

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Der Einfluss klinischer Risikofaktoren und der
Plaquemorphologie auf die Entwicklung
atherosklerotischer Carotis-Plaques**

eine in vivo MRT Studie

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

vorgelegt von
Tilman Obenhuber
aus
Illertissen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tobias Saam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gunther Fesl
Prof. Dr. Andreas May

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andreas Schindler

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2019

Meiner Familie in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Einführung	8
1.2	Die Atherosklerotische Plaque	10
1.2.1	Plaques und AHA-Klassifikation.....	10
1.2.2	Die Vulnerable Plaque	13
1.3	Einflussfaktoren auf die Progression atherosklerotischer Plaques 16	
1.3.1	Inflammation und Plaque-Charakteristika	16
1.3.2	Klinische Einflussfaktoren	17
1.4	Verfahren der Plaquebildung der Karotiden	19
1.4.1	Farbkodierte Doppler Sonographie	19
1.4.2	CT-Angiographie.....	20
1.4.3	Hochaufgelöste MRT	20
1.5	Zielsetzung	22
2	Patienten und Methode	23
2.1	Studiendesign und diagnostische Abklärung	23
2.2	Magnetresonanztomograph und Spulentechnik	26
2.3	MR-Sequenzen und Bilddaten	27
2.4	Auswertung der Bilddaten	31
2.5	Statistische Auswertung	37
3	Ergebnisse	39
3.1	Patientenkollektiv und klinische Abklärung	39
3.2	Qualitative Plaqueanalyse	41
3.3	Quantitative Plaqueanalyse / Evaluation der Progression	43
3.3.1	Einflüsse durch Plaque-Charakteristika	43
3.3.1.1	AHA Lesion Type VI Plaques	46
3.3.1.2	Dünne / rupturierte fibröse Kappe	49
3.3.1.3	Intra-Plaque Einblutung.....	52
3.3.2	Klinische Einflussfaktoren	54
3.4	Bildbeispiele	56
4	Diskussion	62

4.1	<i>Diskussion der Methodik</i>	62
4.1.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	62
4.1.2	Bildgebung	63
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	64
4.2.1	Bildqualität	64
4.2.2	Qualitative Plaqueanalyse	65
4.2.3	Quantitative Plaqueanalyse	67
4.2.3.1	<i>Bewertung der Ergebnisse der quantitativen Plaqueanalyse</i>	69
4.2.4	Klinische Einflussfaktoren	72
4.2.5	Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	73
4.2.6	Ausblick	74
5	Zusammenfassung	76
6	Literaturverzeichnis	78
7	Abbildungsverzeichnis	90
8	Tabellenverzeichnis	92
9	Eidesstattliche Versicherung	93
10	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria Carotis Communis
ACI	Arteria Carotis Interna
AHA	American Heart Association
AHA-LT	American Heart Association Lesion Type
BMI	Body-Mass-Index
CASCADE	Computer-Aided System for Cardiovascular Disease Evaluation
CT	Computertomographie
DIR	Double-Inversion-Recovery
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging)
EKG	Elektrokardiogramm
ETL	Echo Train Length
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
FOV	Field of View
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
GRE	Gradienten-Echo
hr-bb-cMRT	Hochaufgelöste „Black-Blood“ MRT der Karotiden (High-Resolution „Black-Blood“ Carotid MRI)
IMT	Intima-Media-Dicke (Intima-Media-Thickness)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LR/NC	Fettkern (Lipid-Rich / Necrotic-Core)
MDCTA	Multidetektor-CT-Angiographie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NWI	Normalisierter Wandindex
PAT	Parallele Akquisitionstechnik
PDw	Protonendichtegewichtete Sequenz
STABW	Standardabweichung
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio)
SPI	Schichtselektive, phasensensitive Inversion-Recovery Sequenz
TE	Echozeit
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TÖE	Transösophageale Echokardiographie
TOF	Time-of-Flight
t-PA	Gewebsspezifischer Plasminogenaktivator (Tissue Plasminogen Activator)
TR	Relaxationszeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1 Einleitung

1.1 Einführung

Atherosklerose ist die häufigste Ursache für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und in westlichen Gesellschaften für etwa 50 % der Todesfälle ursächlich (1). Es handelt sich um eine systemische, fortschreitende Erkrankung, die durch die Akkumulation von Lipiden, Verkalkungen und fibrösem Gewebe in der Gefäßwand großer Arterien gekennzeichnet ist. Beim Menschen können frühe atherosklerotische Veränderungen in der Aorta bereits ab der ersten Lebensdekade nachgewiesen werden, in den Koronararterien ab der zweiten Dekade und in gehirnversorgenden Gefäßen ab der dritten bis vierten Dekade (1). In der 4.-6. Lebensdekade ist die Prävalenz der Atherosklerose bereits sehr hoch: Fernandez-Friera et al. konnten in einer Kohortenstudie mit 4184 Probanden bei über der Hälfte der asymptomatischen, 40 – 54 Jahre alten Studienteilnehmer subklinische Atherosklerose in deren Gefäßen nachweisen. Unter Probanden mit einem besonders hohen Framingham Score - der zur Risikoabschätzung für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse entwickelt wurde - wiesen sogar 95 % atherosklerotische Veränderungen auf (2). Auf der Suche nach Antworten zur Frage nach der Entstehung atherosklerotischer Veränderungen konnten durch zahlreiche epidemiologische Studien eine Vielzahl an Umweltfaktoren und genetischen Faktoren erfasst werden, die teils schon lange bekannt sind (1). Zu ihnen zählen Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Dyslipoproteinämie. Da jedoch ab einem gewissen Alter bei fast jedem Menschen atherosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden können, jedoch bei weitem nicht alle Menschen auch Komplikationen erleiden, beschäftigten sich in der Folge zahlreiche Forschungsgruppen mit den Fragen, welche Entwicklung atherosklerotische Plaques im Verlauf nehmen können, ab wann atherosklerotische Plaques in ihrer Entwicklung ein besonders hohes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen und welche Faktoren im Besonderen die Progression atherosklerotischer Plaques begünstigen und so die Entstehung „gefährlicher“ Plaques fördern. Schon 1987 berichteten Glagov et al. (3) von positivem Remodeling im Bereich der Koronararterien, bei dem es durch expansives Plaquewachstum nach außen zum Fortschreiten atherosklerotischer Läsionen ohne Stenosierung des Lumens kommt. Dies lässt den Rückschluss zu, dass der Stenosegrad als einzigem Kriterium nicht ausreicht, abschließende

Aussagen bezüglich des kardiovaskulären Risikos zu treffen (4). So konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass vulnerable Plaques mit einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse assoziiert sind (5-7). Als vulnerabel werden dabei solche Plaques bezeichnet, die aufgrund gewisser Merkmale mit einer signifikant höheren Progressionsgeschwindigkeit, als auch Komplikationsrate assoziiert sind als Plaques, welche diese Merkmale nicht aufweisen (**vgl. Kapitel 1.2.2**) (8-10). Anfangs konnten Plaques jedoch nur histologisch untersucht werden und so spielte die Kategorisierung atherosklerotischer Plaques im klinischen Alltag, beispielsweise um besonders gefährdete Patienten zu erkennen, keine Rolle. Seit einigen Jahren ist es jedoch mit Hilfe der Magnetresonanztomographie möglich, hochauflösende Schnittbilder von Gefäßabschnitten, wie beispielsweise den Karotiden, zu generieren und so atherosklerotische Plaques der Karotiden in Hinblick auf ihre Zusammensetzung in vivo exzellent zu analysieren (11-13). Diese Entwicklung ermöglichte völlig neue Wege, um der Frage nach der Plaque Progression als solcher nachzugehen (**vgl. Kapitel 1.3**). Dabei konnte bereits durch mehrere Studien nachgewiesen werden, dass bestimmte Plaquekomponenten, wie die Plaqueeinblutung, mit einer schnelleren Progression der Atherosklerose assoziiert sind (5, 14, 15). Ob Plaques mit einer Plaqueeinblutung nur lokal zu einer weiteren Progression führen, oder ob sie einen Indikator für eine besonders starke systemische Inflammation der Atherosklerose darstellen und folglich auch in anderen Gefäßen wie der kontralateralen Karotis eine verstärkte Progression beobachtet werden kann, ist noch nicht geklärt.

Die Patienten für die vorliegende Studie wurden im Rahmen einer großen, multizentrischen Studie (CAPIAS) (16) auf Stroke Units rekrutiert und standardisiert untersucht. Dies bietet sich an, da gezeigt wurde, dass insbesondere bei Patienten mit makroangiopathischer, sowie unbekannter Schlaganfallursache („kryptogene Schlaganfälle“) häufig komplizierte (vulnerable) Plaques vorliegen (17). Solche Plaques sind ein Zeichen fortgeschrittener Atherosklerose im Körper und damit bereits statt gehabter Progression in der Vergangenheit.

1.2 Die Atherosklerotische Plaque

1.2.1 Plaques und AHA-Klassifikation

Bei der Atherosklerose handelt es sich um einen chronisch inflammatorischen Prozess, der meist bereits in der Adoleszenz beginnt und zur Bildung und Progression atherosklerotischer Plaques führt. Am Anfang des Prozesses der Plaqueentwicklung steht die Einlagerung von Lipiden in die Tunica Intima der Gefäßwand (1). Diese Einlagerungen beginnen in der Regel im Bereich kleinster Endothelläsionen. Prädilektionsstellen sind Gefäßverzweigungen und Gefäßbiegungen, an denen ein turbulenter Blutstrom vorherrscht, wie beispielsweise in der Karotisbifurkation (18). Endothelzellen haben in solchen Regionen aufgrund der erniedrigten Scherkräfte auf die Gefäßwand keine einheitliche Ausrichtung. Dies trägt zu einer erhöhten Permeabilität für Makromoleküle wie LDL bei (19). Das eingelagerte LDL wird durch verschiedene biochemische Prozesse verändert, was zur Auslösung und Aufrechterhaltung einer Entzündungsreaktion führt (1). Eingewanderte Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen, nehmen über Scavenger-Rezeptoren ungehemmt LDL Partikel auf („Schaumzellen“) und platzen (20). Ihr lipophiler Inhalt entleert sich in die Umgebung und fördert die Bildung eines Fettkerns (lipid-rich/necrotic-core; LR/NC) in der atherosklerotischen Plaque. Durch die Entzündungsreaktion getriggert, wandern aus der Gefäßwandmedia auch glatte Muskelzellen in die Intima ein, die durch Bildung von fibrösem Material die Entstehung einer Bindegewebskapsel (fibröse Kappe) fördern, welche die Plaque und deren thrombogenen Inhalt vom Gefäßlumen abschirmt - andererseits aber auch zum Wachstum der Plaque beitragen. Initial wachsen die Läsionen auswärts in Richtung der Adventitia (positives Remodeling), bis ein kritischer Punkt erreicht wird, ab dem sich die Läsionen auch in Richtung des Lumens ausbreiten und dieses einengen (1).

Abhängig vom Reifegrad, ist eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung der Plaques möglich. Um Plaques anhand ihrer Morphologie zu beschreiben und in Gruppen einzuteilen, wurde deshalb, basierend auf histologischen Untersuchungen von Stary et al. 1995 die „American Heart Association Lesion Type Classification“ eingeführt (21-23), welche im Verlauf korrigiert und erweitert wurde (24, 25). Sie fungierte als Grundlage für das von Cai et al. (12) für die MRT modifizierte und histopathologisch validierte Klassifikationssystem atherosklerotischer Plaques. In der MRT-basierten Plaque-Klassifikation (**Tabelle 1**) wird zwischen den Typen I und II, sowie IV und V nach Stary et al. nicht mehr

unterschieden, da sie in der MRT nicht eindeutig zugeordnet werden können. Die von Cai et al. für die MRT modifizierte AHA-Klassifikation (12) diente in der vorliegenden Arbeit als Grundlage zur Einteilung der atherosklerotischen Plaques.

Tabelle 1: Konventionelle und für die MRT modifizierte AHA-Klassifikation

Konventionelle AHA-Klassifikation		Histologisches Korrelat	Für MRT modifizierte AHA-Klassifikation
Lesion Type	Bezeichnung		
I	Initiale Läsion	Vereinzelt Makrophagen und Schaumzellen	I-II Nahezu normale Wanddicke, keine Verkalkungen
II	Fatty Streak	Überwiegend interzelluläre Fettakkumulation	
III	Präatherom / Intermediäre Läsion	Typ II Veränderungen + kleine extrazelluläre Lipidansammlungen	III Diffuse Intimaverdickung oder kleine, exzentrische Plaque ohne Verkalkung
IV	Atherom	Typ II Veränderungen + extrazellulärer Fettkern	IV / V Plaque mit Fettkern oder Nekrose, umgeben von fibrösem Bindegewebe, Verkalkung möglich
V	Fibroatherom	Fibröses Gewebe prominent; Fettkern mit fibröser Kappe, mehrere Fettkerne mit fibrösen Kappen	
VI	Komplizierte Plaque	Oberflächendefekt, Wandhämatom / Einblutung, Thrombus	VI Komplizierte Plaque mit Oberflächendefekt, Einblutung oder Thrombus
VII	Verkalkte Plaque	Multiple Verkalkungen	VII Verkalkte Plaque
VIII	Fibröse Plaque	Kein / Geringer Fettgewebsanteil – dominierend fibröses Gewebe	VIII Fibröse Plaque ohne Fettkern, geringgradig Verkalkungen möglich

AHA = American Heart Association; nach Schindler (4), basierend auf den Klassifikationen von Stary et al. (23) und Cai et al. (12); mit freundlicher Genehmigung von Schindler, A.

Bei frühen atherosklerotischen Läsionen (American Heart Association Lesion Types (AHA-LT) I – II) finden sich Ansammlungen von Schaumzellen oder proliferierende glatte Muskelzellen in Kombination mit extrazellulärer Matrix. Solche Läsionen können sich selbständig wieder zurückbilden, daher werden sie auch als „nicht-atherosklerotisch“ bezeichnet (26). Bei Cai et al. (12) weisen die Gruppen I und II eine annähernd normwertige Wanddicke ohne Verkalkungen auf. Für eine Einteilung in III muss zumindest eine diffuse Intimaverdickung oder eine kleine exzentrische Plaque ohne Verkalkung bestehen.

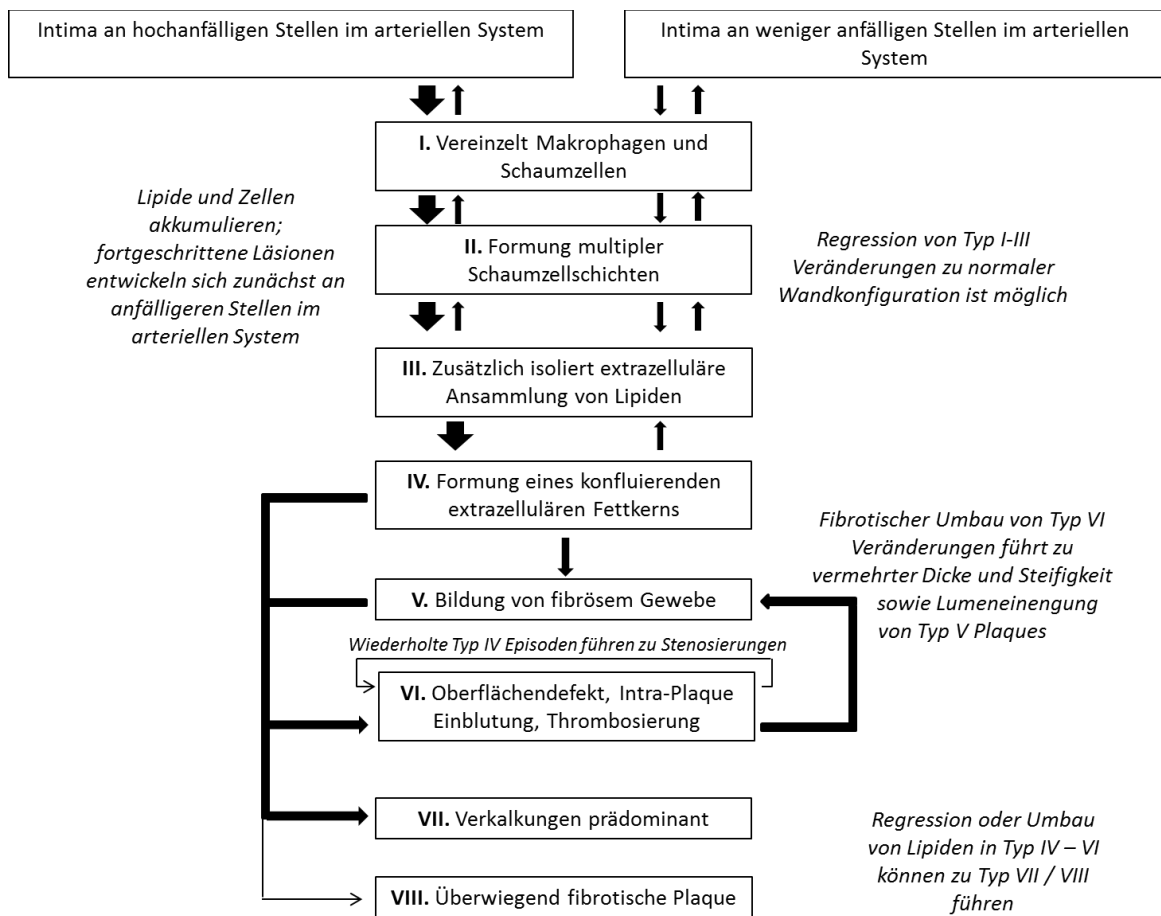
Bei fortgeschrittenen Läsionen liegen neben Fettansammlungen, Zellen und Matrixverbindungen auch Störungen von struktureller Integrität und von Reparaturmechanismen, sowie eine Verdickung der Intima und eine Deformität der Gefäßwand vor (23). Zu diesen Läsionen werden AHA-LT IV/V gezählt. Cai et al. (12) sprechen von einer AHA-LT IV/V Plaque, wenn eine Plaque mit LR/NC vorliegt; zusätzliche Verkalkungen können vorkommen.

Mit fortschreitender Plaqueprogression bilden sich aufgrund der Hypoxie und der chronischen Entzündungsreaktion kleinste Neogefäße aus den Vasa vasorum der Adventitia aus, welche in die Plaque einwachsen (20). Die bereits beschriebene fibröse Kappe führt zu einer gewissen Stabilisierung der Plaque. Die fibröse Kappe kann im Rahmen der im Fettkern stattfindenden Entzündungsprozesse jedoch ausdünnen und rupturieren, ein Vorgang, der zu einer starken Destabilisierung der Plaque beiträgt. Die freigelegten Plaquebestandteile fördern die Thrombozytenaggregation, in Folge derer sich ein luminaler Thrombus entwickeln und, abhängig von der Lokalisation, in die Hirngefäße embolisieren und einen Schlaganfall auslösen kann. Die Plaqueruptur kann außerdem zu einer Intra-Plaque Einblutung in den Fettkern führen (4). Eine Einblutung in die Plaque mit nachfolgender Destabilisierung kann aber auch durch eine Ruptur der zarten Neogefäße entstehen (27). Bei Vorliegen einer Plaque mit Oberflächendefekt und / oder Einblutung und / oder Thrombus sprechen Cai et al. von einer AHA-LT VI Plaque.

Im weiteren Verlauf bilden sich häufig Verkalkungen in der Plaque, welchen, abhängig von ihrer Lokalisation, ein stabilisierender oder destabilisierender Einfluss (bei ins Lumen ragenden Verkalkungen – sogenannten „calcified nodules“) beigemessen wird (28, 29).

Abbildung 1 gibt einen schematischen Überblick über die Entwicklung atherosklerotischer Plaques.

Abbildung 1: Schema der Plaque-Entwicklung



nach Stary et al. (24)

1.2.2 Die Vulnerable Plaque

Um atherosklerotische Veränderungen zu erfassen, die mit einem besonders hohen Risiko für eine rasche Progression und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen, wurde - unabhängig von der AHA-Klassifikation - das Konzept der vulnerablen Plaque entwickelt. Dieses Konzept geht davon aus, dass überwiegend biologische Eigenschaften der Plaque eine Ruptur fördern (30). Dazu zählen ein großer Fettkern, ein hoher Anteil von Monozyten (31) und Lymphozyten und ein geringer Kollagengehalt der Plaque. Die Stabilität einer Plaque wird somit nicht primär durch den Grad der Lumeneinengung beeinflusst (30). Vulnerable Plaques tendieren aufgrund des hohen Lipidgehalts zu passiver Ruptur aufgrund mechanischer Stimuli. Außerdem kann es zu einer Makrophagen-abhängigen aktiven Ruptur aufgrund des Matrixabbaus durch Metalloproteasen und Schwächung der fibrösen Kappe kommen (30). Basierend auf Ergebnissen aus Studien an Koronararterien definierten Naghavi et al. Kriterien für die klinische und pathologische Beurteilung vulnerabler Plaques (4, 9). Vulnerable Plaques werden

hier anhand von fünf Haupt-, und fünf Nebenkriterien gekennzeichnet (**Tabelle 2**). Bei Vorhandensein mindestens eines Hauptkriteriums erhöht sich nach dieser Klassifikation die Komplikationsrate der untersuchten Plaque. Auch die Progressionsgeschwindigkeit erhöht in wesentlichem Maße die Vulnerabilität einer Plaque (8).

Tabelle 2: Kriterien der vulnerablen Plaque

Hauptkriterien:

- Aktive Inflammation (Einwanderung von Monozyten und Makrophagen, gelegentlich T – Zellen)
- Dünne fibröse Kappe und prominenter Fettkern
- Endotheliale Denudation mit Thrombozytenaggregation
- Rupturierte fibröse Kappe
- Lumeneinengung > 90 %

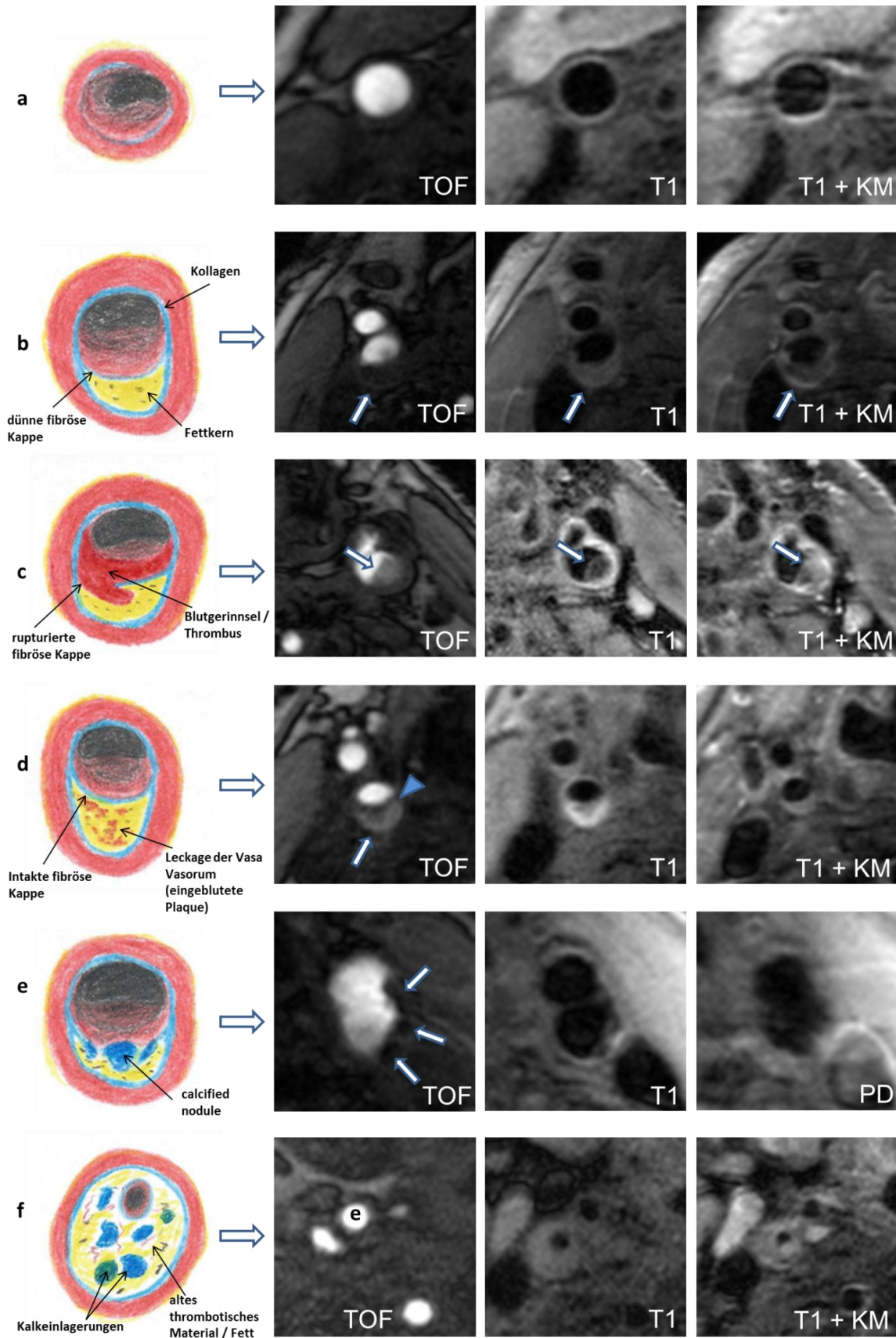
Nebenkriterien:

- Oberflächliche, lumennahe Verkalkung („calcified nodule“)
- Leuchtend gelbe Plaque (Angioskopie)
- Einblutung in die Plaque
- Endotheliale Dysfunktion
- Positives Remodeling (nach außen hin wachsende Plaque)

Nach Naghavi et al. (8)

Abbildung 2 gibt einen Überblick über verschiedene Arten vulnerabler Plaques und ihre Darstellung in der MRT.

Abbildung 2: Beispiele vulnerabler Plaques



Verschiedene Typen vulnerabler Plaques nach Naghavi et al. (8) und Darstellung in der MRT mittels Beispielbildern aus dem Patientenkollektiv dieser Arbeit.

a, unauffällige Gefäßwand (AHA-LT I). b, rupturgefährdete Plaque mit dünner fibröser Kappe und großem Fettkern (Pfeile; AHA-LT IV/V). c, rupturierte Plaque mit intraluminalen Thrombus (Pfeile). d, eingeblutete Plaque durch Leckage der Vasa Vasorum (weiße Pfeile) und intakter fibröser Kappe (blaue Pfeilspitzen; c und d jeweils AHA-LT VI). e, ins Gefäßlumen ragende Verkalkung („calcified nodule“). f, chronisch stenotische Plaque mit oft starken Verkalkungen und altem thrombotischen Material („e“ = Carotis externa).

1.3 Einflussfaktoren auf die Progression atherosklerotischer Plaques

Unter der Progression atherosklerotischer Plaques kann sowohl die sich über viele Jahre vollziehende qualitative Umwandlung früher atherosklerotischer Läsionen in komplizierte Plaques verstanden werden (14), als auch die Veränderung quantitativer Parameter wie eine Zunahme der Wanddicke, oder eine Verringerung der Lumenfläche.

1.3.1 Inflammation und Plaque-Charakteristika

Durch histologische Studien konnte retrospektiv gezeigt werden, dass die Inflammation in atherosklerotischen Plaques die Schlüsselrolle für eine Progression dieser Plaques einnimmt (32). Eine entscheidende Rolle nehmen dabei die in fortgeschrittenen Plaques gehäuft auftretenden Einblutungen ein. Durch die Akkumulation der in hohem Maße Cholesterin enthaltenden Erythrozytenmembranen (33) in der Plaque wird die Makrophageninfiltration gesteigert (27). So konnten in Plaques mit Intra-Plaque Einblutungen histologisch erhöhte Spiegel an Entzündungsmediatoren und größere Fettkerne nachgewiesen werden (34).

