

Fakultät für Medizin, Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar

Kontrastmittelverstärkte Sonographie der Arteria carotis interna und Vergleich mit MRT-Plaqueimaging-Sequenzen

Christoph Johann Heinz Schäffer

Vollständiger Abdruck der von der promotionsführenden Einrichtung
Fakultät für Medizin, Klinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Holger Poppert
2. Prof. Dr. Marcus Makowski

Die Dissertation wurde am 30.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.12.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Der Schlaganfall in der Übersicht	5
1.1.1 Gesellschaftliche Bedeutung	5
1.1.2 Mögliche Ursachen	6
1.2 Der ischämische Schlaganfall	6
1.2.1 Mikroangiopathisch bedingte Ischämien	7
1.2.2 Hämodynamisch bedingte Ischämien	7
1.2.3 Embolisch bedingte Ischämien	8
1.2.3.1 Kardio-embolisch bedingte Ischämien	8
1.2.3.2 Arterio-arterielle Embolien als Ischämieursache	8
1.2.4 Diagnostik und Therapie	10
1.2.5 Sekundärprophylaxe	11
1.2.6 Klassifikation zerebraler Ischämien nach dem TOAST-System	12
1.3 Sonographie	13
1.3.1 Historische Entwicklung	13
1.3.2 Technisches Konzept	14
1.3.2.1 Konventionelle Ultraschalluntersuchung	14
1.3.2.2 Doppler- und Duplexsonographie	15
1.3.2.3 CEUS	19

1.4 Plaque- und Stenosecharakterisierung der Karotiden	25
1.4.1 Sonographische Stenosegradeinteilung	25
1.4.2 Plaquetypen in Histologie und MRT	26
1.4.3 Echogenität	27
1.4.4 CEUS	28
1.5 Behandlungsmöglichkeiten der Karotisstenosen	29
1.5.1 Konservative Therapie	29
1.5.2 Interventionelle Therapie	29
2 Zielsetzung	30
3 Methodik	31
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.2. Erfasstes Patientenprofil	32
3.3 Ultraschalluntersuchung	33
3.4 Kernspinuntersuchung	35
3.5 Datenauswertung und statistische Aufarbeitung	36

4 Ergebnisse	37
4.1 Studieneinschluss	37
4.2 Beschreibung der Studienpopulation	38
4.2.1 Altersstruktur	38
4.2.2 Schlaganfallgenese	39
4.2.3 Verteilung der Risikofaktoren	40
4.2.4 Medikation vor Krankenhausaufnahme	41
4.2.5 Plaquemorphologie (AHA-LT)	42
4.2.6 Lokaler Stenosegrad	43
4.2.7 Sonographische Kontrastmittelanreicherung (CEUS)	
4.3. Welche Befunde der bildgebenden Untersuchungen gehen mit einer erhöhten Plaquevulnerabilität einher?	45
4.3.1 Ein erhöhter lokaler Stenosegrad geht mit einer erhöhten Rate an vulnerablen Plaques einher	46
4.3.2 Eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung im CEUS geht mit einer erhöhten Rate an vulnerablen Plaques einher	47
4.3.3 Eine geringe Echogenität geht mit einer erhöhten Rate an Intraplaquehämorrhagien (Klasse IV-Plaques) einher	49
4.4 Bestehen Zusammenhänge zwischen der CEUS-Anreicherung, der Echogenität und dem Stenosegrad im Bereich einer Karotisplaque?	50
4.4.1 CEUS-Anreicherung, Echogenität und lokaler Stenosegrad zeigen untereinander keine Zusammenhänge	50

4.5	Welche Faktoren beeinflussen die Prävalenz vulnerabler Plaques ?	52
4.5.1	Vulnerable Plaque treten in den verschiedenen TOAST-Klassen der Schlaganfallgenese unterschiedlich häufig auf	52
4.5.2	Bei Hypercholesterinämie treten vermehrt Intraplaquehämorrhagien (Klasse IV-Plaques) auf	53
4.5.3	Bei Einnahme von Hydrochlorthiaziden (HCT) treten keine Intraplaquehämorrhagien oder positiven CEUS-Befunde auf	54
4.6	Wie hoch liegen Sensitivität und Spezifität der sonographischen Untersuchungsmodalitäten (CEUS, Stenosegrad) bezüglich der Detektion vulnerabler Plaques?	55
4.6.1	Sensitivität	56
4.6.2	Spezifität	57
4.6.3	Sensitivität und Spezifität in der Kombination CEUS - Stenosegrad	58
5	Diskussion	62
6	Zusammenfassung	68
7	Studienlimitationen	71
8	Abkürzungsverzeichnis	74
9	Abbildungsverzeichnis	78
10	Tabellenverzeichnis	81
11	Literaturverzeichnis	82
	Danksagung	98

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall in der Übersicht

Um eine zerebrale Funktionsstörung als Schlaganfall gemäß der WHO-Definition bezeichnen zu können, muss sich diese innerhalb kurzer Zeit entwickeln und mindestens 24 Stunden bestehen, sofern sie keinen letalen Ausgang nimmt (Hatano 1976). Sollte eine nicht vaskulär bedingte Ursache dieser Störung festgestellt werden, so kann nicht mehr von einem Schlaganfall gesprochen werden und die Diagnose ist zu korrigieren. Symptomaten, die der eines Schlaganfalls entsprechen, jedoch bereits in weniger als 24 Stunden remittieren, wurden klassisch als TIA (transitorische ischämische Attacke) bezeichnet (Bonita 1992). Neuere Definitionen sprechen nur bei einer Maximaldauer von unter einer Stunde und fehlenden Infarktzeichen in der zerebralen Bildgebung von einer TIA, da in den länger anhaltenden TIAs nach alter Definition mit heute verfügbarer, sensitiverer Bildgebung bereits Diffusionsstörungen festgestellt werden können (Albers, Caplan et al. 2002). Die Bezeichnungen PRIND und RIND ((prolongiertes) reversibles ischämisches neurologisches Defizit) für die zeitlich eingeteilten Übergangsformen zwischen TIA und Schlaganfall wurden aufgrund dieser Erkenntnisse sowie der uneinheitlichen Anwendung wieder aufgegeben (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin 2005).

1.1.1 Gesellschaftliche Bedeutung

Im Jahr 2015 verstarben laut den Daten des Statistischen Bundesamtes 56.982 Menschen in Deutschland an den Folgen einer zerebrovaskulären Erkrankung, sodass sich hierfür ein Anteil an der Gesamtmortalität von 12,0 % ergibt (Statistisches Bundesamt Destatis 2017). Die zerebrovaskulären Erkrankungen stellten 2015 somit abhängig vom Geschlecht die dritt- bzw. vierthäufigste Todesursache nach bösartigen Neubildungen, ischämischen und sonstigen Herzkrankheiten sowie im Fall der Männer Erkrankungen des Atmungssystems dar .

Durch zerebrovaskuläre Erkrankungen und deren Folgen entstanden dem deutschen Gesundheitswesen im Jahr 2015 Gesamtkosten (Primär- und Folgeversorgung) in

Höhe von 9,917 Mrd. Euro, entsprechend einem Anteil von 2,9 % der gesamten jährlichen Gesundheitsausgaben (Statistisches Bundesamt Destatis 2017).

1.1.2 Mögliche Ursachen

Schlaganfälle können durch intrakranielle Blutungen oder Ischämien verursacht werden. Ist eine hirnversorgende Arterie verschlossen, so kommt es in den, der Okklusion nachgeschalteten Hirnarealen, zu einer fokalen Minderperfusion und somit Ischämie. Ist das betroffene Gebiet nicht über andere Arterien versorgt oder reicht die Sauerstoffversorgung durch diese nicht aus, so kommt es zu Zellschäden, die bei Fortbestehen der Hypoxie zum irreversiblen Zelluntergang führen. Man spricht hierbei vom ischämischen Schlaganfall. Zum gleichen Ergebnis können auch intrazerebrale Blutungen führen (Hatano 1976, Bonita 1992).

1.2 Der ischämische Schlaganfall

Beim ischämischen Schlaganfall kommt es primär nicht zu einer Einblutung in das betroffene Gewebe, sondern zu einer Minderversorgung mit Blut. Wird diese nicht rechtzeitig behoben, so wird die nachgeschaltete Gefäßwand geschädigt und es kann im Zuge einer verspäteten Reperfusion zu sekundären Einblutungen kommen. Ischämische Schlaganfälle können auf Basis ihrer Ätiologie in weitere Untergruppen eingeteilt werden, deren Risikofaktoren und Prognosen sich stark unterscheiden (Kolominsky-Rabas, Weber et al. 2001, Lovett, Coull et al. 2004). Arterio-arteriell embolische oder kardioembolische Infarkte stellen die größte Gruppe der embolischen Infarkte, Pathologien im Bereich der kleinen hirnversorgenden Arterien führen zur mikroangiopathischen Form. Neben diesen Hauptformen können eine Vielzahl seltenerer Erkrankungen wie Vaskulitiden, Dissektionen oder Koagulopathien zu einem zerebralen Infarkt führen. Da es in der Praxis bei oft von mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren betroffenen Patienten schwer sein kann sich auf eine wahrscheinliche Ursache festzulegen, bieten sich etablierte Einteilungssysteme wie TOAST (Akronym für „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“) (Adams, Bendixen et al. 1993) an, die in großen Teilen miteinander übereinstimmen (Marnane, Duggan et al. 2010).

1.2.1 Mikroangiopathisch bedingte Infarkte

Unter dem Begriff der zerebralen Mikroangiopathie werden Erkrankungen der kleinen, perforierenden und damit tief in der Hirnsubstanz liegenden Arterien zusammengefasst. Histologisch lassen sich Lipohyalinosen und Mikroatherome feststellen. Als wichtigste Risikofaktoren für die zerebrale Mikroangiopathie gelten arterielle Hypertonie sowie Diabetes mellitus. In der Bildgebung ergibt sich bei dieser Infarktgenese meist das Muster verstreut auftretender, kleiner Substanzdefekte verschiedenen Alters, die als lakunäre Infarkte bezeichnet werden. Dieses Muster ist typisch für mikroangiopathisch bedingte Schädigungen, kann aber auch, besonders wenn nur wenige Lakunen vorliegen, durch kleine Embolien arteriellen oder kardialen Ursprungs verursacht werden (Hacke 2010).

1.2.2 Hämodynamisch bedingte Ischämien

Verringert sich der Blutfluss in einer hirnversorgenden Arterie stark genug, kommt es in der nachgeschalteten Hirnsubstanz zur Ischämie. Gründe hierfür sind atherosklerotische Veränderungen und Dissektionen. Über das Eintreten des Schadens entscheidet die Kollateralversorgung des Gebietes sowie der Grad der vorliegenden Stenose. Die daraus resultierenden Grenzzoneninfarkte können prinzipiell in jedem zerebralen Stromgebiet auf Basis unterschiedlicher Genese auftreten. Im Bereich der *A. carotis interna* werden isolierte Stenosen im Normalfall erst ab einem Stenosegrad von 70 % nach NASCET (Akronym für „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“) (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991) als hämodynamisch wirksam angesehen. Liegen hintereinander geschaltete Stenosen vor, können geringere Verengungen ausreichen, um den Blutfluss unter ein kritisches Niveau zu senken. Entsprechend der An- oder Abwesenheit eines zeitnah aufgetretenen resultierenden ischämischen Ereignisses werden symptomatische von nicht-symptomatischen Stenosen unterschieden (Hacke 2010).

1.2.3 Embolisch bedingte Ischämien

Infarkte, die durch Embolisation verursacht werden, äußern sich unabhängig vom Entstehungsort des Embolus durch Symptome, die dem Versorgungsgebiet des jeweiligen verschlossenen Gefäßes entsprechen. Als Emboliequelle kommen die hirnversorgenden Arterien, das Herz, sowie im Fall von Herzdefekten mit Rechts-links-Shunt, das Venensystem in Frage (Hacke 2010).

1.2.3.1 Kardio-embolisch bedingte Ischämien

Das Herz stellt eine mögliche Quelle für arterielle Embolien dar. Diese entstehen meist durch eine Veränderung der intrakardialen Blutbewegung, wodurch die Bildung von Thromben im Sinne eines Stasemechanismus begünstigt wird. Vorhofflimmern stellt die häufigste dieser Störungen dar. Andere Ursachen sind Myokardschäden und Rhythmusstörungen nach einem Herzinfarkt, Endokarditiden, gestörte Endothelfunktion im Bereich veränderter Herzklappen und des Herzseptums sowie seltene Ursachen wie Herzwandaneurysmata oder intrakardiale Tumore (Hacke 2010).

1.2.3.2 Arterio-arterielle Embolien als Ischämieursache

Arterio-arteriell embolische Infarkte entstehen durch die Thrombenbildung an atherosklerotischen Plaques mit anschließender Ablösung und dem embolischen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes. Bedingt durch die lokalen Strömungsverhältnisse sind die Abgänge der Aa. carotides internae an den Karotisbifurkationen und sowie der Aa. vertebrales Prädilektionsstellen für die Bildung atherosklerotischer Stenosen.

Die Gefahr der Entstehung hämodynamisch relevanter Stenosen ist hierbei deutlich geringer als das Risiko der Thrombenbildung und Embolisation (Hacke 2010). Die Risikofaktoren für deren Entstehung entsprechen den allgemeinen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (Halliday, Mansfield et al. 2004, Hacke 2010). Nach der *reaction to injury hypothesis* entstehen atherosklerotische

Plaques durch Schädigung oder Dysfunktion des Gefäßendothels, die zu einem Lipideinstrom in die Intima führen (Böcker 2008).

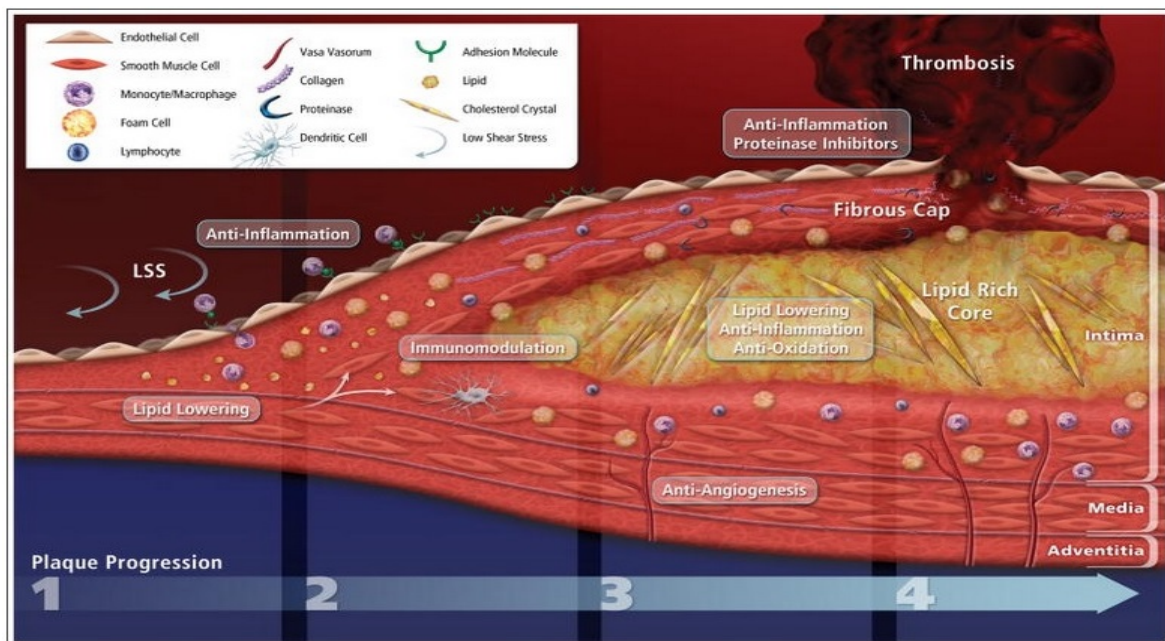


Abbildung 1: Entwicklungsphasen atherosklerotischer Plaques und therapeutische Ansatzpunkte nach (Quillard und Libby 2012)

Diese Lipide, insbesondere die LDL(low density lipoprotein)-Fraktion, werden von Makrophagen aufgenommen, welche sich im Laufe dieses Prozesses in Schaumzellen umwandeln, aggregieren und so den Lipidkern der Plaque bilden (Phase 1 in Abb. 1). Durch eine Sezernierung von proinflammatorischen Mediatoren wie Interleukinen und TNF- α wird die Einwanderung von immunkompetenten Zellen gefördert. Darüber hinaus regen diese Mediatoren die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen an und führen so zu einer Stabilisierung der Plaque (Phase 2 in Abb.1).

Diese Volumenzunahme ist mit einer Hypoxie in den tieferen Schichten der Plaque verbunden, die zum Einsprossen der Vasa vasorum in die Plaque führt (Phase 3 in Abb. 1). Die zunehmende Freisetzung von Proteinase bedingt einen Abbau der fibrösen Kappe der Plaque und senkt so die Plaquestabilität. Kommt es in der Folge zum Einreißen der Plaqueoberfläche kommt Blut mit dem thrombogenen Lipidkern in Kontakt und leitet die Thrombenbildung ein (Phase 4 in Abb. 1) .

Risikofaktoren für die Entstehung atherosklerotischer Plaques sind somit schädigende Einflüsse auf die Gefäßwand wie arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie. Ein hoher LDL-Spiegel begünstigt im weiteren Verlauf zusätzlich die Umwandlung der Makrophagen zu Schaumzellen. Alter und Geschlecht stellen weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose dar (Böcker 2008, Hacke 2010).

1.2.4 Diagnostik und Therapie

Zur Feststellung von Hirnläsionen und dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ist bei Verdacht auf einen Schlaganfall eine schnellstmögliche Bildgebung anzustreben, wobei innerhalb der ersten viereinhalb Stunden die cCT und die cMRT als aussagekräftig betrachtet werden. Legen die Symptome das Vorliegen eines Gefäßverschlusses nahe oder liegt der NIHSS (Akronym für „National Institutes of Health Stroke Scale“, Score-System zur Beurteilung des Schweregrades eines akuten Schlaganfalls) über 10, sollte laut Leitlinie „Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hennerici M. G. 2017) zudem eine CT- oder MRT-Angiographie erfolgen, auch um eine mögliche Interventionsindikation zu prüfen (Muir, Buchan et al. 2006). Wurde in der Bildgebung eine primäre Blutung ausgeschlossen, sollte umgehend eine intravenöse Lysetherapie mit 0,9 µg/kg KG Alteplase begonnen werden, die sich, sofern sie innerhalb der ersten viereinhalb Stunden nach Symptombeginn eingeleitet wird, als prognoseverbessernd erwiesen hat (Hacke, Kaste et al. 2008, Lees, Bluhmki et al. 2010).

Aktuell empfiehlt die gültige Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hennerici M. G. 2017) neben der neurologischen Untersuchung die Erstellung eines 12-Kanal-EKGs, die Überwachung der Sauerstoffsättigung und des Blutdruckes sowie die labortechnische Untersuchung des Blutes. Hierbei sind der Glukosespiegel, die Elektrolytkonzentrationen, Nierenfunktionsparameter und das Blutbild einschließlich der Gerinnungswerte von Bedeutung.

Da die Sauerstoffversorgung der Penumbra vom mittleren arteriellen Blutdruck abhängt, werden im Akutfall hohe Blutdruckwerte toleriert (Adams, del Zoppo et al. 2007).

Zeitnah sollte des Weiteren eine sonographische Beurteilung der intra- und extrakraniellen Gefäße erfolgen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Frage nach dem Vorliegen einer höhergradigen Karotisstenose, da diese die Indikation für eine frühzeitige invasive Sanierung stellt (Szabo, Kern et al. 2007). In Verbindung mit dem EKG ist zudem eine frühzeitige Echokardiographie zum Ausschluss einer kardialen Schlaganfallursache anzustreben (Darius und Busse 2002).

1.2.5 Sekundärprophylaxe

Die aktuelle „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ (Eckstein, Fründ A. et al. 2012) sieht nach einem Schlaganfall eine Dauerbehandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern vor. Empfohlen wird hierzu in Anlehnung an die Ergebnisse der Antithrombotic Trialists' Collaboration von 2002 die tägliche Einnahme von 100 mg ASS, die bereits in den ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn eingeleitet werden sollte. Eine Kombination mit Clopidogrel ist direkt nach dem Insult möglich, sofern keine anderen Kontraindikationen für die Einnahme von Clopidogrel bestehen, ist jedoch nicht für die dauerhafte Schlaganfallprophylaxe vorgesehen (Bhatt, Fox et al. 2006, Hankey, Hacke et al. 2010).

Die Leitlinie sieht für alle Schlaganfallpatienten eine Statinbehandlung vor, die LDL-Konzentration sollte während dieser unter 100 mg/dl liegen (Amarenco, Bogousslavsky et al. 2006, Amarenco, Lavalley et al. 2011, Putaala, Haapaniemi et al. 2011). Nikotinsäurederivate, Fibrate oder Ezetimib sind nicht zur Prophylaxe vorgesehen (Ginsberg, Elam et al. 2010, Boden, Probstfield et al. 2011).

Für die langfristige Blutdruckeinstellung ist ein Zielbereich von systolisch 120-140 mmHg und diastolisch 70-90 mmHg vorgesehen (Ovbiagele, Diener et al. 2011). Nach einem Schlaganfall sollten Patienten mit Vorhofflimmern unabhängig vom Typ desselben oder ihrem Alter oral antikoagulatorisch behandelt werden (Morocutti, Amabile et al. 1997, Gage, Birman-Deych et al. 2005).

1.2.6 Klassifikation zerebraler Ischämien nach dem TOAST-System

Angesichts der verschiedenen Ursachen und Risikofaktoren für einen Schlaganfall bietet sich für die statistische Aufarbeitung eine Subtypen-Einteilung an. In dieser Studie wurde hierzu das TOAST-System verwendet (Adams, Bendixen et al. 1993). Hierbei werden den potentiellen Ursachen entsprechend fünf Subtypen des Schlaganfalls unterschieden (vgl. Tab. 1).

Schlaganfall-Subtypen	Bedingungen
makroangiopathisch	> 50 % Stenose einer zum Infarkt korrespondierenden hirnversorgenden Arterie
kardio-embolisch	Vorhofflimmern, prothetischer Herzklappenersatz, Vorhofthrombus/-myxom, Z.n. Herzinfarkt <4 Wochen u.a. sowie ein mehrere Gefäßareale betreffendes Infarktmuster
mikroangiopathisch	Lakunäres Infarktmuster mit Substanzdefekten <15mm in CT/MRT
Andere, definitive Ursache	z.B. Gerinnungsstörungen, hämatologische Erkrankungen
kryptogen	1. mehr als eine der oben genannten Ursachen möglich 2. keine Ursache feststellbar

Tabelle 1: Schlaganfall-Subtypen nach der TOAST-Klassifikation (Adams, Bendixen et al. 1993)

Im Rahmen dieser Studie wurde von allem der Subtyp des kryptogenen Schlaganfalls hinsichtlich des Auftretens vulnerabler Plaques der Karotiden untersucht.

1.3 Sonographie

1.3.1 Historische Entwicklung

Die Sonographie hat ihre Wurzeln in der Entdeckung des piezoelektrischen Effektes durch Pierre und Marie Curie, die im Jahr 1880 herausfanden, dass bestimmte Quarze zu Schwingungen angeregt werden sobald man eine elektrische Spannung anlegt. Dadurch wurde es erstmals möglich Schallwellen im Ultraschallbereich zu erzeugen, deren Frequenz höher als der Wahrnehmungsbereich des menschlichen Ohres liegen, was etwa 20kHz entspricht. Die Ultraschalltechnik wurde im großen Maßstab durch Langevin 1916 während des ersten Weltkriegs zur Ortung von U-Booten eingesetzt, ab den 30er Jahren fand sie in der industriellen Materialprüfung Verwendung.

1942 nutzte der österreichische Neurologe K. Th. Dussik erstmals Ultraschallwellen im medizinischen Bereich, indem er Hirnventrikel vermaß und dies als Hyperphonographie bezeichnete. Hierbei wurden Sender und Empfänger zueinander gegenüberliegend am Kopf des Patienten befestigt und anhand des transmittierten Schalls ein Bild erzeugt. In den folgenden Jahren wurde diese Technik auf andere Körperteile ausgedehnt. Zur Impedanzanpassung wurde Wasser verwendet, der Patient musste in einem Wasserbad untersucht werden. Im Verlauf wurde die Bewegung des Scanners um den Patienten mit einer zeitgleichen Änderung des Einstrahlwinkels verbunden, was im sog. *compound scanner* zweidimensionale Bilder lieferte. Diese wurden als bistabile Bilder in reinem Schwarz-Weiß erstellt, da es noch nicht möglich war, die Wellenstärke in Grauabstufungen zu übersetzen.

Der nächste große Fortschritt wurde 1957 durch den schottischen Gynäkologen J. Donald erzielt. Ihm gelang es einen sog. contact-compound-scanner zu entwickeln, der direkt auf die Haut aufgesetzt werden konnte und somit kein Wasserbad mehr benötigte. Der Japaner Shigeo Satomura nutzte im selben Jahr den 1842 durch C. A. Doppler entdeckten und nach ihm benannten Doppler-Effekt zur Untersuchung der Herzklappenbewegungen und der Pulsation des peripheren Blutes (Satomura 1957, Coman 2005). Ab diesem Zeitpunkt wurde die Sonographie ständig weiterentwickelt, im Jahr 1965 wurde das erste real-time-Gerät unter dem Namen *Vidoson* konstruiert. Die *gray-scale*-Technik zur Unterscheidung verschiedener Gewebekontraste fand 1973 durch Carlson und Garrett Einzug in die Ultraschalldiagnostik. Baker und

Strandness konstruierten 1974 den Prototyp eines Duplexgerätes, mit dem es möglich wurde, den Doppler-Effekt farbkodiert im B-Bild sichtbar zu machen. Somit konnten auch kleine Gefäße gezielt aufgesucht und das Strömungsverhalten in ihnen untersucht werden (Barber, Baker et al. 1974). Bis das erste farbkodierte Duplexgerät auf den Markt kam, dauerte es allerdings weitere zwölf Jahre.

