

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Black-blood Bildgebung zur Differentialdiagnose
zervikaler Arteriopathien sowie Perfusions-MRT zur
Darstellung der entzündlichen Aktivität
atherosklerotischer Karotisplaques**

Dissertation

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

vorgelegt von
Martin Hartmann
aus Berlin

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:
Prof. Dr. med. Tobias Saam

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. med. Thorsten Johnson
Prof. Dr. med. Carsten Rist

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. med. Florian Schwarz

Dekan:
Prof. Dr. med. Jens Ricke

Tag der mündlichen Prüfung:
21.03.2019

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG	4
1.1. EINFÜHRUNG.....	4
1.2. HINTERGRUND.....	5
1.2.1. <i>Atherosklerose</i>	5
1.2.2. <i>Dissektion</i>	10
1.2.3. <i>Vaskulitis</i>	13
1.2.3.1. <i>Riesenzellarteriitis</i>	14
1.2.3.2. <i>Takayasu-Arteriitis</i>	15
1.3. BILDGEBENDE VERFAHREN DER ZERVIKALEN GEFÄßE.....	17
1.3.1. <i>Standardverfahren</i>	17
1.3.1.1. <i>Sonographie</i>	17
1.3.1.2. <i>Computertomographie</i>	18
1.3.1.3. <i>Digitale Subtraktionsangiographie</i>	21
1.3.1.4. <i>MRT</i>	23
1.3.2. <i>Neuere Bildgebung</i>	25
1.3.2.1. <i>Kontrastverstärkte Sonographie</i>	25
1.3.2.2. <i>Perfusions-MRT</i>	27
1.4. ZIELSETZUNG.....	29
1.4.1. <i>MRT zur Differentialdiagnostik zervikaler Arteriopathien</i>	29
1.4.2. <i>Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität atherosklerotischer Karotisplaques</i>	29
2. MATERIAL UND METHODEN	30
2.1. ALLGEMEINE INFORMATIONEN.....	30
2.1.1. <i>MRT-Gerät, Spulen</i>	30
2.1.2. <i>Kontrastmittel</i>	30
2.2. MRT ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSTIK ZERVIKALER ARTERIOPATHIEN.....	31
2.2.1. <i>Patientenrekrutierung</i>	31
2.2.2. <i>MRT-Protokoll</i>	32
2.2.3. <i>Diagnosekriterien im MRT</i>	34
2.2.4. <i>Goldstandard – Definition: Diagnosesicherung</i>	37
2.2.4.1. <i>Atherosklerose Goldstandarduntersuchung</i>	37
2.2.4.2. <i>Dissektion Goldstandarduntersuchung</i>	37
2.2.4.3. <i>Vaskulitis Goldstandarduntersuchung</i>	37

2.2.5. Bildaufbereitung und verblindete Auswertung.....	38
2.2.6. Statistische Datenanalyse.....	39
2.3. PERFUSIONS-MRT ZUR DARSTELLUNG DER ENTZÜNDLICHEN AKTIVITÄT	
ATHEROSKLEROTISCHER KAROTISPLAQUES.....	40
2.3.1. Patientenrekrutierung.....	40
2.3.1.1. Patienten mit akutem Schlaganfall	40
2.3.1.2. Lipidapheresegruppe	42
2.3.2. MRT-Protokoll	43
2.3.3. Bilddatenauswertung mit PMI.....	44
2.3.4. Bildaufbereitung für verblindete Auswertung.....	46
2.3.5. Statistische Datenanalyse.....	46
3. ERGEBNISSE	47
3.1. MRT ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSTIK ZERVIKALER ARTERIOPATHIEN	47
3.1.1. Bildqualität.....	47
3.1.2. Diagnostische Genauigkeit	48
3.1.2.1. Genauigkeit pro Gefäß	48
3.1.2.2. Genauigkeit pro Patienten	50
3.1.3. Reproduzierbarkeit.....	51
3.1.4. Beispiele aus der Untersuchungsreihe.....	53
3.2. ERGEBNISSE PERFUSIONS-MRT ZUR DARSTELLUNG DER ENTZÜNDLICHEN AKTIVITÄT	
ATHEROSKLEROTISCHER KAROTISPLAQUES	57
3.2.1. Signifikanz der Risikofaktoren.....	58
3.2.2. Unterschiede der untersuchten Parameter	59
3.2.3. Korrelation der Parameter mit dem Alter.....	63
3.2.4. Beispiele aus der Untersuchungsreihe.....	65
4. DISKUSSION	67
4.1. MRT ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSTIK.....	67
4.1.1. Darstellung eigener Ergebnisse	67
4.1.2. Vergleich mit der Literatur	68
4.1.3. Schlussfolgerung.....	71
4.1.4. Einschränkungen	71
4.1.5. Aussicht/ Ausblick	72
4.2. DYNAMISCHE PERFUSIONS-MRT	73
4.2.1. Darstellung eigener Ergebnisse	73

4.2.2. Vergleich mit der Literatur	74
4.2.3. Einschränkungen	76
4.2.4. Schlussfolgerung.....	76
5. ZUSAMMENFASSUNG	77
6. ANHANG.....	79
6.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
6.2. TABELLENVERZEICHNIS	80
6.3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	80
6.4. LITERATURVERZEICHNIS	82
7. DANKSAGUNG	90
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	91

1. Einleitung

1.1. Einführung

Diese Arbeit besteht aus zwei Substudien mit verschiedenen Patientenkollektiven, wobei in beiden Studien die nicht-invasive Bildgebung der Halsgefäße mit der Hochfeld 3 Tesla Magnetresonanztomographie (MRT) unter Einsatz der parallelen Bildgebung sowie der „Black-Blood“-Technik und unter Verwendung einer speziellen Oberflächenspule angewendet wurde.

Der erste Teil der Arbeit umfasst die Untersuchung gesunder Probanden sowie Patienten mit den drei häufigsten zervikalen Arteriopathien (Vaskulitis, Dissektionen und Atherosklerose). Dabei wurde die Wertigkeit der 3T Black-Blood MRT zur Diagnostik dieser Arteriopathien im Vergleich zur klinisch verwendeten Goldstandardmethode untersucht. Zudem wurde die Intra- und Interreader-Reproduzierbarkeit dieser Methode evaluiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit, die im Folgenden „Black-Blood MRT zur Differentialdiagnostik zervikaler Arteriopathien“ genannt wird, sind mittlerweile im Journal „Neuroradiology“ (Impact Factor = 2,759, 2015) publiziert [1].

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Karotisstenose untersucht, wobei zusätzlich zur 3T Black-Blood MRT ein dynamisches Perfusions-MRT (DCE-MRT) durchgeführt wurde, mit der die Kontrastmittelaufnahme in der Gefäßwand quantifiziert wurde. Mit Hilfe einer speziell entwickelten Software unter Anwendung von kinetischen Modellen war es möglich verschiedene Parameter der Perfusion zu ermitteln. Ziel dieses Studienteils war es Unterschiede in der Perfusion der Adventitia zwischen symptomatischen und asymptomatischen Plaques zu evaluieren. Die Ergebnisse dieses Studienteils, der im Folgenden „Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität atherosklerotischer Karotisplaques“ genannt wird, wurden auf dem „European Congress of Radiology – ECR“ 2012 präsentiert.

1.2. Hintergrund

1.2.1. Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt [2]. Durch atherosklerotisch veränderte Gefäße entwickeln sich potentiell lebensbedrohliche Krankheitsbilder, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, der Schlaganfall und der Myokardinfarkt. 2014 lag der Anteil der durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingten Todesfälle in Deutschland bei 38,9%, was enorme direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem hervorruft [3]. Zum Vergleich: Die zweithäufigste Ursache in Deutschland, die Krebserkrankung ist für 25% der Todesfälle verantwortlich [3]. In Deutschland ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung [4]. Weltweit rangiert er auf Nummer 2 der häufigsten Todesursachen.

Die Atherosklerose ist eine systemische, inflammatorische Erkrankung der elastischen und muskulären Arterien. Definiert ist sie als eine Erkrankung der Gefäße durch Akkumulation von Lipiden, Proteinen und Cholesterolestern in der Intima. Der Aufbau der entstehenden Plaques unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Phasen der Erkrankung [5]. So entstehen zu unterschiedlichen Zeiten der Fettkern, der auch Einblutungen aufweisen kann, Verkalkungen und dichtes sowie lockeres Bindegewebe inklusive einer fibrösen Kappe. Diese fibröse Kappe ist von besonderer Wichtigkeit, da sie die Barriere zwischen dem Fettkern, der potentiell thrombogenes Material darstellt, und dem Gefäßlumen bildet [6]. Am häufigsten manifestiert sich die Atherosklerose in der infrarenalen Aorta, den Koronar-, Iliakal- und Femoralarterien sowie in den Karotiden. In der Regel ist die Atherosklerose im Bereich von Gefäßabgängen und Aufzweigungen am stärksten ausgeprägt [7].

Im Folgenden soll vor allem die Atherosklerose der Karotiden näher beleuchtet werden. Mit zunehmender Plaquelast durch die Atherosklerose kommt es zu einer zunehmenden Stenose des Lumens. Dadurch erhöht sich das Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke bzw. eine Amaurosis fugax [8].

Rijbroek et al. untersuchten 2006 das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis in Abhängigkeit vom Stenosegrad der Arteria carotis. Sie fanden bei asymptomatischen Patienten bei einer Stenose von unter 50% ein 1-Jahres-Risiko von 0 – 3,8%, für Patienten mit 50 – 80% Stenose betrug das 1-Jahres-Risiko 2 – 5% und bei einer Stenose von über 80% betrug dieses 1,7 – 18% [9].

In bis zu 30 % der embolischen Schlaganfälle ist die Ursache in Veränderungen der Karotiden zu finden [10]. Andere Ursachen für embolische Schlaganfälle sind Plaques in der Aorta ascendens sowie kardiale Ursachen, vor allem das Vorhofflimmern [11].

Allerdings wird allgemein angenommen, dass der Stenosegrad allein nicht ausreichend ist, um die Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques zu bestimmen [12]. Ambrose et al. publizierten 1988, dass auch bei geringer Stenose der Koronararterien häufig Myokardinfarkte auftreten. Daher nimmt man an, dass auch in den Karotiden der Stenosegrad allein kein Prädiktor für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein kann [13].

Nachfolgende Untersuchungen konnten mehrere Merkmale identifizieren, die gehäuft in symptomatischen Plaques vorkommen. Nach einer Studie von Fuster et al. aus dem Jahr 1990 werden Plaques hauptsächlich durch Erosionen und Rupturen symptomatisch [14]. 1995 wiesen auch Falk et al. nach, dass 75% der klinisch relevanten Embolien erst durch die Ruptur eines Plaques mit Freisetzung von thrombotischem Material ausgelöst wurden [15].

Die Histomorphologie von Karotisendarterektomiepräparaten weist Unterschiede in Plaquezusammensetzung und Plaquemorphologie bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten auf [16]. Diese Erkenntnisse in Verbindung mit Untersuchungen von Autopsiematerial führten zum Konzept des vulnerablen Plaques [6]. Als vulnerabel gelten somit Plaques, die ein besonders hohes Risiko in sich tragen ein thrombembolisches Ereignis auszulösen. So gelten nach Naghavi et al. solche Plaques als vulnerabel, die bestimmte Eigenschaften in ihrer Plaque-Morphologie aufweisen. Es wurden 5 Haupt- und 5 Nebenkriterien beschrieben, die das Risiko für die Entwicklung klinischer Symptome erhöhen [6].

Demnach wird ein Plaque dann als vulnerabel eingestuft, wenn er folgende Hauptkriterien erfüllt [6]:

- Eine aktive Entzündung
- Eine dünne fibröse Kappe bei gleichzeitig großem Fettkern
- Endotheliale Denudation mit oberflächlicher Thrombozytenaggregation
- Rupturierte Plaques
- Eine Stenose die über 90% des Gefäßlumens einengt

Zu den Nebenkriterien zählen:

- Oberflächliche Verkalkung (calcified nodules)
- Einblutung in den Plaque
- Endotheliale Dysfunktion
- Positives arterielles Remodeling
- Gelbliche Färbung des Plaques in der Angioskopie

Die von Stary et al eingeführte tabellarische American Heart Classification (AHA-Klassifikation) zur Stadieneinteilung und genaueren Beschreibung der Plaques beruht auf histologischen Untersuchungen und wurde aufgrund neuer Erkenntnisse modifiziert [17].

Diese Tabelle wurde so für das MRT angepasst (abgebildet als Tabelle 1), dass die verschiedenen Plaquetypen nach ihrer im MRT erkennbaren Morphologie unterschieden werden können. So sind die nach AHA-Klassifikation in Typ I und Typ II unterschiedenen Plaques sowie die Typen IV und V jeweils in der MRT-Klassifikation zusammengefasst, da zwischen ihnen MR-morphologisch keine Differenzierung möglich ist [18].

Tabelle 1: AHA-Klassifikation und für MRT modifizierte Version

Konventionelle AHA-Klassifikation		Modifizierte AHA-Klassifikation	
Typ I	Initiale Läsion mit Schaumzellen	Typ I-II	Nahezu normale Wanddicke, keine Kalzifikationen
Typ II	Streifige Verfettung und multiple Schaumzellen		
Typ III	Präatherom und extrazelluläre Fettablagerungen	Typ III	Diffuse Verdickung der Intima oder kleiner exzentrischer Plaque ohne Verkalkung
Typ IV	Atherome mit ineinander übergehenden extrazellulären Fettablagerungen	Typ IV-V	Plaque mit nekrotischem Kern oder Fettkern, umgeben von fibröser Kappe, Verkalkung möglich
Typ V	Fibroatherome		
Typ VI	Komplexer Plaque, möglicherweise mit Oberflächendefekt / Einblutung oder Thrombus	Typ VI	Komplexer Plaque, möglicherweise mit Oberflächendefekt / Einblutung oder Thrombus
Typ VII	Verkalkter Plaque	Typ VII	Verkalkter Plaque
Typ VIII	Fibröser Plaque ohne Fettkern	Typ VIII	Fibröser Plaque ohne Fettkern, möglicherweise kleine Verkalkungen

AHA = American Heart Association

Abgebildet mit freundlicher Genehmigung von Cai, J.M., et al., *Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging*. Circulation, 2002. **106**(11): p. 1368-73. [18]

Die in der Diagnostik der Atherosklerose verwendeten bildgebenden Verfahren sollten also in der Lage sein, den Plaque so genau darzustellen, dass es möglich ist diese unterschiedlichen Kriterien zu beurteilen. Dazu ist nicht nur die alleinige Darstellung des Lumen erforderlich, sondern vor allem die Struktur der Gefäßwand und deren Oberfläche ist von Bedeutung. Auf die verschiedenen bildgebenden Verfahren wird später genauer eingegangen.

1.2.2. Dissektion

Die Dissektion eines arteriellen Gefäßes ist definiert durch das Aufspalten der Schichten der Gefäßwand durch ein Wandhämatom. Grundsätzlich kann dies bei jedem großen arteriellen Gefäß, sowie bei den Halsarterien vorkommen [19]. Die Dissektion entsteht durch einen Einriss der Tunica Intima. Durch diese als "entry" bezeichnete Öffnung presst der Druck das Blut in Längsrichtung zwischen die „aufgeblätterten“ Wandschichten [20]. Die Ausdehnung der Dissektion hängt einerseits vom Blutdruck und andererseits von der Widerstandsfähigkeit der Media ab. Sie kann von wenigen Millimetern bis hin zu mehreren Zentimetern betragen. Erfolgt die Einblutung zwischen Tunica intima und Tunica media kommt es zu einer Stenose des Gefäßes, drängt die Blutung Tunica media und Adventitia auseinander, entsteht eine aneurysmatische Dilatation, also ein Aneurysma dissecans [20].

Im Folgenden wird die Dissektion der kraniozervikalen Gefäße näher betrachtet. Diese tritt häufiger auf als bei Arterien vergleichbarer Größe in andern Körperregionen. Es ist zwischen spontaner und traumatischer Dissektion zu unterscheiden. Prädisponierend für traumatische Dissektionen sind schwere Traumata bei Auto- oder Motorradunfällen mit begleitenden Verletzungen wie Gesichtsschädel- und Schädelbasisfrakturen oder Hirnverletzungen [19]. Ebenfalls zeigt sich eine erhöhte Inzidenz nach Thoraxtraumata sowie nach Halswirbelfrakturen und Rückenmarksverletzungen [21]. Auch minimale Halstraumata sowie Hyperextension oder Rotation des Kopfes z.B. beim Yoga, Husten, sich Übereben oder Niesen sind anamnestisch beschrieben [22]. Diese oder ähnliche Bewegungen des Nackens verursachen vor allem dann Dissektionen, wenn sie plötzlich durchgeführt werden. Auch die Manipulation eines Chiropraktikers kommt als Auslöser in Frage [23].

Bei spontanen Dissektionen der kraniozervikalen Gefäße ist die Pathogenese dagegen nicht abschließend geklärt. Man vermutet eine multifaktorielle Genese aus einer Kombination einer externen, normalerweise unschädlichen Einwirkung mit einer internen Vorschädigung [24]. Zu den internen Vorschädigungen, die in einen Zusammenhang mit einer Dissektion gebracht werden zählt eine genetisch bedingte Schwäche der Arterienwand, wie sie etwa beim Ehlers-Danlos-Syndrom oder dem Marfan-Syndrom auftritt [23]. Auch generalisierte Arteriopathien und vaskuläre

Anomalien kommen häufiger vor [25]. Auch die idiopathische Medianekrose kann als Ursache in Frage kommen [26]. Ebenso können Vaskulitiden zu Dissektionen führen, worauf im nächsten Kapitel etwas näher eingegangen wird.

Oft weisen Patienten mit Dissektionen auch arterielle Anomalien auf wie beispielsweise fibromuskuläre Dysplasien, Aortendilatation, erhöhte Steifigkeit der Arterienwand und spontane endothelabhängige Vasodilatation. Ein gemeinsames Auftreten mit intrakraniellen Aneurysmata wird ebenfalls häufiger beobachtet [27]. Aber auch externe auslösende Faktoren werden diskutiert wie z.B. virale Infektionen des Respirationstraktes [19].

Folgende Risikofaktoren sind also mit Dissektionen in Verbindung zu bringen [19, 25]:

- Kürzlich erlittenes Trauma des Kopfes oder des Nackens
- Eine mechanische Therapie der Halswirbelsäule
- Eine kürzlich erlittene Infektion, Fieber oder klinische Marker einer Infektion
- Prädisposition durch eine Erkrankung

Etwa 2,5 - 3 / 100.000 Einwohner erleiden jährlich eine Dissektion. Die Dunkelziffer ist wahrscheinlich weitaus höher, da Dissektionen ohne oder mit schwachen Symptomen selten diagnostiziert werden [23]. Die Dissektion der Arteria carotis interna ist die Hauptursache für ischämische Schlaganfälle in der Gruppe der jungen Erwachsenen bis zu den 40 – 50-Jährigen. Bis zu 20 – 25 % der Schlaganfälle dieser Altersgruppe gehen auf eine Dissektion zurück. An eine Dissektion ist vor allem bei jungen Patienten mit Schlaganfall zu denken, insbesondere wenn sich in der Anamnese ein Trauma mit HWS-Distorsion, Nackenschmerzen oder ein Horner-Syndrom findet [23].

Als wohl charakteristischstes Symptom klagen betroffene Patienten über plötzlich auftretende Kopfschmerzen und Schmerzen in der Halsregion. In vielen Fällen haben Patienten, die Schmerzen durch eine Dissektion beklagen keine neurologischen Defizite. Allerdings kann es bei der Dissektionen zu verschiedenen Komplikationen kommen. So kann die Dissektion der Arteria carotis interna, wie bereits erwähnt, zu einem Horner Syndrom führen. Weiterhin können Dissektionen der Arteria carotis und der Arteria vertebralis einen Schlaganfall auslösen [20].

Häufig betreffen die Symptome das nachgeschaltete zu versorgende Gewebe, z.B. die Retina oder das Gehirn was zu retinalen Ischämien, TIA oder Schlaganfällen führen kann [19]. Charakteristisch ist die Trias aus Horner-Syndrom, Schmerzen auf einer Gesichts- bzw. Halsseite und nachfolgende neurologische Symptome [28]. Diese Trias tritt aber nur in etwa einem Drittel der Patienten auf, so dass auch schon bei nur zwei dieser drei Symptome die Patienten dringend auf eine Dissektion hin untersucht werden sollten [23]. Zusätzliche Symptome bei betroffenen Patienten sind Pulsationen auf der ipsilateralen Seite, Tinnitus, Synkopen, Schwellung des Halses und Blindheit [28].