Durch technische Fortschritte in der Magnetresonanztomographie konnte gezeigt werden, dass atherosklerotische Plaques mit exzellenter Korrelation zur Histologie dargestellt werden können. Der entscheidende Vorteil der im Vergleich zur Histologie beliebig wiederholbaren Messungen *in vivo* sind mögliche Verlaufsbeurteilungen in prospektiven Studien. Daher stellte sich die Frage, ob Intra-Plaque Einblutungen und andere Plaque-Charakteristika Indikatoren vermehrter bzw. beschleunigter Progression darstellen könnten. So konnte mit Hilfe der MRT in mehreren Studien bei Beobachtungszeiträumen zwischen einem bis zwei Jahren gezeigt werden, dass Intra-Plaque Einblutungen tatsächlich mit

einer Progression atherosklerotischer Plaques assoziiert sind (14, 15). Takaya et al. berichteten von einer signifikant höheren prozentualen Steigerung der Wandfläche und des LR/NC ipsilateral im Verlauf bei Patienten mit eingebluteten Plaques (14). Sun et al. berichteten von einer signifikanten Zunahme des Wandvolumens ipsilateral bei Patienten mit eingebluteten Plaques (15) und von einer ipsilateralen Progression des LR/NC (35). In bisherigen Studien bestand das Patientenkollektiv jedoch oftmals aus Patienten mit höhergradigen (50-79%) Stenosen und die Beobachtung der Entwicklung der Carotis-Plaques erfolgte nur ipsilateral zur Stenose. Zudem liegen keine Daten vor, die den Einfluss anderer Parameter vulnerabler Plaques, wie den AHA Plaquetyp oder das Vorliegen einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe auf die Plaqueprogression untersuchen. Ob höhergradige Plaques nur lokal zu einer beschleunigten Progression führen oder Auslöser bzw. Resultat einer systemischen Inflammation darstellen und folglich auch in anderen Gefäßen wie der kontralateralen Karotis eine verstärkte Progression bedingen, ist noch nicht geklärt. Hinweise auf systemische Einflüsse gibt es. So konnten Sun et al. einen Zusammenhang zwischen eingebluteten Carotis-Plaques und stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen nachweisen (36). Interessanterweise sind systemische Entzündungsparameter in von Atherosklerose betroffenen Menschen oft erhöht, wobei unklar ist, inwieweit solche erhöhten Spiegel Ursache und / oder Folge der Atherosklerose sind. Entsprechend scheinen vulnerable Plaques einerseits Zeichen einer bereits stattgehabten Progression zu sein, andererseits eine solche noch einmal zu beschleunigen. Klinisch ist ein genaueres Verständnis des Prozesses der Plaqueprogression deshalb wichtig, da bereits nachgewiesen wurde, dass vulnerable Plaques mit einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse assoziiert sind (5-7) und mit einer zunehmend breiten Auswahl an medikamentösen Optionen verhindert werden könnten.

1.3.2 Klinische Einflussfaktoren

Die meisten Studien zur Evaluation des Einflusses klinischer Faktoren auf die Atherosklerose nutzen die farbkodierte Doppler Sonographie zur Messung der Intima-Media Dicke. Als wesentliche klinische Einflussfaktoren für die Progression atherosklerotischer Plaques haben sich traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie herausgestellt, während sportliche Aktivität und ein normwertiges HDL-Cholesterin eine Progression scheinbar aufhalten (37, 38). Den Risikofaktoren wird in Kombination eine kumulative Wirkung auf die Progression der Intima-Media Dicke zugeschrieben. Auf Bifurkationshöhe wurde zusätzlich zu

oben genannten Faktoren ein beschleunigter Effekt für männliches Geschlecht und das Vorliegen eines Diabetes mellitus beschrieben (37),(39).

Statine kommt in der medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen eine Schlüsselrolle zu, denn sie senken das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall - auch bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit durch ein solches Ereignis symptomatisch geworden sind (40-42). Es wird angenommen, dass Statine dabei über eine Stabilisierung atherosklerotischer Plaques wirken. In einer Übersichtsarbeit identifizierten Noyes et al. 31 von insgesamt 50 analysierten Studien, bei denen unter Statintherapie eine Plaqueregression in der Karotis, den Koronarien oder der Aorta gezeigt wurde. In Bezug auf die Karotiden wurden 22 Studien evaluiert. 10 davon zeigten eine Regression, vier eine Verlangsamung der Progression und fünf keinen Unterschied im Vergleich zu jeweiligen Kontrollgruppen. Eine Plaque-Regression wurde dabei durchschnittlich nach einem Zeitraum von 19,7 Monaten Einnahmedauer beobachtet (43). Dabei scheinen Statine insbesondere zu einer Verringerung atherosklerotischer Fettkerne zu führen und auf diese Weise die Plaque-Zusammensetzung positiv zu beeinflussen (44, 45). Diese Effekte lassen sich nicht nur auf die reine lipidsenkende Wirkung dieser Medikamente zurückführen. Durch sogenannte pleiotrope Effekte hemmen Statine die subklinische systemische Inflammation, der eine wesentliche Rolle bei der Progression der Atherosklerose zukommt (46-49). Mittels MRT stellten Corti et al. bereits im Jahr 2001 auf einem 1,5T MRT Scanner eine signifikante Regression atherosklerotischer Carotis-Plaques (Wanddicke und OWA) bei asymptomatischen hypercholesterolemischen Patienten fest, die über einen Zeitraum von 24 Monaten mit Simvastatin behandelt worden waren (50, 51).

Nach heutigem Kenntnisstand wirken sich hohe HDL-Spiegel günstig auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen aus. So waren unter anderem in der *Framingham-Heart*-, und in der *Treating to New Targets (TNT)*-Studie höhere HDL-C-Spiegel mit einer geringeren Rate kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (52, 53). Dabei waren diese Effekte des HDL unabhängig von denen des LDL zu beobachten. Von den Patienten mit niedrigen LDL-Cholesterinspiegeln hatten die mit niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln ein um etwa 40% erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten mit einem höheren HDL-Spiegel. Niedriges HDL wird daher heute als ein Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen. Klinische Studien belegen zudem, dass eine Erhöhung des HDL-Spiegels zu einer verlangsamten Progression bzw. sogar zu einer Regression atherosklerotischer Plaques führen kann (54, 55). Die protektive Wirkung des HDL hat dabei vielfältige Ursachen: HDL führen zu einem

Abtransport von Cholesterin aus den atherosklerotischen Plaques in die Leber (56); des Weiteren wird die Funktion und Reparatur von Endothelzellen gefördert (57, 58) und in der Literatur wurden ebenfalls antithrombotische wie antiapoptotische Wirkungen beschrieben (57, 58).

1.4 Verfahren der Plaquebildung der Karotiden

Hauptziel der heutigen Plaquebildung der Karotiden ist das Erfassen von therapiebedürftigen Risikopatienten, die Gefahr laufen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Dies kann die primäre, aber auch die sekundäre Prävention betreffen. Mit der farbkodierten Doppler Sonographie (FKDS), der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie steht eine breite Auswahl an nicht invasiven Techniken zur Verfügung.

1.4.1 Farbkodierte Doppler Sonographie

Die farbkodierte Doppler Sonographie ist allgemein als die Standard-Modalität für die Diagnostik atherosklerotisch bedingter Stenosen der Carotis-Bifurkation anerkannt (59). Diese hochauflösende, nicht-invasive Technik ohne Strahlenbelastung ist praktisch überall verfügbar, schnell durchgeführt und ausgewertet und mit relativ geringen Kosten verbunden. Relevante Parameter bezüglich der Plaquevulnerabilität wie der Stenosegrad (über Morphologie und das Flussprofil beim Doppler) oder das Messen der Intima-Media Dicke können erfasst werden, wobei gerade beim Messen des Stenosegrades Schwächen bestehen: verkalkte Plaques können zu starken Artefakten führen, die eine exakte Bestimmung des Stenosegrades erschweren. Zusätzlich kann es schwierig sein, eine subtotalen von einer kompletten Okklusion zu unterscheiden (60-63). Eine der größten Limitationen der Sonographie ist die schlechte Inter-, und Intra-reader-Reliabilität, zum Beispiel bei der Messung der Intima-Media Dicke (64-67).

Auch wenn einzelne Plaquekomponenten besser in der CT oder MRT dargestellt werden können, erlaubt die FKDS durch die Differenzierung von echoreichen Plaques aus hauptsächlich fibrösem Bindegewebe und echoarmen Plaques mit einem hohen Weichgewebsanteil (z.B. Fettgewebe, Blut/Thrombus) Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre Risiko (68). Auch Oberflächenirregularitäten wie Ulzerationen, aber auch Thromben können in der FKDS erfasst werden und

erhöhen unabhängig vom Grad der luminalen Stenosierung das Schlaganfallrisiko (10).

1.4.2 CT-Angiographie

Die Multi-Detektor-CT-Angiographie (MDCTA) ist eine schnelle, günstige und weit verfügbare Technik mit guter Reproduzierbarkeit (59). Im Unterschied zum Ultraschall können in der CT insbesondere Verkalkungen ausgezeichnet dargestellt werden, wobei starke Verkalkungen durch blooming Artefakte zu einer Überschätzung des Stenosegrades führen können. Im Vergleich mit histologischen Schnitten zeigt die CT im Hinblick auf Verkalkungen eine sehr gute Übereinstimmung (69). Da sich die Dichtewerte häufiger Plaquekomponenten wie Fettkern, Einblutung und Bindegewebe überlappen, kann aktuell praktisch keine sichere Unterscheidung dieser Komponenten getroffen werden (69). De Weert et al. zeigten 2006 im Vergleich mit der Histologie eine gute Korrelation in Hinblick auf die Darstellung der gesamten Plaqueausdehnung, die Wanddicke der Carotis, der Verkalkungen und des fibrösen Gewebes. Auch Ulzera konnten nachgewiesen werden. Der Fettkern konnte jedoch nur bei mäßiggradig verkalkten Plaques adäquat quantifiziert werden (70). Saba et al. stellten fest, dass die diagnostische Genauigkeit der Erfassung von Ulzera in der CT deutlich höher ist als in der Sonographie (71, 72). Anders als die Sonographie kann die CT nicht am Patientenbett durchgeführt werden und die Charakterisierung und Quantifizierung einzelner Plaquebestandteile ist schlechter als in der MRT. Andererseits wird die CT-Angiographie oft als Teil der Standarddiagnostik bei Patienten mit Schlaganfall durchgeführt (69). Für Verlaufskontrollen atherosklerotischer Plaques scheint der Calcium Score, der im CT sehr gut erfasst werden kann und Rückschlüsse auf die Ausdehnung atherosklerotischer Läsionen im Körper erlaubt, weniger gut geeignet, da das kardiovaskuläre Risiko nicht direkt mit dem Grad der Verkalkungen assoziiert scheint und Verkalkungen unter Statintherapie sogar zunehmen (73). Weitere Nachteile der CT-Angiographie sind die Strahlenbelastung sowie die Nebenwirkungen und Einschränkungen der Kontrastmittelapplikation.

1.4.3 Hochaufgelöste MRT

In den vergangenen Jahren hat die hochaufgelöste „Black-Blood“ MRT der Halsgefäße (hr-bb-cMRT) im Bereich der Plaquebildung deutlich an Wert gewonnen. Durch diese Technik können die Halsgefäße mittlerweile im Submillimeterbereich dargestellt werden (4). Durch die Kombination verschiedener

Aufnahmetechniken und Wichtungen ist eine detaillierte Beurteilung von Gefäßwand, Stenosen und Plaques mit ihren Bestandteilen möglich. Der Identifikation der einzelnen Komponenten liegen ihre jeweiligen typischen Signalcharakteristika in den verschiedenen gewichteten MRT-Sequenzen zu Grunde (12). So ist es möglich, Verkalkungen oder einen Fettkern, *in vivo* in hoher Übereinstimmung mit der Histopathologie zu charakterisieren und quantifizieren (11, 12, 74). Die Plaques können anschließend nach der für die MRT modifizierten AHA-Klassifikation eingeteilt werden (12) und die Vulnerabilität der Plaques eingeschätzt werden (13, 75). Eine zusätzliche Steigerung von Exaktheit und Reliabilität der quantitativen Plaqueanalyse kann, insbesondere in Hinblick auf Aussagen zum Fettkern und dessen Abgrenzung zur fibrösen Kappe, durch die Anwendung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels erreicht werden (76).

In den klinischen Alltag hat die hochaufgelöste MRT der Halsgefäße noch keinen breiten Einzug erhalten. Für die relativ zeitaufwendige Bildakquisition werden spezielle Oberflächenspulen (77) und Untersuchungsprotokolle benötigt. Die räumliche Auflösung ist aufgrund der Schichtdicke von 1-2 mm trotz sehr hoher axialer Auflösung geringer als in der CT-Angiographie. Durch Schluck-, und Bewegungsartefakte kommt es immer wieder zu Bildern mit eingeschränkter Qualität (4). Durch neuere Studien an 3-T-Scannern konnte allerdings gezeigt werden, dass unter Verwendung der Parallelen Bildgebung (PAT) die Scanzeit nahezu halbiert und aufgrund der höheren Feldstärke und konsekutiv höherer Signalausbeute auch die Anzahl an nicht verwertbaren Untersuchungen deutlich verringert werden kann (4, 78). Darüber hinaus sind für die Detektion einzelner Plaquebestandteile, wie z.B. einer Einblutung, keine aufwändigen Protokolle, sondern auch einzelne Sequenzen ausreichend, die sogar ohne dezidierte Oberflächenspulen in ca. 5 min Untersuchungszeit akquiriert werden können (79).

1.5 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob bestimmte Charakteristika vulnerabler Plaques, wie eine Einblutung, eine dünne/rupturierte fibröse Kappe oder eine komplizierte AHA Typ VI Plaque unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer schnelleren Plaqueprogression assoziiert sind als Plaques ohne diese Charakteristika.

Hierfür wurden Schlaganfallpatienten nach vorher festgelegten Ein-, und Ausschlusskriterien in einer prospektiven, multizentrischen Studie auf Stroke Units rekrutiert und auf einem 3T-MRT unter Anwendung eines Multi-Sequenz-Protokolls zum Baseline-Zeitpunkt sowie nach 12 Monaten (Follow-up Zeitpunkt) untersucht. Atherosklerotische Carotis-Plaques im Bereich der zum Schlaganfall ipsi-, als auch kontralateralen Seite wurden mittels „bright“- und „black-blood“-Sequenzen erfasst und anhand ihrer Zusammensetzung klassifiziert. Unterschiedliche Parameter wie die Lumen-, oder Wandfläche wurden zusätzlich quantitativ erfasst. Im Anschluss wurden die Ergebnisse beider Untersuchungen verglichen und der Effekt sowohl klinischer kardiovaskulärer Risikofaktoren, als auch verschiedener in der MRT erfasster, für vulnerable Plaques charakteristische Plaquemorphologien (dünne / rupturierte fibröse Kappe, Intra-Plaque Einblutung, AHA-LT VI Plaque) auf die Progression der ipsi-, aber auch kontralateralen Plaques evaluiert. Zudem wurde auch das Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Rezidivereignisse im Patientenkollektiv dokumentiert. Durch die zusätzliche, in früheren Studien nicht berücksichtigte Untersuchung der Gegenseite sollen systemische Effekte vulnerabler Plaques evaluiert werden bzw. untersucht werden, ob vulnerable Plaques einen Indikator darstellen könnten für eine fortgeschrittene, rasch progrediente atherosklerotische Erkrankung im gesamten Körper (*vulnerabler Patient*). Diese Studie soll dazu beitragen, ein Hochrisikokollektiv für kardiovaskuläre (Rezidiv-) Ereignisse zu identifizieren und die Diskussion anregen, Plaquebildung bei geeigneten Patienten zukünftig in klinische Protokolle im Sinne (sekundär-) präventiver Maßnahmen zu implementieren.

2 Patienten und Methode

2.1 Studiendesign und diagnostische Abklärung

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen einer großen, multizentrischen Kohortenstudie (CAPIAS) erhoben (16). CAPIAS steht für „CArotid Plaque Imaging in Acute Stroke“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01284933). Insbesondere die Bedeutung von komplizierten Plaques bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall soll in dieser Studie untersucht werden. Die Studie wurde im Februar 2011 in einer Kooperation der Klinik und Poliklinik für Radiologie sowie des Instituts für Schlaganfall- und Demenzzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität gestartet (16). Mittlerweile beteiligen sich Forscherteams dreier weiterer deutscher Universitäten an der Studie (Technische Universität München, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Eberhard-Karls-Universität Tübingen). Die Zentren verwenden identische MR-Protokolle, identische MRT-Scanner, identische MRT-Oberflächenspulen sowie eine identische Daten-Aufbereitung durch die Nutzung von TeleForm (Electric Paper GmbH, Lüneburg). Die Studie wurde von der jeweiligen lokalen Ethikkommission genehmigt. Die Methodik der vorliegenden Arbeit weist aufgrund der bereits in Vorläuferstudien etablierten Herangehensweise deutliche Überschneidungen insbesondere mit der Dissertation von Schindler, A. auf (4).

Seit 02/2011 werden im Rahmen der CAPIAS Studie Patienten der beteiligten Stroke Units mit ischämischem Schlaganfall und unilateralen, in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) positiven Läsionen im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna (ACI) anhand der Ein-, und Ausschlusskriterien (**Tabelle 3**) durch die radiologischen und neurologischen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe rekrutiert. In die vorliegende Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die bis 09/2013 rekrutiert worden waren. Für einen Studieneinschluss mussten gemäß Einschlusskriterien Plaques von mindestens 2 mm Dicke in der Arteria Carotis Communis (ACC) oder der Arteria Carotis Interna (ACI) vorhanden sein, was einer übermäßig hohen Anzahl „negativer“ Plaquebefunde in der MRT vorbeugte. Dieses Kriterium wurde mittels Ultraschall-Untersuchung der Halsgefäße oder klinisch durchgeführter CTA bestimmt. Patienten mit hochgradiger Stenose ($\geq 70\%$ nach NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) wurden ausgeschlossen, da diese nach den aktuellen Leitlinien normalerweise eine sofortige invasive Behandlung, wie etwa eine Karotisendarterektomie oder einen Karotisstent erhalten. Eine Stenose $\geq 70\%$ wurde definiert als eine maximale systolische Geschwindigkeit von ≥ 300 cm/s auf Höhe der

ausgeprägtesten Stenosierung. Weitere Ausschlusskriterien waren bilaterale DWI positive Läsionen in der kranialen MRT sowie Infarkte im Bereich der posterioren Strombahn.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter > 49 Jahre
- Akuter Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA)
- Neurologische Symptome passend zu einer Ischämie im Territorium der A. carotis interna
- Symptombeginn vor maximal 7 Tagen
- Eine oder mehrere akute ischämische Läsionen, sichtbar in einer diffusionsgewichteten MRT Sequenz (DWI) im Territorium einer einzelnen A. carotis interna
- Detektion atherosklerotischer Plaques im Ultraschall oder CTA in der ipsi-, oder kontralateralen A. carotis (Plaquedicke mindestens 2 mm; Plaquebereich höchstens 1 cm proximal oder distal von der Karotisbifurkation entfernt)
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien:

- Primäre Überweisung in auswärtiges Krankenhaus
- DWI positive Läsionen außerhalb des Territoriums einer einzelnen A. carotis interna
- Chirurgische Intervention innerhalb von 24 Stunden vor der Studien-MRT
- Stattgehabte Bestrahlung im Bereich der Halsregion
- Stenose $\geq 70\%$ (NASCET) der A. carotis ipsilateral zu Schlaganfall oder TIA (Bestimmung mittels Ultraschall: systolischer Peak Flow ≥ 300 cm/s)
- Kreatinin Level \geq zweifach erhöht zum beim jeweiligen Labor angegebenen maximalen Grenzwert des Normalbereichs innerhalb der letzten 30 Tage vor Studien-MRT oder renale Clearance ≤ 30 ml/Minute
- Standardmäßige Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchungen

TIA = Transitorische ischämische Attacke; DWI = Diffusion Weighted Imaging (Diffusionsgewichtete Sequenz); CTA = CT Angiographie; NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Standardmäßig wurden bei jedem Patienten im Rahmen der umfassenden Schlaganfallabklärung – unter Voraussetzung einer vorliegenden Patienteneinwilligung und fehlender Kontraindikationen – folgende Untersuchungen realisiert: Laboruntersuchungen (inkl. Elektrolyte, Differenzialblutbild, Gerinnungsstudien, hs C-reaktives Protein, Interleukin, Lipid Status), 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG), 24-Stunden EKG, transthorakale Echokardiographie (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TÖE), Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße, transkranieller Doppler und MRT des Schädels. Mittels TÖE wurde der Aortenbogen auf das Vorliegen atherosklerotischer Plaques untersucht. Bei klinischer Indikation wurden darüber hinaus weitere Tests (z.B. Liquoranalyse, konventionelle Angiographie)

durchgeführt. Auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse wurden die Patienten nach der TOAST-Klassifikation (80) von zwei erfahrenen Neurologen in Bezug auf die wahrscheinlichste Ätiologie des Schlaganfalls (z.B. kardioembolisch) eingeteilt.

Nach umfangreicher Aufklärung über die Studie, geplante Untersuchungen, deren Besonderheiten und mögliche Kontraindikationen, willigten die Patienten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden kardiovaskuläre Einflussfaktoren der Patienten registriert und nach einem Jahr im Rahmen der Follow-up Untersuchung erneut erhoben. Unter anderem wurden folgende Parameter erhoben: Geschlecht, Gewicht, Alter, Größe, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Familienanamnese bezüglich Herz-Kreislaufkrankungen, Raucheranamnese, koronare Herzerkrankung, Alkoholanamnese, eine Anamnese über die körperliche Betätigung und die vor dem Schlaganfall und bis zur Follow-up Untersuchung eingenommene Medikation. Die Definitionskriterien der kardiovaskulären Risikofaktoren für diese Studie können **Tabelle 4** entnommen werden.

Ebenso wurden über den Beobachtungszeitraum kardiovaskuläre Rezidivereignisse registriert. Hierzu zählten Angina Pectoris, Myokardinfarkt, pAVK, TIA und Schlaganfall.

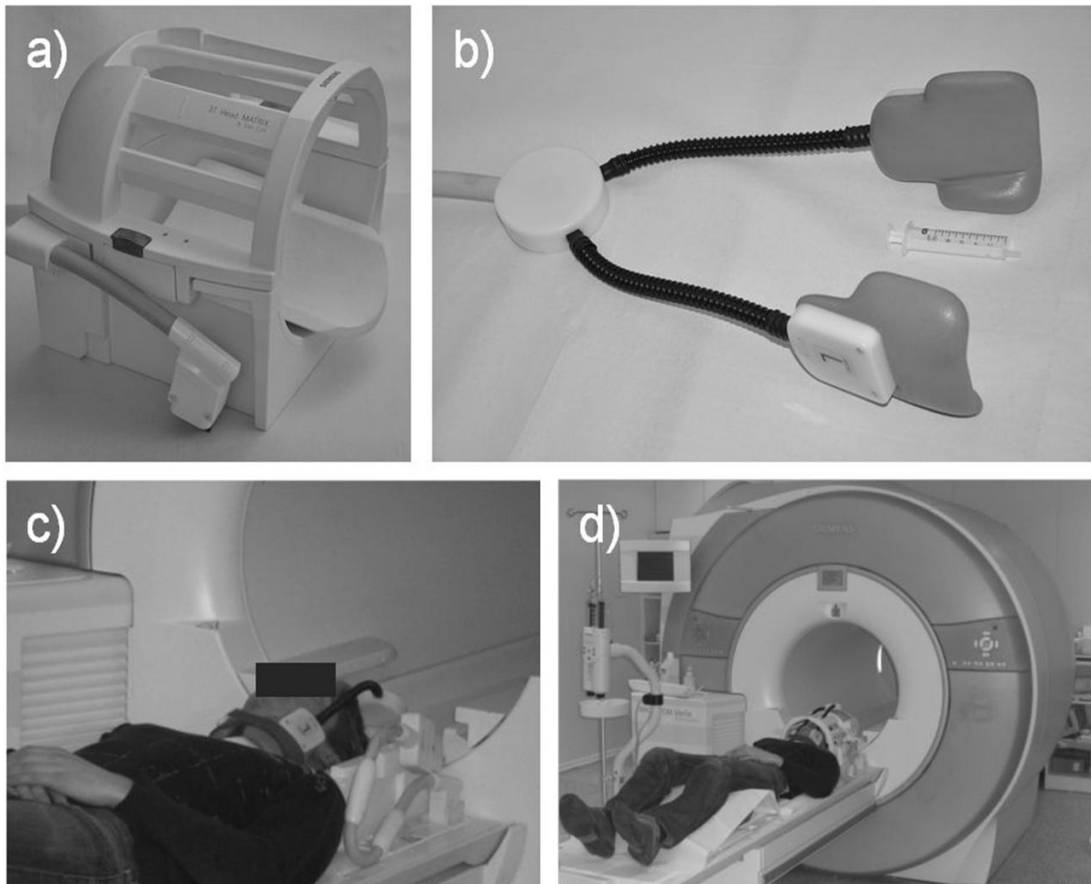
Tabelle 4: Definitionskriterien kardiovaskulärer Einflussfaktoren

Diabetes mellitus	Feststehende Diagnose / Antidiabetika in der Medikation / HbA1c \geq 6,5 % / Nüchtern-Glukose \geq 130 mg/dl
Übergewicht	BMI \geq 27
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Diagnostizierte KHK / Angina Pectoris in Vorgeschichte / Myokardinfarkt in Vorgeschichte
Nikotinabusus	Aktueller Raucher / Ex-Raucher
Hypertonus	Systolisch \geq 140 mmHg / diastolisch \geq 90 mmHg / antihypertone Medikation / feststehende Diagnose
Hypercholesterinämie	Feststehende Diagnose / LDL \geq 160 mg/dl / Gesamt-Cholesterin $>$ 200 mg/dl
Positive Familienanamnese	Eltern / Geschwister
Sportliche Betätigung	\geq 1/Woche körperliche Betätigung
Alkoholkonsum	\geq 1/Woche regelmäßiger Konsum

BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzkrankheit;

2.2 Magnetresonanztomograph und Spulentechnik

Die Karotiden der für die Studie rekrutierten Patienten wurden auf einem 3.0T Magnetresonanztomographen (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) zur Baseline Untersuchung innerhalb von 7 Tagen nach dem Schlaganfall sowie nach 12 Monaten (Follow-Up) untersucht. Durch Gebrauch einer speziellen 4-Kanal Halsoberflächenspule (Machnet B.V., Eelde, Niederlande), welche beidseits am Hals angelegt wird, konnte das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), als auch die örtliche Auflösung im Vergleich zu gewöhnlich genutzten Halsspulen verbessert werden (4). Eine nahezu unbegrenzte Kombination der verwendeten Oberflächenspule mit anderen Hals-/Körperspulen oder, wie in der vorliegenden Arbeit, mit einer Kopfspule, ist aufgrund ihrer flexiblen Bauweise problemlos möglich (78) (**Abbildung 3**). Die Kopfspule hat den Nebeneffekt, dass der Patientenkopf bei erhaltenem Komfort gut fixiert werden kann und durch Minimierung geringerer (gewollter und ungewollter) Bewegungen des Patienten die Bildqualität weniger beeinträchtigt wird (4).

Abbildung 3: Patientenlagerung und Spulenanordnung

a) Kopfspule und b) Halsspule für die Carotis-Plaquerbildung mittels hochauflösender MRT. Die Halsspule liegt direkt der Haut des Patienten auf. Aus Abbildungen c) und d) geht die Kombination der beiden Spulensysteme hervor. Mit freundlicher Genehmigung von Schindler, A.

2.3 MR-Sequenzen und Bilddaten

Alle Patienten wurden standortübergreifend mit einem identischen Multi-Sequenz Protokoll untersucht (**Tabelle 5**). Für die Untersuchung atherosklerotischer Plaques der Halsgefäße kamen folgende Sequenzen zum Einsatz: TOF-MR-Angiographie, axiale fettgesättigte T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe, sowie axiale fettgesättigte PD- und T2-gewichtete Sequenzen. Die Unterdrückung des Flusssignals im Gefäßlumen erfolgte bei den T1-gewichteten Sequenzen mittels DIR-Präpuls und bei PD- und T2-gewichteten Sequenzen mittels Inflow- / Outflow- Sättiger.

Tabelle 5: MRT-Studienprotokoll

	T1w +/- KM	PDw	T2w	TOF
Sequenz	2D-TSE	2D-TSE	2D-TSE	3D-GRE
EKG-Gating	nein	nein	nein	nein
Fettunterdrückung	ja	ja	ja	ja
TR (ms)	800	3000	3000	21
TE (ms)	13	13	65	3,7
PAT Faktor	2	2	2	2
ETL	11	13	13	n.a.
Flip Winkel (°)	180	180	180	25
FOV (mm²)	120 x 120	120 x 120	120 x 120	160 x 160
Matrix	240 x 320	240 x 320	240 x 320	240 x 320
Schichtanzahl	16	18	18	114
Schichtdicke (mm)	1	1	1	2
Pixelgröße (mm²) (interpoliert)	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)	0,5 x 0,5 (0,25 x 0,25)
Scanzeit (min)	4:38	2:08	2:08	4:11
Flussunterdrückung	DIR	Inflow Unterdrückung (Arterien + Venen)	Inflow Unterdrückung (Arterien + Venen)	Inflow Unterdrückung (Venen)

DIR = Double-Inversion-Recovery; ETL = Echo Train Length; FOV = Field of View; GRE = Gradienten-Echo; KM = Kontrastmittel verstärkt; TE = Echozeit; PAT = Parallele Akquisitionstechnik; TOF = Time-of-flight; TR = Relaxationszeit; TSE = Turbo Spin Echo
EKG = Elektrokardiogramm;

Es konnte gezeigt werden, dass für die Identifizierung von Plaquekomponenten einzelne Sequenzen wie T1- oder T2-gewichtete genügen (81, 82). Um jedoch die genaue Plaquezusammensetzung, insbesondere zur Ermittlung des AHA-LT, zu analysieren, hat sich eine Kombination mehrerer unterschiedlich gewichteter Sequenzen als nötig erwiesen (83). Diese werden, abhängig von der generierten Signalintensität des Blutes im Vergleich zum benachbarten Gewebe, in Spin-Echo (SE) basierte „black-blood“ und Gradienten-Echo (GRE) basierte „bright-blood“-Sequenzen unterteilt. Aufgrund unterschiedlicher Aussagen in Hinblick auf die Plaquezusammensetzung, die aus der Auswertung von „black-blood“- und „bright-blood“-Sequenzen getroffen werden können, hat sich die Akquisition und kombinierte Evaluation beider Techniken etabliert (4, 84).

