

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**CT-angiographische Merkmale von Hochrisiko-Plaques der
Carotisbifurkation im Vergleich ischämischer Schlaganfall-
gruppen nach der TOAST-Klassifikation**

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

vorgelegt von
Peter Maximilian Joseph Bauer
aus Hahnbach

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Helck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Konstantin Stark

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Andreas Schindler

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2024

Meiner Familie in Dankbarkeit

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und eines fehlenden diesbezüglichen Standards wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Ungeachtet dessen sind in dieser Arbeit alle Geschlechter adressiert.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 1 Einleitung | 8 |
| 1.1 Schlaganfall..... | 8 |
| 1.1.1 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung..... | 8 |
| 1.1.2 Präsentationsformen und Akutdiagnostik..... | 10 |
| 1.2 Ätiologie des Schlaganfalls und Klassifikationssysteme..... | 12 |
| 1.2.1 TOAST und weitere Klassifikationssysteme..... | 13 |
| 1.2.2 Atherosklerose und atherosklerotische Plaque..... | 17 |
| 1.2.3 Extracranielle Carotisstenose..... | 22 |
| 1.3 Plaquebildgebung der Karotiden..... | 24 |
| 1.3.1 Farbcodierte Dopplersonographie..... | 24 |
| 1.3.2 Magnetresonanztomographie..... | 25 |
| 1.3.3 Computertomographische Angiographie..... | 27 |
| 1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit..... | 31 |
| 2 Patientenkollektiv und Methoden | 33 |
| 2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf..... | 33 |
| 2.2 Untersuchungsmodalität: Computertomographische Angiographie..... | 35 |
| 2.3 Bilddatenauswertung..... | 36 |
| 2.4 Statistik..... | 44 |
| 2.4.1 Datenaufbereitung..... | 44 |
| 2.4.2 Datenanalyse..... | 45 |
| 3 Ergebnisse | 47 |
| 3.1 Patientenkollektiv und klinische Daten..... | 47 |
| 3.2 Plaquemerkmale der TOAST-Gruppen..... | 51 |
| 3.2.1 Intraindividuelle Analyse der ipsi- und kontralateral zum Schlaganfall gelegenen Gefäßseiten..... | 51 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.2 | Interindividuelle Analyse der ipsilateral zum Schlaganfall gelegenen Gefäßseiten..... | 56 |
| 4 | Diskussion..... | 65 |
| 4.1 | Zusammenfassung der Hauptergebnisse..... | 65 |
| 4.2 | Diskussion der Methoden..... | 66 |
| 4.2.1 | Auswahl des Patientenkollektivs..... | 66 |
| 4.2.2 | Computertomographische Angiographie..... | 69 |
| 4.3 | Diskussion der Ergebnisse..... | 72 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 81 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 83 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis..... | 93 |
| 8 | Tabellenverzeichnis..... | 95 |
| 9 | Eidesstattliche Versicherung..... | 96 |
| 10 | Danksagung..... | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|---------------|-------|--|
| ACC | | <i>Arteria Carotis Communis</i> |
| ACI | | <i>Arteria Carotis Interna</i> |
| AHA | | <i>American Heart Association</i> |
| AOR | | <i>Adjusted Odds-Ratio</i> |
| ASCOD | | <i>Atherosclerosis, small-vessel disease, cardiac pathology, other cause, dissection</i> |
| ASCVD | | <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i> |
| CEA | | <i>Carotis-Endarteriektomie</i> |
| CES | | <i>cardioembolic stroke</i> |
| CEUS | | <i>Contrast Enhanced Ultrasound</i> |
| CS | | <i>cryptogenic stroke</i> |
| CT | | <i>Computertomographie</i> |
| CTA | | <i>Computertomographische Angiographie</i> |
| DALY | | <i>Disability-adjusted life year</i> |
| EKG | | <i>Elektrokardiographie</i> |
| eLAS | | <i>extracranial large-artery stroke</i> |
| FKDS | | <i>Farbcodierte Duplexsonographie</i> |
| HE | | <i>Houndsfield-Einheiten</i> |
| iLAS | | <i>intracranial large-artery stroke</i> |
| IPH | | <i>Intraplaque Hemorrhage</i> |
| KHK | | <i>Koronare Herzkrankheit</i> |
| KI | | <i>Konfidenzintervall</i> |
| LDL | | <i>Low-density lipoprotein</i> |
| LMU | | <i>Ludwig-Maximilians-Universität</i> |
| LRNC | | <i>Lipid-rich necrotic Core</i> |
| MRT | | <i>Magnetresonanztomographie</i> |
| NASCET | | <i>North American Symptomatic Endarterectomy Trial</i> |
| NIHSS | | <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> |
| NO | | <i>Nitric oxide</i> |
| pAVK | | <i>Peripher arterielle Verschlusskrankheit</i> |
| SVS | | <i>small-vessel stroke</i> |
| TIA | | <i>Transitorische Ischämische Attacke</i> |
| TOAST | | <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i> |
| TTE | | <i>Transthorakale Echokardiographie</i> |
| UOR | | <i>Unadjusted Odds-Ratio</i> |
| WHO | | <i>World Health Organisation</i> |

1 Einleitung

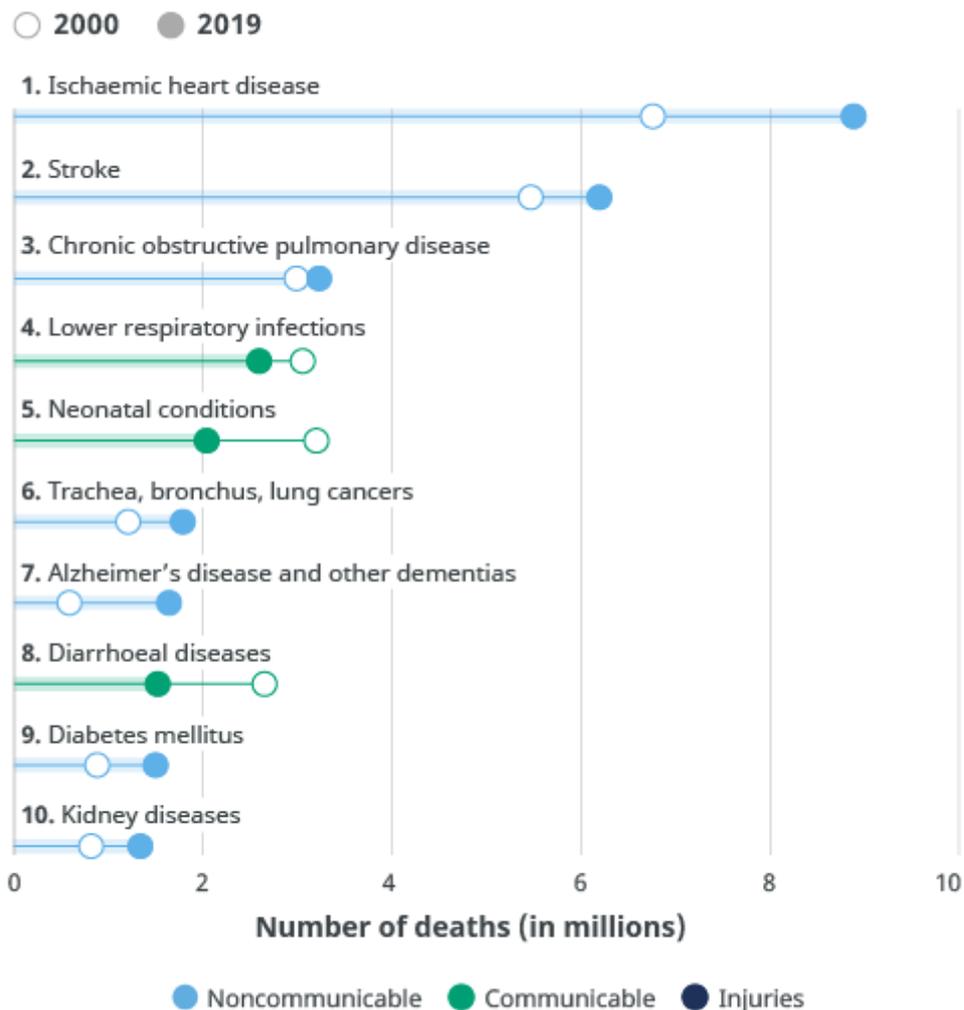
1.1 Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Der Schlaganfall stellt nach der koronaren Herzerkrankung weltweit die zweithäufigste Todesursache dar [1] (**Abbildung 1**). So erlitten gemäß der Global Burden of Disease Studie im Jahr 2019 weltweit insgesamt 12.2 (95 % - Konfidenzintervall [KI]: 11.0 – 13.6) Millionen Menschen einen Schlaganfall bei einer Prävalenz von 101 [95 % - KI: 93.2 – 111] Millionen. 6.6 [95 % - KI: 6.0 – 7.0] Millionen Menschen verstarben im gleichen Jahr an einem Schlaganfall. Die resultierenden 143 [95 % - KI: 133 – 153] Millionen verlorenen Disability-adjusted life years (DALYs) entsprachen 5.7 % [95 % - KI: 5.1 – 6.2] aller globalen DALYs im Jahr 2019 [2]. DALYs sind ein statistisches Maß, welches die Krankheitslast eines Menschen durch Berücksichtigung der durch die jeweilige Krankheit hervorgerufene Beeinträchtigung der Lebensqualität beschreibt. Ein DALY bedeutet den Verlust eines Lebensjahres, welches bei voller Gesundheit verlebt werden hätte können [3]. In den letzten Jahrzehnten wurden vornehmlich aufgrund von Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie sinkende Sterblichkeitsraten bei gleichzeitig steigender Prävalenz und Folgekosten für die Versorgung von Schlaganfallpatienten beschrieben. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Entwicklung der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt [2, 4, 5].

Abbildung 1: Haupttodesursachen weltweit ein Vergleich von 2000 und 2019

Leading causes of death globally



Source: WHO Global Health Estimates.

Angabe der Anzahl der Todesfälle in Millionen; mit freundlicher Genehmigung der World Health Organisation (WHO) [6];

Auf nationaler Ebene erfährt auch die deutsche Bevölkerung diesen Trend, was sich anhand von etwa 270.000 Schlaganfälle pro Jahr und damit etwa 250/100.000 Einwohner/Jahr zeigt [7]. Im Laufe ihres Lebens erleiden bundesweit ca. 2.6 % der Männer und 2.4 % der Frauen einen Schlaganfall [8, 9]. Während 25 – 33 % dieser Patienten in der Folge innerhalb eines Jahres versterben, sind 40 % der Überlebenden in ihren Alltagsfunktionen erheblich einge-

schränkt. Somit ist der Schlaganfall eine der Hauptursachen für Behinderung im Erwachsenenalter [10].

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass der Schlaganfall sowohl aus Sicht des Einzelnen als auch aus Sicht des Gesundheitswesens nach wie vor eine bedeutende Erkrankung darstellt. Im Einklang mit aktuellen epidemiologischen Prognosen ist davon auszugehen, dass diese Krankheit sowohl weltweit als auch in Deutschland weiter an Bedeutung gewinnen wird [5]. Der globalen Gesamtentwicklung folgend zeigt sich auch in der Bundesrepublik Deutschland, nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung in Form einer alternden Bevölkerung, ein Trend zum Anstieg der Prävalenz von Schlaganfallpatienten [11].

1.1.2 Präsentationsformen und Akutdiagnostik

Treten bei einer Person Symptome auf, die auf einen Schlaganfall hindeuten, handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der eine schnellstmögliche Abklärung und Therapie erfordert [11]. Zu den möglichen Erscheinungsformen zählt prinzipiell jedwedes plötzlich auftretende fokal-neurologische Defizit. Oftmals zeigen sich jedoch keine isolierten Symptome sondern basierend auf dem betroffenen Versorgungsgebiet bestimmte Symptomkomplexe bzw. Syndrome [12]. Liegt beispielsweise ein Gefäßverschluss im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media vor, ist die zu erwartende Präsentationsform ein Mediasyndrom, welches vornehmlich durch eine kontralaterale brachiofazial-sensomotorische Hemisymptomatik gekennzeichnet ist. Hierbei ist bei linkshemisphärischer Infarzierung die rechte Körperhälfte mit Betonung des Gesichts- und Armbereichs in Kombination mit Gefühls- und Bewegungsstörungen betroffen. Auch liegt bei Beeinträchtigung der dominanten Hemisphäre meist eine Aphasie vor.

Unabhängig vom konkreten Erscheinungsbild des Schlaganfalls muss der Patient umgehend in eine geeignete Einrichtung verbracht werden [13]. Eine solche stellen insbesondere Stroke-Units (oder andere spezialisierte Versorgungseinheiten) dar, welche die Voraussetzungen für einen hochwertigen diagnostischen wie therapeutischen Prozesses erfüllen [14]. Die primäre Versorgung

beinhaltet die Bewertung (sowie etwaige Sicherung und Monitoring) der Vitalfunktionen, eine fokussierte Anamnese, Befunderhebung sowie Labordiagnostik und die Ableitung einer 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) [15].

Erscheint in der diagnostischen Zusammenschau ein Schlaganfallsyndrom plausibel, so stellt im Anschluss die schnellstmögliche zerebrale Bildgebung meist mittels kranialer Computertomographie (CT) und supraaortaler CT-Angiographie (CTA) den zentralen Faktor im weiteren Vorgehen dar[16]. Die Plausibilitätsprüfung beinhaltet insbesondere auch den Versuch des Ausschlusses von „Stroke-Mimics“. Hierbei handelt es sich um Krankheiten bzw. Zustände, welche einem Schlaganfall in ihrem Erscheinungsbild ähneln (z.B. Hypoglykämie) [17].

Primärziel einer zerebralen Bildgebung ist es zeitnah zu klären, ob es sich um ein hämorrhagisches Ereignis handelt, welches die Symptomatik erklärt und eine Kontraindikation für eine systemische Lyse darstellt. Im Falle eines, mit ca. 85 % der Fälle deutlich häufiger vorkommenden, akuten ischämischen Schlaganfalls, der auf dem Verschluss einer hirnersorgenden Arterie beruht, wird unter anderem anhand der Bildgebung entschieden, ob der Patient einer rekanalisierenden Therapie zugeführt werden kann. Hierfür müssen bestimmte Kriterien erfüllt und Kontraindikationen (z.B. stattgehabte intrazerebrale Blutung) ausgeschlossen werden. Die rekanalisierende Therapie kann in Form einer systemischen Thrombolysetherapie und oder einer mechanischen Thrombektomie durchgeführt werden. Die etwaige Therapieoption einer Thrombolyse muss bei Symptombeginn innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters („Thrombolysefenster“) erwogen werden [16, 18]. Eine mechanische Thrombektomie kann neueren Erkenntnissen folgend unter bestimmten Voraussetzungen, wie z.B. einem großen Anteil an „Tissue at Risk“ (nicht irreversibel geschädigtes an den Infarktkern angrenzendes Gewebe) und guter Kollateralisierung, auch noch bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn erfolgen [19, 20]. Hierbei ist im Rahmen der initialen Bildgebung oftmals die Durchführung eines Perfusions-CTs zur Einschätzung des „Tissue at Risk“ hilfreich.

Die Bedeutung der supraaortalen CTA bei Schlaganfallpatienten liegt vornehmlich in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen und frischen Verschlüssen, der Detektion von weiteren Gefäßpathologien (z.B. Dissektionen)

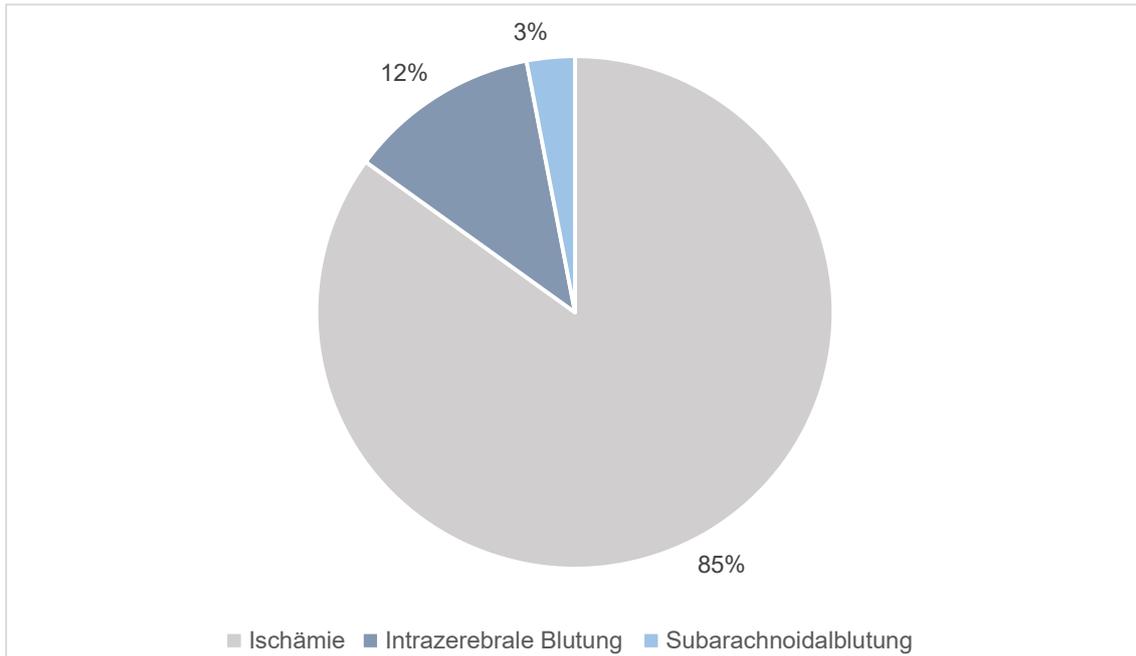
sowie der Planung von Zugangswegen für etwaige Interventionen. Zudem bietet die CTA den Vorteil eines breiten Einsatzes in der Akutdiagnostik bei weiteren akuten zerebrovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise bei Basilaristhrombose. Die Bildanalyse ermöglicht zudem (unter Einbezug aller hirnersorgenden Arterien) bereits erste Hinweise auf die ätiologische Subkategorie innerhalb der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle zu gewinnen [13].

1.2 Ätiologie des Schlaganfalls und Klassifikationssysteme

Die im weiteren Verlauf folgenden diagnostischen Maßnahmen zielen einerseits auf die Früherkennung von Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonie), andererseits erfolgt eine detailliertere Klärung der Schlaganfallursache v.a. auch hinsichtlich eines sich daraus ergebenden Therapiebedarfs ab. Hierzu zählt u.a. die Durchführung eines Langzeit-EKGs zur Abklärung eines Vorhofflimmerns als potentielle Emboliequelle.

Aus ätiologischer Perspektive lassen sich bei Schlaganfällen grundlegend primäre Durchblutungsstörungen (Ischämien) und Blutungen (Hämorrhagien) unterscheiden. Ischämische Schlaganfälle stellen mit bis zu 85 % der Fälle die Mehrzahl dar, wohingegen Hämorrhagien als Schlaganfallursache deutlich seltener auftreten (10-12 % intrazerebrale Blutungen sowie 3 % Subarachnoidalblutungen) [13] (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Relative Verteilung der Schlaganfallformen



Nach Hennerici et al. [13]

1.2.1 TOAST und weitere Klassifikationssysteme

Zur Subtypisierung ischämischer Schlaganfälle wurden im Verlauf der letzten Jahrzehnte verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Diese lassen sich nach Ay et al. in zwei Gruppen unterteilen [21]:

Phänotyp Klassifikationen („phenotypic classifications“) beschreiben die im Rahmen der ätiologischen Abklärung erhobenen Befunde möglichst umfassend. Dies geschieht im Sinne einer multidimensionalen Darstellung aller zugrundeliegenden Pathologien. Kausale Klassifikationen („causative classifications“) hingegen verfolgen das Ziel die wahrscheinlichste Ursache zu ermitteln [21]. Während phänotyp Klassifikationen die eindeutige ätiologische Festlegung vermeiden und damit vergleichsweise weniger praktikabel sind, haben kausale Klassifikationen den Nachteil des Informationsverlustes, da sie möglicherweise weitere vorliegende Pathologien vernachlässigen [22]. In den letzten Jahrzehnten haben sich insbesondere zwei Klassifikationssysteme etabliert, die zudem jeweils als Repräsentant der genannten Gruppen stehen. Beide basieren auf Bildgebung, Laborwerten, sowie klinischen Befunden.

Zum einen findet die von Amarengo et al. vorgeschlagene neuere ASCO-Klassifikation (2009) – welche den phänotypen Klassifikationen zuzuordnen ist und in der Folge zur „Atherosclerosis, small-vessel disease, cardiac pathology, other cause, dissection“ (ASCOD)-Klassifikation (2013) weiterentwickelt wurde - Verwendung. Der Klassifikationsname steht als Akronym für A – Atherosklerose („atherosclerotic/large vessel disease“), S mikroangiopathisch („small vessel disease“), C – kardiale Ursache („cardiac source“), O – andere Ursache („other cause“) und D – Dissektion („dissection“). Jeder der fünf ASCOD-Kategorien wird anhand vordefinierter Kriterien ein Wert (0-3 und 9) zugeordnet. Die Ziffern „1-3“ geben in absteigender Wertigkeit die Wahrscheinlichkeit, dass die gegebene Kategorie und die damit verbundene Erkrankung ursächlich ist, an. Die Ziffer „0“ bedeutet, dass die genannten Kriterien und damit die zugrundeliegende Erkrankung nicht vorliegen. Die Ziffer „9“ bedeutet, dass eine Beurteilung aufgrund unvollständiger Diagnostik nicht möglich ist [23, 24]. Exemplarisch werden zur Beurteilung der Atherosklerose die Kriterien I) >50%ige Stenose einer das betroffene Ischämiegebiet versorgenden Arterie, II) Vorliegen eines endoluminalen Thrombus, oder III) Gefäßokklusion angewandt.

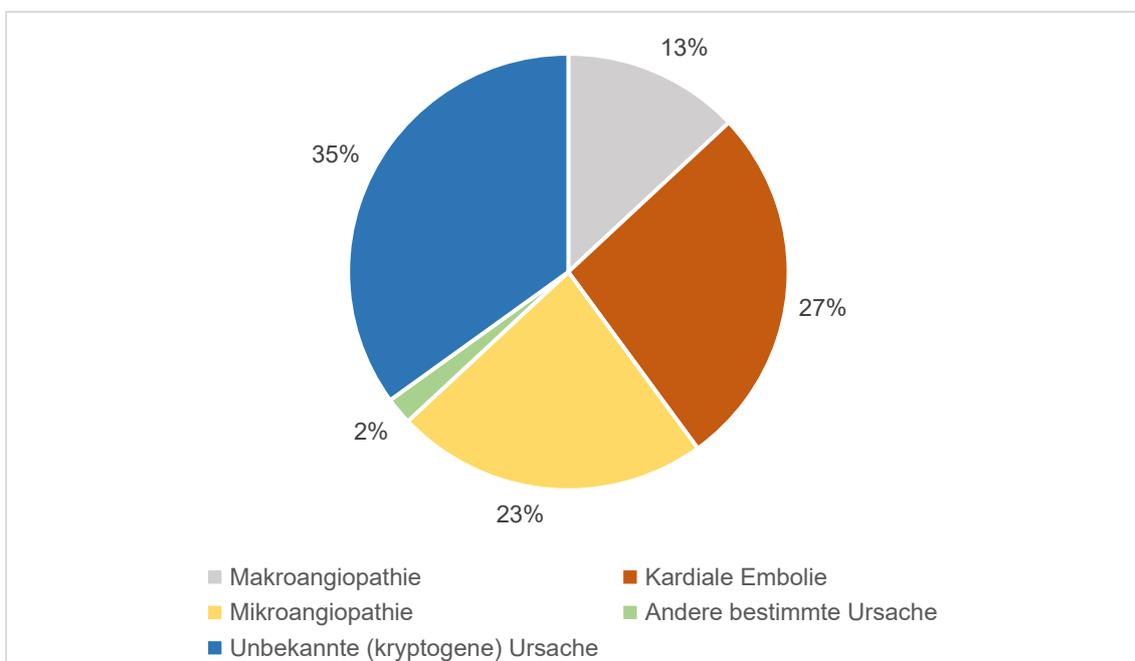
Das zweite etablierte Klassifikationssystem stellt die TOAST-Klassifikation dar, welche für die gleichnamige Studie „Trial of Org 1072 in Acute Stroke Treatment (TOAST)“ entwickelt wurde und das klinisch und wissenschaftlich meistgenutzte Klassifikationssystem ist [22, 25]. Diese wird den kausalen Klassifikationssystemen zugeordnet. Basierend auf der Ausgangsarbeit wurden in der Folge weitere Klassifikationen wie das SSS-TOAST- und das Causative-Classification-System entwickelt [26, 27]. In der TOAST-Klassifikation wird zwischen den Hauptkategorien 1. Makroangiopathie (“large-artery atherosclerosis”), 2. Kardiale Embolie (“cardioembolism”), 3. Mikroangiopathie (“small-vessel occlusion”), 4. Andere bekannte Schlaganfallursache (“stroke of other determined etiology”) und 5. Unbekannte Schlaganfallursache (“stroke of undetermined etiology”) unterschieden (**Abbildung 3**). Diese lassen sich weiter in Subkategorien ausdifferenzieren, beispielsweise unter der Angabe der Lokalisation der Makroangiopathie (Z.B. als extra- oder intrakraniell) [25].

