngeren Patienten eine fortgeschrittene Gefäßverkalkung unwahrscheinlich ist. Dies spiegelt sich auch in der Studie von Bugnicourt et al. [16] wieder, in der

Patienten mit ICAC ein Durchschnittsalter von 70,5 +/- 12,2 Jahren aufwiesen, sowie in der Studie mit 2495 Probanden von Bos et al. [18], in der sich zeigte, dass 80-97% der 65-Jährigen intrakranielle Plaques aufwiesen. In beiden Studien wiesen in jüngeren Patientengruppen maximal 10% der Probanden Plaques auf. Von Interesse für diese Studie waren vor allem auch asymptomatische Plaqueträger, um das Risikoprofil für diese Patienten zu ermitteln. In einer Studie von Wong et al. [32] konnte bei 12,6% der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59,65 Jahren asymptomatische intrakranielle Atherosklerose festgestellt werden. Diese Studien zeigen, dass der Cut-off dieser Studie bei 60 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Großteil asymptomatischer Patienten mit intrakraniellen Kalzifikationen identifizieren kann.

Ein möglicher Kritikpunkt an der Erhebung der Daten dieser Studie könnte sein, dass die Krankengeschichte und das Risikoprofil nur anhand des standardisierten Fragebogens sowie der Anamnese der Patienten erhoben wurden. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Probanden vollumfassendes Wissen über ihre Erkrankungen sowie stattgefundenen Ereignisse haben. Auch ergibt sich durch die persönliche Befragung der Patienten ein Recall Bias, vor allem bezüglich der Noxen Exposition, da zum Beispiel die Angaben bezüglich des Alkohol- sowie Nikotinkonsums nicht kontrolliert werden können. Trotz dieser Einwände wurde versucht, die Datenerhebung mit Hilfe des standardisierten Fragebogens bestmöglich zu gestalten. Auch blieb den Probanden die Möglichkeit, ihre Daten anonym nur unter Angabe des Geburtsdatums und des ersten Buchstaben des Vor- und Nachnamens einzutragen. Hierdurch sollten der Bias reduziert und die gegebenen Angaben präziser werden.

4.1.2. Bildgebung der Atherosklerose

In dieser Studie erfolgte die Darstellung und Interpretation der intrakraniellen arteriellen Atherosklerose anhand von nativen Schädel-CT-Aufnahmen. Da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt und nur Patienten eingeschlossen wurden, welche auf Grund eines Traumas oder einer neurologischen Symptomatik bereits ein Schädel-CT erhalten hatten, entstand für die Patienten keine zusätzliche Strahlenbelastung. Da sich

Gefäßkalzifikationen sowohl im Knochen- als auch im Weichteilfenster als hyperdens darstellt, konnten Kalzifikationen sicher identifiziert und evaluiert werden. Standardisiert waren alle Untersuchungen auf eine Schichtdicke von 5 mm, welche eine gute Auswertbarkeit garantierte.

Evaluiert wurde der Verkalkungsgrad in den Gefäßen der Aa. carotes internae, der Aa. cerebri mediae, Aa. vertebrales und A. basilaris. Orientiert wurde sich hierbei an der Methodik von Babiarz et al. [23], wobei der verkalkte Anteil der beteiligten Zirkumferenz des Gefäßes kategorisiert wird. Dies wird für jedes Gefäß einzeln durchgeführt. Es wurde diese Methode der Plaque Evaluation gewählt, weil sich in einer von Ahn et al. durchgeführten Studie zeigte, dass sich der den einzelnen Gefäßen zugeordnete Grad der Kalzifikation intrapersonell und interpersonell am geringsten unterscheidet [22]. Hierdurch wurde eine größtmöglich standardisierte, nicht computerbasierte Auswertung der CTs mit geringer Variabilität gewährleistet. Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung von Gefäßkalzifikationen in nativen Schädel-CT-Untersuchungen wurde von Kassab et al. etabliert. Auch in dieser Studie wurden Kalzifikationen anhand der vom Kalk einnehmenden Gefäßzirkumferenz beurteilt [26]. Es wurde hierbei jedoch nicht wie in unserer Studie mit Gradangaben des Plaques, sondern mit Prozentzahlen der eingenommenen Zirkumferenz gearbeitet. Beide Einteilungen werden limitiert durch die Auswertung und Kategorisierung als visuelle Klassifikationssysteme sowie durch parallel zur axialen Schnittführung laufende Gefäßabschnitte, die nur bedingt beurteilt werden können. Vor allem verkalkte Läsionen, die nahe an Knochenstrukturen liegen, können nicht immer sicher erkannt werden. In Studien von Erbay et al. und Hong et al. wurden intrakranielle Kalzifikationen anhand ihrer Dicke und der Kontinuität bzw. Diskontinuität kategorisiert [25, 33]. Allerdings wurden in beiden Studien keine Grenzkriterien bzw. Definitionen für die Dicke oder Kontinuität gegeben, woraus eine starke subjektive Variabilität in der Auswertung entsteht.

Eine alternative Möglichkeit der Klassifikation von Kalzifikationen in den Karotiden bieten semi-automatische computerbasierte Messmethoden. Diese erkannten in Studien von De Weert et al. sowie Bleeker et al. zuverlässig und signifikant reproduzierbar ICAC mit Hilfe verschiedener Software-Programme

[34, 35]. Ähnlich, wie bei visuellen Einteilungen, gibt diese Methode lediglich Auskunft über die volumetrischen Eigenschaften der Plaques, jedoch nicht über Qualität in Form von Härte, Form oder Zusammensetzung. Um ICAC volumetrisch zu quantifizieren, ist jedoch eine Akquisition der Daten mit sehr dünner Schichtdicke notwendig (< 1 mm), so dass ein Einsatz dieser Methode bei unserer Studie nicht in Betracht kam. Eine aktuelle Studie von Subedi et al. hat die Ergebnisse zwischen semi-automatischen Quantifizierungsmethoden und visuellen Messmethoden bei der Detektion von Plaque Vorkommen der intrakraniellen Karotiden verglichen. Es zeigt sich, dass beide Methoden valide und inter- sowie intrapersonell reproduzierbare Ergebnisse liefern ($p < 0,0001$) [36].

In einer Studie von Agatston et al. [37] wurden koronare Verkalkungen, ähnlich wie in dieser Studie, anhand eines nativen Computertomogramm evaluiert und mit Hilfe eines Scores quantifiziert. Hierfür wurde die Fläche der Plaques mit dem dort höchsten gemessenen Hounsfield-Wert multipliziert und anhand dessen kategorisiert. Es zeigte sich, dass die native CT signifikant sensitiver in der Erkennung von Kalzifikationen als die verglichene Fluoroskopie ist. Auch zeigte sich, dass der negative Vorhersagewert für Patienten mit einem Plaque Score von 0 in der Patientengruppe mit einem Alter > 60 Jahre bei 100% lag.

Eine weitere Möglichkeit der Quantifizierung von intrakraniellen Kalzifikationen wurde in der Studie von Ahn et al. in Form der Plaque-Volumetrie vorgestellt. Hierbei wurden zweidimensionale Aufnahmen, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurden, dreidimensional rekonstruiert und das Plaque-Vorkommen als Volumen in Kubikmillimeter gemessen. Auch hierbei zeigte sich eine hohe inter- und intrapersonelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Jedoch zeigte die dreidimensionale Rekonstruktion keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Evaluation der Plaques in zweidimensionalen Aufnahmen.