1.3.2 Technisches Konzept

1.3.2.1 Konventionelle Ultraschalluntersuchung

Mit Hilfe des bereits genannten piezoelektrischen Effektes ist es möglich Schallwellen im Ultraschallbereich zu erzeugen, indem man eine elektrische Spannung an einen Quarzkristall anlegt. Dadurch wird im Kristall eine Verformung verursacht, die wiederum Schallwellen erzeugt. Ändert man die Polarität der Spannung, wird eine erneute, gegensätzlich gerichtete Bewegung induziert und man erhält somit in Abhängigkeit von der gewählten Frequenz der angelegten Wechselspannung unterschiedliche Schallfrequenzen. Die auf diese Weise in der Transducereinheit eines Schallkopfes erzeugten Wellen dringen in das Gewebe ein und werden von diesem, je nach Beschaffenheit des Gewebes, in unterschiedlicher Stärke reflektiert. Vor allem die Grenzen zwischen unterschiedlichen Geweben stellen dabei Zonen verstärkter Reflexion dar. Treffen die zurückkehrenden Schallwellen auf die Kristalle des Schallkopfes, so verformen sie diese und setzen dabei elektrische Ströme frei, die registriert werden und zu einem Bild verrechnet werden können. Die Zeitspanne zwischen Schallerzeugung und eintreffendem Echo ist dabei direkt proportional zur Tiefe des Ortes der Reflexion. Dabei spielt die Wahl der eingesetzten Schallfrequenz eine große Rolle: Hohe Frequenzen führen zu einer besseren Auflösung, werden aber auch verstärkt absorbiert, was die Eindringtiefe verringert. Demnach setzt man Frequenzen ein, die möglichst hoch liegen und trotzdem noch eine ausreichende Eindringtiefe aufweisen (Burns 2005). Zur Darstellung der Echos können verschiedene Methoden benutzt werden, die einfachste stellt dabei der A(amplitude)-Mode dar. Hierbei wird auf der Ordinate die Amplitude der Echos gegen die Latenz als Maß für die Tiefe auf der Abszisse aufgetragen. Alternativ kann man die Amplitude durch Punkte unterschiedlicher Helligkeit unter Beibehaltung der Zeitachse darstellen. Kombiniert man dies mit einem beweglichen Arm zur

kontinuierlichen Bewegung des Schallkopfes, so können die Punkte der einzelnen Schichten stapelartig zu einem Bild zusammengesetzt werden und man erhält den B(brightness)-Mode. Die Schallkopfführung durch einen Arm wurde durch die real-time-Geräte weitgehend abgelöst. Bei diesen Geräten wird im Schallkopf ein beweglicher Schallstrahl gebildet, der die einzelnen Schichten in rascher Folge abfährt. Dieser kann entweder durch mechanische Blenden oder nebeneinander angeordnete, nacheinander aktivierte Einzelstrahlen erzeugt werden (Case 1998). Je nach Anordnung und Beweglichkeit des Strahles beziehungsweise der Strahlen entsteht ein anders geformtes Aufnahme Fenster, die Schallköpfe können nach diesem in Linear- und Sektorschallköpfe eingeteilt werden. Da die mechanische Variante technisch bedingt vergleichsweise große Schallköpfe benötigt und somit unhandlicher ist wird sie mittlerweile weniger verwendet. Zudem können mehrere, einzeln ansteuerbare Transducerzeilen in Phase aktiviert werden, indem die einzelnen Zeilen mit einer Verzögerung zueinander aktiviert werden. Werden die mittleren Zeilen zuerst aktiviert und die Verzögerung zum Rand des Transducers immer größer, ist es möglich eine Linse zu erzeugen, die den Schallstrahl fokussiert, wobei größere Phasenunterschiede den Fokus oberflächlicher in das Gewebe legen als geringere. Ändert man die Fokustiefe dabei schnell, so lässt sich ein einheitlicheres Bild über die verschiedenen Tiefenschichten erzeugen (Burns 2005).

1.3.2.2 Doppler- und Duplexsonographie

Die Erstellung funktioneller Bilder mit Hilfe des Ultraschalls wurde erstmals durch das Ausnutzen des Dopplereffektes möglich. Dieser besagt, dass sich die Frequenz einer Welle ändert, falls sich Sender und Empfänger relativ zueinander bewegen: Entfernen sie sich voneinander so vergrößert sich die Wellenlänge und die Frequenz sinkt, eine Annäherung bewirkt hingegen eine kürzere Wellenlänge und dadurch eine höhere Frequenz. Den Unterschied der ursprünglichen Frequenz zur empfangenen bezeichnet man als Doppler-Verschiebung. Der Doppler-Effekt lässt sich im Alltag zum Beispiel bei Fahrzeugen mit Sirene beobachten, hier ändert sich die Tonhöhe sobald das Fahrzeug vorbeifährt und aus der sich nähernden Schallquelle eine sich entfernende wird. Der Effekt betrifft allerdings nicht nur Wellen aus dem Schallbereich, auch Lichtwellen zeigen bei sich bewegender Quelle beziehungsweise

bewegendem Empfänger eine Verschiebung, die unter anderem in der Astronomie Anwendung findet. Der Doppler-Effekt tritt auch bei reflektierten Schallwellen auf, der Reflexionsort wirkt hierbei beim Eintreffen des gesendeten Schalles als bewegter Empfänger und im Rahmen der Echoerzeugung als bewegter Sender und tritt somit zweifach auf. Im Bereich der Medizin verwendet man den Doppler-Effekt im Rahmen der Sonographie zur Analyse des Blutflusses in den Gefäßen oder in den Binnenräumen des Herzens. Hierbei wirken vor allem die Erythrozyten als Reflexionsort des gesendeten Schalles, da Leukozyten in vergleichsweise geringer Konzentration vorkommen und Thrombozyten aufgrund ihrer geringen Größe kaum zur Streuung des Schalles beitragen.

Solange $v \ll c$ ist kann die entstehende Dopplerverschiebung f_D nach folgender Näherung berechnet werden:

$$f_D = \frac{2 \cdot f_0 \cdot v \cdot \cos(\alpha)}{c}$$

f_0 entspricht der Frequenz des gesendeten Schalles, v der Geschwindigkeit des Blutstromes und c der Schallgeschwindigkeit im durchdrungenen Gewebe. Als $\cos(\alpha)$ geht der Winkel zwischen dem einfallenden Schallstrahl und der Bewegungsrichtung des Blutes ein. Er stellt den Anteil der Blutbewegung dar, der sich dem Schallkopf nähert beziehungsweise sich von diesem entfernt und der damit durch eine Dopplerverschiebung registriert werden kann. Trifft der Schallstrahl direkt senkrecht zur Bewegungsachse des Blutes auf, so ergibt sich für $\alpha = 90^\circ$ ein $\cos(\alpha)$ von 0 und dadurch keine Dopplerverschiebung. Die größte Verschiebung ergibt sich mit $\alpha = 0$ und einem $\cos(\alpha) = 1$, wenn der Schallstrahl parallel zur Bewegungsrichtung des Blutes einfällt.

Bei den im klinischen Alltag eingesetzten Ultraschallfrequenzen von 2-10 MHz ergibt sich dadurch eine Dopplerfrequenz von bis zu 15 kHz, die im hörbaren Bereich liegt (Burns 1987). Bei der Wahl der eingesetzten Frequenz ist zu beachten, dass eine Erhöhung dieser mit einer vermehrten Weichteilabsorption verbunden ist. Gleichzeitig steigt jedoch die Intensität der durch die Rayleigh-Tyndall-Streuung an den Blutkörperchen erzeugten Echos, wobei die Intensität $I \sim f^4$ ist. Die optimale Frequenz für die Dopplersonographie f_{opt} (in Mhz) lässt sich in Abhängigkeit von der zu

durchdringenden Schichtdicke d (in mm) mit folgender empirischer Formel bestimmen:

$$f_{opt} = \frac{90}{d}$$

CW(continuous wave)-Geräte stellen die grundlegende Form der Dopplersonographie mit einem durchgehenden Schallstrahl dar. Mit diesen lassen sich Dopplersignale erzeugen, registrieren und als akustische Signale hörbar machen. Diese Technik findet sich vor allem in tragbaren Geräten. Wie bei der konventionellen Sonographie ist es auch bei der Untersuchung von Dopplersignalen möglich, mit einem gepulsten Schallstrahl zu arbeiten und damit Signale, die aus verschiedenen Tiefenschichten stammen zu unterscheiden. Duplex-Schallköpfe können zwischen dem Doppler- und einem real-time-B-Mode wechseln. Auf diese Weise kann im B-Bild eine Region festgelegt werden, in welcher der Schallstrahl des Dopplertransducers fokussiert wird, um somit gezielt Signale aus dieser Region zu registrieren. Da bei Verwendung eines einzelnen Transducers das Umschalten zwischen den beiden Modi vor allem bei mechanisch gesteuerten Systemen nicht ausreichend schnell erfolgen kann, wird die Dopplerregistrierung oft in einem Standbild des B-Modes vorgenommen. Es erfolgt also keine real-time-Aufnahme im eigentlichen Sinn. Um dies zu vermeiden können verschiedene Transducer mit unterschiedlichen Frequenzen für die Erzeugung des Doppler- und des B-Mode-Signales verwendet werden, die zudem unabhängig voneinander gesteuert werden können. Dadurch kann der Durchmesser eines parallel zur Oberfläche verlaufenden Gefäßes mit einem senkrecht einfallenden Schallstrahl im B-Mode bestmöglich eingestellt werden, während der Dopplerstrahl abgewinkelt eingestrahlt werden kann, um höhere Dopplerfrequenzen zu erzeugen. In Schallköpfen, die zur Untersuchung der Karotiden eingesetzt werden werden typischerweise 7-10 MHz zur Erstellung des B-Bildes sowie 5 MHz zur Erzeugung des Dopplersignales verwendet. Nutzt man ein multigate-pulsed-System können ankommende Frequenzen entsprechend der Latenz zwischen Pulserzeugung und zurückkehrendem Echo auf verschiedene Kanäle verteilt verarbeitet werden. Ein neuer Puls kann erst nach Rückkehr aller Echos erzeugt werden, da die Echos sonst zeitlich nicht unterschieden werden können. Anschließend werden die Lücken zwischen den Messpunkten durch Mittelung gefüllt und die Dopplerverschiebungen, welche die Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses darstellen, können entsprechend ihrer Frequenz als

Farbsignale im B-Bild sichtbar gemacht werden. Ein in der Dopplersonographie häufig vorkommendes und störendes Phänomen ist das Aliasing. Es entsteht bei der Digitalisierung analoger Signale, deren Frequenz oberhalb der Nyquist-Grenze, also höher als die Hälfte der Abtastfrequenz, liegen. Die Wellen werden dabei mit zu großer Wellenlänge und falschen Amplituden rekonstruiert, eine Wiederherstellung des Originalsignals ist nicht möglich. Aliasing tritt nicht nur bei der Aufzeichnung von Ultraschallwellen auf, auch andere Wellen, beispielsweise aus dem UV/VIS-Bereich, zeigen dieses Phänomen: Nimmt man mit einer Kamera ein sich drehendes Rad auf, so erscheint die Drehrichtung bis zum Erreichen der Nyquist-Grenze in die tatsächliche Richtung, dreht sich das Rad schneller und überschreitet so die Grenze, scheint es, als ob das Rad sich rückwärts drehen würde. Dieser Effekt tritt auf, da sich ein Punkt auf dem Rad zwischen zwei Aufnahmezeitpunkten um mehr als eine halbe Umdrehung bewegt hat und der Beobachter dies als langsamere Bewegung in die Gegenrichtung interpretiert. Die aufgenommene Welle erscheint als eine andere, langsamere, weshalb der Effekt als Aliasing bezeichnet wird. Soll diese Verfälschung des Signals verhindert werden, stehen zwei als Anti-Aliasing bezeichnete Möglichkeiten zur Verfügung. Erhöht man die Abtastrate, können höhere Frequenzen registriert werden, ohne dass ein Aliasing auftritt. Dies bedeutet allerdings auch einen erheblich höheren Rechenaufwand bei der Digitalisierung und benötigt entsprechend teure Geräte. Die andere Methode besteht darin, Frequenzen oberhalb der Nyquist-Grenze mit einem Tiefpassfilter auszublenden. Hierbei ist es wichtig, den Filterbereich möglichst genau und mit hoher Flankensteilheit einzustellen, um ein Restaliasing sowie eine unerwünschte Dämpfung des Nutzsignals zu verhindern. Der Powerdoppler, auch Angio-Mode genannt, bei dem das Quadrat der Amplitude des Dopplersignals farbkodiert in das B-Bild integriert wird, wird nicht vom Aliasing beeinträchtigt, da hier keine Information über die Bewegungsrichtung vorhanden ist. Eine Analyse der Flussverhältnisse ist dadurch eingeschränkt, durch die Potenzierung des Signals können jedoch auch sehr langsame Flüsse detektiert werden. Der Powerdoppler benötigt eine höhere Rechenleistung als der Farbdoppler und somit mehr Zeit zum Bildaufbau (Burns 1987).

1.3.2.3. CEUS

Die Anwendbarkeit von Kontrastmittel in der Sonographie gründet sich in den Sechzigerjahren des zwanzigsten Jahrhunderts auf zufällige Beobachtungen: Bei der Injektion von Indocyaningrün in die linke Herzkammer zur Untersuchung der Auswurfraction wurde eine Verstärkung des Ultraschallsignals beobachtet, die sich unter Studienbedingungen reproduzieren ließ (Gramiak und Shah 1968, Feigenbaum, Stone et al. 1970). In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, dass nicht das Indocyaningrün, sondern bei der Injektion erzeugte Luftbläschen zur gesteigerten Echogenität führen (Kremkau, Gramiak et al. 1970). Diese entsteht, da derartige Gasbläschen eine Vielzahl kleinster Grenzflächen zur sie umgebenden Flüssigkeit darstellen und als derartige Streukörper Schall reflektieren. Dadurch erhöht sich der Kontrast ähnlich wie bei anderen gasgefüllten Geweben bereits bei konventionellen Ultraschalluntersuchungen (Stride 2009). Basierend auf diesen Beobachtungen konnten Ultraschallkontrastmittel der ersten Generation entwickelt werden, darunter der Prototyp *Albunex*® (Malinckrodt Inc. Hazelwood, Mo., USA). Dieses besteht aus Luft in Form von Mikrobläschen, die durch einen Mantel aus Humanalbumin umgeben sind, um die Gasdiffusion zu verhindern. *Albunex*® ist trotz dieser Ummantelung immer noch kurzlebig. Kontrastmittel der zweiten Generation zeichnen sich durch eine erhöhte Stabilität aus. Diese wird durch die Verwendung von Gasen höheren Molekulargewichtes erreicht, die zu einer geringeren Löslichkeit im Blut führt. Durch die Entwicklung von Hüllmembranen mit höherer Fluidität konnte zudem die Echogenität des Kontrastmittels erhöht werden. Eine lange Haltbarkeit ließ sich durch Gefriertrocknung der Kontrastmittel zu Puder erreichen, der erst zur Verabreichung mit Kochsalzlösung in Suspension gebracht wird. Neben der vermehrten Rückstreuung zeichnen sich die Bläschen durch eine hohe Komprimierbarkeit aus. Durch den sich periodisch ändernden Druck einer Ultraschallwelle lässt sich ein rhythmisches Wechseln von Ausdehnung und Schrumpfen in den Gasbläschen erzeugen. Bei dieser Oszillation werden vier grundsätzliche Muster unterschieden, deren Auftreten von der Frequenz und dem Druck des anregenden Schalles abhängen. Bei niedrigem Schalldruck mit Resonanzfrequenz werden lineare Schwingungen erzeugt, die vor allem zu einer verstärkten Rückstreuung der eingehenden Frequenz führen (Hoff, Sontum et al. 2000). Wird der Schalldruck erhöht, treten zunehmend nicht-lineare Schwingungen

auf, da die Volumenänderung der Bläschen nicht mehr gleichmäßig abläuft: Die Kompression der Bläschen bei Druckanstieg erfolgt langsamer als die Ausdehnung bei Druckabfall (Dennis Paul 2005). Zudem treten neben sphärischen auch nicht-sphärische Formen auf und es kommt zu Schwingungen innerhalb der Oberfläche der Bläschen. Im zugehörigen Frequenzspektrum treten dadurch neben dem Echo der anregenden Frequenz auch die ihrer Obertöne auf. Derzeit werden vor allem die zweiten Obertöne der Grundfrequenz zur selektiven Darstellung des Kontrastmittels verwendet (Dietrich 2008, Stride 2009). Der Schalldruck, der zur Erreichung des Stadiums der harmonischen Schwingungen benötigt wird, hängt stark vom verwendeten Gas und seiner Hüllmembran ab. Vor allem Kontrastmittel mit einer Hülle aus Phospholipiden zeigen bereits bei niedrigem Druck nicht-lineare Antworten (de Jong, Emmer et al. 2007). Wird der Schalldruck weiter erhöht, entstehen durch das Eintreten von im Blut gelösten Gasen in die Kontrastmittelbläschen stabile Kavitationen auf. Ab diesem Zeitpunkt nimmt die einschränkende Wirkung der Hüllmembran stetig ab und das Kontrastmittel verhält sich wie unbehülltes Gas. Diese erhöhte Schwingungsfähigkeit der Bläschen und deren Oberflächen führt zur Erzeugung höherer harmonischer Frequenzen. Dieses Stadium kann über lange Zeit aufrechterhalten werden. Eine weitere Steigerung des Schalldruckes führt zum Stadium der trägen Kavitationen. In diesem kommt es zu einer großen Ausdehnung und somit zu einem starken Druckabfall im Inneren der Bläschen, der zu einem rapiden Zusammenbruch dieser führt (Flynn 1959). Durch diesen Vorgang wirken lokal hohe Kräfte, die zur Fragmentation der Kontrastmittelbläschen führen und dadurch ein starkes, nicht-lineares Signal erzeugen, welches als stimulierte akustische Emission bezeichnet wird. In der Farbdopplerregistrierung erzeugt die Zerstörung der Bläschen den *loss-of-correlation*-Effekt, der durch die Interpretation des Signals als Bewegung entsteht (Braddock, Fox et al. 2011). Diese Art der Bildgebung ermöglicht eine sensitivere Darstellung kleiner Strukturen wie Tumormetastasen (Harvey, Blomley et al. 2000).

Eines der zur Untersuchung der Gefäße zugelassen Kontrastmittel ist *SonoVue*® (SonoVue; Bracco S.P.A., Mailand, Italien). Hierbei wird Schwefelhexafluorid umgeben von einer Phospholipidhülle verwendet, welches in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wird. Es werden durchschnittlich 2×10^8 Mikrobäschen pro Milliliter gebildet, was bei einem mittleren Bläschendurchmesser von 2,4 μm einer

SF₆ -Konzentration von 8 µl/mL Lösung entspricht (Schneider, Arditi et al. 1995, Schneider 1999). Die Bläschen haben damit annähernd die Größe eines durchschnittlichen Erythrozyten, welcher bei einem Durchmesser von 7,5-8,7µm eine Dicke von 1,7-2,2µm aufweist (vgl. Abb. 1)(Diez-Silva, Dao et al. 2010).

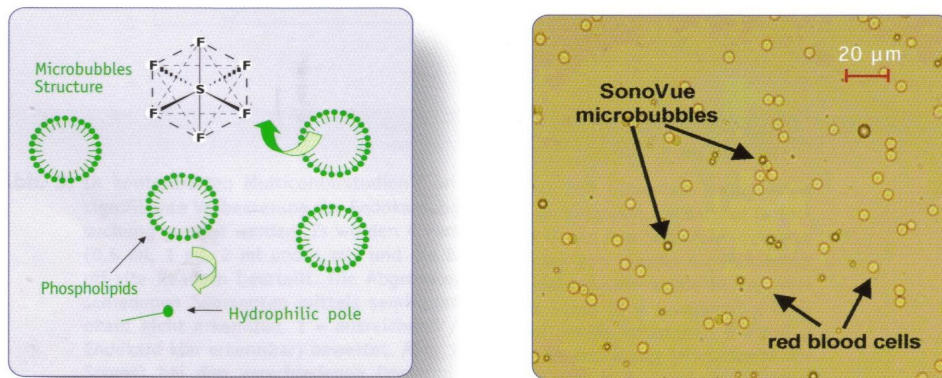


Abbildung 2: Aufbau und Größenvergleich des Kontrastmittels SonoVue®
(Abbildung der Produktinformation entnommen)

Die flexible Hülle aus Phospholipiden ermöglicht den Kontrastmittelbläschen bereits bei niedrigen Frequenzen die Ausbildung harmonischer Schwingungen. SonoVue® eignet sich somit besonders gut falls unter niedrigem mechanischem Index (MI) gearbeitet werden soll. Ziel der Signalerzeugung und -verarbeitung ist es bei der Registrierung des Echos den Anteil des vom Kontrastmittel erzeugten Signales am Gesamtsignal größtmöglich zu halten.

Als Maß für den Erfolg dieser Maßnahmen kann die *contrast-to-tissue ratio* (CTR) bestimmt werden, die im Idealfall der *contrast-to-noise ratio* (CNR) entspricht (Phillips und Gardner 2004). Bei der Auswertung der zweiten Obertöne des vom Schallkopf erzeugten Signals wird die CNR ohne Modulation nicht erreicht, da derartige Signale in geringem Ausmaß auch vom umgebenden Gewebe ausgehen. Bei der Verwendung höherer Obertöne spielen Geweberechos keine Rolle mehr, gleichzeitig sind die technischen Anforderungen bei der Signalerzeugung und -registrierung derzeit noch zu hoch, um eine ausreichende Sensitivität und Eindringtiefe zu ermöglichen (Phillips und Gardner 2004). Durch eine Modulation der Amplitude sowie der Phase des Transducersignales kann das nicht-lineare Verhalten der

Kontrastmittelbläschen ausgenutzt werden, um eine Verstärkung der vom Kontrastmittel ausgehenden Echos zu erzielen und gleichzeitig die Gewebeechos zu unterdrücken. Dieses Vorgehen wird als contrast pulse sequencing (CPS) bezeichnet und wurde im Rahmen der Datensammlung für diese Doktorarbeit durch den Cadence™-Modus des ACUSON S2000™ (Siemens Medical Solutions USA, Inc. Ultrasound Division Headquarters, Mountain View, USA) angewandt. Diese Technik verwendet verschiedene Modulationssequenzen zur Detektion des Kontrastmittels, von denen im Folgenden eine anhand Abb. 3 exemplarisch erläutert wird.

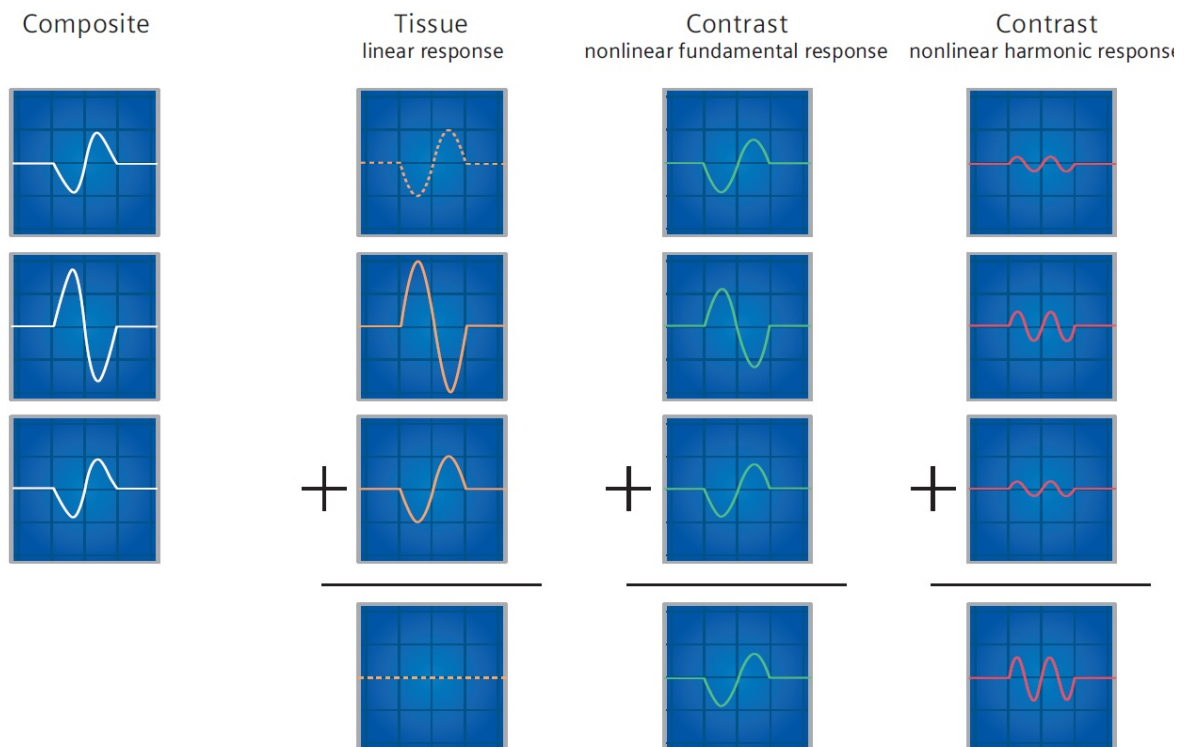


Abbildung 3: Schallverhalten auf den einzelnen Schwingungsebenen einer Modulationssequenz mit einem Amplitudenverhältnis von 1:2:1 und einem Phasenunterschied von jeweils 180° (Dennis 2005)

Diese aus drei Pulsen mit einem Amplitudenverhältnis von 1: 2: 1 und einem Phasenunterschied von jeweils 180° bestehende Sequenz ist in der ersten Spalte der obigen Abbildung sichtbar (s. Abb. 3). Die im Gewebe erzeugten, linearen Echos in der zweiten Spalte unterscheiden sich hinsichtlich des Amplitudenverhältnisses und dem Phasenunterschied nicht von den Transducersignalen und löschen sich in der zeitlichen Summation gegenseitig aus. Bedingt durch ihr träges Verhalten sind die Kontrastmittelbläschen vor allem bei hohen Schallamplituden nicht in der Lage ihre

Größe und Form gleichförmig den durch den Schallstrahl verursachten Druckschwankungen anzupassen und erzeugen dadurch nicht-lineare Echoantworten. Das Echo des zweiten Pulses fällt dadurch im Verhältnis zum ursprünglichen Signal kleiner aus als die beiden anderen Echos. Somit überwiegen diese in der Summation und ergeben ein Signal mit der Polarität dieser Echos, das im Bereich der Grundfrequenz liegt und in der dritten Spalte abgebildet wird. Gleichzeitig werden von den Kontrastmittelbläschen auch nicht-lineare Echos im Bereich der Obertöne der anregenden Frequenz erzeugt. Da alle drei Echos dieselbe Polarität besitzen summieren sie sich zeitlich zu einem starken, charakteristischen Signal, welches in der letzten Spalte der Abbildung dargestellt ist.