In „bright-blood“-Sequenzen, wie z.B. der Time-of-flight (TOF-) Sequenz wird das Signal des perivaskulären Gewebes supprimiert und das Signal des im Lumen fließenden Blutes verstärkt (4). Solche Sequenzen sind insbesondere für die Detektion kleiner, lumennaher Kalzifikationen behilflich, die aufgrund ihres

hypointensen Signalverhaltens in „black-blood“-Sequenzen leicht übersehen bzw. mit einem Ulkus verwechselt werden könnten (85). Zusätzlich können durch die Kombination von „black“- und „bright-blood“-Sequenzen genauere Aussagen über Einblutungen und den Status der fibrösen Kappe getroffen werden (86).

Ein Nachteil der „bright-blood“-Sequenzen ist, dass aufgrund des hyperintensiven Signales des Blutes die angrenzende Gefäßwand nicht mehr adäquat beurteilt werden kann. Mittlerweile wurde daher eine große Anzahl an Möglichkeiten zur Signalunterdrückung präsentiert (87-89). „Black-blood“-Sequenzen führen zu einem hypointens abgebildeten Lumen, hierdurch können Plaquekomponenten verbessert beurteilt werden. Kehrseite der „black-blood“-Sequenzen sind einerseits, dass die Akquirierung der Bilder vergleichsweise lange Zeit beansprucht, andererseits können im Vergleich zur CT nur relativ hohe Schichtdicken von 2 – 3 mm generiert werden, um ausreichende SNRs zu gewährleisten (4, 86). In der vorliegenden Arbeit wurde durch einer dem Messvorgang vorangehenden *double-inversion-recovery-* (*DIR-*) Sequenz das Blutsignal in den T1-gewichteten Sequenzen supprimiert. In den PD- und T2-gewichteten Sequenzen wurde das Blutsignal mit einer *in-Flow Suppression* der Gefäße unterdrückt (87).

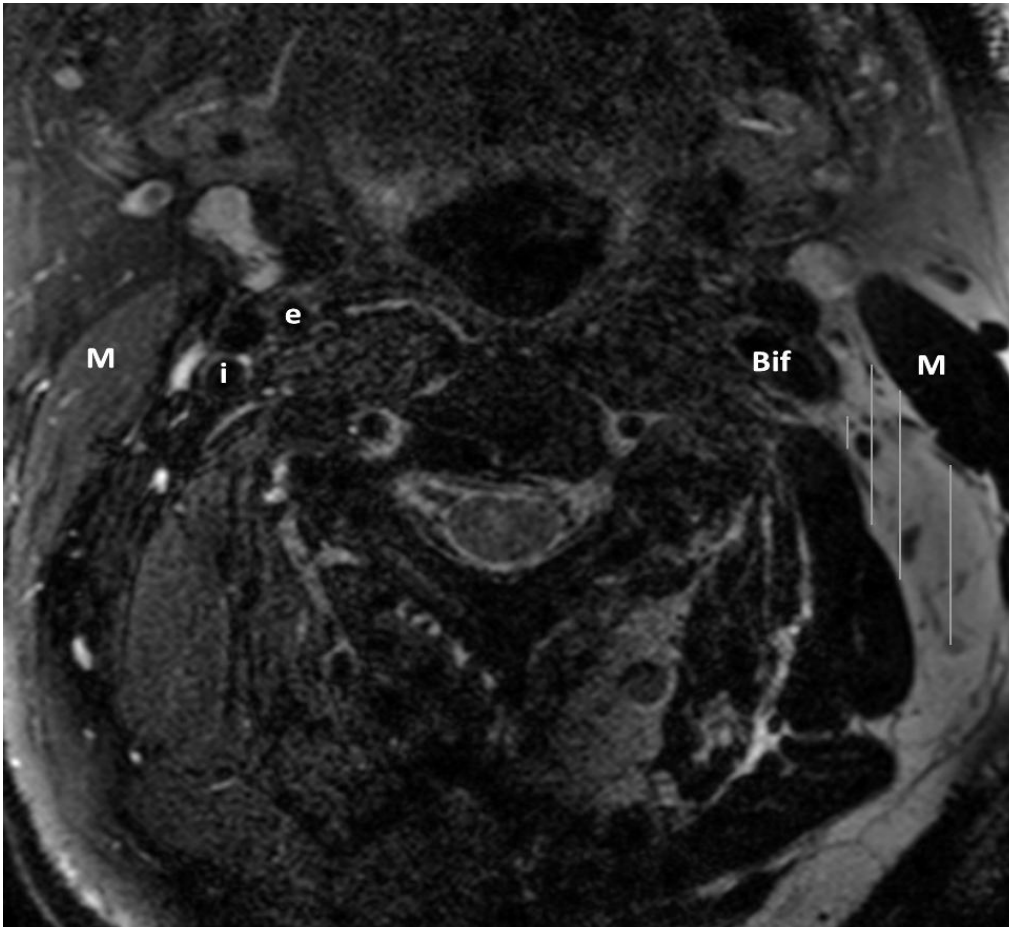
Mit Hilfe einer niedrig aufgelösten, schnell anzufertigenden „Lokalizier“-Sequenz wurde zu Beginn der Messung die Karotisbifurkation auf der symptomatischen Seite detektiert. Alle anschließenden Sequenzen können dann auf die Bifurkation zentriert akquiriert werden. Sämtliche Aufnahmen wurden mit einem Field-of-View (FOV) von 12 x 12 cm (Ausnahme TOF: 16 x 16 cm), einer Matrix von 240 x 320 und einer besten „in-plane“ Auflösung von 0.5×0.5 mm² generiert. Die Karotiden beider Seiten werden durch die Sequenzen auf einer Länge von 30 - 52 mm abgedeckt. Eine Abdeckung der Karotiden über diesen Bereich reicht normalerweise für eine Untersuchung atherosklerotischer Plaques im Bereich der Karotisbifurkation aus (90). Zur Optimierung der Plaqueanalyse wurde den Patienten nach Akquirierung der Nativaufnahmen Gadolinium-DTPA-BMA (Gadobutrol, Bayer Schering, Leverkusen, Deutschland) körperrgewichtsspezifisch mit 0,1 mmol/kg Körpergewicht (entspricht 0,1 ml/kg KG) und einem Flow von 3 ml/s mittels Kontrastmittelpumpe (Medrad Spectris Solaris EP, Medrad medizinische Systeme, Volkach, Deutschland) intravenös verabreicht. Durch das Kontrastmittel wird die T1 Relaxationszeit verkürzt. In T1-gewichteten Aufnahmen kann hierdurch in Kontrastmittel-aufnehmenden Strukturen ein deutlicher Signalanstieg beobachtet werden (91).

Die T1-gewichteten Sequenzen wurden fünf Minuten nach intravenöser Applikation des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels angefertigt. Dies sollte eine gewebespezifische Anreicherung des Kontrastmittels zu gewährleisten (4).

Unter Anwendung der parallelen Bildgebung wurden sämtliche Sequenzen mit einem PAT-Faktor von 2 angefertigt. Räumliche Informationen verschiedener Empfangsspulen werden bei der Parallelen Bildgebung mit Hilfe spezieller Rekonstruktionsalgorithmen (hier: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition Algorithmus = GRAPPA (92)) miteinander verrechnet, so dass pro MR-Impuls mehrere Phasenkodierinformationen zur gleichen Zeit angefertigt werden und weniger einzelne Phasenkodierschritte nötig sind. Dies führt zu einer deutlichen Verkürzung der Scanzeit. Bei einem PAT-Faktor von 2 wird jeder zweite Phasenkodierschritt ausgelassen, wodurch die Messzeit halbiert werden kann (4, 92).

Um die Abgrenzung der Gefäßwand zum umliegenden Gewebe zu verbessern und eine genauere Plaqueanalyse zu ermöglichen, wurde speziell das Signal von perivaskulärem und subkutanen Fettgewebe in T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen mittels hochfrequenter Signalimpulse supprimiert. Dies ist deshalb möglich, weil in der Plaque (Cholesterole) und umliegendem Gewebe (Triglyceride) unterschiedliche Fettbestandteile dominieren (4, 93). **Abbildung 4**

Die Netto-MRT-Messzeit für das vorgestellte Carotis Protokoll betrug 13:05 min, was inklusive Lokalizer-Sequenzen, für die CAPIAS-Studie angefertigten kranialen MRT Aufnahmen, Messpausen und Lagerung zu einer Gesamtuntersuchungszeit von 35 - 40 Minuten führte.

Abbildung 4: Effekt der Fettunterdrückung bei Black Blood Sequenzen

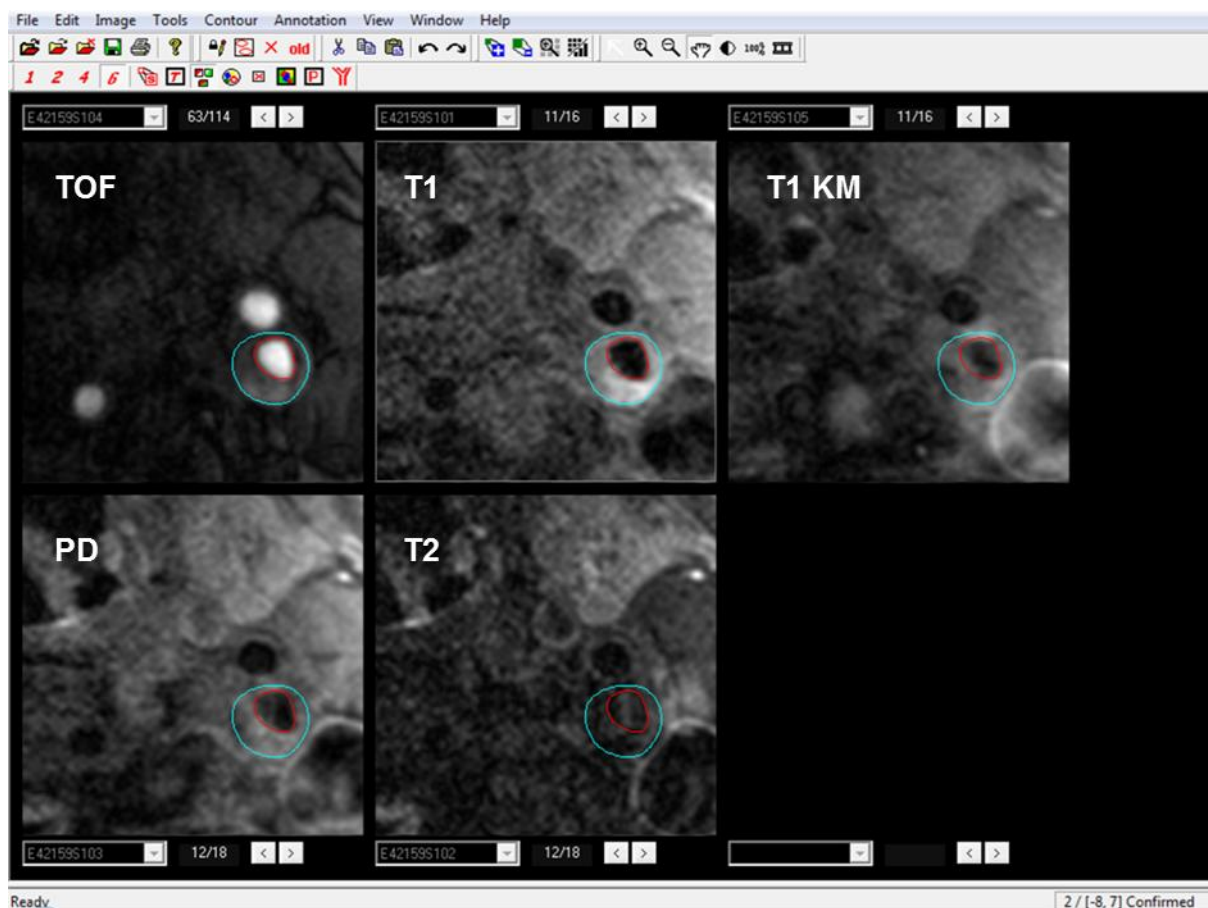
„Black-blood“ T2-gewichtete Bilder mit (rechte Seite) und ohne (linke Seite) selektiver Fettsignalunterdrückung. Schnitt durch die A. carotis interna (i) und externa (e) links und die Karotisbifurkation (Bif) rechts. Bei fehlender Fettsignalunterdrückung deutlicher Detailverlust der abgebildeten Strukturen links, beispielhaft zu erkennen am M. sternocleidomastoideus (M) und der Gefäßwand der Bifurkation.

2.4 Auswertung der Bilddaten

In einem ersten Schritt wurden die Namen der Patientenbilder der Baseline- und Follow-up-Untersuchungen mit einer dezidierte Software (VIL_Rename; University of Washington, Seattle, US) durch eine zufällige fünfstellige Zahlenkombination kodiert, durch welche im Anschluss die Identifikation der einzelnen Untersuchungen ermöglicht wurde. Somit konnte gewährleistet werden, dass die auszuwertenden MR-Aufnahmen Informationen zum Patienten oder dem Untersuchungszeitpunkt enthält. Im gleichen Schritt wurden die ursprünglich DICOM-formierten Sequenzen in ein Format abgewandelt, welches für die Plaque Auswertung mittels spezieller Software (Computer-Aided System for Cardiovascular Disease Evaluation - CASCADE) notwendig ist.

CASCADE (University of Washington, Seattle, USA) (94) ist speziell für die qualitative und quantitative Analysierung von atherosklerotischen Plaques konzipiert (4). Da für die genaue Analyse der Plaquezusammensetzung eine vergleichende Zusammenschau unterschiedlicher Sequenzen notwendig ist (85), wäre eine aufeinander folgende Auswertung einzelner Sequenzen zu kompliziert und würde zu viel Zeit beanspruchen. Zur Vereinfachung werden die verschiedenen Sequenzen in CASCADE daher gleichzeitig dargestellt (**Abbildung 5**). Um die Sequenzen besser vergleichen zu können, werden sie anhand der Karotisbifurkation aufeinander abgestimmt („Matching“) und so mögliche Höhenunterschiede der Sequenzen, die durch Bewegungen des Patienten während der Generierung der Bilder entstanden sind, ausgeglichen. Die parallele Betrachtung sämtlicher Wichtungen der abgebildeten Karotis vereinfacht die Beurteilbarkeit immens. (Semi)-automatisierte Algorithmen in CASCADE erleichtern das Auffinden (z.B. Verkalkungen) und die quantitative Auswertung (z.B. Gefäßwand und Lumen) bestimmter Plaquecharakteristika. Durch die Nutzung von CASCADE kann die Auswertungszeit deutlich verkürzt werden, darüber hinaus wurde eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Messungen beobachtet (94).

Abbildung 5: Anordnungsschema der MR-Sequenzen zur Plaqueanalyse mittels CASCADE



Zum Auswerten der Bilddaten in CASCADE werden die Sequenzen parallel angeordnet. In der Maske können bis zu sechs Sequenzen synchron dargestellt werden. Anschließend wird die Bifurkationshöhe als gemeinsamer „Nullpunkt“ festgelegt. Dies ermöglicht später den Vergleich von Baseline-, und Follow-up Untersuchungen. Das Gefäßlumen wird gegenüber der Wand durch die rote Linie begrenzt. Die äußere Gefäßwand wird durch die türkise Linie begrenzt.

In die Plaqueanalyse gingen qualitative und quantitative Parameter ein. Nach dem Matching wurden die Bilder qualitativ ausgewertet. Dabei wurde zunächst die Bildqualität mittels vierstufiger Likert-Skala beurteilt (1 = nicht-diagnostisch, 2 = ausreichend, 3 = gut, 4 = sehr gut) (74). In die vorliegende Studie konnten nur Patienten aufgenommen werden, deren MR-Aufnahmen in allen Sequenzen eine zumindest ausreichende Bildqualität aufwiesen. Anschließend erfolgte die Klassifizierung der atherosklerotischen Plaques gemäß der modifizierten AHA-Kriterien (12) (**Tabelle 1**). Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien wurde eine Plaque als komplizierte AHA-LT VI Plaque eingeordnet: Einblutung in die Plaque, juxtaluminale Blutung / wandständiger Thrombus, Ruptur der fibrösen Kappe (17). Zusätzlich wurde das Vorhandensein verschiedener Plaque-komponenten (Thrombus; Ulkus), der Status der fibrösen Kappe (nicht vorhanden; dick; dünn; rupturiert) und die genauere Klassifizierung von Einblutungen in die Plaque (Typ1: tendenziell frische Einblutung; Typ 2: ältere Einblutung) notiert.

Für die quantitative Auswertung wurden die einzelnen Wandbegrenzungen und Komponenten in CASCADE eingezeichnet. Um zu großen Varianzen vorzubeugen, konnten die Patientenbilder aus Baseline- und Follow-up Untersuchung in diesem Schritt nicht völlig unabhängig voneinander ausgewertet werden. Deshalb erfolgten die Einzeichnungen parallel, wobei durch die Verblindung der Zeitpunkt der Bildakquisition unklar blieb. Nur Gefäßabschnitte, welche zu beiden Untersuchungszeitpunkten suffizient auswertbar waren, gingen in die statistische Analyse ein (quantitative Plaqueanalyse).

Das Lumen, sowie die Innere und Äußere Gefäßwand wurden semiautomatisch vermessen. Durch den intrinsischen Algorithmus von CASCADE wurden zunächst in den T1-gewichteten MR-Aufnahmen auf jeder Bildebene der auszuwertenden Karotis die Lumen- und Außenwandbegrenzungen markiert. Durch den Vergleich mit den Darstellungen aus den restlichen Sequenzen wurden diese Konturen im Anschluss manuell ausgebessert. Insbesondere bei eingeschränkter Bildqualität und im Bereich der Karotisbifurkation waren vermehrt manuelle Korrekturen notwendig. Aufgrund von Strömungsartefakten im Bereich der Karotisbifurkation

ist die Software hier oft nicht in der Lage, die wahren Konturen zufriedenstellend darzustellen (4).

Im Anschluss erfolgte die Identifizierung und Quantifizierung der Plaquebestandteile (Fettkern, Verkalkung, Einblutung). In CASCADE wird hierfür ein automatischer Algorithmus genutzt, in welchem sowohl Morphologie, als auch Signalintensitäten Berücksichtigung finden (Morphology-Enhanced Probabilistic Plaque Segmentation; MEPPS (95)). Nach der Identifizierung einzelner Plaquebestandteile werden diese farbig unterlegt. Auch hier erfolgte bei Bedarf eine manuelle Korrektur der Konturen. Die parallele Beurteilung der verschiedenen Wichtungen war hier besonders hilfreich: Wegen des individuellen Signalverhaltens unterschiedlicher Plaquekomponenten im Vergleich zum benachbarten M. sternocleidomastoideus oder der normalen Gefäßwand, kann eine Identifikation und Quantifizierung der Plaquebestandteile erfolgen. Das hierfür notwendige Gewebe-Klassifikationsschema beruht auf Erkenntnissen aus einer großen Anzahl unter anderem Histologie-basierter Studien (84, 96-98). (**Tabelle 6**)

Tabelle 6: Gewebe-Klassifikationskriterien

	TOF	T1w	PDw	T2w	Kontrastmittelaufnahme (T1w-KM)
Fettkern (LR/NC)					
<i>keine Einblutung</i>	o	o	- / o	- / o	nein
<i>frische Einblutung (Typ I)</i>	+	+	- / o	- / o	nein
<i>ältere Einblutung (Typ II)</i>	+	+	+	+	nein
Verkalkung	-	-	-	-	nein
Lockerer fibröses Gewebe	o	- / o	+	+	+++
Dichtes fibröses Gewebe	- / o	- / o	- / o	- / o	+ bis ++

KM = Kontrastmittel verstärkt: + = mäßig; ++ = mittelstark; +++ = stark

Die Gewebezuzuordnung erfolgt durch den Vergleich der Signalintensitäten (- = hypointens; o = isointens; + = hyperintens) zum angrenzenden Musculus sternocleidomastoideus oder zur normalen Gefäßwand nach Saam et al. (98)

Abhängig vom Vorliegen komplizierender Faktoren, kann der meist zentral in der Plaque gelegene Fettkern ein sehr heterogenes Muster besitzen:

Der rasche transversale Signalabfall im Bereich Cholesterol-haltigen Gewebes führt dazu, dass sich ein Fettkern normalerweise iso- bis hypointens in T2- und PD-, sowie isointens in T1- und TOF- gewichteten Sequenzen darstellt. Die Gabe von Kontrastmittel führt aufgrund des vergleichsweise nur wenig vaskularisierten Fettkerns in T1-gewichteten Sequenzen zu keiner Signalanhebung (99). Vielmehr erscheint er im Vergleich zur selben Region in einer nativen T1-gewichteten Sequenz sogar hypointenser, da umliegendes, vitales Gewebe der Gefäßwand, Kontrastmittel aufnimmt. Das vereinfacht die Identifizierung des Fettkerns (4).

Intra-Plaques Einblutungen können ein verändertes Signalverhalten in bestimmten Sequenzen zur Folge haben. Frei gewordenes Hämoglobin und dessen Abbauprodukte können zu einer verkürzten Längsrelaxation und konsekutiv zu einem Anstieg des T1-Signals führen (4). Bei subakuten Einblutungen (Typ I) kann in PD- und T2-gewichteten Sequenzen ein hypo- bis isointenses, bei älteren Einblutungen ein hyperintenses Signal beobachtet werden. Anhand der PD-Sequenz und der T2-Sequenz können deshalb besonders gut Aussagen über das Alter einer Einblutung getroffen werden. Ohne Relation zum Alter von Einblutungen werden diese in TOF- und T1- Sequenz hyperintens dargestellt (100).

Aufgrund des niedrigen Wasser- und damit Protonengehalts haben Verkalkungen in sämtlichen angewendeten Sequenzen ein hypointenses Signalverhalten. Die Kombination von „bright“- und „black-blood“-Sequenzen ermöglicht die sichere Identifizierung auch lumennaher Verkalkungen. Bei alleiniger Anwendung von „black-blood“-Sequenzen wäre dies nicht unbedingt der Fall: Aufgrund des ebenfalls hypointensen Lumens könnten sie leicht übersehen werden bzw. als Ulkus fehlinterpretiert werden (**vgl. Kapitel 3.4 Bildbeispiele**).

Fibröses Gewebe wird häufig im Rahmen von Reparaturvorgängen in der Plaque gebildet. Es kann durch Zusammenschau der einzelnen Sequenzen identifiziert werden. Bei der vorliegenden Studie fand die Detektion und Quantifizierung von Bindegewebe in der Gefäßwand jedoch keine Berücksichtigung, denn eine zuverlässige Detektion und automatische Quantifizierung von fibrotischem Gewebe in der Plaque ist aufgrund oft vorliegender Multilokalität schwierig und die Ergebnisse sind schlecht reproduzierbar.

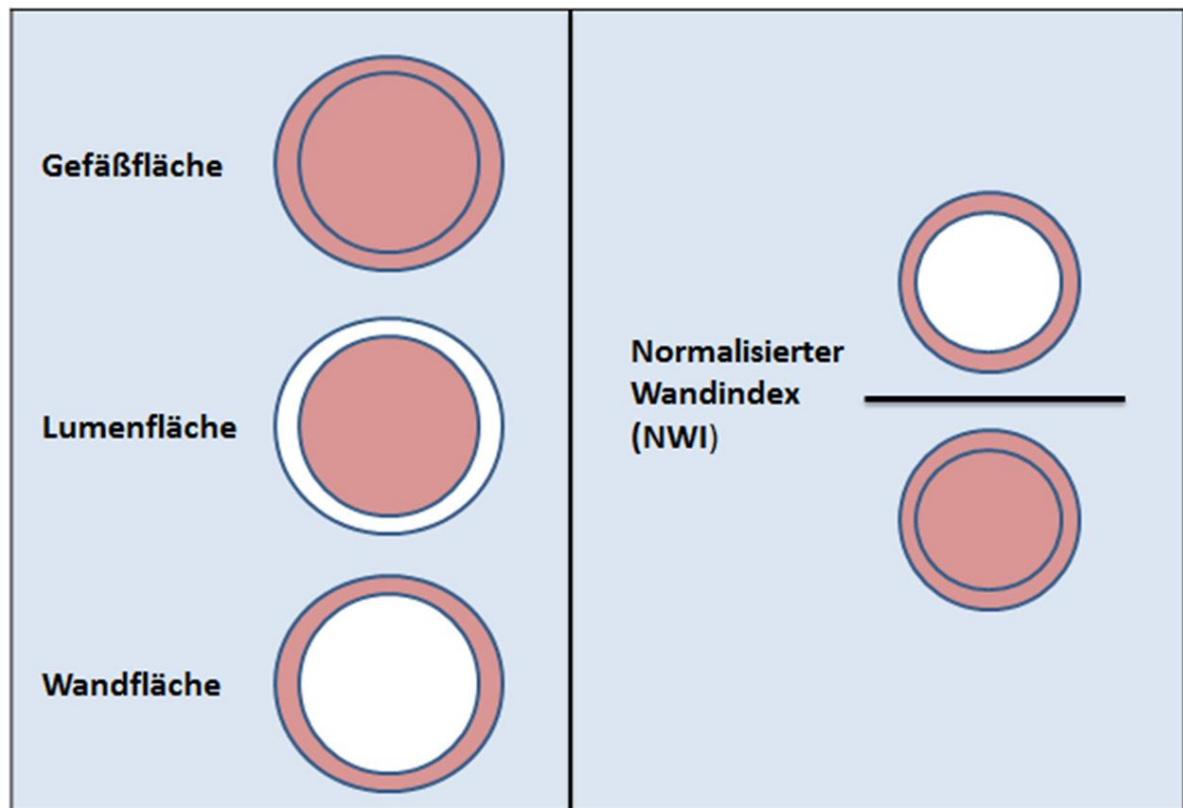
Die fibröse Kappe imponiert in der TOF-Sequenz als hypointenser, das helle Lumen umlaufender Gürtel (101). Nach Kontrastapplikation ist sie in der T1-gewichteten Sequenz hyperintens. Dieser Umstand kann bei der Identifikation der fibrösen Kappe insbesondere dann helfen, wenn ältere Einblutungen einen T2-Signalanstieg in der Plaque bewirken (4). Die fibröse Kappe kann

zusammenfassend als dick, dünn oder rupturiert eingestuft werden (101). Eine fibröse Kappe wird als „dick“ eingeordnet, wenn in der TOF Sequenz ein ohne Unterbrechung durchgehender, hypointenser Gürtel zwischen Plaque und Lumen nachgewiesen werden kann, oder wenn in der Kontrastmittel verstärkten T1-Sequenz ein leicht Kontrastmittel aufnehmendes Band ohne nachweisbaren Oberflächendefekt in sämtlichen durchgeführten Sequenzen identifiziert werden kann. Ein hypointenses Band in den TOF-Aufnahmen bzw. ein Kontrastmittel aufnehmendes Band in den T1-Aufnahmen kann bei einer dünnen, jedoch noch intakten fibrösen Kappe nicht mehr nachgewiesen werden. Es finden sich weiterhin keine Hinweise auf einen Oberflächendefekt im Bereich des glatt konturierten Lumens. Bei Irregularitäten im Bereich der Lumenoberfläche, oder bei Unterbrechungen im Bereich des hypointensen, lumennahen Bandes, wird von einer rupturierten fibrösen Kappe gesprochen (4).

Nach dem Einzeichnen von Lumen, Wand und Plaquekomponenten wurden die MR-Aufnahmen und Einzeichnungen mit einem von zwei in der Plaque-Bildgebung erfahrenen Radiologen (T.S. und A.S.) gegengeschaut. Bei unterschiedlichen Einschätzungen wurde eine Konsens-Entscheidung getroffen.

Im Anschluss wurden mit Hilfe einer speziellen Software (Datascan; University of Washington, Seattle, USA) die in CASCADE generierten quantitativen Daten in schichtweise Flächen- und Volumenangaben überführt und für die statistische Auswertung aufbereitet.

Für die statistische Aufbereitung wurde zusätzlich für jedes Gefäß aus den bereits bekannten Werten der Lumen-, und Wandflächen der normalisierte Wandindex (NWI) berechnet. Zur Berechnung erfolgt eine Division aus Wandfläche und Gefäßfläche (**Abbildung 6**). Der NWI ist aufgrund seiner Unabhängigkeit vom Gefäßkaliber und seiner hohen Reproduzierbarkeit vorteilhaft gegenüber der Verwendung absoluter Werte (4). Der NWI ermöglicht daher auch den Vergleich physiologisch hinsichtlich Wand-, oder Lumenfläche unterschiedlicher Gefäßabschnitte (z.B. ACC, Bifurkation, ACI) (4, 102). Es besteht eine Assoziation zwischen erhöhten NWI-Werten und einer erhöhten Prävalenz an rupturierten fibrösen Kappen und Intra-Plaque Einblutungen (94). Eine statistisch signifikante Zunahme des NWI eines Gefäßes in einer Verlaufskontrolle wurde als Progression gewertet.