Als Alternative zur CT-Untersuchung steht die MRT-Untersuchung zur Evaluation intrakranieller Atherosklerose zur Verfügung. Jedoch ist diese lediglich eingeschränkt routinemäßig durchführbar, deutlich kostenintensiver und zeitaufwändiger. Der Vorteil der MRT-Untersuchung im Vergleich zur CT-Untersuchung ist die fehlende Strahlenbelastung. Auch zeigte sich in

vorangegangenen Studien, dass mit Hilfe des MRT nicht nur das Vorhandensein von Plaques detektiert werden kann, sondern auch einzelne nicht kalzifizierende Plaque-Bestandteile, wie zum Beispiel Einblutungen, Fettgehalt, fibröses Bindegewebe, Entzündungen oder Neogefäße, zuverlässig identifiziert werden können [38, 39]. Hierdurch ist die Vulnerabilität des Plaques besser zu evaluieren und das Risikoprofil für den Patienten präziser. Allerdings sind intrakranielle Kalzifikationen mittels MRT nur sehr eingeschränkt zu erkennen.

Eine weitere Möglichkeit der asymptomatischen Plaque Evaluation ergibt sich durch die Untersuchung mit Hilfe einer ^{18}F -FDG PET-CT. Eine Studie von Rominger et al. [20] untersuchte anhand einer Kohorte von 932 onkologischen Patienten das Risiko für zukünftige vaskuläre Ereignisse bei ansonsten asymptomatischen Patienten. In Gefäßen mit hoher entzündlicher Aktivität zeigte sich eine verstärkte Anreicherung des Markers, wodurch eine Quantifizierung der atherosklerotischen Last vorgenommen werden konnte. Für jedes untersuchte Gefäß wurde sowohl ein Summen Plaque Score sowie ein „Target-to-background“ Ratio (TBR) erstellt. Es zeigte sich, dass beide Variablen hochsignifikant sowie unabhängig mit dem Vorkommen zukünftiger vaskulärer Ereignisse verbunden sind ($p < 0,001$). Patienten mit erhöhten Werten für beide Variablen wiesen ein erhöhtes Risiko für zukünftige vaskuläre Ereignisse auf. Da es sich bei der PET-CT jedoch um eine deutlich kosten- und strahlenintensivere Untersuchungsmethode handelt als bei einem regulären CT, scheint das PET-CT zum aktuellen Zeitpunkt keine Alternative zur Plaque Evaluation im klinischen Alltag zu sein. Zudem ist eine Bestimmung des FDG-Uptakes in den intrakraniellen Gefäßen nicht möglich, da ein möglicher Uptake in den Gefäßen durch den Uptake im sehr FDG-affinen zerebralen Gewebe maskiert wird.

Der Vorteil dieser Studie ist, dass es sich bei einem Schädel-CT um eine Routineuntersuchung im klinischen Alltag handelt, die in vielen klinischen Zentren durchgeführt wird. Auch die Methodik der Plaque Evaluation und Klassifikation erfolgt standardisiert und kann in kürzester Zeit erhoben werden. Im Vergleich zu den anderen bis dato durchgeführten Studien zu intrakraniellen arteriellen Kalzifikationen wurde in dieser Studie eine Vielzahl

intrakranieller Gefäße untersucht. Während in anderen Studien beispielsweise lediglich der kavernöse Teil der A. carotis Interna [18, 23, 34, 40, 41] oder die A. cerebri media [24] evaluiert wurden, wurden in dieser Studie die oben beschriebenen 7 Hauptgefäße untersucht. Adaptiert auf den klinischen Alltag könnte mit dieser Methodik der intrakraniellen Plaque Evaluation schnell und effizient ein Risikoprofil für jeden Patienten erstellt werden. Auch könnten Patienten, die von einem intensiveren Screening oder einer präventiven Therapie profitieren würden, schneller identifiziert werden, dies könnte möglicherweise dazu beitragen, die kardiovaskuläre Ereignisrate und Mortalität bei diesen Patienten zu senken.

Die Limitationen, die sich in dieser Studie bezüglich der apparativen Bildgebung ergeben, resultieren vor allem daraus, dass in dieser Studie lediglich semi-quantitativ das Ausmaß der Kalzifikation, also einer einzelnen Plaquekomponente, durchgeführt wurde. Andere Plaquekomponenten, wie Einblutungen, Fettkerne oder die Beschaffenheit der fibrösen Kappe, wurden nicht evaluiert, was allerdings methodenbedingt auch nicht möglich ist. Zudem ist unklar, ob eine quantitative Bestimmung des Ausmaßes der Kalzifikation Vorteile gegenüber der verwendeten semi-quantitativen Bestimmung ergeben würde. Dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden. Eine zweite Limitation ergibt sich durch die rein visuelle Kategorisierung des Plaquegehaltes die, trotz standardisierter Klassifikationssysteme, immer zu leichten interpersonellen sowie intrapersonellen Unterschieden führen wird.

4.1.3. Bildqualität

Da es sich bei den zur Evaluation herangezogenen CTs um bereits stattgefundenen und einige Zeit zurückliegende Untersuchungen handelte, konnten im Falle schlechter Bildqualität keine neuen Aufnahmen angefordert oder durchgeführt werden. Des Weiteren wurden die Aufnahmen mit unterschiedlichen Geräten unterschiedlicher Hersteller durchgeführt.

Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten lediglich befragt und nicht erneut untersucht werden mussten, ergab sich hieraus eine hohe Compliance mit dem Studienprotokoll.

Hieraus ergibt sich gleichzeitig eine Limitation dieser Studie. Falls sich im Follow-up Mängel an der Bildqualität feststellen ließen, hätte kein erneutes Schädel-CT mehr durchgeführt werden können. Auf Grund der hohen Standards der Bildqualität an unserem Institut musste jedoch kein Patient aufgrund mangelhafter Bildqualität ausgeschlossen werden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Quantitative Plaque Analyse

In dieser Studie wurde das Plaquevorkommen in den sieben zerebralen Hauptgefäßen quantifiziert und anhand der das Gefäß einnehmenden Zirkumferenz in Grade eingeteilt. Diese Methodik wurde initial von Babiarz et al. [23] beschrieben und seither in multiplen Studien als standardisiertes Verfahren verwendet [19, 22].

Ergebnen haben sich hierdurch in dieser Studie ein maximaler Plaque Score für jedes Gefäß von 5, entsprechend einer Plaque Zirkumferenz von 360°, und ein minimaler Score von 0, entsprechend keinerlei Plaque im Gefäß. Es wurde pro Patient ein Summen Plaque Score aus allen Gefäßen gebildet, das Maximum lag in unserem Kollektiv bei 18, das Minimum bei 0, der Median bei 5. Anhand des ermittelten medianen Plaque Scores wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt.

Anhand des medianen Plaque Scores wurde mit Hilfe einer Cox Regressionsanalyse die Gesamtmortalität in beiden Patientenkollektiven ermittelt. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 eine signifikant höhere Gesamtmortalität aufweisen, $p=0,003$, $HR=3,36$ (95,0% KI: 1,53; 7,4). Hieraus ergibt sich, dass ein höheres Maß an Kalzifikation der intrakraniellen Gefäße einen Einfluss auf eine erhöhte Mortalität zu haben scheint. Das Ausmaß dieses Einflusses muss jedoch genauer spezifiziert werden, um Kofaktoren, wie bereits stattgefundenere Ereignisse sowie vorhandene Risikofaktoren, mit einzubeziehen.