Neben den besonderen akustischen Eigenschaften entstehen weitere physikalische Effekte sobald Mikrobbläschen in Schwingung versetzt werden. Diese hängen von der Art der ausgelösten Oszillationen ab und können, abhängig von ihrer Entstehungsart und der Einsatzintention, förderlich oder schädigend wirken.

Der norwegische Physiker und Meteorologe V. F. K. Bjerknes beschrieb erstmals die Wechselwirkungen zwischen Bläschen und einem Schallfeld. Entsprechend der ersten Bjerkneskraft werden Mikrobbläschen parallel zur Ausbreitungsrichtung eines einfallenden Schallstrahles ausgelenkt. Diese gerichtete Bewegung wird als *microstreaming* bezeichnet und wird für die Wirkung der Sonothrombolyse verantwortlich gemacht (Hill und Dunn 1987, Prokop, Soltani et al. 2007). Die so erzeugte Auslenkung erreicht *in vitro* bei ausreichend hoher Schallintensität Geschwindigkeiten von bis zu 10 m/s. Die so beschleunigte Blase ist damit in der Lage Zellmembranen bei ihrem Auftreffen zu durchschlagen (Starritt, Duck et al. 1991). *In vivo* tritt dieser Effekt nicht in signifikantem Maße auf, was auf einen dämpfenden Effekt des im Blut gelösten CO₂ zurückgeführt wird (Mornstein 1997).

Die sekundäre Bjerkneskraft beschreibt die gegenseitige Anziehung von Partikeln in einem Schallstrahl. Entsprechend dieser können sich die Bläschen aneinander oder an Blutzellen anheften und diese durch die verstärkten Schwingungen beschädigen (Miller, Nyborg et al. 1979, Postema, van Wamel et al. 2004). Im Stadium der trägen Kavitationen kommt es neben dem *microstreaming* durch das abrupte Zusammenziehen der Bläschen und die so entstehende Unterdruckzone zu Mikrojets: Grenzt ein Bläschen an eine vergleichsweise starre Oberfläche, kann das

Vakuum nicht von der ihr zugewandten Seite gefüllt werden. Um dies auszugleichen, stülpt sich die gegenüberliegende Membran des Bläschens durch das Innere desselben und erzeugt dabei einen Mikrojet, dessen hohe Geschwindigkeit es ihm *in vitro* ermöglicht Zellen zu perforieren (Prentice, Cuschieri et al. 2005). Um das schädigende Potential einer Untersuchung abschätzen zu können, wird der mechanische Index MI verwendet, der das Verhältnis des negativen Spitzendrucks $p_{-0,3}$ zur Quadratwurzel der verwendeten Frequenz f ausdrückt (Debus, Jenderka et al. 2012).

1.4 Plaque- und Stenosecharakterisierung der Karotiden

1.4.1 Sonographische Stenosegradeinteilung

Zur Bestimmung des Stenosegrades im Bereich der Karotiden werden zwei in randomisierten Studien etablierte Messverfahren verwendet. Während die ältere Methode nach ECST (Akronym für „European Carotid Surgery Trial“) den lokalen Stenosegrad als Verhältnis des residualen Lumens zum Durchmesser des Gesamtgefäßes einschließlich Plaque definiert, wird mit der neueren Methode nach NASCET (Akronym für „North American Symptomatik Carotid Endarterectomy Trial“) der distale Stenosegrad als Verhältnis des residualen Lumens an der engsten Stelle zum distal der Plaque gemessenen Gefäßdurchmesser ermittelt (s. Abb. 4). In den nachfolgenden Studien hat sich die Stenosegradbestimmung nach NASCET durchgesetzt.

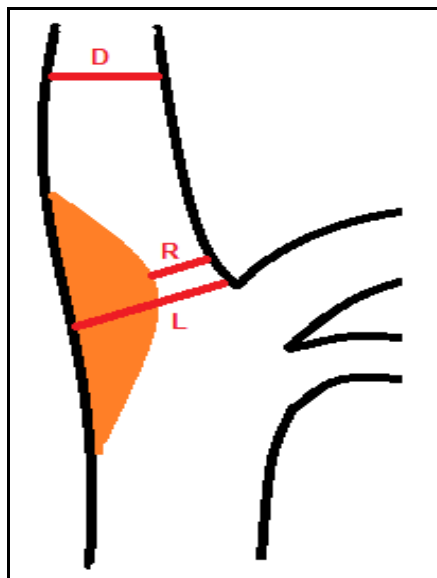


Abbildung 4: Lokaler Stenosegrad (R:L, nach ECST) sowie distaler Stenosegrad (R:D, nach NASCET) nach (Arning, Widder et al. 2010)

Da eine direkte Stenosevermessung auf Basis eines zweidimensionalen Längs- oder Querschnitts ungenau und untersucherabhängig ist, wird der Stenosegrad in der sonographischen Untersuchung unter anderem aus der systolisch gemessenen Spitzengeschwindigkeit abgeleitet. Hinzu kommen weitere Haupt- und Nebenkriterien, die in der folgenden Abbildung, entnommen aus den revidierten Kriterien der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin), aufgeführt werden.

Stenosegrad (NASCET-Definition) (%)	10	20–40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) (%)	45	50–60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien								
1. B-Bild	+++	+						
2. Farbdoppler-Bild	+	+++						+++
3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					>50	<50	<30	
5. Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien								
6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Abbildung 5: Sonographische Stenosegradbestimmung gemäß der NASCET-Definition nach (Arning, Widder et al. 2010)

1.4.2 Plaquetypen in Histologie und MRT

Wie bereits unter 1.2.3.2 sowie in Abb. 1 erläutert, durchläuft eine atherosklerotische Plaque während ihrer Entstehung verschiedene Phasen und entwickelt sich so zu einer stabilen oder vulnerablen Plaque. Abhängig vom Grad der Kalzifikation, Lipideinlagerung und Fibrosierung sowie von Defekten an der Plaqueoberfläche und Einblutungen in die Plaque können nach Stary (Stary, Chandler et al. 1995) verschiedene Plaquetypen histologisch voneinander unterschieden werden.

Da nicht alle histologischen Merkmale dieser Einteilung auch in der MRT erfasst werden können, wurde im Rahmen dieser Studie die, für die MRT ausgelegte,

Modifikation der Plaqueeinteilung nach Cai (Cai, Hatsukami et al. 2002) verwendet (vgl. Tab 2).

Konventionelle AHA-LT nach Sary et al		Modifizierte AHA-LT nach Cai et al	
Typ I	Initiärläsion mit Schaumzellen	Typ I-II	Annähernd normale Wanddicke, keine Kalzifikation
Typ II	Lipidstreifen mit multiplen Schaumzellschichten		
Typ III	Präatherom mit extrazellulären Lipidansammlungen	Typ III	Diffuse Verdickung der Intima oder kleine exzentrische Plaque ohne Kalzifikation
Typ IV	Atherom mit extrazellulärem, zusammenhängendem Lipidkern	Typ IV-V	Plaque mit Lipid-/ nekrotischem Kern, umgeben von fibrösem Gewebe ggf. mit Kalzifikation
Typ V	Fibroatherom		
Typ VI	Komplexe Plaque mit Oberflächendefekt, Hämorrhagie und/oder Thrombusbildung	Typ VI	Komplexe Plaque mit Oberflächendefekt, Hämorrhagie und/oder Thrombusbildung
Typ VII	Kalzifizierte Plaque	Typ VII	Kalzifizierte Plaque
Typ VIII	Fibrotische Plaque ohne Lipidkern	Typ VIII	Fibrotische Plaque ohne Lipidkern und ggf. kleinen Kalzifikationen

Tabelle 2: Konventionelle und für die MRT modifizierte AHA-LT nach Sary und Cai (Sary, Chandler et al. 1995, Cai, Hatsukami et al. 2002)

1.4.3 Echogenität

In der B-Bild-Sonographie können Plaques nach ihrer Echogenität unterschieden werden. Im Rahmen dieser Studie wurde hierzu das aus 5 Typen bestehende Schema nach Geroulakos verwendet, welches eine Modifikation der ursprünglichen Einteilung nach Gray-Weale (Gray-Weale, Graham et al. 1988) darstellt (vgl. Tab 3). Die Echogenität kann Hinweise auf die Vulnerabilität einer Plaque geben, wobei eine geringe Echogenität mit erhöhten Raten an Plaqueulzeration und Intraplaque-

Hämorrhagien einhergeht und vermehrt in Plaques von symptomatischen Patienten gefunden wurde (Gray-Weale, Graham et al. 1988, Geroulakos, Ramaswami et al. 1993).

Plaquetypen nach Gray-Weale		Plaquetypen nach Geroulakos	
Typ I	Vorwiegend echoarme Plaque mit dünner echoreicher Kappe	Typ I	Einheitlich echoarme Plaque
Typ II	Im Wesentlichen echoarme Plaque mit kleinen echoreichen Arealen	Typ II	Überwiegend echoarme Plaque (< 50 % echoreiche Areale)
Typ III	Vorwiegend echoreiche Plaque mit weniger als 25% echoarmen Arealen	Typ III	Überwiegend echoreiche Plaque (> 50 % echoreiche Areale)
Typ IV	Einheitlich echoreiche Plaque	Typ IV	Einheitlich echoreiche Plaque
		Typ V	Aufgrund ausgeprägter Kalzifikationen nicht klassifizierbar

Tabelle 3: Plaquetypen nach Gray-Weale und Geroulakos (Gray-Weale, Graham et al. 1988, Geroulakos, Ramaswami et al. 1993)

1.4.4 CEUS

Im Bereich der Karotiden kann CEUS zur Darstellung von Neovaskularisationen in Plaques und deren Quantifizierung verwendet werden (Feinstein 2006, Vicenzini, Giannoni et al. 2007) (van den Oord, Akkus et al. 2015, Varetto, Gibello et al. 2015) (Song und Zhang 2015). Hierbei zeigen sich gute Korrelationen zwischen Kontrastmittelanreicherung und dem histologischen Nachweis derartiger Gefäßneubildungen (Shah, Balan et al. 2007). Neben den Neovaskularisationen können auch Ulzerationen der Plaqueoberfläche (Alonso, Artemis et al. 2015) nachgewiesen werden. Bei der histologischen Untersuchung konnten im Bereich der Neovaskularisationen vermehrt Zeichen einer Inflammation festgestellt werden (Varetto, Gibello et al. 2012).

1.5 Behandlungsmöglichkeiten der Karotisstenose

1.5.1 Konservative Therapie

Karotisstenosen werden in symptomatische und asymptomatische Stenosen unterteilt, abhängig davon, ob der Patient innerhalb der letzten sechs Monate an durch die Stenose erklärbaren neurologischen Ausfällen litt (Liapis, Bell et al. 2009). In beiden Fällen wird zur konservativen Therapie die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (z.B. ASS in Dosen von 75-325 mg/Tag) (Taylor, Barnett et al. 1999) empfohlen. Zudem wird die Einnahme von Statinen (Grundy, Cleeman et al. 2004) sowie eine Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere des Blutdruckes, empfohlen (Ricotta, Aburahma et al. 2011).

1.5.2 Interventionelle Therapie

Laut der AWMF-Leitlinie „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ (Eckstein, Fründ A. et al. 2012) kann die invasive Versorgung einer symptomatischen Karotisstenose bei einem Stenosegrad von über 50 % nach NASCET erwogen werden, bei einem lokalen Stenosegrad von 70- 99 % wird die Indikation zur Behandlung dieser als gegeben angesehen. Als Methode der Wahl sieht die Leitlinie hierfür eine Thrombendarteriektomie (TEA) vor, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Symptombeginn erfolgen sollte. Eine CEA (carotid endarteriectomy) kann bereits bei einem Stenosegrad von 50-70 % erwogen werden (Tendera, Aboyans et al. 2011, Brott, Halperin et al. 2013). Das *carotid artery stenting* (CAS) wird für Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie erschwert ist, als Alternative angesehen, sofern die Komplikationsrate unter 6 % liegt.

Für asymptomatische Karotisstenosen sieht die Leitlinie keinen absoluten Handlungsbedarf zur invasiven Versorgung, eine derartige Therapie kann für Stenosen von 60-99 % nach NASCET erwogen werden, sofern die örtliche Komplikationsrate für die Behandlung unter 3 % liegt (Eckstein, Fründ A. et al. 2012).

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, den Stellenwert der kontrastmittelverstärkten Sonographie bezüglich der Detektion vulnerabler Plaques im Vergleich zur konventionellen Sonographie (Bestimmung des Stenosegrades sowie der Echogenität) sowie dem MRT-Plaqueeimaging zu untersuchen.

Hierzu wurden Patienten mit akutem, kryptogenem Schlaganfall ipsilateral zu Karotisplaques mit einem lokalen Stenosegrad $< 70\%$ nach NASCET (Studiengruppe) mit Patienten mit anderer Schlaganfallgenese und/oder kontralateral zur Plaque gelegenen Infarkt (Kontrollgruppe) verglichen.

Es stellten sich konkret folgende Fragen:

- Welche Befunde der bildgebenden Untersuchungen gehen mit einer erhöhten Plaquevulnerabilität einher?
- Bestehen Zusammenhänge zwischen der CEUS-Anreicherung, der Echogenität und dem Stenosegrad im Bereich einer Karotisplaque?
- Welche Faktoren beeinflussen das Auftreten vulnerabler Plaques?
- Wie hoch liegen Sensitivität und Spezifität der sonographischen Untersuchungsmodalitäten (CEUS, Echogenität, Stenosegrad) bezüglich der Detektion vulnerabler Plaques unter Verwendung des MRT-Plaqueeimagings als Goldstandard?

3 Methodik

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden 42 Patienten untersucht, die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen hierbei denen der CAPIAS (Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke)-Studie (Bayer-Karpinska, Schwarz et al. 2013) (vgl. Tab 4).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
akute Ischämie oder TIA	primäre Aufnahme in einem externen Krankenhaus
neurologische Symptome passend zu einem Apoplex im Stromgebiet der A. carotis interna	DWI-Läsionen außerhalb eines einzelnen ACI-Stromgebiets
Symptombeginn in den letzten 7 Tagen	chirurgischer Eingriff innerhalb von 24h vor der MRT
mind. eine ischämische Läsion im Stromgebiet einer A. carotis interna in der diffusionsgewichteten MRT (DWI)	Z.n. Bestrahlung der Halsregion
Plaque der ipsi- oder kontralateralen A. carotis interna (Plaquedicke mind. 2mm, innerhalb von 1cm distal der A. carotis interna)	Ipsilaterale ACI-Stenose $\geq 70\%$ nach NASCET in der Sonographie (max. Flussgeschwindigkeit $\geq 300\text{ cm/s}$)
schriftliche Einverständniserklärung	Kontraindikationen gegen eine MRT

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien, abgeleitet aus dem CAPIAS-Studienprotokoll (Bayer-Karpinska, Schwarz et al. 2013)

Alle Studienteilnehmer wurden aus der Patientengruppe, die mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall eingeliefert wurden, rekrutiert. Die Patientenverteilung auf Studien- und Kontrollgruppe erfolgte nach Erfüllung der Einschlusskriterien anhand der vermuteten, zugrundeliegenden Symptomen-genese nach den TOAST-Kriterien: Patienten mit kryptogener Genese und Plaques der Arteria carotis interna wurden der Studiengruppe zugeteilt, sofern die Symptome sich durch einen Infarkt ausschließlich im Stromgebiet der untersuchten ACI (*Arteria carotis interna*) erklären ließen. Lag die vermutete Läsion in einem anderen Stromgebiet, wurde der Patient der

Kontrollgruppe zugewiesen, die zusätzlich alle Patienten mit einer nicht-kryptogenen Symptomenentstehung enthielt, unabhängig von der nachgewiesenen oder angenommenen Läsionslokalisation.

3.2 Erfasstes Patientenprofil

Nach erfolgtem Studieneinschluss erfolgte eine Erfassung der Patientenanamnese mittels eines standardisierten Fragebogens, indem das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und die bestehende Medikation des Patienten dokumentiert wurde, ergänzt durch Informationen aus der Krankenakte und Arztberichten. Tabelle 1 zeigt die einzelnen Risikofaktoren und die Grenzen, die für ihr Vorliegen festgelegt wurden.

Erfasste Risikofaktoren	Definition
Arterieller Hypertonus	Systolischer Druck > 140 mmHg bzw. diastolischer Druck >90mmHg oder vorbestehende antihypertensive Medikation
Hypercholesterinämie	Gesamtcholesterin (nüchtern) > 200 mg/dl oder bekannte Hypercholesterinämie und lipid-senkende Therapie
Diabetes mellitus	Nüchternblutzucker > 125 mg/dl
Nikotinabusus	Sowohl derzeitiger als auch früherer Nikotinkonsum
Adipositas	BMI > 30
Pos. Familienanamnese	Fälle von Herzinfarkt, Schlaganfall oder pAVK bei Verwandten ersten oder zweiten Grades vor dem 50. Lebensjahr
Z.n. TIA oder Apoplex	
KHK	
pAVK	ABI < 0,9

Tabelle 5: Erfasstes Risikoprofil

Die wahrscheinliche Ursache des, zur Aufnahme des Patienten führenden, Ereignisses wurde nach Sichtung der routinemäßig erhobenen Befunde der neurologischen, neuroradiologischen und kardiologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar München nach den TOAST-Kriterien (Adams, Bendixen et al. 1993) ermittelt.

3.3 Ultraschalluntersuchung

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden an einem ACUSON S2000® (Siemens Medical Solutions USA, Inc. Ultrasound Division Headquarters, Mountain View, USA) durchgeführt. Um Fehler durch die unterschiedliche Beurteilung von konventionellen und kontrastmittelverstärkten Ultraschallaufnahmen durch verschiedene Untersucher zu verhindern wurden Stenosegrad, *intima-media thickness* (IMT) und maximale Flussgeschwindigkeit in den Karotiden vor Kontrastmittelapplikation erneut durch den Verfasser bestimmt. Anschließend wurde unter ärztlicher Aufsicht 2,5 ml gelöstes *Sonovue*® (25 mg *Sonovue*® in Pulverform, gelöst in 5 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung) im Bolus über eine periphere Venenverweilkanüle verabreicht, gefolgt von 5 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung (Sidhu, Allan et al. 2006). Der Zeitraum vom Anfluten des Kontrastmittels bis zum deutlichen Rückgang der Kontrastverstärkung wurde im Längsschnitt zur ACI als Videodatei von durchschnittlich zwei Minuten Länge aufgezeichnet. Hierzu wurde ein Zweibildmodus aus B-Bild und „Cadence® contrast pulse sequencing (CPS)“-Modus verwendet, um punktuelle Verkalkungen besser von Kontrastmittelbläschen unterscheiden zu können. Die Videodateien wurden im Anschluss anonymisiert auf DVD gespeichert und verblindet von zwei Untersuchern (Prof. Dr. D. Staub, C. Schäffer) unabhängig voneinander ausgewertet und nach einem qualitativen Schema, das bereits bei ähnlichen Forschungsprojekten benutzt wurde, in drei Grade eingeteilt (Deyama, Nakamura et al. 2013) (vgl. Abb. 6).

Hierbei entspricht Grad 0 keiner erkennbaren Anreicherung von Kontrastmittel in der beobachteten Plaque, Grad 1 einem Übergangsstadium mit dezenter Anreicherung im Bereich der Adventitia oder der Plaqueschulter. Grad 2 stellt das Stadium deutlicher Kontrastanreicherung innerhalb der Plaque dar, teilweise als Fluss durch Neovaskularisationen erkennbar.

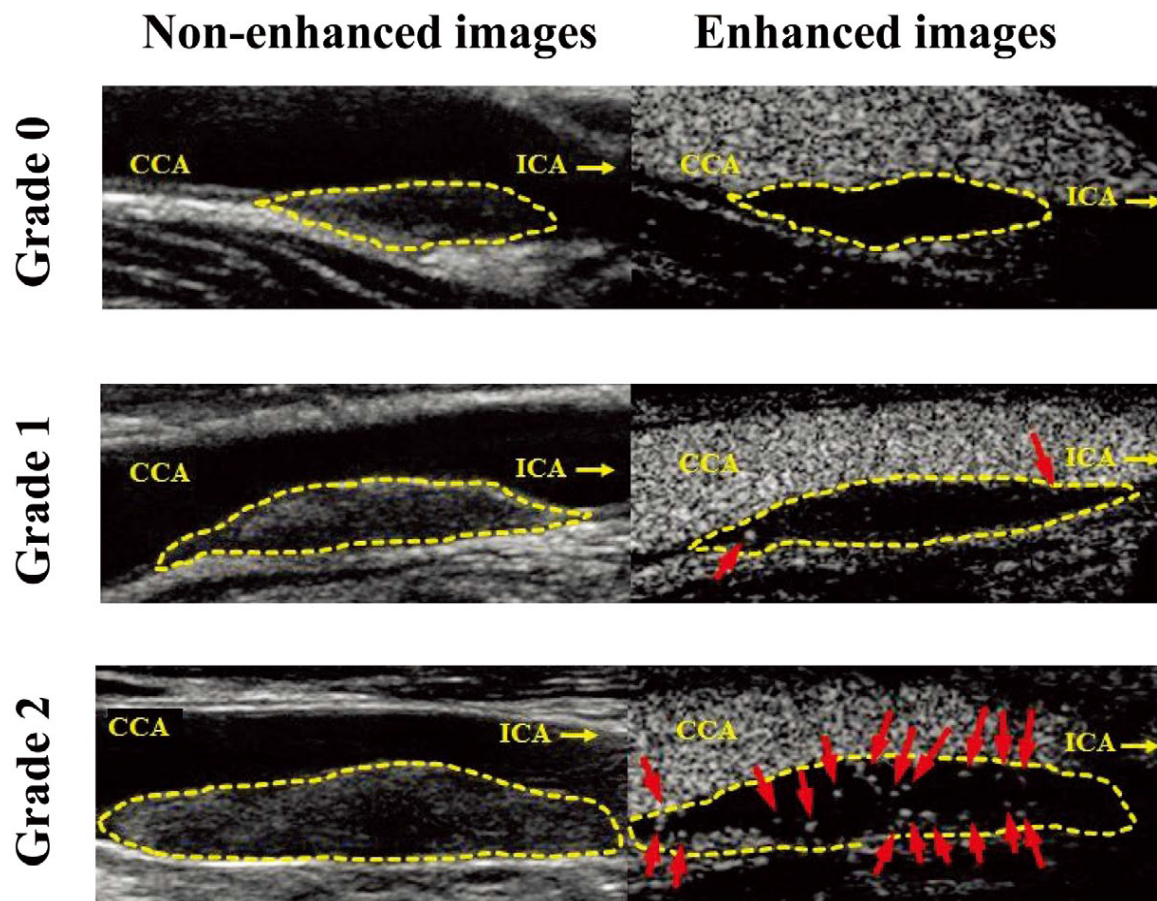


Abbildung 6: Qualitative Graduierung der CEUS-Anreicherung in Karotisplaques nach (Deyama, Nakamura et al. 2013)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde u.a. untersucht, ab welchem Grad der Kontrastmittelanreicherung eine Bewertung als positiver Untersuchungsbefund sinnvoll ist. Hierzu wurden zwei Cut-off-Werte festgelegt.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Methode CEUS 1+	negativer Befund	positiver Befund	
Methode CEUS 2	negativer Befund		positiver Befund

Tabelle 6: Verwendete Methoden zur Bewertung des CEUS-Befundes

Die Methode CEUS 1+ wertet jegliche Kontrastmittelanreicherung als positiven Befund, sodass die Notwendigkeit zur teils schwierigen Unterscheidung zwischen den Graden 1 und 2 entfällt. Die Methode CEUS 2 wertet lediglich eine deutliche Anreicherung als positiven Befund.

Zudem wurde die Echogenität der Plaques anhand einer qualitativen Skala bestimmt, welche 5 Plaquetypen entsprechend des Anteils echogener Bereiche an der Gesamtplaque sowie kalzifizierter Areale unterscheidet (Geroulakos, Ramaswami et al. 1993) (s. Tab. 3).

3.4 Kernspintomographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden Plaque-Imaging-Sequenzen beider Karotiden, bestehend aus T1w, T2w, PDw und TOF, angefertigt. Dazu wurde ein MAGNETOM® Verio (Siemens AG, München, Deutschland) mit angeschlossener PACCS-15 Bilateral Four Channel Phased Array Carotids Coil (Machnet.BV, Roden, Niederlande) unter einer magnetischen Flussdichte von drei Tesla verwendet. Die Sequenzen wurden anonymisiert an einen externen, langjährig erfahrenen Neuroradiologen des Universitätsklinikums der LMU München (PD Dr. T. Saam) weitergeleitet, welcher die Karotisplaques gemäß der, für die MRT-Diagnostik abgewandelten, AHA Lesion Types (Cai, Hatsukami et al. 2002) einteilte sowie Stenosebeurteilungen nach NASCET (North American Symptomatic Carotid

Endarterectomy Trial Collaborators 1991) durchführte. Hierbei wurden beide Karotiden unabhängig voneinander beurteilt.

3.5 Datenauswertung und statistische Aufarbeitung

Die erhobenen Daten wurden schriftlich in Form von Ersterhebungsbögen festgehalten. Parallel erfolgte eine digitale Sicherung mit Hilfe des Programmes SPSS® (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland), welches auch zur statistischen Aufarbeitung verwendet wurde. Hierbei kamen, je nach Skalenniveau, der χ^2 -Test nach Pearson sowie der Exakte Fisher-Test zur Anwendung.

Diagramme und Tabellen zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden mit Hilfe von Open Office™ 4.1.3 (Apache Software Foundation) sowie SPSS® erstellt.

Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Untersuchungen ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

Im Rahmen der Arbeit wurden Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Ultraschall-Untersuchungen (Stenosegradbestimmung sowie CEUS) hinsichtlich der Detektion vulnerabler Plaques bestimmt. Hierzu wurden mangels histologischer Proben die, durch Plaqueimaging-Sequenzen in der MRT bestimmten, AHA-LT als Referenz genutzt und so behandelt, als ob sie zu 100 % der zugrunde liegenden Histologie entsprächen.