Abbildung 6: Normalisierter Wandindex (NWI)

Der normalisierte Wandindex entspricht dem Quotienten aus Wandfläche und Gefäßfläche

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit SAS 9.2 (Cary, NC) durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Kategorische Variablen (z.B. Patientencharakteristika, AHA-LT VI) werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Kontinuierliche Variablen (z.B. Patientenalter, quantitative Plaquekomponentenbestimmung) sind als Mittelwert und Standardabweichung (STABW) angegeben.

Die Statistik für die Plaqueprogression wurde auf die gleiche Art und Weise wie die Statistik von schon publizierten Arbeiten von Mitgliedern der Arbeitsgruppe (103, 104) sowie in enger Absprache mit einer Statistikerin des Instituts für Klinische Radiologie (R.S.) durchgeführt. So wurden letztlich nicht die absoluten Werte verwendet, sondern zunächst die jeweiligen Differenzen aus Baseline- und Follow-up Werten gebildet und annualisiert, um diese im Anschluss als prozentuale Veränderungen zur Baseline anzugeben. So sollte die Validität der

Ergebnisse gesteigert und die Anschaulichkeit erleichtert werden. In folgendem Beispiel ist die Berechnung der annualisierten (*ann*) Differenz (*diff*) aus Baseline-, und Follow-up Untersuchung des Normalisierten Wandindex dargestellt:

$$NWI_{diff_ann} = \frac{(NWI_{FU} - NWI_{BL}) * 365}{\text{Intervall zwischen den Untersuchungen in Tagen}}$$

gefolgt von der Umrechnung in prozentuale Werte (*perc*):

$$NWI_{diff_ann_perc} = \frac{NWI_{diff_ann} * 100}{NWI_{BL}}$$

Für die quantitative Plaqueanalyse wurden prozentuale annualisierte Differenzen von Lumenfläche, Wandfläche und NWI pro Schichthöhe und Gefäß einzeln gebildet und die Mittelwerte pro Gefäß verglichen. Als Progression wurde eine signifikante Verringerung der prozentualen annualisierten Differenz der Lumenfläche bzw. Zunahme von Wandfläche und NWI gewertet.

Das Patientenkollektiv wurde in Hinblick auf Veränderung der oben genannten Progressionsparameter mittels Einstichproben t-Tests gegen 0 (= keine Veränderung) getestet.

Zur Untersuchung auf signifikant unterschiedliche Veränderungen der Progressionsparameter wurden anschließend die jeweiligen Subgruppen (sowohl auf Patienten-, als auch auf Arterienbasis) mit bzw. ohne Vorliegen gewisser Eigenschaften mittels doppelter t-Tests (klinische Einflussfaktoren) bzw. Mann-Whitney U Tests (Plaque-Charakteristika wie z.B. Vorliegen dünne / rupturierte fibröse Kappe bei Patienten bzw. auf Arterienbasis) verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und klinische Abklärung

Im Untersuchungszeitraum (BL 02/2011 – 09/2013) haben insgesamt 65 CAPIAS Patienten eine Ein-Jahres-Follow-up MRT Untersuchung erhalten und kamen daher für die vorliegende Progressionsstudie in Betracht. In die finale Auswertung gelangten 57 (87,7%) dieser 65 Patienten: 7 Patienten (10,7%) konnten wegen schlechter Bildqualität ($IQ < 2$) zur Baseline und / oder Follow-up Untersuchung nicht ausgewertet werden. Ein Patient musste aus technischen Gründen ausgeschlossen werden.

Bei 5 der verbliebenen 57 Patienten konnte nur das auf der asymptomatischen Seite liegende Gefäß ausgewertet werden, da bei zwei Untersuchungen die symptomatische Seite wegen schlechter Bildqualität ($IQ < 2$) nicht verwertet werden konnte und drei Halsgefäße auf der symptomatischen Seite wegen zwischenzeitlicher Intervention (OP / Stenting; alles Patienten mit makroangiopathischer Schlaganfallursache) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden mussten. So standen letztlich 109 Gefäße von 57 Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Hiervon waren zu Baseline 52 Karotiden ipsilateral und 57 kontralateral zum Schlaganfall gelegen.

Die durchschnittliche Bildqualität unter den verbliebenen 109 ausgewerteten Gefäßen betrug zum Baseline Zeitpunkt 2,9 auf einer Skala von 1-4. Zum Follow-up Zeitpunkt war die durchschnittliche Bildqualität mit 2,9 zum Baseline Wert unverändert. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung betrug $390,5 \pm 35,7$ Tage.

Bei einem Großteil der 57 eingeschlossenen Patienten (mittleres Alter: $76,5 \pm 9,7$ Jahre; 44 Patienten (77%) männlich) lag zur Baseline mindestens ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor vor. **Tabelle 7** und **Tabelle 8** geben detaillierte Informationen zu den Patientencharakteristika zum Baseline- und Follow-up Zeitpunkt. Die deutlich erhöhte Anzahl an Patienten mit verordneter Statin-Medikation zum Follow-up Zeitpunkt erklärt sich dadurch, dass Statine standardmäßig nach ischämischem Schlaganfall verordnet werden. Auch eine Veränderung im Lebensstil war zu beobachten. So nahm die Anzahl an Patienten, die mindestens einmal pro Woche einer sportlichen Betätigung nachgingen, im Jahresverlauf deutlich zu. Auch die Anzahl der Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) > 27 verringerte sich von 27 Patienten (47 %) auf 22 Patienten (39 %).

Tabelle 7: Informationen zum Patientenkollektiv Teil 1

	Baseline	Follow-up
Charakteristika		N (%)
Weibliches Geschlecht		13 (23)
Alter in Jahren [Mittelwert±STABW]		76.3±9.8
Diabetes mellitus	22 (39)	22 (39)
Koronare Herzerkrankung	13 (23)	15 (26)
Arterieller Hypertonus	47 (83)	51 (89)
Hypercholesterinämie	53 (93)	52 (91)
Aktueller Raucher / Ex- Raucher	7 (12) / 34 (60)	7 (12) / 34 (60)
Statineinnahme	17 (30)	42 (74)
Body Mass Index > 27 (kg/m ²)	27 (47)	22 (39)
Regelmäßiger Alkoholkonsum	47 (83)	41 (72)
Regelmäßige sportliche Betätigung	19 (33)	37 (65)
Positive Familienanamnese für kardio-, oder zerebrovaskuläre Erkrankungen		27 (47)

N = Patientenanzahl; % = Angabe in Prozent; STABW = Standardabweichung

Tabelle 8: Informationen zum Patientenkollektiv Teil 2

	N	N fehlende	Mittel wert	STABW	Mini mum	Median	Maximum
Alter (Jahre)	57	0	76,5	9,7	52	77	95
NIHSS Score	57	0	3,9	3,8	0	3	22
Statin Dosis (mg)	57	0	10,0	19,1	0	0	80
Statin Dosis (mg) unter den Patienten mit Einnahme zu BL	17	0	33,8	20,4	5	40	80
Intervall in Tagen zwischen BL und FU	57	0	390,5	35,7	266	382,5	499
BL HDL	52	5	45,9	13,8	23	43	77

(mg/dl)							
BL LDL	52	5	124,8	36,3	56	121	240
(mg/dl)							

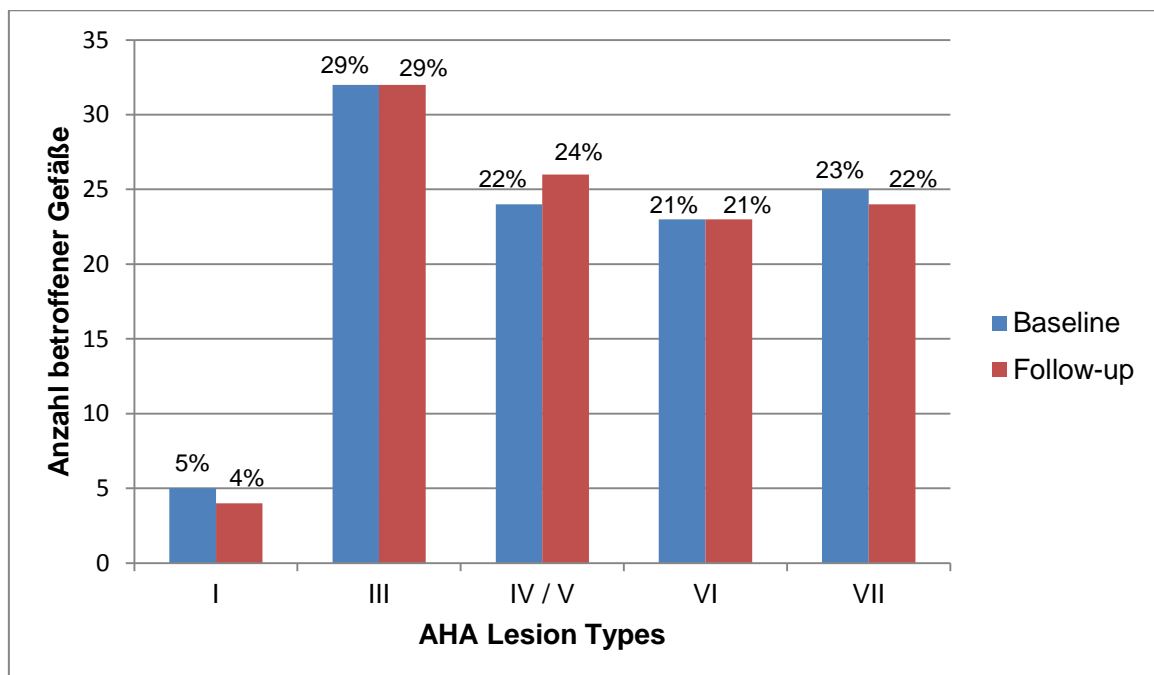
N = Patientenanzahl; *STABW* = Standardabweichung; *NIHSS Score* = National Institute of Health Stroke Scale; BL = Baseline; FU = Follow up

13 Patienten (23 %) erlitten im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis, davon zwei Patienten eine TIA und ein Patient einen erneuten Schlaganfall. Drei Patienten hatten die Neudiagnose einer pAVK, fünf Patienten klagten im Verlauf über pektanginöse Beschwerden und zwei Patienten erlitten einen Herzinfarkt. Zwei der neurovaskulären Rezidivereignisse erfolgten ipsilateral und eines kontralateral zum Schlaganfall, der zum Einschluss in diese Studie geführt hatte.

3.2 Qualitative Plaqueanalyse

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Verteilung der AHA Lesion Types auf die ausgewerteten Karotiden. Mit jeweils 30 zu Baseline- und Follow-up Untersuchung betroffenen Gefäßen (28 %) stellt die Gruppe der AHA – Lesion Type III Plaques den größten Anteil dar. Lesion Types IV/V, VI und VII kamen zu beiden Zeitpunkten ähnlich häufig vor.

Abbildung 7: Gesamtkollektiv – Verteilung der AHA Lesion Types (Plaque-Kategorisierung nach modifizierter AHA Klassifikation)



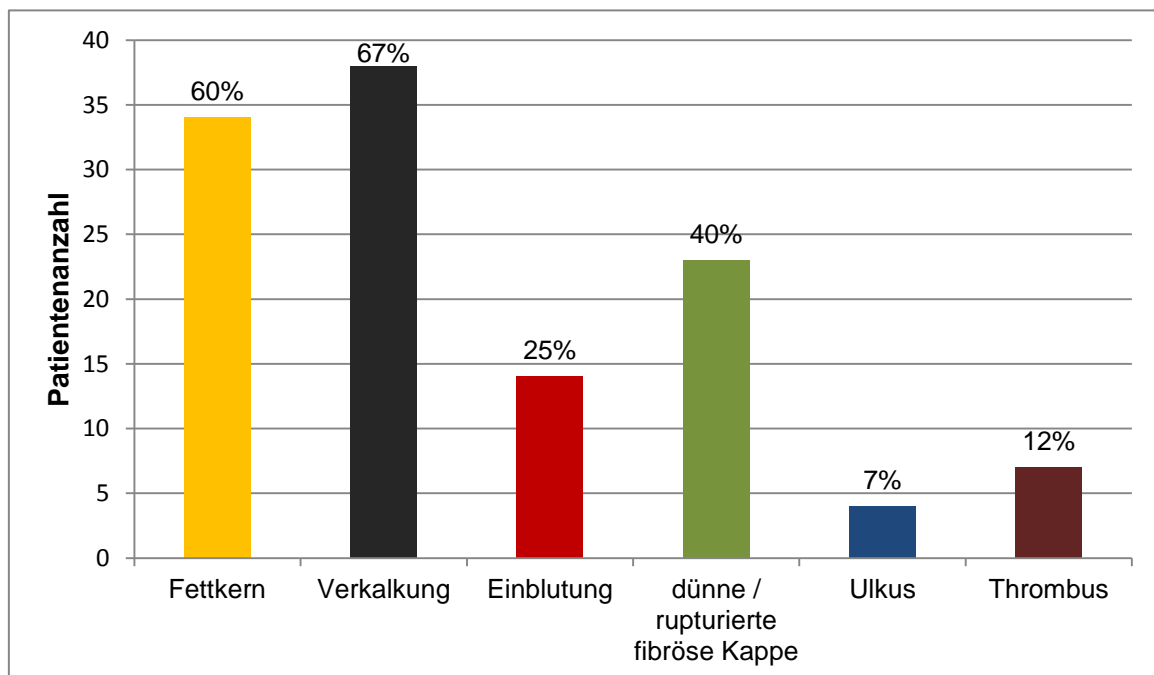
Die überwiegende Anzahl der Plaques blieb zwischen Baseline- und Follow-up Untersuchung von der Klassifizierung her unverändert. Es konnte jedoch der Wechsel von zwei AHA Lesion Type IV/V Plaques in Typ VI Plaques beobachtet werden, andererseits wechselten ebenso zwei AHA Lesion Type VI Plaques ihren Status in Typ IV/V bzw. VII Plaques. **Abbildung 8**

Abbildung 8: Feldertafel Plaqueverteilung (Plaque-Kategorisierung nach modifizierter AHA Klassifikation)

		Follow-up				
		I	III	IV / V	VI	VII
Baseline	I	4	1			
	III		30			3
	IV / V			21	2	1
	VI			1	21	1
	VII			4		20

Bei den meisten Patienten konnten zum Baseline Zeitpunkt spezifische, in der MRT ersichtliche Plaque-Charakteristika nachgewiesen werden (**Abbildung 9**).

Abbildung 9: Vorkommen spezifischer Plaque-Charakteristika im Studienkollektiv



Bei 60% (n=34) der Patienten konnten Fettkerne, bei 67% (n=38) der Patienten Verkalkungen detektiert werden. Ulcera und Thromben waren relativ selten.

Einblutungen lagen zum Baseline Zeitpunkt ipsilateral zum Schlaganfall bei 11 von 52 Gefäßen vor (21,1 %), kontralateral bei 8 von 57 Gefäßen (14 %). Von den insgesamt 19 detektierten Einblutungen wurden 10 als frische Einblutung (Typ I) klassifiziert, 9 als ältere Einblutung (Typ II). 5 der frischen Einblutungen wechselten ihren Status zu einer Typ II Einblutung zum Follow-up Zeitpunkt. Von den schon in der Baseline Untersuchung detektierten Typ II Einblutungen wechselte nur eine den Status zu einer Typ I Einblutung in der Follow-up Untersuchung. Eine weitere Plaque mit Typ II Einblutung wurde zum Follow-up Zeitpunkt detektiert, die zum Baseline Zeitpunkt noch einen Fettkern ohne Einblutung aufgewiesen hatte. Eine dünne / rupturierte fibröse Kappe lag ipsilateral bei 15 der 52 Gefäße vor (28,8 %), kontralateral bei 14 der 57 ausgewerteten Gefäße (24,5 %). Eine Statusänderung zum Follow-up Zeitpunkt konnte nur bei einem Gefäß festgestellt werden: Eine vormals dünne fibröse Kappe wurde später als dick eingestuft. Von 7 zum Baseline Zeitpunkt detektierten Thromben waren 3 später nicht mehr nachweisbar. Allerdings gab es zum Follow-up Zeitpunkt auch 2 neue Gefäße, in denen ein Thrombus nachweisbar war.

Über 30% der zum Schlaganfall ipsilateral gelegenen Karotiden bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall wiesen komplizierte AHA-LT VI Plaques auf. Dies deckt sich mit von Freilinger et al. publizierten Ergebnissen (17).

3.3 Quantitative Plaqueanalyse / Evaluation der Progression

3.3.1 Einflüsse durch Plaque-Charakteristika

Tabelle 9 können die durchschnittlichen Flächenangaben mit absoluten annualisierten und prozentualen annualisierten Differenzen von Lumen und Wand, sowie die Werte von OWA und NWI, der 109 ausgewerteten Gefäße entnommen werden. Es fällt eine nicht signifikante Abnahme der Lumen-, bzw. Zunahme der Wandfläche zwischen Baseline- und Follow-up Untersuchung auf. Dies spiegelt sich auch im Anstieg des NWI von 1,19 Prozentpunkten wider. Über das gesamte Kollektiv betrachtet kann also nur eine leichte, nicht signifikante Progression beobachtet werden.

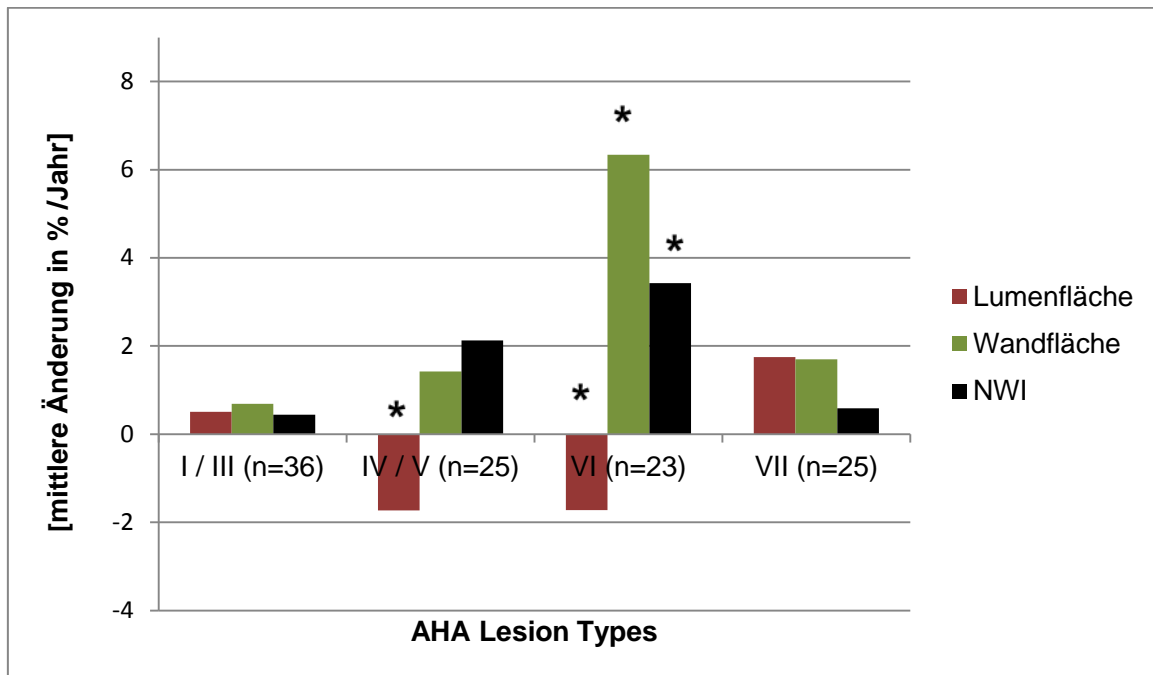
Tabelle 9: Übersicht über Baseline-Werte und Progression (in %) der ausgewerteten quantitativen Plaquecharakteristika (Gesamtkollektiv)

Plaqueparameter	Baseline			Prozentuale annualisierte Differenz			Einstichproben t-Test
	N	Mittelwert (in mm ²)	STABW	N	Mittelwert (in %)	STABW	P
Lumenfläche	57	36,47	10,41	57	-0,002	5,76	0,9837
Wandfläche	57	27,38	7,26	57	1,87	9,33	0,1359
NWI	57	0,44	0,08	57	1,19	4,9	0,0715

N = Patientenzahl; STABW = Standardabweichung; NWI = Normalisierter Wandindex

Beim Vergleich der prozentualen annualisierten Differenzen der unterschiedlichen AHA Lesion Types (**Abbildung 10**) ergibt sich ein differenzierteres Bild. Während sich AHA Lesion Type I- bzw. III Plaques über den Zeitverlauf quantitativ kaum verändert haben - prozentual annualisierte Differenz des NWI: -0,02%/Jahr \pm 5,28 - lässt sich eine abgestuft gesteigerte Progression desselben von AHA Lesion Type VII Plaques (0,59%/Jahr \pm 5,93) über Typ IV/V Plaques (2,13%/Jahr \pm 6,22) und Typ VI Plaques (3,43%/Jahr \pm 6,05) beobachten. Im Vergleich zu AHA Lesion Type VII Plaques kommt es bei Typ IV/V und VI Plaques neben einer Zunahme der Wandfläche und des NWI ebenso zu einer Abnahme der Lumenfläche.

Abbildung 10: Progression unterschiedlicher Plaquetypen (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA-Klassifikation)

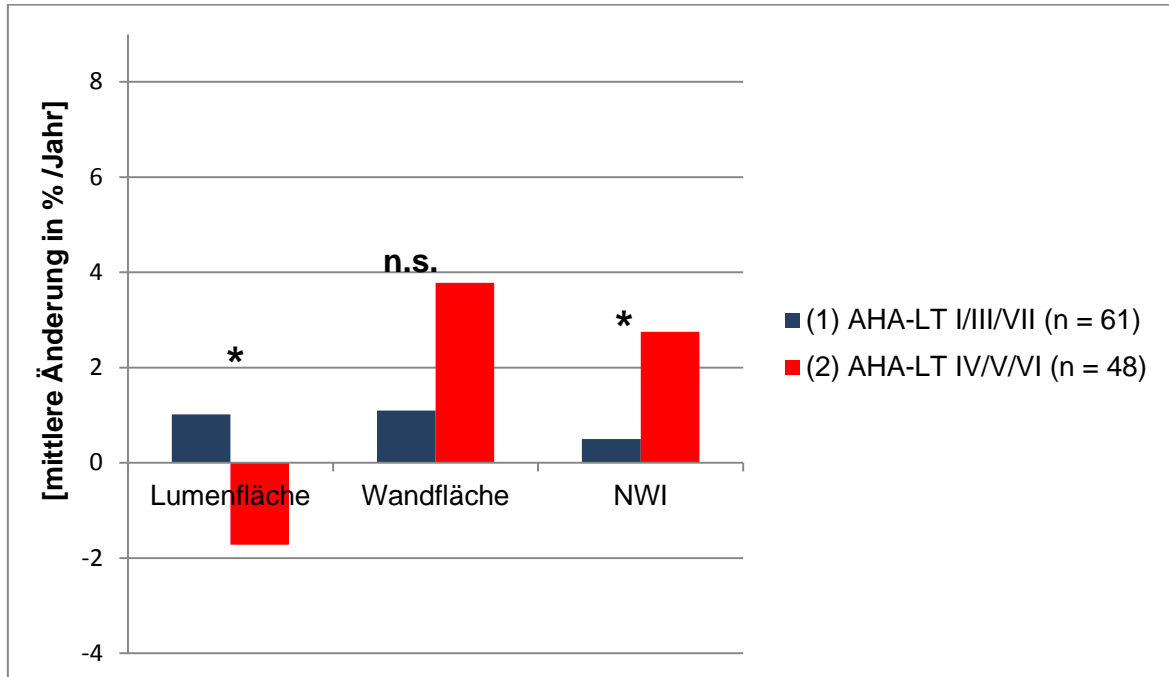


Statistik: Mann-Whitney-U Test (AHA-LT I/III vs. AHA-LT IV/V; AHA-LT I/III vs. AHA-LT VI; AHA-LT I/III vs. AHA-LT VII)

n = Anzahl betroffener Gefäße; **p* < 0,05

Beim Vergleich der Gruppen der risikoärmeren (AHA-Lesion Types I, III, VII)- und der risikoreicheren (AHA Lesion Types IV/V, VI) Plaques zeigt sich, dass risikoreichere Plaques zu einer signifikant gesteigerten Progression von Lumenfläche, Wandfläche und NWI im Vergleich zu niedriggradigen Plaques führen. **Abbildung 11**

Abbildung 11: Vergleich der Progression von zum Baseline-Zeitpunkt diagnostizierten risikoärmeren und risikoreicheren Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA-Klassifikation)



Vergleich der Mittelwerte prozentual annualisierter Differenzen von Lumenfläche, Wandfläche und NWI risikoärmerer und risikoreicherer Plaques. Als risikoärmer wurden AHA-LT I, III, VII eingestuft. Als risikoreicher wurden AHA-LT IV/V, VI eingestuft.

Statistik: Mann-Whitney-U Test (AHA-LT I/III/VII vs. AHA-LT IV/V/VI)

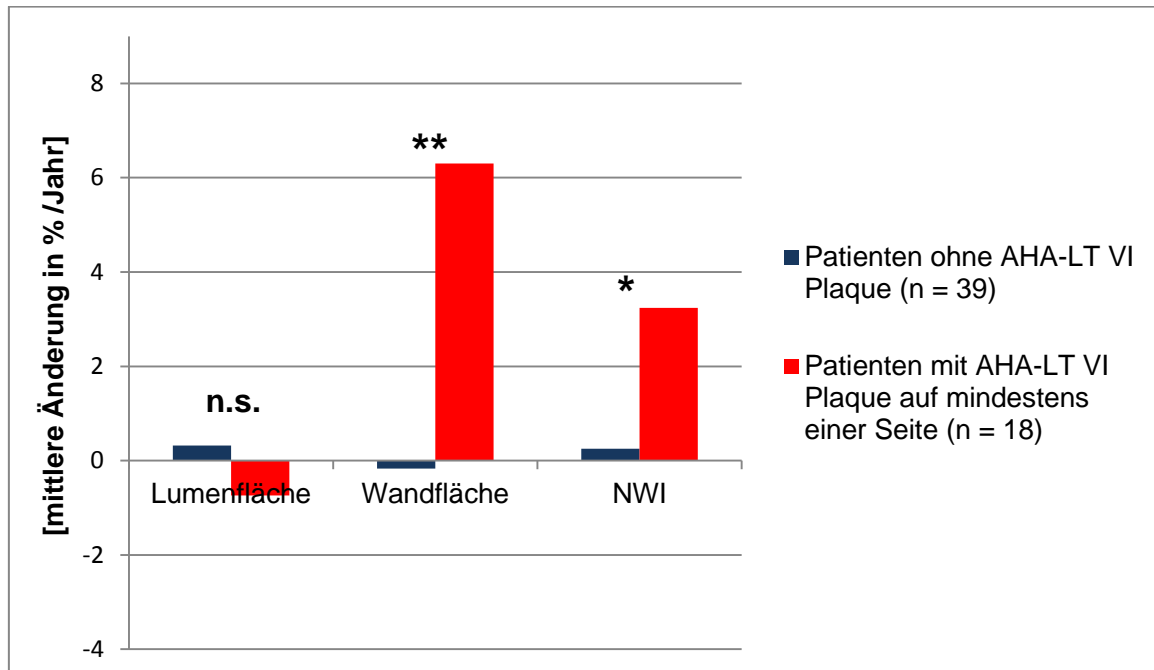
AHA-LT = American Heart Association Lesion Type; * = $p < 0,05$; n.s. = nicht signifikant; n = Anzahl ausgewerteter Gefäße; NWI = Normalisierter Wandindex

Im Folgenden soll der Einfluss von AHA Lesion Type VI Plaques und einzelnen, für komplizierte Plaques charakteristischen, Plaqueparameter auf die Progression etwas differenzierter betrachtet werden.