In einer ähnlichen Studie von Ptak et al. mit 295 Patienten [41] wurde untersucht, ob Plaques im kavernösen Teil der Arteria Carotis interna, die auf einem nativen Schädel-CT bei Patienten in der Notaufnahme detektiert

wurden, mit vorhandenen Systemerkrankungen im Zusammenhang stehen. Hierbei zeigte sich, dass vor allem Diabetes Mellitus, Nikotinabusus und kardiale Erkrankungen mit verstärkten Verkalkungen korrelieren.

Ferner wurde das Gesamtpatientenkollektiv in eine weitere Gruppe unterteilt, in die alle am definierten Endpunkt der Studie noch lebenden Patienten sowie Patienten mit bekannter Todesursache und Todesdatum eingeschlossen wurden. In diesem 175 Patienten umfassenden Kollektiv wurde die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit einem Plaque Score ≥ 1 im Vergleich zu Patienten ohne jeglichen Plaque untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter ($p = 0,018$) Überlebensvorteil bei Patienten ohne jegliches Plaquevorkommen.

Auch in diesem Kollektiv zeigte sich bei der Analyse der Gesamtsterblichkeit anhand des medianen Plaque Scores, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score < 5 einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit einem Score ≥ 5 ($p = 0,001$) haben. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass Patienten mit erhöhten Plaquewerten ein deutlich erhöhtes Sterberisiko haben und daher von regelmäßigen Gesundheitskontrollen und einer intensivierten anti-atherosklerotischen Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren könnten. Auch scheinen Patienten ohne jegliche Plaquevorkommen ein relativ geringes kardio- und zerebrovaskuläres Risikoprofil aufzuweisen und würden von einer intensivierten Therapie wohl keinen sicheren Nutzen haben.

In einem nächsten Schritt wurden unsere Patienten mit Hinblick auf das Auftreten von MACE Ereignissen untersucht. Zuerst wurde das Auftreten von Ereignissen bei Patienten mit und solchen ohne jegliche Plaque Vorkommen untersucht. Es zeigte sich, dass bei Patienten ohne Kalzifikationen kein einziges MACE Ereignis im Studienverlauf auftrat ($p = 0,036$). Dies bekräftigt die These, dass Patienten ohne jegliche Plaque Vorkommen unabhängig von den interindividuellen Risikofaktoren in der Anamnese kein erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

Weiter konnte anhand der Evaluation der MACE Ereignisse bei Patienten mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 oder < 5 gezeigt werden, dass Patienten mit einem höheren Plaque Score signifikant höhere Ereignisraten aufweisen ($p < 0,01$). Dies trägt zur weiteren Eingrenzung des Patientenkollektivs mit einem erhöhten kardio- und zerebrovaskulären Risiko bei.

In einer ähnlichen Studie von Bugnicourt et al. [31] wurde, ähnlich wie in dieser Studie, die Korrelation zwischen kalzifizierenden zerebralen Plaques und der Mortalität bzw. vaskulären Ereignissen untersucht. Dies geschah allerdings bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten und somit in dieser Studie vom Kollektiv ausgeschlossen werden mussten. Es zeigte sich, dass Patienten mit hohen Plaque Scores eine signifikant höhere Mortalitäts- sowie Ereignisrate aufweisen ($p = 0,029$). Auch ergab ein COX Proportional Hazards Regressionsmodell, dass der intrakranielle arterielle Plaque Score signifikant mit MACE Ereignissen assoziiert ist (hazard ratio: 1,34; 95% KI, 1,11-1,61; $p = 0,002$).

In einem nächsten Schritt wurde in dieser Studie der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Ereignisrate untersucht. Es zeigte sich, dass es bezogen auf den medianen Plaque Score keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven gab. Mithilfe der Hazards Ratio (HR =1,146) ergab sich lediglich die Tendenz, dass Frauen im Vergleich zu Männern einen Überlebensvorteil bzgl. der Ereignisrate aufweisen. Dies weist darauf hin, dass ein medianer Plaque Score ≥ 5 bei allen Patienten, egal welchen Alters oder Geschlechts, die Wahrscheinlichkeit für MACE Ereignisse sowie die Gesamtmortalität erhöht. Solche Patienten könnten von engmaschigeren Kontrollen profitieren. In einer Studie mit einem deutlich größeren Kollektiv von de Weert et al. [35] wurden 406 Patienten einer CT-Angiographie unterzogen und das Volumen der Plaquevorkommen mit dem Vorhandensein unterschiedlicher Risikofaktoren korreliert. Hierbei zeigte sich deutlicher als in dieser Studie, dass Kalzifikationen bei älteren männlichen Patienten im Vergleich zu einem jüngeren bzw. weiblichen Kollektiv verstärkt vorkommen. Die Auswirkungen dieser Kalzifikationen auf das kardiovaskuläre Risiko wurden hierbei nicht untersucht. In dieser Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von ischämischen zerebrovaskulären Erkrankungen und dem Volumen von Kalzifikationen nachgewiesen werden.

Vergleichend mit der Kaplan-Meier Analyse des medianen Plaque Scores konnte auch in einer Cox Regressionsanalyse gezeigt werden, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Scores ($p < 0,001$) ein statistisch hoch signifikantes, mehrfach

erhöhtes Risiko (HR = 4,046) für MACE Ereignisse haben.

Bei allen noch lebenden Patienten unseres Gesamtkollektivs konnten die in der Rotterdam Studie [30] und die in der Studie von Lopez-Cancio et al. [42] bekannten Risikofaktoren für Gefäßveränderungen sowie bereits stattgehabten MACE Ereignisse untersucht werden. Anhand des medianen Plaque Scores wurde der Einfluss der unterschiedlichen Risikofaktoren, zum Beispiel Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Nikotinabusus, evaluiert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich lediglich bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einem medianen Plaque Score ≥ 5 ($p = 0,01$). Dies weist darauf hin, dass solche Patienten eher als Hochrisikopatienten eingestuft werden sollten und eine lipidsenkende Therapie, z.B. mit Statinen, wichtig ist. Auch wurde die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren als Einflussfaktor auf die MACE Ereignisrate untersucht. Hierbei zeigte sich, dass ab vier oder mehr vorhandenen Risikofaktoren die Ereigniswahrscheinlichkeit auf über 50% ansteigt.

In dieser Studie wurde die Evaluation des Plaquevorkommens an aktuell gesunden Patienten durchgeführt, um das zukünftige Risiko zu ermitteln. In einer Studie von Chen et al. [43] wurden 2007 im Vergleich die intrakraniellen Kalzifikationen bei Schlaganfall-Patienten untersucht. Auch in dieser Studie zeigte sich die größte Prävalenz von Plaques in der Region der kavernösen Arteria carotis interna (80,4%). Die Studie zeigte, dass Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall eine signifikant höhere Prävalenz an intrakraniellen arteriellen Kalzifikationen aufwiesen (92,6% vs. 76,4%, $p < 0,001$). Die Risikofaktoren arterielle Hypertension, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Vorhofflimmern zeigten sich als unabhängig assoziiert von dem Auftreten von Schlaganfällen.