1. Makroangiopathie: Hauptmerkmal dieser Kategorie ist das Vorliegen einer >50%igen atherosklerotisch bedingten Stenose oder ein Verschluss der das Infarktareal versorgenden Arterie. Klinische Befunde umfassen die Symptome einer Großhirn-, Hirnstamm- oder Kleinhirnschädigung. Der Durchmesser des Infarktareals beträgt in der kraniellen CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) >1.5 cm. Der Stenosegrad kann durch Duplexsonographie, CTA, MRT oder konventionelle Angiographie bestimmt werden [25].
2. Kardiale Embolie: Zu dieser Kategorie gehören Patienten mit Gefäßverschlüssen, bei denen ein arterieller Verschluss kardioembolischen Ursprungs vermutet wird. Dazu muss mindestens eine kardiale Emboliequelle identifiziert werden (z.B. Vorhofflimmern). Die klinischen und bildgebenden Befunde ähneln denen der Makroangiopathie, doch sollte eine atherosklerotisch bedingte Thromboembolie ausgeschlossen werden. Auch ein Schlaganfall, der mehr als ein Gefäßterritorium (z.B. bilaterale Infarkte) betrifft, unterstützt die Hypothese eines kardioembolischen Ursprungs. Unterstützend können Informationen der medizinischen Vorgeschichte hinzugezogen werden [25].
3. Mikroangiopathie: Zu dieser Kategorie gehören Patienten, die das klinische Bild eines lakunären Syndroms aufweisen. In der kraniellen Bildgebung (MRT oder CT) finden sich korrespondierende Infarzierungen mit einem Durchmesser von <1.5 cm. Erkrankungen wie ein Diabetes Mellitus oder eine arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko für einen Schlaganfall dieser Kategorie [25].
4. Andere bekannte Ätiologie: Eine Kategorisierung in diese Gruppe erfolgt im Fall von Patienten die eine andere, vornehmlich seltene, Schlaganfallursache (z.B. hyperkoagulatorische Gerinnungsstörungen) aufweisen, welche nicht die Kriterien der vorgenannten Gruppen erfüllt [25].
5. Unklare Ätiologie: Diese heterogene Kategorie umfasst Patienten bei denen trotz ausführlicher Diagnostik keine Schlaganfallursache ausgemacht werden konnte, Patienten mit unvollständiger Diagnostik sowie Patienten mit konkurrierenden Ätiologien (z.B. gleichzeitiges Vorliegen von Vorhofflimmern und >50%iger Carotisstenose). Sie entspricht in ihrer Bedeutung dem Konzept des sogenannten kryptogenen Schlaganfalls. „Kryptogen“ bezeichnet eine unklare

Entstehung beziehungsweise Ursache, wobei der Begriff impliziert, dass eine bisher unerkannte Ursache zugrunde liegt (im Gegensatz zu „idiopathisch“). Die Heterogenität möglicher Schlaganfallursachen erschwert insbesondere für diese Gruppe eine zielgerichtete Therapie und Rezidivprophylaxe [25].

Kolominsky-Rabas et al. erhoben im Jahr 2001 bei erstmaligen Schlaganfällen unter Anwendung der TOAST-Klassifikation eine Verteilung von 13 % makroangiopathischer, 27 % kardioembolischer, 23 % mikroangiopathischer, 2 % anders ursächlicher und 35 % unklar ätiologischer Ursache. Zur Ausgangsarbeit aus dem Jahr 2001 lässt sich in neuerer Arbeit desselben Autors (2015) hinsichtlich der Zahl makroangiopathischer Schlaganfälle bei Männern ein Trend zur Abnahme beobachten. Als bedeutender Faktor hierfür werden unter anderem intensive Bemühungen der öffentlichen Gesundheitsfürsorge im Feld der Prävention genannt [28] [29].

Abbildung 3: Relative Verteilung ischämischer Schlaganfallssubtypen nach TOAST-Klassifikation



Nach Kolominsky-Rabas et al. [28]

Ziel der Einordnung ist, ungeachtet des verwendeten Klassifizierungssystems, die möglichst präzise Klärung der Schlaganfallätiologie. Diese stellt die Grundlage für die weiteren Maßnahmen wie die Entscheidung über die weitere Behandlungsstrategie und Wahl einer geeigneten Rezidivprophylaxe dar [30, 31]. Dies verdeutlicht die Bedeutung des Ziels einer Reduktion des Anteils der als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle für die Versorgung von Menschen mit ischämischem Schlaganfall.

1.2.2 Atherosklerose und atherosklerotische Plaque

Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen, im Englischen Sprachgebrauch als Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) bezeichnet, stellen die Haupttodesursachen weltweit dar, wobei aus dieser Gruppe allein der Schlaganfall und die koronare Herzkrankheit für 75-80 % aller kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich sind. Im Jahr 2016 starben weltweit 17.9 Millionen Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung [32, 33].

Bei der Atherosklerose – einer Unterform der Arteriosklerose – handelt es sich um eine chronisch-entzündliche und degenerative Erkrankung der arteriellen Intima, welche eine Plaquebildung zur Folge haben kann. Die Pathogenese dieser Erkrankung - die Atherogenese – ist hinsichtlich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse bisher nicht vollumfänglich verstanden. Gängige Darstellungen der Pathophysiologie beschreiben eine Sequenz aus chronischer endothelialer Belastung und Dysfunktion, hieraus resultierenden Umbau- und Entzündungsprozessen sowie Lipidablagerungen mit dem Ergebnis der Bildung einer atherosklerotischen Plaque. Es handelt sich hierbei um einen schleichen- den Prozess, der sich über Jahrzehnte erstreckt [34-36].

Einer chronischen Endothelbelastung können hämodynamische (z.B. arterielle Hypertonie) und biochemische Faktoren (z.B. Dyslipidämie mit LDL-Erhö- hung) zugrunde liegen. Diese wiederum können zur chronisch endothelialen Dysfunktion führen, welche unter anderem durch eine unzureichende Funktion der endothelialen Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase bedingt ist. NO nimmt eine zentrale Rolle in der Gefäßregulation ein und weist antioxidative und damit gefäß-

protektive Wirkung auf [37]. Folgen dieser Dysfunktion sind endotheliale Mikroläsionen und Einlagerung von Low-Density Lipoprotein („LDL“) in die Tunica intima. Die darauf folgenden Oxidation des LDLs in der Gefäßwand stellt einen bedeutsamen Schritt in der Atherogenese dar [38]. Dieser Prozess ruft wiederum eine zytotoxische Entzündungsreaktion, eine Inhibition der NO-Produktion, sowie eine vermehrte Adhäsion von Thrombo-, Leuko- und Monozyten hervor. In die Intima einwandernde Makrophagen nehmen unkontrolliert Lipide auf und sterben in der Folge ab. Aufgrund des lichtmikroskopisch „schaumigen“ Aspekts werden diese Zellen „Schaumzellen“ genannt [39]. Das Resultat können streifenförmige, leicht erhabene, Frühläsionen – die „Fatty Streaks“ sein aus denen wiederum Plaques hervorgehen können.[40]. Thrombozyten und eingewanderte Makrophagen setzen Zytokine frei, darunter Wachstumsfaktoren wie der Platelet Derived Growth-Faktor. Glatte Muskelzellen migrieren in die Tunica intima und Proliferieren unter Bildung einer extrazellulären Matrix, welche unter anderem Kollagen und Calcium umfasst.

In diesem Stadium besteht eine atherosklerotische Plaque zunächst aus einer stabilen fibrösen Kappe und einem zentralen nekrotischen Kern mit Schaumzellen. In der Folge kann es durch die beschriebenen Entzündungsprozesse jedoch auch zu einem Ausdünnen der Kappe bis hin zur Plaqueruptur kommen. Dies führt zur Freilegung des nekrotischen Kerns mit den möglichen schwerwiegenden Komplikationen einer lokalen Thrombusbildung oder der Materiallösung mit distaler Embolisierung [34-36].

Atherosklerotische Plaques können hinsichtlich ihrer Qualität erheblich divergieren und rupturieren im Verlauf auch nicht zwingend. Eine zwischenzeitlich sehr etablierte Beschreibung der Plaque-Morphologie, die der Vielfalt dieser zugrundeliegenden Prozesse Rechnung trägt wurde in der „American Heart Association (AHA) Lesion Type Classification“ vorgenommen, welche maßgeblich durch histologisch basierten Arbeiten von Stary et al. entstand und von Cai et al. für die MRT weiterentwickelt wurde und insgesamt acht Plaquetypen unterscheidet [41-44] (**Tabelle 1**) (**Abbildung 4**).

Der Vielfalt unterschiedlicher Plaque- und damit Vulnerabilitätsstadien wird in bisherigen Handlungsempfehlungen und Leitlinien aufgrund der Fokussierung

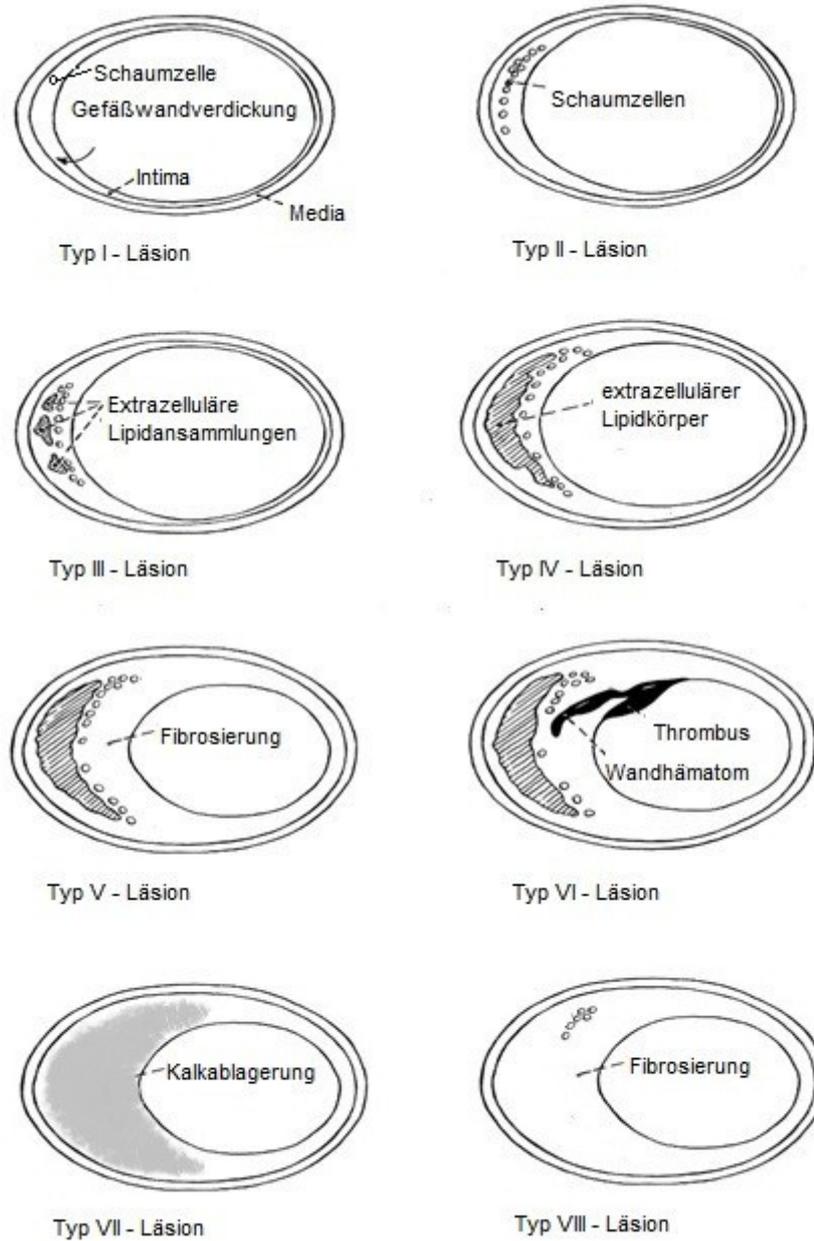
auf den verhältnismäßig einfach zu bestimmenden Stenosegrad nicht ausreichend Rechnung getragen [31]. Inzwischen existiert jedoch eine beachtliche Evidenz für die Annahme, dass gewisse Plaquemerkmale stärker mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls korrelieren als der Stenosegrad [45]. Plaques die diese Merkmale (eines erhöhten Komplikationsrisikos) aufweisen werden konzeptuell als Hochrisiko-Plaques bezeichnet [46, 47]. Zu den Merkmalen dieser Plaque-Gruppe zählen beispielsweise ein großer Lipidkern und ein ausgeprägtes Entzündungsgeschehen mit Destabilisierung der fibrösen Kappe. Das Risiko einer Plaque wird demzufolge entscheidend auch durch qualitative Eigenschaften bestimmt, wobei der Stenosegrad weiterhin als wichtiger, jedoch zunehmend untergeordneter Marker gilt [48, 49]. Die korrekte Identifikation von Hochrisiko-Plaques wird den zugrundeliegenden komplexen pathophysiologischen Prozessen der Atherogenese gerechter als das bloße Ermitteln des Stenosegrades. Durch diese Betrachtungsweise könnten ätiologische Zuordnung, Risikoeinschätzung und Behandlungsstrategie optimiert werden [46, 49-52].

Tabelle 1: Konventionelle AHA-Klassifikation

| Läsionstyp | Bezeichnung | Histologisches Korrelat |
|-------------------|--------------------------------|--|
| I | Initiale Läsion | Vereinzelt Makrophagen und Schaumzellen |
| II | Lipidablagerungen | Überwiegend intrazelluläre Fettakkumulation |
| III | Präatherom/intermediäre Läsion | Läsionstyp II mit kleinen extrazellulären Lipidansammlungen |
| IV | Atherom | Läsionstyp II – mit extrazellulärem Fettkern |
| V | Fibroatherom | Fettkern mit fibröser Kappe oder mehrere Fettkerne mit fibrösen Kappen |
| VI | Komplizierte Plaque | Oberflächendefekt, Wandhämatom/ Einblutung, Thrombus |
| VII | Kalzifizierte Plaque | Multiple Verkalkungen |
| VIII | Fibröse Plaque | Kein / geringer Fettanteil – fibröse Plaque |

Mit freundlicher Genehmigung von Schindler A. [53], basierend auf den Klassifikationen von Stary et al. [43] und Cai et al.[54]

Abbildung 4: Unterschiedliche Läsionstypen nach konventioneller AHA-Klassifikation illustriert an Arterienquerschnitten



Nach Stary et al. [43]

Prädilektionsstellen der Atherogenese und Plaqueformation sind, aufgrund dortiger erhöhter hämodynamischer Belastungen, Gefäßverzweigungen, sodass

die Carotisbifurkation neben den Iliacalarterien eine der am häufigsten von Atherosklerose betroffenen Lokalisationen darstellt [55].

1.2.3 Extracranielle Carotisstenose

Anhand aktueller Leitlinien zum Umgang mit extracraniellen Carotisstenosen lässt sich der Fokus auf den Stenosegrad illustrieren. Die Zusammensetzung der Plaque stellt hier nämlich lediglich eine untergeordnete Rolle dar.

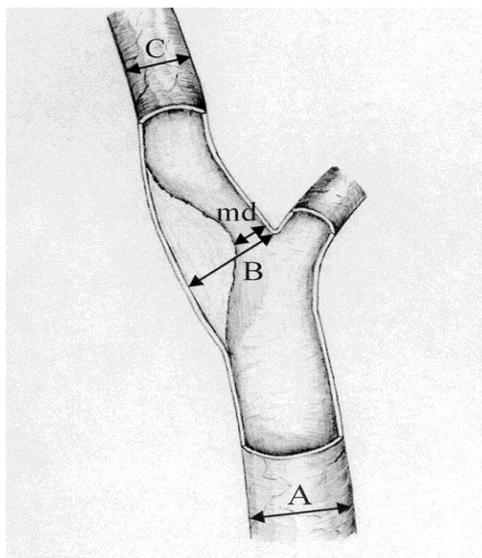
Nach aktuellen Studien sind etwa 15 % aller zerebralen Ischämien in Deutschland durch eine $\geq 50\%$ ige Stenose (Messung nach North American Symptomatic Endarterectomy Trial, NASCET) oder einen vollständigen Verschluss der Arteria carotis bedingt. Weiterhin wird angenommen, dass über 10 % auf Stenosen $<50\%$ zurückzuführen sind [56-58].

Etwa 4.2 % der deutschen Bevölkerung weisen eine $\geq 50\%$ ige Stenose der extracraniellen Karotiden auf, welche in einem Großteil der Fälle allerdings asymptomatisch ist bzw. auch bleibt [59]. Die Herausforderung besteht somit darin, diejenigen (Gefäße mit) Plaques zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko in Zukunft zerebrovaskuläre Ereignisse zu verursachen darstellen.

Die möglichen klinischen Präsentationsformen extracranieller Carotisstenosen reichen von asymptomatischen Befunden bis hin zu tödlich oder invalidisierend verlaufenden Schlaganfällen, welche zumeist durch Plaque- und/oder Thrombembolien verursacht sind. In der aktuell gültigen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose wird empfohlen, anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und Bildgebung in erster Linie zu klären, ob es sich um eine symptomatische oder asymptomatische Stenose handelt. Zudem sollte auch der Stenosegrad ermittelt werden. Als asymptomatisch werden hierbei jene Stenosen gewertet, welche innerhalb der letzten 6 Monate keine (stenose-assoziierten) Symptome verursacht haben. Als symptomatisch werden jene Stenosen gewertet, die innerhalb von 6 Monaten eine stenose-assoziierte Manifestation im zugehörigen Versorgungsgebiet zeigten. Mögliche Manifestationsformen stellen hierbei Hirninfarkte, transitorisch-ischämische Attacken und retinale Ischämien dar [31].

Die Messung des Stenosegrades sollte nach Möglichkeit immer von einem erfahrenen Untersucher nach NASCET-Klassifikation erfolgen (**Abbildung 5**). Hinsichtlich der apparativen Methode bestehen unterschiedliche Empfehlungen in den aktuell gültigen Leitlinien, wobei weitgehender Konsens über die Validität der (initialen) Messung mittels farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) besteht. Ergänzende bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRA) oder CTA werden beispielsweise bei Zweifeln an der korrekten Graduierung einer Carotisstenose empfohlen [31, 60-62].

Abbildung 5: Carotisbifurkation mit Plaqueformation sowie Messlinien zur Quantifizierung des Stenosegrades nach NASCET



$\text{NASCET} = 1 - \text{md} / \text{C} \times 100 \%$; mit freundlicher Genehmigung von Prof. H.H. Eckstein [31];

Bei asymptomatischer Präsentation und $\geq 50\%$ iger Stenose wird ein ausschließlich konservativer Therapieansatz empfohlen. Bei symptomatischer Erscheinungsform wird unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie z.B. dem Operationsrisiko, auch invasiv behandelt [31]. Ab einem Stenosegrad von 60 % muss unabhängig von etwaigen Symptomen eine zusätzliche invasive Therapie in Betracht gezogen werden [31].

Als rekanalisierende Verfahren kommen die operative Carotis-Endarterektomie (CEA) sowie das weniger invasive endovaskuläre Carotis-Stenting in Betracht, wobei die CEA das Standardverfahren darstellt [31].

Das dominierende Kriterium zur Einschätzung des Risikos, einen Plaque-assoziierten ischämischen Schlaganfall zu erleiden, ist somit bisher der Stenosegrad, auf dem die hieraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen beruhen [31, 51, 52]. Autoren wie Saba et al. plädieren jedoch für eine stärkere Beachtung morphologischer bzw. qualitativer Plaquemerkmale [63]. Diese Empfehlung gründet auf der Beobachtung, dass einerseits ein wesentlicher Teil an Patienten mit höhergradigen Stenosen asymptomatisch bleibt und andererseits ein beachtenswerter Anteil an Patienten mit Stenosegraden < 50 % Schlaganfälle (in der vorderen Strombahn) erleidet [64, 65].

1.3 Plaquebildung der Karotiden

Technologische Entwicklungen der Plaquebildung in den letzten Jahrzehnten ermöglichen heutzutage eine präzisere Identifikation der Merkmale von Hochrisiko-Plaques. Dies hat eine zielgenauere Bewertung des Schlaganfallrisikos ermöglicht, die über den Vorhersagewert des Stenosegrades allein hinausgeht [49, 51, 52, 63, 66]. Zur nichtinvasiven Darstellung atherosklerotischer Plaques stehen die Sonographie, die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie mit jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen zur Verfügung [67]. Gegenwärtig lässt sich durch die Anwendung einer einzelnen Modalität keine vollständige Einschätzung aller Merkmale von Hochrisiko-Plaques bewerkstelligen, was die Kombination unterschiedlicher Modalitäten sinnvoll macht [66].

1.3.1 Farbcodierte Dopplersonographie

Der aktuell gültigen S3-Leitlinie folgend stellt die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) die primäre Untersuchungsmethode der Wahl bei Verdacht auf das Vorliegen einer extracraniellen Carotisstenosen dar [31]. Wesentliche Vorteile

der FKDS liegen darin, dass sie risikofrei, weit verbreitet und preiswert ist. Ihre Anwendung ermöglicht darüber hinaus eine zuverlässige Verortung und Einschätzung des Stenosegrades [68].

Nach Brinjikji et al. stellen B-Modus Sonographie und kontrastmittelverstärkter Ultraschall (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS) die zur spezifischen Darstellung/Abklärung von Carotidplaques meistverwendeten Techniken dar [69]. Die B-Modus Sonographie wird hierbei vornehmlich zur Einschätzung der Plaqueechogenität verwendet. Eine niedrige Echogenität ist sowohl ein Korrelat für Plaqueeinblutung (intraplaque Hemorrhage, IPH) als auch einen Fettkern (lipid-rich necrotic Core, LRNC), weshalb diese beiden Komponenten mittels Sonographie nicht zuverlässig voneinander unterschieden werden können [70]. Das verwendete Kontrastmittel der CEUS-Untersuchung enthält gasgefüllte Mikrobubbles („Microbubbles“), welche intravaskulär verbleiben und so eine zeitliche und örtliche Bewertung der Gewebisdurchblutung ohne störende Interaktionen mit der Umgebung ermöglichen [71]. Fragestellungen, welche sich insbesondere durch CEUS beantworten lassen umfassen beispielsweise Probleme der Differenzierung zwischen Sub- und Totalverschlüssen sowie der Detektion von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques wie Neovaskularisation und Inflammation [72, 73].

Schwächen des Ultraschall sind insbesondere die eingeschränkte Inter- und Intra-readerreliabilität, Artefaktüberlagerungen bei hochgradig-kalzifizierten Gefäßwänden, sowie im Falle einer Kontrastmittelgabe das hiermit assoziierte (allerdings relativ geringe) Risiko einer allergischen Reaktion [70, 74, 75].

1.3.2 Magnetresonanztomographie

Untersuchungen mittels MRT stellen aktuell den Goldstandard in der Plaquebildung dar. Diese Stellung beruht auf einer hohen Sensitivität und Spezifität bei der Darstellung von Plaquekomponenten wie Einblutungen (IPH), Fettkernen (LRNC), von Verkalkungen, fibrösen Kappen und von Ulzerationen [69]. Auch Neovaskularisation und inflammatorische Prozesse können mit hoher Korrelation zur Histopathologie dargestellt werden [69, 76]. Insbesondere die Mög-

lichkeit zur Unterscheidung zwischen einer Plaqueeinblutung und einem reinen Fettkern stellt einen Vorteil im Vergleich zu anderen Verfahren der Plaquebildung dar [77].

Zur Untersuchung wird meist eine Kombination aus verschiedenen Sequenzen verwendet, welche sich konzeptionell je nach Bildsignal des Blutes in dark-Blood- und bright-Blood-Sequenzen einteilen lassen. Letztere können mit oder ohne Kontrastmittel akquiriert werden. Die dabei verwendeten Kontrastmittel enthalten Gadolinium [78].

Durch die detaillierten qualitativen und quantitativen Beschreibungen lässt sich unter Anwendung einer von Cai et al. entwickelten modifizierten Version der „American Heart Association Lesion Type Classification“ (**vgl. 1.2.2 Atherosklerose und atherosklerotische Plaque**) eine Zuordnung zu einer entsprechenden Kategorie vornehmen. Damit einhergehend wird auch eine Abschätzung der Vulnerabilität ermöglicht [54, 79].

Schwächen der Plaquebildung mittels MRT sind vor allem der vergleichsweise hohe Zeitaufwand, die Kosten, Beeinträchtigungen durch Artefakte (z.B. Bewegungsartefakte), sowie generelle Kontraindikationen bezüglich einer MRT-Untersuchung. Hinzu kommen bei Verwendung von Kontrastmittel prinzipiell mögliche, wenn auch klinisch selten beobachtete, allergisch-toxische Effekte [69]. Aufgrund dieser Nachteile fanden die genannten Techniken in der klinischen Praxis bisher keine flächendeckende Verwendung.

Forschungsbemühungen der jüngeren Vergangenheit beschäftigen sich intensiv mit der Identifikation von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques. Diese sind nicht nur bei mittel- oder hochgradigen Stenosen anzutreffen, sondern können bereits bei niedriggradigen Stenosen vorliegen. In der Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke–Studie wurden 196 Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. In der Gruppe kryptogener Schlaganfallpatienten (und somit bei Patienten mit <50%iger NASCET-Stenose) lagen nicht-stenosierende komplizierte Plaques der Carotisbifurkation signifikant häufiger in der ipsilateralen Gefäßseite (31 % vs. 12 % kontralaterale Gefäßseite, $p < .001$, $n = 104$) vor. Darüber hinaus wies diese Gruppe auch gegenüber einer kombinierten Gruppe (beste-

hend aus kardioembolisch und mikroangiopathisch bedingten Schlaganfällen) eine höhere Prävalenz ipsilateraler komplizierter Plaques auf (31 % vs. 15 %, $p < .05$, $n = 104$ vs. 79) [64].

1.3.3 Computertomographische Angiographie

CT-Angiographische Methoden zur Identifikation von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques fanden in den Forschungsbemühungen der letzten Jahre zunehmend Beachtung [51]. Wenn auch in der klinischen Routine häufig angefertigt, spielte die CTA insbesondere im Vergleich zur MRT in der Beurteilung der Plaquemorphologie bisher eine eher nachrangige Rolle [80].

Im Gegensatz zur MRT wird bei der CT-angiographischen Plaquedarstellung jodhaltiges Kontrastmittel appliziert [69]. Die CT-Angiographie ermöglicht es bei kurzer Untersuchungszeit und relativ geringen Kosten eine hohe räumliche Auflösung zu erzielen. Weitere Vorteile sind eine große Verfügbarkeit sowie eine hohe Interraterreliabilität bei der Bewertung von Plaquemerkmalen [49, 66, 81, 82]. Wintermark et al. konnten zeigen, dass CT-morphologische Befunde in hohem Maß mit histopathologischen Risikomerkmalen wie der Dicke der fibrösen Kappen, Ulzerationen, aber auch ausgeprägten LRNC und IPH, korrelieren [83]. Ein bedeutender Vorteil ist zudem, dass die zur Analyse nötigen Bilddaten zumeist bereits im Rahmen der Routinebildgebung akquiriert werden und damit zumeist ohne spezielle Zusatzuntersuchungen zur Verfügung stehen (**vgl. 1.1.2 Präsentationsformen und Akutdiagnostik**) [51].