Sensitivität und Spezifität wurden ohne Programmunterstützung direkt nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive}}{\text{richtig positive} + \text{falsch negative}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative}}{\text{richtig negative} + \text{falsch positive}}$$

4 Ergebnisse

4.1 Studieneinschluss

Folgende Graphik zeigt, wie aus 213 gescreenten Patienten eine Studienpopulation von 42 Patienten gebildet werden konnte. Bei 97 der ausgeschlossenen Patienten bestanden Kontraindikationen gegen die Studien-MRT, meist handelte es sich hierbei um die Unfähigkeit während der ca. 30-minütigen Untersuchung ruhig zu liegen. Aufgrund mangelnder MRT-Qualität, auch hier meist durch Bewegungsartefakte bedingt, mussten weitere 31 Patienten ausgeschlossen werden (vgl. Abb. 3).

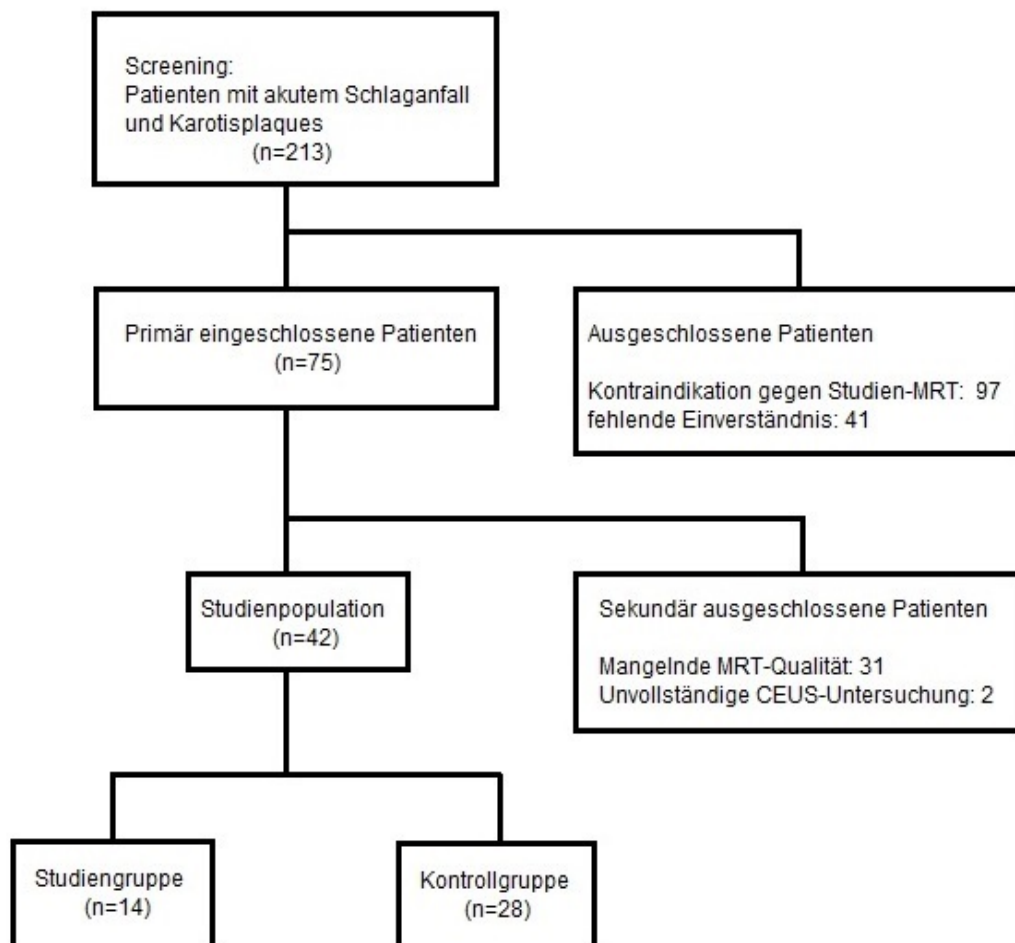


Abbildung 7: Flow chart Studieneinschluss

4.2 Beschreibung der Studienpopulation

4.2.1 Altersstruktur

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten einer Population von 42 Patienten, wovon 14 auf die Studien- und 28 auf die Kontrollgruppe entfielen, bearbeitet. Die Studiengruppe bestand aus Patienten mit akutem, kryptogenem Schlaganfall ipsilateral gelegen zu einer nicht-stenosierenden Karotisplaque, während die Kontrollgruppe aus Patienten mit ebensolchen Plaques, jedoch anderer Schlaganfallgenese und/oder kontralateral zur Plaque gelegenem Infarkt bestand.

Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss lag bei 70,8 Jahren und einem Altersmedian von 71 Jahren, die Altersspanne reichte von 50 bis 91 Jahren. Bezüglich des Alters lag hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf Studien- und Kontrollgruppe sowie des Geschlechts kein Unterschied vor (vgl. Abb. 8).

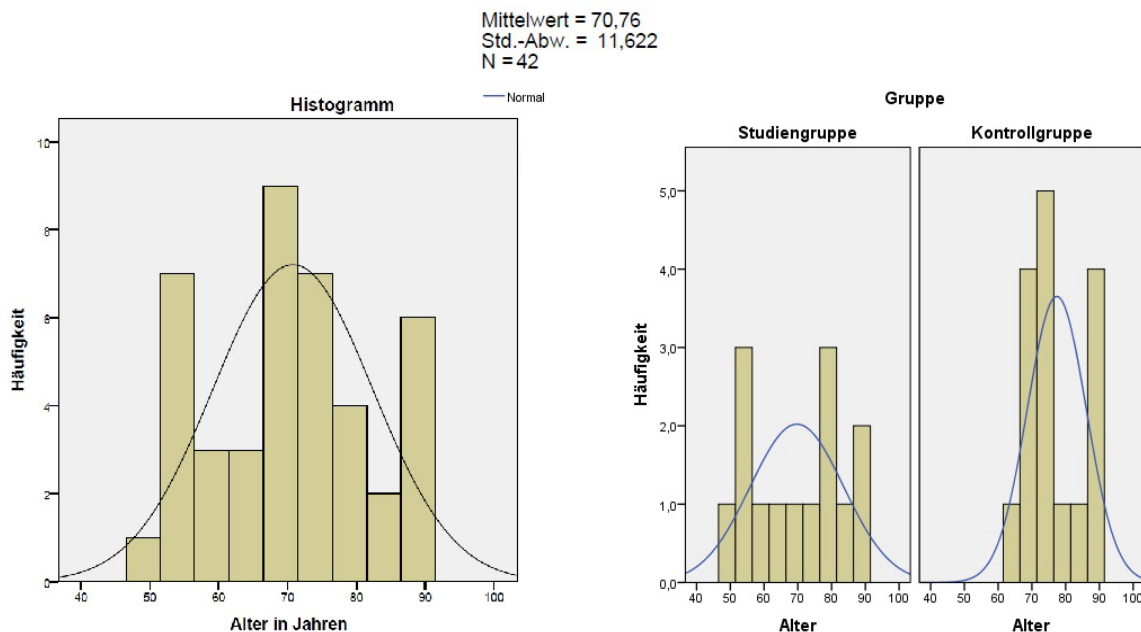


Abbildung 8: Altersverteilung in der Gesamtpopulation sowie Studien- und Kontrollgruppe

4.2.2 Schlaganfallgenese

Bei der Einteilung der Schlaganfallgenese anhand der TOAST-Klassifikation [1] ergab sich in der untersuchten Population die folgende Verteilung:

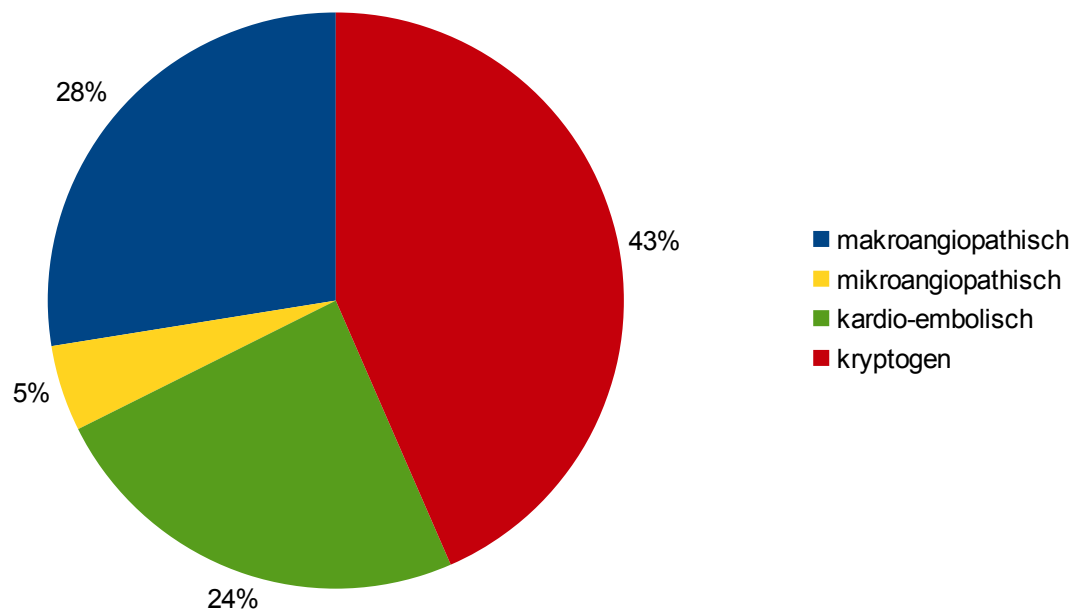


Abbildung 9: Verteilung der TOAST-Klassen in der Studienpopulation

Der im Studienkollektiv ermittelte NIHSS bei der Krankenhausaufnahme lag bei $2,76 \pm 3,05$ und zeigte keinen Unterschied bezüglich seiner Verteilung auf die Studien- oder Kontrollgruppe.

4.2.3 Verteilung der Risikofaktoren

Im Zuge der Datenerfassung wurde die Prävalenz der unter 3.2 aufgeführten kardio-vaskulären Risikofaktoren erhoben. Die Studien- und die Kontrollgruppe unterschieden sich bezüglich des Vorkommens der einzelnen Risikofaktoren in keinem Punkt (vgl. Tab 7).

	Studiengruppe n = 14	Kontrollgruppe n = 28	Gesamt n = 42
Alter in Jahren	69,7 ± 13,8	71,3 ± 10,6	70,8 ± 11,6
männlich	11/14 (78,6 %)	19/28 (67,9 %)	30/42 (73,8 %)
weiblich	3/14 (27,4 %)	8/28 (28,6 %)	11/42 (26,2 %)
Art. Hypertonus	10/14 (71,4 %)	20/28 (71,4 %)	30/42 (73,8 %)
Hypercholesterinämie	6/14 (42,9 %)	9/28 (32,1 %)	15/42 (35,7 %)
Diabetes mellitus	5/14 (35,7 %)	8/28 (28,6 %)	13/42 (31,0 %)
Nikotinabusus	6/14 (42,9 %)	13/28 (46,4 %)	19/42 (45,2 %)
Adipositas	1/14 (7,1 %)	4/28 (14,3 %)	5/42 (11,9 %)
Z.n. Apoplex/TIA	5/14 (35,7 %)	10/28 (35,7 %)	15/42 (35,7 %)
KHK	4/14 (28,6 %)	10/28 (35,7 %)	14/42 (33,3 %)
PAVK	0/14 (0,00 %)	5/28 (17,9 %)	4/42 (9,5 %)
Positive Familienanamnese	4/14 (28,6 %)	10/28 (35,7 %)	14/42 (33,3 %)

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika

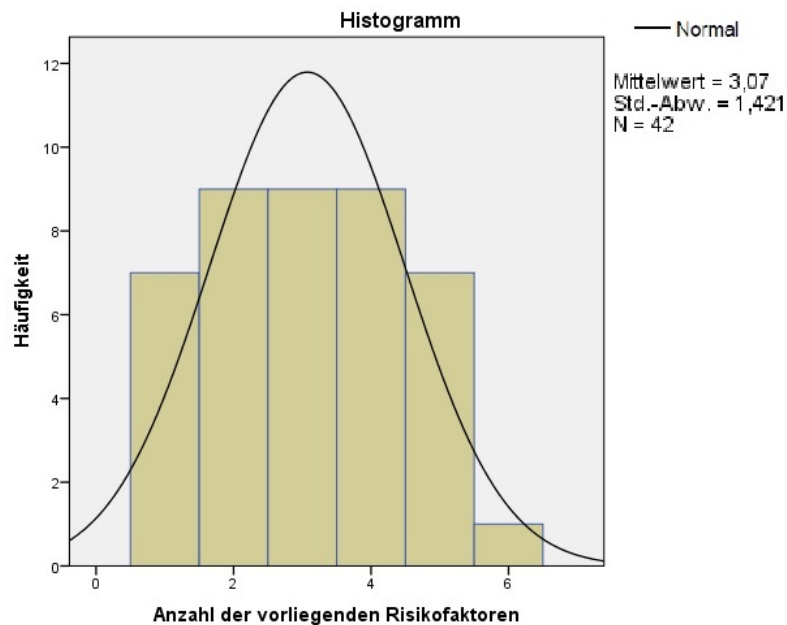


Abbildung 10: Häufigkeit der gleichzeitig vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Anzahl an Risikofaktoren, die pro Patient vorlagen, zeigte eine annähernde Normalverteilung (vgl. Abb. 10).

4.2.4 Medikation vor Krankenhausaufnahme

Im Rahmen der Ersterfassung der Patientendaten wurde die vor der Krankenhausaufnahme eingenommene Medikation dokumentiert. Von besonderem Interesse waren dabei Medikamente, die zur Modifikation der Koagulabilität, des Cholesterinspiegels oder des Blutdruckes beitragen.

Bezüglich der Einnahme der einzelnen Medikamente ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten der Studien- und der Kontrollgruppe feststellen.

4.2.5 Plaquemorphologie (AHA-LT)

Die Karotisplaques der 42 Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die modifizierten AHA-LT (Cai, Hatsukami et al. 2002), die Klassen I-II und VIII kamen in der untersuchten Population nicht vor (vgl. Abb. 11).

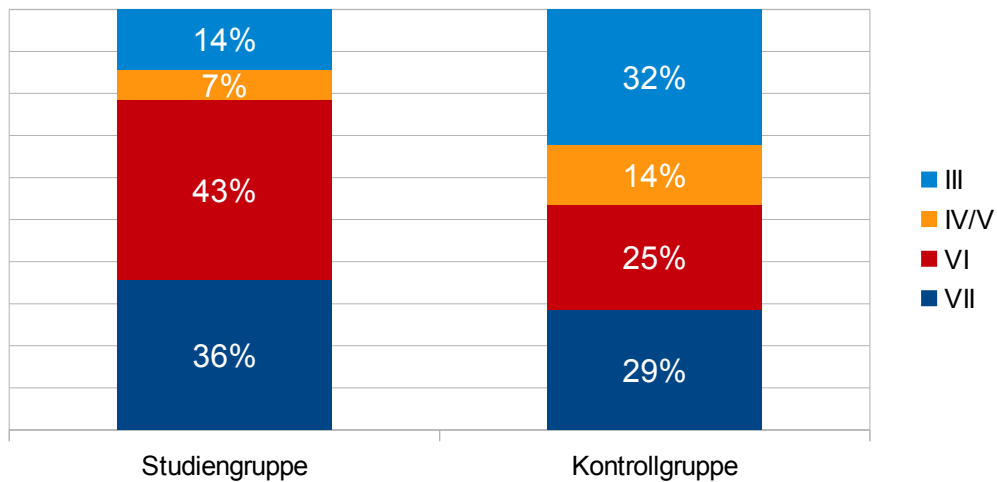


Abbildung 11: Häufigkeit der AHA-LT in Studien- und Kontrollgruppe

Die in Kontroll- und Studien-Gruppe unterschiedliche Häufigkeit an vulnerablen Plaques (39 vs. 50 %) sowie speziell von Klasse VI-Plaques (25 vs. 43 %) erreichte das Signifikanzniveau jedoch nicht ($p = 0,53$ bzw $p = 0,30$).

4.2.6 Lokaler Stenosegrad

Die in der Studiengruppe gemessenen Stenosegrade unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 12).

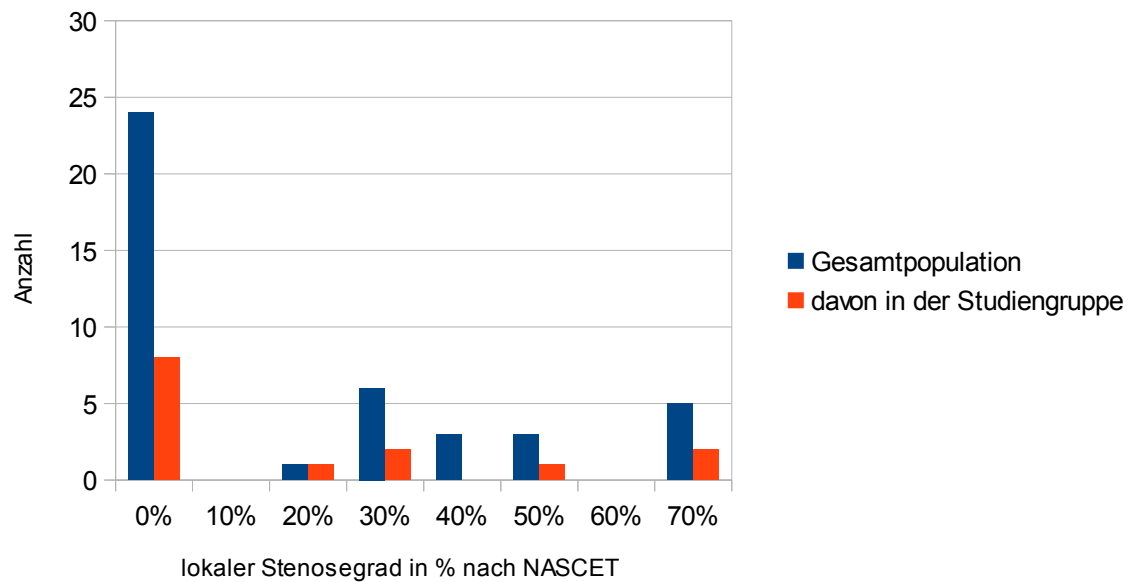


Abbildung 12: Verteilung der lokalen Stenosegrade in der Studienpopulation

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem Stenosegrad und dem Alter, Geschlecht oder der Schlaganfallgenese festgestellt werden.

4.2.7 Sonographische Kontrastmittelanreicherung (CEUS)

Die Kontrastmittelanreicherung, eingeteilt in die Grade 0-2 (Deyama, Nakamura et al. 2013), zeigte die in Abbildung 13 dargestellte Verteilung in der Studienpopulation.

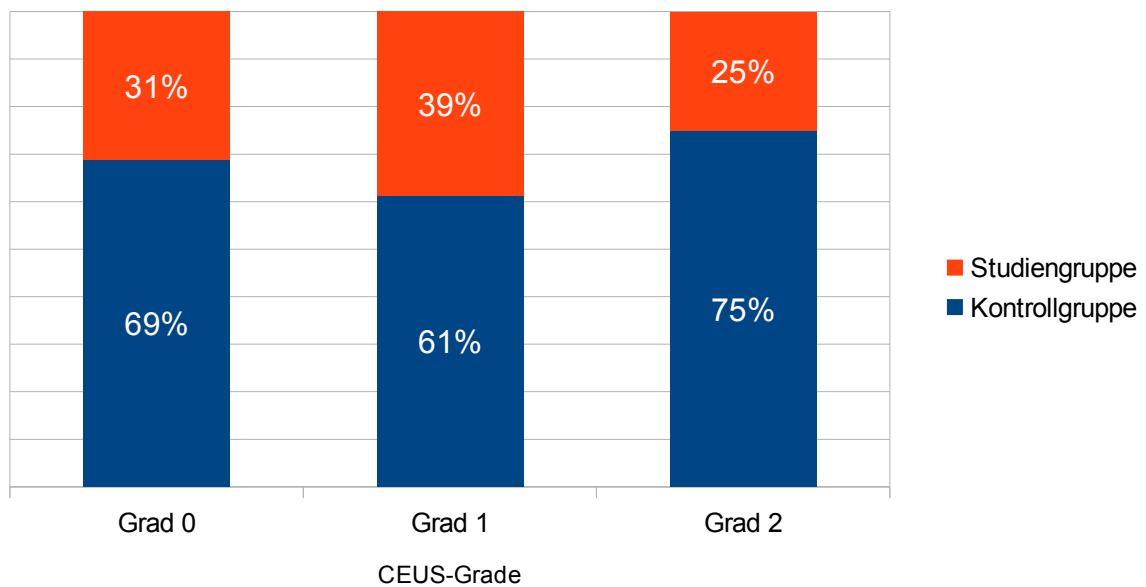


Abbildung 13: Häufigkeit der CEUS Grade in der Studienpopulation

Unterschiede in den CEUS-Graden bezüglich der Patientenverteilung auf Studien- oder Kontrollgruppe konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,77$).

4.3 Welche Befunde der bildgebenden Untersuchungen gehen mit einer erhöhten Plaquevulnerabilität einher?

4.3.1 Ein erhöhter lokaler Stenosegrad geht mit einer erhöhten Rate an vulnerablen Plaques einher

In Hinblick auf den Stenosegrad der ACI ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der AHA-LT feststellen ($p = 0,001$). Plaques mit einem Stenosegrad $<50\%$ wiesen nur in 1/6 der Fälle Zeichen der Vulnerabilität auf, während ab einem Stenosegrad von 50% nur noch Plaques der Klassen IV/V und VI vorgefunden wurden (vgl. Abb. 14).

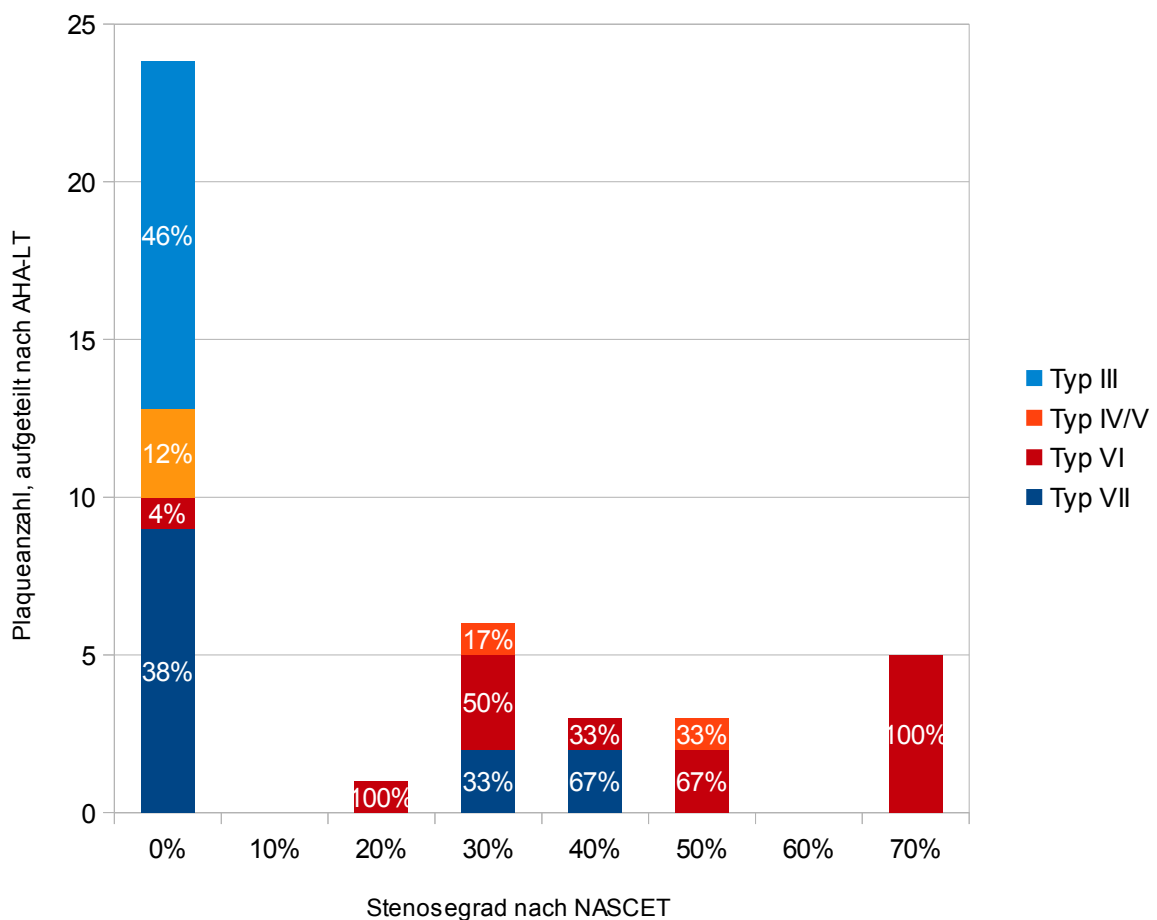


Abbildung 14: Prävalenz der AHA-LT in Abhängigkeit des lokalen Stenosegrades

Das Vorkommen vulnerabler Plaques der Klassen IV/V und VI insgesamt sowie von Klasse VI-Plaques im Besonderen wiesen, wie bereits die AHA-LT selbst, eine signifikant unterschiedliche Verteilung hinsichtlich des vorliegenden Stenosegrades auf (jeweils $p < 0,0005$).

Es zeigte sich, dass Plaque mit einem Stenosegrad $< 50\%$ nur in 17% der Fälle Zeichen einer erhöhten Vulnerabilität aufwiesen. Im Gegensatz dazu wurden alle Plaques ab einem lokalen Stenosegrad von 50% als vulnerabel identifiziert, bei einem Stenosegrad von 70% fanden sich ausschließlich Klasse VI-Plaques. Insgesamt wurden bei 43% der Patienten vulnerable Plaques festgestellt.

4.3.2 Eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung im CEUS geht mit einer erhöhten Rate an vulnerablen Plaques einher

In der vergleichenden Untersuchung der Ergebnisse der Ultraschall- und Kernspinuntersuchungen konnte ein positiver, jedoch nicht-linearer, Zusammenhang zwischen den CEUS-Graden und den in der MRT bestimmten AHA-LT festgestellt werden: Im MRT als vulnerabel eingestufte Plaques zeigten im Mittel eine stärkere Anreicherung im CEUS als nicht-vulnerable Plaques (vgl. Abb. 15).

Dieser Zusammenhang fand sich sowohl in Bezug auf die AHA-LT insgesamt ($p = 0,027$) als auch nach Dichotomisierung auf das Vorliegen der AHA-LT IV/V und VI als Zeichen erhöhter Plaquevulnerabilität ($p = 0,005$).