Im Unterschied zu den meisten bis dato durchgeführten Studien lag der Schwerpunkt in diesem Projekt nicht allein auf den Kalzifikationen im Carotissiphon, sondern es wurden auch die anderen im nativen CT erkennbaren Gefäße mitbeurteilt. Hierbei zeigte sich, dass Kalzifikationen der Aa. cerebri mediae sowie der A. basilaris relativ selten vorkommen, lediglich 17 % unserer Patienten wiesen Kalzifikationen in diesen Gefäßen auf. Wenn sie jedoch auftreten, gehen sie regelhaft mit massiven Plaque Vorkommen in den Aa. carotes internae einher. Eine 2005 durchgeführte Studie von Babiarz

et al. [24] untersuchte, ob ein Zusammenhang zwischen Infarzierungen der Aa. cerebri mediae und dem Vorhandensein sowie dem Ausmaß von kavernösem Carotiskalk besteht. Es zeigte sich, dass das Ausmaß der Verkalkungen, gemessen in Dicke und Zirkumferenz, keine Korrelation mit zerebralen Infarkten aufweist. Auch wenn das Ausmaß von Carotisverkalkungen keinen Einfluss auf Infarzierungen dieses Gefäßes hat, so scheint eine Beurteilung des Verkalkungsgrades der Aa. cerebri mediae im Rahmen der Risikobewertung und -Evaluation für zukünftige kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse doch sinnvoll.

4.2.2. Qualitative Plaque Analyse

Im Rahmen dieses Projekts wurde das Vorhandensein von intraarteriellen kalzifizierenden Plaques untersucht. Das Plaque Vorkommen wurde anhand der das Gefäß einnehmenden Zirkumferenz angegeben. Es konnten mit dieser Methodik jedoch keine Aussagen über das Volumen oder die Ausdehnung im Gefäß getroffen werden. In einer PET-CT Studie von Rominger et al. [20] wurden, ähnlich wie in dieser Studie, asymptotische Patienten anhand von Risikofaktoren auf ihr Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Hierbei wurde die Entzündungsaktivität der Atherosklerose mit Hilfe der (18)F-FDG Aufnahme in den Plaques gemessen. Dadurch konnten genauere Angaben über die Aktivität der Erkrankung getätigt werden. In einer aktuellen Studie von Helck et al. [44] wurde die Plaque-Bildgebung mit Hilfe des MRT untersucht. Hierbei wurden die Gefäße aller Patienten mit der Black Blood Sequenz und unter Unterdrückung des Gewebefettes untersucht. Hiermit konnte nicht nur die flächenhafte Ausdehnung, sondern auch die Zusammensetzung der Plaques in Bezug auf das Vorhandensein von nekrotischen Arealen sowie Einblutungen angegeben werden. Eine Studie von Saam et al. [45] zeigte weiterhin, dass die Plaque Quantifizierung mit Hilfe des MRT sowohl intra- als auch interpersonell reproduzierbar ist. Es wurden hierfür MRT-Plaque-Messungen mit histologischen Plaque-Analysen verglichen, wobei sich eine hochsignifikante Übereinstimmung ergab. Auch weitere Studien aus den letzten Jahren zeigen, dass mittels MRT deutlich präzisere Angaben über die

Plaquesbeschaffenheit sowie Zusammensetzung gemacht werden können [46-49]. Dabei scheint eine Plaquekomponente, die besonders gut mit der MRT erkannt werden kann, eine wichtige Rolle in der Bestimmung der Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques zu spielen. So konnte in einer 2013 in JACC publizierten Meta-Analyse gezeigt werden, dass Patienten mit Plaque-Einblutung in den Karotiden ein 5-6-fach erhöhtes Risiko aufweisen einen Schlaganfall zu erleiden, als bei Patienten ohne Plaque-Einblutungen. Dabei ist das Risiko für einen Schlaganfall sowohl in asymptomatischen Patienten als auch in Schlaganfallpatienten signifikant erhöht, wie in einer Studie von Saam et al. gezeigt werden konnte. [50] Allerdings ist das CT nicht in der Lage, Plaque-Einblutungen zuverlässig zu erkennen, so dass dieser Parameter bei CT-Studien bisher keine Rolle spielt.

Die Plaque-Qualität kann im Rahmen dieser Studie insoweit beurteilt werden, als dass Kalzifikationen in intraarteriellen Plaques laut der 1995 etablierten Klassifikation von Stary et al. [51] bereits ein fortgeschrittenes Plaque-Stadium bedeuten.

Weiterhin gibt es auch Plaques, die über keine Kalzifikationen verfügen, sogenannte weiche Plaques, die jedoch ähnlich vulnerabel und gefährdet sind und somit ein hohes Risiko für MACE Ereignisse darstellen. Soila et al. [52] sowie Maynor et al. [53] publizierten schon früh über die Möglichkeit, lipidhaltige Komponenten in atherosklerotischen Plaques mit Hilfe der MRT abzubilden und zu identifizieren.

Falk et al. [54] zeigten in ihrer Studie, dass die Mehrheit aller thrombembolischen Ereignisse in den Koronarien auf die vorhergehende Ruptur einer fibrösen Plaque-Kappe zurückzuführen ist. Für die Darstellung einer solchen Kappe erwies sich das MRT in vivo als auch in vitro in multiplen Studien [46, 49, 55-60] als ideale Methode.

Ein klarer Vorteil der Bildgebung mittels MRT ist die fehlende Strahlenbelastung und Invasivität für den Patienten. Jedoch ist eine MRT-Aufnahme deutlich zeitintensiver, teurer und nicht überall verfügbar. Im Gegensatz dazu können Schädel-CTs schnell und kosteneffizient durchgeführt werden. Vor allem im klinischen Alltag ist das CT eine etablierte Methodik zur zerebralen Diagnostik. Mit den in dieser Studie gewonnen Erkenntnissen könnten anhand von nativen Schädel-CTs Risikopatienten

schnell und effizient identifiziert werden. Eine weitere Risikoeinschätzung sowie das darauffolgende Screening könnten bei hohem Risiko dann mit Hilfe der MRT durchgeführt werden.

4.2.3. Limitationen der Studie

Eine Limitation dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign. Hierdurch konnten alle Daten ausschließlich rückwirkend erhoben werden, woraus sich Verzerrungen unterschiedlichster Art ergeben. Die Anamnese der Patienten wurde schriftlich anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben. Jedoch unterliegt die Richtigkeit der Angaben zunächst dem Erinnerungsvermögen und der Differenziertheit der Patienten. Dadurch ergibt sich ein möglicher Recall Bias, da einige Patienten sich nicht mehr an stattgefundenere Ereignisse erinnern oder keine genauen Angaben über ihre Erkrankungen machen konnten. Um diese Verzerrung zu reduzieren, wurde versucht, die Hausärzte der Patienten zu kontaktieren oder über das Kliniksystem Zugriff auf frühere Behandlungen und Arztbriefe zu bekommen. Die Verifizierung aller Angaben war jedoch nur bei einer eingeschränkten Anzahl an Patienten möglich. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Frage nach dem Alkohol- und Nikotinkonsum der Patienten falsche Angaben gemacht und sozial akzeptierte Mengen angegeben wurden. Dies würde das Risikoprofil der Probanden verzerren. Auch hierbei wurde versucht, in vorhergehenden Untersuchungen oder Briefen nach vergleichbaren Angaben zu suchen, um ein möglichst realistisches Bild des Patienten zu bekommen.