Zu den CTA-morphologisch detektierbaren Merkmalen von Hochrisiko-Plaques zählt unter anderem eine weiche Plaquequalität („soft plaque“) [84-86]. Soft Plaques werden nach Saba et al. als Plaques mit Dichtewerten zwischen 16-90 Hounsfield-Einheiten (HE) definiert, wobei als Mittelwert ein Bereich von 40-50 HE angegeben wird. Histopathologisches Korrelat dieser Entität sind IPH (durchschnittlich ca. 18 HE), LRNC (durchschnittlich ca. 63 HE), fibröses Material (durchschnittlich ca. 93 HE) oder Mischformen der Genannten [87]. Insbesondere die IPH wird hierbei als einer der wichtigsten Indikatoren für Plaquevulnerabilität gesehen [63, 64, 88]. Eine eindeutige Differenzierung der genannten

Komponenten ist mittels CTA jedoch aufgrund überlappender Dichtewerte leider nicht immer möglich [63, 69]. Dennoch stellen Plaques mit den entsprechenden Dichtespektren unabhängig von der spezifischen Zusammensetzung Risikoindikatoren für einen ischämischen Schlaganfall dar [63, 86, 89-91]. Nicht geklärt ist bisher, ob das (quantitative) Überwiegen einer Plaquequalität innerhalb eines bestimmten Gefäßabschnitts einen Indikator für ein erhöhtes Komplikationsrisiko darstellt. Autoren wie Singh et al. führten genau dazu entsprechende Untersuchungen durch. Basierend auf diesen Untersuchungen konnte bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eine statistisch signifikante Häufung hypodenser Plaquekomponenten ipsilateral zum Schlaganfall nachgewiesen werden [80].

Neben rein qualitativen konnten auch quantitative Analysen Hinweise auf das Komplikationspotential geben. Eine zunehmende Dicke der weichen Plaque beziehungsweise des weichen Plaqueanteils geht mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einher [52, 92]. Baradaran et al. ermittelten diesbezüglich signifikante Unterschiede im Vergleich der Karotiden von Schlaganfallpatienten gegenüber Patienten ohne Schlaganfall. Dabei wurde eine maximale Plaquedicke von 4.37 mm gegenüber 2.32 mm ($p < .001$), eine maximale weiche Plaquedicke von 3.94 mm gegenüber 2.06 mm ($p < .001$) sowie eine maximale kalzifizierte Plaquedicke von 2.28 mm gegenüber 1.47 mm ($p < .001$) gefunden. Im Zuge dieser Arbeit wurde ein Vorhersage-Modell zur Einschätzung der Schlaganfallursache aus den Komponenten intraluminaler Thrombus, maximale weiche Plaquedicke sowie positives „Rim Sign“ entwickelt. Anhand des auf diesen Faktoren basierenden Modells konnte mit einer „Area Under the Curve“ („AUC“) von 78.3 % gegenüber 67.4 % NASCET-Stenose-Kategorien eine höhere Güte zur Vorhersage eines künftigen Schlaganfallgeschehens demonstriert werden ($p < .001$) [52].

Einen weiteren gewichtigen Faktor in der Risikobewertung einer Plaque stellt die Oberflächenbeschaffenheit des Gefäßlumens dar. Diese kann mittels CTA, auch im Vergleich zu anderen Modalitäten, verlässlich und mit hoher Präzision dargestellt werden [93, 94]. Eine aufgehobene Oberflächenintegrität im Sinne einer Irregularität oder Ulzeration wird bildmorphologisch als umschriebene Erweiterung bzw. Unregelmäßigkeit des Lumens beschrieben. Von einer Ulzerati-

on wird zumeist ab einer Läsionstiefe von 1 mm in eine Plaque bzw. der Lumenwand gesprochen - bei niedrigeren Werten nur von einer Irregularität [51, 63, 80]. Einschränkend sind hier die bereits oben beschriebenen Probleme bei der Differenzierung zwischen intraluminalem Kontrastmittel und Kalzifizierungen aufgrund in beiden Fällen hyperdenser Darstellung für die MDTC zu nennen [69]. Von Saba et al. konnte nichtsdestotrotz im Vergleich mit chirurgischen Befunden eine Sensitivität von 94 % und Spezifität von 99 % der CTA hinsichtlich der Möglichkeit zur korrekten Identifikation demonstriert werden. Zudem wurde die Möglichkeit zur validen Differenzierung zwischen „glatter“, „irregulärer“ und „ulzerierter“ Oberfläche gezeigt [63, 93]. „Irreguläre“ und „ulzerierte“ Lumenoberflächen wurden als unabhängige Prädiktoren einen zukünftigen Schlaganfall zu erleiden identifiziert [49, 95]. Prabhakaran et al. stellten in „The Northern Manhattan Study“ ein etwa 3-fach erhöhtes ischämisches Schlaganfallrisiko bei Vorliegen einer ipsilateral irregulären oder ulzerierten Oberfläche von Plaques in den Karotiden fest. Das kumulative Risiko einen ischämischen Schlaganfall in einem Nachbeobachtungszeitraum von im Mittel 6.2 Jahren zu erleiden betrug bei Patienten mit irregulärer oder ulzerierter Plaqueoberfläche 8 % im Vergleich zu unauffälliger Plaqueoberfläche mit 3 %. Darüber hinaus wurde im Vergleich zwischen irregulärer Plaqueoberfläche gegenüber fehlendem Vorliegen einer Plaque eine Hazard Ratio von 3.1 (95 %-KI: 1.1 - 8.5) ermittelt [96].

Die maximale Plaquedicke im Sinne einer linearen Messung der größten axialen Ausprägung einer Plaque wird von einigen Autoren als Indikator für ein erhöhtes Komplikationsrisiko angesehen. Beispielsweise konnten Coutinho et al. in einer CTA-basierten Arbeit anhand von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall zeigen, dass sich große (>3 mm) aber nicht-stenosierende (<50 %) Plaques häufiger ipsilateral zur Schlaganfallhemisphäre gelegenen Gefäßseite befanden [97].

Eine erhöhte maximale Plaquedicke bei Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) kann als mögliches Merkmal einer Hochrisiko-Plaque gelten. Knight-Greenfield et al. zeigten bei Patienten mit ESUS eine ipsilateral höhere maximale Plaquedicke, im Vergleich zur kontralateralen Carotisbifurkation [97, 98]. Welche Rolle die mittels CTA gemessene maximale Plaquedicke bei der Identi-

fikation einer Hochrisiko-Plaque und dem damit verbundenen Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden spielt ist jedoch noch nicht abschließend geklärt [63].

Mittels CTA können Kalzifizierungen als Strukturen erhöhter Dichte (hyperdens) zuverlässig detektiert werden. Je nach Autor werden für Verkalkungen cut-off Werte von > 250 HE oder aber auch bereits ab >130 HE angegeben [51, 69, 70]. Initial wurden Kalzifizierungen als potentielle Risikoindikatoren betrachtet - nicht zuletzt da sich das Ausmaß der arteriellen Kalzifizierung als Risikofaktor kardialer Erkrankungen erwiesen hatte. So gewinnt der CT-basierte Agatston-Score zur Abschätzung des Risikos für ein „Major adverse Cardiac“ Event bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit zunehmend an diagnostischer Bedeutung [99]. Neuere Arbeiten zeigen, dass harte bzw. kalzifizierte Plaques im Vergleich zu weichen Plaques ein deutlich geringeres Schlaganfallrisiko bedingen und, wie in einer 24 Einzelstudien umfassenden Metaanalyse demonstriert wurde, symptomatische Plaques generell einen niedrigeren Kalzifizierungsgrad als asymptomatische Plaques aufweisen [90, 100]. Weitere Forschungsergebnisse stützen zunehmend die Annahme eines protektiven Effekts von Kalzifizierungen. Allerdings wurden in den letzten Jahren auch Arbeiten wie z.B. von von Pini et al., veröffentlicht, welche diese Hypothese nicht bestätigen [101]. Insgesamt ist aufgrund mehrerer Studien anzunehmen, dass nicht nur das Ausmaß, sondern vielmehr auch die genaue Lokalisation der Verkalkungen innerhalb der Plaque einen wesentlichen Einfluss auf das Plaque-assoziierte zerebrovaskuläre Risiko hat.

Extracranielle Carotisstenosen mit vorliegendem Thrombus sind mit erhöhtem Schlaganfallrisiko assoziiert. Nach Bhatti et al. weisen beispielsweise 92 % aller Patienten mit einem Thrombus in der Arteria carotis interna neurologische Symptome auf [102, 103]. Fridman et al. fanden bei Vorliegen eines Thrombus ein 30-Tage Risiko von 17.1 % für eine transitorische ischämische Attacke (TIA), einen Schlaganfall oder den Tod.

Zur Detektion eines Thrombus wurde in dieser Studie, neben anderen Modalitäten, auch die CT-Angiographie genutzt [104]. Diese Beobachtungen entsprechen dem Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse -

wie in der AHA-Klassifikation beschrieben. Der etablierte Pathomechanismus im Fall von makroangiopathischen Plaques ist nämlich einerseits die Plaqueruptur mit konsekutiver lokaler Thrombusbildung, sowie sekundärer Embolisierung und (Teil-)verschluss der zerebralen Arterien durch den arterioarteriellen Embolus. Bei makroangiopathischen Veränderungen sind andererseits auch hämodynamische Infarkte möglich - diese werden jedoch seltener beobachtet. Verantwortlich dafür sind Gefäßstenosen aufgrund von atherosklerotischen Plaques, welche wiederum zu einer Minderperfusion und konsekutiver Infarzierung in nachgeschalteten Hirnregionen führen [105].

Bei der Anwendung der CTA sind aber auch methodenbedingte Nachteile bzw. Limitationen zu beachten. Zu diesen zählt zum einen die Strahlenbelastung, welche durch die Anwendung ionisierender und damit potentiell kanzerogener Röntgenstrahlung entsteht [106]. Zum anderen kann die Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel zu Komplikationen wie allergischen Reaktionen, Niereninsuffizienz oder Hyperthyreose führen, weshalb Kontrastmittel-Allergien, Nierenfunktions Einschränkungen und eine Hyperthyreose als (relative) Kontraindikationen zu beachten sind [107]. Zuletzt sind methodenbedingte Einschränkungen bei der Bildanalyse zu berücksichtigen. Zu diesen zählen vor allem Probleme in der Differenzierung zwischen Materialien ähnlicher Dichte wie intraluminales Kontrastmittel und Kalzifizierungen oder zwischen einzelnen Plaquekomponenten wie LRNC oder IPH. Darüber hinaus können hochgradige Kalzifizierungen aufgrund von Aufhärtungsartefakten („blooming“) oftmals zu einer Überschätzung des tatsächlich vorliegenden Kalzifizierungsgrades sowie des Stenosegrades führen, sowie zudem etwaige weitere vorliegende Merkmale von Hochrisiko-Plaques maskieren [49, 69, 85].

Obwohl somit Merkmale von Hochrisiko-Plaques auch anhand der Computertomographie beschrieben wurden ist ihre Bedeutung insbesondere bei niedrigeren Stenosegraden noch nicht abschließend geklärt. Insbesondere die Gruppe kryptogener Schlaganfallpatienten gerät daher in den Fokus. Es besteht weiterhin ein Mangel im Erkenntnisniveau gegenüber MRT-basierter Forschung.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es Plaquemerkmale im Bereich der Carotisbifurkation unter Berücksichtigung der ätiologischen TOAST-Klassifikation anhand von CTA-Bilddaten von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zu untersuchen.

Dies geschah vor dem Hintergrund, dass bei der bisherigen diagnostischen Einordnung und auf dieser basierenden Therapieentscheidungen der Stenosegrad das dominierende Kriterium darstellt. Merkmale von Hoch-Risiko Plaques finden in diesem Kontext hingegen bisher nur unzureichend Berücksichtigung.

Dies hat zur Folge, dass bislang, bei einer der häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung weltweit, beachtliche Unschärfen in Bezug auf ätiologische Einordnung, Risikoeinschätzung und Therapieentscheidungen toleriert werden. Dieser Umstand könnte möglicherweise bereits durch einfache Analysen der im Rahmen der Akutdiagnostik durchgeführten Routinebildgebung durch Einbezug von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques verbessert werden. Um dies zu untersuchen wurde eine Querschnittstudie mit Analyse von, routinediagnostisch erhobenen, supraaortalen CTA-Bilddatensätzen mit Fokus auf den Bereich der Carotisbifurkation von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in der vorderen Strombahn durchgeführt.

Fragestellungen hierbei waren:

- Unterscheiden sich die nach TOAST klassifizierten ätiologischen Schlaganfallgruppen hinsichtlich Plaquemerkmale bei Betrachtung der ipsilateral-symptomatischen im Vergleich zur kontralateral-asymptomatischen Carotisbifurkationsseite innerhalb derselben Gruppe (intraindividuelle Analyse)?
- Unterscheiden sich die nach TOAST klassifizierten ätiologischen Schlaganfallgruppen hinsichtlich Plaquemerkmale bei Betrachtung der ipsilateral-symptomatischen Carotisbifurkationsseiten zwischen den verschiedenen Gruppen (interindividuelle Analyse)?

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf

Die vorliegende Arbeit wurde als monozentrische Querschnittstudie mit retrospektivem Ansatz durchgeführt. Gemäß der in **Tabelle 2** aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden Bilddaten von 199 Patienten aus dem Zeitraum von 01.02.2011 bis 15.12.2014 zur weiteren Analyse eingeschlossen.

Die Akquise dieser Bilddaten erfolgte im Rahmen der Regelversorgung am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München bei Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall. Im Rahmen der hierbei durchgeführten Routinebildgebung wurden bei klinischer Vorstellung aufgrund eines neurologischen Defizits (am Aufnahme- oder Folgetag) standardisiert eine native craniale CT- sowie eine CT-Angiographie-Untersuchung der Kopf- und Halsgefäße durchgeführt (**vgl. 1.1.2 Präsentationsformen und Akutdiagnostik**). Hierzu wurden CT-Scanner sowohl der radiologischen als auch der neuroradiologischen Abteilung verwendet. Zudem wurden in der Akutsituation Laborwerte (z.B. Differentialblutbild, Elektrolyte, Gerinnungsparameter und C-reaktives Protein) erhoben und ein 12-Kanal-Ruhe-EKG abgeleitet. Im Nachgang an die Erstversorgung und oben beschriebener Bildgebung wurden in der Folge ein 24-Stunden-EKG, eine transthorakale Echokardiographie (TTE), eine transösophageale Echokardiographie und eine FKDS der extracraniellen und intracraniellen Gefäße durchgeführt. Basierend auf den Befunden dieser Untersuchungen erfolgte die Zuordnung zu einer ätiologischen Schlaganfallgruppe entsprechend der TOAST-Klassifikation (**vgl. 1.2.1 TOAST und weitere Klassifikationssysteme**). Hierbei wurde eine um Subkategorien erweiterte Version genutzt (**vgl. 2.4.1 Datenaufbereitung**)

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| Alter \geq 18 Jahre | |
| Vollständige CT-Angiographie von Klappenebene bis Vertex | Unvollständige CT-Angiographie (Scanbereich unvollständig oder nicht-diagnostische Untersuchung) |
| unilateraler Ischämischer Schlaganfall im Versorgungsbereich der A. carotis interna (DWI positive MRT-Läsion oder Infarktdemarkierung im cCT jeweils mit korrespondierendem neurologischen Defizit) \leq 7 Tage vor der CTA-Untersuchung | Bilaterale Infarkte und / oder Beteiligung der hinteren Strombahn TOAST-Kategorien: „makroangiopathisch unklar“ und „andere Ursache“ (z.B. Dissektion) |

Die Basis der klinischen Daten entstammt der regelhaften Versorgung von Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall. Diese wurden, nach Einschluss der Patienten in verschiedene Studien, durch Daten weiterführender Untersuchungen ergänzt. Zu diesen gehörte unter anderem die Ergebnisse der Anwendung der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Schwere neurologischer Defizite darstellt [108].

Aufgrund des retrospektiven Charakters und der Analyse bereits erhobener Daten war zur Verwendung der Bilddaten kein erneutes Ethikvotum nötig. Die CTA-Bilddaten wurden initial in einem klinischen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (PACS, „Picture Archiving and Communication System“) gespeichert. Nach Studieneinschluss wurden diese Bilddaten pseudonymisiert zur Untersuchung in „OsiriX“ (OsiriX Lite, Version 7.5, Pixmeo SRL, Ge-

neva, Switzerland), einer Software zur Darstellung und Bearbeitung von „Digital Imaging and Communications in Medicine“ - Bilddaten, transferiert.

Die anschließende Analyse der Bilddaten erfolgte nach Einarbeitung an 50 gemeinsam mit einem Radiologen bearbeiteten Fällen. Eine weitere Qualitätsprüfung wurde nach Abschluss der Bilddatenauswertung durch den genannten Supervisor in Form von stichprobenartiger Überprüfung zufällig ausgewählter Fälle vorgenommen. Die Bilddatenauswertung wurde geblindet zur Fallgeschichte und anderen klinischen Informationen, wie beispielsweise der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre, vorgenommen.

Nach im Weiteren noch näher erläuterten Kriterien (**vgl. 2.3 Bilddatenauswertung**) wurden unter anderem Parameter der Plaquelast und –morphologie für den anatomisch und funktionell besonders bedeutsamen Abschnitt der Carotisbifurkation evaluiert. Die Daten wurden im Anschluss mit den klinischen Informationen zusammengeführt und mittels einer Statistiksoftware (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26, IBM Corp., Armonk, N.Y. USA) aufbereitet. Im Weiteren wurden die erhobenen Plaquemerkmale der Carotisbifurkation hinsichtlich ipsilateraler sowie kontralateraler (hierbei diente als Referenz die Hemisphäre des Läsionsortes) Seite verglichen.

2.2 Untersuchungsmodalität: Computertomographische Angiographie

Die computertomographischen Untersuchungen wurden an acht verschiedenen Scannern (**Tabelle 3**) durchgeführt. Der Großteil der Untersuchungen entfiel auf ein SOMATOM Definition Flash (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland; n = 104; 52.3 %) sowie ein BrightSpeed (GE Healthcare, Solingen, Deutschland; n = 73; 36.9 %).

Tabelle 3: CT-Protokolle der am häufigsten verwandten Scanner

| Scanner | SOMATOM | Bright Speed |
|---|------------------|--------------|
| | Definition Flash | |
| Detektoranzahl | 128 | 16 |
| Schichtdicke [mm] | .60 | .63 |
| Pitchfaktor | .9 | 1.0 |
| Rotationsdauer [s] | .33 | .8 |
| Röhrenspannung [kVp] | 80, 140 | 120 |
| Maximale Schichtdicke [mm] | 2.0 | 2.5 |
| Minimale Schichtdicke [mm] | 1.0 | 1.25 |
| Applikationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels [ml/s] | 5 | 5 |
| Kontrastmitteldosierung | 50 [ml] | 1 [ml/kgKG] |

2.3 Bilddatenauswertung

Zur Auswertung der Plaquemerkmale des Carotisbifurkationsbereichs anhand der CTA-Bilddaten wurde die Software „OsiriX“ verwendet (**vgl. 2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf**). Diese ermöglicht Bildrekonstruktionen in beliebiger Orientierung, unter anderem orthogonal zum Gefäßverlauf, was im Vergleich zu den Standardrekonstruktionen (axial, coronar, sagittal) validere Messungen ermöglicht.

Die Bild- und Plaqueanalyse umfasste sowohl quantitative als auch qualitative Elemente (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Für jede Bifurkation erhobene Parameter

| Parameter | Ausprägung |
|--|---|
| Qualitativ | |
| Plaquelast | 0 = keine 1 = mild 2 = signifikant |
| Globaler Plaquetyp (vorherrschender Typ) | 1 = vorwiegend weich 2 = gemischt mit gleichen Anteilen 3 = vorwiegend kalzifiziert |
| Lokaler Plaquetyp (Zusammensetzung der größten / dicksten Plaque) | 1 = vorwiegend weich 2 = gemischt mit gleichen Anteilen 3 = vorwiegend kalzifiziert |
| Lumenoberfläche | 0 = glatt 1 = irregulär/ulzeriert |
| Intraluminaler Thrombus vorhanden | 0 = nein 1 = ja |
| Quantitativ | |
| Maximale Plaquedicke (dickste Plaque) | [mm] |
| Maximale weiche Plaquedicke (anteilig oder allein) | [mm] |
| Maximale kalzifizierte Plaquedicke | [mm] |

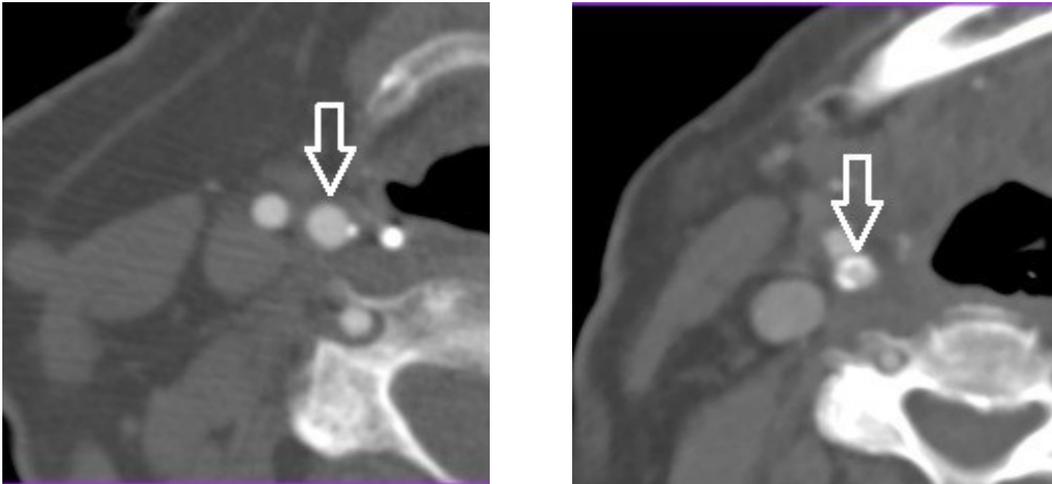
| | |
|--------------------------------|------|
| (anteilig oder allein) | |
| Minimale Lumenweite (=Stenose) | [mm] |
| Lumenweite distal der Stenose | [mm] |
| Errechner Stenosegrad (NASCET) | % |

Qualitative Analyse

Nach Überprüfung der Vollständigkeit des Untersuchungsbereichs wurde die Bildqualität auf einer dreistufigen Ordinalskala bewertet. Diese beinhaltete die Kategorien 1= insuffiziente Bildqualität (z.B. bei Vorliegen ausgeprägter Artefakte), 2 = gute Bildqualität und 3 = exzellente Bildqualität. In die weitere Analyse gingen nur Bilddaten mit einer Qualitätsstufe ≥ 2 ein.

In einem ersten Schritt wurde daraufhin zunächst, für jede Gefäßseite separat, der Carotisbulbus mit Aufzweigung in die Arteria Carotis interna und externa aufgesucht und der Auswertungsbereich mit 2.5 cm proximal und 2.5 cm distal der Gefäßaufzweigung festgelegt. Im Anschluss wurde die Plaquelast dieses Gefäßabschnitts ermittelt. Hierbei wurde zwischen 0 = keine, 1 = milde (einzelne Stippchen mit jeweils $<10\%$ des Gefäßumfangs) und 2 = signifikante ($>10\%$ des Gefäßumfangs und/oder mindestens einige betroffene Abschnitte im Verlauf und/oder Vorliegen mindestens einer signifikanten Plaque) Plaquelast unterschieden (**Abbildung 6**).

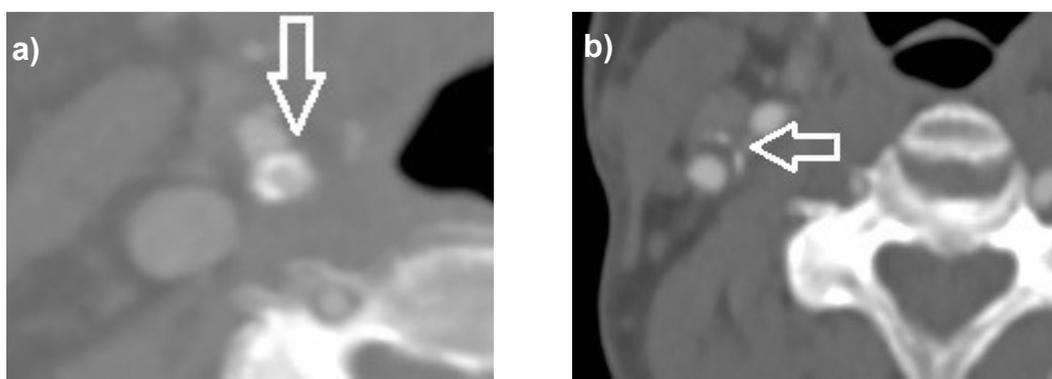
Abbildung 6: Bildbeispiel unterschiedlicher Ausprägungen der Plaquelast des rechten Carotisbifurkationsbereichs



Dargestellt ist ein axialer Bildausschnitt des rechten Halsbereichs. Die Pfeilmarkierungen weisen jeweils auf die rechte Arteria Carotis Communis (ACC). Die ACC in Bild a) weist eine milde Plaquelast (einzelne Stippchen mit jeweils $<10\%$ des Gefäßumfangs) in Gestalt eines Kalkstippchens auf. In Bild b) entspricht die Ausprägung einer signifikanten Plaquelast ($>10\%$ des Gefäßumfangs und/oder mindestens einige betroffene Abschnitte im Verlauf und/oder Vorliegen mindestens einer signifikanten Plaque) bei einer Kalkspange von etwa 60% der Gefäßzirkumferenz.

Weiterführend wurde die im Gefäßabschnitt vorherrschende Plaquequalität bestimmt und entsprechend den Kategorien 1 = vorwiegend weich, 2 = gemischt mit etwa gleichen Anteilen beider Qualitäten und 3 = vorwiegend kalzifiziert zugeordnet [80]. Die Unterscheidung der Qualität einzelner Plaques wurde dabei anhand von Dichtemessungen in einem repräsentativen Plaquebereich getroffen (weich ≤ 50 HE, gemischt 51-119 HE oder gleichzeitiges Vorliegen deutlicher weicher und kalzifizierter Anteile, kalzifiziert ≥ 120 HE), wobei die „Region of Interest“ (relevanter Messbereich) so groß wie möglich gewählt wurde [94, 109].