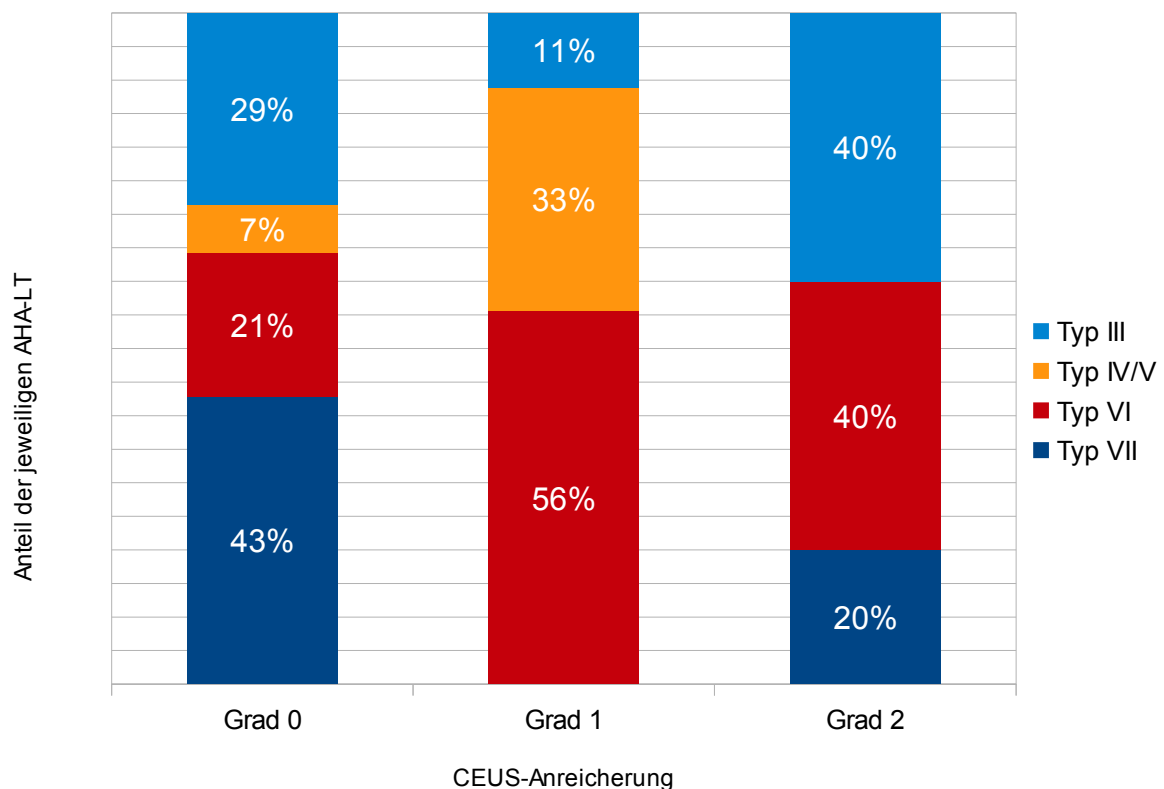


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen den CEUS-Graden und den AHA-LT

Da eine Unterscheidung der CEUS-Grade 1 und 2 teils schwierig und untersucherabhängig ist, wurden diese Grade versuchsweise als positiver Befund zusammengefasst und dem Grad 0 gegenübergestellt (Anreicherung vs. keine Anreicherung). Hierbei bleibt der Zusammenhang mit den AHA-LT in signifikantem Maß erhalten ($p = 0,034$). Gleiches gilt für das Vorliegen vulnerabler Plaques ($p = 0,019$).

Werden die Klasse VI-Plaques gesondert betrachtet, zeigen 50 % dieser eine Anreicherung im CEUS (Grad 1 oder 2), während dies nur bei 21 % der restlichen Plaques der Fall ist. Dieser Unterschied erreichte das Signifikanzniveau in der relativ kleinen Studienpopulation jedoch nicht ($p = 0,082$).

Dieser Unterschied in der Verteilung der AHA-LT besteht nicht, falls nur der CEUS-Grad 2 als positiver Untersuchungsbefund angesehen wird. Der p-Wert steigt in Bezug auf die AHA-LT im Allgemeinen auf 0,921 und in Bezug auf das Vorliegen vulnerabler Plaques auf 1,0.

4.3.3 Eine geringe Echogenität geht mit einer erhöhten Rate an Intraplaquehämorrhagien (Klasse VI-Plaques) einher

Für die Gesamtheit der vulnerablen Plaques (Klasse IV/V und VI) ließ sich kein Zusammenhang mit der Echogenität feststellen, es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit dem Anteil an Klasse VI-Plaques ($p = 0,050$).

Wie in Abb. 16 dargestellt wiesen Klasse VI-Plaques eine niedrigere Echogenität als die anderer Klassen auf. Unter den 16 untersuchten Plaques mit einem Echogenitätsgrad von ≥ 4 im Ultraschall fand sich im MRT lediglich bei einer Plaque Anzeichen eines Oberflächendefektes mit Hämorrhagie.

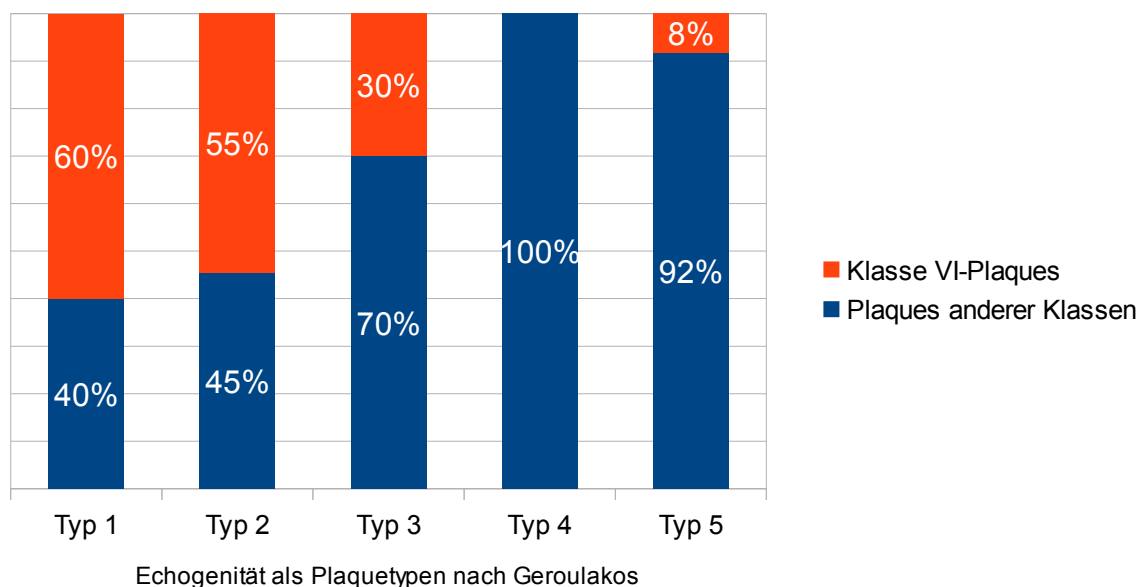


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der Echogenität und der Prävalenz von Klasse VI-Plaques

4.4 Bestehen Zusammenhänge zwischen der CEUS-Anreicherung, der Echogenität und dem Stenosegrad im Bereich einer Karotisplaque?

4.4.1 CEUS-Anreicherung, Echogenität und lokaler Stenosegrad zeigen untereinander keine Zusammenhänge

In der untersuchten Population ließen sich jeweils isoliert die unter 4.3 genannten Zusammenhänge zwischen der Prävalenz vulnerabler Plaques und sowohl der Kontrastmittelanreicherung im CEUS, der Plaqueechogenität als auch dem lokalen Stenosegrad der untersuchten ACI feststellen.

Gleichzeitig fand sich kein Zusammenhang zwischen diesen drei sonographisch ermittelten Parametern, sodass diese als voneinander unabhängig angesehen werden können (vgl. Abb. 17-19).

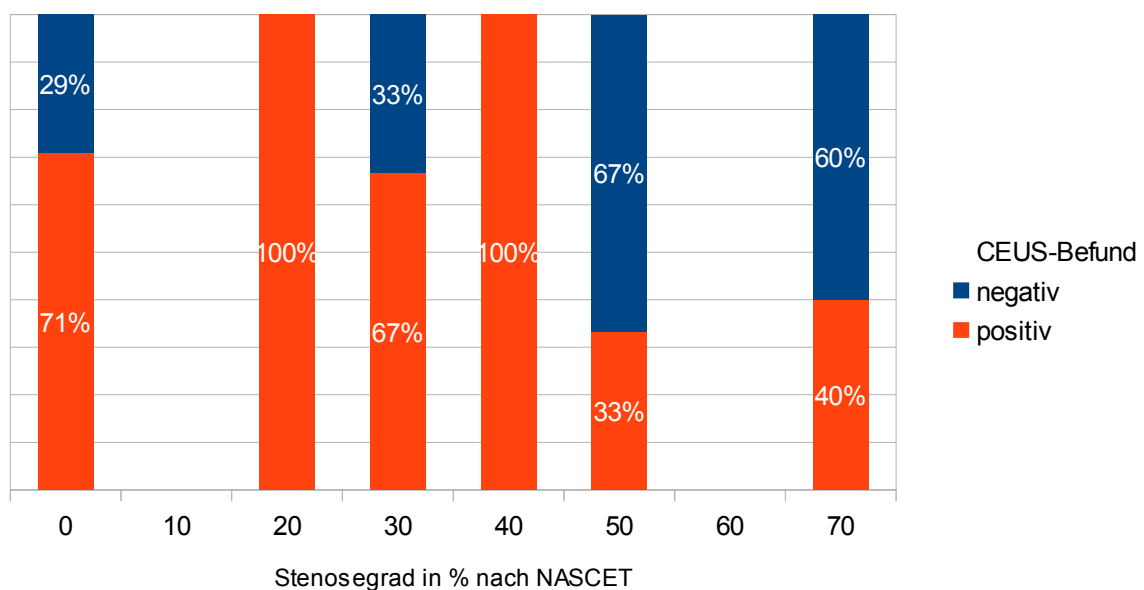


Abbildung 17: CEUS-Befund in Abhängigkeit des Stenosegrades (Pearson Chi-Quadrat $p = 0,49$)

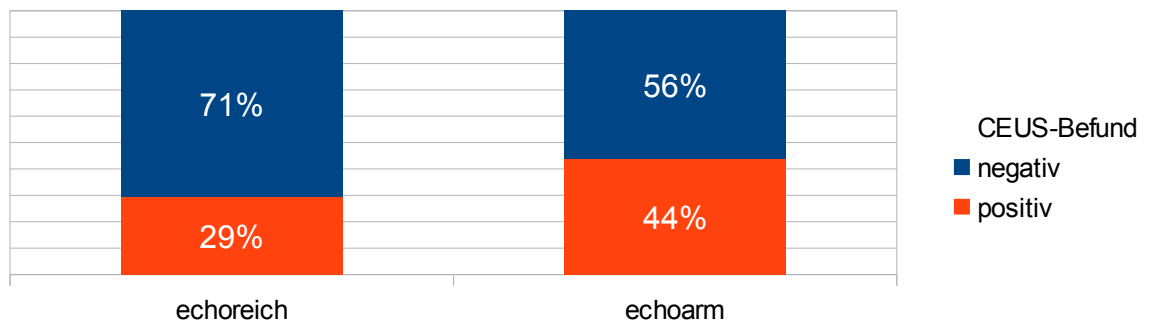


Abbildung 18: CEUS-Befunde in Abhängigkeit der Echogenität (Fisher-Exakt-Test $p = 0,48$)

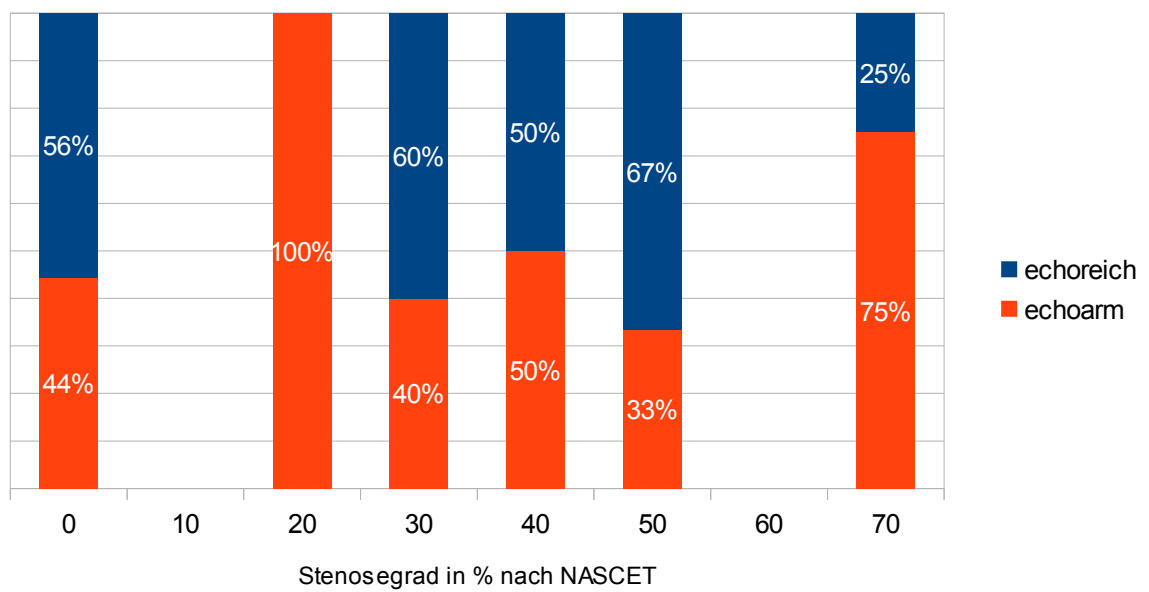


Abbildung 19: Echogenität in Abhängigkeit des Stenosegrades (Pearson Chi-Quadrat $p = 0,71$)

4.5 Welche Faktoren beeinflussen die Prävalenz vulnerabler Plaques?

4.5.1 Vulnerable Plaques treten in den verschiedenen TOAST-Klassen der Schlaganfallgenese unterschiedlich häufig auf

Nach Dichotomisierung der AHA-LT (in vulnerable und nicht-vulnerable Plaques) zeigten sich Unterschiede im Vorkommen vulnerabler Plaques allgemein ($p = 0,044$) sowie Klasse VI-Plaques im Besonderen ($p = 0,015$) (vgl. Abb. 20).

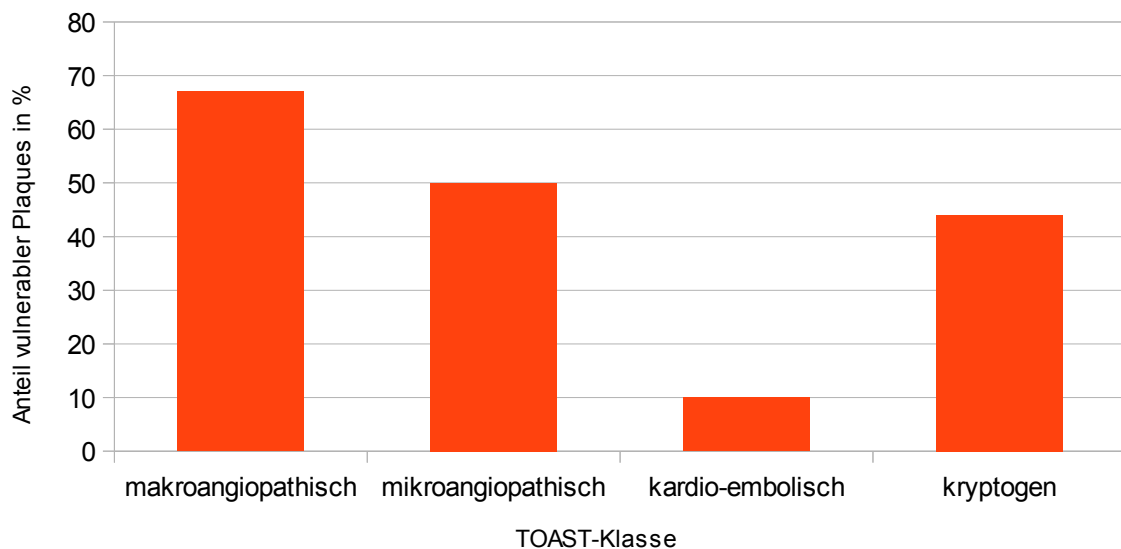


Abbildung 20: Prozentualer Anteil an vulnerablen Plaques in der Studienpopulation, nach TOAST-Klassen getrennt (Schlaganfälle der Klasse „andere, definitive Ursache“ traten in der untersuchten Population nicht auf)

88,9 % der vulnerablen Plaques traten bei kryptogener und makroangiopathischer Schlaganfallgenese auf. Bei eingebluteten Plaques der Klasse IV wird der Unterschied noch deutlicher, diese traten bei keinem der Patienten mit mikroangiopathischen oder kardioembolischen Schlaganfällen auf.

4.5.2 Bei Hypercholesterinämie treten vermehrt Intraplaquehämorrhagien (Klasse IV-Plaques) auf

Mit Ausnahme der Hypercholesterinämie, die mit einem höheren Anteil an Klasse VI-Plaques bei den betroffenen Patienten vergesellschaftet war, ließ sich für keinen anderen der kardiovaskulären Risikofaktoren ein Einfluss auf die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen feststellen.

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie wurden in 53 % der Fälle Klasse VI-Plaques festgestellt, wohingegen diese nur bei 19 % der Patienten ohne Hypercholesterinämie vorlagen ($p = 0,035$) (vgl. Abb. 21).

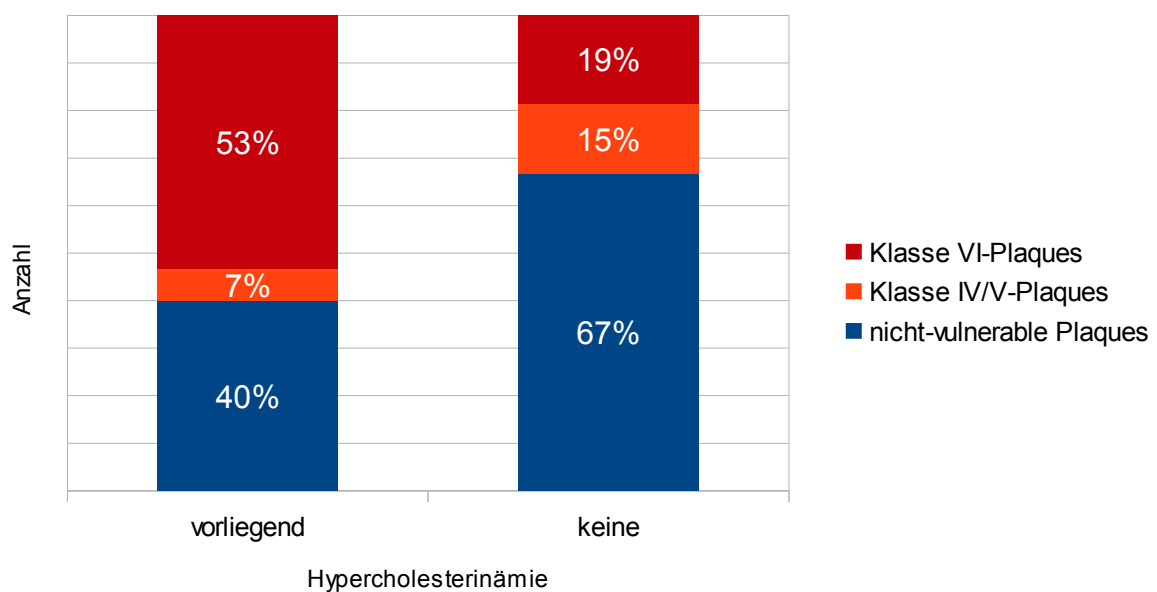


Abbildung 21: Häufigkeit von vulnerablen und speziell Klasse VI-Plaques in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypercholesterinämie

Die restlichen bestimmten Parameter wie das Kontrastmittelverhalten im CEUS oder der gemessene Stenosegrad wurden durch den Cholesterinspiegel nicht beeinflusst.

4.5.3 Bei Einnahme von Hydrochlorothiaziden (HCT) treten keine Intraplaquehämorrhagien oder positiven CEUS-Befunde auf

Von alle untersuchten Einzelmedikamenten konnte nur für HCT ein Einfluss auf die Endpunkte der bildgebenden Untersuchungen festgestellt werden.

Bei Patienten, die HCT einnahmen, konnten weder Klasse VI -Plaques ($p = 0,018$) noch Kontrastmittelanreicherungen im CEUS ($p = 0,017$) festgestellt werden (vgl. Abb. 22).

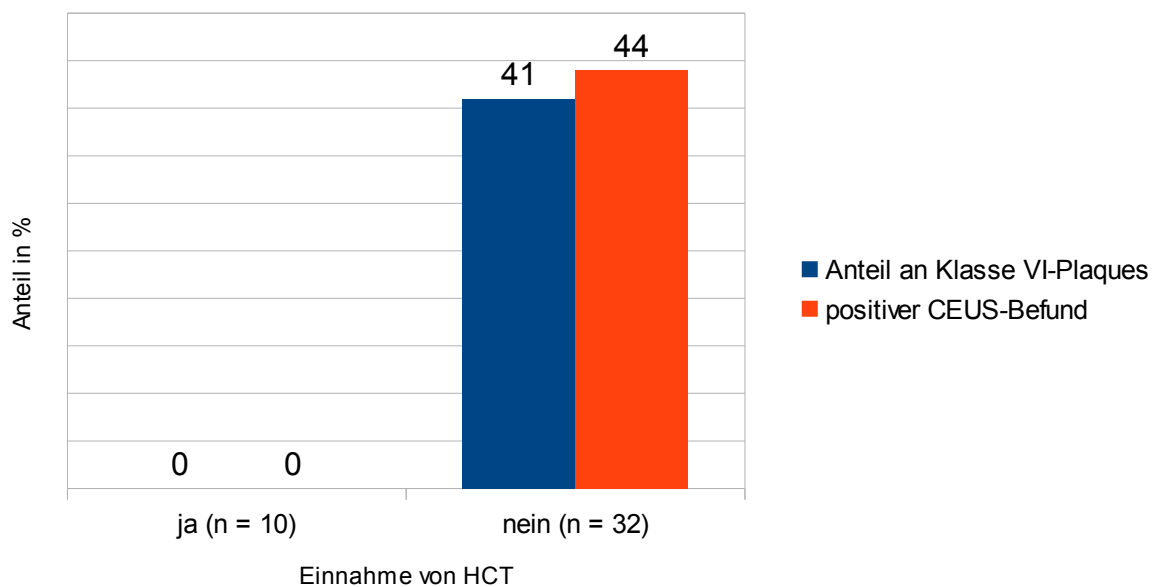


Abbildung 22: Prävalenz von Klasse VI-Plaques sowie eines positiven CEUS-Befundes in Abhängigkeit der Einnahme von Hydrochlorothiaziden

4.6 Wie hoch liegen Sensitivität und Spezifität der sonographischen Untersuchungsmodalitäten (CEUS, Stenosegrad) bezüglich der Detektion vulnerabler Plaques?

Nachdem im vorangehenden Abschnitt wertungsfrei nach Zusammenhängen gesucht wurde, untersucht der folgende Teil den diagnostischen Wert der CEUS-Untersuchungen sowie der Bestimmung des Stenosegrades bei der Erkennung vulnerabler Plaques.

Gegenwärtig wird ein Stenosegrad der ACI ≥ 70 % nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991) als Indikation für die operative Behandlung asymptomatischer Stenosen angesehen (Eckstein, Fründ A. et al. 2012), entsprechend wurde dieser Grenzwert auch als möglicher Indikator für eine erhöhte Plaquevulnerabilität bei Betrachtung der Gesamtpopulation verwendet.

Für Plaques, die ipsilateral zu einem Apoplex gelegen sind, wird eine invasive Sanierung ab einem Stenosegrad von > 50 % nach NASCET empfohlen (Eckstein, Fründ A. et al. 2012). Deshalb wurde für die Subgruppe von Patienten mit derartigen Plaques ein Stenosegrad von > 50 % nach NASCET als möglicher Indikator für erhöhte Vulnerabilität untersucht.

Hinsichtlich der KM-Anreicherung im CEUS wurden zwei Definitionen eines positiven Befundes untersucht. Die im weiteren als CEUS 1+ bezeichnete Methode wertet jegliche Anreicherung als positiven Befunde, während die Methode CEUS 2 nur eine starke Anreicherung entsprechend CEUS Grad 2 als solchen wertet.

4.6.1 Sensitivität

Insgesamt wurden im MRT-Plaques imaging bei 18 Patienten Karotisplaques der AHA-LT IV/V und VI gefunden. Die Sensitivität wurde nach der gängigen Definition als Anteil der vulnerablen Plaques, die von der jeweiligen Untersuchung erkannt wurden, an der Gesamtzahl aller vulnerablen Plaques berechnet.

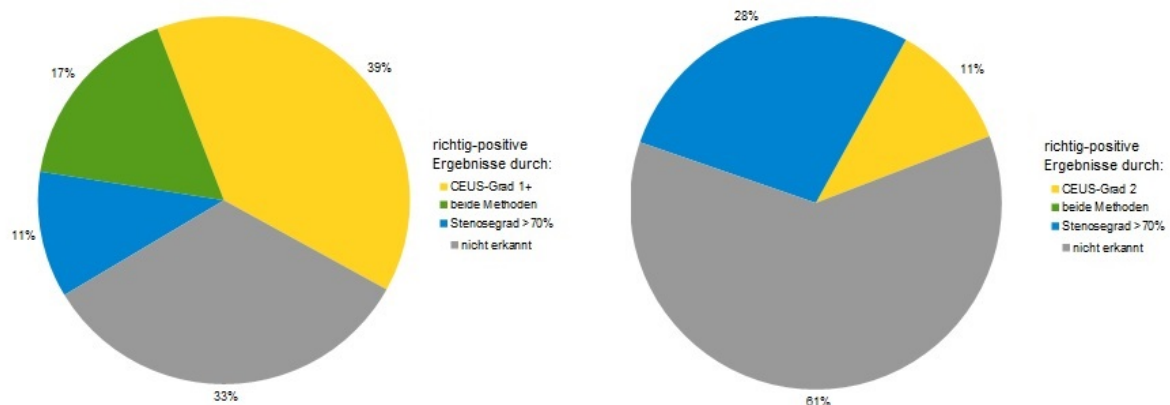


Abbildung 23: Sensitivität bezüglich der Erkennung vulnerabler Plaques durch die Methoden CEUS 1+ und CEUS 2, ergänzt durch die Bestimmung des lokalen Stenosegrades (Gesamtpopulation)

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass die Methode CEUS 1+ in der betrachteten Population mit 55 % die fünffache Sensitivität der Methode CEUS 2 aufweist. Gleichzeitig kommt es zu einer Überschneidung zwischen den richtig-positiven Ergebnisse von CEUS 1+ und der Stenosegradbestimmung, die bei Methode CEUS 2 nicht auftritt (vgl. Abb. 23).