3.3.1.1 AHA Lesion Type VI Plaques

Patienten mit Lesion Type VI Plaques auf mindestens einer Seite (insgesamt auf 18 Patienten zutreffend) zeigten eine signifikante Zunahme von Wandfläche ($p < 0,001$) und NWI ($p = 0,016$) ihrer beider Gefäße im Vergleich zu Patienten, bei welchen keine AHA Lesion Type VI Plaques detektiert wurden. **Abbildung 12**

Abbildung 12: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) von AHA LT VI Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA-Klassifikation)

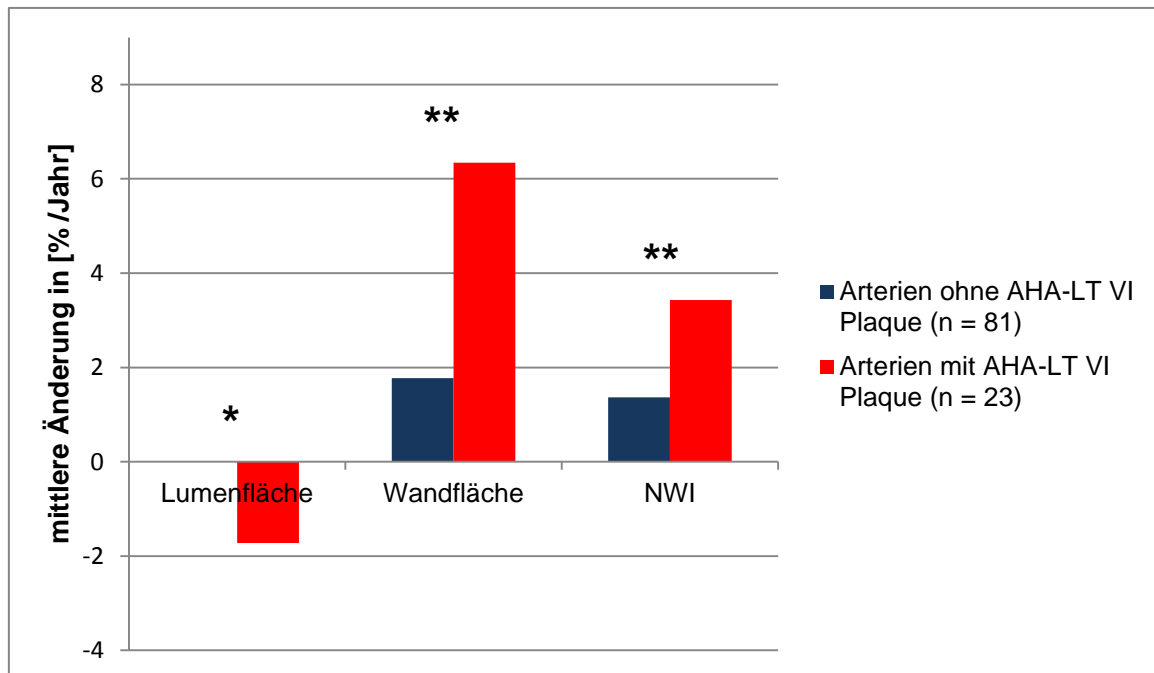


AHA-LT = American Heart Association Lesion Type; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Patienten ohne AHA-LT VI Plaque vs. Patienten mit AHA-LT VI Plaque auf mindestens einer Seite vorliegend)

Abbildung 13 zeigt den Vergleich der Progression nun nicht mehr zwischen Patienten, sondern zwischen Arterien ohne ($n = 81$) bzw. mit ($n = 23$) Vorliegen von komplizierten AHA-LT VI Plaques. Arterien mit AHA-LT VI Plaques zeigten eine im Vergleich signifikante Abnahme der Lumenfläche ($p = 0,035$), sowie Zunahme von Wandfläche ($p < 0,001$) und NWI ($p = 0,001$) im Sinne einer Progression im Verlauf des Beobachtungszeitraums.

Abbildung 13: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) von AHA-LT VI Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA-Klassifikation)

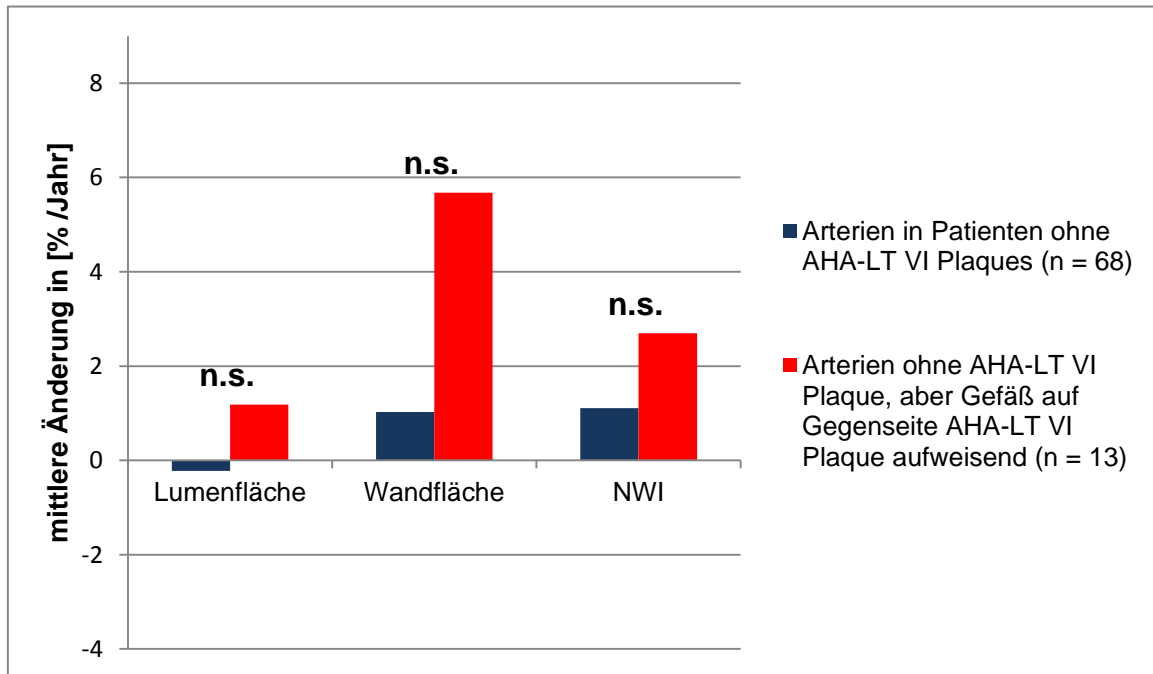


AHA-LT = American Heart Association Lesion Type; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Arterien ohne AHA-LT VI Plaque vs. Arterien mit AHA-LT VI Plaque vorliegend)

In einem dritten Schritt wurde anschließend die Progression von Gefäßen in Patienten ohne AHA-LT VI Plaques (Gruppe I) mit Gefäßen, die selbst keine AHA-LT VI Plaques aufwiesen, deren auf der Gegenseite verlaufendes Geschwistergefäß desselben Patienten jedoch eine solche Plaque aufwies (Gruppe II), verglichen. Beide Gruppen waren in **Abbildung 13** noch als „Arterien ohne AHA-LT VI Plaque“ zusammengefasst. **Abbildung 14** verdeutlicht die augenscheinlich gesteigerte Progression von Wandfläche und NWI in Gefäßen aus Gruppe II. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht. Von den 13 Gefäßen aus Gruppe II wiesen 5 Gefäße eine AHA-LT IV/V Plaque, weitere 5 Gefäße eine AHA-LT VII Plaque und 3 Gefäße eine AHA-LT III Plaque auf.

Abbildung 14: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne detektierte AHA-LT VI Plaques (Baseline-Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine AHA-LT VI Plaques aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine AHA-LT VI Plaque aufwies



AHA-LT = American Heart Association Lesion Type; n.s.= nicht signifikant; n = Patientenanzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

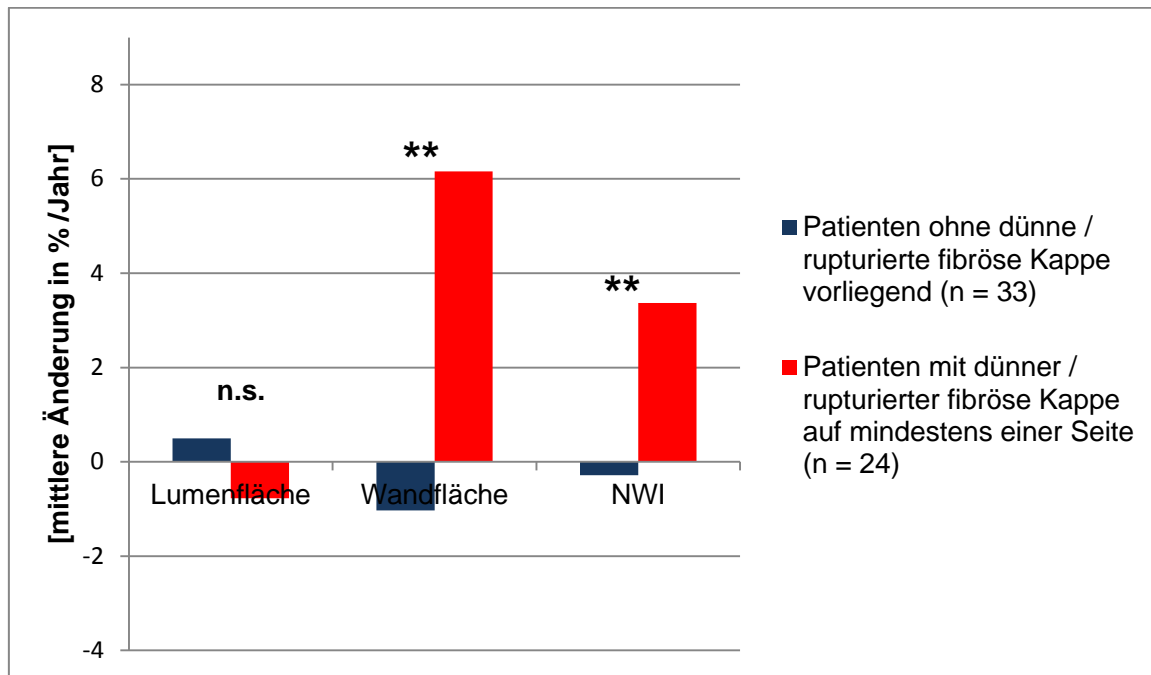
Statistik: doppelter t-Test (Arterien in Patienten ohne AHA-LT VI Plaques vs. Arterien ohne AHA-LT VI Plaque, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite AHA-LT VI Plaque aufwies)

3.3.1.2 Dünne / rupturierte fibröse Kappe

23 Patienten wiesen zum Baseline Zeitpunkt auf mindestens einer Seite eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe auf. Es zeigte sich analog zum Effekt von AHA Lesion Type VI Plaques (Kapitel 3.3.1.1) eine nicht-signifikante Lumenflächenreduktion (-0,77%/Jahr; $p = 0,714$) im Vergleich zu Gefäßen von Patienten ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe, jedoch signifikante Zunahmen in Wandfläche (6,16%/Jahr; $p < 0,001$) und NWI (3,37%/Jahr; $p < 0,001$).

Abbildung 15

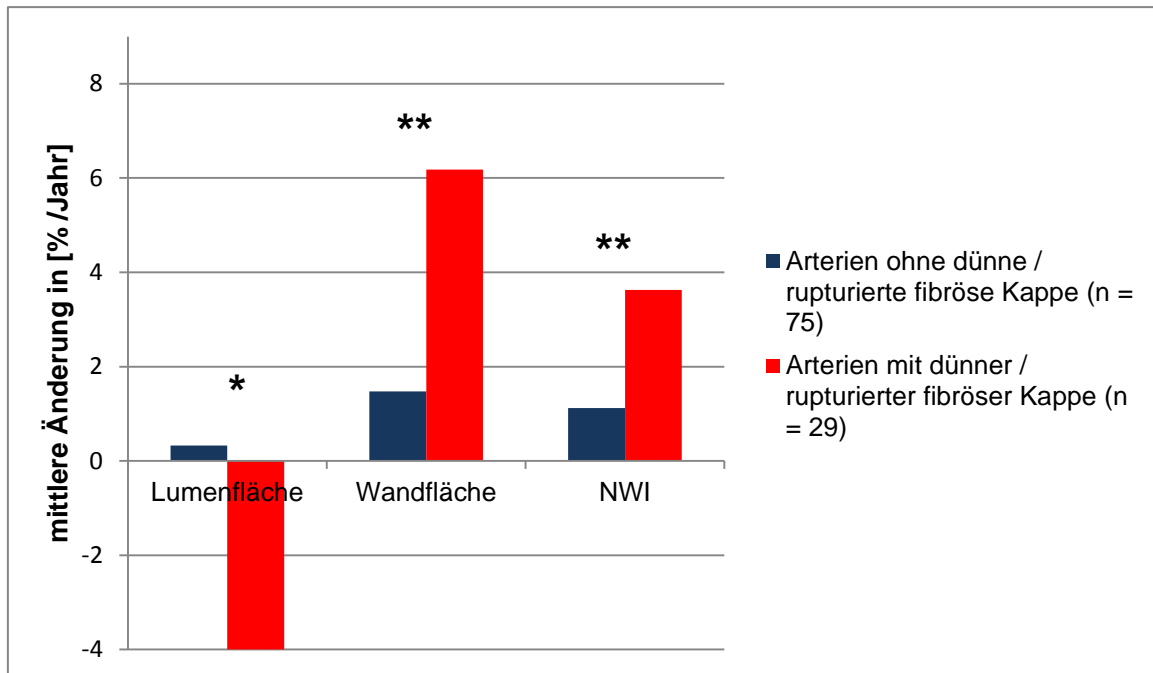
Abbildung 15: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe



*= $p < 0,05$; n.s.= nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex
 Statistik: Mann-Whitney-U Test (Patienten ohne dünne / rupturierte Kappe vorliegend vs. Patienten mit dünner / rupturierter fibröser Kappe auf mindestens einer Seite vorliegend)

In **Abbildung 16** ist nun wiederum der Vergleich auf Arterienbasis dargestellt. Auch hier zeigt sich wie in Kapitel 3.3.1.1, dass Gefäße mit einem Plaque-Charakteristikum vulnerabler Plaques (hier: dünne / rupturierte fibröse Kappe) eine signifikante Steigerung der Progression von Lumenfläche ($p = 0,013$), Wandfläche ($p = 0,001$) und NWI ($p < 0,001$) aufweisen.

Abbildung 16: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe

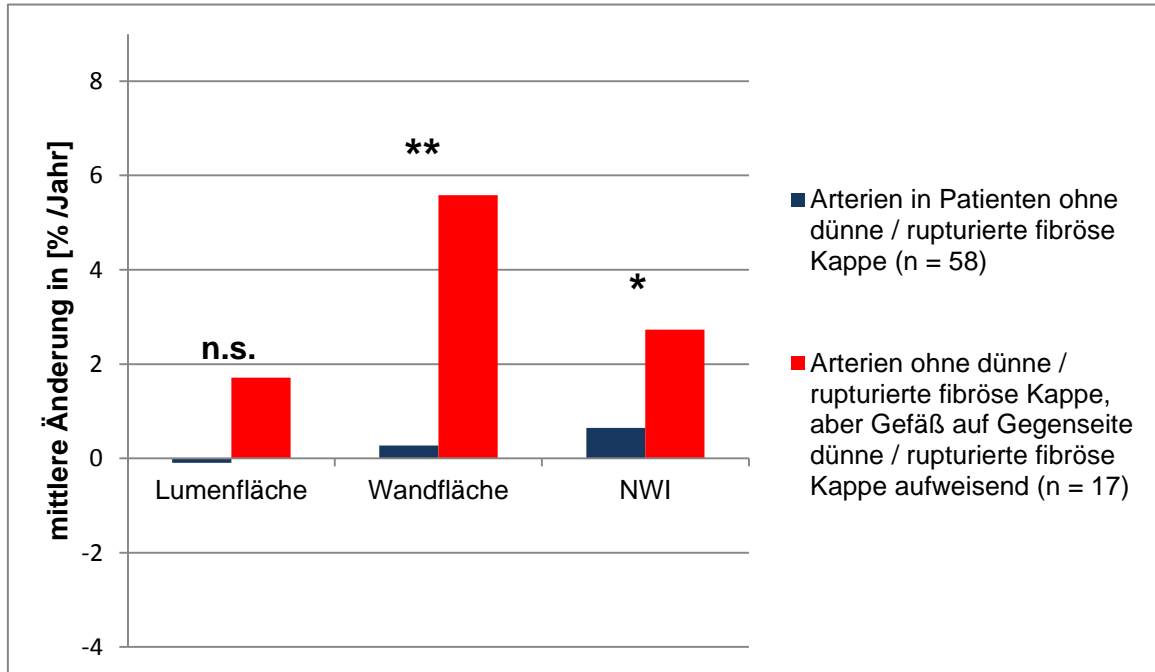


*= $p < 0,05$; **= $p < 0,001$; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Arterien ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe vs. Arterien mit dünner / rupturierter fibröser Kappe vorliegend)

Der Vergleich der Progression von Gefäßen in Patienten ohne dem Nachweis einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe (Gruppe I) mit Gefäßen, bei welchen selbst ebenfalls keine dünne / rupturierte fibröse Kappe nachweisbar war, deren auf der Gegenseite verlaufendes Geschwistergefäß desselben Patienten jedoch schon eine solche dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwies (Gruppe II), ist in **Abbildung 17** dargestellt. Es zeigt sich eine signifikante Steigerung der Progression von Wandfläche ($p < 0,001$) und NWI ($p = 0,014$) in Gefäßen der Gruppe II und ein quasi identisches Bild wie in **Abbildung 14**. Von den 17 Gefäßen dieser Gruppe wiesen 5 Gefäße eine AHA-LT IV/V Plaque auf, 7 Gefäße eine AHA-LT VII Plaque, 4 Gefäße eine AHA-LT III Plaque und 1 Gefäß war AHA-Kategorie I zuzuordnen.

Abbildung 17: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe (Baseline-Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwies



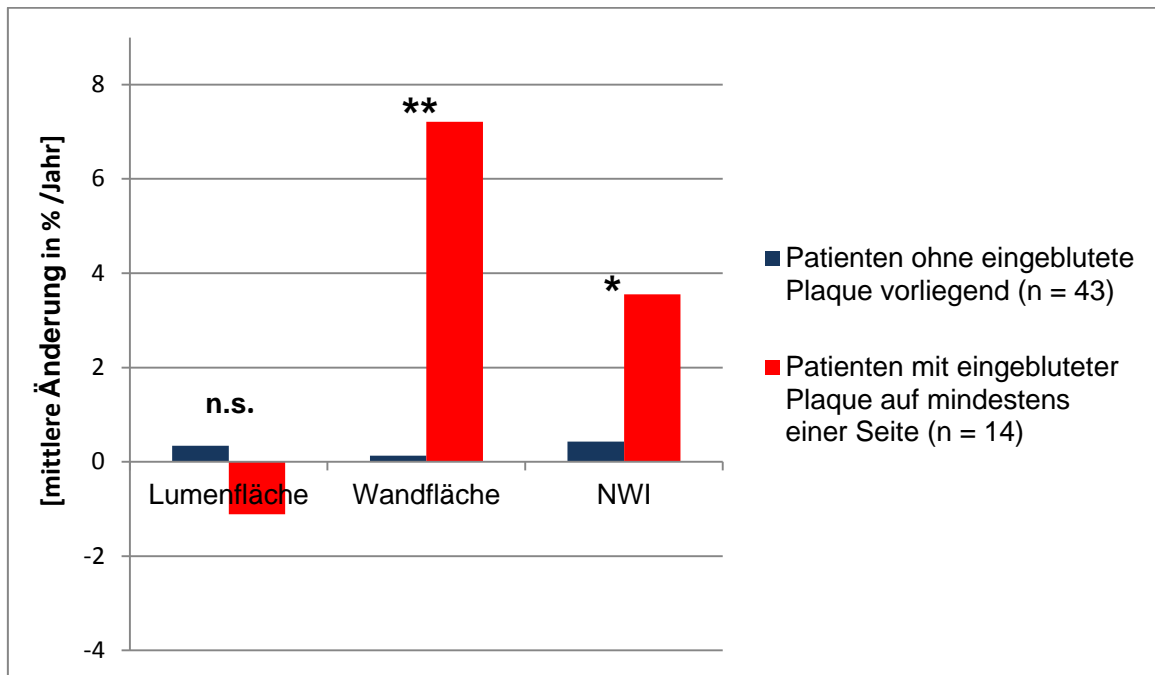
*= $p < 0,05$; **= $p < 0,001$; n.s. = nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Arterien in Patienten ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe vs. Arterien ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwies)

3.3.1.3 Intra-Plaque Einblutung

Analog stellen **Abbildung 18**, **Abbildung 19** und **Abbildung 20** den Einfluss von Intra-Plaque Einblutungen auf Patientenbasis bzw. Arterienbasis dar.

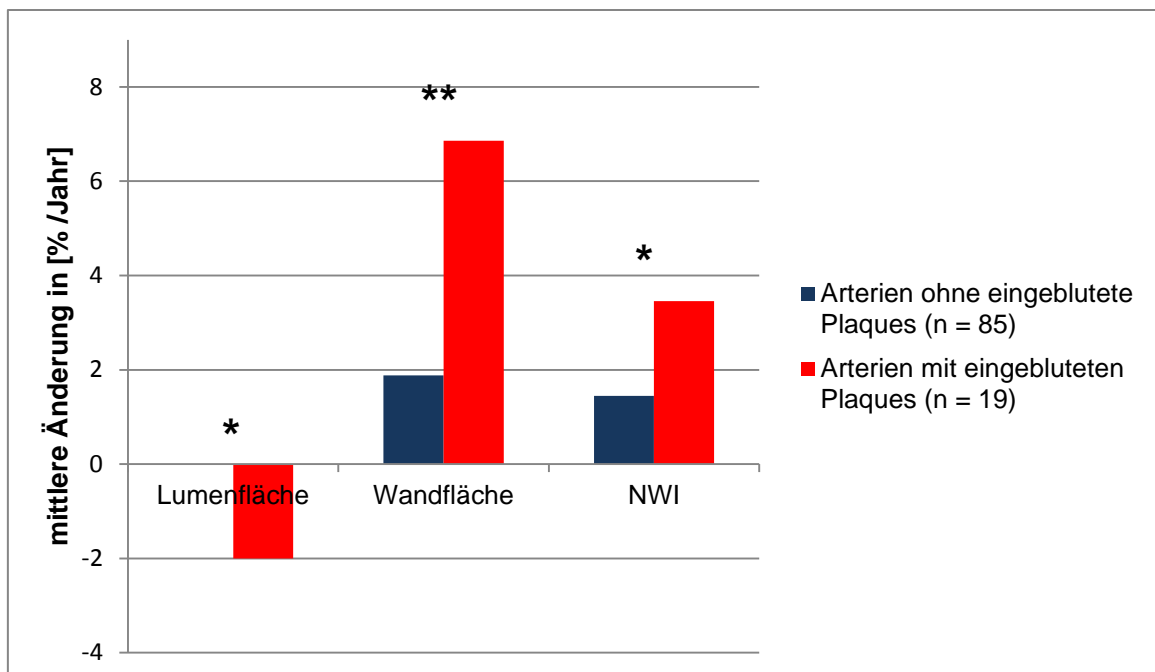
Abbildung 18: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer eingebluteten Plaque



*= $p < 0,05$; **= $p < 0,001$; n.s.= nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Patienten ohne eingeblutete Plaque vorliegend vs. Patienten mit eingebluteter Plaque auf mindestens einer Seite vorliegend)

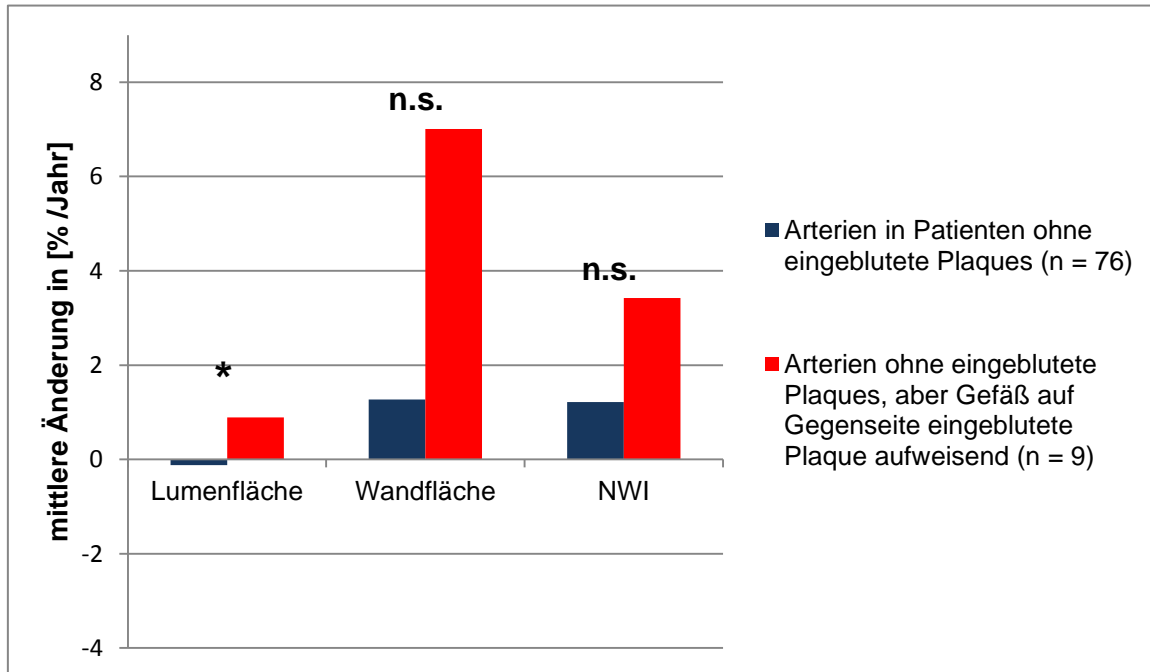
Abbildung 19: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer eingebluteten Plaque



*= $p < 0,05$; **= $p < 0,001$; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Arterien ohne eingeblutete Plaque vs. Arterien mit eingebluteter Plaque vorliegend)

Abbildung 20: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne eingeblutete Plaques (Baseline-Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine eingeblutete Plaque aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine eingeblutete Plaque aufwies



*= $p < 0,05$; n.s. = nicht signifikant; n = Patientenzahl; NWI = Normalisierter Wandindex

Statistik: Mann-Whitney-U Test (Arterien in Patienten ohne eingeblutete Plaque vs. Arterien ohne eingeblutete Plaque, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite eine eingeblutete Plaque aufwies)

Von den 9 Gefäßen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten eine eingeblutete Plaque aufwies, wiesen 5 Gefäße eine AHA-LT IV/V Plaque, 2 Gefäße eine AHA-LT VII Plaque und 2 Gefäße eine AHA-LT III Plaque auf.

3.3.2 Klinische Einflussfaktoren

Signifikante Einflüsse klinischer Faktoren auf die Progression konnten in den t-Tests bis auf eine Ausnahme nicht nachgewiesen werden: Bei den 7 zum Follow-up Zeitpunkt aktiven Rauchern nahm der NWI über den Beobachtungszeitraum signifikant ab. Für einen Überblick der Einflussgrößen klinischer Parameter sei auf **Tabelle 10** verwiesen.