Zur Diagnose einer Dissektion kommen verschiedene bildgebende Verfahren in Betracht. Prinzipiell möglich ist die Diagnostik mittels digitaler Substraktionsangiographie (DSA), Ultraschall, MRT sowie CT. Die mit Abstand am häufigsten gefundene Auffälligkeit bei Patienten mit einer Dissektion der Karotiden ist, unabhängig von der Bildgebung, eine irreguläre Stenose, die meist etwa 2 cm oberhalb der Karotisbifurkation beginnt und in unterschiedlicher Länge weiter nach kranial zieht [19]. Diese ist bei 80% der Patienten nachweisbar [19, 29]. Die Dissektion der Carotis kann aber auch bis in die intrakraniellen Gefäße reichen oder zu einem langstreckigen kompletten Verschluss des Gefäßes führen [28].

Die Therapie der Dissektion besteht neben der symptomatischen Therapie von Komplikationen wie dem Schlaganfall vor allem aus der Antikoagulation zur Prävention von thrombotischen Ereignissen. Nach drei Monaten ist die Rate der Rekanalisation sehr hoch. Etwa zwei Drittel der Okklusionen werden rekanalisiert. Der größte Anteil der Dissektionen heilt unter konservativer Behandlung aus [23].

1.2.3. Vaskulitis

Vaskulitiden sind als Entzündungen verschiedener Ursachen in den Gefäßwänden (Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen) definiert und können schwerwiegende Komplikationen wie Stenosen, Okklusionen, Aneurysmata sowie ischämische oder hämorrhagische Ereignissen zur Folge haben [30].

Sie werden nach primären und sekundären Vaskulitiden sowie nach der Größe der betroffenen Gefäße unterteilt. Sekundäre Vaskulitiden treten im Rahmen anderer Erkrankungen auf. Primäre Vaskulitiden sind zumeist eigenständige Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Diese werden anhand der Größe und Art der befallenen Blutgefäße weiter differenziert (Chapel-Hill-Klassifikation, 1993). So unterscheidet man zwischen den Vaskulitiden der kleinen, der mittelgroßen und der großen Gefäße [31]. 2012 wurde die Nomenklatur auf einer Konsensuskonferenz überarbeitet und die Definition der Großgefäßvaskulitis erneuert [32]. Zwei verschiedene Typen der Großgefäßvaskulitis sind bekannt: die Riesenzellerarteriitis und die Takayasu-Arteriitis. Diese beiden unterscheiden sich in ihren Eigenschaften bezüglich der Anatomie, Epidemiologie und ihrem klinischen Erscheinungsbild [30]. Die beiden Formen werden nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) unterschieden. Nach der neuen Chapel-Hill-Nomenklatur betreffen Großgefäßvaskulitiden die Aorta und ihre Äste häufiger als andere Vaskulitiden [32]. Zusätzlich wurden neue Kategorien eingeführt, welche für diese Arbeit aber nicht von Bedeutung sind.

Im Folgenden wird nur auf die Vaskulitis der großen Arterien, im Besonderen der Arteria carotis und Arteria vertebralis, eingegangen.

Das American College of Rheumatology (ACR) hat Kriterien bestimmt, durch welche die beiden Formen unterschieden werden (Tabelle 2).

1.2.3.1. Riesenzellarteriitis

Die Riesenzellarteriitis ist eine chronische granulomatöse entzündliche Erkrankung, und befällt bevorzugt die großen und mittelgroßen Arterien. Neben der Aorta sind im Kopf- und Halsbereich vor allem die Abgänge der A. carotis wie die A. temporalis (Arteriitis temporalis Horton, Horton'sche Riesenzellarteriitis, Horton-Arteriitis, Morbus Horton, Horton-Magath-Brown-Syndrom), sowie der A. vertebralis aber auch kleine Arterien bis zu den retinalen und ziliaren Arterien mit ihren Ästen betroffen [32, 33].

Die geschätzte Häufigkeit der Riesenzellarteriitis in der Bevölkerungsgruppe der über 50jährigen in Europa beläuft sich auf 3,5/100.000/Jahr. Dies macht sie zur häufigsten primären systemischen Vaskulitis im Erwachsenenalter [32]. Frauen sind bis zu 6 Mal häufiger betroffen als Männer. Zudem tritt eine familiäre Häufung auf [32].

Die Riesenzellarteriitis befällt meist die Arteria temporalis aber auch häufig die A. carotis und deren übrige Äste [30]. In über der Hälfte der Fälle ist eine Polymyalgia rheumatica assoziiert [32, 34]. Die Symptome bei Befall der kranialen Arterien unterscheiden sich von Symptomen bedingt durch den Befall der großen Gefäße. Durch den kranialen Befall kommt es zu temporalen Kopfscherzen und beim Kauen zu Schmerzen der Kiefermuskulatur. In 3-4% der Fälle treten zerebrale Ischämien durch den Befall der A. vertebralis, basilaris oder carotis auf [32].

Thorakale Aneurysmata kommen bei Betroffenen 17 Mal häufiger und abdominale Aneurysmata 2,4 Mal häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Aneurysmata betreffen 20% der an der Riesenzellarteriitis erkrankten Patienten [35]. In bis zu 70% der Fälle kommt es zu einer Mitbeteiligung des Auges. Durch die entzündlichen Veränderungen der Arteriae ciliaris kommt es zur vorderen ischämischen Optikopathie (AION). Diese äußert sich in einem plötzlichen schmerzlosen Visusverlust bis hin zur Erblindung [32]. Weitere Symptome verursacht die systemische Entzündung [32]. Ausgelöst wird die Riesenzellarteriitis durch abnorme Immunreaktionen in der Arterienwand. Offensichtlich spielen hier dendritische Zellen in der Gefäßwand eine Schlüsselrolle [36].

Das ACR (American College of Rheumatology) hat bestimmte Kriterien zusammengestellt, um die Diagnose der Riesenzellarteriitis zu stellen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

1.2.3.2. Takayasu-Arteriitis

Die Takayasu-Arteriitis ist ebenfalls eine chronische autoimmune Entzündung der arteriellen Gefäßwand unbekannter Ursache. Sie betrifft ebenfalls vor allem die großen Gefäße und deren Äste, wobei die A. temporalis nur selten betroffen ist. Diese Entzündung führt zu Verdickungen der Gefäßwand, die Stenosen verursachen können. Zusätzlich begünstigen entzündlich verursachte Endothelschäden die Bildung thrombotischen Materials, welches wiederum zur Infarzierung von nachgeschaltetem Gewebe führen kann [37]. Akut ablaufende Entzündungen können die Media zerstören und zu einem Aneurysma führen [38].

Die Takayasu-Arteriitis ist weniger häufig als die Riesenzellarteriitis und tritt typischerweise bei jüngeren Frauen auf. Der Beginn der Erkrankung liegt vor dem 40. Lebensjahr [39]. Ihre Häufigkeit beträgt in Asien etwa 40/1.000.000/Jahr, diese ist jedoch in Europa deutlich niedriger und beträgt zum Beispiel in Norwegen nur 1/1.000.000/Jahr [40].

Die Patienten mit dieser Art der Vaskulitis sind teils asymptomatisch, andere weisen einen nicht palpablen Puls oder Geräusche über den Arterien auf. Einige erleiden schwere neurologische Schäden [38]. Die Erkrankung läuft in zwei Phasen ab. Die erste Phase wird durch eine unspezifische Entzündungsreaktion bestimmt, die in die zweite chronische Phase übergeht [40]. In der chronischen Phase entwickelt sich eine Gefäßinsuffizienz. Dabei gilt: je weiter die Entzündung fortschreitet, umso mehr charakteristische Symptome treten auf [38]. Charakteristische Symptome sind: Geräusche über den betroffenen Arterien, Bluthochdruck, Retinopathie, neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen und Karotidynie. Zu den allgemein entzündlichen unspezifischen Symptomen zählen Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Arthralgie, Myalgie und eine milde Anämie [38]. Die Symptome bzw. die Diagnosekriterien der Takayasu-Arteriitis sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: ACR Diagnosekriterien Vaskulitis [32, 41]

Riesenzellarteriitis	Takayasu-Arteriitis
Alter bei Beginn der Erkrankung > 50	Alter bei Beginn der Erkrankung < 40
Neu auftretende Kopfschmerzen	Claudicatio einer Extremität
Abnorme Temporalarterie (Druckschmerz / Reduzierte Pulsation)	Reduzierte Pulsation in der A. brachialis
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 50 mm/h	Blutdruckunterschied der Arme > 10mmHg
Auffälliges Biopsat der A. temporalis	Auskultierbare Geräusche in der A. subclavia oder Aorta
	Auffälligkeiten in der Angiographie (Stenosen / Okklusionen)
3 der 5 Kriterien müssen erfüllt sein	3 der 6 Kriterien müssen erfüllt sein

Zur Diagnostik der Vaskulitiden gibt es in der Bildgebung ebenfalls mehrere Möglichkeiten, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1.3. Bildgebende Verfahren der zervikalen Gefäße

Im Folgenden sollen die etablierten Standardverfahren sowie einige in der Entwicklung befindliche Verfahren kurz vorgestellt werden.

1.3.1. Standardverfahren

1.3.1.1. Sonographie

Die konventionelle Sonographie ist die am häufigsten genutzte Methode zur Darstellung zervikaler Arteriopathien. Die Mittel hierzu sind nahezu überall vorhanden und sie ist schnell und kostengünstig durchzuführen. Der Ultraschall mit seinen verschiedenen Qualitäten wie B-Bild-, Continuous-wave-(CW-), Spektral- und Farbdopplersonographie steht somit häufig am Beginn der bildgebenden Verfahren der hirnversorgenden Gefäße. Oft sind die Ergebnisse schon ausreichend und eine weitere Bildgebung wird überflüssig [42].

Sonographie bei der Atherosklerose

Die Plaques in den Halsgefäßen können mittels Ultraschall bezüglich ihrer Länge und Breite vermessen werden. Zusätzlich können ihre sonomorphologischen Eigenschaften beurteilt werden. Weiterhin kann der Stenosegrad quantifiziert werden [42]. Allerdings gibt es einige Einschränkungen und nicht alle Gefäßveränderungen der Atherosklerose können mit dem herkömmlichen Ultraschall detektiert werden. Solche Einschränkungen sind zum Beispiel bei der Atherosklerose stark verkalkte Plaques. Aber auch Gefäße die weit in der Tiefe liegen lassen sich häufig nicht zufriedenstellend untersuchen [43]. Mit dem Ultraschall können zwar echoarme von echoreichen Plaques differenziert werden, allerdings ist es nicht möglich, Plaqueeinblutungen zu identifizieren oder den Fettkern vom fibrösen Gewebe mit ausreichender Sicherheit zu unterscheiden [43]. Zudem ist es ohne Kontrastmittelgabe nicht möglich, die entzündliche Aktivität von Plaques zu beurteilen. Hierfür sind echoverstärkende Kontrastmittel erforderlich [43]. Auf diese kontrastmittelverstärkte Sonographie wird im nächsten Teil noch genauer eingegangen.

Sonographie bei der Dissektion

Der Ultraschall ist sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle der Dissektion geeignet. Es können aber nur extrakranielle Dissektionen der Arteria carotis oder der Vertebralarterien diagnostiziert werden. Veränderungen des Blutflusses sowie der Stenosegrad, wie sie durch Dissektionen hervorgerufen werden, sind gut zu beurteilen. Zusätzlich können die Gefäßwand und das Wandhämatom dargestellt werden [19, 44]. Zwar lässt sich die Dissektion selbst oft nicht nachweisen, mit dem Doppler kann aber in 90% der Fälle ein abnormaler Blutfluss nachgewiesen werden [23]. Spezifische Veränderungen, die für die Dissektion sprechen, wie das intramurale Hämatom oder der so genannte „intimal flap“ lassen sich sonographisch nur in einem Drittel der Fälle darstellen [23].

1.3.1.2. Computertomographie

Die Diagnostik zervikaler Arteriopathien wird häufig mit der CT-Angiographie (CTA) ergänzt bzw. erweitert. Normalerweise wird die CTA der Halsgefäße vom Aortenbogen bis zur Schädelbasis mit einer Schichtdicke von 0.5 mm bis 1.5 mm durchgeführt [45]. Indikationen für die CTA sind Stenosen bzw. Okklusionen, die bereits im Ultraschall diagnostiziert wurden, aber noch genauer untersucht werden sollen [45]. Mehrere Studien haben bisher gezeigt, dass hier der Einsatz der CTA ergänzend zur Ultraschalluntersuchung die Genauigkeit der Diagnose verbessert [46]. So kann das CT nicht nur das Lumen beurteilen, sondern auch die Wand, deren Umgebung und eventuelle Plaques sowie deren Kalzifizierung [45].

Computertomographie bei Atherosklerose

Eine weitere wichtige Eigenschaft der CTA ist die Möglichkeit festzustellen, ob ein Gefäß bei einer hochgradigen Stenose an einer lokal begrenzten Stelle eingeeengt ist, oder durch hintereinander geschaltete Stenosen – z.B. im Bereich der Karotisbifurkation und zusätzlich im intrakraniellen Verlauf der A. carotis, sogenannte Tandemstenosen - in seinem Lumen beeinträchtigt wird [45]. Weiterhin kann die Kalzifizierung beurteilt werden oder ob ein Thrombus oder ein Plaque vorliegt. Auch eine Intimahyperplasie nach Stenteinlage kann beurteilt werden und somit die CTA zur Verlaufskontrolle nach Stenteinlage herangezogen werden [47].

Computertomographie bei der Dissektion

Die CTA ist ebenfalls zur Diagnostik der Dissektion einsetzbar. Allerdings gilt bei der Diagnostik der Dissektion das MRT als Goldstandard [48]. Mit der CTA kann man die durch eine Dissektion verursachte Stenose sehr gut visualisieren, allerdings ist ein Intimariss oder ein intramurales Hämatom nur mit Einschränkungen zu erkennen [45].

CT/CT-Angiographie bei Vaskulitiden

Das bildgebende Verfahren der CT-Angiographie (CTA) ermöglicht ebenso die Diagnose einer Vaskulitis. Die CT-Angiographie erlaubt gegenüber der Subtraktionsangiographie die Möglichkeit der Gefäßwandbeurteilung. Auch wenn das Lumen der Arterie noch nicht stenosiert ist, lässt sich so in frühen Stadien der Erkrankung im CT die Vaskulitis schon an der Wandverdickung, an Kaliberschwankungen und da der Kontrastmittelaufnahme in dem betroffenen Gefäßabschnitt erkennen [49]. Die CT-Untersuchung kann weiterhin eine Rolle in der Verlaufskontrolle spielen. So zeigten Paul et al., dass die Kontrastmittelaufnahme unter immunsuppressiver Therapie abnimmt [50].

Zwar ist die CT-Angiographie kein interventionelles Verfahren aber auch hier wird ein jodhaltiges Kontrastmittel verwendet und der Patient muss einer Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Zudem ist die Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand mittels CT oft nur schwer zu erkennen und diese Untersuchung erfordert dann häufig eine Anpassung der Untersuchungsprotokolle, da zur Darstellung der entzündlichen Gefäßwandveränderungen eine späte venöse Kontrastmittelphase oder eine native Phase ergänzt werden müssten, was wiederum mit einer zusätzlichen Strahlenexposition verbunden ist. Daher gilt die CTA nicht als Goldstandard bei dieser Fragestellung [49].

PET-CT bei Vaskulitiden

Die 18-Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG-PET/CT) hat mittlerweile in der Tumor- und Metastasendiagnostik eine große Bedeutung erlangt. Sie ist aber auch sehr gut geeignet, um die Aktivität von Vaskulitiden zu beurteilen [51]. Das FDG reichert sich in dem entzündlichen Gewebe an, da dort eine erhöhte Expression des Glukosetransporters (vor allem GLUT 1 und

3) und eine Überproduktion von glykolytischen Enzymen stattfinden. Die FDG-Aufnahme in das Gewebe korreliert mit der entzündlichen Aktivität [49].

Die Aufnahme in die Gefäßwand wird üblicherweise in einer 4-Punkte Skala unterschieden:

Grad 0: keine Aufnahme

Grad 1: Weniger Uptake als in der Leber

Grad 2: Gleicher Uptake wie in der Leber

Grad 3: Höherer Uptake als in der Leber [49]

Das FDG-PET/CT stellt effektiv veränderte Gefäßareale unabhängig von der Körperregion dar und kann zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt werden [49]. Allerdings haben zahlreiche Studien gezeigt, dass auch atherosklerotisch veränderte Gefäße einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen, so dass die Aussagekraft der PET/CT bei Verlaufsuntersuchungen insbesondere bei älteren Patienten sehr eingeschränkt ist [52]. Das PET/CT besitzt eine hohe Sensitivität und eine sehr hohe Spezifität bei akuten Großgefäßvaskulitiden, allerdings geht es auch mit einer relativ hohen Strahlenbelastung einher [53]. Eine Aussage bezüglich eines vaskulitischen Befalls von kleinen Gefäßen mittels PET/CT ist aufgrund der im Vergleich zu den anderen Methoden geringeren Ortsauflösung nur sehr eingeschränkt möglich [54].

1.3.1.3. Digitale Substraktionsangiographie

In der Literatur oder in wissenschaftlichen Studien wird die digitale Substraktionsangiographie (DSA) noch häufig als Goldstandard zur Bestimmung des Stenosegrades angegeben [54]. Allerdings ist die DSA ein invasives Verfahren mit nicht zu unterschätzenden Risiken wie Infektionen, Blutungen und iatrogene Dissektionen, die deutlich höheren Kosten verursacht als die anderen beschriebenen Verfahren [55]. Zusätzlich ist der Patient hierbei ionisierender Strahlung ausgesetzt. Auch das jodhaltige Kontrastmittel birgt durch seine potenziellen Nebenwirkungen ein Risiko. Allgemein kann gesagt werden, dass die rein diagnostische DSA heutzutage nur in speziellen Fällen durchgeführt wird. In der Mehrzahl der Fälle können die anstehenden Fragen auch nicht-invasiv gelöst werden. Ein weiterer Nachteil der DSA besteht in der fehlenden Beurteilbarkeit der Gefäßwand [55].

DSA der Dissektion

Die DSA ist nur bedingt geeignet zur Diagnostik bei vermuteter Dissektion, da sie ausschließlich das Lumen darstellen kann. Zwar können Unregelmäßigkeiten der Gefäße, wie etwa fibromuskuläre Dysplasien, und vor allem Stenosen detektiert werden, jedoch ist das Wandhämatom selbst nicht sichtbar. Die Angiographie kann zwar eine Dissektion der Halsgefäße an den pathognomonischen doppelten Lumina und dem Intimalappen zuverlässig detektieren, aber diese sind nur in etwa 10% der Fälle zu erkennen. Dagegen lässt sich weit häufiger eine oftmals verjüngende Stenose („rat's tail“ / „string sign“), ein kompletter Verschluss oder ein Aneurysma der betroffenen Arterie nachweisen [27]. Sowohl der invasive Eingriff als auch die ionisierende Strahlung stellen ein Risiko für den Patienten dar. Aus diesen Gründen haben die nicht-invasiven Verfahren die Angiographie zunehmend verdrängt.

DSA bei Vaskulitiden

Zur Diagnostik der Vaskulitis kann die Angiographie ebenfalls eingesetzt werden. In der DSA lassen sich zumeist längere, eher leichtgradige Stenose und insbesondere Kaliberschwankungen gut darstellen, weniger gut ein Verschluss der Arterie oder ein Aneurysma. Die Gefäßwand kann mit diesem Verfahren nicht dargestellt werden, so dass diese Methode eine Vaskulitis erst relativ spät erkennt. Sie ist jedoch ein

geeignetes Verfahren, um den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren und neue Stenosen oder Okklusionen zu entdecken, kann aber nicht ihr frühes Stadium detektieren oder die entzündliche Aktivität der Erkrankung beurteilen [56]. Der Nachteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren bleibt der interventionelle Charakter und die damit verbundenen Risiken, einschließlich der Strahlenbelastung [54].

1.3.1.4. MRT

Mehrere Vorteile prädestinieren die MRT zum Routineverfahren. Die hochauflösende MRT-Untersuchung gewährleistet eine zuverlässige und reproduzierbare Diagnostik der zervikalen Arteriopathien, vor allem die Gefäßwand ist darin sehr gut darzustellen und beurteilbar. Sie ist kein invasives Verfahren und die Patienten sind keinerlei Strahlenbelastung ausgesetzt [56].