Abbildung 7: Bildbeispiel unterschiedlicher lokaler Plaquetypen des rechten Carotisbifurkationsbereichs

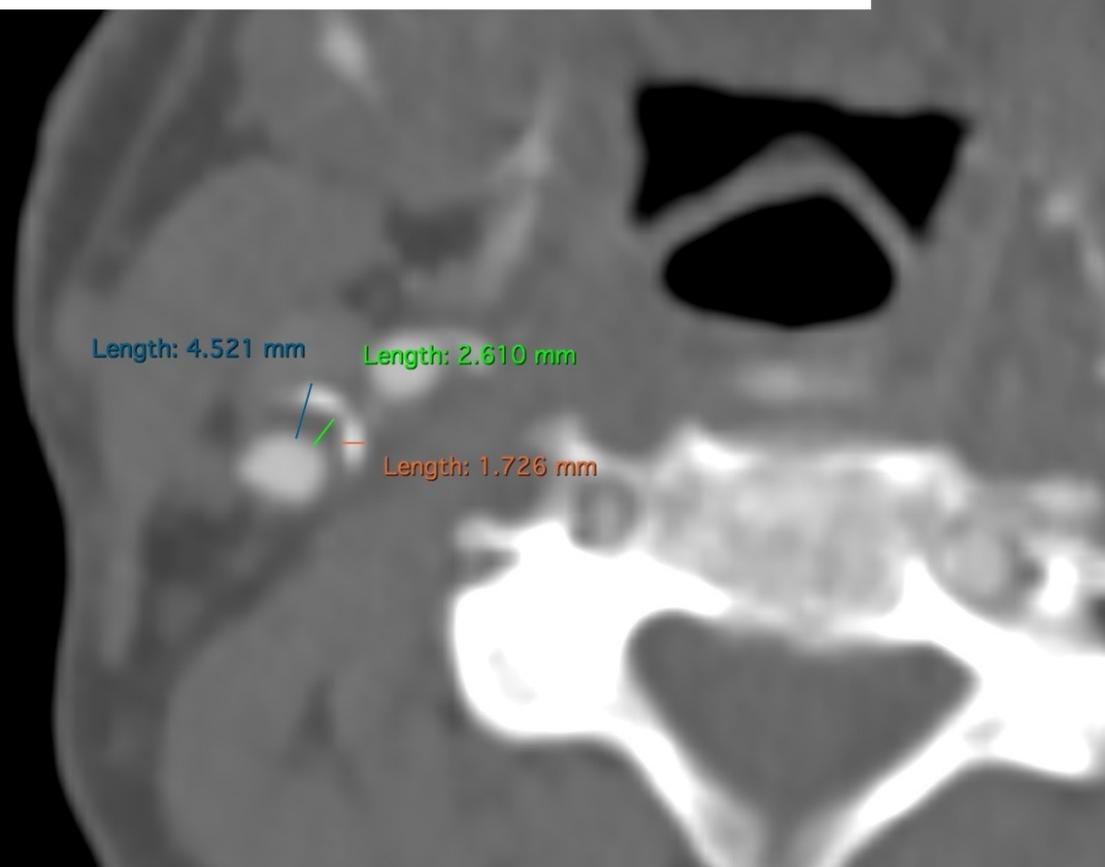


Dargestellt ist ein axialer Bildausschnitt des rechten Halsbereichs. Die Pfeilmarkierungen weisen jeweils auf Plaques in der rechten ACC. Bild a) weist einen lokal vorwiegend kalzifizierten Plaquetyp in Form einer Kalkspange auf. In Bild b) wird ein vorwiegend weicher lokaler Plaquetyp in Gestalt einer Fettplaque mit peripheren Kalkauflagerungen gezeigt.

Im nächsten Schritt wurde die Plaque mit der maximalen Dicke innerhalb des untersuchten Gefäßabschnitts aufgesucht. Anhand derselben Kriterien, wie sie bereits bei der Bewertung des vorherrschenden Plaquetyps Verwendung fanden, wurde deren Zusammensetzung evaluiert (**Abbildung 7**) und eine Messung der Plaquedicke vorgenommen (**Abbildung 8**). Im Weiteren wurde im untersuchten Abschnitt die maximale Dicke der weichen sowie der harten Plaquekomponente bestimmt (sofern diese Komponenten vorhanden waren).

Dies erfolgte je nach Lokalisation der Maximaldicke der jeweiligen Komponente entweder anteilig oder einzeln, wobei die maximale weiche und harte Komponente nicht auf einer Höhe in der Plaque lokalisiert sein mussten [82, 98]. Daher kann die Summe der maximalen weichen und kalzifizierten Plaquedicke durchaus auch einen größeren Wert annehmen als die maximale Plaquedicke (insgesamt).

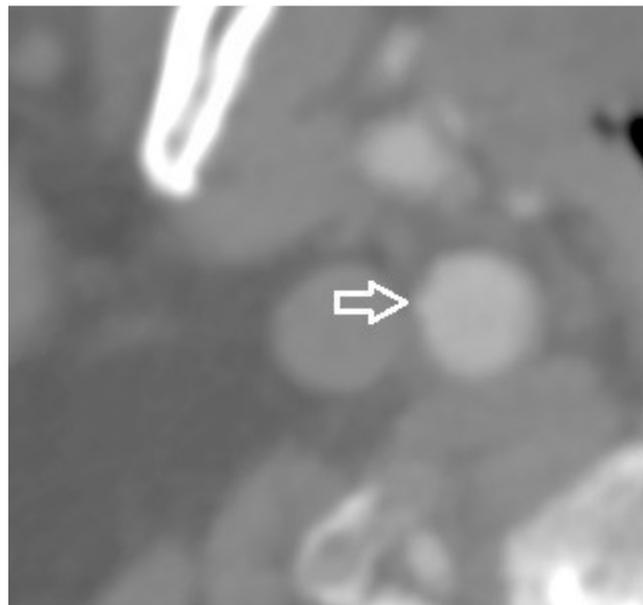
Abbildung 8: Bildbeispiel der Vermessung der Plaquedicken des rechten Carotisbifurkationsbereichs



Dargestellt ist ein axialer Bildausschnitt des rechten Halsbereichs. Die Messlinien befinden sich an einer Plaque vorwiegend weichen lokalen Plaquetyps in Gestalt einer Fettplaque mit peripheren Kalkauflagerungen in der rechten ACC. Die blaue Messlinie demonstriert die Messung der maximalen Plaquedicke, die grüne Messlinie die der maximalen weichen Plaquekomponente und die orangene Messlinie die der maximalen kalzifizierten Plaquekomponente.

Weiterhin wurde die Lumenoberfläche untersucht und den Kategorien 0 = glatt oder 1 = irregulär (> 0.3 mm) zugeordnet (**Abbildung 9**) [94]. Auf eine weitergehende Abgrenzung zu einer Ulzeration wurde verzichtet da bereits ab einer Irregularität ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls vorliegt [95].

Abbildung 9: Bildbeispiel eines irregulären Gefäßlumens

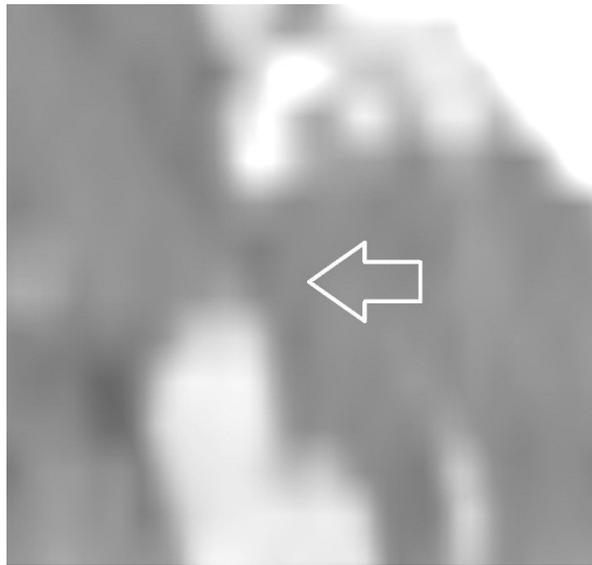


Dargestellt ist ein axialer Bildausschnitt des rechten Halsbereichs. Die Pfeilmarkierung weist auf eine vom Lumen ausgehende Kontrastmittelaussackung im Sinne einer irregulären Lumenoberfläche.

Bei der Frage nach einem etwaig vorliegenden Thrombus wurde dichotom (vorhanden vs. nicht vorhanden) unterschieden. Dabei wurde die von Bhatti et al. vorgeschlagene Definition für frei flottierende Thromben angewandt. Demnach

muss eine elongierte Struktur im Lumen vorliegen, welche an der arteriellen Wand angeheftet zu sein scheint (**Abbildung 10**) [102].

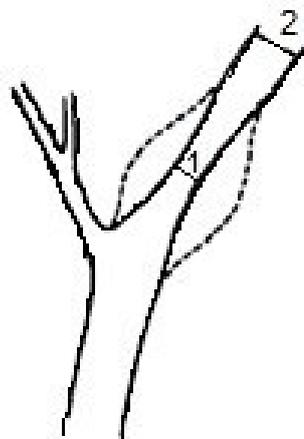
Abbildung 10: Bildbeispiel eines Thrombus



Dargestellt ist ein ein frontaler Ausschnitt des Halsbereichs. Zu sehen ist eine Okklusion der rechten ACC hervorgerufen durch eine Thrombosierung. Diese ist durch die Pfeilmarkierung kenntlich gemacht.

Der maximale Stenosegrad im Bereich der Carotisbifurkation wurde gemäß NASCET-Klassifikation bestimmt (**Abbildung 11 und 12**). In zum Gefäßverlauf axial (orthogonal) eingestellten Bildern wurde auf Höhe der maximalen Stenose der minimale Gefäßdurchmesser ermittelt ($d(1)$). Als zweiter Messwert ($d(2)$) wurde im distalen (gesunden) Abschnitt des entsprechenden Gefäßes (Ort an dem die Gefäßwände parallel verlaufen) der Durchmesser gemessen. Der Stenosegrad nach NASCET [%] ergibt sich aus: $d(2) - d(1) / d(2) \times 100$. Die hieraus berechneten Stenosegrade wurden in die Kategorien I = normal, II = 1 – 29 %, III = 30 – 49 %, IV = 50 – 69 %, Va = 70 – 84 %, Vb = 85 – 99 %, VI = okkludiert eingeteilt [94, 110, 111].

Abbildung 11: Schemazeichnung zur Illustration der Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET



Scherer et al. (2004) [111], American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [111]), Linie 1: Minimaler Gefäßdurchmesser (d), Linie 2: Durchmesser (d) des distalen (gesunden) Arterienabschnitts im Anschluss an die

Abbildung 12: Bildbeispiel einer Stenose



kalzifizierten Anteilen.

2.4 Statistik

Zur Datenaufbereitung sowie zur Analyse des erhobenen Datensatzes wurde die Software IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) verwendet.

2.4.1 Datenaufbereitung

Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien (**Tabelle 2**) wurden ausschließlich Fälle mit unilateralem ischämischen Schlaganfall der vorderen Strombahn in die Analyse eingeschlossen. Jene Fälle die dieses Kriterium nicht eindeutig erfüllten wurden ausgeschlossen. Zu diesen zählten beispielsweise Patienten mit beidseitiger Infarktdemarkierung in der vorderen Strombahn oder zusätzlicher Beteiligung der hinteren Strombahn ohne eindeutigen embryonalen Versorgungstyp der Arteria cerebri posterior aus der vorderen Strombahn. Die ursprünglich als Seitenangabe (rechts/links) vorhandenen Daten wurden, gemäß der Schlaganfalllokalisation, in ipsi- und kontralaterale Parameter umcodiert.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten TOAST-Kategorien lassen sich **Tabelle 5** entnehmen. Die makroangiopathische Hauptkategorie weiterhin zu subkategorisieren wurde der Fragestellung gerecht und daher wurde diese differenziertere Version beibehalten. Aufgrund fehlender definitorischer Schärfe wurde die Kategorie makroangiopathisch unklar entfernt (n= 2). Ebenso wurden auf Grund der Heterogenität und kleinen Fallzahl (n = 4) Fälle der Kategorie „andere bekannte Ursache“ ausgeschlossen. Durch diese Aufbereitungsmaßnahmen konnte gewährleistet werden, dass keine Fälle von konkurrierender Ätiologie oder unvollständiger Diagnostik in die Analyse einbezogen wurden. Hierdurch konnten insbesondere für die Gruppe von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall Verzerrungen verhindert werden.

Tabelle 5: In der vorliegenden Arbeit verwandte Kategorien der TOAST-Klassifikation**Makroangiopathie**

| | |
|---------------------------------------|---|
| extracraniell | eLAS (extracranial large-artery stroke) |
| intracraniell | iLAS (intracranial large-artery stroke) |
| Kardiale Embolie | CES (cardioembolic stroke) |
| Mikroangiopathisch | SVS (small-vessel stroke) |
| Unklare Ätiologie (=kryptogen) | CS (cryptogenic stroke) |

Basierend auf der TOAST-Klassifikation nach Adams et al.[25]

2.4.2 Datenanalyse**Intraindividuelle Analyse**

In einer intraindividuellen Analyse wurden die ipsi- und kontralaterale Carotisbifurkation hinsichtlich des Auftretens und der Ausprägung von Plaquemerkmale in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur jeweiligen TOAST-Gruppe verglichen. Deskriptive Analysen wurden hierbei im Fall kategorialer Variablen in Form von Häufigkeitstabellen mit der Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten sowie im Fall stetiger Variablen durch Angabe von Mittelwert (als Lagemaß) und Standardabweichung (als Streuungsmaß) dargestellt. Induktive Analysen, der vorliegenden verbundenen Stichprobe, wurden im Fall kategorialer Variablen mittels McNemar-Test, sowie im Fall stetiger Variablen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt.

Der McNemar-Test kann zur Analyse bei binär skalierten Testvariable eingesetzt werden. Eine Stichprobe wird als „verbunden“ bezeichnet, wenn zwischen der Beobachtung ein Zusammenhang besteht. Dies ist zum Beispiel bei der Frage nach Vorliegen eines Thrombus bei der Betrachtung desselben Patienten gegeben. Weiterhin ist der McNemar-Test ein „nicht-parametrischer“ Test. Nicht-parametrisch bedeutet, dass die zugrundeliegenden Daten in keiner Nor-

malverteilung vorliegen. Daher werden derartige Tests auch plakativ als „verteilungsfrei“ bezeichnet [112].

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test prüft, ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben verschieden sind. Auch bei diesem Test handelt es sich um ein nicht-parametrisches Verfahren [112].

Interindividuelle Analyse

In einer interindividuellen Analyse wurden Plaquemerkmale ausschließlich der ipsilateralen Carotisbifurkationsseiten zwischen den verschiedenen TOAST-Gruppen verglichen. Deskriptive Analysen wurden hierzu im Fall kategorialer Variablen mit Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten durch Kreuztabellen und Balkendiagramme und im Fall stetiger Variablen durch Angabe von Mittelwert und Standardabweichung durchgeführt. Induktiven Analysen der vorliegenden unverbundenen Stichproben wurden im Fall kategorialer Variablen mittels Chi²-Test und im Fall stetiger Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben umgesetzt.

Der Chi²-Test prüft den Grad der Übereinstimmung von Stichproben und Populationsvarianz. Der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben prüft die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben auf Unterschiede. Er kann bei fehlenden Voraussetzungen für eine Varianzanalyse angewandt werden [112].

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $\leq .05$ (= 5 %) als Grenzwert eines überzufälligen Geschehens (und damit signifikanten Unterschieds) gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und klinische Daten

Im Zeitraum zwischen 01.02.2011 und 15.12.2014 konnten 199 Patienten identifiziert werden, die die Ein- und Ausschlusskriterien (**Tabelle 2**) erfüllten und somit für die retrospektive Analyse geeignet waren. Diese waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 32 und 97 Jahre alt (71.2 ± 11.4 Jahre) mit einem nahezu ausgeglichenen Geschlechterverhältnis (Frauen: n=86; 43.2 %).

Patienten mit unbekannter Schlaganfallursache, gemäß der TOAST Klassifikation als „kryptogen“ kategorisiert (**vgl. 1.2.1 TOAST und weitere Klassifikationssysteme**), machten im untersuchten Patientenkollektiv mit 41.7 % die größte Gruppe aus (**Abbildung 13**). Schlaganfälle kamen in der vorderen Strombahn auf beiden Seiten in gleicher Häufigkeit vor (50:50).

Abbildung 13: Verteilung ischämischer Schlaganfallgruppen nach TOAST-Klassifikation

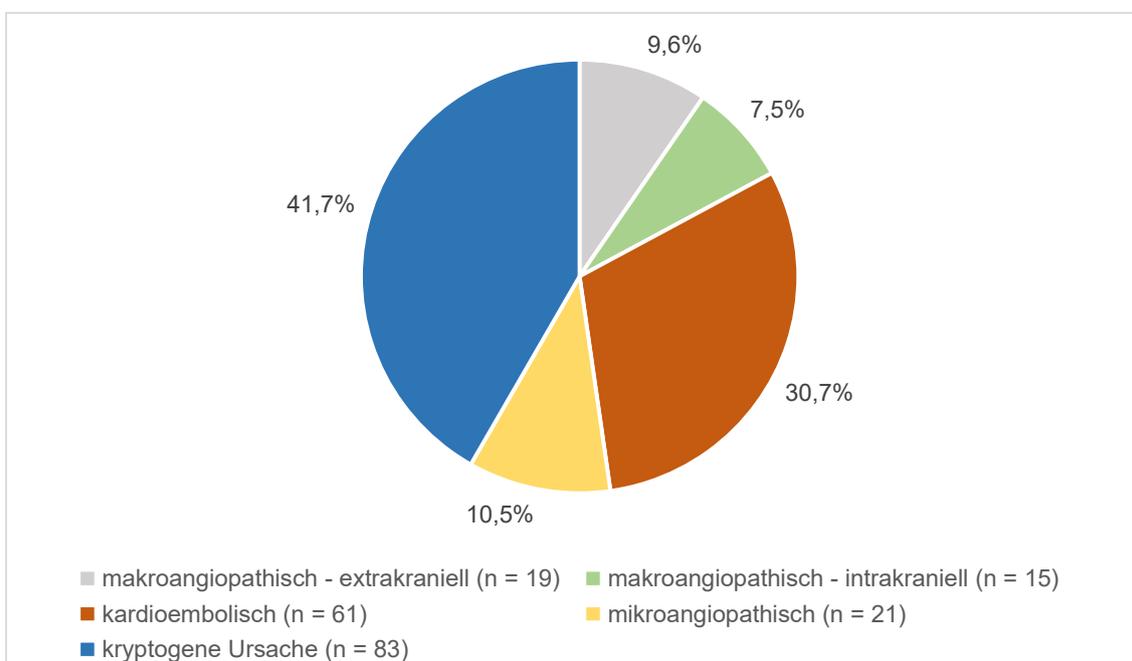


Tabelle 6: Vergleich der beobachteten relativen Verteilung der ischämischen Schlaganfallssubtypen nach TOAST-Klassifikation mit der epidemiologischen

| TOAST-Klasse | Beobachtete relative Verteilung | Epidemiologische relative Verteilung[28] |
|--------------|---------------------------------|--|
| LAS (n = 24) | 17 % | 13 % |
| CES (n = 61) | 31 % | 27 % |
| SVS (n = 21) | 11 % | 23 % |
| CS (n = 83) | 42 % | 35 % |

LAS = large artery stroke, CES = cardioembolic stroke, SVS = small vessel stroke, CS = cryptogenic stroke;

Anmerkung: Die Gruppe der Schlaganfälle anderer bekannter Ursache, welche nach Kolominsky-Rabas et al. 2 % der ischämischen Schlaganfälle beträgt wurde entsprechend der Ausschlusskriterien nicht untersucht und in der Darstellung nicht berücksichtigt [28];

Das Patientenkollektiv wies kardiovaskuläre Risikofaktoren (**Tabelle 6**) unter anderem in Form einer positiven Raucheranamnese (n = 105, 53.8 % der Patienten), arterieller Hypertonie (n = 139, 69.9 %) bei durchschnittlich als Hypertonie Grad I zu wertender Blutdrucksituation (systolischer Blutdruckwert: 142.6 ± 18.7 mmHg / diastolischer Blutdruckwert: 79.8 ± 13.1 mmHg), Hypercholesterinämie (n = 78, 39.2 %) und Diabetes mellitus Typ II (34, n = 17.1 %) auf. Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Vorerkrankungen lagen in aufsteigender relativer Häufigkeit unter anderem in Form einer vorbekannten peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK, n = 14, 7.0 %), Koronaren Herzkrankheit (KHK, n = 18, 9.1 %) und eines ischämischen Schlaganfalls (n = 36, 18.1 %) vor (**Tabelle 7**).

Es zeigte sich eine tendenziell milde Ausprägung mit breiter Verteilung hinsichtlich der Schwere neurologischer Defizite in der Aufnahmeuntersuchung. Die NIHSS (vgl. 2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf) wurde mit einem Mittelwert von 6.0 ± 5.9 (0 - 33 Punkte) bei maximal 42 erreichbaren Punkten berechnet (**Abbildung 13**) [113, 114].

Tabelle 7: Grundcharakteristika und vaskuläre Risikofaktoren nach TOAST-Gruppe

| Domäne | eLAS (n=19) | iLAS (n=15) | CES (n=61) | SVS (n=21) | CS (n=83) | p | Gesamt (n=199) |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|-----|-------------------|
| Alter [Jahre] | 71.2 ± 13.2 | 67.6 ± 13.3 | 71.6 ± 10.5 | 70.8 ± 10.3 | 71.1 ± 9.6 | .59 | 71 ± 11.4 |
| Frauen | 9 (47.4) | 5 (33.3) | 32 (52.5) | 7 (33.3) | 33 (39.8) | .32 | 86 (43.2) |
| NIHSS [M+IQR] | 4.0 + 6 | 5.0 + 9 | 4.0 + 9 | 2.0 + 3 | 4.0 + 6 | .07 | 4.0 + 6 |
| Art. Hypertonie | 14 (73.7) | 11 (73.3) | 45 (73.8) | 14 (66.7) | 56 (67.5) | .81 | 139 (69.9) |
| Hypercholesterinämie | 11 (57.9) | 3 (20.0) | 18 (29.5) | 10 (47.6) | 34 (41.0) | .06 | 78 (39.2) |
| Nichtraucher | 8 (42.1) | 5 (33.3) | 35 (57.4) | 9 (42.9) | 37 (44.6) | .19 | 94 (47.2) |
| BMI [kg/m ²] | 25.8 ± 4.2 | 24.8 ± 1.8 | 27.1 ± 4.0 | 26.5 ± 3.7 | 26.2 ± 3.5 | .94 | 26.3 ± 3.9 |
| Diabetes Mellitus – Typ II | 2 (10.5) | 5 (33.3) | 13 (21.3) | 5 (23.8) | 10 (12.1) | .22 | 34 (17.1) |

eLAS = extracranial large artery stroke, iLAS = intracranial large artery stroke, CES = cardioembolic stroke, SVS = small vessel stroke, CS = cryptogenic stroke; p = P-Wert; Mittelwert ± Standardabweichung und n (%); BMI = Body-Mass-Index; NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; M = Median; IQR = Interquartilrange;

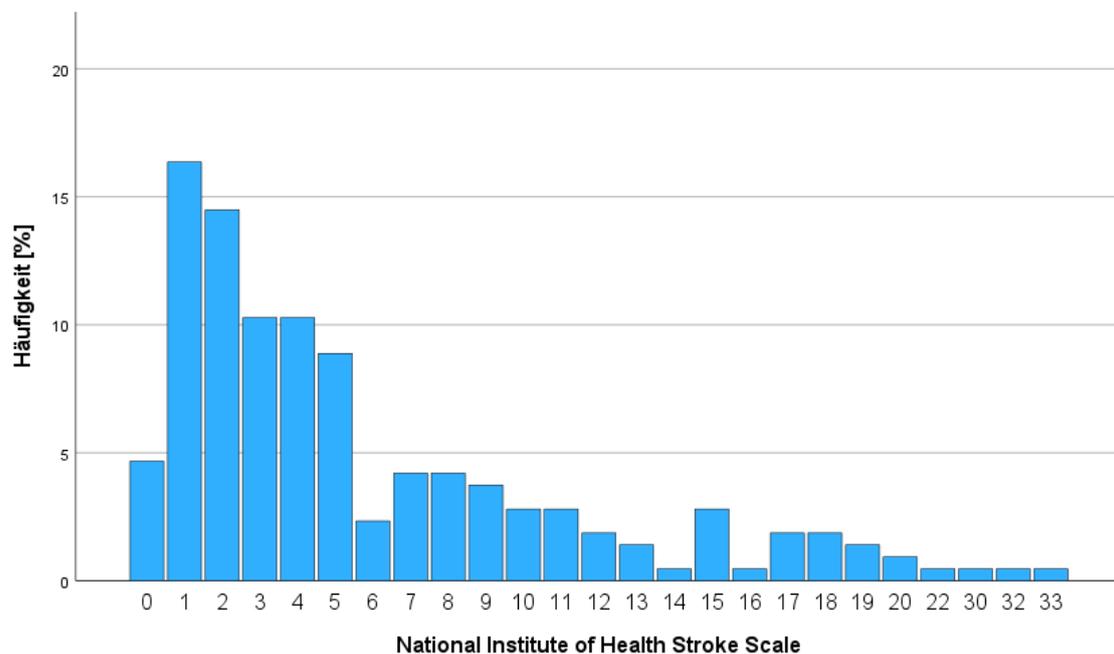
Kategoriale Variablen: Chi²-Test, Stetige Variablen: Kruskal-Wallis-Test;

Tabelle 8: Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen nach TOAST-Gruppe

| Domäne | eLAS (n=19) | iLAS (n=15) | CES (n=61) | SVS (n=21) | CS (n=83) | p | Gesamt (n=199) |
|----------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|-----|-------------------|
| KHK | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 9 (14.8) | 1 (4.8) | 6 (7.2) | .27 | 18 (9.1) |
| pAVK | 2 (10.5) | 2 (13.3) | 5 (8.2) | 0 (0.0) | 5 (6.0) | .48 | 14 (7.0) |
| Ischämischer Schlaganfall | 4 (21.1) | 4 (26.7) | 13 (21.3) | 5 (23.8) | 11 (13.3) | .76 | 36 (18.1) |
| TIA | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 4 (6.6) | 1 (4.8) | 5 (6.0) | .78 | 10 (5.0) |

eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; p = P-Wert; Mittelwert ± Standardabweichung und n (%); KHK = Koronare Herzkrankheit, pAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit, TIA = transitorisch ischämische Attacke; Chi²-Test;

Abbildung 14: Verteilung des relativen Schweregrads neurologischer Defizite in der Aufnahmeuntersuchung gemäß der NIHSS



3.2 Plaquemerkmale der TOAST-Gruppen

3.2.1 Intraindividuelle Analyse der ipsi- und kontralateral zum Schlaganfall gelegenen Gefäßseiten

Die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs von Plaquemerkmale einer jeweiligen TOAST-Gruppe sind umfänglich in **Tabelle 8 und 9** dargestellt. In diesem wurden die Plaquemerkmale der, auf das Schlaganfallgeschehen bezogen, ipsi- und kontralateralen Carotisbifurkationsseiten verglichen.

Für die makroangiopathisch-extrakranielle Gruppe (eLAS) wurde ipsilateral eine überwiegend weichere Gesamtplaquequalität (**Abbildung 14**), eine größere maximale Dicke der weichen Plaque(komponente) (**Abbildung 17**), ein höherer Stenosegrad, ein höherer Anteil irregulärer Lumenoberflächen (**Abbildung 15**), sowie eine höhere Prävalenz an Thromben (**Abbildung 16**) gefunden.