Geht man bereits bei einem positiven Ergebnis in einer Untersuchung vom Vorliegen einer vulnerablen Plaque aus, ergibt sich für Methode CEUS 2 eine kombinierte Sensitivität von 39 %. Für die Methode CEUS 1+ liegt die kombinierte Sensitivität bei 67 % und die Anzahl der erkannten vulnerablen Plaques steigt im Vergleich zur Diagnose durch reine Stenosegradbestimmung auf das 2,4-fache.

4.6.2 Spezifität

Bei 24 Patienten des untersuchten Kollektivs wurden im MRT-Plaquescanning keine Anzeichen für eine erhöhte Vulnerabilität festgestellt. Die Spezifität wurde analog zur Sensitivität als die Wahrscheinlichkeit für ein negatives Testergebnis beim Vorliegen einer nicht-vulnerablen Plaque berechnet.

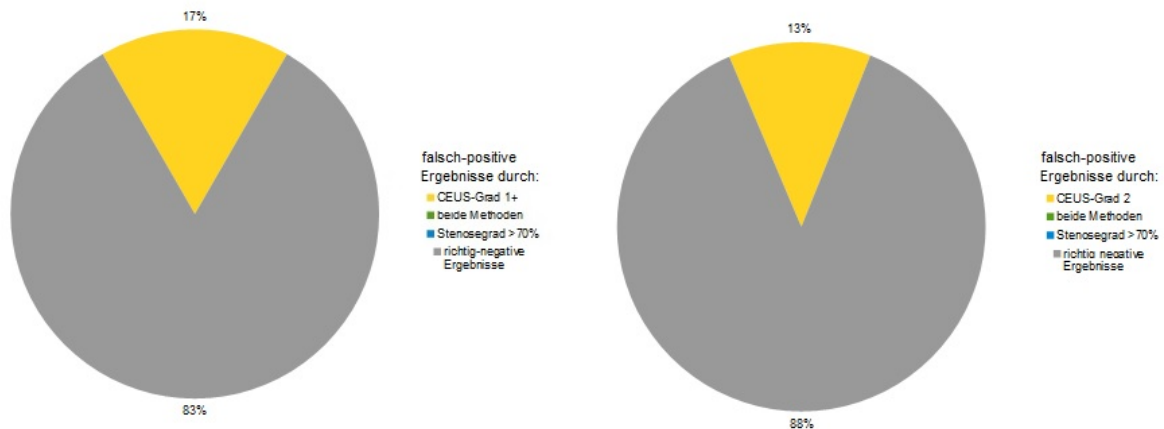


Abbildung 24: Spezifität bezüglich der Erkennung vulnerabler Plaques durch die Methoden CEUS 1+ und CEUS 2, ergänzt durch die Bestimmung des lokalen Stenosegrades (Gesamtpopulation)

Es zeigt sich, dass die Verwendung eines Stenosegrenzwertes von 70 % als Indikator für die Vulnerabilität keine falsch-positiven Ergebnisse liefert und die Spezifität somit bei 100 % liegt. Die Methoden CEUS 1+ und CEUS 2 weisen eine ähnlich hohe Spezifität von 83 % bzw. 87 % auf (vgl. Abb. 24).

4.6.3 Sensitivität und Spezifität in der Kombination CEUS-Stenosegrad

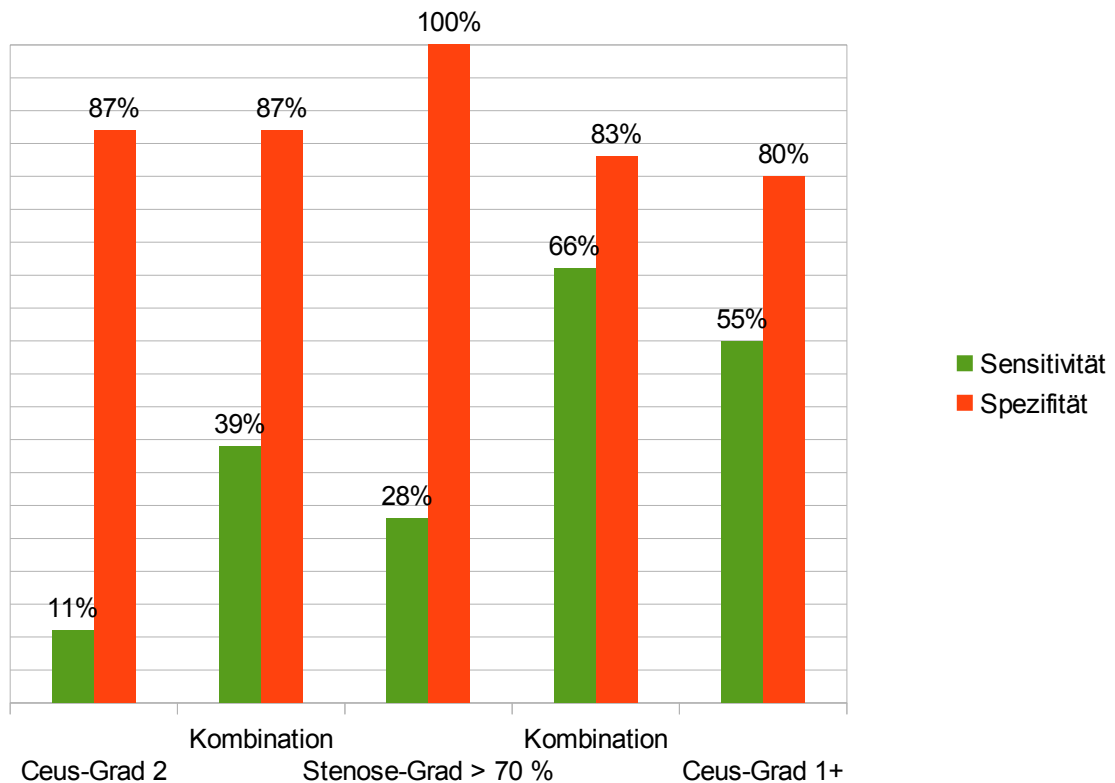


Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität der Stenosegradbestimmung sowie des CEUS hinsichtlich der Detektion vulnerabler Plaques in der Gesamtpopulation

Gegenwärtig kann die Indikation für eine Karotis-TEA bei asymptomatischen Patienten durch einen Stenosegrad der ACI > 70 % (Eckstein, Fründ A. et al. 2012) gestellt werden.

Von den 42 untersuchten Patienten wären durch dieses Vorgehen fünf Patienten operiert worden, bei denen auch tatsächlich eine vulnerable Plaque vorlag. Gleichzeitig wären jedoch bei 13 Patienten vulnerable Plaques nicht als solche erkannt worden.

Bei den Ultraschallmethoden zeigte sich die Methode CEUS 2 der Methode 1+ mit Hinsicht auf die Ergebnissicherheit insgesamt deutlich unterlegen (s.4.6.1).

Die Methode CEUS 1+ weist bei Untersuchung des gesamten Studienkollektivs eine beinahe doppelt so hohe Sensitivität für die Detektion vulnerabler Plaques als der Rückschluss über den Stenosegrad auf (55 vs. 28 %).

Kombiniert man die CEUS-Methoden mit der Bestimmung des Stenosegrades und wertet die beurteilte Plaque als vulnerabel sobald eine der Untersuchungen ein positives Ergebnis liefert, steigt die Sensitivität auf 66 %. Hierbei treten jedoch im Gegensatz zur alleinigen Berücksichtigung des Stenosegrades auch falsch-positive Ergebnisse auf (vgl. Abb. 25).

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass dem perioperativen Schlaganfallrisiko von bis zu 3 % das Risiko eines Schlaganfalles durch nicht-stenosierende, asymptomatische Karotisplaques gegenübersteht, dessen Ausmaß noch nicht abschließend geklärt ist.

Anschließend wurde die statistische Auswertung unter Ausschluss aller Patienten aus der Kontrollgruppe wiederholt, um eine Aussage zur Diagnosesicherheit von vulnerablen Plaques bei symptomatischen Patienten treffen zu können. Die so gebildete Subgruppe besteht aus 14 Patienten mit ipsilateral zur untersuchten Plaque ausgetretenen Ausfallserscheinungen.

Da für symptomatische Karotisstenosen im Gegensatz zu asymptomatischen entsprechend der aktuellen Leitlinie (Eckstein, Fründ A. et al. 2012) bereits ab einem lokalen Stenosegrad von 50 % nach NASCET eine operative oder interventionelle Behandlung empfohlen wird, wurde für die folgenden Berechnungen dieser Grenzwert gesetzt.

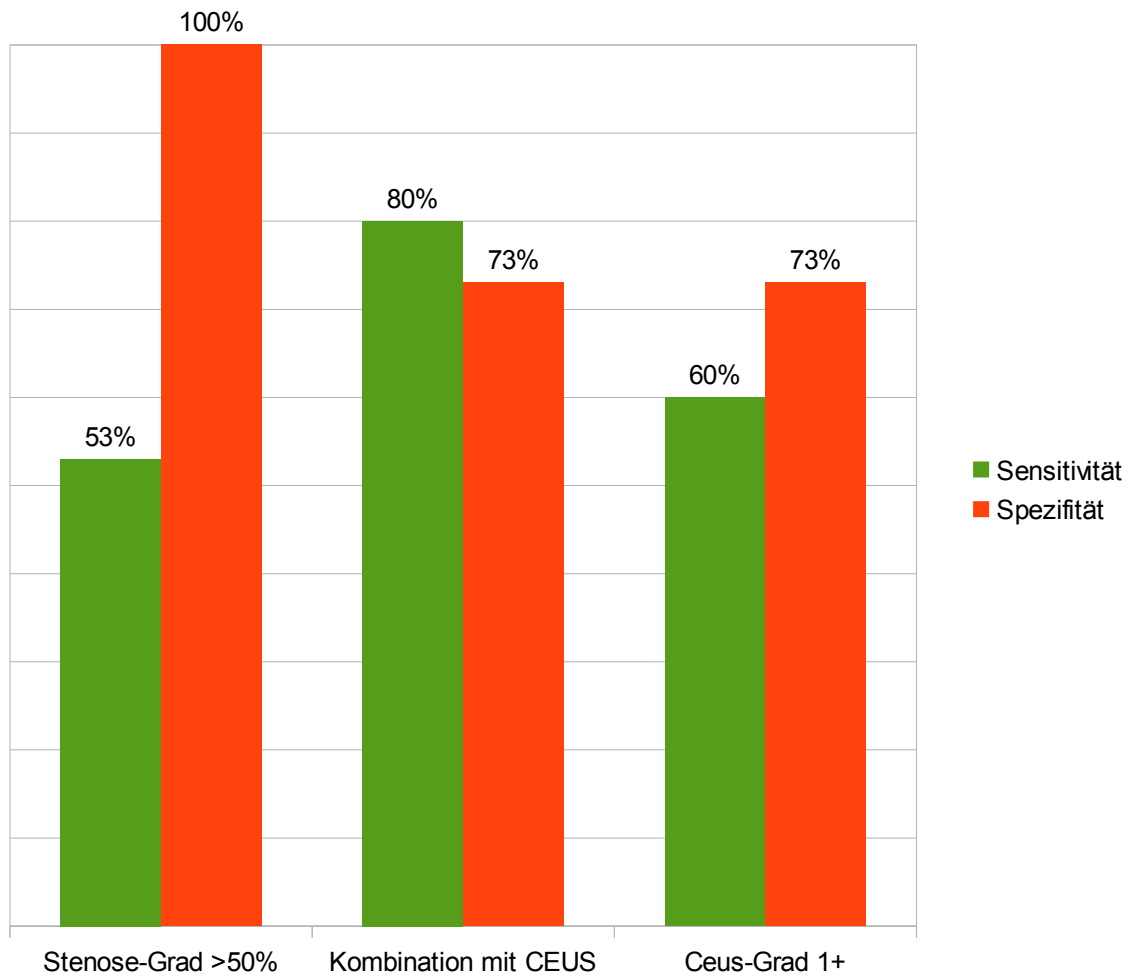


Abbildung 26: Statistische Eckdaten für symptomatische Karotis-Stenosen (mit einer OP-Indikation ab 50 % Stenosegrad)

Erneut zeigt sich, wie bereits in der Gesamtpopulation, bei alleinigem Heranziehen des Stenosegrades eine Spezifität von 100 %, während die Sensitivität bei 53 % liegt (vgl. Abb. 26).

Die Kombination beider Untersuchungen weist mit 80 % die höchste Sensitivität für die sonographische Detektion vulnerabler, symptomatischer Karotisplaques auf, jedoch kommt es hierbei zu 3 falsch-positiven Ergebnissen.

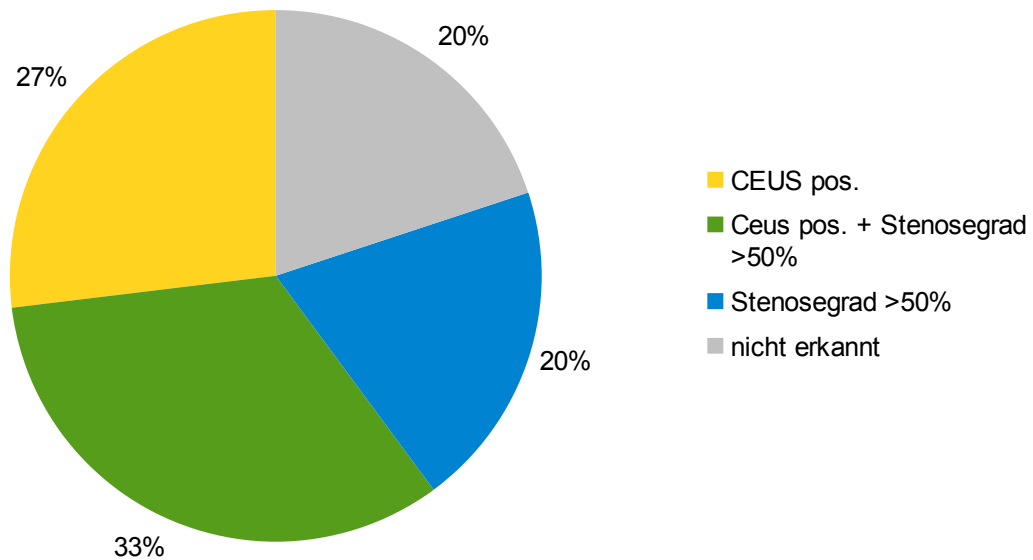


Abbildung 27: Detektion der vulnerablen, symptomatischen Karotisplaques durch die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten

Die erhöhte Sensitivität der Kombination CEUS – Stenosegradbestimmung kann durch die unter 4.4.1 gezeigte Unabhängigkeit der Ergebnisse beider Untersuchungen begründet werden: 47 % aller vulnerablen, symptomatischen Plaques können nur von einer der beiden Untersuchungsmodalitäten detektiert werden (vgl. Abb. 27).

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich in der Studiengruppe neben Schlaganfällen mit unklarer Genese auch solche mit mehreren möglichen Ursachen befinden. Ob die vulnerable Plaque in diesen Fällen Ursache des Schlaganfalles war, konnte nicht festgestellt werden.

5 Diskussion

- 1) In der Studiengruppe zeigten sich vermehrt Klasse VI-Plaques ohne eine Erhöhung des Anteils der vulnerablen Plaques insgesamt. Beim Vorliegen vulnerabler Plaques kam es häufiger zu einem makroangiopathischen oder kryptogenen Schlaganfall, seltener zu einem kardioembolischen.
- 2) Alle Plaques mit einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ wurden im MR-Plaque-Imaging als vulnerabel eingestuft.
- 3) Klasse VI-Plaques zeigten sich häufiger echoarm als Plaques der übrigen Klassen, für die vulnerablen Plaques insgesamt besteht kein derartiger Zusammenhang.
- 4) Plaques reicherten im CEUS vor allem bei makroangiopathischer Genese Kontrastmittel an, während Plaques bei kardioembolischer Genese keine Anreicherung zeigten.
- 5) 53 % der Patienten mit Hypercholesterinämie wiesen vulnerable Plaques auf im Vergleich zu 19 % derer ohne diesen Risikofaktor.
- 6) Unter Therapie mit HCT wurden keine Klasse VI-Plaques und fehlende Anreicherung im CEUS festgestellt, diese Unterschiede erreichen das Signifikanzniveau.
- 7) Vulnerable Plaques zeigten häufiger eine KM-Anreicherung im CEUS als nicht-vulnerable.
- 8) Zwischen dem Stenosegrad und der Anreicherung im CEUS ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen.
- 9) Bei symptomatischen Patienten konnten vulnerable Plaques mit einer Sensitivität von 53 % durch eine Stenosegradbestimmung ($> 50\%$ nach NASCET) festgestellt werden. In Kombination mit einer CEUS-Untersuchung steigt diese auf 80 %, gleichzeitig sinkt hierdurch jedoch Spezifität von 100 % auf 73 %.

Zu 1):

Die Studiengruppe umfasst Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und einer Plaque der ACI ipsilateral zur affektierten Hemisphäre mit einer Mindestdicke von 2 mm und einem Stenosegrad $< 70\%$ nach NASCET. In der Kontrollgruppe wurden Patienten zusammengefasst, die beim Vorliegen einer solchen Plaque gemäß der TOAST-Klassifikation als mikroangiopathisch oder kardioembolisch eingeteilt wurden oder bei denen eine solche Plaque kontralateral festgestellt werden konnte, letzteres ohne Berücksichtigung der TOAST-Einteilung. In der Studiengruppe zeigten sich vermehrt Klasse IV-Plaques als Zeichen einer akuten Hämorrhagie sowie Unterbrechung der Plaqueoberfläche. Hinsichtlich der Gesamtheit der vulnerablen Plaques, welche auch die at-risk-Typen IV und V mit noch intakter fibröser Kappe aber lipidreichem/nekrotischem Kern beinhaltet, ließen sich jedoch keine Unterschiede zur Kontrollgruppe feststellen. Somit konnte lediglich beim Vorliegen einer nicht-stenosierenden Plaque mit Hämorrhagie ein vermehrtes Auftreten von ipsilateralen Symptomen beobachtet werden, was sich mit der Literatur deckt (Lusby, Ferrell et al. 1982, Lusby, Woodcock et al. 1982, Teng, Sadat et al. 2014, Takaya, Yuan et al. 2006).

Ungeachtet der Gruppenzuordnung zeigten sich vulnerable Plaques einschließlich der at-risk-Typen vor allem bei als kryptogen oder makroangiopathisch eingestuften Schlaganfällen entsprechend der unterschiedlichen Risikofaktoren, welche der jeweiligen Genese zugrunde liegen (Grau, Weimar et al. 2001, Wang, Xu et al. 2013, Zhao, Wang et al. 2015).

zu 2):

Für das MR-Plaque-Imaging konnte wiederholt eine signifikante Übereinstimmung mit histologischen Untersuchungen festgestellt werden (Coombs, Rapp et al. 2001, Chu, Kampschulte et al. 2004, Lukanova, Nikolov et al. 2015, Puppini, Furlan et al. 2006). Im Falle höhergradiger Stenosen konnten höhere Raten an Hämorrhagien und damit vulnerablen Plaques

festgestellt werden, welche als Triebkraft für ein zunehmendes Plaqueswachstum angesehen werden (Underhill, Yuan et al. 2009, Sun, Underhill et al. 2012). Entsprechend der aktuell gültigen „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ (Lusby, Ferrell et al. 1982, Eckstein, Fründ A. et al. 2012) kann eine Karotisendarterektomie bei symptomatischen Plaques ab einem Stenosegrad von 50 % erwogen werden, um das Risiko eines Reinfarktes zu reduzieren. Im untersuchten Kollektiv konnten bei allen dieser Plaques Zeichen einer erhöhten Vulnerabilität im MR-Plaques imaging nachgewiesen werden.

Zu 3):

In verschiedenen Studien konnten Intra-Plaques-Hämorrhagien gehäuft in echoarmen Plaques festgestellt werden (European Carotid Plaque Study Group 1995, El-Barghouty, Levine et al. 1996, Nagano, Yamagami et al. 2008). Auf zellulärer Ebene konnte nachgewiesen werden, dass echoarme Plaques deutlich zellreicher sind als echoreiche (Goncalves, Moses et al. 2003), was über inflammatorische Aktivitäten zur vermehrten Plaquesvulnerabilität führen kann. Dementsprechend wird für echoarme Plaques ein höheres Schlaganfallsrisiko beschrieben (el-Barghouty, Nicolaidis et al. 1996), unabhängig vom vorliegenden Stenosegrad (Aldemir, Apaydin et al. 2012, Brinjikji, Rabinstein et al. 2015, Huibers, de Borst et al. 2016).

Zu 4):

Das im CEUS verwendete Sonovue® ist ein streng intravasales Kontrastmittel (de Jong, Emmer et al. 2009), welches zur Darstellung von Neovaskularisationen in Plaques verwendet werden kann (Sun, Liu et al. 2013, Li, He et al. 2014). In Plaques von Patienten, deren Schlaganfallgenese als kardioembolisch eingestuft wurde, fanden sich keine Hinweise auf derartige Gefäßneubildungen im CEUS, bei makroangiopathischer und kryptogener Genese fanden sich in 58 % bzw. 33 % der Fälle Neovaskularisationen. Dies repräsentiert die unterschiedliche

Plaquezusammensetzung bei verschiedenen Schlaganfall-Subtypen (Amarenco, Bogousslavsky et al. 2009) unabhängig vom Stenosegrad. Daraus lässt sich ableiten, dass CEUS in der Lage ist, vulnerable Plaques darzustellen. Dies wurde bereits in Vergleichsstudien mit histologischen Präparaten nachgewiesen (Coli, Magnoni et al. 2008, Motoyama, Saito et al. 2019).

Zu 5):

In der untersuchten Population zeigt das Vorliegen einer Hypercholesterinämie bei Studieneinschluss einen deutlichen Zusammenhang mit dem Auftreten vulnerabler Plaques und ischämischen Hirninfarkten. Diese Assoziation wurde bereits wiederholt beobachtet (Djelilovic-Vranic, Alajbegovic et al. 2013, Baroncini, de Castro Sylvestre et al. 2015, Mi, Sun et al. 2016). Unter lipidspiegelsenkender Therapie konnte eine Zunahme der Echogenität als Zeichen einer verminderten Plaquivulnerabilität festgestellt werden (Ibrahimi, Jashari et al. 2015). Neben lipidabhängigen werden auch pleiotrope Effekte in Hinsicht auf die Entstehung und den Progress von Atherosklerose diskutiert (Puato, Zambon et al. 2014), bezüglich letzterer besteht aktuell jedoch keine sichere Evidenz (Robinson 2008, Makris, Lavidia et al. 2010, Pedersen 2010). Wiederholt konnte die Hypercholesterinämie als Indikator für einen schlechteren Verlauf nach einem ischämischen Schlaganfall (Xu, Zhang et al. 2014) oder eine erhöhte Reinfarktrate (Kumral, Evyapan et al. 2014, Zhao, Wang et al. 2015) nachgewiesen werden.

Zu 6):

Positive Effekte der Einnahme von Thiaziden in Hinsicht auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurden wiederholt beschrieben (SHEP Cooperative Research Group 1991, ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial 2002), wobei neben blutdrucksenkenden auch antioxidative Effekte diskutiert werden (Messerli,

Grossman et al. 2003, Nakane, Kamouchi et al. 2015). Nach dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls wurde bei Thiazideinnahme eine bessere funktionale Wiederherstellung beobachtet (Shih, Lin et al. 2014). Bezüglich der im untersuchten Kollektiv festgestellten Unterschiede der Komposition atherosklerotischer Plaques oder deren Verhalten im Ultraschall unter Thiazidtherapie finden sich in der Literatur keine Daten.

Zu 7):

Plaques, die im MR-Plaque-Imaging als vulnerabel eingestuft wurden, zeigten auch im CEUS eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung. Im CEUS können die Vasa vasorum dargestellt werden (Staub, Schinkel et al. 2010), welche als Marker vulnerabler Plaques anzusehen sind. Studien zeigten eine gute Übereinstimmung der Kontrastmittelanreicherung im CEUS mit dem histologischen Plaqueaufbau (Faggioli, Pini et al. 2011, Schmidt, Fischer et al. 2017), sowie vermehrten Mikroemboliesignalen in der transkraniellen Dopplersonographie (Faggioli, Pini et al. 2011).

Zu 8):

Die Plaqueanreicherung im CEUS, die auf der Darstellung der Vasa vasorum beruht, zeigt keinen direkten Zusammenhang mit dem Stenosegrad. In vergleichenden Studien konnten Intra-Plaque-Hämorrhagien durch Neovaskularisationen bei Risikopatienten über alle Stenosegrade verteilt festgestellt werden (Zhao, Underhill et al. 2011, van den Bouwhuisen, Bos et al. 2015). Mikroemboliesignale als Zeichen vulnerabler Plaques zeigten einen Zusammenhang mit der CEUS-Anreicherung, jedoch nicht mit dem lokalen Stenosegrad oder der Plaqueechogenität (Zhou, Xing et al. 2013). Umgekehrt konnte jedoch beim Vorliegen von Intra-Plaque-Hämorrhagien eine Stenoseprogression im zeitlichen Verlauf festgestellt werden (Sun, Underhill et al. 2012). Bei den im untersuchten Kollektiv erhobenen Daten handelt es sich um Momentaufnahmen, sodass sich eine Aussage über die zeitliche Entwicklung nicht treffen lässt. Verwendet man die CEUS-Anreicherung als

Surrogatparameter für das Vorliegen einer vulnerablen Plaque, lässt sich die in der Literatur beschriebene Unabhängigkeit für deren Vorliegen vom Stenosegrad nachvollziehen.