MRT der Atherosklerose

Die hochauflösende MRT der Karotiden ermöglicht bei der Plaque-Bildgebung die Darstellung der morphologischen Eigenschaften, die die Plaquevulnerabilität wesentlich beeinflussen [57-59]. So lassen sich die Lumina der betroffenen Gefäße darstellen und in den fettsupprimierten black-blood T1- und T2- gewichteten Sequenzen die verschiedenen Plaquekomponenten bestimmen. Histopathologische Untersuchungen nach Endarteriektomie korrelieren mit der Interpretation der MRT-Befunde und zeigen, dass die Plaquezusammensetzung im MRT zuverlässig und reproduzierbar bestimmbar ist [59, 60].

MRT der Dissektion

Nach vorangegangenen Studien ist die MRT gut dazu geeignet Dissektionen in den zervikokraniellen Arterien zu diagnostizieren [61]. Der große Vorteil der MRT-Untersuchung liegt darin, dass sich sowohl die morphologischen Details der Gefäßwand als auch mittels der MRA (MR-Angiographie) die des Gefäßlumens sehr präzise darstellen lassen. Diese Eigenschaft macht die MRT der konventionellen Angiographie überlegen, da auch solche Dissektionen diagnostiziert werden können, die unspezifische Okklusionen oder keine Lumenveränderungen aufweisen [23].

Als typischer und sehr spezifischer Befund für eine Dissektion gilt eine vergrößerte Arterie mit einem halbmondförmigen Rand, der in der fettsupprimierten T1-Sequenz ein hyperintenses Signal aufweist, bei einem gleichzeitig verringerten Lumen. Dieses radiologische Zeichen, das so genannte „Crescent Sign“ bzw. Mondsichelzeichen entspricht morphologisch dem Wandhämatom [22]. In der MRT lässt sich ebenfalls sehr gut die Länge der Dissektion abmessen. Auch die Dicke der Gefäßwand bzw. des Wandhämatoms lässt sich sicher bestimmen [22]. Zudem hat eine kleinere

Studie gezeigt, dass sich in der MRT mit Hilfe von T1- und T2-gewichteten Sequenzen das Alter der Einblutung abschätzen lässt [28].

MRT bei Vaskulitiden

Die MRT ermöglicht die sichere und vor allem frühe Diagnose der Vaskulitis. Nur in der MRT ist in frühen Stadien der Erkrankungen als einzige morphologische Veränderung die charakteristische Verdickung der Gefäßwand darstellbar [62]. Ebenso sind das Ödem und die Kontrastmittelaufnahme in der Wand frühe Zeichen der Entzündung [61]. Mittels der MRA ist das Lumen auch in der MRT-Untersuchung sicher beurteilbar und mögliche Stenosen sind sehr gut zu detektieren [63].

1.3.2. Neuere Bildgebung

1.3.2.1. Kontrastverstärkte Sonographie

Zu den neueren bildgebenden Verfahren zählt die kontrastmittelverstärkte Sonographie. Dieses Verfahren ergänzt die konventionelle Ultraschalluntersuchung, welche einigen Einschränkungen unterliegt. So kann der konventionelle Ultraschall oft nicht abschließend klären, ob es sich um eine kritische Stenose oder eine komplette Okklusion des Gefäßes handelt. Eine tiefer als üblich in den Halsweichteilen verlaufende Arteria carotis verursacht ein geringeres Signal und auch eine geschlängelt verlaufende Arterie bereitet Probleme, da hier oftmals kein zufriedenstellender Winkel zur Doppleruntersuchung hergestellt werden kann [43]. In solchen Fällen kann die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung die Ergebnisse verbessern [43, 64]. Das Ultraschall-Kontrastmittel besteht aus gasgefüllten Mikrobläschen mit einer Größe von 1-10µm. Diese werden in einer Kochsalzlösung in das Blut injiziert. Die Bläschen haben keine Möglichkeit in das Gewebe zu diffundieren und bleiben daher immer intravaskulär. Sie dienen als Reflektoren der Ultraschallwellen und tragen so dazu bei, das Lumen des zu beurteilenden Gefäßes und den darin befindlichen Blutfluss bestmöglich darzustellen. Zudem ist es möglich eine Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwand sowie des perivaskulären Gewebes zu visualisieren [65]. Zusätzlich können mithilfe des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls die Neogefäße in atherosklerotischen Plaques dargestellt werden [66-71]. Um diese darzustellen wird in der konventionellen Ultraschalluntersuchung der Plaque dargestellt und der später kontrastmittelverstärkt zu untersuchende Bereich festgelegt. Anschließend erfolgt die Kontrastmittelgabe. Diese kann als mehrere Boli erfolgen. Nach jedem Bolus ergibt sich eine Untersuchungszeit von ca. 2 Minuten in der sich eine gute Bildqualität erreichen lässt [70].

In einer Pilotstudie konnten Giannoni et al nachweisen, dass der kontrastmittelverstärkte Ultraschall die Plaquevaskularisation nicht nur nachweisen kann, sondern Unterschiede der Plaquevaskularisation zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten detektieren kann. Hierzu wurden nach erfolgter Ultraschalluntersuchung Endarteriektomiepräparate von 64 Patienten histopathologisch aufgearbeitet [66]. Hierbei zeigten Patienten mit akuten Symptomen ein spezifisches Muster der Kontrastmittelaufnahme an der Basis des

Plaques nahe der Adventitia. In den histologischen Untersuchungen konnten hier anschließend eine hohe Dichte an Mikrogefäßen nachgewiesen werden [66]. Coli et al kamen in ihren Untersuchungen ebenfalls zu dem Schluss, dass mithilfe des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls Neogefäße zu detektieren sind. Das Auftreten der Neogefäße hatte keine Korrelation zu der Plaquelast [70].

1.3.2.2. Perfusions-MRT

Mit der Perfusions-MRT können zusätzlich zur Routine-MRT verschiedene Parameter bestimmt werden. Dazu gehören Informationen über den Blutfluss, über die Permeabilität der Gefäßwand und die Oberflächenstruktur der Mikrogefäße [72]. Die Perfusions-MRT stellt den Austritt von Kontrastmittel aus den Gefäßen besonders gut dar [72, 73]. Dadurch ist sie hervorragend geeignet, die Neovaskularisation in der Tumorangiose darzustellen, da die neu entstehenden abnormen Gefäße eine stärkere Permeabilität aufweisen als die regulären Gefäße [72]. Ebenfalls lässt sich ein erhöhtes Plasmavolumen bei atherosklerotisch veränderten Gefäßen bestimmen [74, 75].

Bei dieser Untersuchungsmethode werden wiederholt und schnell aufeinander folgend über mehrere Minuten Bilder in der gleichen Ebene akquiriert, um so die Kontrastmittelaufnahme und den Blutfluss zu messen. Hierbei wird die Anflutung des Kontrastmittels nach einer Bolusinjektion über die Zeit bestimmt. Dies eröffnet die Möglichkeit die Entzündungsreaktion in atherosklerotischen Plaques darzustellen [75]. Eine starke Kontrastmittelaufnahme zeigt hierbei eine vermehrte Gefäßversorgung des Plaques und eine erhöhte endotheliale Permeabilität, die den Übertritt des Kontrastmittels aus dem Plasma erleichtert [76]. In vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass die Neovaskularisation am Plaque sowie die erhöhte endotheliale Permeabilität mit der Entzündung des Plaques korrelieren [77]. Kerwin et al haben weiterhin gezeigt, dass es einen starken Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelaufnahme und der histologisch nachweisbaren Neovaskularisation und Makrophageninfiltration von atherosklerotischen Läsionen gibt [76, 77].

Nach Kerwin et al. scheint auch die Neovaskularisation der Adventitia von besonderer Bedeutung für die Vulnerabilität zu sein, da sich in ihr die Entzündungsreaktion der Gefäßwand widerspiegelt [78]. Zudem konnte Kerwin et al. zeigen, dass sich in der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchung die Perfusion der Gefäßwand quantifizieren lässt [78]. Die in einer solchen Untersuchung erhobenen Werte korrelieren sehr gut mit den histologischen Parametern des Plaques und der Neovaskularisation der Gefäßwand. In den Untersuchungen von Gaens et al wurde hierzu nach durchgeführter Perfusions-MRT Endarteriektomiepräparate untersucht. Eine gute Übereinstimmung mit den Perfusionsbildern fand sich vor allem bei Kalzifikationen und Einblutungen in den

Plaque. Die Mikrogefäße wies man immunhistochemisch durch Antikörper gegen CD31 und CD34 nach [74].

Einige neue Studien lassen einen engen Zusammenhang zwischen der Plaquevulnerabilität und kardiovaskulären Ereignissen annehmen [79-81].

Aus den in der Perfusions-MRT gemessenen Werten können nun verschiedene Parameter berechnet werden, welche den Fluss in den Mikrogefäßen, deren Permeabilität und Oberflächenbeschaffenheit genauer beschreiben [74]. Auf diese Parameter wird im Methodenteil noch näher eingegangen.

1.4. Zielsetzung

1.4.1. MRT zur Differentialdiagnostik zervikaler Arteriopathien

Ziel dieses Studienteils war es, die diagnostische Genauigkeit der hochauflösenden Black-blood MRT bei der Diagnosestellung der häufigsten zervikalen Arteriopathien (Dissektion, Vaskulitis, Atherosklerose) im Vergleich zu den jeweiligen Standardverfahren zu evaluieren sowie die Reproduzierbarkeit zu bestimmen.

1.4.2. Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität atherosklerotischer Karotisplaques

Ziel dieses Studienteils war es zu evaluieren ob die Perfusions-MRT in der Lage ist, Unterschiede der Entzündungsaktivität in der Adventitia zwischen symptomatischen und asymptomatischen Karotisplaques zu detektieren.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeine Informationen

2.1.1. MRT-Gerät, Spulen

Zur Untersuchung aller Patienten in beiden Studienkollektiven wurde ein 3 Tesla MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) verwendet. Zum Erreichen einer besseren Bildqualität wurde eine dedizierte, flexible 4-Kanal-Oberflächenspule (Machnet, Eelde, Niederlande), die beide Karotiden abdeckte, sowie eine starre 12-Kanal-Kopfspule verwendet (Head Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Diese Kombination ermöglicht ohne wesentliche Komforteinbuße für die Patienten, eine gute Fixation von Kopf und Hals. Der Aufbau und die Anordnung der Spulen sind in Abbildung 1 gezeigt.

2.1.2. Kontrastmittel

Für die T1 gewichteten Sequenzen mit Kontrastmittel wurde Gadolinium-DTPA-BMA (Gadobutrol, Gadovist®, Bayer Schering, Leverkusen, Deutschland) verwendet. Die Dosierung mit 0,1 mmol/kg Körpergewicht entsprach den Empfehlungen des Herstellers. Die intravenöse Injektion erfolgte über eine Kontrastmittelpumpe (Medrad Spectris Solaris EP, Medrad medizinische Systeme, Volkach, Deutschland). Der Fluss der Injektion des Kontrastmittels betrug 3 ml/sek. Nachdem die Applikation abgeschlossen war, folgte die Injektion von 30 ml NaCl ebenfalls mit einem Fluss von 3 ml/sek.



Abbildung 1: Abbildung Aufbau, Spulen

2.2. MRT zur Differentialdiagnostik zervikaler Arteriopathien

2.2.1. Patientenrekrutierung

Insgesamt wurden 43 Patienten und Patientinnen zwischen Januar und August 2010 in diese Studie eingeschlossen. Die Patienten rekrutierten sich aus konsekutiven Patienten aus der täglichen Routine im Klinikum Großhadern, bei denen eine der 3 Gefäßpathologien diagnostiziert wurde, sowie einer Kontrollgruppe ohne Anhalt für vaskuläre Pathologien.

23 Patienten konnten der Atherosklerosegruppe zugeordnet werden, 8 Patienten konnten in die Vaskulitisgruppe eingeteilt werden und 5 Patienten wurden in die Dissektionsgruppe eingeschlossen. Weiterhin wurden 7 Probanden als Kontrollgruppe untersucht.

Von vornherein wurden Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min), einer Allergie gegen das Kontrastmittel oder mit bestimmten metallischen Implantaten (Herzschrittmacher, Insulinpumpe, bestimmte nicht MR-taugliche Herzklappen, Cochleaimplantate) ausgeschlossen. Auch Patienten mit Klaustrophobie konnten nicht untersucht werden.

Nach einer ausführlichen Aufklärung über die MRT-Untersuchung und deren Risiken, im Besonderen über die Risiken des Kontrastmittels, sowie über die Studie und deren Ziele gaben die Patienten ihr schriftliches und mündliches Einverständnis zu der Teilnahme und zur MRT-Untersuchung.

2.2.2. MRT-Protokoll

Die Untersuchung der Patienten im vorher bereits beschriebenen Aufbau im 3 Tesla MRT folgte einem zuvor festgelegten Multi-Sequenz-Protokoll (Tabelle 3).

Nachdem der Localizer gefahren wurde, beinhaltete dieses:

- eine 3D-Echo-Time-of-flight-Angiographie (TOF) [TR=21 ms, TE=3.96 ms]
- eine fett- und blutunterdrückte (Black-blood) axiale 2D-T1 Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz [TR = 800 ms, TE=12 ms]
- eine fett- und blutunterdrückte (black-blood) axiale 2D-T2 TSE [TR = 3000ms, TE = 65 ms].

Nach Applikation des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA-BMA (Gadobutrol, Bayer Schering, Leverkusen, Germany), wurde nach etwa 5 Minuten nochmals eine T1 gewichtete Sequenz mit identischen Einstellungen durchgeführt.

Innerhalb der Bildebene lagen immer die Karotisbifurkation, auf die die Untersuchung zentriert wurde, und der Ursprung der Arteria basilaris. Die bestmögliche räumliche Auflösung betrug $0,25 \times 0,25 \text{ mm}^2$ bei 1 mm Schichtdicke der TOF. Hierbei handelt es sich um die rekonstruierte Auflösung. Die tatsächlich akquirierte Auflösung beträgt $0,5\text{mm} \times 0,5\text{mm}^2$. Die Schichtdicke der T1- und der T2-gewichteten Sequenzen betrug 2 mm, bei gleicher In-plane-Auflösung. Bei Patienten mit vermuteter Atherosklerose In der TOF-Sequenz wurden 104 Schichten akquiriert, in den T1 und T2 gewichteten Sequenzen zwischen 15 und 40 Schichten, je nach Abstand der Karotisbifurkation zur A. basilaris.

Durch die Verwendung paralleler Bildgebung konnte die Untersuchungsdauer um den Faktor 2 reduziert werden, dabei wurde der „Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition Algorithmus“ (GRAPPA) benutzt. Durch den Einsatz dieser Technik und die damit verbundene kürzere Messzeit werden Schluckartefakte und Bewegungsartefakte minimiert, bei nur gering reduziertem Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR).

Tabelle 3: Multi Sequenz MRT-Protokoll

	T1 W	T2 W	TOF
Sequenz	2D-TSE	2D-TSE	3D-GRE
Fettunterdrückung	Ja	Ja	Ja
TR (ms)	800	3000	21
TE (ms)	12	65	3,96
PAT Faktor	2	2	2
ETL	11	13	n.a.
Flip Winkel (°)	180	180	15
Averages	2	2	1
FOV (mm²)	160 x 120	160 x 120	160 x 120
Matrix	240 x 320	240 x 320	240 x 320
Schichtzahl	15	21	104
Schichtdicke (mm)	2	2	1
Pixelgröße(mm) rekonstruiert	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)
Untersuchungszeit (min)	4:38	2:08	8:22
Flussunterdrückung	DIR	Inflow Unterdrückung (Arterien + Venen)	Inflow Unterdrückung (Venen)

W=Wichtung, D=Dimensional, TOF="Time Of Flight", TSE=Turbospinecho, GRE=Gradientenecho, TR=Repetitionszeit, TE=Echozeit, PAT=Parallele Aquisitionstechnik, ETL="Echo Train Length", FOV="Field of View", DIR="Double-Inversion-Recovery"

2.2.3. Diagnosekriterien im MRT

Vorausgegangene Studien konnten verschiedene Kriterien festlegen, um die Arteriopathien zu unterscheiden [82].

Diagnosekriterien für die Atherosklerose

Atherosklerotische Plaques treten meist im Bereich der Bifurkation der Arteria carotis oder am Abgang der Vertebralarterien auf. Die Verdickung der Gefäßwand erscheint fokal und exzentrisch. Es tritt weder ein perivaskuläres Ödem auf, noch zeigt sich eine perivaskuläre Kontrastmittelaufnahme. Der Fettkern (Lipid/necrotic core) nimmt ebenfalls kein Kontrastmittel auf. Die fibröse Kappe hingegen weist eine leichte Kontrastmittelaufnahme auf und lässt sich in Kontrastmittel verstärkten T1-gewichteten Sequenzen daher gut vom nicht Kontrastmittel aufnehmenden Fettkern unterscheiden [83].

Diagnosekriterien für die Vaskulitis

Der Befall der Arterie ist meist symmetrisch und betrifft ein längeres Gefäßsegment. Die Wandverdickung erscheint konzentrisch. Die perivaskuläre Kontrastmittelaufnahme ist stark und das Auftreten eines deutlichen perivaskulären Ödems ist häufig. Hierbei zeigt sich in der T2-Sequenz ein dreischichtiger Wandaufbau der Arterie (sogenanntes „Bull´s Eye“-Zeichen) [82].

Diagnosekriterien der Dissektion

Die Dissektion betrifft weit häufiger den distalen Anteil der Arteria carotis interna als ihren proximalen Anteil [19]. Bei der Arteria vertebralis ist die Dissektion am häufigsten im V2- und V3-Segment lokalisiert. In der MRT-Untersuchung zeigt sich eine exzentrische Verdickung, die sich meist über einen längeren Abschnitt der Arterie erstreckt. Die perivaskuläre Kontrastmittelaufnahme sowie das perivaskuläre Ödem fallen schwach aus. Zudem tritt ein halbmondförmiges Wandhämatom auf, das in den T1W (T1 gewichteten Sequenzen) ein starkes hyperintenses Signal aufweist [28]. Dieses Wandhämatom verändert sich auf typische Weise über die Zeit, bedingt durch den Abbau des Hämoglobins. Das akute Hämatom kann in den ersten 24-48 Stunden der Dissektion in den T1W- und T2W- Sequenzen noch hypointens erscheinen und kann daher schwierig von Strömungsartefakten im Gefäßlumen zu

unterscheiden sein, allerdings lässt sich schon in dieser Phase die Dissektion anhand der Lumenverengung in der MR-Angiographie nachweisen. Nach 1-2 Tagen wird das Hämoglobin im Hämatom zu Methämoglobin abgebaut und das Hämatom erscheint daher hyperintens in den T1W-Sequenzen. Nach Monaten wird das Hämatom weiter abgebaut und wird in der MRT-Bildgebung isointens zu den umgebenen Strukturen und ist damit in der Folge schwierig von diesen zu differenzieren [84].

Ein weiteres häufiges Zeichen einer Dissektion der Halsgefäße im MRT ist eine Vergrößerung des äußeren Durchmessers der Arterie bei einer gleichzeitigen Einengung des Lumens [85]. Andere Zeichen der Dissektion, die man auch in anderen bildgebenden Verfahren nachweisen kann sind Stenosen und Aneurysmata [86].

In Tabelle 4 sind die Kriterien nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4: Diagnosekriterien zur Differentialdiagnostik

	Vaskulitis	Atherosklerose	Dissektion
Lokalisation	die Arterie ist langstreckig befallen	Nah der Bifurkation oder am Abgang der Vertebralarterien	distale ACI häufiger betroffen als proximale ACI; V2 und V3 Segment der Vertebralis häufiger betroffen als V1 oder V4
Morphologie	Konzentrische Wandverdickung	Exzentrische fokale Verdickung	Exzentrische Wandverdickung über längeren Abschnitt
Perivaskuläre KM-Aufnahme	+++	Nie	+
Perivaskuläres Ödem	+++	Nie	+
Typisches Bild im MRT	3-schichtiger Wandaufbau („bull´s eye“)	Nekrotischer Kern nimmt kein KM auf	Halbmondförmiges Wandhämatom mit starkem Signal in T1

ACI: Arteria carotis interna, V1-4: Segmente 1-4 der A. vertebralis, +/-: Intensität des Merkmals

Mit freundlicher Genehmigung von der Radiologe, Saam, T., et al., Neue Aspekte der MRT-Bildgebung zur Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden sowie der primären Angiitis des zentralen Nervensystems. Der Radiologe, 2010. 50(10): p. 861-871. [82]

2.2.4. Goldstandard – Definition: Diagnosesicherung

Ein Expertenteam aus zwei Radiologen und einem Neurologen beriet gemeinsam über die Diagnose der Studienteilnehmer und hatte dazu die Möglichkeit, alle Patientendaten wie Laborparameter, Voruntersuchungen, klinische Untersuchung und Vorgeschichte des Patienten einzusehen.