In der Gruppe der als kryptogen klassifizierten Schlaganfallpatienten (CS) zeigten sich ipsi- vs. kontralateral signifikante Unterschiede im Sinne einer weicheren Gesamtplaquequalität, einer größeren maximalen Dicke der weichen Plaque(komponente), ein höherer Stenosegrad und ein höherer Anteil irregulärer Lumenoberflächen.

In den übrigen TOAST-Gruppen makroangiopathisch-intrakranieller (iLAS), kardiembolischer (CES) und mikroangiopathischer (SVS) Zuordnung konnten im Vergleich der ipsi- und der kontralateralen Carotisbifurkation keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Plaquemerkmale beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich folglich festhalten:

- Intraindividuell zeigen sich in den Gruppen der eLAS und CS signifikante Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Hochrisiko-Merkmale von Plaques
- Intraindividuell sind Plaques auf der symptomatischen Seite häufiger, bei global vorwiegend weichem Plaquetyp, wobei das Risiko eines Schlaganfalls mit der Dicke der weichen Plaquekomponente zunimmt
- Das Risiko eines Schlaganfalls steigt mit zunehmender Stenose

- Irreguläre Lumenoberfläche und Thrombus sind mit ipsilateralen Schlaganfällen assoziiert

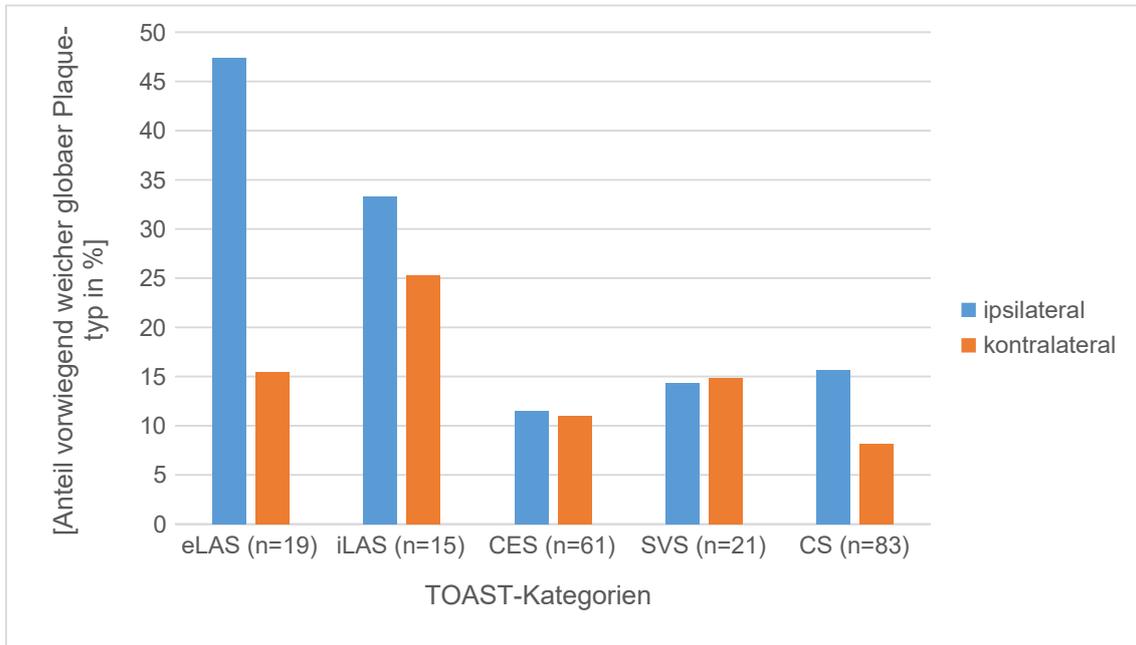
Tabelle 9: Verteilung ipsi- und kontralateraler kategorialer Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (intraindividuell)

| Plaquercharakteristikum | eLAS | p | iLAS | p | CES | p | SVS | p | CS | p |
|--|--------|--------------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|--------------|
| | (n=19) | | (n=15) | | (n=61) | | (n=21) | | (n=83) | |
| Plaquelast | 94.7 | .63 | 46.7 | .41 | 49.2 | 1.0 | 42.9 | 1.0 | 65.1 | .79 |
| [Anteil signifikante Plaquelast, %] | 73.1 | | 67.3 | | 49.2 | | 42.5 | | 64.0 | |
| Globaler Plaquetyp | 47.4 | ≤ .05 | 33.3 | 1.0 | 11.5 | 1.0 | 14.3 | 1.0 | 15.7 | ≤ .05 |
| [Anteil vorwiegend weicher Typ, %] | 15.4 | | 25.3 | | 11.0 | | 14.8 | | 8.1 | |
| Lokaler Plaquetyp | 52.6 | .18 | 33.3 | 1.0 | 14.8 | 1.0 | 14.3 | 1.0 | 20.5 | 1.0 |
| [Anteil vorwiegend weicher Typ, %] | 23.1 | | 25.0 | | 15.0 | | 14.6 | | 14.0 | |
| Lumenoberfläche | 38.1 | ≤ .05 | .0 | 1.0 | 6.6 | .30 | .0 | 1.0 | 15.1 | ≤ .05 |
| [Anteil irregulärer Oberflächen, %] | 11.5 | | 6.3 | | 1.6 | | 4.8 | | 7.0 | |
| Thrombus | 24.0 | ≤ .05 | 18.8 | .25 | .0 | 1.0 | .0 | 1.0 | 4.6 | 1.0 |
| [Anteil vorliegender Thromben, %] | .0 | | .0 | | 1.6 | | .0 | | 2.3 | |

eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; p = P-Wert; ipsilateral

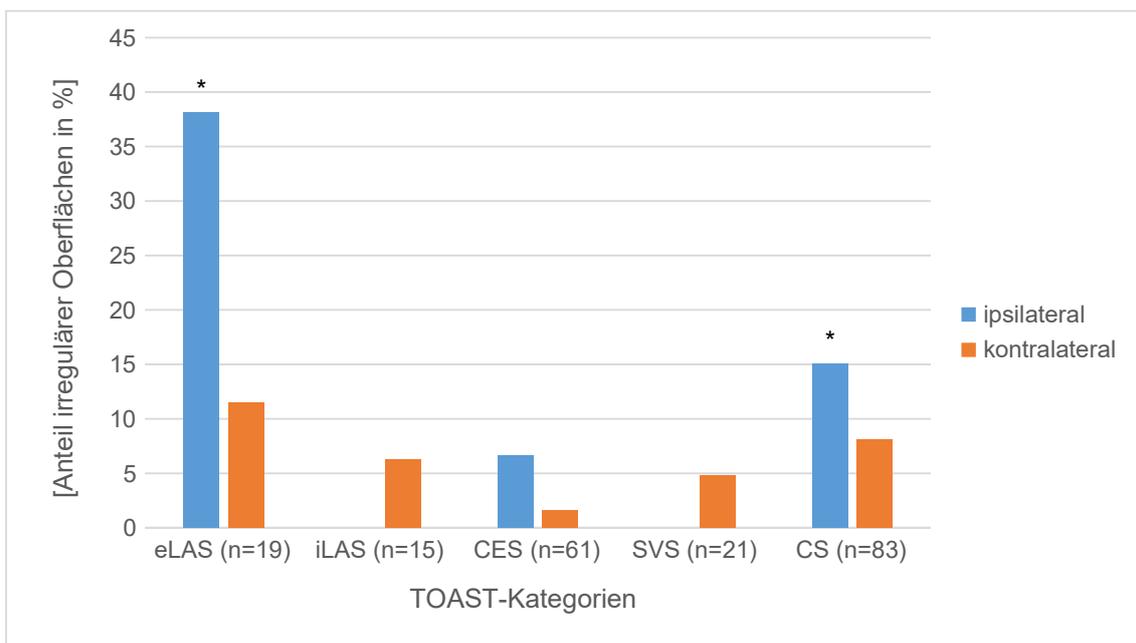
oberhalb, kontralateral unterhalb, McNemar-Test; statistisch signifikante Werte fettgedruckt;

Abbildung 15: Relative Verteilung des vorwiegend weichen globalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; * = $p \leq .05$; McNemar-Test;

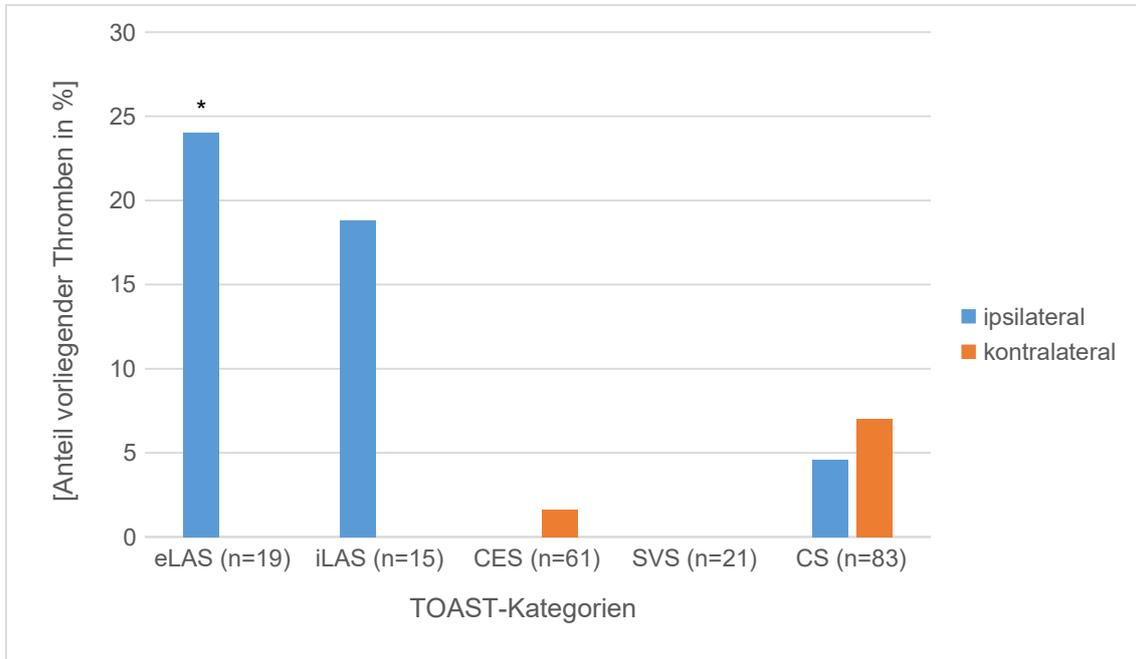
Abbildung 16: Relative Verteilung irregulärer Lumenoberflächen aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic

stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; * = $p \leq .05$; McNemar-Test;

Abbildung 17: Anteil vorliegender Thromben aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)



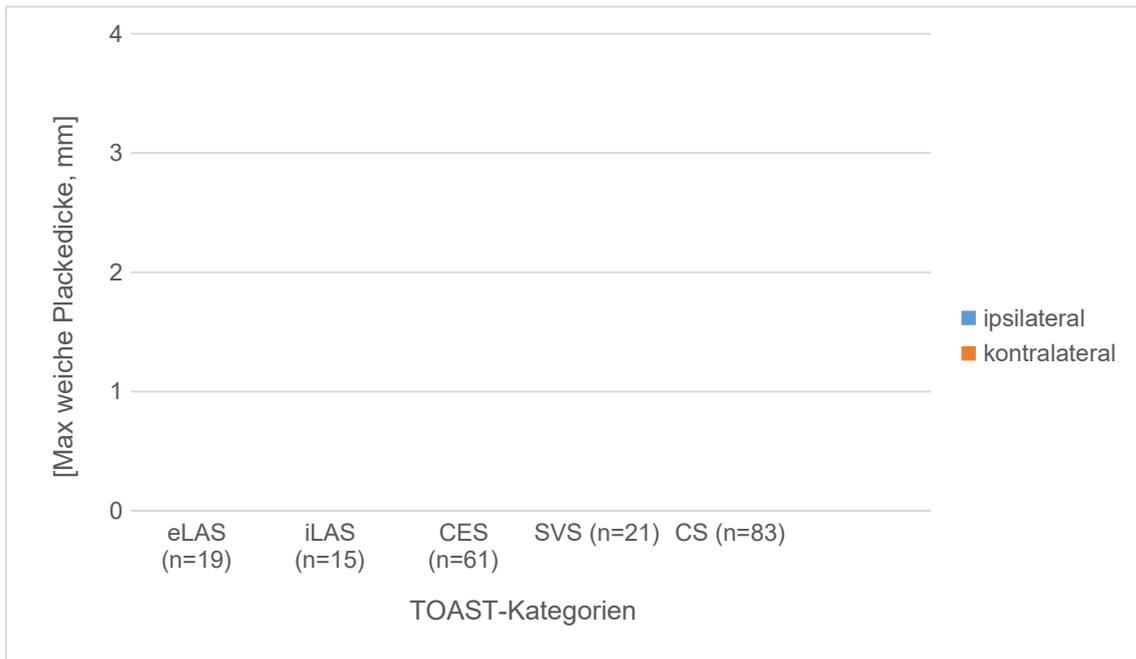
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; * = $p \leq .05$; McNemar-Test;

Tabelle 10: Verteilung ipsi- und kontralateraler stetiger Plauecharakteristika aller TOAST-Gruppen (intraindividuell)

| Plauecharakteristikum | eLAS | p | iLAS | p | CES | p | SVS | p | CS | p |
|--|----------------------------|-------|----------------------------|-----|----------------------------|-----|---------------------------|-----|----------------------------|-------|
| | (n=19) | | (n=15) | | (n=61) | | (n=21) | | (n=83) | |
| Max. Plaueedicke [mm] | 2.7 ± 1.2 2.2 ± 1.2 | .17 | 1.4 ± 1.4 1.6 ± 1.0 | .53 | 1.1 ± 1.4 1.3 ± 1.3 | .10 | .6 ± .8 1.0 ± 1.1 | .07 | 1.6 ± 1.4 1.5 ± 1.2 | .30 |
| Max. weiche Plaueedicke [mm] | 1.9 ± 1.2 1.1 ± 1.0 | ≤ .05 | .8 ± 1.0 .8 ± 1.1 | .88 | .4 ± .8 .5 ± 1.0 | .08 | .2 ± .7 .4 ± .8 | .61 | .8 ± 1.1 .6 ± 1.0 | ≤ .05 |
| Max. kalz. Plaueedicke [mm] | 1.5 ± .8 1.6 ± .9 | .81 | .8 ± .6 1.2 ± .8 | .07 | .9 ± .9 .9 ± .9 | .67 | .5 ± .6 .6 ± .9 | .18 | 1.1 ± .9 1.2 ± .9 | .74 |
| Stenosegrad [NASCET, %] | 64.0 ± 20.6 39.0 ± 15.2 | ≤ .01 | 62.9 ± 38.8 39.4 ± 19.6 | .24 | 36.5 ± 18.6 31.4 ± 17.3 | .24 | 28.0 ± 4.4 31.0 ± 21.4 | 1.0 | 40.6 ± 19.4 30.3 ± 23.4 | ≤ .05 |

eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; p = P-Wert; ipsilateral oberhalb, kontralateral unterhalb, jeweils: Mittelwert ± Standardabweichung; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test; statistisch signifikante Werte fettgedruckt;

Abbildung 18: Mittlere maximale weiche Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; * = $p \leq .05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test;

3.2.2 Interindividuelle Analyse der ipsilateral zum Schlaganfall gelegenen Gefäßseiten

Die Ergebnisse des interindividuellen Vergleichs von Plaquemerkmale der, auf den Ort des Schlaganfallgeschehens bezogen, ipsilateralen Carotisbifurkation zwischen den TOAST-Gruppen sind umfanglich in **Tabelle 10 und 11** dargestellt.

Für die makroangiopathisch-extrakranielle Gruppe (eLAS) wurde im Vergleich der ipsilateralen Carotisbifurkationsseiten zu den Gruppen CES, SVS und CS eine signifikant höhere Plaquelast (**Abbildung 18**) und eine weichere globale und lokale Plaquequalität beobachtet (**Abbildung 19 und 20**). Weiterhin wurde ipsilateral eine signifikant höhere gesamte und weiche maximale Plaquedicke festgestellt (**Abbildung 23 und 24**). Außerdem traten, neben dem für diese Gruppe konstituierenden Faktor des Stenosegrades, ipsilateral signifikant häufiger irreguläre Lumenoberflächen und Thromben auf (**Abbildung 21 und 22**).

Auch im interindividuellen Vergleich zeigten sich, wenn auch in geringerem Ausmaß, für die Gruppe kryptogen klassifizierter Schlaganfallpatienten (CS) Ähnlichkeit in den Ergebnissen zu eLAS. CS wies gegenüber CES und SVS eine höhere Plaquelast, einen weicheren globalen und lokalen Plaquetyp sowie eine höhere maximale gesamte und weiche Plaquedicke und häufiger irreguläre Lumenoberflächen auf. Darüber hinaus konnte gegenüber CES ein höherer Anteil an Thromben beobachtet werden.

Schlaganfallpatienten mit eLAS Zuordnung wiesen somit hinsichtlich aller acht untersuchten Plaquemerkmale signifikante Unterschiede im Vergleich der ipsilateralen Carotisbifurkationsseiten mit CES, SVS und CS auf. Die Gruppe der als kryptogen klassifizierten Patienten wies, in geringerer Ausprägung, signifikante Unterschiede gegenüber Patienten der Gruppen CES und SVS für sechs der acht untersuchten Hochrisiko-Merkmale auf. Zwischen CES und SVS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten:

- Interindividuell bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Merkmale von Hochrisiko-Plaques ipsilateral nahezu ausschließlich für eLAS und CS.
- Interindividuell sind Plaques ipsilateral bei eLAS am häufigsten bei weiche-rem lokalen und globalen Plaquetyp sowie höherer maximaler (gesamter) und maximaler weicher Plaquedicke im Vergleich zu anderen TOAST-Gruppen.
- Irreguläre Lumenoberflächen und Thromben finden sich signifikant häufiger bei eLAS als in anderen TOAST-Gruppen.
- CS verhält sich tendenziell wie eLAS.

Tabelle 11: Verteilung ipsilateraler kategorialer Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (interindividuell)

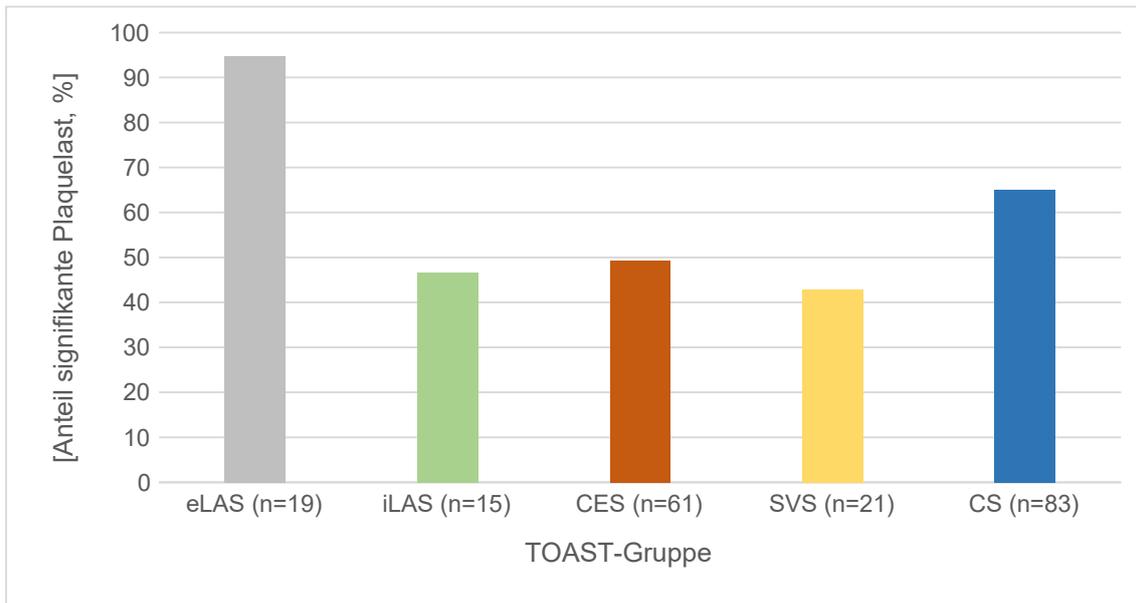
| Plauecharakteristikum | | eLAS (n=19) | iLAS (n=15) | CES (n=61) | SVS (n=21) | CS (n=83) |
|-------------------------------------|---------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| | | 94.7 | 46.7 | 49.2 | 42.9 | 65.1 |
| Plaquelast | | | | | | |
| [Anteil signifikante Plaquelast, %] | p-Werte | iLAS ≤ .01 | 26 | .80/.56 | ≤ .05 | ≤ .05 |
| | | CES ≤ .01 | .28 | | | |
| | | SVS ≤ .01 | .33 | | | |
| | | CS ≤ .05 | | | | |
| | | 47.4 | 33.3 | 11.5 | 14.3 | 15.7 |
| Globaler Plaquetyp | | | | | | |
| [Anteil vorwiegend weicher Typ, %] | p-Werte | iLAS .11 | .07 | .74 | ≤ .05 | ≤ .05 |
| | | CES ≤ .01 | .14 | | | |
| | | SVS ≤ .01 | .21 | | | |
| | | CS ≤ .05 | | | | |
| | | 52.6 | 33.3 | 14.8 | 14.3 | 20.5 |
| Lokaler Plaquetyp | | | | | | |
| [Anteil vorwiegend weicher Typ, %] | p-Werte | iLAS .15 | .25 | .80 | ≤ .05 | ≤ .05 |
| | | CES ≤ .01 | .34 | | | |
| | | SVS ≤ .01 | .35 | | | |
| | | CS ≤ .05 | | | | |

3.2 Plaquemerkmale der TOAST-Gruppen

| | | | | | | | |
|--|---------|------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
| | | | 38.1 | .0 | 6.6 | .0 | 15.1 |
| Lumenoberfläche | | iLAS | ≤ .01 | | | | |
| [Anteil irregulärer Oberflächen, %] | | CES | ≤ .01 | .29 | | | |
| | | SVS | ≤ .01 | 1.0 | .23 | | |
| | p-Werte | CS | ≤ .05 | .10 | ≤ .05 | ≤ .05 | |
| | | | 24.0 | 18.8 | .0 | .0 | 4.6 |
| Thrombus | | iLAS | .69 | | | | |
| [Anteil vorliegender Thromben, %] | | CES | ≤ .01 | ≤ .05 | | | |
| | | SVS | ≤ .01 | ≤ .05 | 1.0 | | |
| | p-Werte | CS | ≤ .01 | ≤ .05 | ≤ .05 | .32 | |

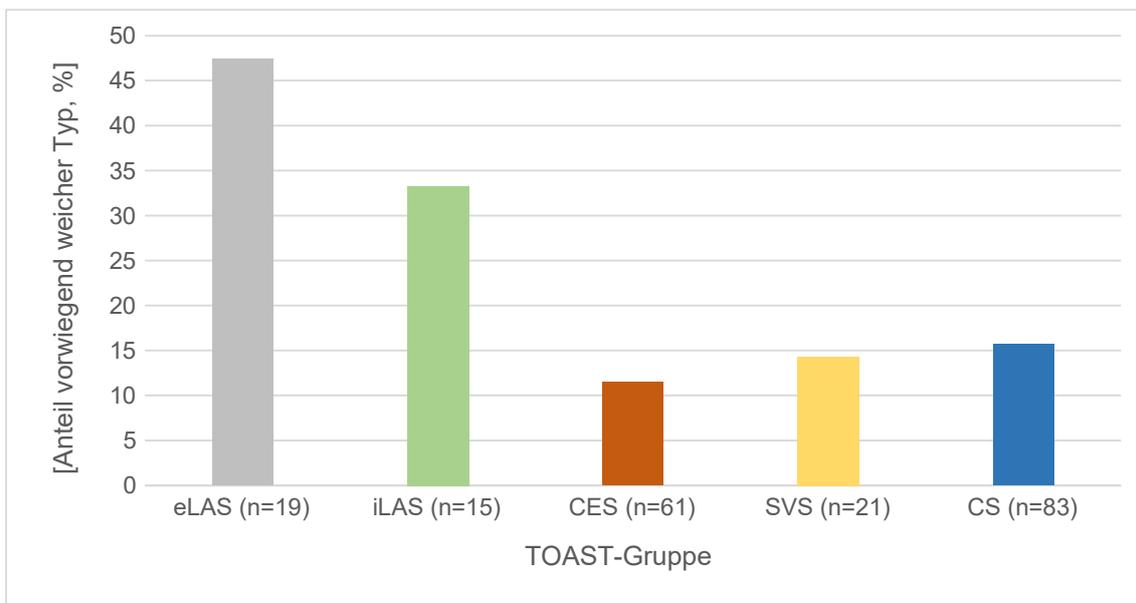
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; Chi²-Test; statistisch signifikante Werte fettgedruckt;

Abbildung 19: Relative Verteilung signifikanter Plaquelast aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



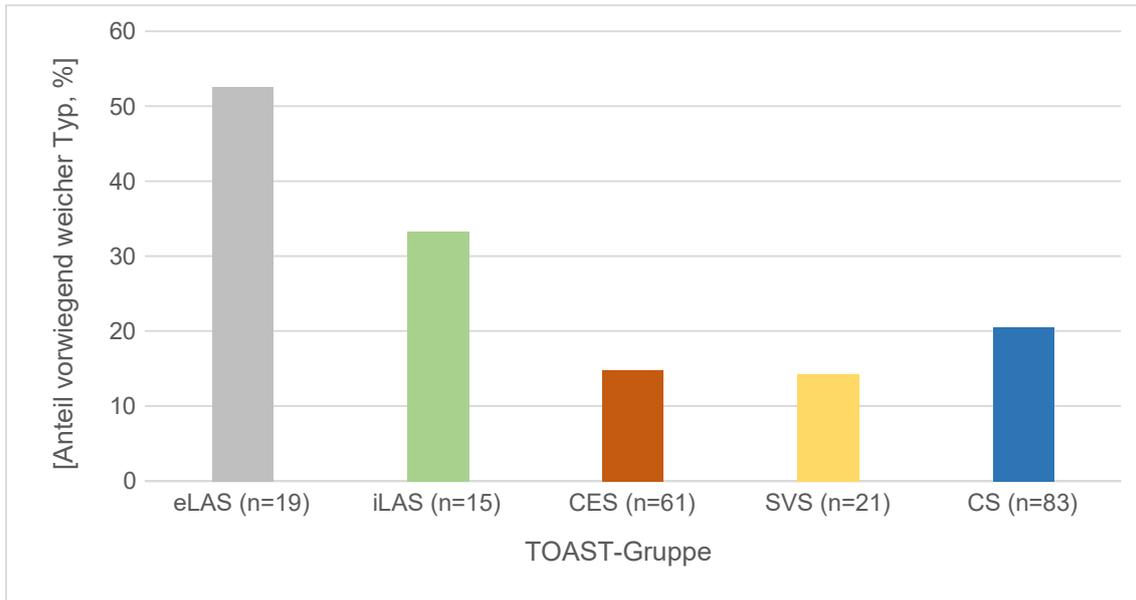
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 20: Relative Verteilung des vorwiegend weichen globalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