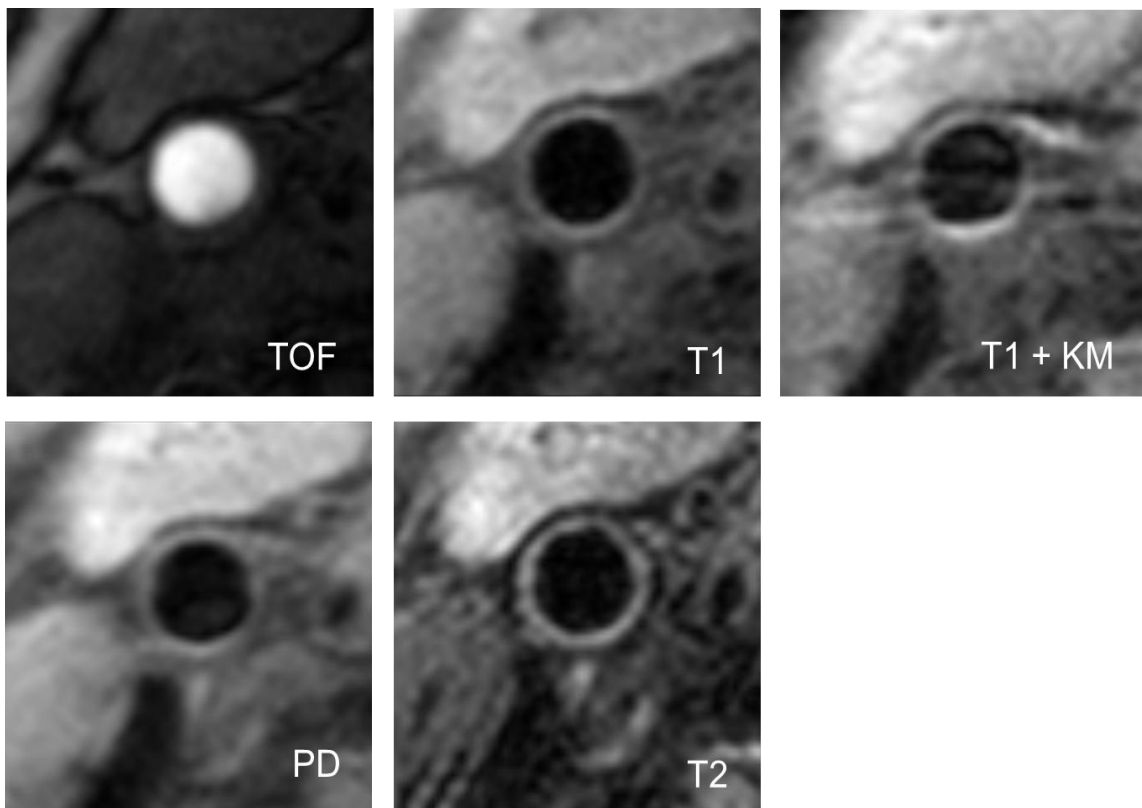
Tabelle 10: Effekt klinischer Einflussfaktoren auf die prozentuale annualisierte Differenz des NWI

NWI - prozentuale annualisierte Differenz							
Einflussfaktor	Einflussfaktor <i>nicht</i> vorhanden zum 12 Monats Follow-up			Einflussfaktor <i>vorhanden</i> zum 12 Monats Follow up			P Wert
	N	Mittelwert	STABW	N	Mittelwert	STABW	
weiblich	44	1,544	4,228	14	0,110	6,507	<i>n.s.</i>
Diabetes mellitus	35	0,912	4,884	22	1,633	4,873	<i>n.s.</i>
Übergewicht	35	1,825	5,329	22	0,243	3,934	<i>n.s.</i>
KHK	42	1,850	4,655	15	-0,672	5,071	<i>n.s.</i>
Hypertonie	6	1,296	5,579	51	1,187	4,821	<i>n.s.</i>
Hypercholesterinämie	5	0,372	2,331	52	1,276	5,029	<i>n.s.</i>
Positive Familienanamnese	30	1,114	4,331	27	1,288	5,431	<i>n.s.</i>
Aktiver Raucher	50	1,868	4,667	7	-3,686	3,211	0,004
Alkoholkonsum	16	1,350	6,575	41	1,140	4,108	<i>n.s.</i>
Sport	20	1,938	5,715	37	0,778	4,313	<i>n.s.</i>
Statineinnahme	15	1,687	5,01	42	1,012	4,838	<i>n.s.</i>

N = Patientenzahl; STABW = Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant; KHK = Koronare Herzkrankheit

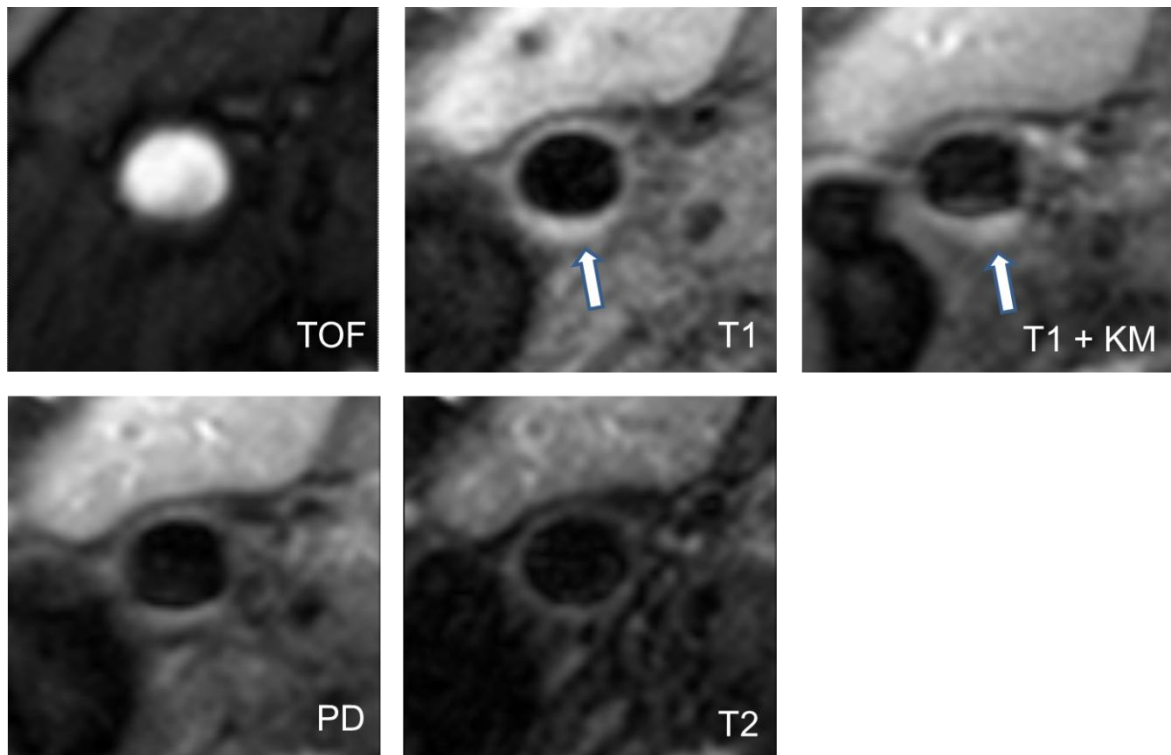
3.4 Bildbeispiele

Abbildung 21: Bildbeispiel einer AHA-LT I – II Plaque

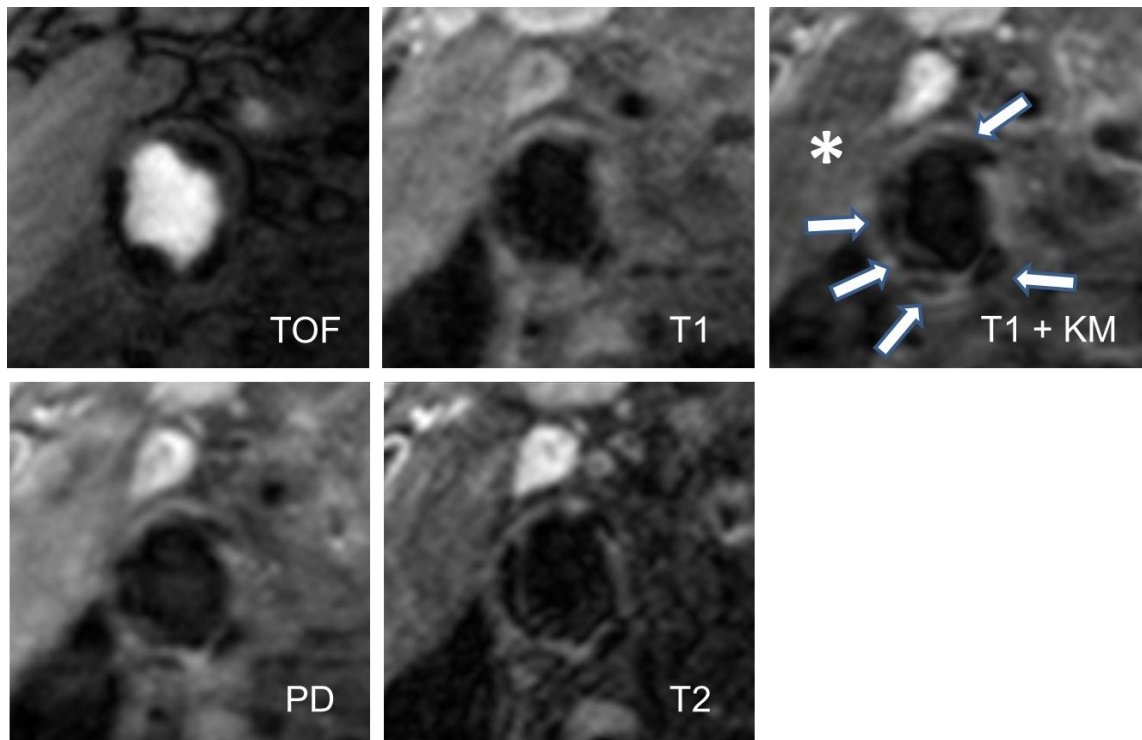


In allen fünf Sequenzen (TOF, T1w, T1w-KM, PDw, T2w) zeigt die rechte A. carotis communis eine gleichmäßige und zarte Konturierung der Wand. In der TOF – Sequenz erscheint das durch die Arterie fließende Blut hyperintens. Keine Nachweis atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen.

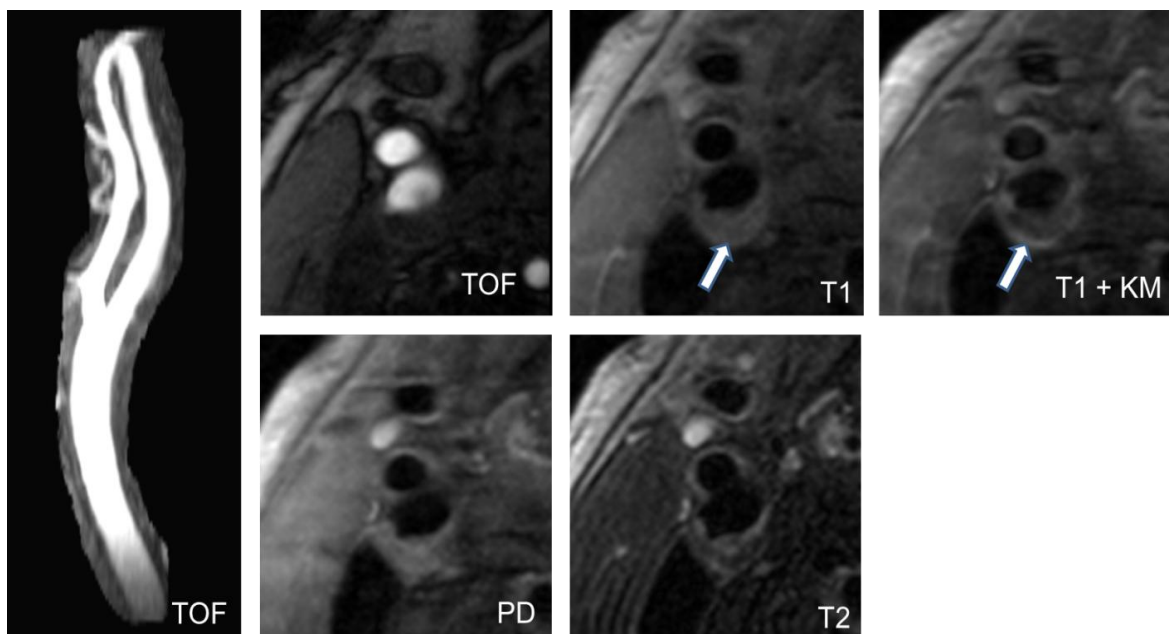
KM = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 22: Bildbeispiel einer AHA-LT III Plaque

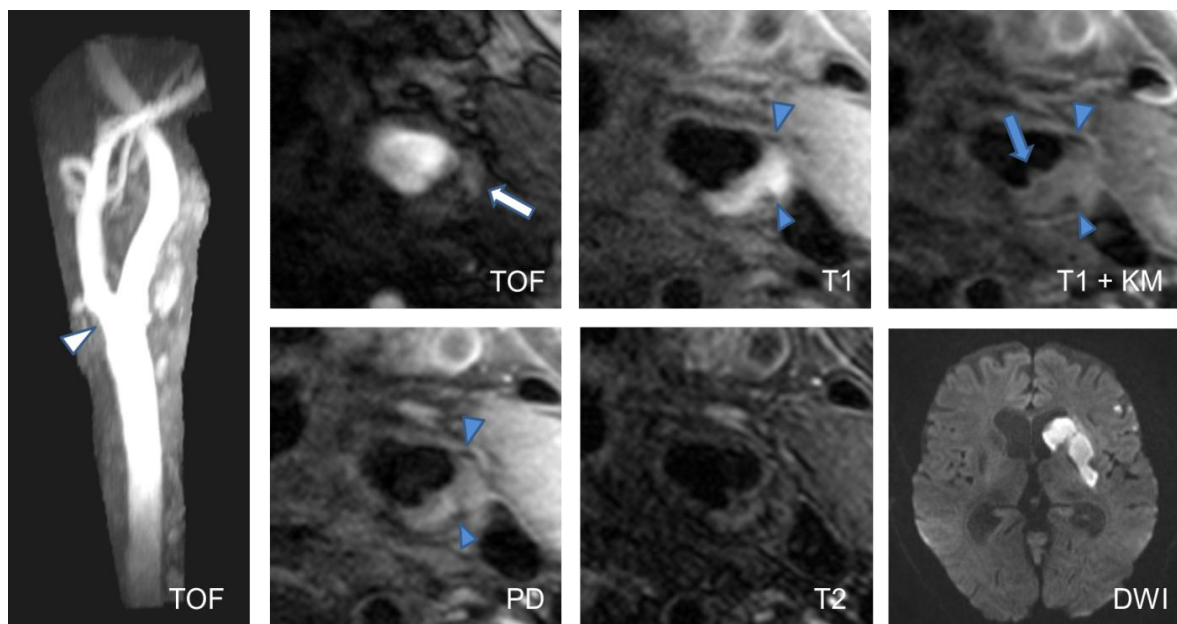
Kleine exzentrische Plaque (Pfeil) in der rechten A. carotis communis, welche im Vergleich zur übrigen Gefäßwand keine vermehrte Kontrastmittelaufnahme aufweist. *KM* = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 23: Bildbeispiel einer AHA-LT VII Plaque

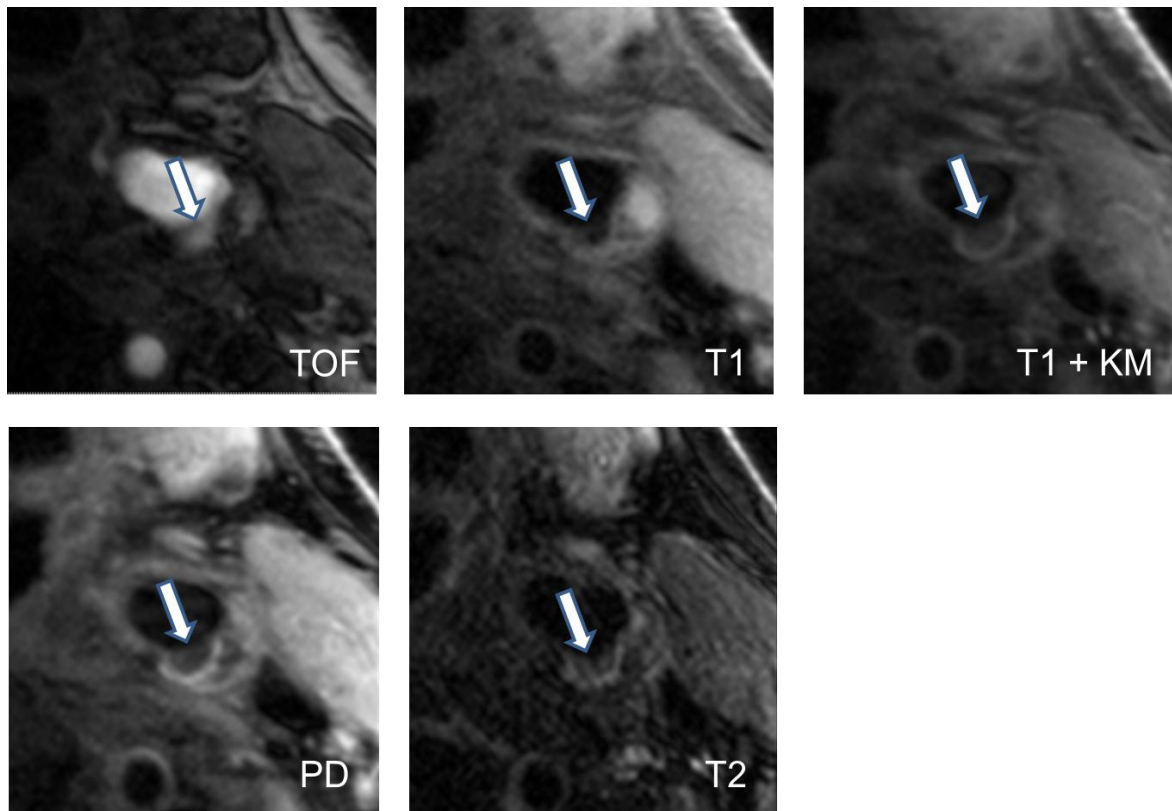
Ausgeprägte Verkalkungen (Pfeile) in der Gefäßwand der rechten A. carotis communis, welche sich in sämtlichen Sequenzen hypointens darstellen. * = M. sternocleidomastoideus; KM = Kontrastmittel verstärkt

Abbildung 24: Bildbeispiel einer AHA-LT IV / V Plaque

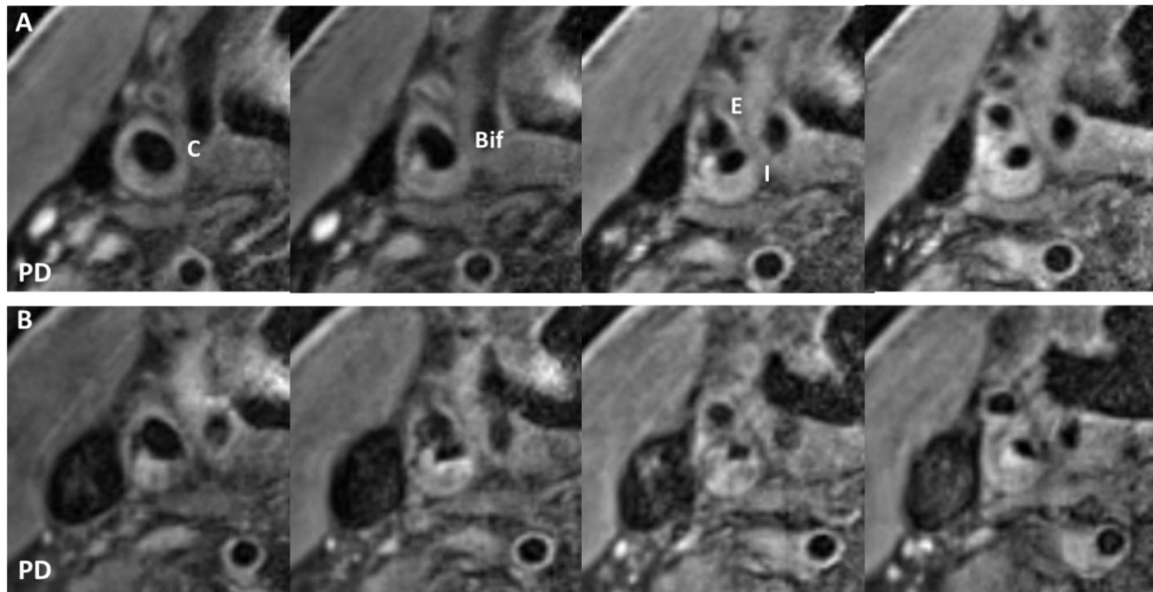
Kaum stenosierende Plaque in der rechtsseitigen A. carotis communis auf der symptomatischen Seite eines 68 jährigen Patienten. Großer Fettkern (Pfeile), welcher sich nach Kontrastmittelgabe noch deutlicher, hypointens durch mangelnde KM-Aufnahme abgrenzen lässt. Die zwischen Lumen und Fettkern bestehende fibröse Kappe wirkt dünn.

Abbildung 25: Bildbeispiel einer AHA-LT VI Plaque (Baseline)

Komplizierte Bulbusplaque (AHA-LT VI) der linken Karotis eines 86 jährigen Patienten, ipsilateral zum stattgehabten Schlaganfall. Die Einengung des Lumens ist nur gering (weiße Pfeilspitze), jedoch imponiert in der TOF Sequenz eine hyperintense Einblutung in die Gefäßwand (weißer Pfeil) und ein kleiner intraluminaler Thrombus (blauer Pfeil). Des Weiteren können diverse Verkalkungen ausgemacht werden (blaue Pfeilspitzen). In der diffusionsgewichteten kranialen MRT Nachweis multipler Infarkte im Versorgungsgebiet der A. cerebri media.

Abbildung 26: Bildbeispiel AHA-LT VI Plaque (Follow-up)

Follow-up Untersuchung des Gefäßes aus Abbildung 25 nach 12 Monaten. Die Gefäßwanddicke und die Einblutung in den lateralen Teil der Plaque erscheinen ähnlich zur Baseline Untersuchung. Ein Thrombus ist nicht mehr nachweisbar. Die medialen Anteile der eingebluteten Bulbusplaque sind einem großen Ulkus gewichen (weiße Pfeile).

Abbildung 27: Bildbeispiel Plaque Progression

Diese Serie PD gewichteter Bilder (A = Baseline-Untersuchung; B = Follow-up Untersuchung nach 12 Monaten) zeigt eine eingeblutete AHA-LT VI Plaque der rechten A. carotis auf Bifurkationshöhe eines 84-jährigen Patienten mit kryptogenem, ipsilateralem Schlaganfall. Die untereinander dargestellten Bilder stellen jeweils denselben Gefäßabschnitt zur FU-Untersuchung dar. Die Lumenfläche hat zum Follow-up-Zeitpunkt stark abgenommen, und die Wandfläche im Sinne einer deutlichen Progression stark zugenommen.

C = A. carotis communis; Bif = Bifurkation; I = A. carotis interna; E = A. carotis externa

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Das Ziel dieser in vivo MRT Studie war es, innerhalb eines neurovaskulären Hochrisikokollektivs prospektiv die Rolle und Gewichtung klinischer Einflussfaktoren und verschiedener, vulnerable Plaques definierender Plaque Charakteristika auf die weitere Progression der Plaquelast zu erfassen. Bisherige MRT basierte Studien hatten überwiegend asymptotische Patienten eingeschlossen, manchmal war auch ein gemeinsames Kollektiv aus symptomatischen und asymptotischen Patienten vorgelegen, beispielsweise vor geplanter Thrombendarteriektomie (5) oder mit einem vorher in der Sonographie detektierten höhergradigen Stenosegrad der Karotiden (14, 103). Weiter hatten sich diese Studien meist nur auf einen bestimmten Plaqueparameter wie eine dünne / rupturierte fibröse Kappe (5) oder die Rolle eingebluteter Plaques konzentriert (14) und auch nur die Plaqueprogression der betroffenen Karotis beurteilt. Kwee et al. hatten zwar symptomatische Patienten (TIA, Schlaganfall) auf Progression untersucht, es war jedoch keine genauere Untergliederung des Kollektivs erfolgt. Mutmaßlich waren daher Patienten mit niedrig- und höhergradigen Plaques nicht getrennt voneinander untersucht worden und so war es zu keinen signifikanten Ergebnissen gekommen (105).

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie setzte sich aus Schlaganfallpatienten zusammen, welche im Rahmen der CAPIAS Studie rekrutiert worden waren (16). Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien entsprechen sich daher. Über die teilnehmenden Standorte hinweg konnte eine standardisierte Rekrutierung und Untersuchung der Patienten gewährleistet und hierdurch konnte die Vorgabe eines klar definierten neurovaskulären Hochrisikokollektivs erfüllt werden. Durch die hohen Selektionsansprüche war andererseits die Rekrutierung von Patienten erschwert und eine grenzenlose Verallgemeinerung der Studienergebnisse ist eingeschränkt.

Die Mehrzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten wies mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Am häufigsten waren Hypercholesterinämie (92,9 %), arterieller Hypertonus (82,5 %) und eine positive Nikotinanamnese (59,6 %). Die große Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in einem Kollektiv, das aus Schlaganfallpatienten besteht, ist nicht überraschend.

Hinzu kommt das Einschlusskriterium einer im Bereich der Karotisbifurkation liegenden, sonographisch, oder CT-morphologisch gemessenen, exzentrischen Plaque von mindestens 2 mm Dicke. Das gesamte Kollektiv bestand also aus an Atherosklerose leidenden Patienten. Das bedeutet, dass die Prävalenz von AHA Lesion Type VI Plaques in einem Studienkollektiv von Patienten mit ischämischem Schlaganfall, aber niedrigerem Ausmaß kardiovaskulärer Risikofaktoren geringer sein könnte. Dennoch ist die Vorgabe einer vorher detektierten Plaque vor einer kostspieligen MRT Untersuchung sinnvoll, da es sehr unwahrscheinlich ist, bei Patienten, die keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen oder bei denen keine Hinweise auf atherosklerotische Plaques im Bereich der A. carotis bestehen, eine komplizierte Plaque in der hr-bb-cMRT Untersuchung zu identifizieren.

4.1.2 Bildgebung

Große Kohortenstudien, welche den Einfluss meist klinischer Einflussfaktoren auf die Progression atherosklerotischer Plaques untersuchten, nutzten die farbkodierte Doppler Sonographie zur Messung der Intima Media Dicke. Diese Vorgehensweise verhindert jedoch eine genaue quantitative und qualitative Plaqueanalyse und ist eher dazu geeignet, unter einem primär gesunden Kollektiv die Entstehung und das Wachstum früher atherosklerotischer Läsionen zu beurteilen (37-39). Die Darstellung und Untersuchung der Karotiden erfolgte in dieser Studie daher mittels hr-bb-cMRT. Die Vorteile dieser Modalität bestehen neben der nicht-invasiven und strahlenunabhängigen Bildgebungstechnik, die sowohl eine Darstellung der Gefäßwand, als auch des Lumens erlaubt, in der Möglichkeit der Identifikation von Komponenten atherosklerotischer Plaques und damit der Differenzierung verschiedener Typen atherosklerotischer Plaques. Daher ist diese Modalität für die Plaquebildgebung sehr geeignet (4) und die nach aktuellen Kriterien hierfür bestmögliche Bildgebung. Aufgrund des zeitlichen und gerätetechnischen Aufwandes und hierdurch Akzeptanz müssen MRT basierte Studien allerdings mit einer weit geringeren Anzahl an Studienteilnehmern auskommen.

Mehrere, meist bei 1.5T durchgeführte Studien konnten systematisch zeigen, dass durch unterschiedlich gewichtete MRT-Sequenzen in der Kombination in vivo und ex vivo Rückschlüsse über die Zusammensetzung von Plaques gezogen werden können und eine sehr gute Korrelation zu histologischen Ergebnissen besteht. Durch die Verwendung von Multisequenzprotokollen können so in der hr-bb-cMRT Bestandteile atherosklerotischer Plaques wie eine Einblutung, ein Fettkern, Verkalkungen und fibröses Bindegewebe, sowie Oberflächendefekte zuverlässig aufgrund ihrer spezifischen Signalcharakteristika detektiert werden (83, 97, 106).

Durch die Verwendung dezidierter Software ist ferner eine Quantifizierung von Gefäßwand und Komponenten möglich (102). Verschiedene 1.5T Studien konnten eine hohe Reproduzierbarkeit bei der quantitativen Plaqueanalyse zwischen verschiedenen Messungen und MRT-Geräten nachweisen (107, 108). Durch 3.0T Scanner ist im Vergleich zu 1.5T Scannern eine signifikante Verbesserung von Auflösung und Bildqualität möglich (4). Durch die bis zu 1,8-fach erhöhte Signalausbeute (SNR) bei 3.0T ist außerdem zusätzlich zur Auflösungssteigerung eine Verkürzung der Scanzeit möglich (108, 109). Yarnykh et al. konnten zeigen, dass in Hinblick auf Lumen- und Wandfläche bei einer Variabilität von $< 10\%$ und einem Intra-klassen Korrelationskoeffizient von $> 0,95$ zwischen 1.5T und 3.0T kein signifikanter Unterschied vorliegt (109). Underhill et al. beobachteten eine hohe Korrelation zwischen 1.5T und 3.0T bei der Identifikation einzelner Plaquebestandteile. Mit zwei Ausnahmen wurde ebenso bei der Quantifizierung eine hohe Korrelation beobachtet: Während Einblutungen bei 1.5T größer erschienen, erschienen Verkalkungen bei 3.0T ausgeprägter (110). Grundsätzlich gilt dennoch die Vermutung, dass bei der qualitativen und quantitativen Plaqueanalyse bei beiden Feldstärken die gleichen Kriterien heranzuziehen sind (4). Die vorliegende Studie wurde aufgrund der beschriebenen Vorteile einer höheren Feldstärke auf vergleichbaren 3.0T Scannern durchgeführt.

Einzelne Variationen in den Ergebnissen können dennoch mutmaßlich auf die Bildgebung zurückgeführt werden. So ist trotz der guten Korrelation der in dieser Studie angewandten hr-bb-cMRT zu histologisch bestimmten AHA Lesion Types (12), nicht auszuschließen, dass unter den Plaques ein geringer Anteil falsch klassifiziert wurde. Insbesondere kleine Strukturen, wie eine kleine, sich kaum von umgebenden Komponenten abgrenzende Einblutung oder ein gering ausgeprägter Oberflächendefekt könnten trotz größter Umsicht in der Bildanalyse entgangen sein (4). Dies hätte zur Folge, dass die wahre Anzahl komplizierter Plaques unterschätzt worden wäre. Durch das vergleichende Betrachten der Baseline- und Follow-up Untersuchung ist die Wahrscheinlichkeit, dass in der Tat vorliegende Plaquekomponenten per se systematisch übersehen wurden, jedoch sehr gering.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Bildqualität

Aufgrund der Planbarkeit der MRT-Untersuchung waren die Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit klinisch stabil und orientiert. Dies wirkte sich positiv auf die Compliance aus, so dass überwiegend gute bis sehr gute Ergebnisse bezüglich

der Bildqualität erreicht wurden. Die durchschnittliche Bildqualität der Schnittbilder unter den ausgewerteten Gefäßen lag zum Baseline- sowie zum Follow-up Zeitpunkt auf einer Skala von 1-4. Dies trug sicherlich zur relativ niedrigen Ausschussquote bei. Von 130 möglichen Gefäßen konnten 21 (16 %) Gefäße nicht in die Auswertung eingehen, von denen 16 (12 %) zur Baseline und / oder Follow-Up Untersuchung eine unzureichende Bildqualität aufwiesen. Im Vergleich zu früheren, meist bei 1.5T durchgeführten MRT-Studien war der Anteil auswertbarer Untersuchungen damit deutlich verbessert. In diesen Studien waren bis zu 1/3 der Untersuchungen nicht in die finale Auswertung gelangt, vorrangig aufgrund zu starker Bewegungsartefakte (111, 112).