Auf dieser Grundlage wurden die gestellten Diagnosen dem Befund entsprechend in Gruppen eingeteilt, wobei jedes Gefäß einzeln zugeordnet wurde. Die Experten unterteilten in eine Gruppe mit Atherosklerose, eine Gruppe mit Vaskulitis, eine Gruppe mit einer Dissektion und solche ohne pathologische Veränderung der Halsgefäße. Zur Sicherung der im MRT gestellten Diagnose unterzogen sich die Patienten weiteren Untersuchungen.

2.2.4.1. Atherosklerose Goldstandarduntersuchung

Alle Patienten erhielten noch vor der MRT-Untersuchung eine Farbdopplersonographie der Karotiden. War ein Karotisplaque nachzuweisen, wurde dieser vermessen und dokumentiert.

2.2.4.2. Dissektion Goldstandarduntersuchung

Die Dissektionsgruppe wurde klinisch beobachtet und nach 3 Monaten nochmals im MRT mit dem identischen Multi-Sequenz-Protokoll untersucht. Hierbei wurde insbesondere auf die Rückbildung des Wandhämatoms geachtet.

2.2.4.3. Vaskulitis Goldstandarduntersuchung

Patienten mit Vaskulitis erhielten ein Ganzkörper 18-FDG-PET-CT, um die Aktivität der Entzündung zu dokumentieren und andere befallene Regionen zu detektieren.

2.2.5. Bildaufbereitung und verblindete Auswertung

Die Bilder wurden für die Auswertung randomisiert und anonymisiert. Zwei erfahrene Radiologen mit 3 bzw. 7 Jahre Erfahrung in der Karotis-Diagnostik mittels hochauflösender MRT-Untersuchung bewerteten unabhängig voneinander die Bilder. Diese beiden Radiologen gehörten nicht zu der Expertengruppe, die die Diagnosen festgelegt hatten und waren gegenüber allen klinischen Daten und der endgültigen Diagnose verblindet. Zudem war Ihnen die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen in der Studienpopulation nicht bekannt.

Zunächst erfolgte eine Bewertung nach drei Qualitätskategorien: 1 = exzellente, 2 = ausreichende und 3 = unzureichende Bildqualität. Anschließend stellten beide Radiologen eine der oben beschriebenen Diagnosen. Auch sie unterschieden zwischen Atherosklerose, Dissektion, Vaskulitis und keiner erkennbaren Erkrankung. In einem ersten Durchgang führten sie dies für jedes Gefäß einzeln durch, in einem zweiten Schritt jeweils für den Patienten. Nach Diskussion diskrepanter Befunde erstellten sie eine Konsensmeinung.

2.2.6. Statistische Datenanalyse

Mit Hilfe des D'Agostino-Pearson Tests wurde überprüft, ob die Variablen einer Normalverteilung folgen. In den Fällen, in denen sie nicht der Normalverteilung folgten, wurden sie dem 95% Konfidenzintervall des Medians zugeordnet. Durch Cohens Kappa konnte die diagnostische Übereinstimmung der befundenden Radiologen in den ausgewählten Variablen berechnet werden. In einer Verhältnisskala wurde die Intra-Klassen-Korrelation (ICC) berechnet. Um die Leistung der Diagnostik mittels MRT zu berechnen, wurde anhand einer 4-Feldertafel die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert berechnet.

Die Überprüfung der Abweichungen bei Nichtübereinstimmung der Diagnose erfolgte über die Studentische t-Testverteilung. Verglichen wurden, mittels statistischen Tests, die Diagnosegenauigkeit im Vergleich zum Goldstandard pro Gefäß und pro Patienten. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Berechnungen erfolgten mit MEDCalc (Version 9.3.0.0, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) und SPSS (16.0, IBM, Armonk, USA).

2.3. Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität Atherosklerotischer Karotisplaques

2.3.1. Patientenrekrutierung

2.3.1.1. Patienten mit akutem Schlaganfall

Die Patienten rekrutierten sich aus der Pilot-Studie der später etablierten CAPIAS-Studie [87]. In der vorliegenden Studie wurden 20 Patienten eingeschlossen, die einen Schlaganfall erlitten, sowie Plaques mit 2 mm Durchmesser im Ultraschall in der Arteria carotis aufwiesen. Diese Patienten wurden von der Stroke Unit des Universitätsklinikums Großhadern rekrutiert. Als Kontrollgruppe dienten 20 Patienten die sich im Rahmen der Lipidapharese-Studie (s.u.) einer MRT-Untersuchung unterzogen [88].

Einschlusskriterien der Schlaganfallpatienten [89]:

- Alter über 49
- Akuter, unilateraler Schlaganfall oder eine TIA im anterioren Stromgebiet
- Neurologische Symptome die mit einem Schlaganfall oder einer TIA im anterioren Stromgebiet vereinbar sind
- Erstes Auftreten der Symptome in den letzten sieben Tagen
- Eine oder mehrere akute unilaterale ischämische Läsionen im Stromgebiet der A. carotis interna, die in der MRT in der Diffusion (DWI) nachweisbar sind
- Vorhandensein eines atherosklerotischen Plaques in der ipsilateralen oder kontralateralen A. carotis in der sonographischen Untersuchung (Kriterien: Plaquedicke über 2 mm, Plaquelokalisation nicht über 1cm oberhalb oder unterhalb der Karotisbifurkation)
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Überweisung aus einem anderen Krankenhaus (um ein Rekrutierungs-Bias zu verhindern)
- DWI positive Läsionen außerhalb des Stromgebietes der Arteria carotis interna
- Kontraindikationen für das MRT

- Frühere Bestrahlungen im Gebiet des Halses
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/Minute
- Kontrastmittelallergie
- Operationen in den letzten 24 Stunden vor der MRT-Untersuchung

Die Rekrutierung erfolgte über eine Study Nurse. Diese meldete nach Einholung deren Einverständnisses alle in Frage kommenden Patienten zu einer Ultraschalluntersuchung der Karotiden an. Eine in der Sonographie erfahrene Neurologin führte die Untersuchung durch. Hierbei wurde nun weiter selektiert. Nur jene Patienten die Plaques in der Karotis aufwiesen und auch die, die sonstigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen und wurden zum MRT angemeldet.

Auch hier wurden die Risikofaktoren und Laborwerte sowie die Symptome in einer Tabelle festgehalten. Dazu zählten:

- BMI (Body Mass Index)
- Raucher / Nichtraucher / ehemaliger Raucher
- Hypercholesterinämie
- Hypertonie
- positive Familienanamnese
- KHK (Koronare Herzkrankheit)
- Diabetes
- Medikamenteneinnahme
- Symptome (Art und Dauer bzw. Zeitpunkt des Auftretens)

2.3.1.2. Lipidapheresegruppe

In diese Gruppe wurden Patienten und Patientinnen mit familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen, bei denen mittels Ultraschall Plaques von mindestens 2 mm Dicke in der Arteria carotis nachgewiesen wurden. Diese Patienten wurden als Kontrollgruppe denjenigen Patienten mit Atherosklerose, die ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten haben, gegenübergestellt.

Das Patientenkollektiv wurde aus der damals laufenden Lipidapherese-Studie rekrutiert [88], diese wurden nach 12 Monaten Lipidapherese erneut einer MR-Untersuchung unterzogen. Ein Ethikantrag zur Durchführung dieser Studie lag vor.

Durch folgende Einschlusskriterien wurden die Patienten in diese Studie aufgenommen:

- Langjährige Lipidapherese (über 5 Jahre) aufgrund von schwerer therapieresistenter Hypercholesterinämie oder aufgrund von isolierter Lp(a) Hyperlipoproteinämie mit fortgeschrittener Gefäßerkrankung

Ausschlusskriterien waren:

- Kontraindikationen für das MRT
- Frühere Bestrahlungen im Gebiet des Halses
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/Minute
- Kontrastmittelallergie

Ebenfalls wurden die Risikofaktoren und Laborwerte in einer Tabelle festgehalten.

Dazu zählten:

- BMI (Body Mass Index)
- Hyperlipoproteinämie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes
- Hypertonie
- KHK (Koronare Herzkrankheit)
- Raucher / Nichtraucher / Ehemaliger Raucher
- Zustand nach Schlaganfall
- Positive Familienanamnese
- Laborwerte: Cholesterin, LDL, HDL, TAG, LP(a), CRP, Hämatokrit, Leukozyten, Kreatinin

2.3.2. MRT-Protokoll

Wie oben erwähnt wurden alle Untersuchungen mit paralleler Bildgebung durchgeführt. Das Multi-Sequenz-Protokoll sah wie folgt aus [87]:

Die erste Sequenz im Protokoll ist der Localizer. Anhand der gewonnenen Bilder wird darauffolgend der „Vessel neck“ eingestellt. Auf diesem wird die Bifurkation der Karotiden aufgesucht und auf diese die nächsten Sequenzen zentriert:

- 3D-Time-of-flight-Angiographie (TOF)
- Axiale Black-blood PD TSE mit fs (Turbo-Spin-Echo Sequenz mit Fett- und Blutunterdrückung als Protonengewichtete Sequenz)
- Axiale Black-blood T2-TSE mit fs
- Axiale Black-blood T1-TSE mit fs
- Axialer T1 TSE Localizer
- Axiale Black-blood T1-TSE mit fs mit identischer Einstellung wie die T1 nativ nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel (Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany; 0.1 mmol Gd/kg Körpergewicht mit einer Flussrate von 3 ml/s.)

MRT-Perfusionssequenz

Es werden zwei verschiedenen Schichten bei der Perfusionssequenz gemessen. In einem ersten Schritt wird auf den akquirierten Bildern die Lokalisation des Plaques gesucht. Wenn dieser identifiziert ist, wird die Perfusionsmessung wie folgt geplant: Eine Schicht wird durch die Arteria carotis interna gelegt, die zweite Schicht durch die Arteria carotis communis. Beide Schichten werden jeweils an der Stelle mit der maximalen Dicke des Plaques akquiriert. Anschließend wird durch diese zwei Schichten die Perfusionssequenz gefahren, wobei über einen Zeitraum von 5 Minuten diese zwei Schichten jeweils im Abstand von 1,8 Sekunden immer wieder gescannt werden.

2.3.3. Bilddatenauswertung mit PMI

Die Auswertung der Perfusionsbilder und der Kontrastmitteldynamik erfordert eine spezielle Software. Zur Anwendung kam PMI 0.4 (Platform for Research in Medical Imaging). Entwickelt und programmiert wurde diese Software von Sourbron et al in IDL 6.4 (Interactive data language) (ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) [90].

Vor der Auswertung wurden die Patientendaten mittels einer speziellen Software (Rename, Vascular Imaging Lab, Seattle, USA) verblindet und neu benannt. So konnten die DICOM-Daten anonymisiert in das PMI eingelesen werden. Außerdem konnte so sichergestellt werden, dass die befundenden Radiologen keine Kenntnisse über die Patientendaten, den Untersuchungszeitpunkt oder über die klinischen Informationen der Patienten hatten. Nachdem die DICOM-Perfusionsdatensätze in das PMI-Programm eingelesen waren, musste in einem ersten Schritt eine arterielle „Region of Interest“ (ROI) eingezeichnet werden. Dazu platzierte man die ROI in der Arteria carotis. Um die korrekte Lage der ROI zu überprüfen, wurde sie über alle Perfusionsbilder der gesamten Messzeit extrahiert. Das Programm erstellte aus den Daten eine zeitabhängige Signalkurve. Wichen die berechneten Daten in ungewöhnlicher Weise von den vorherigen ab, so konnte davon ausgegangen werden, dass die ROI an diesem Zeitpunkt durch Bewegungs- oder Schluckartefakte nicht mehr in der Arterie lag. Der Zeitpunkt dieser Abweichung konnte aufgesucht werden und die ROI in dem entsprechenden Bild korrigiert werden. Durch die Positionierung einer ROI in der Arterie konnte die Zeit bis zur Anflutung des Kontrastmittels bestimmt werden und eine Referenzkurve zur Kontrastmitteldynamik war vorhanden.

In einem zweiten Schritt wurde die ROI mit einer Dicke von 2-3 Pixeln in der Adventitia positioniert. Ebenso wie bei der arteriellen Input Funktion (AIF) wurde die ROI über die gesamte Messzeit extrahiert und das Programm erstellte zeitabhängige Signalkurven. Auch hier konnte detektiert werden ob z.B. durch Schluckartefakte Abweichungen vorlagen. Überschritt der Plasmafluss dieser ROI 200ml/min/100ml musste davon ausgegangen werden, dass diese ROI zumindest zum Teil in der kontrastierten Arterie lag. Der Grenzwert des Plasmaflusses von 200ml/min/100ml entspricht dem Plasmafluss im stark perfundierten Nierenkortex [91]. Ein solch hoher

Plasmafluss in der Gefäßwand ist extrem unrealistisch und so musste wie beschrieben davon ausgegangen werden, dass in der Arterie und nicht in die Adventitia gemessen wurde. Auch hier konnte mit Hilfe dieser Informationen das Bild zu diesem Zeitpunkt aufgesucht und die ROI entsprechend korrigiert werden.

Das PMI-Programm errechnete aus der Kontrastmitteldynamik verschiedene Parameter, die dann miteinander verglichen werden konnten.

Die folgenden kinetischen Parameter wurden mithilfe eines „Two-Compartment“-Modells (Exchange) errechnet [92].

- Plasmafluss (PF) (ml/min/100ml)
- Plasmavolumen (PV) (ml/100ml)
- Extraktionsfluss (EF) (ml/min/100ml)
- Interstitielles Volumen (IV) (ml/100ml)

Aus diesen Parametern konnten weitere berechnet werden:

- Extraktionsfraktion (E)
- Plasma Mean Transit Time (PMTT)
- Interstitial Mean Transit Time (IMTT)

Diese Parameter berechnen sich wie folgt:

- $E = EF / (EF + PF)$
- $PMTT = VP / (EF + PV)$
- $IMTT = IV / EF$

Bei allen Patienten wurden 4 ROIs in die Adventitia platziert. Auf beiden Seiten jeweils eine ROI in der Adventitia der Arteria carotis interna (ACI) und jeweils eine ROI in der Adventitia der Arteria carotis communis (ACC). Für jede eingezeichnete ROI wurden die oben aufgeführten Parameter berechnet. Aus den so akquirierten Messwerten wurden für jeden Parameter die Mittelwerte pro Patienten berechnet. Der mittlere Plasmafluss eines Patienten gibt demnach den Mittelwert aller Adventitia-Messungen in diesem Patienten an.

Zusätzlich zu den ROIs in der Adventitia wurde auch die Kontrastmitteldynamik im gesamten Plaque so wie in den Schulterbereichen der Plaques (Randzone) betrachtet. Hierzu wurde jeweils eine ROI im gesamten Plaque eingezeichnet sowie zwei kleine ROIs, die nur die Schultern des Plaques abdeckten.

2.3.4. Bildaufbereitung für verblindete Auswertung

Von 160 Segmenten der Adventitia mussten 8 aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden (5%), davon 5 aus der Schlaganfallgruppe sowie 3 aus der Lipidapheresegruppe.

2.3.5. Statistische Datenanalyse

Statistisch miteinander verglichen wurden, wie bereits beschrieben, atherosklerotische Plaques in den Karotiden von 20 symptomatischen Patienten der CAPIAS-Studie von 20 asymptomatischen Patienten der Lipidapheresestudie. Es wurden pro Patienten je 4 Schichten akquiriert, wobei für jede Seite dabei je ein Wert aus der Arteria carotis interna und externa erfasst wurde. In diesen Schichten erfolgte die Einzeichnungen der ROIs mit dem PMI in die Karotiden. Aus den Werten, die sich mittels PMI messen und errechnen ließen, wurde der Median ermittelt. Über den D'Agostino-Pearson-Test konnte bestätigt werden, dass die Werte normalverteilt sind. Im Anschluss verglichen wir mittels T-Test die Werte der symptomatischen und asymptomatischen Patienten miteinander. Zusätzlich wurden auch die Werte auf Intra-Patienten Level miteinander verglichen.

P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Berechnungen erfolgten mit SPSS (16.0, IBM, Armonk, USA).

3. Ergebnisse

3.1. MRT zur Differentialdiagnostik zervikaler Arteriopathien

3.1.1. Bildqualität

Die Bildqualität wurde von den Untersuchern unabhängig voneinander beurteilt. So vergab der Untersucher 1 eine exzellente Bildqualität in 29 Fällen (67%) und eine zufriedenstellende Bildqualität in 14 Fällen (33%). Untersucher 2 vergab in 28 Fällen exzellent (65%) und in 15 Fällen zufriedenstellend (35%). Dies ergibt eine gute Übereinstimmung in Bezug auf die Bildqualität ($k = 0,64$). In dieser Studie mussten keine Patienten aufgrund mangelnder Bildqualität ausgeschlossen werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Bildqualität abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung der Patienten (Exakter Test nach Fisher: $p > 0,05$). Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Laborwerte wurden in einer Tabelle (Tabelle 5) festgehalten.

Tabelle 5: Risikofaktoren

	Alle	Atherosklerose	Dissektion	Vaskulitis	Keine Erkrankung
Anzahl	43	23	5	8	7
Alter (Jahre)	62.4 ± 15.7	70.2 ± 7.1	40.6 ± 14.1	58.8 ± 20.2	56.7 ± 15.8
Geschlecht (m in %)	23 (53%)	16 (70%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (71%)
BMI [kg/m²]	24.8 ± 3.16	25.8 ± 2.4	22.7 ± 2.8	22.5 ± 3.6	25.5 ± 3.9
Rauchen	23 (53%)	13 (57%)	4 (80%)	1 (13%)	5 (71%)
Diabetes	9 (21%)	6 (26%)	0 (0%)	2 (25%)	1 (14%)
Bluthochdruck	25 (58%)	16 (70%)	2 (40%)	4 (50%)	3 (43%)

BMI=Body Mass Index, m= männlich

3.1.2. Diagnostische Genauigkeit

Die diagnostische Genauigkeit wurde hinsichtlich der Genauigkeit pro einzelner Gefäßabschnitt sowie hinsichtlich der Genauigkeit für den Patienten beurteilt. Für die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit wurde die Konsensmeinung herangezogen. Eine Übersicht dieser Ergebnisse finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Diagnostische Genauigkeit (pro Gefäß)

Expertenteam	Konsensmeinung			
	Kontrollen	Atherosklerose	Dissektion	Vaskulitis
Kontrollen	97	2	0	0
Atherosklerose	2	39	0	0
Dissektion	0	0	9	0
Vaskulitis	2	0	0	20

3.1.2.1. Genauigkeit pro Gefäß

Bezüglich der Genauigkeit der einzelnen Gefäßabschnitte ergab sich bei 20 von 22 Gefäßen mit Vaskulitis die korrekte Diagnose. In 9 Gefäßen wurde die Dissektion 9 Mal richtig erkannt. Von 41 Gefäßen die atherosklerotischen Veränderungen zeigten wurden 39 korrekt diagnostiziert. Weitere 97 von 100 Gefäßen, die keine relevanten Pathologien aufwiesen, wurden korrekt dieser Gruppe zugeordnet. Es gab 4 falsch negative Ergebnisse und 3 falsch positive. Bei 2 Fällen wurde eine milde Atherosklerose und bei 2 Fällen eine Vaskulitis nicht als solche erkannt. 2 Mal wurde eine milde Atherosklerose in einem nicht atherosklerotisch veränderten Gefäß diagnostiziert.

Bei dem Vergleich pro Gefäß liegt die Sensitivität bei der Atherosklerose bei 95,1%, die Spezifität bei 97,7%. Dadurch liegt der positive prädiktive Wert bei 92,9%, der negative prädiktive Wert bei 98,5%. Die diagnostische Genauigkeit liegt bei 97,1%.

Die Werte bei der Dissektion liegen für alle aufgeführten Parameter bei 100%. Für die Genauigkeit pro Gefäß der Vaskulitisiendiagnose ergibt sich eine Sensitivität von 90,9% sowie eine Spezifität von 100%. Dadurch liegt der positive prädiktive Wert bei 100%, der negative prädiktive Wert bei 98,7%. Die diagnostische Genauigkeit liegt bei 98,8%. Die Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Genauigkeit pro Gefäß

	Atherosklerose	Dissektion	Vaskulitis	Kontrollen
Sensitivität	95,1%	100%	90,9%	94,4%
Spezifität	97,7%	100%	100%	97%
PPV	92,9%	100%	100%	95,8%
NPV	98,5%	100%	98,7%	96%

PPV: positiver prädiktiver Werte, NPV: negativer prädiktiver Wert

Für die Feststellung ob ein Gefäß eine dieser 3 Erkrankungen aufweist liegt die Sensitivität bei 94,4%, die Spezifität bei 97%, der positive prädiktive Wert bei 95,8% und der negative prädiktive Wert bei 96%. Die diagnostische Genauigkeit liegt bei 95,9%.