Zu 9):

Von den untersuchten Plaques zeigten sämtliche mit einem Stenosegrad ≥ 50 % nach NASCET Zeichen erhöhter Vulnerabilität im MRT-Plaque-Imaging, sodass eine Spezifität von 100 % für die Erkennung vulnerabler Plaques erreicht wurde. Aufgrund der geringen Sensitivität dieser Methode werden hierbei jedoch nur 53 % aller vulnerablen Plaques entdeckt, für welche ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines ipsilateralen Schlaganfalls nachgewiesen werden konnte (van Dijk, Truijman et al. 2015). Im Vergleich hierzu zeichnet sich die verwendete CEUS-Methode durch höhere Sensitivität aus, jedoch treten hier falsch-positive Ergebnisse auf.

Beim direkten Vergleich zeigt sich, dass nur bei einem Drittel aller vulnerablen Plaques in beiden Untersuchungsmethoden ein positiver Befund erhoben wird. Mit 47 % kann fast die Hälfte aller vulnerablen Plaques nur durch eine Methode festgestellt werden, in 20 % der Fälle versagen beide (s. Abb. 27).

Anhand dieser Ergebnisse kann für dieses kleine Kollektiv gezeigt werden, dass die CEUS-Untersuchung die sonographische Bestimmung des Stenosegrades nicht ersetzen kann. Die Kombination beider Methoden führt jedoch zu einer deutlichen Erhöhung der Sensitivität auf 80 % bei einer Sensitivität von 73 % (s. Abb. 26).

6 Zusammenfassung

Plaques mit einem lokalen Stenosegrad von ≥ 50 % wiesen stets Zeichen erhöhter Vulnerabilität auf, jedoch traten 55 % der vulnerablen Plaques bei einem geringeren lokalen Stenosegrad auf. Hypercholesterinämie und unbehandelter Hypertonus zeigte wie bereits mehrfach publiziert auch in diesem Kollektiv einen Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an vulnerablen Plaques. Eine geringe Echogenität konnte nur als Surrogatparameter für das gehäufte Auftreten von Plaquehämorrhagien nachgewiesen werden, ein Zusammenhang mit der Vulnerabilität insgesamt zeigte sich nicht.

CEUS konnte als valides Instrument zur Identifikation von Klasse IV/V und Klasse VI-Plaques identifiziert werden, ohne dass hierbei ein direkter Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung und Stenosegrad als möglichem Confounder festgestellt wurde. Durch die kombinierte Berücksichtigung von Stenosegrad und CEUS-Anreicherung konnte eine deutliche Erhöhung der Sensitivität bei der Identifikation vulnerabler Plaques erreicht werden, jedoch unter Inkaufnahme einer verringerten Spezifität.

Nach aktueller Studienlage sowie gemäß der derzeit gültigen „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ (Eckstein, Fründ A. et al. 2012) wird zur standartmäßigen Diagnose einer solchen Stenose die Durchführung einer Doppler- oder Duplexsonographie durch einen erfahrenen Untersucher empfohlen (LoE (Level of Evidence) 1). Bei unklaren Befunden empfiehlt die Leitlinie gegebenenfalls eine zusätzliche MR- oder CT-Angiographie durchzuführen, der Evidenzgrad hierfür wird mit „good clinical practice“ angegeben (Eckstein, Fründ A. et al. 2012). Die Möglichkeit einer CEUS wurde in den 2012 erstellten und zuletzt 08/2017 erneut verlängerten Leitlinie nicht berücksichtigt.

Bezüglich der Therapie einer asymptomatischen Karotisstenose mit einem Stenosegrad von 60-99 % lässt die Leitlinie dem Behandler einen Ermessensspielraum, hier wird die Erwägung einer operativen Sanierung empfohlen. In den oben aufgeführten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass im untersuchten Kollektiv durch eine konventionelle Sonographie nur 27,8 % der als vulnerabel angesehenen Plaques der AHA-LT IV/V und VI aufgrund der stenosierenden Wirkung

der Plaques als solche erkannt worden wären. Durch die Verwendung von CEUS steigt der Anteil der korrekt erkannten vulnerablen Plaques mit 55,6 % auf das Doppelte an. Die CEUS zur Darstellung der Vaskularisation stellt somit ein weiteres Hilfsmittel zur besseren Untersuchung von nicht-stenosierenden Karotisplaques dar, welche es dem Behandler erleichtert, die „kann-Entscheidung“ einer operativen Versorgung zu treffen.

In den dargelegten Untersuchungen wurde die CEUS am MR-Plaqueimaging gemessen, welches in Ermangelung einer histologischen Untersuchung als Referenz gewertet wurde. Wegen der erhöhten Koinzidenz eines Apoplex sowie einer anderen kardiovaskulären Erkrankung (Scherbakov, Haeusler et al. 2015) und der damit verbundenen erhöhten Rate an Schrittmacher-Trägern scheidet eine MRT für diese Patienten häufig aus (Poh, Liew et al. 2017). Aufgrund der Beeinträchtigungen durch den stattgehabten Apoplex ist es vielen Patienten nicht möglich, während einer Untersuchungszeit von 20-30 Minuten zur Durchführung einer MR-Plaqueimaging-Sequenz (van 't Klooster, Patterson et al. 2013) ruhig im Scanner zu liegen und somit eine ausreichende Bildqualität zu gewährleisten. Diese Patienten wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit in den oben genannten Ergebnissen nicht berücksichtigt, sodass über die Rate der vulnerablen Plaques keine Aussage getroffen werden kann.

Das verwendete Ultraschall-Kontrastmittel *Sonovue*® weist keine bekannten kardio-, hepato- oder nephrotoxischen Effekte auf (Claudon, Dietrich et al. 2013), die Rate schwerwiegender anaphylaktischer Reaktionen wird mit 0,001 % vergleichbar zu der nach Gabe von Gadolinium angesehen (Piscaglia und Bolondi 2006). Die CEUS stellt somit eine sichere Untersuchungsmethode mit einer kurzen Untersuchungszeit dar, die bei einem Großteil der Patienten, die aus oben genannten Gründen nicht für ein MR-Plaqueimaging in Frage kommen, durchgeführt werden kann.

Darüber hinaus konnte in einer aktuellen Studie eine gesteigerte Sensitivität hinsichtlich der Detektion histologisch gesichert vulnerabler Karotisplaques durch die Kombination aus MRT und CEUS im Vergleich zur alleinigen MRT-Untersuchung nachgewiesen werden (Motoyama, Saito et al. 2019).

Es konnte gezeigt werden, dass CEUS eine vom sonographisch bestimmten Stenosegrad unabhängige Möglichkeit zur Detektion vulnerabler Karotisplaques darstellt. Die Kombination beider Untersuchungen war in der Lage 80 % aller vulnerablen Plaques in der untersuchten Studiengruppe festzustellen.

Um hierbei falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, kann ein Score-System unter Gewichtung der Modalitäten sowie weiterer Punkte wie der Echogenität entwickelt werden. Hierzu ist die Untersuchung eines größeren Kollektivs notwendig, wodurch auch die Bedeutung der vermehrten CEUS-Anreicherung von Klasse VI-Plaques geklärt werden könnte, welche in dieser Arbeit zu Grunde liegenden Kollektiv keine Signifikanz erreichte.

7 Studienlimitationen:

Rekrutierung und Selektion

Alle Studienteilnehmer wurden aus der Patientengruppe, die mit dem Verdacht eines Schlaganfalles eingeliefert wurden, rekrutiert. Die Patientenverteilung auf Studien- und Kontrollgruppe erfolgte nach Erfüllung der Einschlusskriterien anhand der vermuteten, zugrundeliegenden Symptomen-genese nach den TOAST-Kriterien: Patienten mit kryptogener Genese und Plaques der Arteria carotis interna wurden der Studiengruppe zugeteilt, sofern die Symptome sich durch eine Läsion im Stromgebiet der untersuchten ACI erklären ließen. Lag die vermutete Läsion in einem anderen Stromgebiet ipsi- oder kontralateral, wurde der Patient der Kontrollgruppe zugewiesen, die zusätzlich alle Patienten mit einer vermutlich kardioembolischen oder mikroangiopathischen Symptomen-genese enthielt, unabhängig von der angenommenen Läsionslokalisation. Da es eines der Ziele der Studie war, den Einfluss nicht-stenosierender Karotisplaques (Stenosegrad < 70 % nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991)) auf das Auftreten kryptogener Schlaganfälle zu untersuchen, wurden den Patienten, bei denen eine makroangiopathische Ursache des Schlaganfalles wahrscheinlich war, keiner der beiden Gruppen zugeteilt, da hier bereits ein derartiger Einfluss angenommen wurde. Die Plaques dieser Patienten wurden jedoch zur Beurteilung der Vergleichbarkeit von CEUS und MRT-Plaques-imaging zusammen mit den restlichen Plaques untersucht.

Dieses Vorgehen stellt den Patienten mit möglicherweise symptomauslösenden Karotisplaques jene gegenüber, deren Ausfallerscheinungen nicht unmittelbar durch die untersuchten Plaques erklärt werden konnten. Dadurch war es nicht möglich, systemische Einflüsse der lokalen Gefäßveränderungen zu erfassen. Zudem kann die Kontrollgruppe nicht als gesunde Vergleichspopulation angesehen werden, da zu den Einschlusskriterien das Vorliegen von nicht-stenosierenden Karotisplaques zählte und somit bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag. Ebenso ließ sich der Einfluss eingenommener Medikamente nur bedingt untersuchen, da der Großteil der Patienten bereits vor Studieneinschluss medikamentös behandelt wurde.

Einen weiteren Selektionsfaktor stellte der körperliche und geistige Zustand der potentiellen Studienteilnehmer dar, da ein Studieneinschluss nur bei aufklärungs- und einwilligungsfähigen Patienten möglich war. Hierdurch bedingt stellt die Studienpopulation ein Kollektiv dar, das in seiner Gesamtheit durch den Schlaganfall weniger beeinträchtigt war, als der Durchschnitt aller mit dieser Diagnose eingelieferten Patienten. Der mittlere NIHSS im Studienkollektiv lag bei $2,76 \pm 3,05$ während dieser zum Vergleich im Jahr 2013 unter Berücksichtigung aller, mit Verdacht auf einen Schlaganfall, aufgenommenen Patienten in der Neurologie des Klinikums rechts der Isar bei $4,59 \pm 5,91$ lag.

Der mit 26,2 % geringe Frauenanteil in der Studienpopulation im Vergleich zum durchschnittlichen Frauenanteil an der Summe aller Schlaganfallpatienten des Klinikums Rechts der Isar von 48,1 % im Jahre 2013 lässt sich unter anderem durch die erhöhte Prävalenz von Klaustrophobie bei den potentiellen Studienteilnehmerinnen erklären. Diese machte eine medizinisch nicht zwingend nötige MRT-Untersuchung und damit den Studieneinschluss unmöglich. Unter den siebzehn wegen Klaustrophobie ausgeschlossenen Patienten befanden sich sechzehn Frauen und nur ein Mann. Hätten diese ansonsten für die Studie geeigneten Personen an dieser teilgenommen, hätte sich in der Studienpopulation ein Frauenanteil von 45,8 % ergeben.

Apparative Untersuchung

Während die MRT nach standardisierten Protokollen automatisch gesteuert wird, muss die CEUS-Untersuchung manuell erfolgen. Damit entsteht, wie auch bei der konventionellen Sonografie, eine starke Benutzerabhängigkeit der Untersuchung und eine damit einhergehende erschwerte Reproduzierbarkeit. Dieser Störeffekt wurde durch eine Begrenzung der Untersucherzahl, ein standardisiertes Vorgehen und eine vollständige Erhebung aller Ultraschallbefunde in einem Untersuchungsgang und durch eine Person soweit als möglich reduziert.

Ergebnisauswertung

Aufgrund unüberwindbarer technischer Probleme wurde auf eine automatische Auswertung der CEUS-Videodateien hinsichtlich der Kontrastmittelanreicherung verzichtet. Stattdessen wurde eine semiquantitative Analyse durch drei, in dieser Technik erfahrene, Untersucher durchgeführt. Um eine hohe Ergebnissicherheit zu gewährleisten, wurde hierzu eine bereits erprobte Einteilung benutzt (Deyama, Nakamura et al. 2013).

Demzufolge bleibt diese Art der Ergebnisauswertung wie bereits die zugrunde liegende Untersuchung benutzerabhängig und dadurch schlechter reproduzierbar als ein computergestütztes Vorgehen.

Unabhängig vom verfahrenstechnischen Vorgehen bei der Untersuchung und deren Auswertung ergibt sich durch die statistischen Eigenschaften der Daten das Problem niedriger Skalenniveaus. Im Fall der CEUS-Daten liegt zwar eine Abhängigkeit des vergebenen Grades von der Stärke der Kontrastmittelanreicherung vor, da aber neben der reinen Quantität auch die Lokalisation der Anreicherung eine Rolle bei der Einteilung spielt, wird nur ein ordinales Skalenniveau erreicht. Die, aus den MRT-Daten bestimmten, AHA-LT sind entsprechend der zeitlichen Abfolge ihres Entstehens sortiert und in dieser Hinsicht ordinal. Da in dieser Studie jedoch vor allem die vulnerablen Stadien IV/V und VI und damit die Gefährlichkeit der vorliegenden Plaques von Interesse waren, erreichen die MRT-Daten für diese Auswertung nur ein nominales Skalenniveau (Leonhart und Schornstein 2004). Bedingt durch diese Skalenniveaus ist es nicht möglich eine Regression zwischen den Daten der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten und damit eine Stärke des möglichen Zusammenhanges zu bestimmen. Dem entsprechend musste auf die Verwendung des „Exakten Tests nach Fisher“ zurückgegriffen werden, der nur eine Aussage über die Signifikanz des Unterschiedes in der Verteilung eines Merkmales auf zwei Gruppen treffen kann (Leonhart und Schornstein 2004).

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ABI	ankle bracial index
ACC	Arteria carotis communis
ACE	1) Artera carotis externa 2) angiotensin converting enzyme
ACI	Arteria carotis interna
AHA-LT	American Heart Association-Lesion Type
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	body mass index
B-Mode	brightness mode
CAS	carotid artery stenting
CAPIAS	Carotid Plaque Imaging in Acute Stroke
CEA	carotid endarterectomy

CEUS	contrast enhanced ultrasound
cCT	craniale Computertomographie
CW	continuous wave
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CPS	contrast pulse sequencing
CNR	contrast-to-noise ratio
CTR	contrast-to-tissue ratio
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DVD	digital video disc
DWI	diffusion-weighted imaging
ECST	European Carotid Surgery Trial
EKG	Elektrokardiogramm
HCT	Hydrochlorothiazid
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LDL	low density lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität

MI	Mechanischer Index
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North Atlantic Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDw	Protonendichte-Gewichtung
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RIND	Reversibles ischämisches neurologisches Defizit
T1w	T1-Gewichtung
T2w	T2-Gewichtung
Tab	Tabelle
TEA	Thrombendarterietomie
TEE	transesophageal echocardiography
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TI	Thermischer Index

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	time-of-flight
TTE	transthoracal echocardiography
TU	Technische Universität
UV/VIS	ultraviolet and visible
WHO	World Health Organization

9 Abbildungsverzeichnis

	Seite
<i>Abbildung 1: Entwicklungsphasen arteriosklerotischer Plaques und therapeutische Ansatzpunkte nach (T. Quillard und P. Libby 2012)</i>	9
<i>Abbildung 2: Aufbau und Größenvergleich des Kontrastmittels Sonovue® (Abbildung der Produktinformation entnommen)</i>	21
<i>Abbildung 3: Schallverhalten auf den einzelnen Schwingungsebenen einer Modulationssequenz mit einem Amplitudenverhältnis von 1:2:1 und einem Phasenunterschied von jeweils 180 (Dennis Paul 2005)</i>	22
<i>Abbildung 4: Lokaler Stenosegrad (R:L, nach ECST) sowie distaler Stenosegrad (D:L, nach NASCET) nach Arning</i>	25
<i>Abbildung 5: Sonographische Stenosegradbestimmung gemäß der NASCET-Definition nach Arning</i>	26
<i>Abbildung 6: Qualitative Graduierung der CEUS-Anreicherung in Karotisplaques nach (Deyama, Nakamura et al. 2013)</i>	34
<i>Abbildung 7: Flow chart Studieneinschluss</i>	37
<i>Abbildung 8: Altersverteilung in der Gesamtpopulation sowie Studien- und Kontrollgruppe</i>	38
<i>Abbildung 9: Verteilung der TOAST-Klassen in der Studienpopulation</i>	39
<i>Abbildung 10: Häufigkeit der gleichzeitig vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren</i>	41
<i>Abbildung 11: Häufigkeit der AHA-LT in Studien- und Kontrollgruppe</i>	42
<i>Abbildung 12: Verteilung der lokalen Stenosegrade in der Studienpopulation</i>	43
<i>Abbildung 13: Häufigkeit der CEUS Grade in der Studienpopulation</i>	44
<i>Abbildung 14: Prävalenz der AHA-LT in Abhängigkeit des lokalen Stenosegrades</i>	45

<i>Abbildung 15: Zusammenhang zwischen den CEUS-Graden und den AHA-LT</i>	47
<i>Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der Echogenität und der Prävalenz von Klasse VI-Plaques</i>	49
<i>Abbildung 17: CEUS-Befund in Abhängigkeit des Stenosegrades (Pearson Chi-Quadrat $p = 0,49$)</i>	50
<i>Abbildung 18: CEUS-Befunde in Abhängigkeit der Echogenität (Fisher-Exakt-Test $p = 0,48$)</i>	51
<i>Abbildung 19: Echogenität in Abhängigkeit des Stenosegrades (Pearson Chi-Quadrat $p = 0,71$)</i>	51
<i>Abbildung 20: Prozentualer Anteil an vulnerablen Plaques in der Studienpopulation, nach TOAST-Klassen getrennt (Schlaganfälle der Klasse „andere, definitive Ursache“ traten in der untersuchten Population nicht auf)</i>	52
<i>Abbildung 21: Häufigkeit von vulnerablen und speziell Klasse VI-Plaques in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypercholesterinämie</i>	53
<i>Abbildung 22: Prävalenz von Klasse VI-Plaques sowie eines positiven CEUS-Befundes in Abhängigkeit der Einnahme von Hydrochlorothiaziden</i>	54
<i>Abbildung 23: Sensitivität bezüglich der Erkennung vulnerabler Plaques durch die Methoden CEUS 1+ und CEUS 2, ergänzt durch die Bestimmung des lokalen Stenosegrades (Gesamtpopulation)</i>	56
<i>Abbildung 24: Spezifität bezüglich der Erkennung vulnerabler Plaques durch die Methoden CEUS 1+ und CEUS 2, ergänzt durch die Bestimmung des lokalen Stenosegrades (Gesamtpopulation)</i>	57
<i>Abbildung 25: Sensitivität und Spezifität der Stenosegradbestimmung sowie des CEUS hinsichtlich der Detektion vulnerabler Plaques in der Gesamtpopulation</i>	58
<i>Abbildung 26: Statistische Eckdaten für symptomatische Karotis-Stenosen (mit einer OP-Indikation ab 50 % Stenosegrad)</i>	60

<i>Abbildung 27: Detektion der vulnerablen, symptomatischen Karotisplaques durch die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten</i>	61
---	----

10 Tabellenverzeichnis

	Seite
<i>Tabelle 1: Schlaganfall-Subtypen nach der TOAST-Klassifikation (Adams, Bendixen et al. 1993)</i>	12
<i>Tabelle 2: Konventionelle und für die MRT modifizierte AHA-LT nach Stary und Cai (Stary, Chandler et al. 1995, Cai, Hatsukami et al. 2002)</i>	27
<i>Tabelle 3: Plaquetypen nach Gray-Weale und Geroulakos (Gray-Weale, Graham et al. 1988, Geroulakos, Ramaswami et al. 1993)</i>	28
<i>Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien, abgeleitet aus dem CAPIAS-Studienprotokoll (Bayer-Karpinska, Schwarz et al. 2013)</i>	31
<i>Tabelle 5: Erfasstes Risikoprofil</i>	32
<i>Tabelle 6: Verwendete Methoden zur Bewertung des CEUS-Befundes</i>	35
<i>Tabelle 7: Baseline-Charakteristika</i>	40

11 Literaturverzeichnis

Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon und E. E. Marsh, 3rd (1993). "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 **24**(1): 35-41.

Adams, H. P., Jr., G. del Zoppo, M. J. Alberts, D. L. Bhatt, L. Brass, A. Furlan, R. L. Grubb, R. T. Higashida, E. C. Jauch, C. Kidwell, P. D. Lyden, L. B. Morgenstern, A. I. Qureshi, R. H. Rosenwasser, P. A. Scott und E. F. Wijdicks (2007). "Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists." Stroke **38**(5): 1655-1711.

Albers, G. W., L. R. Caplan, J. D. Easton, P. B. Fayad, J. P. Mohr, J. L. Saver und D. G. Sherman (2002). "Transient ischemic attack--proposal for a new definition." N Engl J Med **347**(21): 1713-1716.

Aldemir, E., M. Apaydin, M. Varer und E. Uluc (2012). "Echoluency of carotid plaques and cerebrovascular events." J Clin Ultrasound **40**(7): 399-404.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, A. (2002). "Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)." JAMA **288**(23): 2981-2997.

Alonso, A., D. Artemis und M. G. Hennerici (2015). "Molecular imaging of carotid plaque vulnerability." Cerebrovasc Dis **39**(1): 5-12.

Amarenco, P., J. Bogousslavsky, A. Callahan, 3rd, L. B. Goldstein, M. Hennerici, A. E. Rudolph, H. Sillesen, L. Simunovic, M. Szarek, K. M. Welch und J. A. Zivin (2006). "High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack." N Engl J Med **355**(6): 549-559.

Amarenco, P., J. Bogousslavsky, L. R. Caplan, G. A. Donnan und M. G. Hennerici (2009). "Classification of stroke subtypes." Cerebrovasc Dis **27**(5): 493-501.

Amarenco, P., P. C. Lavalley, J. Labreuche, G. Ducrocq, J. M. Juliard, L. Feldman, L. Cabrejo, E. Meseguer, C. Guidoux, V. Adrai, S. Ratani, J. Kusmierck, B. Lapergue, I. F. Klein, F. Gongora-Rivera, A. Jaramillo, M. Mazighi, P. J. Touboul und P. G. Steg (2011). "Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction." Stroke **42**(1): 22-29.

Arning, C., B. Widder, G. M. von Reutern, H. Stiegler und M. Gortler (2010). "[Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]." Ultraschall Med **31**(3): 251-257.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Ä. (2005). Leitlinien-Clearingbericht „Schlaganfall“. . ÄZO Schriftenreihe Band 21. Berlin

Barber, F. E., D. W. Baker, A. W. Nation, D. E. Strandness, Jr. und J. M. Reid (1974). "Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner." IEEE Trans Biomed Eng **21**(2): 109-113.

Baroncini, L. A. V., L. de Castro Sylvestre und R. P. Filho (2015). "Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors." Int J Cardiol Heart Vasc **9**: 48-51.

Brinjikji, W., A. A. Rabinstein, G. Lanzino, M. H. Murad, E. E. Williamson, J. K. DeMarco und J. Huston, 3rd (2015). "Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis." Cerebrovasc Dis **40**(3-4): 165-174.

Bayer-Karpinska, A., F. Schwarz, F. A. Wollenweber, H. Poppert, T. Boeckh-Behrens, A. Becker, D. A. Clevert, K. Nikolaou, C. Opherck, M. Dichgans und T. Saam (2013). "The carotid plaque imaging in acute stroke (CAPIAS) study: protocol and initial baseline data." BMC Neurol **13**: 201.

Bhatt, D. L., K. A. Fox, W. Hacke, P. B. Berger, H. R. Black, W. E. Boden, P. Cacoub, E. A. Cohen, M. A. Creager, J. D. Easton, M. D. Flather, S. M. Haffner, C. W. Hamm, G. J. Hankey, S. C. Johnston, K. H. Mak, J. L. Mas, G. Montalescot, T. A. Pearson, P. G. Steg, S. R. Steinhubl, M. A. Weber, D. M. Brennan, L. Fabry-Ribaudo, J. Booth und E. J. Topol (2006).

"Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events." N Engl J Med **354**(16): 1706-1717.

Böcker, W. (2008). Pathologie: mit über 200 Tabellen, Elsevier, Urban & Fischer: 499-505.

Boden, W. E., J. L. Probstfield, T. Anderson, B. R. Chaitman, P. Desvignes-Nickens, K. Koprowicz, R. McBride, K. Teo und W. Weintraub (2011). "Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy." N Engl J Med **365**(24): 2255-2267.

Bonita, R. (1992). "Epidemiology of stroke." Lancet **339**(8789): 342-344.

Braddock, M., D. Fox, D. E. Thurston, D. Rotella und A. Martinez (2011). Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents, Royal Society of Chemistry: 398-401.

Brott, T. G., J. L. Halperin, S. Abbara, J. M. Bacharach, J. D. Barr, R. L. Bush, C. U. Cates, M. A. Creager, S. B. Fowler, G. Friday, V. S. Hertzberg, E. B. McIff, W. S. Moore, P. D. Panagos, T. S. Riles, R. H. Rosenwasser, A. J. Taylor, A. K. Jacobs, S. C. Smith, Jr., J. L. Anderson, C. D. Adams, N. Albert, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, R. A. Guyton, J. L. Halperin, J. S. Hochman, S. A. Hunt, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, E. M. Ohman, R. L. Page, B. Riegel, W. G. Stevenson, L. G. Tarkington und C. W. Yancy (2013). "2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography." Catheter Cardiovasc Interv **81**(1): E76-123.

Burns, P. N. (1987). "The physical principles of Doppler and spectral analysis." J Clin Ultrasound **15**(9): 567-590.

Burns, P. N. (2005). "Introduction to the physical principles of ultrasound imaging and Doppler " Fundamentals in Medical Biophysics, Sunnybrook Health Science Centre, Toronto: 1-25.

Cai, J. M., T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson, R. Small, N. L. Polissar und C. Yuan (2002). "Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging." Circulation **106**(11): 1368-1373.

Chu, B., A. Kampschulte, M. S. Ferguson, W. S. Kerwin, V. L. Yarnykh, K. D. O'Brien, N. L. Polissar, T. S. Hatsukami und C. Yuan (2004). "Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study." Stroke **35**(5): 1079-1084.