Neben den bereits angeführten Gründen für die Vorteile der Nutzung von 3.0T Scannern in der vorliegenden Studie führte sicherlich noch ein weiterer Faktor zu einer insgesamt zufriedenstellenden Bildqualität: Durch die problemlos mögliche Kombination der genutzten Halsspulen mit einer im vorliegenden Fall unbeweglichen Kopfspule konnte eine gute Fixierung der Kopfposition gewährleistet werden, was zur Verminderung von Bewegungsartefakten beitrug (4). Die kaum veränderte durchschnittliche Bildqualität zwischen Baseline-, und Follow-up Zeitpunkt ist ein Hinweis darauf, dass für die Patienten auch zum Baseline Zeitpunkt die individuell bestmögliche Bildqualität erreicht werden konnte.

4.2.2 Qualitative Plaqueanalyse

Bei Betrachtung der Verteilung der AHA Lesion Types auf die 109 ausgewerteten Gefäße zu Baseline- und Follow-up Zeitpunkt (Abbildung 8) fällt insbesondere auf, dass sich die Verteilung nur marginal verändert hat. Aus **Abbildung 8** kann entnommen werden, dass der Großteil der Plaques ihren AHA Status beibehielten. So wurden lediglich zwei zu Baseline noch als AHA LT VI detektierte Plaques reklassifiziert (zu einer AHA LT IV / V bzw. AHA LT VII Plaque). Andererseits wechselten zwei vormalige AHA LT IV / V Plaques ihren Status zu Typ VI Plaques. Innerhalb des 12 monatigen Beobachtungszeitraums hat also offensichtlich kaum eine Veränderung des Status der atherosklerotischen Plaques nach den für die MRT modifizierten AHA Kriterien (12) stattgefunden. Diese Befunde decken sich mit denen anderer Studien. Kwee et al. untersuchten 40 TIA-/Schlaganfallpatienten mit maximal 70%iger Stenose im Bereich der A. carotis im Abstand von 12 Monaten mittels zweier MRT-Scans. Zur Follow-up Untersuchung waren Fettkern, Einblutung, sowie der Status der fibrösen Kappe ohne Veränderung nachzuweisen (113). Simpson et al. analysierten die Karotiden von 37 asymptomatischen Patienten mit mindestens 30%iger sonographisch erfasster Karotisstenose am 1.5T Scanner innerhalb von 24 Monaten. Allerdings wurde kein

Multisequenzprotokoll verwendet, sondern lediglich koronare T1 Schichtbilder angefertigt. Die ungewöhnlich hohe Anzahl von 28 der insgesamt 54 ausgewerteten Gefäße zeigte ein hyperintenses Signal im Sinne einer Intra-Plaque Einblutung. 87% der 54 Gefäße zeigten nach 24 Monaten denselben Status. 4 Gefäße hatten eine neue Einblutung aufzuweisen, bei 3 anderen Gefäßen waren Einblutungen zum Follow-up Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar (114). In der vorliegenden Studie konnte nach 12 Monaten nur eine weitere Plaque mit Einblutung diagnostiziert werden, während die restlichen Gefäße ihren Status beibehielten. Zusätzlich zu Simpson et al. wurde jedoch zwischen frischen (Typ I) und älteren Einblutungen (Typ II) nach ihrem typischen Signalverhalten differenziert. So wurde ersichtlich, dass bereits zu Baseline diagnostizierte ältere Einblutungen diese Einordnung bis auf eine Ausnahme (Follow-up: Typ I) beibehielten, während immerhin 50 % der frischen Einblutungen zum Follow-up Zeitpunkt die Signalcharakteristika älterer Einblutungen aufwiesen. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass Einblutungen zwar einerseits lange in der MRT nachweisbar bleiben, ein großer Anteil dieser Einblutungen jedoch nicht dauerhaft unterhalten wird und Bestandteile somit mit der Zeit umgebaut werden, so dass in der MRT anschließend die Signalcharakteristika älterer Einblutungen überwiegen. Die lange Nachweisbarkeit auch nach 12 Monaten spricht außerdem dafür, dass Einblutungen einen längerfristigen Stimulus für die Plaqueprogression darstellen könnten.

Auch der Status der fibrösen Kappe blieb zur Follow-up Untersuchung bis auf eine Ausnahme unverändert.

Kompliziert ist die Angabe der korrekten Anzahl von Gefäßen mit einem zum Baseline-Zeitpunkt (initialer Schlaganfall) auf Plaquehöhe bestehenden, intraluminalen Thrombus (in der vorliegenden Studie 7 Gefäße) aufgrund der Latenz zwischen initialem Schlaganfallereignis und der Durchführung des Studienprotokolls. Eine signifikante Reduzierung des Thrombus und damit verringerter Nachweisbarkeit könnte bereits im Verlauf der ersten Stunden nach dem Start einer Lysetherapie aufgetreten sein (4). So beschrieben Alexandrov et al. in einer 43 Schlaganfallpatienten umfassenden Studie Thrombolyseraten von durchschnittlich 23 ± 16 Minuten nach intravenöser Verabreichung von gewebespezifischem Plasminogenaktivator (t-PA; tissue-type plasminogen activator) (115). Nach erfolgter Therapie einen Thrombus mittels hr-bb-cMRT in den Karotiden nachzuweisen, ist somit relativ unwahrscheinlich. Dies könnte bedeuten, dass in der vorliegenden Studie ein Teil solcher, eine AHA-LT VI Plaque charakterisierender Thromben, nicht nachgewiesen werden konnte und somit auch ein Teil der AHA LT VI Plaques beim Fehlen anderer charakteristischer

Eigenschaften (z.B. Intra-Plaque Einblutung) als solche nicht erkannt werden konnten.

Zusammenfassend kann also angemerkt werden, dass sich Plaquetypen und das Vorhandensein einzelner Komponenten über 12 Monate hinweg nicht wesentlich veränderten, was sich mit Ergebnissen anderer Studien deckt (105, 113, 114). Entsprechend interessanter sind quantitative Veränderungen der Plaques und ihrer Komponenten.

4.2.3 Quantitative Plaqueanalyse

Für eine aussagekräftige und gleichzeitig nicht ausufernde quantitative Plaqueanalyse war es notwendig, unter der Vielzahl möglicher einflussnehmender Plaqueparameter eine Eingrenzung zu treffen. Es bot sich eine Auswahl vulnerable Plaques definierender (9) Parameter an. So wurde letztlich der Einfluss des Vorliegens einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe, von Intra-Plaque Einblutungen und von AHA-LT VI Plaques zum Baseline-Zeitpunkt auf die Progression untersucht. In früheren Studien konnten zu diesen Parametern bereits vielversprechende Ergebnisse publiziert werden. In einem Kollektiv von 53 für eine Thrombendarteriektomie an den Karotiden vorgesehenen Patienten konnten Yuan et al. nachweisen, dass Patienten mit einer in der MRT detektierten rupturierten fibrösen Kappe eine vielfach höhere Wahrscheinlichkeit für eine zurückliegende neurovaskuläre Symptomatik aufwiesen (5). Takaya et al. konnten nachweisen, dass in Patienten mit Intra-Plaque Einblutungen an Carotis-Plaques nach 18 Monaten ipsilateral eine signifikant gesteigerte Progression in Wandvolumen und im Volumen des Fettkerns im Vergleich zu Patienten ohne solche Einblutungen auftrat (14). Die Definitionskriterien einer AHA-LT VI Plaque umfassen auch Gefäße mit Oberflächendefekt (z.B. Ulkus) oder adhärenenten Thromben. Durch die Aufnahme von AHA-LT VI Plaques in die Analyse konnte somit dem möglichen Nachteil der Nicht-Berücksichtigung komplizierter Plaques mit nachweisbarem Oberflächendefekt oder adhärenenten Thromben ohne weitere Merkmale komplizierter Plaques entgegengewirkt werden. Dies hätte auf insgesamt drei Gefäße zugetroffen (nur Thromben nachweisbar), die somit in der Progressionsanalyse bei alleiniger Betrachtung der fibrösen Kappe bzw. dem Vorliegen von Intraplaque Einblutungen in die Gruppe nicht-vulnerabler Plaques eingeordnet worden wären. Eine wirklich getrennte Betrachtung und Analyse der drei Prädiktoren wurde jedoch dadurch verkompliziert, da in vulnerablen Plaques oft mehrere definierende, teils interagierende Kriterien vorliegen. So waren partielle Überschneidungen unvermeidbar. Von insgesamt 34 Gefäßen mit vulnerablen Plaques wiesen 18 sowohl eine dünne / rupturierte fibröse Kappe, als

auch Einblutungen auf und erfüllten damit ebenso die Kriterien einer AHA-LT VI Plaque. Auf 11 Gefäße traf allein das Kriterium einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe zu – dies waren AHA-LT IV / V Plaques.

Als Progressionsparameter boten sich die Mittelwerte der prozentualen annualisierten Differenzen der Lumen- und Wandfläche, sowie des NWI an. Die Verwendung prozentualer annualisierter Differenzen ist etabliert und die Parameter fungierten bereits in zahlreichen Studien als Progressionsparameter (14, 15, 103, 105). Aufgrund meist unterschiedlicher Zeiträume zwischen Baseline-, und Follow-up Untersuchung, welche zwischen den Patienten in der vorliegenden Studie um teilweise mehrere Monate divergierten, bietet sich eine Annualisierung der Zeiträume an. Um einer unterschiedlichen absoluten Änderung aufgrund verschieden großer Gefäßkaliber vorzubeugen, wurden Prozentualwerte verwendet. Mittelwerte gelten als besonders robust gegenüber Ausreißern und weisen eine bessere Reproduzierbarkeit als Maxima oder Minima auf (78). In der vorliegenden Studie bildeten die MRT Sequenzen die Gefäße über einen Abschnitt von 30 - 52 mm ab. Gefäße mit vorliegenden höhergradigen Plaques wiesen auf den restlichen Höhen meist eine zarte Wand und Konfiguration auf. Trotz der Vermutung, dass eine Veränderung der Progressionsparameter vor allem auf Höhe atherosklerotischer Plaques stattfindet, wurden für die Progressionsanalyse sämtliche Höhen verwendet, die sowohl auf Baseline, als auch Follow-up Untersuchung abgebildet waren. So konnte die Datenmenge maximiert und die Anfälligkeit gegen messtechnische Ausreißer minimiert werden. Minimalwerte (Lumenfläche) und Maximalwerte (Wandfläche; NWI) statt der Mittelwerte hätten nur einen kleinen Teil des ausgewerteten Gefäßes wiedergegeben – und einzelne Ausreißer somit extrem an Gewichtung gewonnen. Unter der Annahme, dass Progression vor allem im Bereich der atherosklerotischen Plaque stattfindet, kann wegen der in dieser Studie gewählten Analysemethode eine Unterschätzung des Einflusses von Plaqueparametern und klinischen Einflussfaktoren auf die Progression durch „Herausmitteln“ nicht ausgeschlossen werden. Eine Analyse nur betroffener Gefäßabschnitte war dennoch keine Alternative. Durch die individuelle Festlegung der von Plaques betroffenen Gefäßabschnitte hätte unweigerlich die Gefahr eines systematischen Fehlers bestanden. Um bei der hohen Anzahl verschiedener Auswertungen bei zum Teil relativ geringer Stichprobengröße einer möglichen alpha Inflation zu begegnen, wurde in der quantitativen Plaqueanalyse auf statistische Signifikanz mittels Mann-Whitney-U Test getestet. Diese Testverfahren haben den Vorteil, im Vergleich zu t-Tests mögliche signifikante Ergebnisse eher konservativ auch als solche zu bewerten.

4.2.3.1 Bewertung der Ergebnisse der quantitativen Plaqueanalyse

Über das gesamte Kollektiv betrachtet, ist keine signifikante Änderung der Plaquelast feststellbar, auch wenn mit einer Abnahme der durchschnittlichen Lumenfläche und Zunahme von Wandfläche und NWI die Tendenz zu einer Progression erkennbar ist. Auch Kwee et al. konnten in der - bereits zur qualitativen Plaqueanalyse zitierten - Studie keine signifikanten Ergebnisse in der quantitativen Plaqueanalyse beobachten (105). Interessant ist diese Studie wegen des zur vorliegenden Arbeit ähnlichen Studiendesigns. Das Kollektiv setzte sich aus 92 TIA / Schlaganfall- Patienten zusammen; über die Prävalenz höhergradiger AHA Lesion Types wird nichts berichtet, jedoch lagen bei 44 Patienten Plaques mit Fettkern vor und bei 30 Patienten wurde eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe detektiert. Das lässt schließen, dass in diesem Kollektiv ein ähnlicher Anteil vulnerabler Plaques vorgelegen haben könnte. Die Messungen erfolgten auf einem 1.5T Scanner und die Plaqueanalyse erfolgte nur an der zum neurovaskulären Ereignis ipsilateralen Seite. Dass bei Kwee et al., ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, keine signifikante Progression über das gesamte Kollektiv beobachtet werden konnte, lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein Schlaganfallkollektiv an sich noch kein geeignetes Kollektiv ist, um eine Progression prognostizieren zu können. Eine genauere Einteilung des initialen Kollektivs scheint nötig. Hierfür wurden die Gruppen der AHA-LT I- und III Plaques aufgrund der geringen Stichprobengröße von AHA-LT I Plaques (n=5) zusammengefasst. So konnte der Anfälligkeit für den Einfluss von Ausreißern bei AHA-LT I Plaques vorgebeugt werden. Bei den sehr zarten Läsionen der AHA-LT I Plaques können geringe Änderungen beim Einzeichnen bereits zu großen prozentualen Veränderungen von Lumen-, Wandfläche und NWI führen.

Es fällt zunächst auf, dass durch eine Unterteilung nach dem Vorliegen unterschiedlicher AHA Lesion Types deutliche Unterschiede in den Progressionsparametern beobachtet werden können. Während sich Lumen-, Wandfläche und NWI von AHA Lesion Type I / III Plaques über den Zeitverlauf quantitativ kaum verändern, lässt sich eine abgestuft gesteigerte Progression von AHA-LT VII Plaques über AHA-LT IV/V Plaques und schließlich AHA-LT VI Plaques beobachten. So weisen AHA-LT VII Plaques und IV/V Plaques eine ähnliche prozentuale Zunahme der Wandfläche auf, bei AHA-LT VII Plaques nimmt aber der NWI deutlich geringer zu und es kommt sogar zu einer deutlichen Zunahme der Lumenfläche von knapp zwei Prozentpunkten (im Sinne einer Regression in diesem Punkt). AHA-LT VI Plaques weisen im Vergleich zu IV/V Plaques eine fast 4% Punkte höhere Zunahme der Wandfläche auf, beim NWI sind es annähernd 1,5% Punkte. In einer zusammenfassenden Betrachtung

risikoärmerer (I, III, VII) und risikoreicherer (IV/V, VI) Plaques zeigte sich anschließend, dass die Gruppe risikoreicherer Plaques über alle Progressionsparameter (Lumenfläche, Wandfläche, NWI) hinweg eine signifikant gesteigerte Progression aufweist. So ist die mittlere prozentuale annualisierte Differenz des NWI fast sechsfach höher als in der Vergleichsgruppe (2,75% vs. 0,5%).

In früheren Studien wurde eine Progressionsanalyse nicht über nach der AHA-Klassifikation eingeteilte Plaques durchgeführt, sondern direkt der Einfluss einzelner Plaque-Charakteristika untersucht. Viele der vorhandenen Studien geben deshalb oft nur über ein oder zwei Kriterien (meist Intra-Plaque Einblutung) Auskunft – so dass ein Vergleich des Einflusses verschiedener Kriterien auf die Progression in diesen Studien nicht möglich war. Auch der Einfluss verschiedener Plaque-Charakteristika auf das auf der Gegenseite liegende Gefäß wurde bisher nicht untersucht. In mehreren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine Intra-Plaque Einblutung die Progression atherosklerotischer Plaques des betroffenen Gefäßes stimuliert (14, 15, 114), eine Beobachtung, die auch in dieser Studie gemacht wurde. Eine Rolle wird dabei der Akkumulation freien Cholesterols in die Plaque aus Erythrozytenmembranen zugeschrieben (27).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der beschriebenen Charakteristika (AHA-LT VI Plaques, Intra-Plaque Einblutung, dünne / rupturierte fibröse Kappe) vulnerabler Plaques auf die Progression schrittweise untersucht. Im ersten Schritt wurde die Progression in Gefäßen bei von vulnerablen Plaques betroffenen Patienten mit nicht betroffenen Patienten verglichen. Es konnten hierdurch kompakte Gruppen gebildet werden, welche jedoch den Nachteil aufwiesen, dass sich zum Teil Gefäße mit niedrig-, aber auch hochgradigen Plaques in derselben Gruppe wiederfanden (beispielsweise, wenn ein Patient auf nur einer Seite ein Gefäß mit den untersuchten Charakteristika vulnerabler Plaques aufwies). Im nächsten Schritt wurden daher direkt betroffene mit nicht betroffenen Gefäßen verglichen. In beiden Untersuchungsschritten konnte gezeigt werden, dass sowohl Intra-Plaque Einblutungen, als auch eine dünne oder rupturierte fibröse Kappe oder AHA-LT VI Plaques an sich signifikant die Progression des betroffenen Gefäßes stimulieren und dass diese Charakteristika weiter einen ähnlichen Einfluss auf die Progressionsraten zu haben scheinen. So kommt es bei betroffenen Patienten bei allen Parametern zu einer signifikant gesteigerten Lumeneinengung (nur in Schritt 2, also auf Arterienbasis), Wandflächenvergrößerung sowie Zunahme des NWI. Am eindrucklichsten ist der Unterschied bei Patienten mit bzw. ohne dünner / rupturierter fibröser Kappe, denn Patienten ohne diesen Progressionsparameter weisen durchweg eine Regression

auf: Die Lumenfläche vergrößert sich, während Wandfläche und NWI abnehmen. Im dritten Schritt wurde untersucht, ob auch Geschwistergefäße auf der Gegenseite betroffener Karotiden, welche selbst keine Charakteristika vulnerabler Plaques aufweisen, eine gesteigerte Progression im Vergleich zu Gefäßen in Patienten ohne jegliche Charakteristika vulnerabler Plaques aufweisen. Hierdurch sollte ein möglicher systemischer Einfluss fortgeschrittener Atherosklerose auf die weitere Progression atherosklerotischer Plaques im Körper betroffener Patienten analysiert werden. Es zeigte sich tatsächlich in einigen Fällen (Progression der Wandfläche und des NWI bei Vorliegen einer AHA-LT VI Plaque bzw. einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe) eine signifikant gesteigerte Progression. Diese Ergebnisse sind sehr interessant, sollten jedoch aufgrund der relativ geringen Stichprobengrößen zurückhaltend bewertet werden. Auf weitere Analysen hierzu, auch im Hinblick auf die weiter Patienten rekrutierende CAPIAS Studie, ist zu hoffen.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: Das Vorliegen einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe oder einer Intra-Plaque Einblutung scheint - unter dem Vorbehalt der starken Überschneidungen dieser Kollektive - in ähnlichem Maße die Progression zu stimulieren. Auch AHA-LT VI Plaques und AHA-LT IV/V Plaques mit dünner fibröser Kappe scheinen sich ähnlich stark auf die Progression auszuwirken. Das bedeutet in gewisser Hinsicht eine Bestätigung des Konzepts der vulnerablen Plaque, die von Naghavi et al. unabhängig von der AHA-Klassifikation entwickelt wurde und Plaques mit Fettkern und dünner fibröser Kappe mit einbezieht (9). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass vulnerable Carotis-Plaques über die lokal stimulierende Wirkung hinaus systemischen Einfluss auf die Progression kontralateraler atherosklerotischer Plaques einnehmen. Alternativ könnte die beschleunigte Progression auch ein Indikator sein für eine gefährliche Form atherosklerotischer Erkrankung im gesamten Körper (die in einer Karotis zu einer vulnerablen Plaque geführt hat, jedoch auch die Progression atherosklerotischer Plaques im auf der Gegenseite liegenden Geschwistergefäß beschleunigt). Das wiederum würde in das ebenfalls von Naghavi et al. vorgeschlagene Konzept des vulnerablen Patienten passen, der aufgrund verschiedener Faktoren einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt ist (9).

Nun drängt sich eine wichtige Frage auf: Wie entscheidend ist eine Progression im Sinne einer Zunahme des NWI oder einer Einengung des Lumens für das weitere kardiovaskuläre Risiko eines Patienten ohne oder mit kardiovaskulärer Vorgeschichte? Diese Frage ist ungeklärt. Vulnerablen Plaques muss eine Progression einer atherosklerotischen Läsion vorausgehen, um überhaupt zu

entstehen. Sobald vulnerable Plaques (die selbst einen entscheidenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen) vorliegen, scheint sich deutlich die Plaquelast im Körper zu erhöhen - Hinweise darauf geben die Ergebnisse dieser Arbeit. Eine verstärkte luminale Einengung und größere Plaques könnten wiederum zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Plaque-Ruptur führen. Gleichzeitig konnte in dieser wie in anderen Studien keine qualitative Veränderung der Plaques festgestellt werden. Dies wiederum erscheint plausibel unter dem Gesichtspunkt, dass Atherosklerose ein Prozess über viele Jahrzehnte ist. So können Progressionsparameter wohl in relativ kurzer Zeit eine Veränderung von Wand-, oder Lumenfläche bewirken, auch eine neue Einblutung oder Ulzeration sind möglich. Eine Veränderung des Plaquestatus (z.B. auch ein „Ausbrennen“ zu AHA-LT VII Plaques) scheint jedoch ein länger währender Prozess.

4.2.4 Klinische Einflussfaktoren

Die Unterschiede im Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen Baseline- und Follow-up Zeitpunkt legen die Vermutung nahe, dass einige Patienten im Verlauf nach dem Schlaganfallereignis versucht haben, einen gesünderen Lebensstil zu pflegen. Die vergrößerte Anzahl an Hypertonikern zum Follow-up Zeitpunkt (51; 89 % vs. 47; 83%) erklärt sich insofern, als dass im Rahmen der Schlaganfallabklärung vermutlich einige Hypertoniker neu diagnostiziert wurden bzw. eine strengere Blutdruckeinstellung erfolgte.

In der Vergangenheit konnten bereits einige Studien kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, arterieller Hypertonus und Hypercholesterinämie) identifizieren, denen ein Einfluss auf die Progression atherosklerotischer Plaques zugeschrieben wurde (37, 39). Es handelte sich meist um große Kohortenstudien, in denen an asymptomatischen Studienteilnehmern mittleren Alters im Zeitverlauf die Intima-Media Dicke evaluiert wurde. Das bedeutet, dass hier eher die Entstehung und initiale Progression atherosklerotischer Carotis-Plaques abgebildet wurde. In der vorliegenden Arbeit war es nicht möglich, klinische Einflussfaktoren zu identifizieren, die sich statistisch signifikant auf eine Änderung der Progressionsparameter ausgewirkt haben. Es kam in den doppelten t-Tests bis auf eine Ausnahme - aktive Raucher zeigten zum Follow-up Zeitpunkt eine signifikant geringere Progression des NWI - zu keinen signifikanten Ergebnissen. Dies kann mehrere Ursachen haben: Im vorliegenden Kollektiv wies der überwiegende Teil der Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren auf - ein gesundes Vergleichskollektiv fehlte somit. Weiterhin kann es sein, dass sich Faktoren gegenseitig beeinflussen oder sich kumulativ auf eine

mögliche Progression auswirken. So wies eine große Anzahl der 35 nicht an Diabetes mellitus erkrankten Patienten andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise eine Hypertonie auf. Um solche Zusammenhänge zuverlässig beantworten zu können, wäre ein weit größeres Patientenkollektiv vonnöten gewesen. Die kleine Gruppe von aktiven Rauchern ($n = 7$) zum Follow-up Zeitpunkt wurde einer Gruppe von Nie- und Ex-Rauchern gegenübergestellt. Somit waren in beiden Subkollektiven vorbelastete Patienten enthalten. Die geringe Anzahl der aktiven Raucher könnte im Übrigen (durch Ausreißer) zu oben erwähntem signifikanten Ergebnis beigetragen haben, das nach aktuellen pathophysiologischen Erkenntnissen nicht logisch zu erklären ist. Statine wird kurzfristig ein plaquestabilisierender Effekt zugeschrieben. Überdies sollen sie langfristig zu einer langsameren Progression beitragen (103). In der vorliegenden Arbeit lag die Progressionsrate des NWI unter Patienten mit Statineinnahme (1,0118%) zwar etwas unter der von Patienten ohne Einnahme (1,6871%), war aber nicht signifikant ($p=0,6397$). Mit 25 Patienten hatte jedoch ein Großteil der Patienten mit Statinmedikation zum Follow-up Zeitpunkt ($n = 42$) erst nach dem initialen Schlaganfallereignis mit der Einnahme begonnen. Für den zugeschriebenen längerfristigen Effekt wäre vermutlich auch eine etwas längere Beobachtungsdauer nötig gewesen. So beobachteten Saam et al. in einer MRT basierten Studie, dass Statineinnahme nach einem Zeitraum von 18 Monaten zu einer signifikant reduzierten Progression der mittleren Wandfläche geführt hatte (103). Eine weitere Möglichkeit für die nicht signifikanten Ergebnisse der klinischen Einflussfaktoren könnte in einer weit größeren Einflussnahme durch andere Faktoren bestehen, so dass der Effekt klinischer Einflussfaktoren weniger zum Tragen kommt. Im vorliegenden Studienkollektiv, das aus Patienten mit fortgeschrittener atherosklerotischer Erkrankung bestand, schien der Plaquestatus den entscheidenden Einfluss auf die Progression zu haben.

4.2.5 Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse

Mit 13 Patienten (23%) erlitt ein beachtlicher Anteil des Studienkollektivs ein kardiovaskuläres oder zerebrovaskuläres Ereignis während der Beobachtungszeit von 12 Monaten. Bei 8 Patienten (61%) lagen ipsilateral zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses komplizierte AHA-LT VI Plaques vor – ein deutlich höherer Anteil als im Gesamtkollektiv (26%). Ein neurovaskuläres Rezidivereignis erlitten drei Patienten, hierunter ereigneten sich zwei Ereignisse ipsilateral zum initialen Schlaganfall (jeweils eine TIA und ein erneuter Schlaganfall) und eines kontralateral (TIA). Interessanterweise wiesen alle drei Patienten ipsilateral zum initialen Schlaganfallereignis komplizierte AHA-LT VI Plaques auf. Der Patient mit

dem kontralateralen Rezidivereignis wies bilaterale AHA-LT VI Plaques auf. Der hohe Anteil komplizierter Plaques in diesem Subkollektiv ist auffällig und eine Bestätigung früherer Ergebnisse. Esposito-Bauer et al. untersuchten 77 asymptomatische Patienten mit 50 – 99%iger Stenosierung des Lumens der Karotiden über einen Zeitraum von 44 Monaten. Zum Baseline Zeitpunkt wurden zum Zwecke der Plaqueanalyse mittels AHA-Klassifikation MR-Untersuchungen durchgeführt. Neun Patienten erlitten im Verlauf ein neurovaskuläres Ereignis – auf der zur Stenose ipsilateralen Seite. Betroffen waren lediglich Patienten mit AHA-LT IV / V sowie VI Plaques (7). Takaya et al. untersuchten 154 asymptomatische Patienten mit 50 – 79%iger Stenosierung des Lumens und beobachteten, dass Patienten mit einer in der MRT detektierten dünnen / rupturierten fibrösen Kappe, Intra-Plaque Einblutungen und ausgedehnten Fettkernen ein höheres Auftreten von ipsilateralen Schlaganfallereignissen aufwiesen als Patienten ohne diese Plaque-Charakteristika (6). Hosseini et al. konnten wiederum nachweisen, dass in der MRT detektierte Intra-Plaque Einblutungen signifikant mit neurovaskulären Rezidivereignissen bei bereits symptomatischen Patienten assoziiert sind (116). Vulnerable Plaques scheinen somit eine besonders gefährliche Form atherosklerotischer Läsionen darzustellen. Mehrere Metaanalysen konnten bestätigen, dass Intra-Plaque Einblutungen in der Baseline-Untersuchung mit einem ca. 6-fach erhöhten Risiko für zukünftige zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert sind. Dieser Zusammenhang gilt sowohl für symptomatische als auch asymptomatische Patienten (117). Aber auch der Status der fibrösen Kappe oder das Vorliegen eines LR/NC ist in hohem Maße mit dem Auftreten neurovaskulärer Ereignisse assoziiert (117, 118), wobei die Einblutung das am einfachsten zu diagnostizierende Charakteristikum darstellt. Es gibt aber auch Befunde, die nicht ins Bild passen. So fanden Altaf et al. einen Zusammenhang zwischen in der MRT detektierter Intra-Plaque Einblutungen und dem Auftreten neurovaskulärer Ereignisse bei zuvor schon symptomatischen Patienten. Jedoch wiesen 58% dieser Patienten auch kontralateral Intra-Plaque Einblutungen auf, ohne dass über den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten auch auf dieser Seite neurovaskuläre Ereignisse aufgetreten wären (79). Die Detektion vulnerabler Plaques in der MRT könnte zukünftig dazu beitragen, gefährdete Patienten frühzeitig und vor Eintreten eines neurovaskulären Ereignisses zu erkennen.