3.1.2.2. Genauigkeit pro Patienten

Für den Vergleich pro Patienten wurden alle Patienten mit Dissektionen sowie mit Vaskulitis korrekt diagnostiziert. 1 Patient mit milderer Atherosklerose wurde fälschlicherweise als Erkrankungsfrei eingeordnet und 1 Patient ohne Erkrankung wurde fälschlicherweise mit milder Atherosklerose diagnostiziert. Für den Vergleich pro Patienten ergeben sich für die Atherosklerose eine Sensitivität von 95,7%, eine Spezifität von 100%, ein positiver prädiktiver Wert von 100% und ein negativer prädiktiver Wert von 95%. Die diagnostische Genauigkeit liegt bei 97,6%. Bei der Dissektionsdiagnose sowie auch bei der Vaskulitisiagnose liegen alle Werte beim Vergleich pro Patienten bei je 100%. Die Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Genauigkeit pro Patienten

	Atherosklerose	Dissektion	Vaskulitis	Kontrollen
Sensitivität	95,7%	100%	100%	97,2%
Spezifität	100%	100%	100%	85,7%
PPV	100%	100%	100%	97,2%
NPV	95%	100%	100%	85,7%

PPV: positiver prädiktiver Werte, NPV: negativer prädiktiver Wert

Für die Feststellung ob ein Patient eine dieser 3 Erkrankungen aufweist liegt die Sensitivität bei 97,2%, die Spezifität bei 85,7%, der positive prädiktive Wert bei 97,2% und der negative prädiktive Wert bei 85,7%. Die diagnostische Genauigkeit liegt bei 95,4%.

3.1.3. Reproduzierbarkeit

Beide Untersucher analysierten die vier Halsarterien aller 43 Patienten im Hinblick auf die vier möglichen Diagnosen. Für die Spezifikation der Erkrankung war die Reproduzierbarkeit für beide Vergleiche ausgezeichnet. Für die Gegenüberstellung pro Gefäß ergab sich ein Kappa von 0,82. Stellt man die Diagnosen pro Patient gegenüber ergibt sich ein Kappa von 0,83. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt.

Tabelle 9: Reproduzierbarkeit bezüglich Übereinstimmung der Diagnose auf Gefäßbasis

	Auswerter A				
Auswerter B	0	1	2	3	
0	94	6	0	4	(60,5%)
1	2	37	0	1	(23,3%)
2	2	0	8	0	(5,8%)
3	1	0	0	17	(10,5%)
	(57,6%)	(25,0%)	(4,7%)	(12,8%)	

$\kappa = 0,82$

0=Kontrollgruppe, 1=Atherosklerose, 2=Dissektion, 3=Vaskulitis

Tabelle 10: Reproduzierbarkeit bezüglich Übereinstimmung der Diagnose auf Patientenbasis

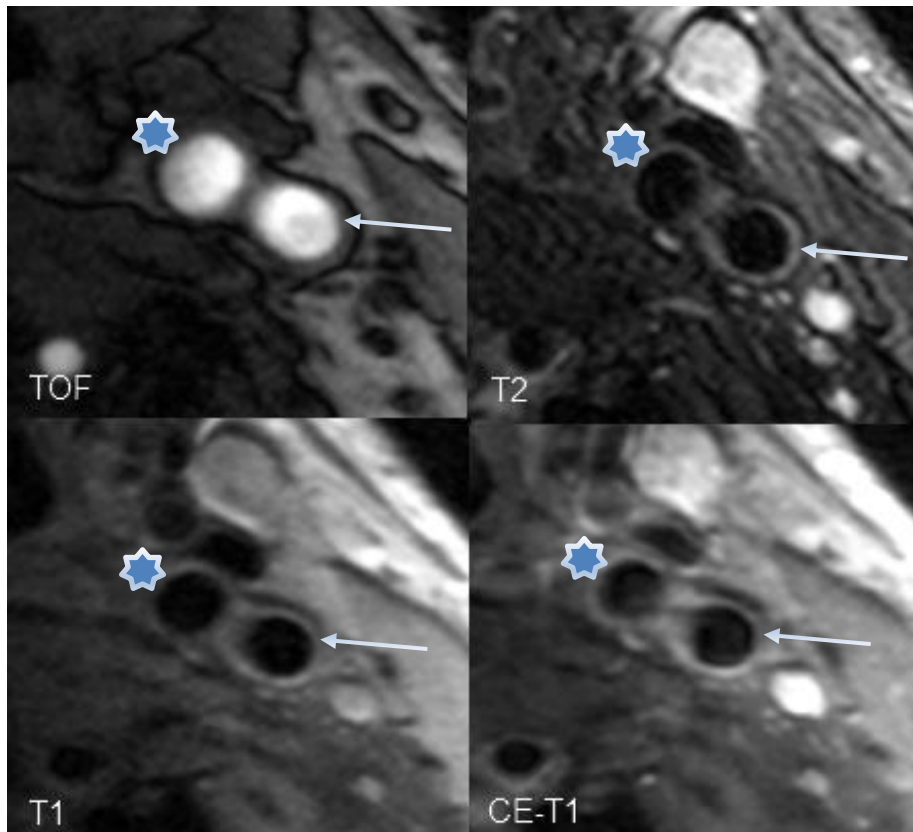
	Auswerter A				
Auswerter B	0	1	2	3	
0	7	1	0	0	(18,6%)
1	1	20	0	0	(48,8%)
2	0	0	5	0	(11,6%)
3	0	0	0	9	(20,9%)
	(18,6%)	(48,8%)	(11,6%)	(20,9%)	

$\kappa = 0,83$

0=Kontrollgruppe, 1=Atherosklerose, 2=Dissektion, 3=Vaskulitis

3.1.4. Beispiele aus der Untersuchungsreihe

Abbildung 2: Halsgefäße ohne Erkrankung

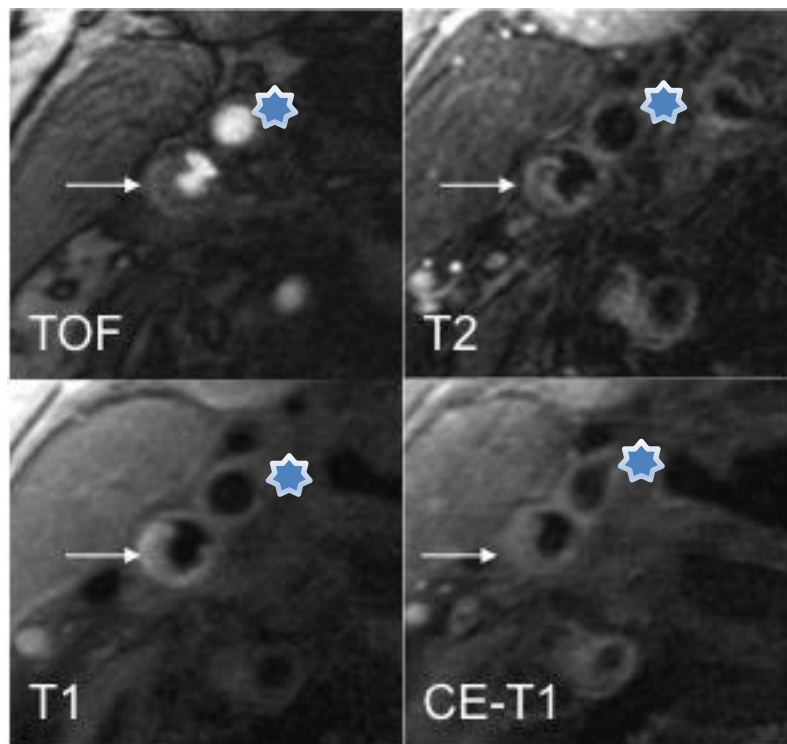


TOF: Time of Flight, T1: fettsupprimiert, T1 gewichtete Sequenz T2: fettsupprimierte T2 gewichtete Sequenz, CE-T1: Kontrastmittel-verstärkte, fettsupprimierte T1-Sequenz,
Pfeil: Arteria carotis interna, Stern: Arteria carotis externa

Mit freundlicher Genehmigung Schwarz, F., et al., *Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T*.
Neuroradiology, 2016. **58**(6): p. 569-76. [1]

Die Bilder zeigen die linke Arteria carotis sowie die linke Arteria vertebralis eines 76jährigen Patienten, bei dem keine Erkrankung auf der dargestellten Seite festgestellt wurde.

Abbildung 3: Beispiel Atherosklerose

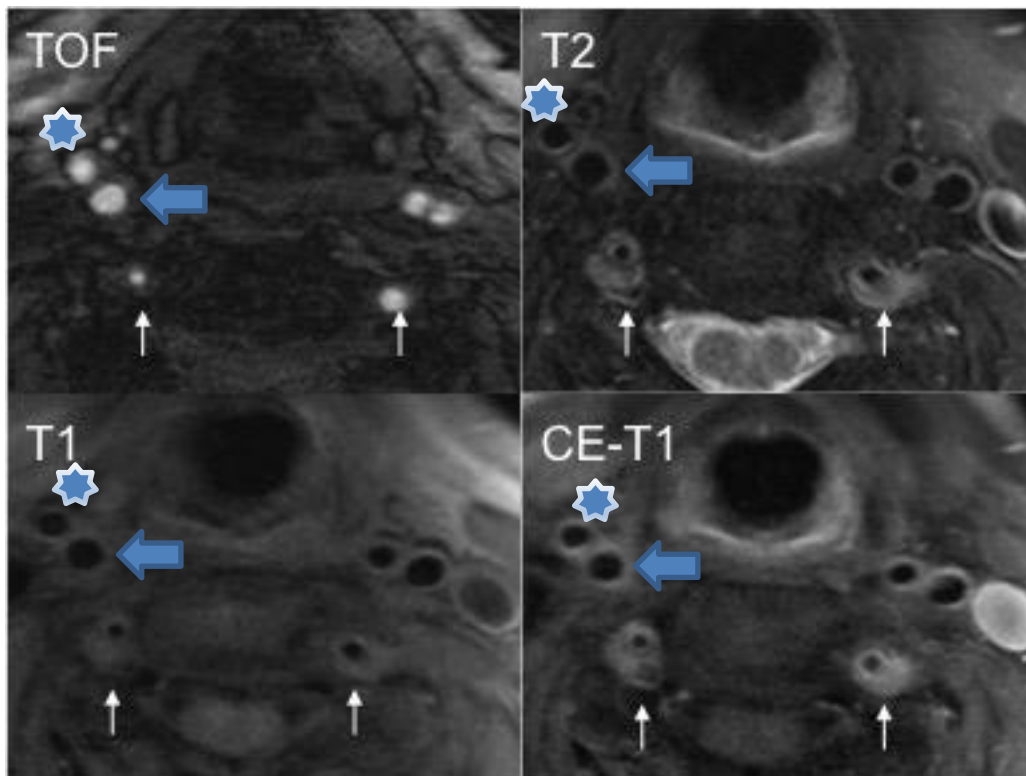


TOF: Time of Flight, T1: fettsupprimierte T1 gewichtete Sequenz, T2: fettsupprimierte T2 gewichtete Sequenz, CE-T1: Kontrastmittel-verstärkte fettsupprimierte T1-Sequenz, Pfeil: Arteria carotis interna, Stern: Arteria carotis externa

Mit freundlicher Genehmigung Schwarz, F., et al., *Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T*. *Neuroradiology*, 2016. **58**(6): p. 569-76. [1]

Die Bilder zeigen die rechtsseitigen Halsgefäße eines 82-Jahre alten Patienten mit Atherosklerose. In diesem Beispiel ist ein Plaque kurz oberhalb der Bifurkation in der Arteria carotis interna (ACI) rechts zu erkennen. Die Verdickung der Gefäßwand erscheint fokal und exzentrisch. Es liegt weder ein perivaskuläres Ödem vor, noch wird in diesem Bereich Kontrastmittel aufgenommen. Die Pfeile zeigen den lipidreichen und eingebluteten Plaque in den unterschiedlichen Wichtungen in der Arteria carotis interna.

Abbildung 4: Beispiel Vaskulitis

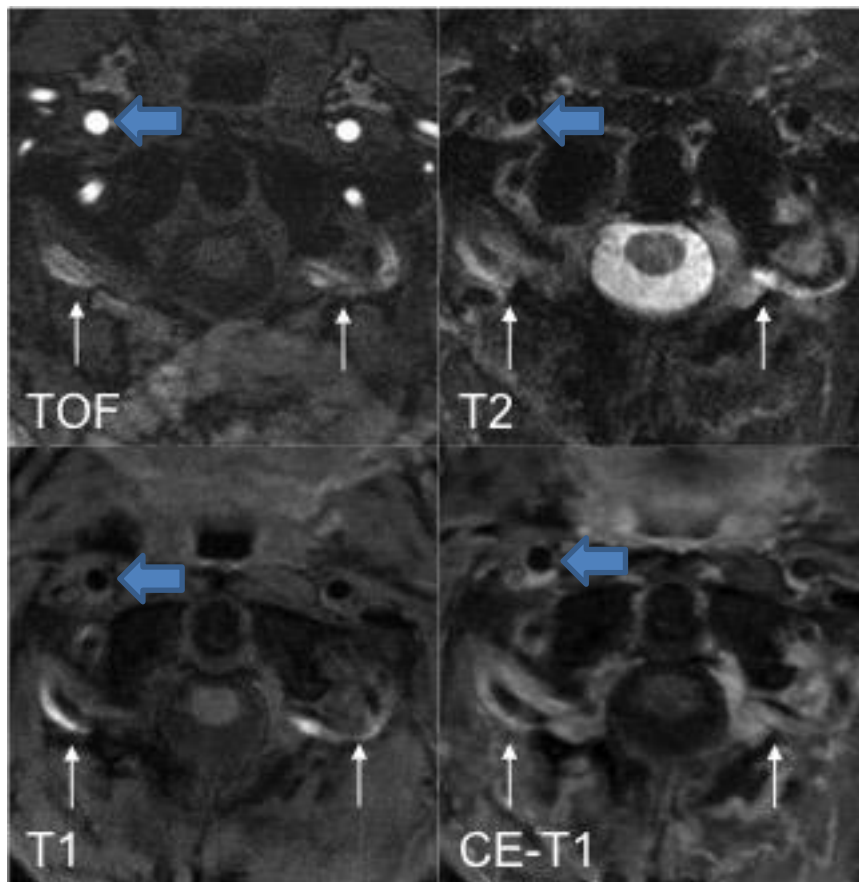


TOF: Time of Flight, T1: fettsupprimierte T1 gewichtete Sequenz, T2: fettsupprimierte T2 gewichtete Sequenz, CE-T1: Kontrastmittel-verstärkte, fettsupprimierte T1-Sequenz, Breiter Pfeil: Arteria carotis interna dextra, Stern: Arteria carotis externa dextra, Schmale Pfeile: Vertebralarterien

Mit freundlicher Genehmigung Schwarz, F., et al., *Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T*. *Neuroradiology*, 2016. **58**(6): p. 569-76. [1]

Bilder einer 72-jährigen Patienten mit Riesenzelleritis. Die Pfeile zeigen auf die symmetrisch imponierende Pathologie beider Vertebralarterien beidseits, die eine konzentrische Wandverdickung, eine perivaskuläre Kontrastmittelaufnahme und ein perivaskuläres Ödem aufweisen.

Abbildung 5: Beispiel Dissektion



TOF: Time of Flight, T1: fettsupprimierte T1 gewichtete Sequenz, T2: fettsupprimierte T2 gewichtete Sequenz, CE-T1: Kontrastmittel-verstärkte, fettsupprimierte T1-Sequenz, Breiter Pfeil: Arteria carotis communis dextra, schmaler Pfeil: Vertebralarterien

Mit freundlicher Genehmigung Schwarz, F., et al., *Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T*. *Neuroradiology*, 2016. **58**(6): p. 569-76. [1]

Bilder eines 61-jährigen Patienten mit beidseitiger Dissektion der Vertebralarterien. Es zeigt sich eine exzentrische Wandverdickung der Vertebralarterien die keine perivaskuläre Kontrastmittelaufnahme und kein perivaskuläres Ödem aufweisen. Das für die Dissektion typische Wandhämatom lässt sich in den T1-Sequenzen durch ein hyperintenses Signal gut erkennen. Die Pfeile zeigen auf hyperintense Bereiche der Vertebralarterien beidseits, welche einem Wandhämatom entsprechen.

3.2. Ergebnisse Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität atherosklerotischer Karotisplaques

Die MRT-basierte quantitative Feststellung der Kontrastmitteldynamik in der Adventitia der Arteria carotis zeigt auf, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten gibt, die an Atherosklerose erkrankt sind. Bei Benutzung des Two-compartment-models wurde der stärkste Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten im Plasmavolumen festgestellt.

Die Patienten der asymptomatischen Gruppe waren etwas jünger als die der symptomatischen Gruppe (69 vs. 62 Jahre, $p < 0.05$) und die Kontrollgruppe hatte durchweg erhöhte Cholesterinwerte, da sich diese wie beschrieben aus der Lipidapheresestudie rekrutierten. Bezüglich der übrigen demographischen Faktoren und der Risikofaktoren fanden sich sonst keine signifikanten Unterschiede.

3.2.1. Signifikanz der Risikofaktoren

Tabelle 11: Erfasste Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in beiden Gruppen

	Symptomatische Patienten	Asymptomatische Patienten	p-Wert*
N	20	20	
Geschlecht (männlich)	16 / 20 (80%)	13 / 20 (65%)	0,48
Alter (Jahre)	69.0 ± 9.7	61.9 ± 8.6	0,018
BMI (kg/m²)	25.0 ± 2.5	27.5 ± 4.9	0,07
Raucher	13 / 20 (65%)	9 / 20 (45%)	0,34
Erhöhtes Cholesterin	11 / 20 (55%)	20 / 20 (100%)	< 0,001
Hypertonie	11 / 20 (55%)	15 / 20 (75%)	0,32
Diabetes	5 / 20 (25%)	5 / 20 (25%)	1

BMI: Body Mass Index; N=Anzahl Patienten; alle Werte +/- 1 Standardabweichung; p*-Wert Berechnung mittels Fishers Exakt bzw. T-test, Prozentwerte in Klammer

3.2.2. Unterschiede der untersuchten Parameter

Bei der Gegenüberstellung symptomatischer Gefäße zu asymptomatischen Gefäßen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Plasmavolumen der Adventitia, wobei der Wert bei den symptomatischen Patienten um 50% höher war als bei den asymptomatischen Patienten (6,4ml/100ml vs. 4,2ml/100ml; $p = 0,001$; siehe Abbildung 6). Ein ebenfalls statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich in Bezug auf die Plasma Mean Transit Time. Hier zeigt sich ein Plus von 34% in den symptomatischen Gefäßen (11,2 Sekunden vs. 8,3 Sekunden; $p = 0,04$; siehe Abbildung 7). Auch in Bezug auf den Extraktionsfluss der Adventitia zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Hier ergibt sich ein Plus von 30% in den symptomatischen Gefäßen. (3,4ml/100ml/min vs. 2,7ml/100ml/min; $p = 0,04$; siehe Abbildung 8). Im Plasmafluss der Adventitia zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den symptomatischen und asymptomatischen Gefäßen. (41,3ml/100ml/min vs. 35,6ml/100ml/min; $p = 0,24$; siehe Abbildung 9). Auch in der Extraktionsfraktion der Adventitia zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (10,2% vs. 8,2%; $p = 0,14$; siehe Abbildung 10).