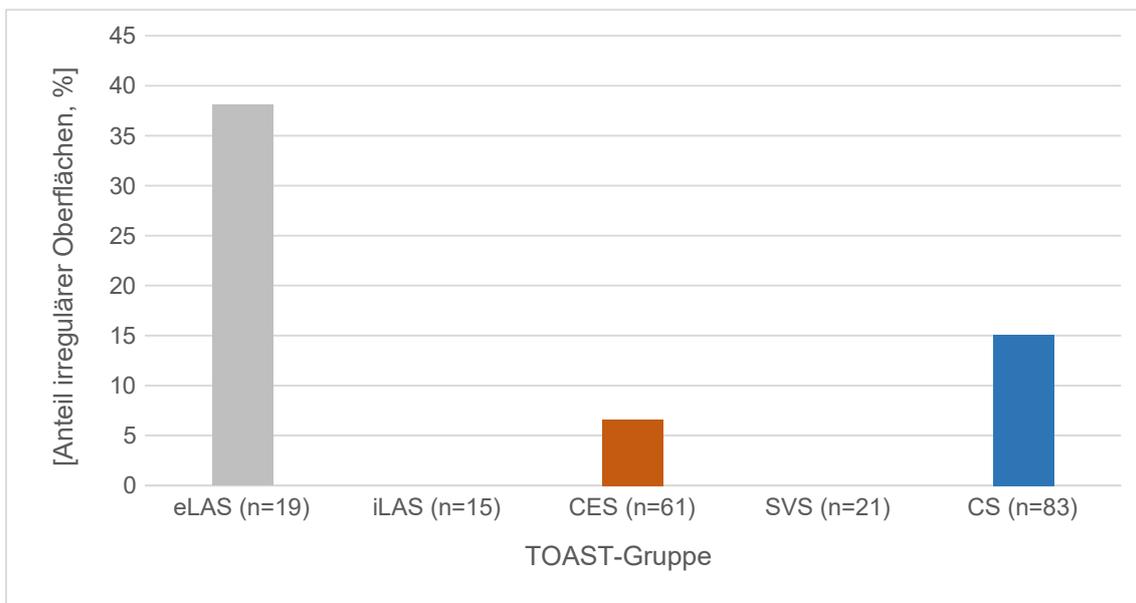
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 21: Relative Verteilung des vorwiegend weichen lokalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



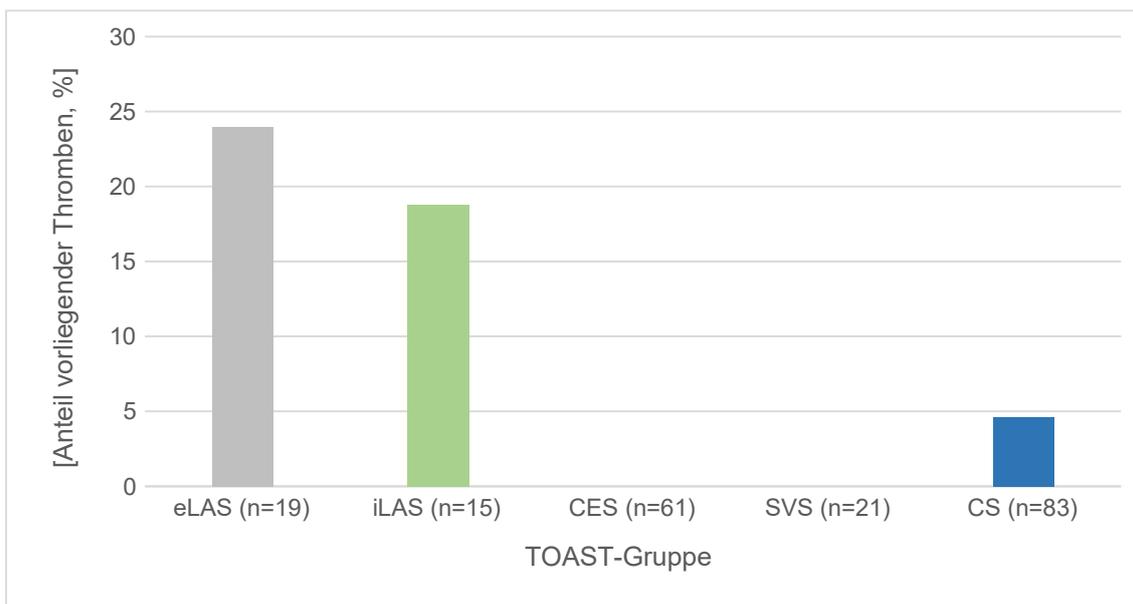
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 22: Anteil irregulärer Lumenoberfläche aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 23: Anteil vorliegender Thromben aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

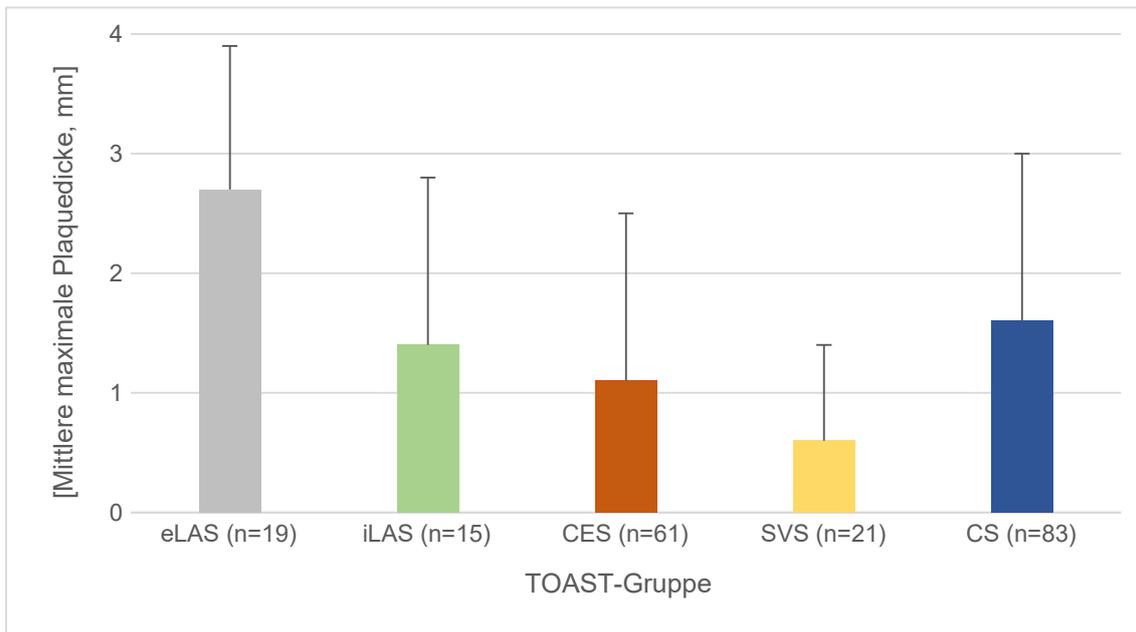
Tabelle 12: Verteilung ipsilateraler stetiger Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (interindividuell)

| Plauecharakteristikum | | eLAS (n=19) | iLAS (n=15) | CES (n=61) | SVS (n=21) | CS (n=83) |
|--|---------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| Max. Plaueedicke [mm] | | 2.7 ± 1.2 | 1.4 ± 1.4 | 1.1 ± 1.4 | .6 ± .8 | 1.6 ± 1.4 |
| | p-Werte | | | | | |
| | iLAS | ≤ .05 | | | | |
| | CES | ≤ .01 | 1.0 | | | |
| | SVS | ≤ .01 | .87 | 1.0 | | |
| | CS | ≤ .05 | 1.0 | ≤ .05 | ≤ .01 | |
| Max. weiche Plaueedicke [mm] | | 1.9 ± 1.2 | .8 ± 1.0 | .4 ± .8 | .2 ± .7 | .8 ± 1.1 |
| | p-Werte | | | | | |
| | iLAS | ≤ .05 | | | | |
| | CES | ≤ .01 | 1.0 | | | |
| | SVS | ≤ .01 | .63 | .12 | | |
| | CS | ≤ .01 | 1.0 | ≤ .05 | ≤ .01 | |
| Max. kalz. Plaueedicke [mm] | | 1.5 ± .8 | .8 ± .6 | .9 ± .9 | .5 ± .6 | 1.1 ± .9 |
| | p-Werte | | | | | |
| | iLAS | .28 | | | | |
| | CES | .10 | 1.0 | | | |
| | SVS | ≤ .01 | 1.0 | 45 | | |
| | CS | 1.0 | 1.0 | .75 | ≤ .01 | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------|------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | | | 64.0 ± 20.6 | 62.9 ± 38.8 | 36.5 ± 18.6 | 28.0 ± 4.4 | 40.6 ± 19.4 |
| Stenosegrad [NASCET, %] | p-Werte | iLAS | 1.0 | | | | |
| | | CES | ≤ .01 | .69 | | | |
| | | SVS | ≤ .01 | .58 | 1.0 | | |
| | | CS | ≤ .01 | .88 | 1.0 | 1.0 | |

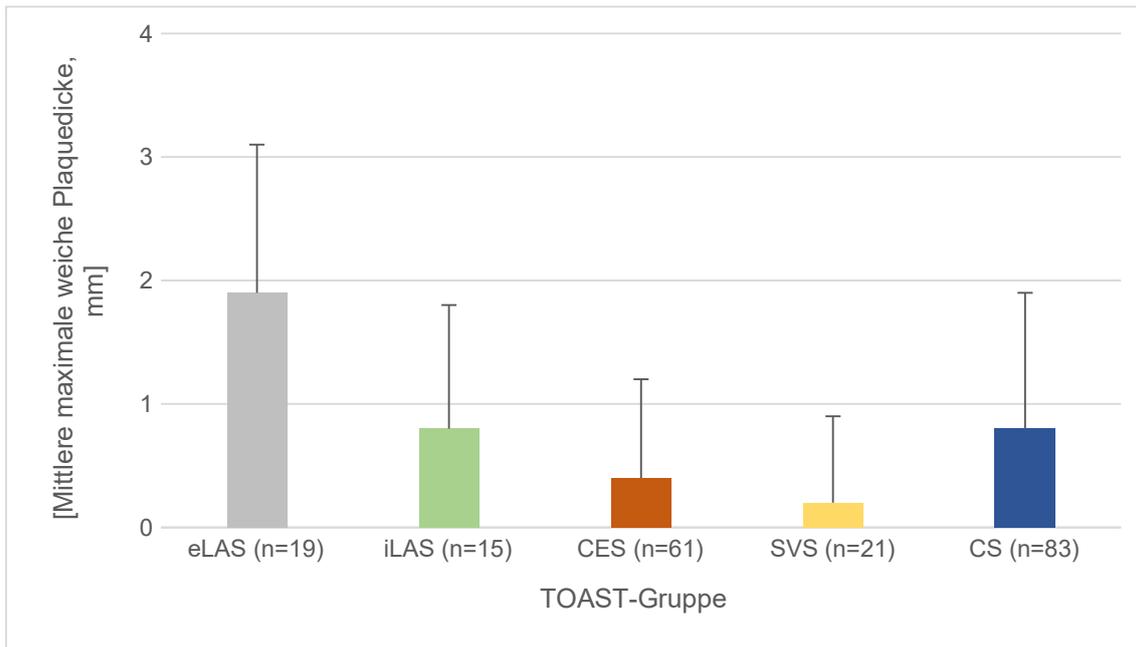
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl; Mittelwert ± Standardabweichung; Kruskal-Wallis-Test; statistisch signifikante Werte fettgedruckt;

Abbildung 24: Mittlere maximale Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



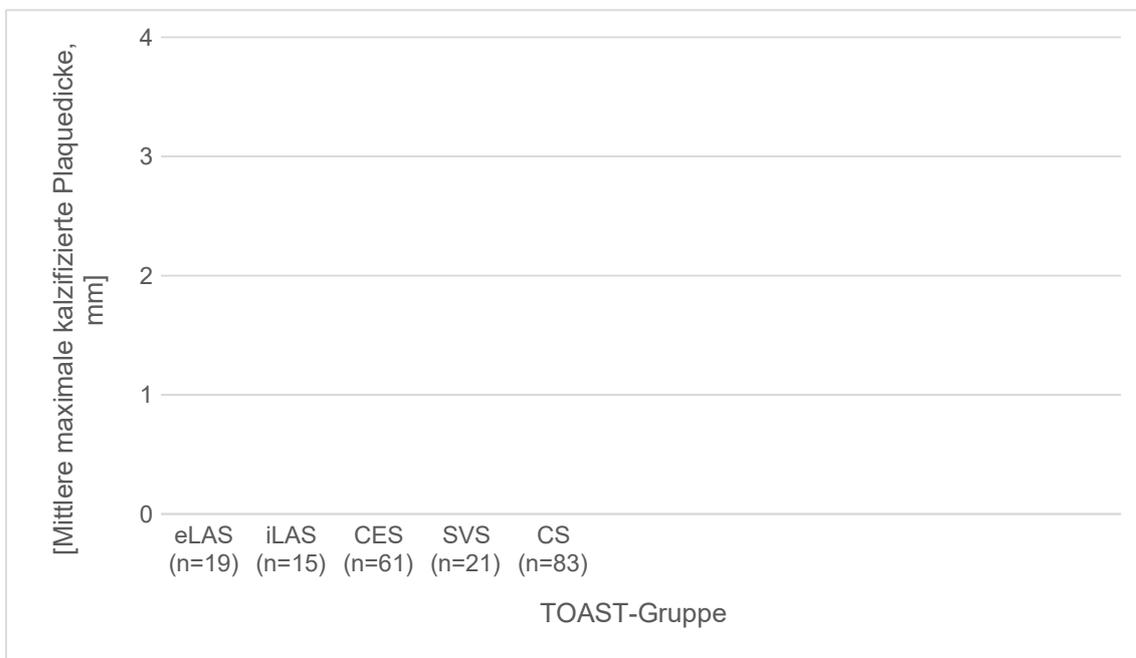
eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 25: Mittlere maximale weiche Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

Abbildung 26: Mittlere maximale kalzifizierte Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)



eLAS = extracranial large-artery stroke; iLAS = intracranial large-artery stroke; CES = cardioembolic stroke; SVS = small-vessel stroke; CS = cryptogenic stroke; n = Patientenzahl;

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die ätiologische Zuordnung ischämischer Schlaganfälle wird aktuell vornehmlich gemäß der weit verbreiteten TOAST-Klassifikation vorgenommen. Hierbei macht die Gruppe der LAS, welche hauptsächlich durch atherosklerotische Gefäßveränderungen im Bereich der Carotisbifurkation gekennzeichnet ist, einen Anteil von mindestens 13 % der ischämischen Schlaganfälle aus [28]. Weitere Fälle, die das Kriterium eines LAS (> 50 % NASCET Stenose) nicht erfüllen, jedoch nach neuen Erkenntnissen durch komplizierte, nicht stenosierende Plaques der Karotiden verursacht werden, sind in der Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle (CS) enthalten. Diese umfasst selbst einen Anteil von bis zu 35 %. Trotz des zunehmenden Einbezugs von Plaquemerkmalen basiert die ätiologische Zuordnung, die Risikobewertung und die daraus resultierenden Handlungsempfehlungen für Plaques an der Carotisbifurkation immer noch vornehmlich auf dem Stenosegrad (nach NASCET). Bemühungen um ein differenzierteres Verständnis der zugrundeliegenden atherosklerotischen Prozesse führten zur Entwicklung des Konzeptes der Hochrisiko-Plaque. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Erkenntnis, dass es sich um ein dynamisches Geschehen mit Phasen eines erhöhten Rupturrisikos gegenüber der ursprünglichen Annahme eines nahezu linear wachsenden Risikos basierend auf reiner Zunahme der Gefäßverengung handelt. Forschungsbemühungen, Merkmale von Hochrisiko-Plaques präzise zu charakterisieren und in ihrer Bedeutung zu erfassen, wurden seither unter Verwendung unterschiedlicher Modalitäten zunehmend angestrengt.

Standen in bisherigen Studien hierzu Charakteristika symptomatischer und asymptomatischer Gefäße im Fokus, legt die vorliegende Arbeit erstmals einen umfassenden Vergleich der Subgruppen ischämischer Schlaganfälle nach der TOAST-Klassifikation hinsichtlich der Quantität und Qualität von Plaquemerkmalen in der Carotisbifurkation anhand von CTA-Bilddaten aus der Routinebildgebung vor.

Die Ergebnisse basieren auf der Auswertung von insgesamt 398 Gefäßen von 199 Probanden. Hierbei wiesen im Vergleich der zum Schlaganfall ipsi- und kontralateralen Gefäße ausschließlich die TOAST-Gruppen der extracraniell makroangiopathischen und - in geringerem Ausmaß - kryptogenen Schlaganfälle signifikante Unterschiede auf. Ähnliche Befunde zeigten sich auch im Vergleich der, zum Ort des Schlaganfallgeschehens, ipsilateralen Carotidbifurkation der verschiedenen TOAST-Gruppen.

TOAST-Gruppen unterschieden sich somit hinsichtlich des Auftretens von Plaquemerkmalen im Bereich der Carotidbifurkation, welche bereits mittels CTA-Bilddaten aus der Akutversorgung identifiziert werden können. Merkmale von Hochrisiko-Plaques fanden sich neben der makroangiopathischen auch in der kryptogenen Gruppe, sodass auch hier eine zugrunde liegende atherosklerotische Genese plausibel erscheint.

Diese Befunde unterstützen die zunehmend anerkannte These, dass Plaquemerkmalen bei der Feststellung der Schlaganfallätiologie sowie des Rezidivrisikos eine größere Bedeutung beigemessen werden sollte als dies gegenwärtig der Fall ist.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Akquise der Patienten erfolgte entsprechend klar definierter Ein- und Ausschlusskriterien (**Tabelle 2**). Die zugrunde liegenden Daten entstammen dabei Untersuchungen, welche in Kooperation mit der Stroke-Unit der neurologischen Abteilung und dem Institut für Schlaganfall und Demenzforschung der LMU München erhoben wurden.

Alle Patienten wurden nach ausführlicher Abklärung hinsichtlich der Schlaganfallursache einer TOAST-Kategorie zugeordnet. Dieses Klassifikationssystem stellt die am häufigsten verwendete Zuordnungsmethode zur ätiologischen Subtypisierung des ischämischen Schlaganfalls dar [23].

Entscheidend für die Eingruppierung als makroangiopathisch (LAS) ist das Vorliegen einer mindestens 50%igen Carotisstenose. Die Einschätzung des Stenosegrades nach NASCET stellt zudem das entscheidende Kriterium für die Nutzen-Risiko-Abwägung und die daraus folgende therapeutische Entscheidung bei symptomatischen extracraniellen Carotisstenosen dar [31].

Die relative Verteilung der TOAST-Subgruppen wich von den empirisch zu erwartenden Häufigkeiten ab (**Tabelle 12**). Insbesondere die Subgruppe mikroangiopathischer Schlaganfälle war mit 11 % im vorliegenden Patientenkollektiv im Vergleich zu 23 % der epidemiologisch erwartbaren relativen Verteilung unterrepräsentiert [28]. Dies lässt sich im Wesentlichen durch die Selektion der Patienten begründen. Die der vorliegenden Studie zugrundeliegenden klinischen Daten wurden im Rahmen verschiedener Studien erhoben, welche insbesondere an der Subgruppe kryptogener Schlaganfälle interessiert waren und entsprechend rekrutierten. Dies hatte den Vorteil einer vergleichsweise höheren Anzahl als kryptogen klassifizierter Fälle (42 % in der vorliegenden Untersuchung gegenüber epidemiologisch zu erwartenden 35 %). Die Plaquemerkmale kryptogener Schlaganfallpatienten sind aufgrund der noch unklaren Pathophysiologie beziehungsweise der vermuteten arterio-arteriell embolischen Genese von besonderem Interesse [28]. Entgegen der Definition kryptogener Schlaganfälle sind in der vorliegenden Studie in dieser Gruppe keine Patienten mit unvollständigen Untersuchungen oder konkurrierenden Schlaganfallätiologien enthalten, was für ein an sich homogeneres Patientenkollektiv spricht. In etwa 20 % aller Fälle ist gemäß TOAST auf Grund konkurrierender Schlaganfallursachen keine definitive Zuordnung möglich [28]. Diese Patientengruppe wird normalerweise der Gruppe kryptogener Schlaganfälle zugeordnet, was in dieser Gruppe nochmals eine größere Heterogenität bewirkt. Auch die Verwendung phänotyper Klassifikationssysteme, wie der ASCOD-Klassifikation konnten in der Vergangenheit die Gruppe der als nichtzuordenbar klassifizierten Schlaganfälle nicht signifikant reduzieren [24]. Ein Vergleich der genannten Klassifikationssysteme wurde beispielsweise im Rahmen der „North Dublin Population Stroke Study“ vorgenommen, die unter einer Anwendung von ASCO-1 Kriterien keine Reduktion der durch die TOAST-Klassifikation als nichtzuordenbar klassifizierten Schlaganfallätiologie erreichen konnte.

Es zeigte sich, dass hinsichtlich der Subtypisierung gute bis exzellente Übereinstimmung zwischen diesen Klassifikationssystemen besteht [115]. Dies scheint auch für transitorisch ischämische Attacken zu gelten [116]. Eine generelle Überlegenheit und damit verbundene internationale Verbindlichkeit konnte mit den bisher entwickelten Klassifikationssystemen nicht erreicht werden. Dass die inhomogene Gruppe konkurrierender Schlaganfallätiologien in der vorliegenden Studie nicht in der Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle enthalten ist, hat somit zu einer bereinigten Gruppe tatsächlich nicht erklärbarer Schlaganfälle geführt. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass in den diskutierten Klassifikationssystemen Stenosen <50 % als mögliche Ursache einer arterio-arteriellen Embolie unberücksichtigt bleiben. Die Ergebnisse dieser Studie legen in einem nicht vernachlässigbaren Anteil dieser Patienten eine gemäß der gängigen Kriterien nicht diagnostizierten arterio-arteriellen Schlaganfallursache bei Carotisstenose < 50 % nahe.

Insgesamt wies das Patientenkollektiv ein vergleichsweise ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Dies zeigt sich beispielsweise anhand einer Betrachtung der Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose und der atherosklerosebedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen (ASCVD). Hier sei beispielhaft auf die mit 53.8 % vergleichsweise hohe Anzahl an Rauchern unter den Probanden im Vergleich zu einer Prävalenz von zuletzt 30.9 % der Deutschen Bevölkerung verwiesen [117]. Ein Vergleich bezüglich der Altersstruktur des vorliegenden Kollektivs erhöht diese Diskrepanz nochmals deutlich („nur“ 16.9 % der >60 Jährigen Deutschen sind aktive Raucher) [118]. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den Probanden um Menschen mit einem stattgehabten ischämischen Schlaganfall handelt, ist das vermehrte Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren plausibel.

Als weiteres Strukturmerkmal des Kollektivs fällt ein relativ niedriger Anteil an Patienten mit schwerwiegendem neurologischen Defizit in der Akutphase auf (NIHSS-Score-Median von 4.0 Punkten; IQR = 6). Dies kann durch einen Selektionsbias erklärt werden. Ein erwartbar größerer Anteil schwerwiegender betroffener Patienten, welcher im Fall einer hinsichtlich Kongruenz zwischen klinischem Patientengut und Studienpopulation idealen Rekrutierung wünschenswert wäre, lässt sich aus zwei Hauptgründen nur sehr schwer realisieren. Einer-

seits sind stark betroffene Patienten oftmals in ihrer Einwilligungsfähigkeit stark eingeschränkt, andererseits sind Patienten mit geringeren physischen wie psychischen Einschränkungen in Anbetracht der besseren Grundvoraussetzungen einer Teilnahme an Studienprogrammen deutlich aufgeschlossener (Freiwilligenbias).

4.2.2 Computertomographische Angiographie

Die analysierten Bilddaten der Carotidbifurkation wurden mittels computertomographischer Angiographie gewonnen. Die Bildakquise erfolgte im Rahmen der akutdiagnostischen Routine. Neben der histologisch validen MRT-basierten Analyse von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques existiert inzwischen auch eine solide Datenlage für die Plaqueanalyse anhand von CTA-Bilddaten (**vgl. 1.3.3 Computertomographische Angiographie**) [49, 66, 69, 70]. Ungeachtet jeweiliger modalitätsspezifischer Vor- und Nachteile ermöglicht kein einzelnes bildgebendes Verfahren eine vollumfassende und valide Beurteilung aller Merkmale von Hochrisiko-Plaques [52, 66, 84]. Bedeutsam ist, dass die CTA im Rahmen der Akutdiagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen einen hohen Stellenwert hat und entsprechend routinemäßig in einem großen Kollektiv angewandt wird. Gerade die weite Verbreitung und die häufige Anwendung erlauben ein hohes Maß an Standardisierung [13, 119]. Auch wenn die Plaqueanalyse mittels hochaufgelöster MRT bis dato in der detaillierten Evaluation von Plaques der Carotidbifurkation den Goldstandard darstellt, bleibt die Anwendung auf Grund der limitierten Verfügbarkeit und des zeitlichen und technischen Aufwands nur ausgewählten Patienten vorbehalten. Demzufolge ist eine möglichst umfassende Charakterisierung von Plaquemerkmalen bereits mittels CTA u.a. zur Selektion von Patienten, die einer weiterführenden Abklärung z.B. mittels MRT zugeführt werden sollten, erstrebenswert.

Autoren wie Baradaran et al. oder Brinjikji et al. legten Übersichtsarbeiten zur Plaqueanalyse basierend auf CTA vor [69, 70]. In der Zusammenschau dieser zeigt sich umfassende Evidenz für die Einstufung einer Reihe von Plaquemerkmalen als Risikomerkmal bei Versuchen einer methodischen Standardisierung in Bezug auf deren Erhebung. Es mangelt jedoch weiterhin, insbesondere im Vergleich zu magnetresonanztomographischen und sonographischen Methoden, an Arbeiten zur prospektiven Evidenz [69, 70]. Hier wären insbesondere

prospektive Längsschnittuntersuchungen eines asymptomatischen Patientenkollektivs hinsichtlich eines in der Folge erstmalig auftretenden ischämischen Schlaganfalls von Interesse.

Nachteil der Verwendung von CTA, neben den grundsätzlichen modalitätssimmanenten Limitationen (**vgl. 1.3.3 Computertomographische Angiographie**), ist das Vorkommen von Artefakten im Bifurkationsbereich. Hierbei werden unter anderem Blooming-Artefakte von Aufhärtungsartefakten unterschieden. Blooming-Artefakte lassen Strukturen hoher Röntgendichte wie Gefäßkalk größer als tatsächlich vorliegend erscheinen [120]. Aufhärtungsartefakte, erzeugt von Strukturen außerhalb des direkten Untersuchungsbereichs, können die Analyse von Plaquemerkmalen behindern. Diese entstehen insbesondere durch nicht entfernbare metallhaltige Stoffe, welche in der zahnmedizinischen Versorgung verwendet werden. Dabei handelt es sich unter anderem um Titanimplantate, Brücken und Kronen sowie Amalgamfüllungen [121]. In der vorliegenden Arbeit mussten aufgrund von Artefakten durch zahnmedizinisches Fremdmaterial allerdings nur zwei Patienten ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Merkmale Plaquelast, globaler und lokaler Plaquetyp, die maximale gesamte, sowie weiche und kalzifizierte Plaquedicke, Lumenoberfläche, Thrombus und der Stenosegrad nach NASCET erhoben. Diese sind in ihrer Bedeutung als Merkmale von Hochrisiko-Plaques bereits bekannt. Darüber hinaus existiert jedoch eine große Zahl weiterer Merkmale, welche als potentielle Merkmale von Hochrisiko-Plaques untersucht wurden. Zu den in der vorliegenden Arbeit nicht oder nur indirekt berücksichtigten Plaquemerkmalen zählt u.a. das von Baradaran et al. als für eine valide Risikoeinschätzung angesehene „napkin-rim sign“ – eine dünne Kalzifizierungsschicht in der Peripherie einer weichen Plaque, welche wiederum in Bezug zu IPH und damit Plaquevulnerabilität gebracht wird [52]. Auf eine methodisch noch aufwändigere Vermessung des Plaquevolumens wurde aufgrund des fraglichen Informationszugewinns hierdurch bewusst verzichtet.

Stattdessen wurde der dominierende Plaquetyp im Gefäßabschnitt bestimmt, wie beispielsweise auch von Singh et al. praktiziert [80]. Hierfür wurden HE-Grenzwerte zur Unterscheidung weicher, gemischter und verkalkter Plaques herangezogen, wobei die in der Literatur angegebenen Grenzwerte auch in

Übersichtsarbeiten teilweise divergieren. Um einen höheren Grad an Objektivität und Vergleichbarkeit zu erreichen wurde die genaue Plaquedichte, im Gegensatz zu Vergleichsarbeiten die oftmals eine rein visuelle Einschätzung der Plaquedichte vornahmen, ermittelt [49, 51, 66, 69, 70, 80, 95]. Auf den Versuch einer Identifikation bzw. Differenzierung von LRNC oder IPH wurde verzichtet. Dieses Vorgehen hat zwei Gründe: Einerseits bestehen aktuell konkurrierende Ansichten bzw. eine unzureichende Datenlage hinsichtlich der Möglichkeit einer validen Differenzierung anhand von CTA-Bilddaten. Dies ist begründet durch überlappende Hounsfield-Einheiten von Fettkern und Einblutung. Darüber hinaus stellt das Vorliegen einer weichen Plaque(komponente), welche mittels CTA valide zu ermitteln ist bereits ein Hochrisikomerkmals dar. Autoren wie Baradaran et al. konnten dies in einer Übersichtsarbeit nachweisen. [63, 70].

Aus analoger Erwägung wurde, wie in vorangegangenen Arbeiten auf Grundlage von CTA anderer Autoren, auf eine Differenzierung zwischen irregulärer Plaqueoberfläche und Ulzeration (zumeist ab 1 mm angenommen) verzichtet. Hintergrund dieser Entscheidung ist, dass bereits der Befund einer Irregularität der Lumenoberfläche allein ein Merkmal von Hochrisiko-Plaques darstellt und eine weitere Differenzierung keinen zusätzlichen Informationsgewinn erzeugt [80, 122].

Die Entscheidung die Carotidbifurkation zu analysieren basiert auf ihrer hohen Bedeutung als Prädilektionsstelle für Atherosklerose [55]. Dabei wurde den gängigen Arbeiten wie z.B. der von Knight-Greenfield et al. gefolgt, welche ebenfalls den Bereich der Carotidbifurkation (der Bifurkation sowie 2 cm proximal und distal dieser) evaluierten [98].

Ob die Analyse anderer im vorliegenden Bildmaterial mitefasster Gefäßabschnitte (wie beispielsweise ACC oder ACI außerhalb der Bifurkation) ähnliche Ergebnisse hervorbringen wird, kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht angegeben werden. Valide Daten hierzu stehen bisher noch nicht zur Verfügung.

Die aktuell fehlende Standardisierung hinsichtlich der Methodik der Plaqueanalyse anhand von CTA sowie die Vielzahl an Plaquemerkmalen, welche als potentielle Indikatoren für Hochrisikoplaques angesehen werden, stellen wichtige künftige Arbeitsfelder dar. Untersuchungen der Reproduzierbarkeit der bereits vorgeschlagenen Vorgehensweisen und potentiellen Hochrisikomerkmals von

Plaques im longitudinalen Studiendesign könnten die vorliegende Heterogenität reduzieren und somit den Erkenntnisgewinn entscheidend fördern.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs von Plaquemerkmalen der, bezogen auf den Ort des Schlaganfallsgeschehens, ipsilateral-symptomatischen gegenüber der kontralateral-asymptomatischen Carotisbifurkationsseiten innerhalb einer jeweiligen TOAST-Gruppe zeigten für LAS sowie CS signifikante Unterschiede. Dies kann als konsistent mit bisherigen Forschungsergebnissen gewertet werden. Die Grundlage dieser Feststellung sowie eine kritische Einordnung der erhobenen Befunde soll im Folgenden Gegenstand sein.

Singh et al. untersuchten in einer 2021 veröffentlichten Studie Plaquemerkmale nicht-stenosierender (< 50 % NASCET) Plaques der Carotisbifurkation ausschließlich für die TOAST-Gruppen CES (n = 226) und CS (n=141) anhand von CTA-Daten. Dabei zeigte sich im Vergleich von ipsi- und kontralateraler Carotisbifurkation eine Assoziation nicht-stenosierender Plaques mit ipsilateralen Schlaganfällen sowohl in der kardioembolischen als auch in der kryptogenen TOAST-Gruppe. Eine irreguläre Lumenoberfläche (adjusted Odds-Ratio, AOR = 2.50; 95 %-KI, 1.22-5.14), hypodense Plaque (AOR = 1.89; 95 %-KI, 1.14-3.14) und eine maximale Plaquedicke (AOR = 1.29; 95 %-KI, 1.05-1.57) waren ausschließlich in der Gruppe der kryptogenen Schlaganfälle mit der ipsilateralen Gefäßseite assoziiert. Weitere Merkmale, wie das Vorliegen vornehmlich kalzifizierter Plaques wiesen hingegen keine signifikante Assoziation auf (unadjusted Odds-Ratio, UOR = .75, 95 %-KI, .52-1.09) [80]. Diese Beobachtungen sind im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Allerdings blieben im Gegensatz zu dieser weitere TOAST-Gruppen in der Analyse von Singh et al. unberücksichtigt, sodass insbesondere ein Vergleich der kryptogenen mit der makroangiopathischen Gruppe hinsichtlich etwaiger Ähnlichkeiten hinsichtlich des Vorkommens qualitativer und quantitativer Plaquemerkmalen ausblieb.

Plaquelast

Die Quantifizierung der Plaquelast ergab im intraindividuellen Vergleich zwischen ipsi- und kontralateraler Carotisbifurkation für keine TOAST-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede. Im interindividuellen Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten konnten jedoch eine signifikant erhöhte Plaquelast für die LAS- sowie die CS- gegenüber der CES und SVS-Gruppe beobachtet werden ($p < .05$). Eine höhere Ausprägung des Parameters auf der ipsilateralen Seite erscheint für die Gruppe der LAS im Sinne einer positiven Kontrollgruppe zunächst erwartbar und weist in der Gruppe der CS auf eine erhöhte Plaquelast hin [123]. Das Fehlen einer allgemeingültigen Definition der Plaquelast und entsprechender standardisierter Grenzwerte stellt insgesamt ein methodisches Problem dar. Unterschiedliche Merkmale wie unter anderem die Intima-Media-Dicke beim Ultraschall, oder die Plaquefläche wurden bisher als Surrogat für die Plaquelast vorgeschlagen [124, 125]. Bemerkenswert ist zudem, dass aktuell keine Studien vorliegen in denen die Plaquelast als quantitativer Parameter zwischen verschiedenen TOAST-Gruppen verglichen wurde. Die fehlende Konsistenz eines signifikanten Unterschieds in der Plaquelast im intra- und interindividuellen Vergleich in der vorliegenden Arbeit weist auf die Bedeutung von qualitativen im Vergleich zu quantitativen Merkmalen von Hochrisiko-Plaques hin.

Plaquetyp

Im intraindividuellen Vergleich der ipsi- und kontralateralen Carotisbifurkation konnten hinsichtlich des globalen Plaquetyps ausschließlich für die TOAST-Gruppen eLAS und CS signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die Gefäße der symptomatischen Seite wiesen als vorherrschenden Plaquetyp jeweils einen signifikant höheren Anteil vorwiegend weicher Plaquequalität auf. Auf die Beschaffenheit der lokal dicksten Plaque traf dies im intraindividuellen Vergleich hingegen nicht zu. Auch dort zeigte sich jedoch die gleiche Tendenz. Im Interindividuellen Vergleich dieser Plaquemerkmale wurden ausschließlich für die TOAST-Gruppen eLAS und CS signifikante Unterschiede jeweils gegenüber CES und SVS identifiziert.

Die Beurteilung des vorherrschenden Plaquetyps stellte somit eine effiziente und klinisch-praktikable Methode dar. Durch einen vergleichsweise niedrigen Aufwand in Form einer semiquantitativen Einschätzung des vorherrschenden

Plaquetyps konnte ein hoher Diskriminationsgrad gegenüber den nicht-atherosklerotischen TOAST-Gruppen SVS und CES erreicht werden. Dies ist insofern relevant, als das Vorliegen eines großen Fettkerns auf eine Hochrisiko-Plaquer hinweist. Die qualitative Bewertung einer vorhandenen Plaquer als vornehmlich weich, scheint unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie ein Merkmal für Hochrisiko-Plaques zu repräsentieren. Auch wenn die Assoziation weicher Plaques mit Symptomen MRT-basiert vielfach beschrieben wurde, gibt es bisher kaum CT-basierten Studien, welche den dominanten Plaquetyp im Gefäßverlauf und welche die größte Plaquer und ihre Komponenten mit Symptomen in Verbindung bringen.

Gupta et al. zeigten in einer auf Sonographie-basierenden Meta-Analyse, dass unabhängig vom vorliegenden Stenosegrad (0-99 %) die Dominanz niedriger Plaquerchogenität das Risiko für einen zukünftigen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall signifikant erhöht (Relatives Risiko 2.31, 95 %-KI, 1.58 - 3.39; $p < .001$) [90]. Analog war in einer MRT-basierten Meta-Analyse von Gupta et al. unter anderem beim Vorliegen eines IPH oder LRNC das Risiko für einen zukünftigen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall signifikant erhöht (Hazard-Ratio 4.59, 95 %-KI, 2.91-7.24 bzw. 3.00 (95 %-KI, 1.51-5.95) [89]. CTA-basierte Studien wurden vornehmlich im Zusammenhang mit Messungen der weichen Plaquer(komponente) durchgeführt. In einer retrospektiven Studie konnte bei Patienten mit hochgradiger Stenose (>70 % nach NASCET) demonstriert werden, dass jeder Millimeter an maximaler weicher Plaquerdicke mit einer etwa 2.7-fach höheren Wahrscheinlichkeit (Odds-Ratio) in der Vergangenheit einen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten zu haben assoziiert ist [92]. Dies konnte in der Folge auch für niedrigere Stenosegrade (50-69 % nach NASCET) gezeigt werden [126]. Ein semiquantitatives Vorgehen, wie in der vorliegenden Arbeit angewandt, ist im Sinne einer kategorialen Einordnung eines vorwiegend weichen globalen und lokalen Plaquetyps, mit diesen Befunden vereinbar.

Darüber hinaus könnte es als valide und praktikable Vereinfachung den Prozess der (Vor)selektion von Hochrisiko-Plaques beschleunigen. Kamel et al. untersuchten in einer 2021 publizierte Studie anhand von MRT-Bilddaten des Kopf-Hals-Bereichs 579 Patienten mit ischämischen Schlaganfall in der vorderen Strombahn hinsichtlich des Vorkommens von IPH. IPH wurde hierbei als

Indikator für eine arterio-arterielle Embolie als Schlaganfallursache angenommen. Ein Vergleich der ipsilateral-symptomatischen mit der kontralateral-asymptomatischen Carotisbifurkationsseite gegliedert nach TOAST-Gruppen ergab die größten Unterschiede im Sinne der höchsten IPH-Prävalenz auf der ipsilateralen Gefäßseite für die LAS-Gruppe (53.3 % vs. 14.4 % kontralateral, RR, 3.7; 95 %-KI, 2.2–6.1). Zudem wurde ipsilateral signifikant höhere Prävalenz ipsilateraler Einblutungen auch in den Subgruppen CS (20.8 % vs. 10.1 %, RR, 2.1; 95 %-KI, 1.4–3.1) sowie CES (22.6 % vs. 13.7 %, RR, 1.7; 95 %-KI, 1.1–2.4) festgestellt und damit in Subgruppen, die per Definition Stenosegrade < 50 % aufweisen. Eine Reklassifizierung der Fälle mit ipsilateraler IPH zur LAS Gruppe führte in bis zu 22.6 % der Fälle (in der Subgruppe CES) zu einer Neuordnung zu einer anderen TOAST-Gruppe. Hier erscheint beachtenswert, dass die Neuordnung häufiger in der Gruppe von 20-49%iger Stenose als in der niedrigeren Stenosegrade vorgenommen werden musste. Weiter konnten keine signifikanten Unterschiede der TOAST-Gruppen festgestellt werden – somit auch nicht für SVS (8.4 % vs. 7.0 %, RR, 1.2; 95 %-KI, 0.4–3.5), was sich mit den Befunden der vorliegenden Arbeit deckt [46]. Obwohl in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Anwendung der CTA keine valide und direkte Messung der IPH möglich war, kann ein indirekter Vergleich über Parameter wie den Plaquetyp oder die maximale weiche Plaquetdicke erfolgen. Dies gründet auf der pathophysiologischen Erkenntnis, dass Einblutungen häufig in fetthaltige Plaques geschehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen den Befund, dass unabhängig von genauen Messwerten einzelner Plaque(komponenten) die Einschätzung des im Carotisbifurkationsbereich dominierenden Plaquetyps und/oder der dominierenden Komponente der dicksten Plaque ausreichendes Merkmal einer Hochrisiko-Plaque ist. Beachtenswert erscheint insbesondere, dass dies auch für nicht stenosierende Plaques (kryptogene TOAST-Gruppe) gezeigt werden konnte. Insbesondere prospektive Studien wären in dieser Frage wünschenswert.

Lumenoberfläche

Der Anteil irregulärer (oder ulzerierter) Lumenoberflächen in der Carotisbifurkation war im intraindividuellen Vergleich ausschließlich in der Gruppe der eLAS (38.1 % vs. 11.5 %) und CS (15.1 % vs. 7.0 %) signifikant häufiger auf der sym-

ptomatischen Seite zu finden. Diese Beobachtung hatte auch im interindividuellen Vergleich der ipsilateralen Carotibifurkationsseiten Bestand, in dem ausschließlich eLAS (38.1 %) und CS (15.1 %) signifikant häufiger auf der symptomatischen Seite eine irreguläre Lumenoberfläche aufwiesen (SVS (0 %) und CES (6.6 %)). Somit konnte auch bezüglich dieses Merkmals bereits durch eine vergleichsweise wenig aufwändige Methode ein signifikanter Unterschied (ausschließlich) für Gruppen eLAS und CS beschrieben werden. Bei diesen wird, im Falle von eLAS (konstitutiv) und im Falle von CS (zu einem beachtlichen Teil), eine athero-arterielle Embolie als pathophysiologische Ursache angenommen.

Eine Ulzeration wird in der Histologie als Unterbrechung der Integrität des Endothels ab einer Ausprägung von 1000 µm Tiefe definiert [94, 127]. Hingegen besteht im Bereich der CTA für die Definition einer Ulzeration eine größere Heterogenität, welche hauptsächlich auf dem Ausmaß der Ausdehnung von Kontrastmittel in die Gefäßwand beruht. So werden je nach Studiengruppe ab 1 mm (Saba et al.) bzw. ab 1.5 mm (Baradaran et al.) als Ulzeration gewertet [84, 93]. Vorangehende Studien demonstrierten, dass bereits eine irreguläre Lumenoberfläche auf ein erhöhtes arterio-arterielles Risiko hinweist. Dies wurde beispielsweise bereits von Prabhakaran et al. basierend auf den Befunden der Northern Manhattan Study gezeigt. Die Untersuchung beruhte jedoch auf sonographischen Bilddaten. In dieser wurde lediglich zwischen einer regulären (glatten) und irregulären Plaqueoberfläche unterschieden. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch ein 3-fach erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall für Patienten mit irregulärer gegenüber glatter Plaqueoberfläche nachgewiesen werden (Hazard-Ratio, 3.1; 95 %-KI, 1.1 – 8.5) [96]. Auch in einer Übersichtsarbeit von Saba et al. wurde bereits eine irreguläre Lumenoberfläche als Risikofaktor für eine arterio-arterielle Embolie und konsekutiv resultierender TIA/Schlaganfall beschrieben [49]. Dieser Trend spiegelt zu einem großen Teil Fortschritte in den technischen Voraussetzungen beziehungsweise der höheren Auflösung wider. Nicht zuletzt aus diesem Grund liegt einem Großteil der vergleichbaren, vornehmlich älteren, Arbeiten lediglich eine Suche nach Ulzera zugrunde. Knightfield et. al. untersuchten die Prävalenz von Ulzerationen (hier definiert als lumenüberschreitende Kontrastmittelerweiterung ab 1.5 mm) in den TOAST-Gruppen CES und CS bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall einer Hemisphäre.

CES wies eine Prävalenz von 20 % ipsilateral gegenüber 7.2 % kontralateral zur Infarzierungsseite bei $p = .07$ auf. Für CS wurde ein Anteil von 28 % gegenüber 14 % bei $p = .27$ gefunden. Für beide TOAST-Gruppen konnte demnach kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Neben Unterschieden in den Messverfahren ist die deutlich geringere Patientenzahl ($n = 36$ für CS bei Knightfield et al. gegenüber $n = 83$ in der vorliegenden Untersuchung) in der Vergleichsarbeit limitierend. Auch ein Vergleich mit LAS als Qualitätskontrolle wurde in der Arbeit von Knightfield et al. nicht vorgenommen [122].

Künftige Untersuchungen könnten die Plaqueoberflächenbeschaffenheit als unabhängigen Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle untersuchen. Zumal das Vorliegen von irregulären Lumenoberflächen mit weiteren Risikokonstellationen (z.B. höherer Stenosegrad oder höherer weichen Plaqueanteil) assoziiert ist [94, 95, 128]. Weiterhin sind Studien zur Festlegung einheitlicher Grenzwerte einer Lumenirregularität nötig um eine Standardisierung der Methodik zu erreichen.

Thrombus

Der intraindividuelle Vergleich zeigte ausschließlich für eLAS signifikante Unterschiede zwischen ipsi- und kontralateraler Carotisbifurkationsseite (24 % vs. 0 %; $p \leq .05$). Im interindividuellen Vergleich zwischen ipsilateralen Carotisbifurkationen ergaben sich für eLAS gegenüber CES (0 %; $p \leq .01$), SVS (0 %; $p \leq .01$) und CS (4.6 %; $p \leq .01$) signifikante Unterschiede. Für CS wurde zudem ein signifikanter Unterschied gegenüber CES festgestellt ($p \leq .05$). Die Ergebnisse zeigen sich somit insgesamt konsistent mit den Vorbefunden anderer Autoren.

Zu beachten ist jedoch die Heterogenität des Thrombusbegriffs. Unter anderem wird auch der intraluminale Thrombus, der embolische Thrombus, ein frei flottierender Thrombus wie auch der teilweise oder vollständige Arterienverschluss unter diesen Begriff subsumiert; zudem sind auch Überlappungen der genannten Entitäten möglich [102]. Wir wählten mit dem einer Plaque angelagerten Thrombus in der Definition nach Bhatti et al. sowie Scheikzadeh et al. (hier als „Plaques mit mobilen Anteilen“ bezeichnet) einen spezifischen Thrombusbegriff [129].

Durch diese Auswahl wurde die bestmögliche Vergleichbarkeit mit anderen Studien erzielt, da der von uns gewählte Thrombusbegriff den gängigsten darstellt. Andere Entitäten wie die des frei flottierenden Thrombus kommen nach Barning et al. lediglich mit einer Inzidenz von .05 % vor [130]. Vergleichbare Arbeiten – insbesondere solche, die einen Vergleich verschiedener TOAST-Gruppen vornahmen – liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

Plaquedicke

Im intraindividuellen Vergleich der ipsilateralen gegenüber der kontralateralen Carotisbifurkationsseite hinsichtlich der maximalen Plaquedicken konnte kein signifikanter Unterschied in den TOAST-Gruppen festgestellt werden. Der interindividuelle Vergleich zwischen den ipsilateralen Carotisbifurkationen ergab ausschließlich für die TOAST-Gruppen eLAS (2.7 mm \pm 1.2) und CS (1.6 mm \pm 1.4) gegenüber CES (1.1 mm \pm 1.4; $p \leq .01$ sowie $p \leq .05$) und SVS (.6 mm \pm .8; $p \leq .01$ und $p \leq .05$) signifikante Unterschiede. Dieser Befund entspricht somit im Gesamtbild den Analyseergebnissen der obig beschriebenen Plaquemerkmale.

Knight-Greenfield et al. untersuchten Patienten mit kryptogener sowie kardiembolischer Schlaganfallätiologie anhand von CTA-Bilddaten hinsichtlich des Auftretens von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques im Seitenvergleich der ipsi- und kontralateralen Carotisbifurkation. Dabei konnte ausschließlich für die kryptogene Gruppe hinsichtlich der maximalen Plaquedicken signifikante Unterschiede gefunden werden. Diese waren bei Werten von 2.1 mm \pm 2.0 ipsilateral gegenüber 1.2 mm \pm 1.5 kontralateral mit einem $p < .001$ signifikant [98]. Wir fanden bei deutlich höherer Zahl an Patienten ($n = 83$ gegenüber $n = 36$) bei kontralateral mit 1.5 mm \pm 1.2 ähnliche Werte und ipsilateral mit 1.6 mm \pm 1.4 niedrigere und damit insgesamt nicht-signifikante Werte ($p = .3$). Neben den genannten Unterschieden der Zahl an Patienten könnte auch die Tatsache, dass lediglich ein Radiologe die Messungen vornahm limitierend wirken. Insbesondere in Anbetracht der hohen Anzahl an Kalzifizierungen und damit assoziierten Überstrahlungsartefakten erscheint dies plausibel.

Der intraindividuelle Vergleich hinsichtlich der maximalen kalzifizierten Plaquedicke zeigte keinen signifikanten Unterschied in den TOAST-Gruppen. Im inter-

individuellen Vergleich ergaben sich nur in zwei Vergleichen signifikante Unterschiede. Zum einen für eLAS gegenüber SVS ($1.5 \text{ mm} \pm .8$ vs. $.2 \text{ mm} \pm .7$; $p. \leq .01$) sowie zum anderen für CS gegenüber SVS ($1.5 \text{ mm} \pm .8$; $p. \leq .01$). Somit konnte, basierend auf der vorliegenden Arbeit, kein Hinweis für die Wertung dieses Parameters als Merkmal einer Hochrisiko-Plaques gefunden werden. In Anbetracht des gegenwärtigen Erkenntnisstandes (**vgl. 1.3.3. Computertomographische Angiographie**) ist weiterhin nicht abschließend geklärt welche Rolle die Bestimmungen des Kalzifizierungsgrades (unabhängig von der Lokalisation der Kalzifizierungen) in der Risikobewertung von Plaques spielen. Der Nutzen einer Messung der maximalen kalzifizierten Plaquedicke wird weiterhin kontrovers diskutiert. Dieser Umstand wird nicht zuletzt durch die Anwendung unterschiedlicher Hounsfield-Werte (beispielsweise bei Brinjikji et al. >250 HE oder bei Baradaran et al. >130 HE) und die beschriebenen Differenzierungsschwierigkeiten zwischen intraluminales Kontrastmittel und kalzifizierter Plaques (Komponente) erschwert [69, 70]. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich für eLAS ($1.9 \text{ mm} \pm 1.2$ vs. $1.1 \text{ mm} \pm 1.0$; $p. \leq .05$) und CS ($.8 \text{ mm} \pm 1.1$ vs. $.6 \text{ mm} \pm 1.0$; $p. \leq .05$) signifikante Unterschiede im intraindividuellen Vergleich der Carotisbifurkation hinsichtlich der maximalen weichen Plaquedicken beobachtet. Auch der interindividuelle Vergleich ergab ausschließlich für eLAS und CS signifikante Unterschiede im Vergleich zu CES ($.4 \text{ mm} \pm .8$; $p. \leq .01$ und $p. \leq .05$) und SVS ($.4 \text{ mm} \pm .8$; $p. \leq .01$ und $p. \leq .01$).

Im Vergleich hierzu fanden, in der bereits erwähnten Arbeit aus dem Jahr 2019, Knight-Greenfield et al. mit $p = .07$ eine ipsilateral größere weiche Plaquedicke von $1.7 \text{ mm} \pm 2.2$ gegenüber $1.1 \text{ mm} \pm 1.4$ für die kryptogene Gruppe bei knapp keinem signifikanten Unterschied in dieser Domäne [98]. Auch hier fallen deutlich höhere Messwerte sowie eine höhere Streuung der Untersuchung von Knight-Greenfield et al. auf wie sie bereits obig diskutiert wurden. Dies könnte auf Unterschiede in der Messmethodik hinweisen.

Stenosegrad

Die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs der ipsi- und kontralateralen Carotisbifurkationsseite ergab ausschließlich für die eLAS- ($64 \% \pm 20.6$ vs. $39.0 \% \pm 15.2$; $p. \leq .01$) sowie die CS-Gruppe ($40.6 \% \pm 19.4$ vs. $30.3 \% \pm 23.4$; $p. \leq .05$) signifikante Unterschiede. Im interindividuellen Vergleich der ipsilatera-

len Carotisbifurkationsseiten konnte ausschließlich für eLAS signifikante Unterschiede gegenüber CES ($36.5 \% \pm 18.6$; $p. \leq .01$), SVS ($28.0 \% \pm 4.4$; $p. \leq .01$) und CS ($p. \leq .01$) festgestellt werden.

Die dominierende Rolle des Stenosegrades hinsichtlich ätiologischer Klassifizierung, Risikostratifizierung und Therapieentscheidung sowie deren wissenschaftliche Fundierung wurde bereits umfassend dargelegt (**vgl. 1.2.3 Extracranielle Carotisstenose**). Es wurde gezeigt, dass die aktuelle Praxis eines vornehmlich auf dem Stenosegrad basierenden diagnostischen und therapeutischen Vorgehens erhebliche Nachteile birgt. Zwei Hauptentwicklungen lassen erwarten, dass es künftig zu einer höheren Priorisierung von Merkmalen von Hochrisiko-Plaques in der ätiologischen Abklärung und Risikoeinschätzung kommen wird. Zum einen ist dies die Erkenntnis, dass Merkmale von Hochrisiko-Plaques auch abseits der Stenosegradeinteilung eine bedeutende Rolle spielen. Zum anderen das zunehmende Bewusstsein um die bisherige Unschärfe in der pathophysiologischen Zuordnung der Schlaganfallätiologie – beachtenswert dargelegt beispielsweise in der Anregung zur Reklassifizierung der TOAST-Gruppen von 15 % nach Kamel et. al. wie obig detaillierter beschrieben [46].

5 Zusammenfassung

Hinsichtlich der Bewertung des zerebrovaskulären Risikos spielten die Merkmale von Carotisplaques bisher eine untergeordnete Rolle. In diversen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass bestimmte qualitative und quantitative Plaquemerkmale den klassischen Risikofaktor „Stenosegrad“ in der prädiktiven Aussagekraft sogar übertreffen können. Vor allem MRT- und histopathologiebasierte Studien konnten bisher zeigen, dass Merkmale sogenannter Hochrisiko-Plaques auch in nicht stenotischen Gefäßabschnitten anzutreffen sind. Dies deutet darauf hin, dass atherosklerotische Gefäßveränderungen und hieraus resultierende spezifische Plaquemerkmale als Risikofaktor für einen Schlaganfall unterschätzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob abhängig von den jeweiligen TOAST-Gruppen Unterschiede hinsichtlich Merkmalen von Hochrisiko-Plaques in CT-Angiographien vorhanden sind.

Für diese retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien 199 Patienten mit akutem unilateralem Schlaganfall in der vorderen Strombahn rekrutiert. Diese wurden der TOAST-Klassifikation entsprechend der makroangiopathischen (LAS = large artery stroke; n = 34, davon n = 19 in der Subgruppe mit extracranieller Genese, eLAS), kardioembolischen (CES = cardioembolic stroke; n = 61), mikroangiopathischen (SVS = small vessel stroke; n = 21) sowie kryptogenen (CS = cryptogenic stroke; n = 83) Gruppe zugeordnet.

Folgende Plaquemerkmale wurden als Indikatoren für das Vorliegen einer Hochrisiko-Plaque untersucht: Plaquelast, globaler Plaquetyp, lokaler Plaquetyp, maximale Plaquedicke, maximale weiche Plaquedicke, Lumenoberfläche, Thrombus und Stenosegrad (NASCET).

Im intraindividuellen Vergleich (einer jeweiligen TOAST-Gruppe) wurden diese Merkmale von Hochrisikoplaques jeweils mit der kontralateralen

Carotisbifurkation verglichen. Erwartungsgemäß wurden bei der eLAS-Gruppe bei fünf von acht Merkmalen von Hochrisikoplaques ipsilateral jeweils signifikant höhere Werte (p -Wert < 0.05) nachgewiesen. Weitere signifikante Unterschiede wurden interessanterweise nur noch in der CS-Gruppe und zwar bei vier von acht Merkmalen von Hochrisikoplaques beobachtet. In den übrigen Gruppen (iLAS, CES, SVS) gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite.

Der (interindividuelle) Gruppen-Vergleich von Merkmalen von Hochrisikoplaques zwischen den jeweils symptomatischen Carotisbifurkationen ergab für die eLAS-Gruppe in sieben von acht Merkmalen von Hochrisikoplaques signifikant höhere Werte im Vergleich zur CES-, SVS- und CS-Gruppe. Ähnlich wie bei dem intraindividuellen Vergleich konnten nur noch für die CS-Gruppe signifikante Unterschiede zu anderen Gruppen gezeigt werden. Im Vergleich zu der CES- und SVS-Gruppe ergaben sich in sieben von acht Merkmalen von Hochrisikoplaques signifikant höhere Werte. Die beiden noch übrigen Gruppen (CES, SVS) wiesen jeweils keine signifikant höheren Werte gegenüber anderen Gruppen auf.

Anhand von CTA-Daten aus der klinischen Routinediagnostik konnte somit gezeigt werden, dass sich die TOAST-Gruppen teilweise signifikant hinsichtlich der Merkmale von Hochrisiko-Plaques unterscheiden. Die Merkmale von Hochrisiko-Plaques fanden sich erwartungsgemäß vermehrt in der makroangiopathischen (eLAS) Gruppe, bemerkenswerterweise allerdings auch in der Gruppe kryptogener Schlaganfälle (CS). Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass ein nicht unbedeutender Anteil der bisher als kryptogen bezeichneten Schlaganfälle in Wirklichkeit durch atherosklerotische Wandveränderungen der Carotiden verursacht wird. Diese Erkenntnis könnte sich bei der Prävention und Therapie von zerebrovaskulären Ereignissen zukünftig als sehr hilfreich erweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. WHO: The top 10 causes of death. [cited 2023 29.Oktober]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Lancet, T. Stroke - Level 3 Cause. 2020 [cited 2023 29. Oktober]; Available from: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/stroke.pdf>.
3. WHO. Disability-adjusted life years (DALYs). [cited 2023 29. Oktober]; Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>.
4. Global Burden of Disease Study, C., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England), 2015. 386(9995): p. 743-800.
5. Feigin, V.L., et al., Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014. 383(9913): p. 245-254.
6. WHO, The Top 10 Causes Of Death. 2020. [cited 2023 29.Oktober]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
7. Teil II der S3-Leitlinie Sekundärprävention des Schlaganfalls: Lebensstil-Faktoren und kardiologische Interventionen. 2015; Available from: <https://www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/3125-teil-ii-der-s3-leitlinie-sekundaerpraevention-des-schlaganfalls-lebensstil-faktoren-und-kardiologische-interventionen>.
8. Robert Koch- Institut: Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2015.
9. Heuschmann, P.U., et al., Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*, 2010. 37(07): p. 333-340.
10. Hankey, G.J., Stroke. *Lancet*, 2017. 389(10069): p. 641-654.
11. Mader F., S.R.e.a. DEGAM Leitlinie-S3 Schlaganfall. 2020; Available from: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-011_Schlaganfall/053-011_LL_Schlaganfall.pdf.
12. Hacke, W., Neurologie. 14. ed. 2016: Springer.

13. Hennerici M. G., K.R.e.a. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>.
14. Ringelstein, E.B., O. Busse, and M.A. Ritter, Das Stroke-Unit-Konzept in Deutschland und Europa. *Nervenheilkunde*, 2010. 29(12): p. 836-842.
15. Dohmen, C. and J. Bösel, Akutes fokal-neurologisches Defizit in der Notaufnahme. *Der Nervenarzt*, 2017. 88(6): p. 616-624.
16. Ringleb P. A., V.R.e.a. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie. 2015 30.07.2020]; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>.
17. Moulin, S. and D. Leys, Stroke mimics and chameleons. *Current Opinion in Neurology*, 2019. 32(1): p. 54-59.
18. Goyal, M., et al., Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(11): p. 1019-1030.
19. Nogueira, R.G., et al., Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, 2018. 378(1): p. 11-21.
20. Albers, G.W., et al., Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*, 2018. 378(8): p. 708-718.
21. Ay, H., Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010. 10(1): p. 14-20
22. Radu, R.A., et al., Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2017. 159: p. 93-106.
23. Amarenco, P., et al., Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovascular Diseases*, 2009. 27(5): p. 493-501.
24. Amarenco, P., et al., The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*, 2013. 36(1): p. 1-5.
25. Adams, H.P., et al., Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993. 24(1): p. 35-41.
26. Ay, H., et al., An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of Neurology*, 2005. 58(5): p. 688-697.
27. Ay, H., et al., A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke. *Stroke*, 2007. 38(11): p. 2979-2984.
28. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term

- survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, 2001. 32(12): p. 2735-40.
29. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology*, 2015. 44(1): p. 24-9.
 30. Fachgesellschaften, A.d.W.M., S3-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. 2020.
 31. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin und der Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin. 2020 [cited 2023 29.10.]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf.
 32. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017 [cited 2023 29.10.]; Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
 33. WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011 [cited 2023 29.10.]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564373>.
 34. Kasper, Harrison's Principles of Internal Medicine. 2015, McGraw Hill Professional 2015.
 35. Böcker, Pathologie. 4. ed. 2008: Urban & Fischer.
 36. Kumar, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2014: Elsevier.
 37. Godo, S. and H. Shimokawa, Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. 37(9): p. e108-e114.
 38. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011. 473(7347): p. 317-25.
 39. Chistiakov, D.A., et al., Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*, 2017. 95(11): p. 1153-1165.
 40. Insull, W., Jr., The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 2009. 122(1): p. S3-S14.
 41. Sary, H.C., 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): p. 391-405.
 42. Sary, H.C., et al., A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Le-

- sions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1994. 89(5): p. 2462-78.
43. Stary, H.C., et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995. 92(5): p. 1355-74.
44. Stary, H.C., Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(5): p. 1177-8.
45. McNally, J.S., et al., Intraluminal thrombus, intraplaque hemorrhage, plaque thickness, and current smoking optimally predict carotid stroke. *Stroke*, 2015. 46(1): p. 84-90.
46. Kamel, H., et al., Reclassification of Ischemic Stroke Etiological Subtypes on the Basis of High-Risk Nonstenosing Carotid Plaque. *Stroke*, 2020. 51(2): p. 504-510.
47. Kolodgie, F.D., et al., High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology. *Semin Vasc Surg*, 2017. 30(1): p. 31-43.
48. Chalela, J.A., Evaluating the Carotid Plaque: Going beyond Stenosis. *Cerebrovascular Diseases*, 2009. 27(suppl 1)(Suppl. 1): p. 19-24.
49. Saba, L., et al., Imaging of the carotid artery vulnerable plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014. 37(3): p. 572-85.
50. Kwee, R.M., et al., Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*, 2008. 70(24 Pt 2): p. 2401-9.
51. Saba, L., et al., Carotid Artery Wall Imaging: Perspective and Guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018. 39(2): p. E9-e31.
52. Baradaran, H., et al., Optimal Carotid Plaque Features on Computed Tomography Angiography Associated With Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*, 2021. 10(5): p. e019462.
53. Schindler, A., Die Bedeutung komplizierter, nicht-stenosierender, atherosklerotischer Karotisplaques bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall. 2014, Imu.
54. Cai, J.M., et al., Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2002. 106(11): p. 1368-73.
55. Glagov, S., et al., Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*, 1988. 112(10): p. 1018-31.

56. Weimar, C., et al., Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Arch Neurol*, 2006. 63(9): p. 1287-91.
57. Palm, F., et al., Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*, 2012. 33(1): p. 69-75.
58. Bogiatzi, C., et al., Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke*, 2014. 45(11): p. 3208-13.
59. de Weerd, M., et al., Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*, 2009. 40(4): p. 1105-13.
60. Naylor, A.R., et al., Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018. 55(1): p. 3-81.
61. Aboyans, V., et al., 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018. 39(9): p. 763-816.
62. Coutts, S.B., et al., Canadian Stroke Best Practice Recommendations: secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke*, 2015. 10(3): p. 282-91.
63. Saba, L., et al., Review of imaging biomarkers for the vulnerable carotid plaque. *JVS Vasc Sci*, 2021. 2: p. 149-158.
64. Kopczak, A., et al., Complicated Carotid Artery Plaques as a Cause of Cryptogenic Stroke. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 76(19): p. 2212-2222.
65. O'Brien, M. and A. Chandra, Carotid revascularization: risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*, 2014. 10: p. 403-16.
66. Huibers, A., et al., Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015. 50(5): p. 563-72.
67. Mughal, M.M., et al., Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011. 9(10): p. 1315-30.
68. Arning, C., [Does cw Doppler ultrasound still have a value for cerebrovascular diagnosis today?]. *Nervenarzt*, 2001. 72(8): p. 625-8.

69. Brinjikji, W., et al., Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *Journal of Neurosurgery*, 2015. 124(1): p. 27-42.
70. Baradaran, H. and A. Gupta, Carotid Vessel Wall Imaging on CTA. *American Journal of Neuroradiology*, 2020. 41(3): p. 380-386.
71. Partovi, S., et al., Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. 198(1): p. W13-9.
72. Ferrer, J.M., et al., Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg*, 2000. 31(4): p. 736-41.
73. Piscaglia, F., et al., The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*, 2012. 33(1): p. 33-59.
74. Saba, L., et al., Imaging of the carotid artery. *Atherosclerosis*, 2012. 220(2): p. 294-309.
75. Arnold, J.A., et al., Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. *Stroke*, 1999. 30(1): p. 61-5.
76. Saam, T., et al., Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(1): p. 234-9.
77. den Hartog, A.G., et al., Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013. 45(1): p. 7-21.
78. Xiao, Y.-D., et al., MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int J Mol Med*, 2016. 38(5): p. 1319-1326.
79. Underhill, H.R., et al., MRI of carotid atherosclerosis: clinical implications and future directions. *Nat Rev Cardiol*, 2010. 7(3): p. 165-73.
80. Singh, N., et al., Nonstenotic Carotid Plaques in Ischemic Stroke: Analysis of the STRATIS Registry. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021. 42(9): p. 1645-1652.
81. de Weert, T.T., et al., In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(10): p. 2366-72.
82. Trelles, M., et al., CTA for screening of complicated atherosclerotic carotid plaque--American Heart Association type VI lesions as defined by MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. 34(12): p. 2331-7.
83. Wintermark, M., et al., High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(5): p. 875-82.

84. Baradaran, H., et al., Association between Carotid Plaque Features on CTA and Cerebrovascular Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. 38(12): p. 2321-2326.
85. Choi, E., et al., Carotid Plaque Composition Assessed by CT Predicts Subsequent Cardiovascular Events among Subjects with Carotid Stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021. 42(12): p. 2199-2206.
86. Saba, L. and G. Mallarini, Carotid plaque enhancement and symptom correlations: an evaluation by using multidetector row CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. 32(10): p. 1919-25.
87. Saba, L., et al., CT Attenuation Analysis of Carotid Intraplaque Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018. 39(1): p. 131-137.
88. Schindler, A., et al., Prediction of Stroke Risk by Detection of Hemorrhage in Carotid Plaques: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(2 Pt 1): p. 395-406.
89. Gupta, A., et al., Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013. 44(11): p. 3071-7.
90. Gupta, A., et al., Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2015. 46(1): p. 91-7.
91. Saam, T., et al., Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(12): p. 1081-1091.
92. Gupta, A., et al., Evaluation of computed tomography angiography plaque thickness measurements in high-grade carotid artery stenosis. *Stroke*, 2014. 45(3): p. 740-5.
93. Saba, L., et al., 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 Am J Neuroradiol*, 2007. 28(4): p. 716-23.
94. Saba, L., et al., CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. 28(6): p. 1061-6.
95. de Weert, T.T., et al., Atherosclerotic plaque surface morphology in the carotid bifurcation assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke*, 2009. 40(4): p. 1334-40.
96. Prabhakaran, S., et al., Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke*, 2006. 37(11): p. 2696-701.

97. Coutinho, J.M., et al., Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology*, 2016. 87(7): p. 665-672.
98. Knight-Greenfield, A., et al., Associations Between Features of Non-stenosing Carotid Plaque on Computed Tomographic Angiography and Ischemic Stroke Subtypes. *Journal of the American Heart Association*, 2019. 8(24): p. e014818-e014818.
99. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2019. 41(1): p. 111-188.
100. Kwee, R.M., Systematic review on the association between calcification in carotid plaques and clinical ischemic symptoms. *J Vasc Surg*, 2010. 51(4): p. 1015-25.
101. Pini, R., et al., Relationship between Calcification and Vulnerability of the Carotid Plaques. *Ann Vasc Surg*, 2017. 44: p. 336-342.
102. Bhatti, A.F., et al., Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg*, 2007. 45(1): p. 199-205.
103. Kwon, T.H., et al., Carotid stenting in acute ischemic stroke patients with intraluminal thrombus. *Neuroradiology*, 2011. 53(10): p. 773-778.
104. Fridman, S., S.P. Lownie, and J. Mandzia, Diagnosis and management of carotid free-floating thrombus: A systematic literature review. *Int J Stroke*, 2019. 14(3): p. 247-256.
105. Prasad, K., Pathophysiology and Medical Treatment of Carotid Artery Stenosis. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 2015. 24(3): p. 158-172.
106. Brenner, D.J. and E.J. Hall, Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*, 2007. 357(22): p. 2277-84.
107. Morcos, S.K., Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br J Radiol*, 2005. 78(932): p. 686-93.
108. Lyden, P., et al., Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *NINDS TPA Stroke Study Group. Stroke*, 1994. 25(11): p. 2220-6.
109. Schroeder, S., et al., Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(5): p. 1430-5.
110. Barnett, H.J.M., et al., Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991. 325(7): p. 445-53.

111. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*, 1991. 22(6): p. 711-720.
112. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 4th ed. 2013: Sage Publication.
113. Frankel, M.R., et al., Predicting prognosis after stroke. A placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial, 2000. 55(7): p. 952-959.
114. Brott, T., et al., Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 1989. 20(7): p. 864-70.
115. Marnane, M., et al., Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*, 2010. 41(8): p. 1579-86.
116. Amort, M., et al., Etiological classifications of transient ischemic attacks: subtype classification by TOAST, CCS and ASCO--a pilot study. *Cerebrovasc Dis*, 2012. 33(6): p. 508-16.
117. Institut für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Deutsche Befragung zum Rauchverhalten-DEBRA. 2022 [cited 29.10.2023]; Available from: <https://www.debra-study.info/>.
118. Seitz, N., et al., Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2018 Tabellenband: Konsum illegaler Drogen, multiple Drogenerfahrung und Hinweise auf Konsum-abhängigkeit und-missbrauch nach Geschlecht und Alter im Jahr 2018. 2019, München: IFT Institut für Therapieforschung.
119. Lucas, E.M.d., et al., CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. *RadioGraphics*, 2008. 28(6): p. 1673-1687.
120. Triche, B.L., et al., Recognizing and Minimizing Artifacts at CT, MRI, US, and Molecular Imaging. *Radiographics*, 2019. 39(4): p. 1017-1018.
121. Schulze, S1-Leitlinie Dentale Volumetomographie. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 2009(64): p. 28.
122. Knight-Greenfield, A., et al., Associations Between Features of Non-stenosing Carotid Plaque on Computed Tomographic Angiography and Ischemic Stroke Subtypes. *J Am Heart Assoc*, 2019. 8(24): p. e014818.
123. Strobl, F.F., et al., Impact of cardiovascular risk factors on vessel wall inflammation and calcified plaque burden differs across vascular beds: a PET-CT study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013. 29(8): p. 1899-908.
124. Pignoli, P., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986. 74(6): p. 1399-406.

125. Spence, J.D., Determinants of carotid plaque burden. *Atherosclerosis*, 2016. 255: p. 122-123.
126. Gupta, A., et al., CT Angiographic Features of Symptom-Producing Plaque in Moderate-Grade Carotid Artery Stenosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2015. 36(2): p. 349.
127. Sitzer, M., et al., Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 1995. 26(7): p. 1231-3.
128. Saba, L., et al., Association between carotid artery plaque volume, composition, and ulceration: a retrospective assessment with MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. 199(1): p. 151-6.
129. Entelmann, M. and A. Sheikhzadeh, Thromben der Aorta als Emboliequelle. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 2001. 98(30): p. 1968-1970.
130. Arning, C. and H.D. Herrmann, Floating thrombus in the internal carotid artery disclosed by B-mode ultrasonography. *J Neurol*, 1988. 235(7): p. 425-7.

7 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 1: Haupttodesursachen weltweit ein Vergleich von 2000 und 2019..... | 9 |
| Abbildung 2: Relative Verteilung der Schlaganfallformen..... | 13 |
| Abbildung 3: Relative Verteilung ischämischer Schlaganfallssubtypen nach TOAST-Klassifikation..... | 16 |
| Abbildung 4: Unterschiedliche Läsionstypen nach konventioneller AHA-Klassifikation illustriert an Arterienquerschnitten..... | 21 |
| Abbildung 5: Carotisbifurkation mit Plaqueformation sowie Messlinien zur Quantifizierung des Stenosegrades nach NASCET..... | 23 |
| Abbildung 6: Bildbeispiel unterschiedlicher Ausprägungen der Plaquelast des rechten Carotisbifurkationsbereichs..... | 38 |
| Abbildung 7: Bildbeispiel unterschiedlicher lokaler Plaquetypen des rechten Carotisbifurkationsbereichs..... | 39 |
| Abbildung 8: Bildbeispiel der Vermessung der Plaquedicken des rechten Carotisbifurkationsbereichs..... | 40 |
| Abbildung 9: Bildbeispiel eines irregulären Gefäßlumens..... | 41 |
| Abbildung 10: Bildbeispiel eines Thrombus..... | 42 |
| Abbildung 11: Schemazeichnung zur Illustration der Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET..... | 43 |
| Abbildung 12: Bildbeispiel einer Stenose..... | 43 |
| Abbildung 13: Verteilung ischämischer Schlaganfallgruppen nach TOAST-Klassifikation..... | 47 |
| Abbildung 14: Verteilung des relativen Schweregrads neurologischer Defizite in der Aufnahmeuntersuchung gemäß der NIHSS..... | 50 |
| Abbildung 15: Relative Verteilung des vorwiegend weichen globalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)..... | 53 |
| Abbildung 16: Relative Verteilung irregulärer Lumenoberflächen aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)..... | 53 |
| Abbildung 17: Anteil vorliegender Thromben aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell)..... | 54 |

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 18: Mittlere maximale weiche Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich ipsi- und kontralateraler Gefäßseiten (intraindividuell) . | 56 |
| Abbildung 19: Relative Verteilung signifikanter Plaquelast aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 59 |
| Abbildung 20: Relative Verteilung des vorwiegend weichen globalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 59 |
| Abbildung 21: Relative Verteilung des vorwiegend weichen lokalen Plaquetyps aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 60 |
| Abbildung 22: Anteil irregulärer Lumenoberfläche aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 60 |
| Abbildung 23: Anteil vorliegender Thromben aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 61 |
| Abbildung 24: Mittlere maximale Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 63 |
| Abbildung 25: Mittlere maximale weiche Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 63 |
| Abbildung 26: Mittlere maximale kalzifizierte Plaquedicke aller TOAST-Gruppen im Vergleich der ipsilateralen Gefäßseiten (interindividuell)..... | 64 |

8 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Konventionelle AHA-Klassifikation | 20 |
| Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien | 34 |
| Tabelle 3: CT-Protokolle der am häufigsten verwandten Scanner | 36 |
| Tabelle 4: Für jede Bifurkation erhobene Parameter | 37 |
| Tabelle 5: In der vorliegenden Arbeit verwandte Kategorien der TOAST-Klassifikation | 45 |
| Tabelle 6: Vergleich der beobachteten relativen Verteilung der ischämischen Schlaganfallssubtypen nach TOAST-Klassifikation mit der epidemiologischen | 48 |
| Tabelle 7: Grundcharakteristika und vaskuläre Risikofaktoren nach TOAST-Gruppe | 49 |
| Tabelle 8: Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen nach TOAST-Gruppe | 50 |
| Tabelle 9: Verteilung ipsi- und kontralateraler kategorialer Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (intraindividuell) | 52 |
| Tabelle 10: Verteilung ipsi- und kontralateraler stetiger Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (intraindividuell) | 55 |
| Tabelle 11: Verteilung ipsilateraler kategorialer Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (interindividuell) | 58 |
| Tabelle 12: Verteilung ipsilateraler stetiger Plaquecharakteristika aller TOAST-Gruppen (interindividuell) | 62 |

9 Eidesstattliche Versicherung

Bauer, Peter Maximilian Joseph

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*CT-angiographische Merkmale von Hochrisiko-Plaques der Carotisbifurkation
im Vergleich ischämischer Schlaganfallgruppen nach der TOAST-Klassifikation*

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

Villach, 19.03.2024

Peter Maximilian Joseph Bauer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen Menschen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Helck und Herrn Prof. Dr. Tobias Saam für die Aufnahme in die „Plaque Imaging“-Arbeitsgruppe am Institut für klinische Radiologie des Klinikums Großhadern sowie ihren fortwährenden Einsatz für das Gelingen dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Jens Ricke für die Möglichkeit, diese Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Radiologie durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Andreas Schindler, dessen außergewöhnlicher Einsatz in Verbindung mit seiner fachlichen und menschlichen Kompetenz unerlässlich für dieses Projekt war.

Nicht zuletzt möchte ich mich für die Betreuung von neurologischer Seite durch Frau PD Dr. Anna Kopczak herzlich bedanken. Ihre Unterstützung und ihre Sorgfalt waren entscheidend für die Vollendung dieser Arbeit. Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. Anna Bayer-Karpinska nicht unerwähnt lassen und mich für die Betreuung in der Anfangsphase bedanken.

Mein tief empfundener Dank gilt auch Herrn Dr. Armin Granulo und Frau Dr. Claudia Lex. Ihre wertvollen Fingerzeige und ihr kritisch-konstruktiver Blick haben mir ein tieferes Verständnis ermöglicht und so die Qualität der Arbeit maßgeblich verbessert.

Herrn Dr. Gotthard Seidl, Frau Dr. Jennifer Debus und Frau Dr. Isabelle Cramer möchte ich an dieser Stelle für das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit danken. Ohne die Unterstützung dieser und weiterer Freunde sowie durch meine Familie wäre ein gelungener Abschluss dieser Arbeit undenkbar gewesen.