4.2.6 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt den erheblichen Einfluss von Plaque-Charakteristika vulnerabler Plaques auf die weitere Progression atherosklerotischer Läsionen.

Konnten frühere Studien bereits zeigen, dass Plaque-Charakteristika wie Intra-Plaque Einblutungen mit neurovaskulären Ereignissen assoziiert sind, so weist diese Arbeit nach, dass diese Faktoren auch mit einer nachweisbaren Zunahme der Plaquelast (im Sinne eines bildmorphologischen Korrelats der Wirkung solcher Faktoren) einhergehen – ipsilateral und möglicherweise auch kontralateral. Durch die zunehmende luminale Einengung und Vergrößerung der Plaques könnte sich das Rupturrisiko mit konsekutiver Bildung von Blutgerinnseln weiter erhöhen. Die Rezidivrate kardiovaskulärer Ereignisse war in der vorliegenden Studie beachtlich und im Falle der neurovaskulären Rezidivpatienten lagen ipsilateral zum initialen Ereignis durchweg komplizierte Plaques vor. Von vulnerablen Plaques betroffene Patienten scheinen somit besonders gefährdet zu sein für kardiovaskuläre Ereignisse im Allgemeinen (*vulnerable Patienten*). Mit der hr-bb-cMRT steht eine sehr geeignete Modalität zur Verfügung, solche Patienten frühzeitig, in jedem Fall nach einem initialen Ereignis im Sinne einer dann sekundärpräventiven Maßnahme zu erkennen. Es sollte also diskutiert werden, Plaque-Imaging zukünftig in klinische Protokolle zu implementieren. Da ein komplettes Plaque-Imaging zu zeitaufwendig wäre, wäre die Limitierung auf die Detektion einiger weniger Parameter vermutlich sinnvoll. Der Nachweis von Intra-Plaque Einblutungen würde sich hierbei besonders anbieten, denn sie sind leichter zu identifizieren, als beispielsweise der Status der fibrösen Kappe. Für einen solchen Nachweis wären auch keine aufwändigen Protokolle, sondern lediglich eine einzige Sequenz notwendig, die sogar ohne dezidierte Oberflächenspulen in ca. 5 min Untersuchungszeit akquiriert werden kann. Es sollte in Folgestudien untersucht werden, inwiefern ein intensivierter medizinischer (z.B. duale Plättchenaggregationshemmung) oder interventioneller/operativer Behandlungsansatz bei betroffenen Patienten zu einem Benefit führt. Es ist denkbar, dass durch eine spezifischere Selektion mit Hilfe der hr-bb-cMRT auch Patienten mit einer Stenose < 50% einen Nutzen von einer Operation haben könnten (4). Bis jetzt wird von einer Operation bei solchen Patienten abgesehen, da frühere Studien aus den 1990-er Jahren keinen Benefit zeigen konnten. Allerdings hatten diese Studien nur den angiographisch bestimmten Stenosegrad als Entscheidungskriterium benutzt, Erkenntnisse über die Plaquemorphologie lagen damals nicht vor (119, 120). Zur Klärung eines Teils dieser Fragestellungen sollen auch weitere Ergebnisse aus der weiterhin Patienten rekrutierenden CAPIAS Studie beitragen. So könnten durch ein größeres Patientenkollektiv Fragen zu Schlaganfallrezidiven und der Rolle klinischer Einflussfaktoren besser beantwortet werden.

5 Zusammenfassung

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen der prospektiven und multizentrischen CAPIAS-Studie („CARotid Plaque Imaging in Acute Stroke“) erhoben. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der Plaquemorphologie und klinischer Risikofaktoren auf die Entwicklung atherosklerotischer Carotis-Plaques in einem aus Schlaganfallpatienten bestehenden Studienkollektiv mittels hochaufgelöster MRT der Karotiden zu evaluieren, um letztlich dazu beizutragen, ein Hochrisikokollektiv für kardiovaskuläre (Rezidiv-) Ereignisse zu identifizieren. Durch die im Vergleich zu bisherigen Studien besonders umfangreiche Untersuchung des Effekts sowohl klinischer-, als auch bildmorphologischer Einflussfaktoren sollten die für die weitere Progression entscheidenden Parameter charakterisiert werden. Durch die zusätzliche Untersuchung des Effekts komplizierter Plaques auf die Progression im Bereich des kontralateralen Gefäßes sollte ein möglicher systemischer Einfluss evaluiert werden. Dies war in bisherigen Studien ebenfalls noch nicht untersucht worden.

Es konnten insgesamt 65 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und nicht-stenosierenden Carotis-Plaques auf Stroke-Units rekrutiert werden. Bei allen Patienten wurden innerhalb von sieben Tagen nach dem initialen Schlaganfallereignis sowie nach 12 Monaten unter Verwendung spezieller Halsspulen und eines dezidierten MRT-Protokolls, MRT-Aufnahmen beider Karotiden auf einem 3.0T Scanner angefertigt und verblindet ausgewertet. Relevante Parameter bei der Auswertung waren das Auftreten einzelner AHA Plaquetypen (insbesondere AHA-LT VI) und eine genaue qualitative und quantitative Analyse der Plaquemorphologie (insbesondere das Vorliegen einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe und von Intra-Plaque-Einblutungen) - sowie anschließend, ob und inwiefern Unterschiede zwischen Baseline- und Follow-up Untersuchung bestanden. Als Verlaufsparemeter fungierten hierbei die prozentualen annualisierten Differenzen von Lumenfläche, Wandfläche und dem normalisierten Wandindex (NWI).

Eine vollständige Auswertung konnte bei 109 Gefäßen von 57 Patienten (88%) erfolgen. 13 (23%) Patienten erlitten im 12-monatigen Beobachtungszeitraum ein weiteres vaskuläres Ereignis (davon drei Patienten mit neurovaskulärem Rezidiv). Alle drei Patienten mit neurovaskulärem Rezidivereignis wiesen komplizierte AHA-LT VI Plaques auf.

In der qualitativen Plaqueanalyse konnten keine relevanten Änderungen der initial detektierten Plaquecharakteristika festgestellt werden. Auch eine signifikante

Veränderung der Plaquelast durch kardiovaskuläre Risikofaktoren konnte nicht gezeigt werden. Allerdings wies der überwiegende Teil der Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren auf - ein gesundes Vergleichskollektiv fehlte somit.

In der quantitativen Plaqueanalyse konnte die entscheidende Rolle komplizierter Plaques für eine Zunahme der Plaquelast nachgewiesen werden. So wiesen Patienten mit AHA-LT VI Plaques (n=18), einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe (n=34), oder Intra-Plaque Einblutungen (n=14) eine signifikant stärkere Progression von Wandfläche und NWI auf, als die jeweilige nicht betroffene Vergleichsgruppe, wobei sich die Progressionsgeschwindigkeit für einzelne Parameter mehr als versechsfachte. Die Untersuchungsergebnisse des Effekts komplizierter Plaques auf die kontralaterale Seite legen nahe, dass komplizierte Plaques möglicherweise auch systemischen Einfluss auf eine Akzeleration der atherosklerotischen Erkrankung nehmen, oder / und einen Indikator darzustellen könnten für eine besonders starke und gefährliche Form atherosklerotischer Erkrankung im Körper eines dann vulnerablen Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Rezidivereignisse. In Folgestudien sollte untersucht werden, inwiefern betroffene Patienten von intensivierten medizinischen Maßnahmen oder einem interventionellen / operativen Behandlungsansatz profitieren. Anschließend sollte diskutiert werden, Plaque-Imaging zukünftig in klinische Protokolle zu implementieren, um gefährdete Patienten frühzeitiger zu erkennen. Entsprechende MRT-Sequenzen könnten ohne viel Mehraufwand akquiriert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Lulis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
2. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution and Multi-territorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015.
3. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1371-5.
4. Schindler A. Die Bedeutung komplizierter, nicht stenosierender, atherosklerotischer Karotisplaques bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. 2014.
5. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*. 2002;105(2):181-5.
6. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke*. 2006;37(3):818-23.
7. Esposito-Bauer L, Saam T, Ghodrati I, Pelisek J, Heider P, Bauer M, et al. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PloS one*. 2013;8(7):e67927.
8. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8.
9. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
10. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(12):2764-72.

11. Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*. 2007;244(1):64-77.
12. Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(11):1368-73.
13. Underhill HR, Hatsukami TS, Fayad ZA, Fuster V, Yuan C. MRI of carotid atherosclerosis: clinical implications and future directions. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(3):165-73.
14. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2005;111(21):2768-75.
15. Sun J, Underhill HR, Hippe DS, Xue Y, Yuan C, Hatsukami TS. Sustained acceleration in carotid atherosclerotic plaque progression with intraplaque hemorrhage: a long-term time course study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(8):798-804.
16. Bayer-Karpinska A, Schwarz F, Wollenweber FA, Poppert H, Boeckh-Behrens T, Becker A, et al. The carotid plaque imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data. *BMC neurology*. 2013;13:201.
17. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(4):397-405.
18. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1988;112(10):1018-31.
19. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *The American journal of pathology*. 1999;155(1):1-5.
20. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
21. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85(1):391-405.

22. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, 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):2462-78.
23. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
24. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1177-8.
25. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1262-75.
26. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1262-75.
27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(10):2054-61.
28. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2001;103(8):1051-6.
29. Li ZY, Howarth S, Tang T, Graves M, J UK-I, Gillard JH. Does calcium deposition play a role in the stability of atheroma? Location may be the key. *Cerebrovascular diseases*. 2007;24(5):452-9.
30. Corti R. Noninvasive imaging of atherosclerotic vessels by MRI for clinical assessment of the effectiveness of therapy. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;110(1):57-70.
31. Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Current opinion in lipidology*. 1996;7(5):330-5.

32. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-38.
33. Yeagle PL. Cholesterol and the cell membrane. *Biochimica et biophysica acta*. 1985;822(3-4):267-87.
34. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(24):2316-25.
35. Sun J, Balu N, Hippe DS, Xue Y. Subclinical Carotid Atherosclerosis: Short-term Natural History of Lipid-rich Necrotic Core—A Multicenter Study with MR Imaging. *Radiology*. 2013;268(1):61-8.
36. Sun J, Hippe DS, Underhill HR, Chu B, Saam T. Incremental value of carotid intraplaque hemorrhage for discriminating prior coronary events. *Neurovascular Imaging*. 2016;1(5).
37. Rosvall M, Persson M, Ostling G, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: The Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):615-21.
38. Umbreen S, Khan N, Khan G. Association between carotid intima-media thickness and physical activity scores in middle aged Pakistani adults--a hospital based study. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2014;26(1):26-8.
39. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(11):3257-62.
40. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(19):1349-57.
41. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
42. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59.

43. Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):75-84.
44. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *American heart journal*. 2008;155(3):584 e1-8.
45. Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T, Phan BA, Chu B, Moore A, et al. MR imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy a prospective assessment of effect and time course. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(9):977-86.
46. Artom N, Montecucco F, Dallegri F, Pende A. Carotid atherosclerotic plaque stenosis: the stabilizing role of statins. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(11):1122-34.
47. Blaha MJ, Martin SS. How do statins work?: changing paradigms with implications for statin allocation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):2392-4.
48. Makris GC, Lavidia A, Nicolaidis AN, Geroulakos G. The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis*. 2010;213(1):8-20.
49. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(11):1519-30.
50. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104(3):249-52.
51. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(23):2884-7.
52. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *The Canadian journal of cardiology*. 1988;4 Suppl A:5A-10A.
53. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2007;357(13):1301-10.

54. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110(23):3512-7.
55. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *Jama*. 2007;297(5):499-508.
56. Colquhoun D, Keech A, Hunt D, Marschner I, Simes J, Glasziou P, et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *European heart journal*. 2004;25(9):771-7.
57. O'Connell BJ, Genest J, Jr. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation*. 2001;104(16):1978-83.
58. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(10):1724-31.
59. Saba L, Anzidei M, Sanfilippo R, Montisci R, Lucatelli P, Catalano C, et al. Imaging of the carotid artery. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):294-309.
60. Mokhtari-Dizaji M, Montazeri M, Saberi H. Differentiation of mild and severe stenosis with motion estimation in ultrasound images. *Ultrasound in medicine & biology*. 2006;32(10):1493-8.
61. Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis. *Neuroimaging clinics of North America*. 2002;12(3):421-35.
62. Bluth EI, Sunshine JH, Lyons JB, Beam CA, Troxclair LA, Althans-Kopecky L, et al. Power Doppler imaging: initial evaluation as a screening examination for carotid artery stenosis. *Radiology*. 2000;215(3):791-800.
63. Longstreth WT, Jr., Shemanski L, Lefkowitz D, O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Jr. Asymptomatic internal carotid artery stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(11):2371-6.
64. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common

carotid artery. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1992;12(1):70-7.

65. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13(10):1404-11.

66. Veller MG, Fisher CM, Nicolaides AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *Journal of vascular surgery*. 1993;17(4):719-25.

67. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(8):1062-8.

68. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*. 1988;104(4):652-60.

69. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(5):875-82.

70. de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(10):2366-72.

71. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. Efficacy and sensitivity of axial scans and different reconstruction methods in the study of the ulcerated carotid plaque using multidetector-row CT angiography: comparison with surgical results. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(4):716-23.

72. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(6):1061-6.

73. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of Statins on Serial Coronary Calcification During Atheroma Progression and Regression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(13):1283-5.
74. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):234-9.
75. Underhill HR, Yuan C. Carotid MRI: a tool for monitoring individual response to cardiovascular therapy? *Expert review of cardiovascular therapy*. 2011;9(1):63-80.
76. Takaya N, Cai J, Ferguson MS, Yarnykh VL, Chu B, Saam T. Intra- and interreader reproducibility of magnetic resonance imaging for quantifying the lipid-rich necrotic core is improved with gadolinium contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(1):203-10.
77. Czernuszewicz TJ, Homeister JW, Caughey MC, Farber MA, Fulton JJ, Ford PF, et al. Non-invasive in Vivo Characterization of Human Carotid Plaques with Acoustic Radiation Force Impulse Ultrasound: Comparison with Histology after Endarterectomy. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(3):685-97.
78. Saam T, Raya JG, Cyran CC, Bochmann K, Meimarakis G, Dietrich O, et al. High resolution carotid black-blood 3T MR with parallel imaging and dedicated 4-channel surface coils. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11:41.
79. Altaf N DL, Morgan PS, Auer D, MacSweeney ST, Moody AR, Gladman JR. Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(2):337-42.
80. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.
81. Cappendijk VC, Cleutjens KB, Heeneman S, Schurink GW, Welten RJ, Kessels AG, et al. In vivo detection of hemorrhage in human atherosclerotic plaques with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(1):105-10.

82. Serfaty JM, Chaabane L, Tabib A, Chevallier JM, Briguet A, Douek PC. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging-- an in vitro study. *Radiology*. 2001;219(2):403-10.
83. Clarke SE, Hammond RR, Mitchell JR, Rutt BK. Quantitative assessment of carotid plaque composition using multicontrast MRI and registered histology. *Magn Reson Med*. 2003;50(6):1199-208.
84. Fayad ZA, Fuster V. Characterization of atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:173-86.
85. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001;104(17):2051-6.
86. Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, Maravilla KR. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001;221(2):285-99.
87. Edelman RR, Mattle HP, Wallner B, Bajakian R, Kleefield J, Kent C, et al. Extracranial carotid arteries: evaluation with "black blood" MR angiography. *Radiology*. 1990;177(1):45-50.
88. Edelman RR, Chien D, Kim D. Fast selective black blood MR imaging. *Radiology*. 1991;181(3):655-60.
89. Wang J, Yarnykh VL, Hatsukami T, Chu B, Balu N, Yuan C. Improved suppression of plaque-mimicking artifacts in black-blood carotid atherosclerosis imaging using a multislice motion-sensitized driven-equilibrium (MSDE) turbo spin-echo (TSE) sequence. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;58(5):973-81.
90. Chu B, Zhao XQ, Saam T, Yarnykh VL, Kerwin WS, Flemming KD, et al. Feasibility of in vivo, multicontrast-weighted MR imaging of carotid atherosclerosis for multicenter studies. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(6):809-17.
91. Wasserman BA, Smith WI, Trout HH, 3rd, Cannon RO, 3rd, Balaban RS, Arai AE. Carotid artery atherosclerosis: in vivo morphologic characterization with gadolinium-enhanced double-oblique MR imaging initial results. *Radiology*. 2002;223(2):566-73.
92. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic resonance*

in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine. 2002;47(6):1202-10.

93. Watanabe Y, Nagayama M. MR plaque imaging of the carotid artery. *Neuroradiology*. 2010;52(4):253-74.

94. Kerwin W, Xu D, Liu F, Saam T, Underhill H, Takaya N, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis: plaque analysis. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 2007;18(5):371-8.

95. Liu F, Xu D, Ferguson MS, Chu B, Saam T, Takaya N, et al. Automated in vivo segmentation of carotid plaque MRI with Morphology-Enhanced probability maps. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;55(3):659-68.

96. Coombs BD, Rapp JH, Ursell PC, Reilly LM, Saloner D. Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation. *Stroke*. 2001;32(11):2516-21.

97. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 1996;94(5):932-8.

98. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N. Quantitative Evaluation of Carotid Plaque Composition by In Vivo MRI. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(1):234-9.

99. Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, Polissar N, Zhang S, Cai J, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15(1):62-7.

100. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke*. 2004;35(5):1079-84.

101. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102(9):959-64.

102. Kerwin W, Xu D, Liu F, Saam T, Underhill H, Takaya N, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis: plaque analysis. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 2007;18(5):371-8.

103. Saam T, Yuan C, Chu B, Takaya N, Underhill H, Cai J, et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e34-42.
104. Cai J, Hatsukami T, Ferguson MS, Kerwin W, Saam T, Chu B. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation*. 2005;112(22):3437-44.
105. Kwee RM, Truijman MT, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Prins MH, Franke CL, et al. Longitudinal MRI study on the natural history of carotid artery plaques in symptomatic patients. *PLoS one*. 2012;7(7):e42472.
106. M S, JT F, S W, M L, D D, ZA F. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(11):2756-61.
107. Saam, Kerwin, Chu, Cai, Kampschulte, Hatsukami. Sample size calculation for clinical trials using magnetic resonance imaging for the quantitative assessment of carotid atherosclerosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2005;7(5):799-808.
108. Saam, Hatsukami, Yarnykh, Hayes, Underhill, Chu. Reader and platform reproducibility for quantitative assessment of carotid atherosclerotic plaque using 1.5T Siemens, Philips, and General Electric scanners. *Magn Reson Imaging*. 2007;26(2):344-52.
109. Yarnykh, Terashima, Hayes, Shimakawa, Takaya, Nguyen. Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(5):691-8.
110. Underhill, Yarnykh, Hatsukami, Wang, Balu, Hayes. Carotid plaque morphology and composition: initial comparison between 1.5- and 3.0-T magnetic field strengths. *Radiology*. 2008;248(2):550-60.
111. Bousset L AS, Rapp J, Rutt B, Huston J, Parker D, et al. Atherosclerotic plaque progression in carotid arteries: monitoring with high-spatial-resolution MR imaging-- multicenter trial. *Radiology*. 2009;252(3):789-96.
112. Parmar JP RW, Mugler JP, 3rd, Baskurt E, Altes TA, Nandalur KR, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke. *Circulation*. 2010;122(20):2031-8.

113. Kwee RM vOR, Mess WH, Prins MH, van der Geest RJ, ter Berg JW, et al. Carotid plaques in transient ischemic attack and stroke patients: one-year follow-up study by magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2010;45(12):803-9.
114. Simpson RJ, Akwei S, Hosseini AA, MacSweeney ST, Auer DP, Altaf N. MR Imaging-Detected Carotid Plaque Hemorrhage Is Stable for 2 Years and a Marker for Stenosis Progression. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015.
115. Alexandrov AV BW, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103(24):2897-902.
116. Hosseini AA KN, Macsweeney ST, Altaf N, Auer DP. Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke. *Ann Neurol*. 2013;73(6):774-84.
117. Saam T HH, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H, Koepfel T, Hoffmann U, Reiser MF, Bamberg F. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1081-91.
118. Gupta A BH, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3071-7.
119. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
120. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30(9):1751-8.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Plaque-Entwicklung	13
Abbildung 2: Beispiele vulnerabler Plaques	15
Abbildung 3: Patientenlagerung und Spulenanordnung	27
Abbildung 4: Effekt der Fettunterdrückung bei Black Blood Sequenzen.....	31
Abbildung 5: Anordnungsschema der MR-Sequenzen zur Plaqueanalyse mittels CASCADE.....	32
Abbildung 6: Normalisierter Wandindex (NWI).....	37
Abbildung 7: Gesamtkollektiv – Verteilung der AHA Lesion Types (Plaque-Kategorisierung nach modifizierter AHA Klassifikation)	41
Abbildung 8: Feldertafel Plaqueverteilung (Plaque-Kategorisierung nach modifizierter AHA Klassifikation).....	42
Abbildung 9: Vorkommen spezifischer Plaque-Charakteristika im Studienkollektiv	42
Abbildung 10: Progression unterschiedlicher Plaquetypen (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA-Klassifikation)	45
Abbildung 11: Vergleich der Progression von zum Baseline-Zeitpunkt diagnostizierten risikoärmeren und risikoreicheren Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA- Klassifikation)	46
Abbildung 12: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) von AHA LT VI Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA- Klassifikation)	47
Abbildung 13: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) von AHA-LT VI Plaques (Plaque Kategorisierung nach modifizierter AHA- Klassifikation)	48
Abbildung 14: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne detektierte AHA-LT VI Plaques (Baseline- Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine AHA- LT VI Plaques aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine AHA-LT VI Plaque aufwies.....	49

Abbildung 15: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe	50
Abbildung 16: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer dünnen / rupturierten fibrösen Kappe	51
Abbildung 17: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne dünne / rupturierte fibröse Kappe (Baseline-Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine dünne / rupturierte fibröse Kappe aufwies	52
Abbildung 18: Vergleich der Progression in Patientengruppen ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer eingebluteten Plaque.....	53
Abbildung 19: Vergleich der Progression zwischen Arterien ohne bzw. mit Vorliegen (Baseline-Zeitpunkt) einer eingebluteten Plaque.....	53
Abbildung 20: Vergleich der Progression zwischen Arterien in Patienten ohne eingeblutete Plaques (Baseline-Zeitpunkt) mit Arterien, welche selbst ebenfalls keine eingeblutete Plaque aufwiesen, deren Geschwistergefäß auf der Gegenseite desselben Patienten jedoch eine eingeblutete Plaque aufwies.....	54
Abbildung 21: Bildbeispiel einer AHA-LT I – II Plaque	56
Abbildung 22: Bildbeispiel einer AHA-LT III Plaque	57
Abbildung 23: Bildbeispiel einer AHA-LT VII Plaque	58
Abbildung 24: Bildbeispiel einer AHA-LT IV / V Plaque	58
Abbildung 25: Bildbeispiel einer AHA-LT VI Plaque (Baseline)	59
Abbildung 26: Bildbeispiel AHA-LT VI Plaque (Follow-up).....	60
Abbildung 27: Bildbeispiel Plaque Progression	61

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Konventionelle und für die MRT modifizierte AHA-Klassifikation	11
Tabelle 2: Kriterien der vulnerablen Plaque	14
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien	24
Tabelle 4: Definitionskriterien kardiovaskulärer Einflussfaktoren.....	25
Tabelle 5: MRT-Studienprotokoll	28
Tabelle 6: Gewebe-Klassifikationskriterien.....	34
Tabelle 7: Informationen zum Patientenkollektiv Teil 1	40
Tabelle 8: Informationen zum Patientenkollektiv Teil 2	40
Tabelle 9: Übersicht über Baseline-Werte und Progression (in %) der ausgewerteten quantitativen Plaquecharakteristika (Gesamtkollektiv).....	44
Tabelle 10: Effekt klinischer Einflussfaktoren auf die prozentuale annualisierte Differenz des NWI	55

9 Eidesstattliche Versicherung

Obenhuber, Tilman Paul Hannes Laurids

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Der Einfluss klinischer Risikofaktoren und der Plaquemorphologie auf die
Entwicklung atherosklerotischer Carotis-Plaques
eine in vivo MRT Studie*

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, 02.06.2019

Ort, Datum

Tilman Obenhuber

Unterschrift Doktorand

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Tobias Saam danken, denn die vorliegende Arbeit wäre ohne seinen unermüdlichen Einsatz nie zu Stande gekommen. Schon die Aufnahme in die „Plaque Imaging“ Arbeitsgruppe am Institut für klinische Radiologie des Klinikums Großhadern erfolgte so herzlich und offen, dass ich mir sicher sein konnte, hier ein spannendes und klinisch relevantes Themengebiet in einer hervorragend unterstützenden Arbeitsatmosphäre abhandeln zu dürfen. Prof. Saam zeigte dabei stets ein unerschütterliches Vertrauen in mich, in das Gelingen des Projekts und die gute Zusammenarbeit in der gesamten Arbeitsgruppe über diesen langen Zeitraum. Darüber hinaus setzte er sich weit über das Projekt hinaus für meine wissenschaftliche Förderung ein. Diese Gewissheit und Sicherheit, die Prof. Saam zu vermitteln verstand, bildeten das Fundament für das Gedeihen und die Vollendung dieser Arbeit.

Ebenso herzlich möchte ich Dr. Andreas Schindler danken. Als Doktorandenbetreuer war er während der gesamten Dauer des Projekts mein erster und wichtigster Ansprechpartner. Er stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und ich konnte deutlich seine persönliche Leidenschaft für das Projekt wahrnehmen. Mich zu jedem Zeitpunkt auf ihn verlassen zu können, gab mir eine unglaubliche Sicherheit und ein gutes Gefühl. Diese exzellente Betreuung habe ich nie als selbstverständlich wahrgenommen. Herzliches Dankeschön.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reiser sowie Herrn Prof. Dr. Ricke für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der von ihnen geleiteten Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig–Maximilians–Universität München.

Herzlichen Dank auch meinen Mitdoktoranden Martin Buchholz und Severin Hörterer. Mit großer Geduld haben sie mich als Neuling bei den MRT-Messungen unterstützt und mir so die Durchführung des Projekts ermöglicht. Herzlichen Dank an meinen Mitdoktoranden Stefan Maurus für gemeinsame MRT-Messungen und den regen und freundschaftlichen Austausch. Ebenso gilt mein Dank den die Messungen betreuenden ärztlichen Kollegen.

Selbstverständlich sei an dieser Stelle auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der „Stroke Unit“ am Klinikum Großhadern gedankt, die der Arbeitsgruppe und mir persönlich in außerordentlicher Weise behilflich waren, für die Studie geeignete Patienten zu gewinnen. Auf neurologischer Seite möchte ich mich insbesondere

bei Dr. Bayer-Karpinska und bei Dr. Kopczak bedanken, die bei Rückfragen zu Patientenkollektiv und Datenakquisition stets behilflich waren.

Ein herzliches Dankeschön an Regina Schinner für die eingehenden Besprechungen und die Durchführung der statistischen Auswertung, sowie für ihre Geduld.

Herzlich danken möchte ich PD Dr. Andreas Helck. Kennen gelernt über eine Wahlfachveranstaltung der LMU, hat sich über die Jahre hinweg eine freundschaftliche Verbundenheit ergeben. Über ihn habe ich letztlich meinen Doktorvater Prof. Dr. Tobias Saam kennen gelernt und somit Zutritt zur Arbeitsgruppe gefunden.

Das Medizinstudium und das Anfertigen einer Dissertation sind ein lange Jahre andauerndes Unterfangen, mit vielen Höhen und Tiefen verbunden und ohne den stetigen Rückhalt durch Freunde und Familie kaum zu bewältigen. Meinen Eltern möchte ich für ihre schier grenzenlose Unterstützung auf allen Ebenen danken, ohne die das erfolgreiche Abschließen der vorliegenden Arbeit sicherlich nicht möglich gewesen wäre.

Tilman Obenhuber
Zürich, Juni 2019