Eine weitere Limitation des retrospektiven Vorgehens liegt in den bereits durchgeführten CT-Untersuchungen. Es konnte kein Einfluss auf Kontinuität und Standardisierung der Untersuchung genommen werden. Um die Auswertung der CTs möglichst standardisiert und reproduzierbar durchzuführen, erfolgte diese durch zwei Beobachter unabhängig voneinander. Die Ergebnisse wurden verglichen und bei Unstimmigkeiten erneut evaluiert. Auch kannten die Beobachter zum Zeitpunkt der Auswertung keine anamnestischen Daten der Patienten, um eine Verzerrung zu vermeiden. Den Beobachtern war lediglich das Studiendesign bekannt.

Einen allgemeinen Verzerrungsfaktor stellt immer ein zu kleines Studienkollektiv dar. Von über 500 kontaktierten Patienten konnten letztendlich 256 in die Studie eingeschlossen werden. Durch ein größeres Kollektiv würden sich gegebenenfalls höhere Ereignisraten verzeichnen lassen, und die statistischen Auswertungen und Berechnungen wären noch aussagekräftiger. Auch könnten in dieser Studie grenzwertig nicht signifikante Ergebnisse dadurch statistische Signifikanz erlangen.

4.2.4. Weiterführende Studien

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der Patienten nur einmal ein Schädel CT erhalten haben und darauf folgend mit gewisser zeitlicher Latenz zu im Vorfeld stattgefundenen MACE Ereignissen befragt wurden. Folglich können keine Aussagen über den Verlauf bzw. die Progression intrakranieller Verkalkungen gemacht werden. Auch ergab sich in der für die Studie verwendeten Kohortengröße nur eine relativ geringe Anzahl von Ereignissen. In weiterführenden prospektiven Studien sollten Patienten direkt nach dem Initial-CT befragt werden, um die Latenzzeit zwischen der ersten Untersuchung und der Datenerhebung zu verringern. Sollte eine weitere Studie über einige Jahre angesetzt werden, könnte im Verlauf eine erneute CT-Untersuchung durchgeführt werden, um den Progress bei Kalzifikationen mit einzubeziehen. Da im Rahmen dieser Studie Risikofaktoren nur bedingt erfasst werden konnten, sollte dies in zukünftigen Studien, zum Beispiel durch prospektives Studiendesign, verbessert werden. Es müssten Patienten-kollektive ausgewählt werden, die bezüglich des Risikoprofils nahezu identisch sind. In dieser Studie waren die Unterschiede im Risikoprofil zu groß, um exakte Aussagen zu treffen. Im Rahmen einer prospektiven Studie könnten die Patienten engermaschiger überwacht und zu mehreren Studienzeitpunkten befragt werden.

Um den genauen Einfluss von stattgefundenen Ereignissen und kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Gesamtmortalität zu ermitteln, müssten andere Erkrankungen der Patienten mit einbezogen werden. In dieser Studie wurden die Patienten nur befragt, ob maligne Grunderkrankungen vorliegen, jedoch sollten in weiterführenden Studien zum

Beispiel auch Stoffwechselstörungen, genetische Prädispositionen sowie rheumatische Erkrankungen ermittelt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Studie war es, die Bedeutung und den Einfluss intrakranieller arterieller Kalzifikationen auf zukünftige kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse mittels nativer Schädel- Computertomographie-Untersuchungen festzustellen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden insgesamt 256 Patienten mit stattgehabtem Schädel-CT rekrutiert. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von Januar 2008 bis Januar 2010. Patienten mit intrakraniellen Blutungen, Defektherden sowie intrazerebralen Malignomen oder Malformationen wurden ausgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde das native Schädel-CT von 2 unabhängigen Beobachtern auf das Vorhandensein von Kalzifikationen in 7 intrakraniellen Hauptgefäßen bewertet. Das Plaque Vorkommen wurde nach einem in vorhergehenden Studien bereits etablierten System klassifiziert. Zudem bekamen alle Patienten einen standardisierten Fragebogen zugeschickt, der kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie bereits erlebte Ereignisse erfasst. Mit den hierdurch gewonnenen Daten konnten 3 Auswertungskollektive erstellt werden. Die erste Gruppe umfasst das Gesamtkollektiv, die zweite alle Patienten mit bekannter Todesursache und bekanntem Todesdatum sowie alle noch lebenden Patienten und die dritte Gruppe alle noch lebenden Patienten.

Es konnte in einem ersten Schritt gezeigt werden, dass Patienten mit einem Plaque Score von null eine statistisch signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MACE Ereignissen aufweisen als Patienten mit einem Plaque Score ≥ 1 . Als MACE Ereignis wurden ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine instabile Angina Pectoris, eine Revaskularisationsoperation sowie der Tod durch ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis gewertet.

Auch konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne intrakraniellen Gefäßkalk eine statistisch signifikante niedrigere Gesamtmortalität aufweisen. Im

Weiteren wurde das Patientenkollektiv anhand des medianen Plaque Scores in zwei Gruppen unterteilt. Hierbei wurde festgestellt, dass ein höherer Summen Plaque Score einen signifikanten Einfluss sowohl auf die Gesamtmortalität (Hazard Ratio 3,36) sowie auf das Eintreten von MACE Ereignissen (Hazard Ratio 4,05) hat, wobei weder Alter noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die MACE Ereignisrate bzw. auf die Gesamtmortalität der Patienten hatten.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie geben erste Hinweise darauf, dass Patienten mit einer hohen intrakraniellen Plaquelast ein erhöhtes Risiko für kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen. Die in dieser Studie verwendete Methodik könnte auch im klinischen Alltag dazu beitragen, Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu erkennen.

Weiterführende Studien mit prospektivem Studiendesign sowie größeren Patientenzahlen sind notwendig, um die hier beobachteten Ergebnisse zu bestätigen und Risikopatienten schnell und effizient zu identifizieren. In einem späteren Schritt könnte die Bewertung des intrakraniellen Plaquevorkommens als fakultativer Zusatzfaktor für etablierte Risiko Scores, wie zum Beispiel den PROCAM Score, verwendet werden [61-63].

6. Quellenverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. *2012: Anstieg der Todesfälle im Vergleich zum Vorjahr um 2 %*. 2014 [cited 2014 February 7]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.html>.
2. Bundesamt, S. *Zahl der Todesfälle im Jahr 2014 um 2,8 % gesunken*. 2014 04.03.2016]; Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/12/PD15_465_232.html.
3. World Health Organisation. *Top 10 Causes of Death Worldwide*. 2015 [cited 2015 28.11]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
5. Organisation, W.H. *The Global Burden of Disease*. [PDF] 2004 Februar 2016]; Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part2.pdf.
6. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. *Nature*, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
7. Libby, P., et al., *Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(23): p. 2129-38.
8. Berliner, J.A., et al., *Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics*. *Circulation*, 1995. **91**(9): p. 2488-96.
9. Chen, X.Y., et al., *The frequency and determinants of calcification in intracranial arteries in Chinese patients who underwent computed tomography examinations*. *Cerebrovasc Dis*, 2006. **21**(1-2): p. 91-7.
10. Georgiou, D., et al., *Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(1): p. 105-10.
11. Bild, D.E., et al., *Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups*. *N Engl J Med*, 2008. **358**: p. 1336-45.
12. LaMonte, M.J., et al., *Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women*. *American journal of epidemiology*, 2005. **162**(5): p. 421.
13. Taylor, A.J., et al., *Coronary Calcium Independently Predicts Incident Premature Coronary Heart Disease Over Measured Cardiovascular Risk Factors:: Mean Three-Year Outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Project*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. **46**(5): p. 807-814.
14. Vlieninghart, R., et al., *Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly*. *Circulation*, 2005. **112**(4): p. 572.
15. Achenbach, S., et al., *[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the Use of Cardiac Imaging with*

- Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. *Rofo*, 2012. **184**(4): p. E1.
16. Bugnicourt, J.M., et al., *Intracranial artery calcification and outcome in patients with ischaemic stroke*. *Eur J Neurol*, 2012. **19**(7): p. e67; author reply e68.
 17. Koton, S., et al., *Cerebral artery calcification in patients with acute cerebrovascular diseases: determinants and long-term clinical outcome*. *Eur J Neurol*, 2012. **19**(5): p. 739-45.
 18. Bos, D., et al., *Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population*. *Stroke*, 2012. **43**(7): p. 1878-84.
 19. Ahn, S.S., et al., *Ischemic stroke: measurement of intracranial artery calcifications can improve prediction of asymptomatic coronary artery disease*. *Radiology*, 2013. **268**(3): p. 842-9.
 20. Rominger, A., et al., *18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease*. *J Nucl Med*, 2009. **50**(10): p. 1611-20.
 21. Berry, J.D., et al., *Lifetime risks of cardiovascular disease*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(4): p. 321-9.
 22. Ahn, S.S., et al., *Quantification of intracranial internal carotid artery calcification on brain unenhanced CT: evaluation of its feasibility and assessment of the reliability of visual grading scales*. *Eur Radiol*, 2013. **23**(1): p. 20-7.
 23. Babiarz, L.S., et al., *Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003. **24**(5): p. 872-7.
 24. Babiarz, L.S., et al., *Middle cerebral artery infarction: relationship of cavernous carotid artery calcification*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(6): p. 1505-11.
 25. Hong, N.R., et al., *The correlation between carotid siphon calcification and lacunar infarction*. *Neuroradiology*, 2011. **53**(9): p. 643-9.
 26. Kassab, M.Y., et al., *Extent of intra-arterial calcification on head CT is predictive of the degree of intracranial atherosclerosis on digital subtraction angiography*. *Cerebrovasc Dis*, 2009. **28**(1): p. 45-8.
 27. Yilmaz, A., et al., *Clinical and imaging features associated with intracranial internal carotid artery calcifications in patients with ischemic stroke*. *Neuroradiology*, 2015. **57**(5): p. 501-6.
 28. Hofman, A., et al., *The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update*. *Eur J Epidemiol*, 2011. **26**(8): p. 657-86.
 29. Erbay, S., et al., *Is intracranial atherosclerosis an independent risk factor for cerebral atrophy? A retrospective evaluation*. *BMC Neurol*, 2008. **8**: p. 51.
 30. Odink, A.E., et al., *Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study*. *J Hum Hypertens*, 2010. **24**(2): p. 86-92.
 31. Bugnicourt, J.M., et al., *Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study*. *Stroke*, 2011. **42**(12): p. 3447-53.
 32. Wong, K.S., et al., *Prevalence of asymptomatic intracranial atherosclerosis in high-risk patients*. *Neurology*, 2007. **68**(23): p. 2035-8.

33. Erbay, S., et al., *Intracranial carotid artery calcification on head CT and its association with ischemic changes on brain MRI in patients presenting with stroke-like symptoms: retrospective analysis*. *Neuroradiology*, 2007. **49**(1): p. 27-33.
34. Bleeker, L., et al., *Semi-automatic quantitative measurements of intracranial internal carotid artery stenosis and calcification using CT angiography*. *Neuroradiology*, 2012. **54**(9): p. 919-27.
35. de Weert, T.T., et al., *Intracranial internal carotid artery calcifications: association with vascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009. **30**(1): p. 177-84.
36. Subedi, D., et al., *Intracranial Carotid Calcification on Cranial Computed Tomography: Visual Scoring Methods, Semiautomated Scores, and Volume Measurements in Patients With Stroke*. *Stroke*, 2015. **46**(9): p. 2504-9.
37. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(4): p. 827-32.
38. Clarke, S.E., et al., *Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology*. *Magn Reson Med*, 2003. **50**(6): p. 1199-208.
39. Walker, L.J., et al., *Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens*. *Stroke*, 2002. **33**(4): p. 977-81.
40. Haussen, D.C., et al., *Carotid siphon calcification impact on revascularization and outcome in stroke intervention*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014. **120**: p. 73-7.
41. Ptak, T., et al., *Clinical significance of cavernous carotid calcifications encountered on head computed tomography scans performed on patients seen in the emergency department*. *J Comput Assist Tomogr*, 2003. **27**(4): p. 505-9.
42. Lopez-Cancio, E., et al., *The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors*. *Atherosclerosis*, 2012. **221**(1): p. 221-5.
43. Chen, X.Y., et al., *Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke*. *J Neuroimaging*, 2007. **17**(4): p. 300-3.
44. Helck, A., et al., *Intra-individual comparison of carotid and femoral atherosclerotic plaque features with in vivo MR plaque imaging*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015. **31**(8): p. 1611-8.
45. Saam, T., et al., *Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(1): p. 234-9.
46. Cai, J., et al., *In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology*. *Circulation*, 2005. **112**(22): p. 3437-44.
47. Gortler, M., et al., *Tissue characterisation of atherosclerotic carotid plaques by MRI*. *Neuroradiology*, 1995. **37**(8): p. 631-5.
48. Toussaint, J.F., et al., *Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo*. *Circulation*, 1996. **94**(5): p. 932-8.
49. Yuan, C., et al., *In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque*

- hemorrhage in advanced human carotid plaques.* Circulation, 2001. **104**(17): p. 2051-6.
50. Saam, T., et al., *Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(12): p. 1081-91.
 51. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.* Circulation, 1995. **92**(5): p. 1355-74.
 52. Soila, K., et al., *Proton relaxation times in arterial wall and atheromatous lesions in man.* Invest Radiol, 1986. **21**(5): p. 411-5.
 53. Maynor, C.H., et al., *Chemical shift imaging of atherosclerosis at 7.0 Tesla.* Invest Radiol, 1989. **24**(1): p. 52-60.
 54. Falk, E., *Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations.* Am J Cardiol, 1991. **68**(7): p. 28B-35B.
 55. Gold, G.E., et al., *Characterization of atherosclerosis with a 1.5-T imaging system.* J Magn Reson Imaging, 1993. **3**(2): p. 399-407.
 56. Martin, A.J., A.I. Gotlieb, and R.M. Henkelman, *High-resolution MR imaging of human arteries.* J Magn Reson Imaging, 1995. **5**(1): p. 93-100.
 57. Meissner, O.A., et al., *High-resolution MR imaging of human atherosclerotic femoral arteries in vivo: validation with intravascular ultrasound.* J Vasc Interv Radiol, 2003. **14**(2 Pt 1): p. 227-31.
 58. Merickel, M.B., et al., *Noninvasive quantitative evaluation of atherosclerosis using MRI and image analysis.* Arterioscler Thromb, 1993. **13**(8): p. 1180-6.
 59. Mohiaddin, R.H., et al., *Magnetic resonance morphological, chemical shift and flow imaging in peripheral vascular disease.* Eur J Vasc Surg, 1991. **5**(4): p. 383-96.
 60. Skinner, M.P., et al., *Serial magnetic resonance imaging of experimental atherosclerosis detects lesion fine structure, progression and complications in vivo.* Nat Med, 1995. **1**(1): p. 69-73.
 61. Assmann, G., et al., *Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study.* Isr J Med Sci, 1996. **32**(6): p. 364-70.
 62. Jaross, W., et al., *Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Munster. Results of the DRECAN (Dresden Cardiovascular Risk and Nutrition) study and the PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) Study.* Eur J Epidemiol, 1994. **10**(3): p. 307-15.
 63. Voss, R., et al., *Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks.* Int J Epidemiol, 2002. **31**(6): p. 1253-62; discussion 1262-64.