Abbildung 6: Plasmavolumen in der Adventitia

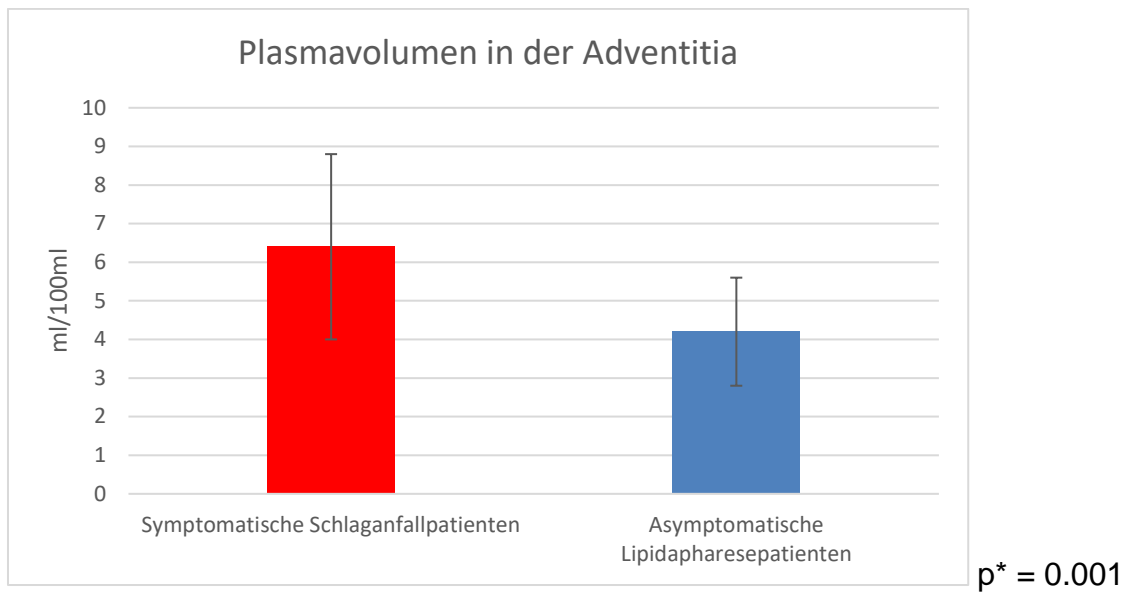


Abbildung 7: Plasma Mean-transit-Time

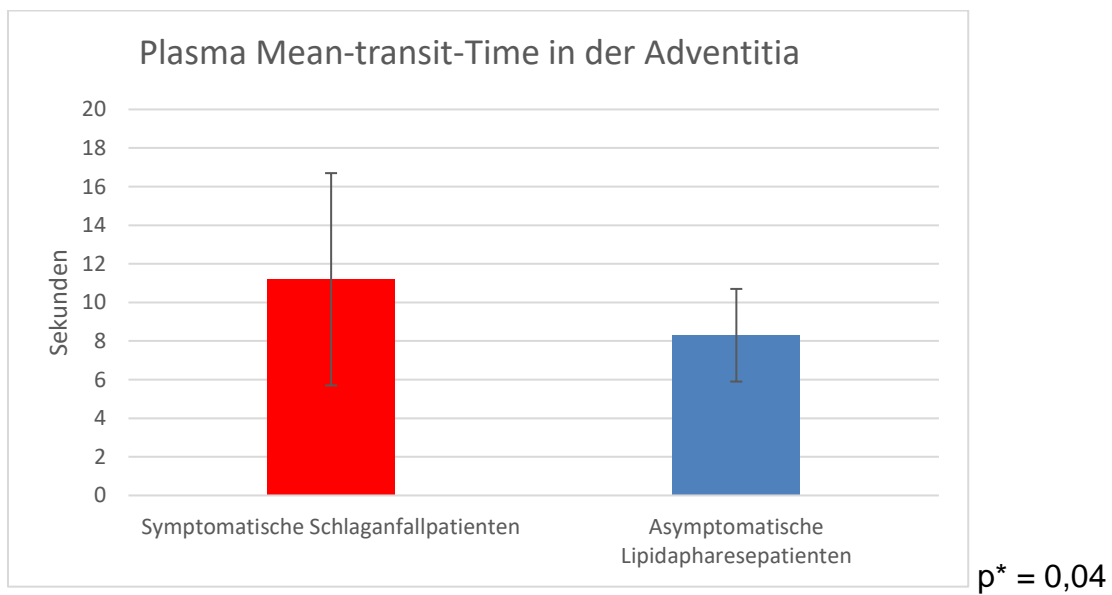


Abbildung 8: Extraktionsfluss der Adventitia

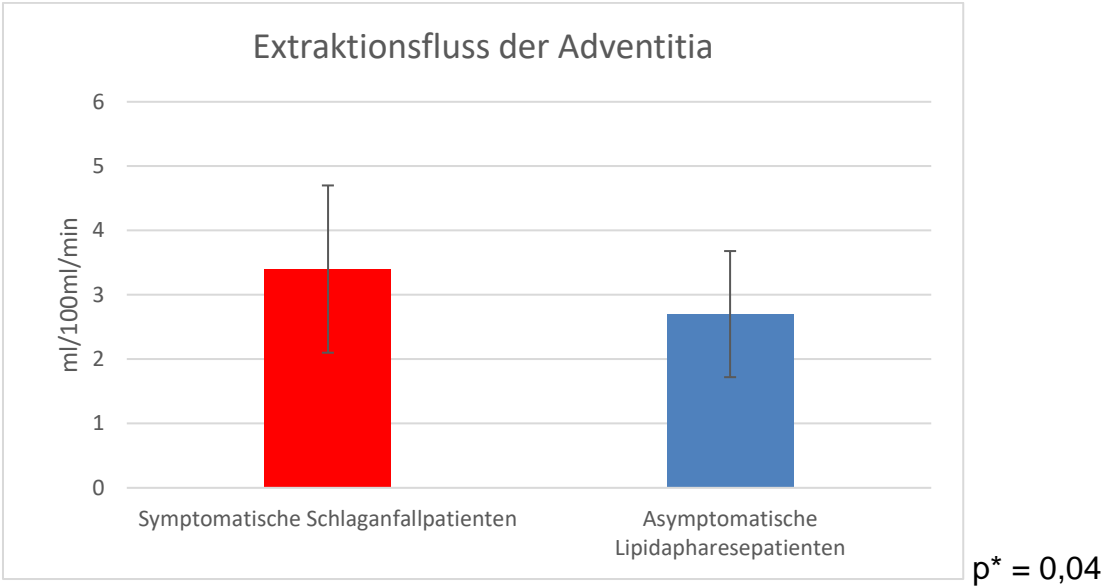


Abbildung 9: Plasmafluss in der Adventitia

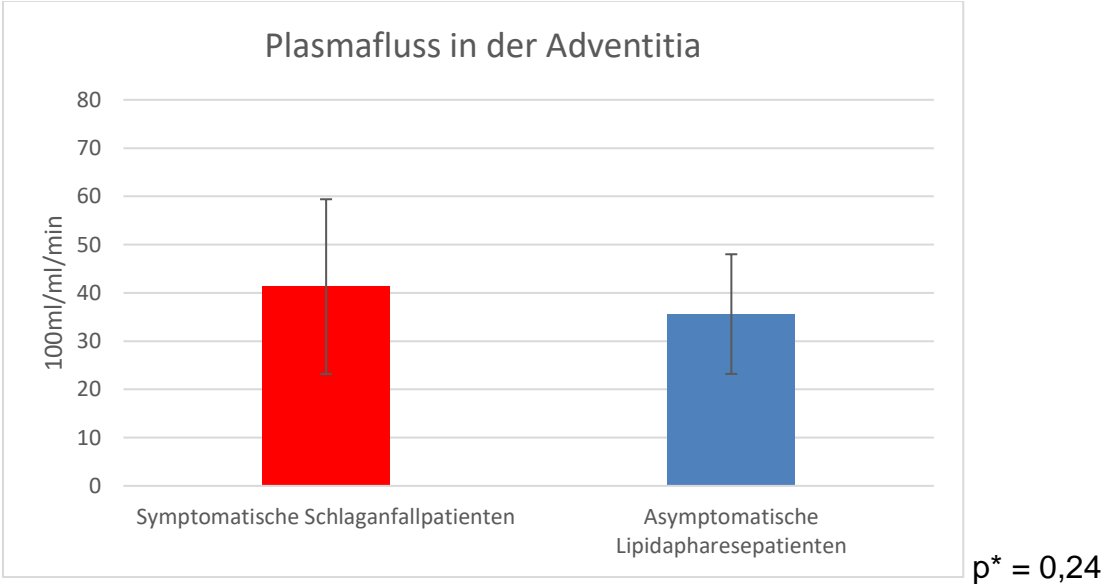
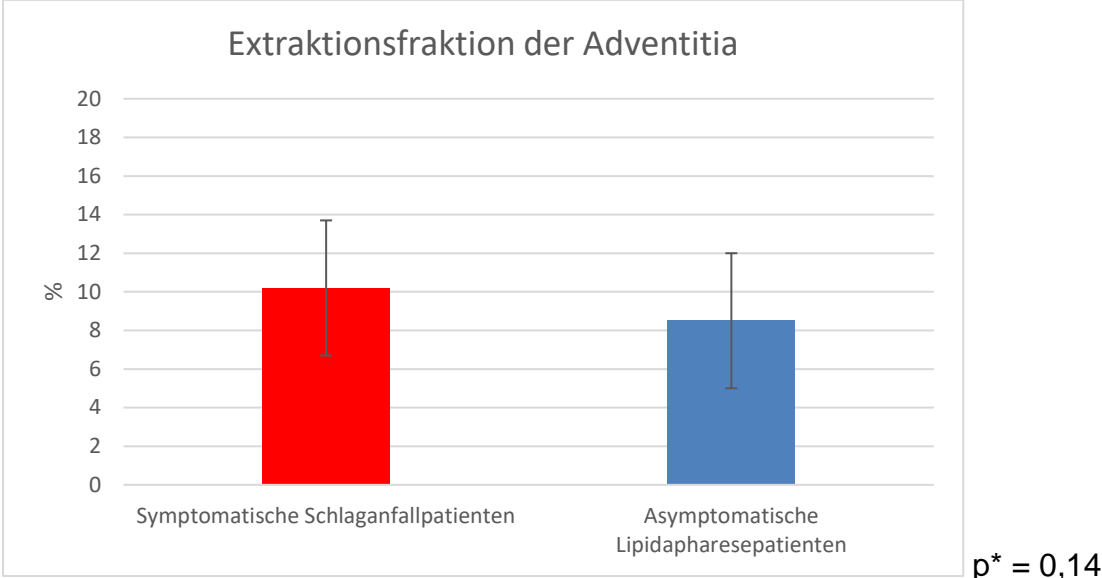


Abbildung 10: Extraktionsfluss der Adventitia



3.2.3. Korrelation der Parameter mit dem Alter

Wie in Tabelle 11 gezeigt unterschieden sich die beiden Gruppen statistisch signifikant im Alter ($p = 0,018$). Um auszuschließen, dass sich die oben genannten gemessenen Unterschiede auf den Altersunterschied zurückführen lassen, korrelierten wir das durchschnittliche Plasmavolumen, die durchschnittliche Extraktionsfraktion sowie die durchschnittliche Mean-Transit-Time mit dem Alter. Hier ließen sich keine Korrelation nachweisen. Die Korrelationen sind in Abbildung 12,13 und 14 aufgeführt. Die fehlende Korrelation der errechneten Parameter mit dem Alter macht es sehr unwahrscheinlich, dass die Altersunterschiede der beiden Gruppen die Differenz zwischen ihnen begründet.

Abbildung 11: Durchschnittliches Plasmavolumen in Korrelation mit dem Alter

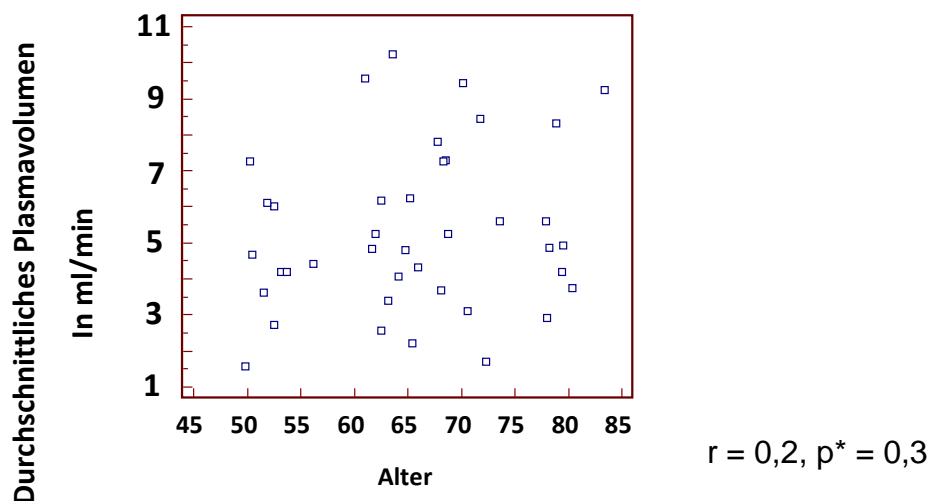
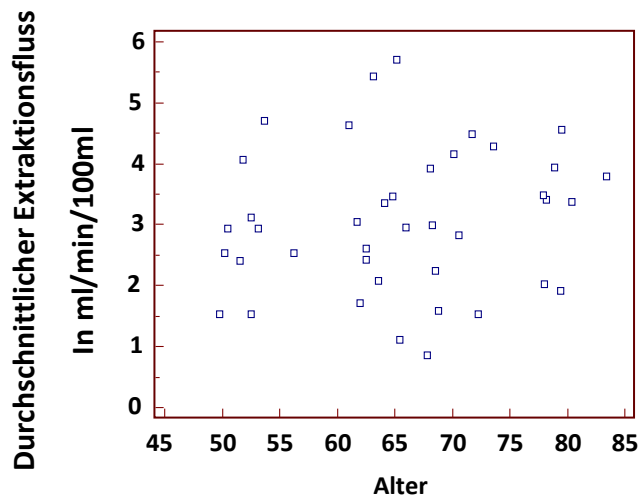
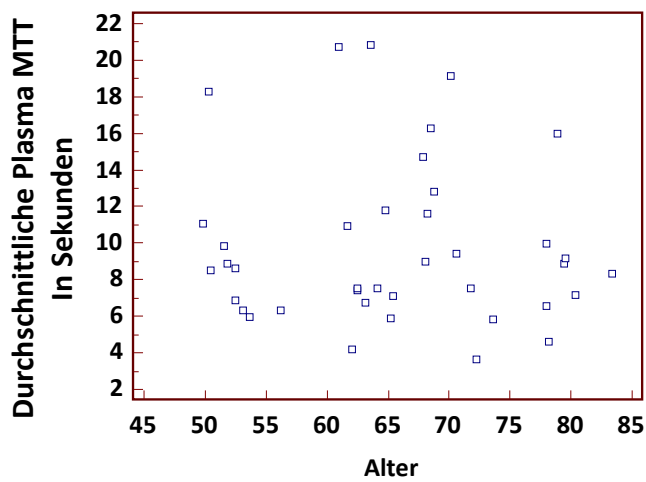


Abbildung 12: Durchschnittlicher Extraktionsfluss in Korrelation mit dem Alter



$r = 0,14, p^* = 0,4$

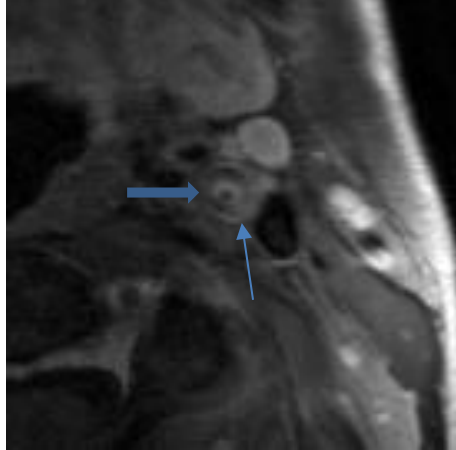
Abbildung 13: Durchschnittliche Plasma MTT in Korrelation mit dem Alter



$r = -0,05, p^* = 0,8$

3.2.4. Beispiele aus der Untersuchungsreihe

Abbildung 14: Plaque in der Arteria caorits interna (T1 mit KM)



Dieses Beispiel zeigt die Untersuchung einer 74jährigen Patienten, die 5 Tage vor der Durchführung eine TIA erlitt. Zu sehen ist in Abbildung 6 ein Ausschnitt einer kontrastverstärkten T1 gewichteten Sequenz, welche die linke Arteria carotis interna abbildet. Zu erkennen ist weiterhin ein Plaque, der eine hochgradige Stenose verursacht (Pfeil). Ebenfalls gut abgrenzbar ist die Adventitia (schmaler Pfeil).

Abbildung 15: Einzeichnung der Adventitia-ROI (DCE)

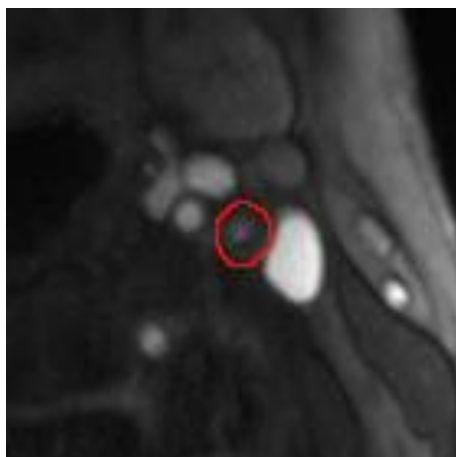


Abbildung 7 zeigt die Einzeichnung einer ROI (Region Of Interest) in der Adventitia der ACI (rot markiert) in der dynamischen kontrastmittelverstärkten Aufnahme.

Abbildung 16: Plot zur Adventitia ROI

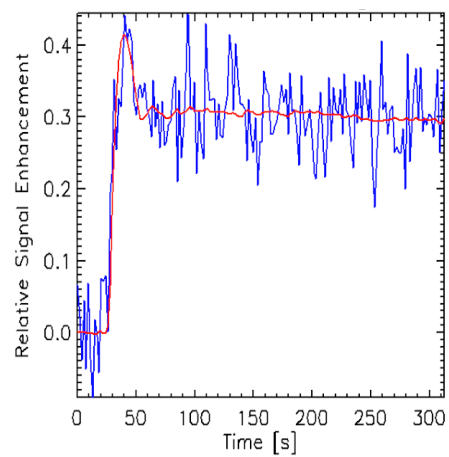


Abbildung 16 zeigt die Signalintensitätskurve der dargestellten Einzeichnung. Die Übereinstimmung der optimalen Kurve (rot) mit der ermittelten Kurve (blau) zeigt, dass es sich bei der blauen Kurve um annähernd optimale Werte, ohne Artefaktüberlagerung durch den arteriellen Blutfluss, handelt.

4. Diskussion

4.1. MRT zur Differentialdiagnostik

4.1.1. Darstellung eigener Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser mono-zentrischen retrospektiven Studie zeigen, dass das 3T-Black-blood MRT der Halsgefäße in der Lage ist nicht-invasiv zwischen gesunden Gefäßen, Dissektionen, Atherosklerose sowie Vaskulitiden zu unterscheiden. So ergab sich eine diagnostische Genauigkeit in allen untersuchten Arteriopathien von über 95%. Dabei erzielte das MRT sowohl bei der Beurteilung einzelner Gefäße als auch bei der diagnostischen Genauigkeit für die einzelnen Patienten exzellente Ergebnisse. Die hervorragende Reproduzierbarkeit bei unterschiedlichen Untersuchern zeigt, dass die korrekte Diagnose unabhängig vom Untersucher gestellt werden kann.

Zudem ist es in unserer Studie gelungen, mit Hilfe des standardisierten Multi-Sequenz-Protokolls, der parallelen Bildgebung und dedizierten Oberflächenspulen regelmäßig eine gute Bildqualität zu erreichen und die zu untersuchenden Abschnitte der Arteria carotis und vertebralis abzubilden. So mussten keine Patienten wegen unzureichender Bildqualität aus der Studie ausgeschlossen werden. Dies zeigt, dass das MRT zuverlässig die zur Diagnostik nötige Bildqualität produziert.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die MRT in der Lage ist eine Erkrankung der Halsgefäße zuverlässig zu detektieren und zusätzlich die häufigsten cervicalen Arteriopathien sicher unterscheiden kann. Obwohl die verblindeten Untersucher nur die anonymisierten MRT-Daten zur Verfügung hatten und keine Kenntnis der Klinik der Patienten, keinen Einblick in die laborchemischen Ergebnisse und keinen Zugang zu im Vorfeld durchgeführten bildgebenden Verfahren hatten, erzielten sie eine hohe diagnostische Übereinstimmung. Ferner zeigte sich, dass die MRT-Untersuchung bei allen untersuchten Arteriopathien einen hohen negativen prädiktiven Wert aufweist und das MRT somit mit hoher Sicherheit eine zervikale Arteriopathie ausschließen kann.

Allerdings wurde einer der 43 Patienten als erkrankungsfrei eingestuft welcher in der Konsensmeinung an einer milden Atherosklerose litt. Einem Patienten wurde eine milde Atherosklerose zugeschrieben welcher in der Konsensmeinung als erkrankungsfrei galt. Es lässt sich darüber diskutieren, ob diese kleinen Plaques in einem realistischen klinischen Setting behandlungsbedürftig sind, da sie in einer Altersgruppe aufgetreten sind, in der die milde Atherosklerose mit hoher Prävalenz vorkommt.