Claudon, M., C. F. Dietrich, B. I. Choi, D. O. Cosgrove, M. Kudo, C. P. Nolsoe, F. Piscaglia, S. R. Wilson, R. G. Barr, M. C. Chammas, N. G. Chaubal, M. H. Chen, D. A. Clevert, J. M. Correas, H. Ding, F. Forsberg, J. B. Fowlkes, R. N. Gibson, B. B. Goldberg, N. Lassau, E. L. Leen, R. F. Mattrey, F. Moriyasu, L. Solbiati, H. P. Weskott und H. X. Xu (2013). "Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS." Ultraschall Med **34**(1): 11-29.

Coli, S., M. Magnoni, G. Sangiorgi, M. M. Marrocco-Trischitta, G. Melisurgo, A. Mauriello, L. Spagnoli, R. Chiesa, D. Cianflone und A. Maseri (2008). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity." J Am Coll Cardiol **52**(3): 223-230.

Coman, I. M. (2005). "Christian Andreas Doppler--the man and his legacy." Eur J Echocardiogr **6**(1): 7-10.

Coombs, B. D., J. H. Rapp, P. C. Ursell, L. M. Reilly und D. Saloner (2001). "Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation." Stroke **32**(11): 2516-2521.

Darius, H. und O. Busse (2002). "[Indications for echocardiography in ischemic cerebral insult]." Internist (Berl) **43**(12): 1622-1625.

- de Jong, N., M. Emmer, C. T. Chin, A. Bouakaz, F. Mastik, D. Lohse und M. Versluis (2007). "Compression-only" behavior of phospholipid-coated contrast bubbles." Ultrasound Med Biol **33**(4): 653-656.
- de Jong, N., M. Emmer, A. van Wamel und M. Versluis (2009). "Ultrasonic characterization of ultrasound contrast agents." Med Biol Eng Comput **47**(8): 861-873.
- Debus, J., K. V. Jenderka und S. Delorme (2012). *Duale Reihe Sonografie*, Thieme: 42-43.
- Dennis Paul, R., RDCS; Patrick J. Phillips, Ph.D. (2005). *Cadence Contrast Agent Imaging Technology on the ACUSON Sequoia Ultrasound Platform (Produktinformation) I*. 2005 Siemens Medical Solutions USA: 1-7.
- Deyama, J., T. Nakamura, I. Takishima, D. Fujioka, K. Kawabata, J. E. Obata, K. Watanabe, Y. Watanabe, Y. Saito, H. Mishina und K. Kugiyama (2013). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease." Circ J **77**(6): 1499-1507.
- Dietrich, C. F. (2008). *Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*; 131 Tabellen, Thieme Georg Verlag: 47-54.
- Diez-Silva, M., M. Dao, J. Han, C. T. Lim und S. Suresh (2010). "Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease." MRS Bull **35**(5): 382-388.
- Djelilovic-Vranic, J., A. Alajbegovic, V. Zelija-Asimi, M. Niksic, M. Tiric-Campara, S. Salcic und A. Celo (2013). "Predilection role diabetes mellitus and dyslipidemia in the onset of ischemic stroke." Med Arch **67**(2): 120-123.
- Eckstein, H.-H., Kühnl, A., Berkefeld J., Diel R., Dörfler A., Kopp I., Langhoff R., Lawall H., Ringleb P., Sander D., Storck M., Antoniadis G., Arning C., Brückmann H., Diehm C., Flessenkämper I., Fraedrich G., G. S. Fründ A., Görtler, M.W., Görtz, H., Gross-Fengels, W., M. Hennerici, Hoffmann, U., Hörstgen, A., Huppert, P., Jansen, O., Litz, R., Mudra, H., Nabavi, D.G., Neugebauer, E., H. Niedermeier, H., Ch. Ploenes, Ch. und R. Stingele, Rantner, B., Tacke, J., Schnell, O., Schulte, K.L., Schwerdtfeger, K., Vorwerk, D., Wallushek, K.P., Walterbusch, G. (2012). "S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose." Retrieved 11.06.2018

el-Barghouty, N., A. Nicolaides, V. Bahal, G. Geroulakos und A. Androulakis (1996). "The identification of the high risk carotid plaque." Eur J Vasc Endovasc Surg **11**(4): 470-478.

el-Barghouty, N. M., T. Levine, S. Ladva, A. Flanagan und A. Nicolaides (1996). "Histological verification of computerised carotid plaque characterisation." Eur J Vasc Endovasc Surg **11**(4): 414-416.

European Carotid Plaque Study Group (1995). "Carotid artery plaque composition--relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. ." Eur J Vasc Endovasc Surg **10**(1): 23-30.

Faggioli, G. L., R. Pini, R. Mauro, G. Pasquinelli, S. Fittipaldi, A. Freyrie, C. Serra und A. Stella (2011). "Identification of carotid 'vulnerable plaque' by contrast-enhanced ultrasonography: correlation with plaque histology, symptoms and cerebral computed tomography." Eur J Vasc Endovasc Surg **41**(2): 238-248.

Feigenbaum, H., J. M. Stone, D. A. Lee, W. K. Nasser und S. Chang (1970). "Identification of ultrasound echoes from the left ventricle by use of intracardiac injections of indocyanine green." Circulation **41**(4): 615-621.

Feinstein, S. B. (2006). "Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization." J Am Coll Cardiol **48**(2): 236-243.

Flynn, H. G. (1959). "Physics of Acoustic Cavitation." The Journal of the Acoustical Society of America **31**(11): 1582-1582.

Gage, B. F., E. Birman-Deych, R. Kerzner, M. J. Radford, D. S. Nilasena und M. W. Rich (2005). "Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall." Am J Med **118**(6): 612-617.

Geroulakos, G., G. Ramaswami, A. Nicolaides, K. James, N. Labropoulos, G. Belcaro und M. Holloway (1993). "Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography." Br J Surg **80**(10): 1274-1277.

Ginsberg, H. N., M. B. Elam, L. C. Lovato, J. R. Crouse, 3rd, L. A. Leiter, P. Linz, W. T. Friedewald, J. B. Buse, H. C. Gerstein, J. Probstfield, R. H. Grimm, F. Ismail-Beigi, J. T. Bigger, D. C. Goff, Jr., W. C. Cushman, D. G. Simons-Morton und R. P. Byington (2010). "Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus." N Engl J Med **362**(17): 1563-1574.

Goncalves, I., J. Moses, L. M. Pedro, N. Dias, J. Fernandes e Fernandes, J. Nilsson und M. P. Ares (2003). "Echoluency of carotid plaques correlates with plaque cellularity." Eur J Vasc Endovasc Surg **26**(1): 32-38.

Gramiak, R. und P. M. Shah (1968). "Echocardiography of the aortic root." Invest Radiol **3**(5): 356-366.

Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke und H. C. Diener (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.

Gray-Weale, A. C., J. C. Graham, J. R. Burnett, K. Byrne und R. J. Lusby (1988). "Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology." J Cardiovasc Surg (Torino) **29**(6): 676-681.

Grundey, S. M., J. I. Cleeman, C. N. Merz, H. B. Brewer, Jr., L. T. Clark, D. B. Hunninghake, R. C. Pasternak, S. C. Smith, Jr. und N. J. Stone (2004). "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines." J Am Coll Cardiol **44**(3): 720-732.

Hacke, W. (2010). Neurologie, Springer: 177-185.

Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren und D. Toni (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." N Engl J Med **359**(13): 1317-1329.

Halliday, A., A. Mansfield, J. Marro, C. Peto, R. Peto, J. Potter, D. Thomas und M. R. C. A. C. S. T. C. Group (2004). "Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial." Lancet **363**(9420): 1491-1502.

- Hankey, G. J., W. Hacke, J. D. Easton, S. C. Johnston, J. L. Mas, D. M. Brennan, D. L. Bhatt, K. A. Fox und E. J. Topol (2010). "Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial." Stroke **41**(8): 1679-1683.
- Harvey, C. J., M. J. Blomley, R. J. Eckersley, R. A. Heckemann, J. Butler-Barnes und D. O. Cosgrove (2000). "Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of subcentimetre metastases." Lancet **355**(9206): 807-808.
- Hatano, S. (1976). "Variability of the diagnosis of stroke by clinical judgement and by a scoring method." Bull World Health Organ **54**(5): 533-540.
- Hennerici M. G., K. R. e. a. (2017). "S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen." Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Retrieved 06.11. 2018.
- Hill, C. R. und F. Dunn (1987). "Physical Principles of Medical Ultrasound edited by C. R. Hill." The Journal of the Acoustical Society of America **82**(2): 721-721.
- Hoff, L., P. C. Sontum und J. M. Hovem (2000). "Oscillations of polymeric microbubbles: effect of the encapsulating shell." J Acoust Soc Am **107**(4): 2272-2280.
- Huibers, A., G. J. de Borst, R. Bulbulia, H. Pan und A. Halliday (2016). "Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1)." Eur J Vasc Endovasc Surg **51**(5): 616-621.
- Ibrahimi, P., F. Jashari, G. Bajraktari, P. Wester und M. Y. Henein (2015). "Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis." Int J Mol Sci **16**(5): 10734-10747.
- Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer und P. U. Heuschmann (2001). "Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study." Stroke **32**(12): 2735-2740.

- Kremkau, F. W., R. Gramiak, E. L. Carstensen, P. M. Shah und D. H. Kramer (1970). "Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips." Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med **110**(1): 177-183.
- Kumral, E., D. Evyapan, F. Gokcay, B. Karaman und M. Orman (2014). "Association of baseline dyslipidemia with stroke recurrence within five-years after ischemic stroke." Int J Stroke **9 Suppl A100**: 119-126.
- Lees, K. R., E. Bluhmki, R. von Kummer, T. G. Brott, D. Toni, J. C. Grotta, G. W. Albers, M. Kaste, J. R. Marler, S. A. Hamilton, B. C. Tilley, S. M. Davis, G. A. Donnan, W. Hacke, K. Allen, J. Mau, D. Meier, G. del Zoppo, D. A. De Silva, K. S. Butcher, M. W. Parsons, P. A. Barber, C. Levi, C. Bladin und G. Byrnes (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." Lancet **375**(9727): 1695-1703.
- Leonhart, R. und K. Schornstein (2004). Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung, H. Huber: 27-30
- Li, C., W. He, D. Guo, L. Chen, X. Jin, W. Wang, B. Huang und W. Wang (2014). "Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation." Ultrasound Med Biol **40**(8): 1827-1833.
- Liapis, C. D., P. R. Bell, D. Mikhailidis, J. Sivenius, A. Nicolaides, J. Fernandes e Fernandes, G. Biasi und L. Norgren (2009). "ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques." Eur J Vasc Endovasc Surg **37**(4 Suppl): 1-19.
- Lovett, J. K., A. J. Coull und P. M. Rothwell (2004). "Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies." Neurology **62**(4): 569-573.
- Lukanova, D. V., N. K. Nikolov, K. Z. Genova, M. D. Stankev und E. V. Georgieva (2015). "The Accuracy of Noninvasive Imaging Techniques in Diagnosis of Carotid Plaque Morphology." Open Access Maced J Med Sci **3**(2): 224-230.
- Lusby, R. J., L. D. Ferrell, W. K. Ehrenfeld, R. J. Stoney und E. J. Wylie (1982). "Carotid plaque hemorrhage. Its role in production of cerebral ischemia." Arch Surg **117**(11): 1479-1488.

Lusby, R. J., J. P. Woodcock, H. I. Machleder, L. D. Ferrell, W. D. Jeans, R. Skidmore, E. J. Shedden und R. N. Baird (1982). "Transient ischaemic attacks: the static and dynamic morphology of the carotid artery bifurcation." *Br J Surg* **69 Suppl**: S41-44.

Makris, G. C., A. Lavidia, A. N. Nicolaides und G. Geroulakos (2010). "The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins?" *Atherosclerosis* **213**(1): 8-20.

Marnane, M., C. A. Duggan, O. C. Sheehan, A. Merwick, N. Hannon, D. Curtin, D. Harris, E. B. Williams, G. Horgan, L. Kyne, P. M. McCormack, J. Duggan, A. Moore, G. Crispino-O'Connell und P. J. Kelly (2010). "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* **41**(8): 1579-1586.

Messerli, F. H., E. Grossman und A. F. Lever (2003). "Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes?" *Arch Intern Med* **163**(21): 2557-2560.

Mi, T., S. Sun, G. Zhang, Y. Carora, Y. Du, S. Guo, M. Cao, Q. Zhu, Y. Wang, Q. Sun, X. Wang und C. Qu (2016). "Relationship between dyslipidemia and carotid plaques in a high-stroke-risk population in Shandong Province, China." *Brain Behav* **6**(6): e00473.

Miller, D. L., W. L. Nyborg und C. C. Whitcomb (1979). "Platelet aggregation induced by ultrasound under specialized conditions in vitro." *Science* **205**(4405): 505-507.

Mornstein, V. (1997). "Cavitation-induced risks associated with contrast agents used in ultrasonography." *European Journal of Ultrasound* **5**(2): 101-111.

Morocutti, C., G. Amabile, F. Fattapposta, A. Nicolosi, S. Matteoli, M. Trappolini, G. Cataldo, G. Milanesi, M. Lavezzari, F. Pamparana und S. Coccheri (1997). "Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators." *Stroke* **28**(5): 1015-1021.

Motoyama, R., K. Saito, S. Tonomura, H. Ishibashi-Ueda, H. Yamagami, H. Kataoka, Y. Morita, Y. Uchihara, K. Iihara, J. C. Takahashi, K. Sugie, K. Toyoda und K. Nagatsuka (2019). "Utility of Complementary Magnetic Resonance Plaque Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound to Detect Carotid Vulnerable Plaques." *J Am Heart Assoc* **8**(8): e011302.

- Muir, K. W., A. Buchan, R. von Kummer, J. Rother und J. C. Baron (2006). "Imaging of acute stroke." Lancet Neurol **5**(9): 755-768.
- Nagano, K., H. Yamagami, Y. Tsukamoto, K. Nagatsuka, M. Yasaka, I. Nagata, M. Hori, K. Kitagawa und H. Naritomi (2008). "Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis: correlation with symptomatic history and histologic findings." Cerebrovasc Dis **26**(6): 578-583.
- Nakane, H., M. Kamouchi, J. Hata, S. Ibayashi, K. Kusuda, T. Omae, T. Nagao, T. Ago und T. Kitazono (2015). "Effects of hydrochlorothiazide on oxidative stress and pulse pressure in hypertensive patients with chronic stroke: the EMINENT study." Intern Med **54**(6): 573-577.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991). "Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis." N Engl J Med **325**(7): 445-453.
- Ovbiagele, B., H. C. Diener, S. Yusuf, R. H. Martin, D. Cotton, R. Vinisko, G. A. Donnan und P. M. Bath (2011). "Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke." JAMA **306**(19): 2137-2144.
- Pedersen, T. R. (2010). "Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering." Am J Cardiovasc Drugs **10 Suppl 1**: 10-17.
- Phillips, P. und E. Gardner (2004). "Contrast-agent detection and quantification." Eur Radiol **14 Suppl 8**: P4-10.
- Piscaglia, F. und L. Bolondi (2006). "The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations." Ultrasound Med Biol **32**(9): 1369-1375.
- Poh, P. G., C. Liew, C. Yeo, L. R. Chong, A. Tan und A. Poh (2017). "Cardiovascular implantable electronic devices: a review of the dangers and difficulties in MR scanning and attempts to improve safety." Insights Imaging **8**(4): 405-418.
- Postema, M., A. van Wamel, C. T. Lancee und N. de Jong (2004). "Ultrasound-induced encapsulated microbubble phenomena." Ultrasound Med Biol **30**(6): 827-840.
- Prentice, P., A. Cuschieri, K. Dholakia, M. Prausnitz und P. Campbell (2005). "Membrane disruption by optically controlled microbubble cavitation." Nat Phys **1**(2): 107-110.

- Prokop, A. F., A. Soltani und R. A. Roy (2007). "Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis." Ultrasound Med Biol **33**(6): 924-933.
- Puato, M., A. Zambon, E. Faggin, M. Rattazzi und P. Pauletto (2014). "Statin treatment and carotid plaque composition: a review of clinical studies." Curr Vasc Pharmacol **12**(3): 518-526.
- Puppini, G., F. Furlan, N. Ciota, G. Veraldi, Q. Piubello, S. Montemezzi und G. Gortenuiti (2006). "Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology." Radiol Med **111**(7): 921-930.
- Putala, J., E. Haapaniemi, M. Kaste und T. Tatlisumak (2011). "Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults." Neurology **77**(5): 426-430.
- Quillard, T. und P. Libby (2012). "Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development." Circ Res **111**(2): 231-244.
- Ricotta, J. J., A. Aburahma, E. Ascher, M. Eskandari, P. Faries und B. K. Lal (2011). "Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease." J Vasc Surg **54**(3): e1-31.
- Robinson, J. G. (2008). "Models for describing relations among the various statin drugs, low-density lipoprotein cholesterol lowering, pleiotropic effects, und cardiovascular risk." Am J Cardiol **101**(7): 1009-1015.
- Satomura, S. (1957). "ULTRASONIC DOPPLER METHOD FOR THE INSPECTION OF CARDIAC FUNCTIONS." Journal of the Acoustical Society of America **29**(11): 1181-1185.
- Scherbakov, N., K. G. Haeusler und W. Doehner (2015). "Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers." ESC Heart Fail **2**(1): 1-4.
- Schmidt, C., T. Fischer, R. I. Ruckert, T. Oberwahrenbrock, L. Harms, G. Kronenberg und H. Kunte (2017). "Identification of neovascularization by contrast-enhanced ultrasound to detect unstable carotid stenosis." PLoS One **12**(4): e0175331.
- Schneider, M. (1999). "Characteristics of SonoVue trade mark." Echocardiography **16**(7, Pt 2): 743-746.

Schneider, M., M. Arditi, M. B. Barrau, J. Brochot, A. Broillet, R. Ventrone und F. Yan (1995). "BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles." Invest Radiol **30**(8): 451-457.

Shah, F., P. Balan, M. Weinberg, V. Reddy, R. Neems, M. Feinstein, J. Dainauskas, P. Meyer, M. Goldin und S. B. Feinstein (2007). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis?" Vasc Med **12**(4): 291-297.

SHEP Cooperative Research Group, S. (1991). "Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group." JAMA **265**(24): 3255-3264.

Shih, H. M., W. C. Lin, C. H. Wang und L. C. Lin (2014). "Hypertensive patients using thiazide diuretics as primary stroke prevention make better functional outcome after ischemic stroke." J Stroke Cerebrovasc Dis **23**(9): 2414-2418.

Sidhu, P. S., P. L. Allan, F. Cattin, D. O. Cosgrove, A. H. Davies, D. D. Do, S. Karakagil, J. Langholz, D. A. Legemate, A. Martegani, J. B. Llull, C. Pezzoli und A. Spinazzi (2006). "Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study." Br J Radiol **79**(937): 44-51.

Song, Z. Z. und Y. M. Zhang (2015). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum of carotid artery plaque." World J Radiol **7**(6): 131-133.

Starritt, H. C., F. A. Duck und V. F. Humphrey (1991). "Forces acting in the direction of propagation in pulsed ultrasound fields." Phys Med Biol **36**(11): 1465-1474.

Stary, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner und R. W. Wissler (1995). "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 **92**(5): 1355-1374.

Statistisches Bundesamt Destatis (2017). Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2.1 - 2015: 16.

Statistisches Bundesamt Destatis (2017). "Statistisches Jahrbuch 2017." 136-137.

Staub, D., A. F. Schinkel, B. Coll, S. Coli, A. F. van der Steen, J. D. Reed, C. Krueger, K. E. Thomenius, D. Adam, E. J. Sijbrands, F. J. ten Cate und S. B. Feinstein (2010). "Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques." JACC Cardiovasc Imaging **3**(7): 761-771.

Stride, E. (2009). "Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy." Cerebrovasc Dis **27 Suppl 2**: 1-13.

Sun, J., K. Liu, Q. Y. Tang, W. Zhang und Y. B. Deng (2013). "Correlation between enhanced intensity of atherosclerotic plaque at contrast-enhanced ultrasonography and density of histological neovascularization." J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci **33**(3): 443-446.

Sun, J., H. R. Underhill, D. S. Hippe, Y. Xue, C. Yuan und T. S. Hatsukami (2012). "Sustained acceleration in carotid atherosclerotic plaque progression with intraplaque hemorrhage: a long-term time course study." JACC Cardiovasc Imaging **5**(8): 798-804.

Szabo, K., R. Kern und M. G. Hennerici (2007). "Recent advances in imaging in management of symptomatic internal carotid artery disease." Int J Stroke **2**(2): 97-103.

Takaya, N., C. Yuan, B. Chu, T. Saam, H. Underhill, J. Cai, N. Tran, N. L. Polissar, C. Isaac, M. S. Ferguson, G. A. Garden, S. C. Cramer, K. R. Maravilla, B. Hashimoto und T. S. Hatsukami (2006). "Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results." Stroke **37**(3): 818-823.

Taylor, D. W., H. J. Barnett, R. B. Haynes, G. G. Ferguson, D. L. Sackett, K. E. Thorpe, D. Simard, F. L. Silver, V. Hachinski, G. P. Clagett, R. Barnes und J. D. Spence (1999). "Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators." Lancet **353**(9171): 2179-2184.

Tendera, M., V. Aboyans, M. L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J. P. Collet, A. Cremonesi, M. De Carlo, R. Erbel, F. G. Fowkes, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Rother, H. Sievert, M. van Sambeek und T. Zeller (2011). "ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **32**(22): 2851-2906.

Teng, Z., U. Sadat, A. J. Brown und J. H. Gillard (2014). "Plaque hemorrhage in carotid artery disease: pathogenesis, clinical and biomechanical considerations." J Biomech **47**(4): 847-858.

Underhill, H. R., C. Yuan, V. L. Yarnykh, B. Chu, M. Oikawa, N. L. Polissar, S. M. Schwartz, G. P. Jarvik und T. S. Hatsukami (2009). "Arterial remodeling in [corrected] subclinical carotid artery disease." JACC Cardiovasc Imaging **2**(12): 1381-1389.

van 't Klooster, R., A. J. Patterson, V. E. Young, J. H. Gillard, J. H. Reiber und R. J. van der Geest (2013). "An objective method to optimize the MR sequence set for plaque classification in carotid vessel wall images using automated image segmentation." PLoS One **8**(10): e78492.

van den Bouwhuijsen, Q. J., D. Bos, M. A. Ikram, A. Hofman, G. P. Krestin, O. H. Franco, A. van der Lugt und M. W. Vernooij (2015). "Coexistence of Calcification, Intraplaque Hemorrhage and Lipid Core within the Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque: The Rotterdam Study." Cerebrovasc Dis **39**(5-6): 319-324.

van den Oord, S. C., Z. Akkus, J. G. Bosch, A. Hoogi, G. L. ten Kate, G. Renaud, E. J. Sijbrands, H. J. Verhagen, A. van der Lugt, D. Adam, N. de Jong, A. F. van der Steen und A. F. Schinkel (2015). "Quantitative contrast-enhanced ultrasound of intraplaque neovascularization in patients with carotid atherosclerosis." Ultraschall Med **36**(2): 154-161.

van Dijk, A. C., M. T. Truijman, B. Hussain, T. Zadi, G. Saiedie, A. A. de Rotte, M. I. Liem, A. F. van der Steen, M. J. Daemen, P. J. Koudstaal, P. J. Nederkoorn, J. Hendrikse, M. E. Kooi und A. van der Lugt (2015). "Intraplaque Hemorrhage and the Plaque Surface in Carotid Atherosclerosis: The Plaque At RISK Study (PARISK)." AJNR Am J Neuroradiol **36**(11): 2127-2133.

Varetto, G., L. Gibello, L. Bergamasco, A. Sapino, I. Castellano, P. Garneri und P. Rispoli (2012). "Contrast enhanced ultrasound in atherosclerotic carotid artery disease." Int Angiol **31**(6): 565-571.

Varetto, G., L. Gibello, C. Castagno, S. Quaglino, M. Ripepi, E. Benintende, A. Gattuso, P. Garneri, S. Zan, G. Capaldi, U. Bertoldo und P. Rispoli (2015). "Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in Carotid Atherosclerotic Disease: Limits and Perspectives." Biomed Res Int **2015**: 293163.

Vicenzini, E., M. F. Giannoni, F. Puccinelli, M. C. Ricciardi, M. Altieri, V. Di Piero, B. Gossetti, F. B. Valentini und G. L. Lenzi (2007). "Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echo-contrast agent." Stroke **38**(10): 2841-2843.

Wang, Y., J. Xu, X. Zhao, D. Wang, C. Wang, L. Liu, A. Wang, X. Meng, H. Li und Y. Wang (2013). "Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype." Stroke **44**(5): 1232-1237.

Xu, T., J. T. Zhang, M. Yang, H. Zhang, W. Q. Liu, Y. Kong, T. Xu und Y. H. Zhang (2014). "Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke." Biomed Environ Sci **27**(2): 106-110.

Zhao, L., R. Wang, B. Song, S. Tan, Y. Gao, H. Fang, J. Lu und Y. Xu (2015). "Association between atherogenic dyslipidemia and recurrent stroke risk in patients with different subtypes of ischemic stroke." Int J Stroke **10**(5): 752-758.

Zhao, X., H. R. Underhill, Q. Zhao, J. Cai, F. Li, M. Oikawa, L. Dong, H. Ota, T. S. Hatsukami, B. Chu und C. Yuan (2011). "Discriminating carotid atherosclerotic lesion severity by luminal stenosis and plaque burden: a comparison utilizing high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla." Stroke **42**(2): 347-353.

Zhou, Y., Y. Xing, Y. Li, Y. Bai, Y. Chen, X. Sun, Y. Zhu und J. Wu (2013). "An assessment of the vulnerability of carotid plaques: a comparative study between intraplaque neovascularization and plaque echogenicity." BMC Med Imaging **13**: 13.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Holger Poppert für die Überlassung des Themas, die gründliche Durchsicht der Doktorarbeit sowie deren Betreuung. Zudem möchte ich Frau Dr. med. Claudia Winkler danken, welche die Betreuung in den ersten Monaten übernahm.

Danken möchte ich auch Frau Beate Eckenweber, Frau Claudia Leege und Frau Theresia Rhiel aus dem Dopplerlabor am Klinikum Rechts der Isar für die Unterstützung bei der Sonographie sowie Herrn Prof. Dr. med. Daniel Staub und Herrn Prof. Dr. med. Tobias Saam für die Unterstützung bei der Auswertung der Ultraschall- und MRT-Untersuchungen.

Darüber hinaus möchte ich meinem geschätzten Kollegen Herrn Dr. med. Thomas Stadlbauer sowie meinen Eltern für ihre Unterstützung und Anregungen danken.