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Schematischer Aufbau der arteriellen Wandschichten.
(modifiziert nach Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch
Histologie, Thieme, 2012)
- Abbildung 2 Flussdiagramm des Studienablaufes
- Abbildung 3 Bildbeispiele der Plaque Bestimmung in der A. carotis interna
- Abbildung 4 zeigt die Erhebung des Gesamtpatientenkollektivs
- Abbildung 5 zeigt die Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs in die drei
Kategorien: Lebend, verstorben mit bekannter Todesursache
und bekanntem Datum sowie verstorben mit bekanntem
Todesdatum und unbekannter Todesursache.
- Abbildung 6 Cox Regressionsanalyse der Gesamtmortalität bei Patienten
mit einem medianen Plaque Score ≥ 5 sowie solchen mit
einem medianen Plaque Score < 5 . Der p-Wert von 0,003
zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis auf.
- Abbildung 7 Kaplan-Meier Analyse der Gesamtsterblichkeit bei Patienten
mit Plaque und solchen ohne jegliche Plaque. Der Log Rank
Test ergibt einen p-Wert von $< 0,001$, es liegt ein statistisch
signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.
- Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve der Gesamtsterblichkeit anhand des
medianen Plaque Scores. Der Log Rank Test ergab ein
statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001.
- Abbildung 9 Kaplan-Meier Analyse der MACE Ereignisrate bei Patienten
mit intrazerebralen intraarteriellen Kalzifikationen und solchen
ohne. Der p-Wert beträgt 0,036, es liegt ein statistisch
signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen vor.
- Abbildung 10 Kaplan-Meier Analyse des kumulativen Überlebens bei
Patienten mit intrazerebralen intraarteriellen Kalzifikationen
und solchen ohne. Der p-Wert beträgt 0,018.
- Abbildung 11 Kaplan-Meier Analyse der MACE Ereignisrate bei Patienten
mit einem Plaque Score ≥ 5 und solchen mit einem Score
 < 5 . Ein p-Wert von 0,01 weist auf einen statistisch
hochsignifikanten Zusammenhang hin.

- Abbildung 12 Cox Regressionsanalyse der MACE Ereignisraten mit den Kovariablen Alter und Geschlecht. Für beide Variablen konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Ereignisrate berechnet werden.
- Abbildung 13 Cox Regressionsanalyse der Ereignisrate anhand des medianen Plaque Scores. Ein p-Wert von 0,001 zeigt, dass Patienten mit einem medianen Plaque Score < 5 einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil haben.
- Abbildung 14 Cox Regressionsanalyse der Ereignisraten aller lebenden Patienten anhand des medianen Plaque Scores mit Risikofaktoren kardiovaskulärer Ereignisse als Kovariablen. Für das Fehlen von Hypercholesterinämie ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem Plaque Score < 5 (p-Wert 0,01).
- Abbildung 15 Verhältnis von MACE Ereignissen zur Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ein- sowie Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer
Tabelle 2	Semiquantitativer Score zur Evaluation des Gefäßkalkes
Tabelle 3	Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs
Tabelle 4	Todesursachenstatistik
Tabelle 5	Summen Plaque Score des Gesamtkollektivs
Tabelle 6	Medianer Plaque Score des Gesamtkollektivs
Tabelle 7	Patientencharakteristika des Kollektivs lebender Patienten sowie verstorbenen mit bekannter Todesursache und Todesdatum
Tabelle 8	Summen - und Medianer Plaque Score
Tabelle 9	Patientencharakteristika aller lebenden Patienten
Tabelle 10	Durchschnittliche Plaque Werte und Subgruppen
Tabelle 11	Verhältnis von Risikofaktoren zu MACE Ereignissen

9. Abkürzungsverzeichnis

AC	Arteria Carotis
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACM	Arteria Cerebri Media
BMI	Body-Mass-Index
CAC	Cerebral artery calcification (Kalzifikation zerebraler Arterien)
CAD	coronary artery disease (koronare Gefäßkrankheit)
CCT	craniale Computertomographie
CPS	Calcified Plaque Score (Summen Plaque Score)
CT	Computertomographie
ECR	European Congress of Radiology
¹⁸ F-FDG PET/CT	¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose- Positronenemissionstomographie/Computertomographie
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Units (Einheiten)
ICAC	intrakranielle arterielle Kalzifikationen
KAS	Klinischer Arbeitsplatz System
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MACE	Major adverse cardiovascular event
MRT	Magnetresonanztomogramm
OR	Odds Ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PROCAM Score	Prospective Cardiovascular Münster Score
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
RSNA	Radiological Society of North America

SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBR	Target to Background
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VCT	Variable Cam Timing

10. Anhang

10.1. Patientenfragebogen

FOLLOW-UP FRAGEBOGEN - ICAC Studie

Sehr geehrte(r) Patientin/Patient,
Sie haben vor einiger Zeit in der Abteilung für Radiologie eine Computertomographie des Kopfes bekommen. Wie in beiliegendem Schreiben erläutert würden wir im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen gerne Informationen von Ihnen erhalten. Wenn Sie einverstanden sind an dieser Studie teilzunehmen würden wir Sie bitten den folgenden Fragebogen auszufüllen und an uns in beiliegendem Umschlag zurückzuschicken. Der Rückumschlag muss nicht frankiert werden, das Porto wird von uns bezahlt. Die Fragen befassen sich mit neu aufgetretenen Krankheiten/Beschwerden seit dieser Untersuchung bzw. diesem Krankenhausaufenthalt.

Sollten Sie Fragen zu diesem Fragebogen haben können Sie uns gerne kontaktieren.

Name, Vorname des Patienten: _____

Geburtsdatum: _____

Der Fragebogen wurde beantwortet von

- der Patientin/dem Patienten dem Ehepartner anderen Verwandten
 Hausarzt _____

Datum: _____

Falls Patient verstorben:

Todesursache: _____

Todesdatum: _____

1.0. Allgemeines:

Gewicht (kg): _____

Größe (cm): _____

1.1 Sind Ihre Blutfettwerte erhöht bzw. nehmen Sie Medikamente gegen erhöhte Blutfette? (Hypercholesterinämie) Ja Nein

Wenn ja, seit wann? _____

1.2 Haben Sie Diabetes? Ja Nein

Wenn ja seit wann? _____

Wenn ja,
Typ 1 oder
Typ 2

1.2.1 Wenn ja, nehmen Sie Insulin ein? Ja Nein

1.3 Rauchen Sie? Ja Nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag und seit wann?

_____ Zigaretten pro Tag seit _____ Jahren

1.4 Haben Sie Bluthochdruck? Ja Nein

Nehmen Sie Medikamente gegen Bluthochdruck? Ja Nein

1.5 Familiäre Disposition

1.5.1 Gab es bei Ihren Eltern oder Geschwistern Herzinfarkte oder Schlaganfälle?
 Ja Nein

1.5.2 Falls Ihre Eltern oder Geschwister bereits verstorben sind, in welchem Alter
und woran sind sie gestorben?

2.0. Koronare Herzerkrankung (KHK)

2.1. Hatten Sie bereits einen Herzinfarkt? Ja Nein

Wenn ja, wann? _____ (wenn möglich: Tag, Monat, Jahr)

Wenn ja, wie viele? _____

Wenn ja, welche Therapie haben sie erhalten?