4.1.2. Vergleich mit der Literatur

Bei der Literaturrecherche ließ sich keine Studie finden, die wie in der vorliegenden Arbeit den Wert der MRT-Diagnostik für die drei häufigsten Arteriopathien gleichzeitig untersucht. Die publizierten Studien zur MRT-Diagnostik beschäftigen sich zumeist mit nur einer der Arteriopathien im Vergleich mit der jeweiligen Goldstandarduntersuchung. Diese Studien kamen, in Bezug auf die einzelnen Arteriopathien und deren Diagnostizierbarkeit mittels der MRT, zu ähnlichen Ergebnissen wie wir. Mit einigen dieser Studien wird die unsrige im Folgenden verglichen.

Für die Vaskulitiden gilt hierbei, dass bei dieser seltenen Erkrankung die frühe und rechtzeitige Diagnose eine Herausforderung darstellt. Die in dieser Studie durchgeführte Untersuchung stellt eine vielversprechende neue Methode dar, mit welcher die entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand dargestellt werden können. In Bezug auf die Vaskulitis konnten bereits bei bisher durchgeführten Studien gute Ergebnisse erzielt werden, vor allem gilt dies für die in unserer Studie untersuchten Großgefäßvaskulitiden. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass die Methode der hochaufgelösten Black-blood Bildgebung insbesondere bei den Großgefäßvaskulitiden und bei der primären Angiitis des ZNS mit Erfolg eingesetzt werden kann [82].

Bley et al. konnten zeigen, dass sich mithilfe des MRT die Arteriitis temporalis sicher diagnostizieren lässt und verglichen ihre Ergebnisse mit den histopathologischen Ergebnissen der Biopsien [93]. Eine weitere Studie von Bley et al. belegte eine hohe Übereinstimmung der Befunde bei unterschiedlichen Untersuchern bei der MRT-Untersuchung der Riesenzellarteriitis der zervikalen Gefäße (Cohen's κ : 0.68) [94].

Weiterhin zeigten Markl et al, dass sich bei Patienten mit histologisch gesicherter Riesenzellerarteriitis die betroffenen Gefäße mittels MRT durch T1-gewichtete, Kontrastmittel-verstärkte Sequenzen detektieren lassen, da diese in T1-gewichteten Sequenzen eine vermehrte Kontrastmittel-Aufnahme aufweisen [82, 95]. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien zur MRT-Diagnostik der Vaskulitiden stimmen mit unseren Ergebnissen insofern überein, dass auch in unserer Studie die Vaskulitiden mit sehr hoher Spezifität und Sensitivität und hoher Reproduzierbarkeit diagnostiziert werden konnten, obwohl sich die bisherigen Studien vor allem auf die Temporalarterien und nicht wie in unserer Studie auf die zervikalen Arterien konzentrierten.

Ebenfalls stimmten unserer Studienergebnisse bezüglich der Diagnostizierbarkeit der Dissektionen in der Arteria carotis und Arteria vertebralis mit den von uns erwarteten überein. Bereits durchgeführte Studien zeigten, dass die Diagnostik mittels MRT sehr gut zur Dissektionsbeurteilung herangezogen werden kann [96-98]. So zeigten unter anderem Bachmann et al, dass es mit Hilfe der hochauflösenden 3 Tesla-MRT und zusätzlichen Oberflächenspulen, wie auch wir sie bei unserer Studie verwendeten, möglich ist Dissektionen der Halsgefäße sicher zu diagnostizieren. Sie zeigten, dass diese Art der Bildgebung eine detaillierte Analyse des Gefäßlumens, der Gefäßwand, deren Morphologie sowie deren Kontrastmittelaufnahme zulässt. Eingeschlossen in diese Studie wurden 10 Patienten, bei welchen bereits eine Dissektion diagnostiziert wurde. Ebenso wie bei der von uns durchgeführten Studie wurde die Bildqualität als gut für alle Sequenzen und als jederzeit ausreichend für die Diagnostik beurteilt [98]. In einer Übersichtsarbeit von 2009 zeigte die MRT-Diagnostik bezüglich der Dissektion in den beobachteten Studien im Vergleich zur konventionellen Angiographie und der CTA durchweg eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität [86].

Schievink und Wouters beschreiben in ihrer Arbeit, dass die MRT-Untersuchung der Angiographie insbesondere in der Diagnostik von Dissektionen ohne begleitende Lumeneinengung oder bei unspezifischen Okklusionen überlegen ist [23]. Auch bezüglich der Dissektion wurde bereits die Reproduzierbarkeit von unterschiedlichen Untersuchern betrachtet und erreichte in der Studie von Naggara et al eine sehr hohe Übereinstimmung (Cohens $\kappa=0.88$) [99]. Unsere Untersuchung ergab ebenfalls

eine hohe Reproduzierbarkeit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit der Dissektion (Cohens $k=0,83$).

Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien konnten wir zeigen, dass die MRT zur Dissektionsdiagnostik der Halsgefäße eine zuverlässige, Untersucher-unabhängige Methode der Bildgebung ist, mit der sich mit hoher Sensitivität und Spezifität sowie hoher Reproduzierbarkeit eine Dissektion der Karotiden sowie der Vertebralarterien zuverlässig detektieren lässt.

Die Ergebnisse bezüglich der Diagnostik der Atherosklerose mittels MRT fielen unseren Erwartungen entsprechend und der umfangreichen aktuellen Studienlage vergleichbar aus. Aktuelle Studien wie die von Singh et al kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass mit Hilfe der MRT die genaue Bestimmung der Plaquebestandteile, insbesondere von instabilen Plaques möglich ist [100].

Auch nach der kürzlich publizierten Studie von Speelman et al. können atherosklerotische Plaques in den Karotiden mit der hochauflösenden Multi-Kontrast-MRT zuverlässig charakterisiert und die verschiedenen Plaquebestandteile in den verschiedenen Wichtung der MRT-Sequenzen sehr gut unterschieden werden [101].

In einer Studie mit 49 Patienten, bei welchen eine Stenose der Arteria carotis vermutet wurde, untersuchten Lin et al. die Plaques mittels MRT. Ziel der Studie war es die Machbarkeit und Genauigkeit der Bildgebung bei atherosklerotischen Plaques und hierbei auch die Darstellung der Plaquebeschaffenheit zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass das MRT, fähig ist verschiedene Plaquebestandteile zu identifizieren. Sie konnte zwischen der fibrösen Kappe, dem fettreichen Kern und Kalzifikationen differenzieren. Weiterhin beschreiben sie die Möglichkeit vulnerable Plaques zu detektieren. So wiesen sie bei 8 Patienten Unregelmäßigkeiten in der Oberfläche der Plaques nach. Bei allen dieser 8 Patienten war es im Vorfeld zu zerebrovaskulären Ereignissen gekommen. Zusätzlich wiesen sie in ihrer Studie nach, dass die MRT im Vergleich mit der DSA bei Stenosen die über 50% des Lumens betreffen, eine Sensitivität von 88,9%, eine Spezifität von 100% sowie eine Genauigkeit von 97,9% aufweist [102].

In einer Multi-Center Studie mit 68 Patienten wurde untersucht, ob die gute Reproduzierbarkeit der MRT-Untersuchung bei atherosklerotischen Plaques auch bestand hat, wenn die Untersuchungen an verschiedenen Orten mit unterschiedlichen Scannern durchgeführt wird. Es konnte gezeigt werden, dass auch

hier eine gute (betreffend Plaquezusammensetzung) bis exzellente (betreffend Stenosegrad) Reproduzierbarkeit erreicht werden kann [103].

In Unterscheidung zu den vorangegangenen Studien, welche sich nur mit jeweils einer der genannten Arteriopathien beschäftigten, ist nach unseren Ergebnissen das MRT auch zur Differentialdiagnostik einsetzbar, da es zervikale Arteriopathien nicht nur detektieren, sondern diese sicher, mit hoher Sensitivität und Spezifität, Untersucher unabhängig und mit hoher Reproduzierbarkeit differenzieren und diagnostizieren kann.

4.1.3. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnten wir eine hohe Reproduzierbarkeit und eine hohe diagnostische Genauigkeit der hochaufgelösten Black-blood Bildgebung bei zervikalen Arteriopathien sowohl in Bezug auf einzelne Gefäßabschnitte als auch bezogen auf den Patienten nachweisen. Sowohl positiver und negativer prädiktiver Wert lagen bei über 95% für die untersuchten Arteriopathien.

4.1.4 Einschränkungen

Die Untersuchungsergebnisse beruhen auf einer retrospektiven mono-zentrischen Studie. Die Patienten rekrutierten sich aus einer bezüglich Alter, Geschlecht und Risikofaktoren eher inhomogenen Gruppe. Es wurde keine einzelne Untersuchung als Goldstandard herangezogen. Andererseits wurden die Patienten kontinuierlich aus Zuweisungen zum MRT der Halsgefäße rekrutiert. Daher sehen wir unsere Patientenkohorte als repräsentativ für die Patienten an, welche später im klinischen Alltag mittels des durchgeführten Protokolls untersucht werden sollen.

In der von uns durchgeführten Studie deckte das MRT-Protokoll den distalen Anteil der Arteria carotis communis ab. Weiter proximal wurden keine Bilder akquiriert, da hier mit Atemartefakten und Einfaltungen durch die Schultern zu rechnen ist. Die Ergebnisse der Studie belegen aber, dass der abgebildete Bereich ausreicht, um eine sichere Diagnose zu stellen.

4.1.5. Aussicht/ Ausblick

Mit der hochaufgelösten Black-Blood Bildgebung der zervikalen Gefäße steht eine Methode zur Verfügung, mit welcher sich nicht-invasiv sowohl die entzündlich und die atherosklerotische veränderte Gefäßwand als auch das von einer Dissektion betroffene Gefäß sicher diagnostizieren lassen. Dies geschieht ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Das MRT kann mit einer sehr großen diagnostischen Sicherheit erfolgreich klinisch eingesetzt werden. Die Diagnosen sind Untersucher-unabhängig sehr gut reproduzierbar. Die Rate diagnostisch nicht verwertbarer akquirierter Bilder ist gering. Kein Patient musste wegen insuffizienter Bildqualität ausgeschlossen werden.

Diese Studie zeigt damit, dass das MRT mit einer sehr großen diagnostischen Sicherheit erfolgreich klinisch eingesetzt werden kann.

Eine Anwendung in der klinischen Routine sollte mit dem hier benutzten Protokoll und den zur Verwendung gekommenen Spulen problemlos möglich sein. Weitere prospektive Studien sollten diese Analyse ausbauen und überprüfen, ob die hohe Reproduzierbarkeit und die hohe diagnostische Genauigkeit Bestand hat und ob diese Ergebnisse auf andere Gefäßterritorien, insbesondere die intrakraniellen Gefäße übertragen werden können.

4.2. Dynamische Perfusions-MRT

4.2.1. Darstellung eigener Ergebnisse

Diese Studie evaluiert, ob sich Plaques symptomatischer Patienten von Plaques asymptomatischer Patienten mittels DCE-MRT unterscheiden lassen. Dabei wurden 20 Patienten mit TIA oder Schlaganfall, sowie 20 Patienten aus der Lipidapharesestudie untersucht. Zusätzlich zu den üblichen T1- und T2-gewichteten Sequenzen und der TOF wurde eine Perfusionssequenz über zwei vorher festgelegte Schichten über 5 Minuten gefahren. Die akquirierten MRT-Daten wurden dann anonymisiert und mithilfe des PMI ausgewertet. Hierzu wurde in verschiedenen Regionen ROIs eingezeichnet und diese im Anschluss auf mehrere Faktoren untersucht.

Dabei ergaben sich für die in der Adventitia mittels Perfusions-MRT gemessenen Werte unterschiedliche Ergebnisse in symptomatischen und asymptomatischen Gefäßen. In drei der ausgewählten überprüften Variablen ließen sich bei den symptomatischen Gefäßen signifikant höhere Werte feststellen als bei den asymptomatischen Gefäßen. Die signifikanten Unterschiede der drei Parameter Plasmavolumen, Extraktionsfluss und PMTT in der Adventitia ($p < 0.05$) deuten darauf hin, dass Plaques der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eine höhere Entzündungsaktivität aufweisen als Plaques der asymptomatischen Patienten unter Lipidapherese. In bereits durchgeführten Studien wurde meist der Parameter Ktrans zur Interpretation der Inflammation herangezogen. Ktrans setzt sich zusammen aus der Extraktionsfraktion und dem Plasmafluss [104]. In unserer Studie konnten wir aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung beide Parameter separat messen. Aus dem signifikanten Unterschied des Plasmavolumen und der Extraktionsfraktion in der Adventitia, welche bei den symptomatisch gewordenen Gefäßen erhöht ist, lässt sich auf die Neovaskularisation sowie die Entzündung schließen, welche entscheidende Faktoren bei der Entwicklung hin zum vulnerablen Plaque darstellen [105].

4.2.2. Vergleich mit der Literatur

In vorangegangenen Studien wurde bereits gezeigt, dass die quantitative Messung der Neovaskularisation in atherosklerotisch veränderten Karotiden möglich ist [106]. Weiterhin beschrieben Brinjikji et al in einem Übersichtsartikel, dass nicht nur die verschiedenen Plaquebestandteile in der Multi-Sequenz-MRT beurteilt werden können, sondern ebenso mittels Perfusions-MRT (DCE-MRT = „dynamic contrast-enhanced“ MRT) die Kontrastmittelanreicherung über die Zeit im Plaque und der Adventitia. Diese kann quantifiziert und hiermit die Neovaskularisation und Inflammation nachgewiesen werden. Die Gruppe kommt zu dem Schluss, dass Ktrans der Adventitia eine starke Korrelation mit der Neovaskularisation und Inflammation aufweist [78, 107].

Die Parameter Ktrans und Plasmavolumen weisen eine starke Beziehung zur Makrophagendichte auf und sind ein bereits gut untersuchter Marker des Inflammationsgeschehens. Es wurde nachgewiesen, dass das Plasmavolumen ein Marker der Neovaskularisation ist und sich durch Ktrans, welches in unserer Studie in die Parameter Extraktionsfraktion und den Plasmafluss weiter separiert wurde, die Permeabilität der Gefäßwand beschreiben lässt [108]. In einem im Nature publizierten Übersichtsartikel beschreibt Libby die Inflammation als zentralen Vorgang bei der Plaqueprogression und der drohenden Plaqueruptur [105]. Eine Übersichtsarbeit, erschienen 2005 im New England Journal of Medicine, beschreibt die Schlüsselrolle der Entzündungsreaktion in atherosklerotischen Plaques. Hiernach bestimmen Immunzellen die zellulären Abläufe beim Beginn und bei der Progression der Atherosklerose [109]. Weiterhin zeigten Calcagno et al im Tiermodell, dass Kontrastmittelaufnahme in der DCE-MRT und Zahl der Neogefäße in der Intima positiv korrelieren. Hierzu wurden atherosklerotische Plaques in die Aorta von New Zealand white Rabbits herbeigeführt. Diese Tiere wurden dann mittels DCE-MRT untersucht [106].

Aus der Tumorbildgebung wissen wir, dass es mit Hilfe der DCE-MRT und Programmen wie dem PMI möglich ist, die Neovaskularisation zu erfassen und auch zu quantifizieren [110]. Den Nachweis, dass dies auch in der Plaquebildung möglich ist erbrachten beispielsweise Kerwin et al indem sie 45 Patienten mittels Perfusions-MRT vor einer geplanten Karotisendarteriektomie untersuchten. Die

Endarteriektomie-Präparate wurden im Anschluss histologisch untersucht. Sie konnten zeigen, dass die Bereiche mit einer hohen Anzahl an Neogefäßen in der DCE-MRT von jenen Bereichen mit nur wenigen oder keinen Neogefäßen unterschieden werden können. So zeigten die Gebiete in denen in der MRT ein hohes Ktrans gemessen wurde histologische Eigenschaften, die mit einer erhöhten Neovaskularisation einhergehen [78]. Auch in Untersuchungen anderer Autoren korrelierte ein hohes gemessenes Plasmavolumen signifikant mit den Arealen, die histologisch eine erhöhte Anzahl an Neogefäßen aufwiesen [106, 111].

Eine weitere Studie unterzog 20 Patienten mit Atherosklerose vor der geplanten Karotisendarteriektomie einer DCE-MRT Untersuchung und konnte anschließend histologisch eine Beziehung zwischen Stärke der Kontrastmittelaufnahme, der Makrophageninfiltration und neu gebildeten Vasa vasorum in den Plaque nachweisen [111]. Vor allem in der Neovaskularisation wird ein wesentlicher Zusammenhang mit dem Risiko einer Plaqueprogression und Plaqueruptur gesehen. Zusätzlich steht mit Ktrans ein in-vivo-Marker für die Inflammation als Charakteristikum vulnerabler Plaques zur Verfügung [112-114].

Übereinstimmend mit der bisherigen Studienlage konnten auch wir ein signifikant höheres Plasmavolumen und eine signifikant höhere Extraktionsfraktion in der Adventitia in der Gruppe der Schlaganfallpatienten nachweisen. Zusätzlich lässt sich in der von uns verwandten Bildgebung die verstärkte Kontrastmittelaufnahme in der Adventitia der Gefäße quantifizieren und dadurch vergleichen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die symptomatischen Gefäße – verglichen mit den asymptomatischen Gefäßen - eine höhere Dichte von Neogefäßen als auch eine vermehrte Entzündungsreaktion aufweisen.

4.2.3. Einschränkungen

Die Auswertung mittels dem entwickelten Programm PMI ist nicht ganz einfach und zeitaufwendig. Die Auswertung wird durch Atemartefakte und Schluckartefakte aufwendiger und erschwert, da diese in den einzelnen Sequenzen durch Verschieben der ROI ausgeglichen werden müssen. Die Ergebnisse hängen von der exakten Einzeichnung im PMI ab.

Eine Einschränkung der Beurteilbarkeit unserer Studie sehen wir im Patientenkollektiv, welches Unterschiede im Alter der beiden Gruppen aufwies. Allerdings zeigte sich bei keinem der geprüften Parameter eine Korrelation mit dem Alter der Patienten.

4.2.4. Schlussfolgerung

Das DCE-MRT kann Unterschiede von symptomatischen und asymptomatischen Plaques detektieren und in den quantitativen Perfusionsparametern der Gefäßwand einen signifikanten Unterschied zwischen symptomatischen Schlaganfallpatienten und asymptomatischen Lipidapharesepatienten nachweisen. In wieweit dieser Unterschied, der sich vor allem in den Parametern Plasmavolumen und Extraktionsfraktion zeigte, auch eine Vorhersagekraft in Bezug auf zukünftige zerebrovaskuläre Ereignisse haben kann, sollte in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit hat in zwei Substudien an zwei verschiedenen Patientenkollektiven die Möglichkeiten und die Genauigkeit der MRT-Diagnostik bei zervikalen Arteriopathien mit ihren drei häufigsten Differentialdiagnosen (Atherosklerose, Dissektion, Vaskulitis) sowie die Perfusions-MRT zur Darstellung atherosklerotisch veränderter Halsgefäße untersucht.

Im ersten Teil der Arbeit wurden hierzu die drei häufigsten zervikalen Arteriopathien untersucht; die Atherosklerose, die Dissektion sowie die Vaskulitis. Hierbei unterzogen sich 43 Patienten einer 3 Tesla MRT-Untersuchung der Halsgefäße. Um die Zuverlässigkeit zu belegen, wurden die Ergebnisse, mit denen der jeweiligen Goldstandard-Untersuchung verglichen. Hierbei wurden eine TOF-Angiographie, eine T2-, eine PD-, eine native T1- sowie eine kontrastverstärkte T1-Sequenz akquiriert. In der Differentialdiagnostik für die Atherosklerose auf Patientenbasis ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 95,7% bzw. 100%. Der positive prädiktive Wert betrug 100%, der negative prädiktive Wert 95%. Bei der Dissektion sowie der Vaskulitidiagnostik lagen alle Werte auf Patientenbasis bei 100%. Durch den Einsatz von zwei unabhängig voneinander auswertenden erfahrenen Radiologen wurde mit einem Cohen´s kappa von 0,82 auf Gefäßbasis sowie einem Cohen´s kappa von 0,83 auf Patientenbasis die exzellente Reproduzierbarkeit der MRT-Diagnostik nachgewiesen.

Der zweite Teil der Studie untersuchte an 20 Patienten mit einem Schlaganfall im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 20 Patienten einer laufenden Studie zur Lipidapharese die Möglichkeit, mittels DCE-MRT Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Plaques zu erkennen. Hierbei wurden zusätzlich zu den in der ersten Studie akquirierten Sequenzen eine dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusionssequenz in zwei ausgewählten Schichtebenen akquiriert, um Unterschiede in der Perfusion von Plaques von symptomatischen und asymptomatischen Patienten zu eruieren. Dabei wurde ein speziell entwickeltes Programm (PMI) zur Auswertung der akquirierten Bilder genutzt. Die MRT-Perfusionsuntersuchung ergibt signifikante Unterschiede in der Perfusion der

Adventitia zwischen symptomatischen und asymptomatischen Atherosklerose-Patienten, wobei die Messwerte darauf hindeuten, dass Plaques von Schlaganfallpatienten eine vermehrte Inflammation sowie eine höhere Dichte von Neogefäßen als Plaques der asymptomatischen Lipidapherese Patienten aufweisen.

Beide Studien verdeutlichen den Nutzen des hochauflösenden MRT in der Gefäßwand-Bildgebung der Halsarterien, der Differentialdiagnostik der häufigen zervikalen Arteriopathien und der Atherosklerose-Diagnostik.

6. Anhang

6.1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Abbildung Aufbau, Spulen	30
Abbildung 2: Halsgefäße ohne Erkrankung	53
Abbildung 3: Beispiel Atherosklerose	54
Abbildung 4: Beispiel Vaskulitis	55
Abbildung 5: Beispiel Dissektion.....	56
Abbildung 6: Plasmavolumen in der Adventitia.....	60
Abbildung 7: Plasma Mean-transit-Time.....	60
Abbildung 8: Extraktionsfluss der Adventitia.....	61
Abbildung 9: Plasmafluss in der Adventitia.....	61
Abbildung 10: Extraktionsfluss der Adventitia.....	62
Abbildung 11: Durchschnittliches Plasmavolumen in Korrelation mit dem Alter	63
Abbildung 12: Durchschnittlicher Extraktionsfluss in Korrelation mit dem Alter	64
Abbildung 13: Durchschnittliche Plasma MTT in Korrelation mit dem Alter	64
Abbildung 14: Plaque in der Arteria caorits interna (T1 mit KM)	65
Abbildung 15: Einzeichnung der Adventitia-ROI (DCE).....	65
Abbildung 16: Plot zur Adventitia ROI.....	66

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AHA-Klassifikation und für MRT modifizierte Version	8
Tabelle 2: ACR Diagnosekriterien Vaskulitis.....	16
Tabelle 3: Multi Sequenz MRT-Protokoll.....	33
Tabelle 4: Diagnosekriterien zur Differentialdiagnostik	36
Tabelle 5: Risikofaktoren	47
Tabelle 6: Diagnostische Genauigkeit (pro Gefäß)	48
Tabelle 7: Genauigkeit pro Gefäß.....	49
Tabelle 8: Genauigkeit pro Patienten.....	50
Tabelle 9: Reproduzierbarkeit bezüglich Übereinstimmung der Diagnose auf Gefäßbasis	51
Tabelle 10: Reproduzierbarkeit bezüglich Übereinstimmung der Diagnose auf Patientenbasis.....	52
Tabelle 11: Erfasste Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in beiden Gruppen	58

6.3. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACR	American College of Rheumatology
AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DCE-MRT	Hochauflösende dynamische kontrastverstärkte Perfusions- Magnetresonanztomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DIR	Double-Inversion-Recovery
DWI	Diffusion-weighted Imaging
FDG	2-Desoxy-2[18F]-Fluor-D-Glukose
E	Extraktionsfraktion
EF	Extraktionsfluss
FP	Plasmafluss im Gewebe

GF	Gesamtfläche
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
GRE	Gradienten-Echo
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MTTI	Mean Transit Time Interstitium
MTTP	Mean Transit Time Plasma
PAT	Parallele Akquisitionstechnik
PD	Protonendichte-Gewichtete Sequenz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMI	Platform for research in medical imaging
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio)
TE	Echozeit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF	Time-of-Flight
TR	Relaxationszeit
PV	Plasmavolumen
WHO	World Health Organization

6.4. Literaturverzeichnis

1. Schwarz, F., et al., *Reproducibility and differentiation of cervical arteriopathies using in vivo high-resolution black-blood MRI at 3 T*. *Neuroradiology*, 2016. **58**(6): p. 569-76.
2. WHO, *Todesursachenstatistik WHO*.
3. Statistisches Bundesamt, *Todesursachen*. 2015.
4. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. *Stroke*, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
5. Strydom, H.C., et al., *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Circulation*, 1994. **89**(5): p. 2462-78.
6. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1664-72.
7. Strydom, 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*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. **15**(9): p. 1512-31.
8. Verhoeven, B., et al., *Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients*. *J Vasc Surg*, 2005. **42**(6): p. 1075-81.
9. Rijbroek, A., et al., *Asymptomatic carotid artery stenosis: past, present and future. How to improve patient selection?* *Eur Neurol*, 2006. **56**(3): p. 139-54.
10. Amarenco, P., *Cryptogenic Stroke, Aortic Arch Atheroma, Patent Foramen Ovale, and the Risk of Stroke*. *Cerebrovascular Diseases*, 2005. **20**(suppl 2)(Suppl. 2): p. 68-74.
11. Rothwell, P.M., *Incidence, risk factors and prognosis of stroke and TIA: the need for high-quality, large-scale epidemiological studies and meta-analyses*. *Cerebrovasc Dis*, 2003. **16 Suppl 3**: p. 2-10.
12. Gates, P.C., et al., *Symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: just when we thought we had all the answers*. *Intern Med J*, 2006. **36**(7): p. 445-51.
13. Ambrose, J.A., et al., *Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 1988. **12**(1): p. 56-62.
14. Fuster, V., et al., *Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts*. *Circulation*, 1990. **82**(3 Suppl): p. II47-59.

15. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. *Circulation*, 1995. **92**(3): p. 657-71.
16. Golledge, J., R.M. Greenhalgh, and A.H. Davies, *The symptomatic carotid plaque*. *Stroke*, 2000. **31**(3): p. 774-81.
17. Stary, H.C., *Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(5): p. 1177-8.
18. Cai, J.M., et al., *Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging*. *Circulation*, 2002. **106**(11): p. 1368-73.
19. Debette, S. and D. Leys, *Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 668-78.
20. Debette, S. and H.S. Markus, *The genetics of cervical artery dissection: a systematic review*. *Stroke*, 2009. **40**(6): p. e459-66.
21. Stein, D.M., et al., *Blunt cerebrovascular injuries: does treatment always matter?* *J Trauma*, 2009. **66**(1): p. 132-43; discussion 143-4.
22. Debette, S., et al., *Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection*. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(6): p. 640-54.
23. Schievink, W.I., *Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(12): p. 898-906.
24. Rubinstein, S.M., S. Haldeman, and M.W. van Tulder, *An etiologic model to help explain the pathogenesis of cervical artery dissection: implications for cervical manipulation*. *J Manipulative Physiol Ther*, 2006. **29**(4): p. 336-8.
25. Schievink, W.I. and S. Debette, *Etiology of cervical artery dissections: the writing is in the wall*. *Neurology*, 2011. **76**(17): p. 1452-3.
26. Schonefeld, E., et al., *[Segmental arterial mediolysis: pathogenesis of aneurysms and dissections in patients younger than 60 years]*. *Zentralbl Chir*, 2012. **137**(5): p. 466-71.
27. Flis, C.M., H.R. Jager, and P.S. Sidhu, *Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment*. *Eur Radiol*, 2007. **17**(3): p. 820-34.
28. Zetterling, M., C. Carlstrom, and P. Konrad, *Internal carotid artery dissection*. *Acta Neurol Scand*, 2000. **101**(1): p. 1-7.
29. Hirai, T., et al., *Intracranial artery dissections: serial evaluation with MR imaging, MR angiography, and source images of MR angiography*. *Radiat Med*, 2003. **21**(2): p. 86-93.
30. Mukhtyar, C., et al., *EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(3): p. 318-23.

31. Mukhtyar, C., et al., *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(3): p. 310-7.
32. Ness, T., et al., *The diagnosis and treatment of giant cell arteritis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(21): p. 376-85; quiz 386.
33. Jennette, J.C., et al., *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(1): p. 1-11.
34. Bley, T.A., et al., *Assessment of the cranial involvement pattern of giant cell arteritis with 3T magnetic resonance imaging*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(8): p. 2470-7.
35. Nuenninghoff, D.M., et al., *Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(12): p. 3532-7.
36. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *[Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis]*. *Z Rheumatol*, 2009. **68**(2): p. 100-7.
37. Numano, F., et al., *Takayasu's arteritis*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 1023-5.
38. Johnston, S.L., R.J. Lock, and M.M. Gompels, *Takayasu arteritis: a review*. *J Clin Pathol*, 2002. **55**(7): p. 481-6.
39. Jennette, J.C., *Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides*. *Clin Exp Nephrol*, 2013. **17**(5): p. 603-6.
40. Seyahi, E., *Takayasu arteritis: an update*. *Curr Opin Rheumatol*, 2017. **29**(1): p. 51-56.
41. de Souza, A.W.S. and J.F. de Carvalho, *Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis*. *Journal of Autoimmunity*, 2014. **48-49**: p. 79-83.
42. Schulte-Altendorneburg, G. and D.A. Clevert, *[Color duplex sonography of extracranial brain-supplying arteries]*. *Radiologe*, 2009. **49**(11): p. 1016-23.
43. Clevert, D.A., et al., *Imaging of carotid arterial diseases with contrast-enhanced ultrasound (CEUS)*. *Eur J Radiol*, 2011. **80**(1): p. 68-76.
44. Sidhu, P.S., et al., *Spontaneous dissections of the internal carotid artery: appearances on colour Doppler ultrasound*. *Br J Radiol*, 1997. **70**: p. 50-7.
45. Enterline, D.S. and G. Kapoor, *A practical approach to CT angiography of the neck and brain*. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2006. **9**(4): p. 192-204.
46. Johnston, D.C.C. and L.B. Goldstein, *Clinical carotid endarterectomy decision making: Noninvasive vascular imaging versus angiography*. *Neurology*, 2001. **56**(8): p. 1009-1015.

47. Watarai, H., et al., *Follow-up study on in-stent thrombosis after carotid stenting using multidetector CT angiography*. *Neuroradiology*, 2009. **51**(4): p. 243-51.
48. Oelerich, M., et al., *Craniocervical artery dissection: MR imaging and MR angiographic findings*. *Eur Radiol*, 1999. **9**(7): p. 1385-91.
49. Pipitone, N., A. Versari, and C. Salvarani, *Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(4): p. 403-8.
50. Paul, J.F., et al., *Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis*. *J Comput Assist Tomogr*, 2001. **25**(6): p. 924-31.
51. Walter, M.A., et al., *The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. **32**(6): p. 674-81.
52. Strobl, F.F., et al., *Impact of cardiovascular risk factors on vessel wall inflammation and calcified plaque burden differs across vascular beds: a PET-CT study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013. **29**(8): p. 1899-908.
53. Otsuka, H., et al., *FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of vasculitis*. *J Med Invest*, 2007. **54**(3-4): p. 345-9.
54. Muratore, F., et al., *Imaging of vasculitis: State of the art*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016. **30**(4): p. 688-706.
55. Anzidei, M., et al., *Preliminary experience with MRA in evaluating the degree of carotid stenosis and plaque morphology using high-resolution sequences after gadofosveset trisodium (Vasovist) administration: comparison with CTA and DSA*. *Radiol Med*, 2010. **115**(4): p. 634-47.
56. Gotway, M.B., et al., *Imaging findings in Takayasu's arteritis*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **184**(6): p. 1945-50.
57. Saam, T., et al., *Sample Size Calculation for Clinical Trials Using Magnetic Resonance Imaging for the Quantitative Assessment of Carotid Atherosclerosis*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2005. **7**(5): p. 799-808.
58. Saam, T., et al., *Reader and platform reproducibility for quantitative assessment of carotid atherosclerotic plaque using 1.5T Siemens, Philips, and General Electric scanners*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **26**(2): p. 344-52.
59. Saam, T., et al., *The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment*. *Radiology*, 2007. **244**(1): p. 64-77.
60. Saam, T., et al., *Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(1): p. 234-9.

61. Provenzale, J.M., *MRI and MRA for evaluation of dissection of craniocerebral arteries: lessons from the medical literature*. Emerg Radiol, 2009. **16**(3): p. 185-93.
62. Kato, Y., et al., *Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0145855.
63. Halefoglu, A.M. and S. Yakut, *Role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of Takayasu arteritis*. Australas Radiol, 2005. **49**(5): p. 377-81.
64. Sidhu, P.S., et al., *Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study*. Br J Radiol, 2006. **79**(937): p. 44-51.
65. Clevert, D.A., et al., *The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases*. Semin Ultrasound CT MR, 2013. **34**(3): p. 204-12.
66. Giannoni, M.F., et al., *Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009. **37**(6): p. 722-7.
67. Hoogi, A., et al., *Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. 431-6.
68. Partovi, S., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(1): p. W13-9.
69. Oura, K., et al., *Evaluation of Intraplaque Neovascularization Using Superb Microvascular Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasonography*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018.
70. Coli, S., et al., *Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(3): p. 223-30.
71. Shah, F., et al., *Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis?* Vasc Med, 2007. **12**(4): p. 291-7.
72. Oostendorp, M., M.J. Post, and W.H. Backes, *Vessel growth and function: depiction with contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2009. **251**(2): p. 317-35.
73. Brurberg, K.G., et al., *Fluctuations in tumor blood perfusion assessed by dynamic contrast-enhanced MRI*. Magn Reson Med, 2007. **58**(3): p. 473-81.
74. Gaens, M.E., et al., *Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation*. Radiology, 2013. **266**(1): p. 271-9.

75. Calcagno, C., et al., *Dynamic contrast enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) of atherosclerotic plaque angiogenesis*. *Angiogenesis*, 2010. **13**(2): p. 87-99.
76. Yuan, C., et al., *MRI of carotid atherosclerosis*. *J Nucl Cardiol*, 2008. **15**(2): p. 266-75.
77. William S. Kerwin, P., et al., *Inflammation in Carotid Atherosclerotic Plaque: A Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Study*. *Radiology*, 2006. **Volume 241**, (Issue 2).
78. Kerwin, W.S., et al., *MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis*. *Magn Reson Med*, 2008. **59**(3): p. 507-14.
79. Qiao, Y., et al., *Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. **33**(4): p. 755-60.
80. Michel, J.B., et al., *Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(16): p. 1977-85, 1985a, 1985b, 1985c.
81. Pelisek, J., et al., *Neovascularization and Angiogenic Factors in Advanced Human Carotid Artery Stenosis*. *Circulation Journal*, 2012. **76**(5): p. 1274-1282.
82. Saam, T., et al., *[New aspects of MRI for diagnostics of large vessel vasculitis and primary angiitis of the central nervous system]*. *Radiologe*, 2010. **50**(10): p. 861-71.
83. Saam, T., et al., *[High-resolution magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque]*. *Rofo*, 2008. **180**(2): p. 100-11.
84. Patel, R.R., et al., *Cervical carotid artery dissection: current review of diagnosis and treatment*. *Cardiol Rev*, 2012. **20**(3): p. 145-52.
85. Rodallec, M.H., et al., *Craniocervical arterial dissection: spectrum of imaging findings and differential diagnosis*. *Radiographics*, 2008. **28**(6): p. 1711-28.
86. Provenzale, J.M. and B. Sarikaya, *Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: a review of the medical literature*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **193**(4): p. 1167-74.
87. Freilinger, T.M., et al., *Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. **5**(4): p. 397-405.
88. Grimm, J.M., et al., *Characteristics of carotid atherosclerotic plaques of chronic lipid apheresis patients as assessed by in vivo high-resolution CMR--a comparative analysis*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 80.

89. Bayer-Karpinska, A., et al., *The carotid plaque imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data*. BMC Neurol, 2013. **13**: p. 201.
90. Sourbron, S., et al., *Pixel-by-pixel deconvolution of bolus-tracking data: optimization and implementation*. Phys Med Biol, 2007. **52**(2): p. 429-47.
91. Sourbron, S.P., et al., *MRI-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model*. Invest Radiol, 2008. **43**(1): p. 40-8.
92. Sourbron, S.P. and D.L. Buckley, *Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI*. NMR Biomed, 2013. **26**(8): p. 1004-27.
93. Bley, T.A., et al., *High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(1): p. 283-7.
94. Bley, T.A., et al., *Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(9): p. 1722-7.
95. Markl, M., et al., *High resolution 3T MRI for the assessment of cervical and superficial cranial arteries in giant cell arteritis*. J Magn Reson Imaging, 2006. **24**(2): p. 423-7.
96. Naggara, O., et al., *Asymptomatic spontaneous acute vertebral artery dissection: diagnosis by high-resolution magnetic resonance images with a dedicated surface coil*. Eur Radiol, 2007. **17**(9): p. 2434-5.
97. Bachmann, R., et al., *High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) at 3.0 Tesla in the short-term follow-up of patients with proven cervical artery dissection*. Invest Radiol, 2007. **42**(6): p. 460-6.
98. Bachmann, R., et al., *Spontaneous acute dissection of the internal carotid artery: high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla with a dedicated surface coil*. Invest Radiol, 2006. **41**(2): p. 105-11.
99. Naggara, O., et al., *Added value of high-resolution MR imaging in the diagnosis of vertebral artery dissection*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(9): p. 1707-12.
100. Singh, N., et al., *Advanced MRI for carotid plaque imaging*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2016. **32**: p. 83-89.
101. Speelman, L., et al., *MRI-based biomechanical parameters for carotid artery plaque vulnerability assessment*. Thrombosis and Haemostasis, 2016. **115**(3): p. 493-500.
102. Li, M., et al., *Advantage in Bright-blood and Black-blood Magnetic Resonance Imaging with High-resolution for Analysis of Carotid Atherosclerotic Plaques*. Vol. 128. 2015. 2478-2484.

103. Sun, J., et al., *Carotid magnetic resonance imaging for monitoring atherosclerotic plaque progression: a multicenter reproducibility study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015. **31**(1): p. 95-103.
104. Ingrisich, M., et al., *Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T*. *Invest Radiol*, 2012. **47**(4): p. 252-8.
105. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
106. Calcagno, C., et al., *Detection of neovessels in atherosclerotic plaques of rabbits using dynamic contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(7): p. 1311-7.
107. Brinjikji, W., et al., *Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability*. *J Neurosurg*, 2016. **124**(1): p. 27-42.
108. Kerwin, W.S., et al., *Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study*. *Radiology*, 2006. **241**(2): p. 459-68.
109. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
110. Padhani, A.R., *Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions*. *J Magn Reson Imaging*, 2002. **16**(4): p. 407-22.
111. Kerwin, W., et al., *Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque*. *Circulation*, 2003. **107**(6): p. 851-6.
112. Virmani, R., et al., *Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(10): p. 2054-61.
113. Kurosaki, Y., et al., *Carotid artery plaque assessment using quantitative expansive remodeling evaluation and MRI plaque signal intensity*. *Journal of Neurosurgery*, 2016. **124**(3): p. 736-742.
114. DeMarco, J.K. and J. Huston, 3rd, *Imaging of high-risk carotid artery plaques: current status and future directions*. *Neurosurg Focus*, 2014. **36**(1): p. E1.

7. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Tobias Saam für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe „Plaque Imaging“ am Institut für klinische Radiologie des Klinikums Großhadern bzw. der Klinik und Poliklinik für Radiologie und für seine Unterstützung während dieser Dissertation. Ebenfalls möchte ich Dr. Florian Schwarz meinen Dank aussprechen für die Betreuung während dieser Zeit. Für die Patientenakquirierung gilt mein Dank der Stroke Unit des Klinikums Großhadern.

Mein Dank gilt natürlich auch an Herrn Prof. Dr. Jens Ricke sowie seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser für die Ermöglichung der Durchführung dieser Dissertation an dem von ihm geleiteten Institut bzw. der von ihm geleiteten Klinik.

Auch möchte ich meinen Freunden danken, die mir bei vielen Fragen und technischen Problemen weiterhelfen konnten, hier ist im Besonderen Dr. med. Ozan Eren zu nennen. Meinen Eltern bzw. meiner Familie danke ich für ihre in jeder Hinsicht bedingungslose Unterstützung. Ihnen ist die vorliegende Dissertation in Dankbarkeit gewidmet.

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Black-blood Bildgebung zur Differentialdiagnose zervikaler Arteriopathien sowie Perfusions-MRT zur Darstellung der entzündlichen Aktivität atherosklerotischer Karotisplaques

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.

Zürich, 22.03.2019

Martin Hartmann