Stent
Bypass OP
Keine Therapie

2.2. Leiden Sie öfters an Brustschmerz/Herzenge (Angina pectoris)? Ja Nein

2.3. Leiden Sie an Herzinsuffizienz? Ja Nein
normale körperliche Belastbarkeit
Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
Beschwerden in Ruhe

3.0. Erkrankungen des Gehirns

3.1. Wurden bei Ihnen schon einmal die Hirngefäße/Halsschlagader untersucht (z.B. Doppler Untersuchung, Ultraschall)?

Ja Nein

Wurden Sie an den Halsschlagadern operiert? Ja Nein

Wenn ja, was wurde gemacht (Endarteriektomie = Ausschälen; Stent = Gefäßstütze)?

3.2. Hatten Sie bereits einen Schlaganfall?

Ja Nein

Wenn ja, **wann**? _____ (wenn möglich: Tag, Monat, Jahr)

Wenn ja, wie viele? _____

Wenn ja, haben Sie **seit** diesem Ereignis Lähmungen bzw. motorische Einschränkungen behalten (Modified Ranking Score)?

- 0 = Keine Symptome durch den Schlaganfall oder das kardiovaskuläre Ereignis
- 1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; Ich kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
- 2 = Geringgradige Funktionseinschränkung; Ich bin unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten (z.B. Autofahren, Hobbies, arbeiten), bin aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
- 3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung bei Alltagsangelegenheiten (Einkaufen, Putzen, Kochen), bin aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen (mit oder ohne Gehhilfe)
- 4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung; Ich bin unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen (Waschen, Anziehen, Toilette, Essen)
- 5 = Schwere Funktionseinschränkung; Ich bin bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege (auch nachts)
- 6 = Patient ist verstorben

Bitte tragen Sie den entsprechenden Wert (0-6) ein: _____

4.0. Periphere Gefäße

4.1. Ist bei Ihnen eine pAVK* (periphere arterielle Verschlusskrankheit) bekannt?

Ja Nein

Bei der pAVK handelt es sich um eine Störung der arteriellen Durchblutung der Extremitäten. Die Erkrankung gehört zu den chronischen Gefäßkrankheiten der Arterien. Sie entsteht durch Einengung (Stenose) oder Verschluss (Okklusion) der

die Extremitäten versorgenden Arterien oder seltener der Hauptschlagader (Aorta). Symptome sind z.B. kalte Füße, Schmerzen beim Gehen.

Falls bei Ihnen eine pAVK bekannt ist, welche Angabe trifft auf Sie zu?

- Stadium I Keine Beschwerden, lediglich ärztlicher Befund der pAVK
- Stadium II Belastungsschmerz
 - a) schmerzfreie Gehstrecke >200m
 - b) schmerzfreie Gehstrecke <200m
- Stadium III Ruheschmerz bei Nacht
- Stadium IV zusätzlich abgestorbene Areale

4.2. Wurde bei Ihnen bereits eine Amputation durchgeführt? Ja Nein

Medikament	Dosierung	Häufigkeit	Sonstiges

Wenn ja, wann und welches Körperteil? _____

5.0. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente? Ja Nein

5.1 Welche Medikamente nehmen Sie?

10.2. Einwilligungserklärung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
CAMPUS GROSSHADERN
INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE



Zustimmungs- bzw. Ablehnungserklärung

Bitte kreuzen Sie eine der folgenden Möglichkeiten an und schicken diese Seite im Rückumschlag an uns.

- Ich nehme an der Studie teil, der Fragebogen liegt bei.

- Ich nehme an der Studie teil, der Fragebogen liegt nicht bei,
bitte kontaktieren Sie mich telefonisch unter der Nummer:

- Ich möchte nicht teilnehmen und nicht kontaktiert werden.

Datum:

Name in Druckschrift:

Unterschrift:

11. Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Tobias Saam, für die Möglichkeit, ein so vielseitiges wie klinisch relevantes Themengebiet bearbeiten zu können. Die Aufnahme in die „Plaque Imaging“-Arbeitsgruppe am Institut für Klinische Radiologie war ausgesprochen herzlich. Danke an die gesamte Arbeitsgruppe für ein „immer offenes Ohr“ und Hilfsbereitschaft von allen Seiten, wenn Fragen oder Probleme bestanden. Danke, lieber Tobias, dass du dich unermüdlich für uns Doktoranden eingesetzt hast und uns sowie unserer Arbeit stets großes Vertrauen entgegengebracht hast. Nicht zuletzt deshalb konnte diese Arbeit erfolgreich fertiggestellt werden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reiser für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit am von ihm geleiteten Institut für Klinische Radiologie der Ludwig–Maximilians–Universität München.

Ein herzlicher Dank gilt auch meinem Betreuer, Dr. med. Frederik Strobel. Auch du standst mir immer mit Rat und Tat zur Seite - egal ob ich beim Schreiben eines Ethikantrages, der statistischen Datenauswertung oder bei der Diskussion verzweifelt bin. Du warst für mich ein immer erreichbarer Ansprechpartner, der nicht nur Hilfestellung geleistet, sondern auch immer motiviert hat.

Als ich das Projekt „Dissertation“ in Angriff genommen habe, war mir bewusst, dass es kein unerhebliches Unterfangen ist. Die lange Zeit, die es vom Anfang bis hierhin nun doch gebraucht hat, hielt einige Höhen, Tiefen und Überraschungen bereit. Umso dankbarer bin ich meiner Familie für ihre unermüdliche Unterstützung und den steten Rückhalt. Danke an meine beiden Omas die von „Anfang an gewusst haben, dass das was wird“. Danke an meinen kleinen, großen Bruder für eine unermüdliche Flut mal mehr, mal weniger sinnvoller Tipps. Danke auch dir, liebe Sabine, für fachübergreifende Überlebenstechniken im Alltagsdschungel. Und einen großen Dank an meine Lieblings - „Diplom Sprachmittlerin“, Silke, für Rettung verzweifelt gestreuter Kommata.

Auch danke ich meinem engsten Freundeskreis für wiederholtes, kritisches Korrekturlesen, Aufmunterung, wenn nötig, und viele schöne gemeinsame Stunden. Danke liebe Sibylle, lieber Lasse, liebe Suse, liebe Gefion, lieber

Temi, liebe Sarah, lieber Martin, lieber Basti und allen anderen dafür, dass ihr diese sieben Jahre Studium für mich für immer unvergesslich habt werden lassen.

Ich danke meinem Partner und gleichzeitig besten Freund, Johannes Walter, dafür, dass er unbeirrt an mich glaubt und mir gezeigt hat, dass auch das Unmögliche manchmal möglich ist.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken. Mama und Papa, ich weiß gar nicht, wo mein Dank anfängt und wo er aufhört. Ihr habt mich und meine Ausbildung uneingeschränkt gefördert, wart immer für mich da und habt es mir ermöglicht, sorgenfrei meinen eigenen Weg gehen zu können. DANKE!

Beatrice Kuhlin

Mannheim, Juli 2016

Eidesstattliche Versicherung

Kuhlin, Beatrice Elisabeth

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Intrakranielle atherosklerotische Kalzifizierungen (ICAC) und deren Einfluss auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität

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.

Mannheim, 20.03.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand