

Aus der Abteilung für Neuroradiologie der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München

Arterielles Spin Labeling zur nicht- invasiven Diagnostik von Karotisstenosen und -verschlüssen

Maria Johanna Gobertina Tetuanui Rüping

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.) genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ. Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ. Prof. Dr. C. Zimmer

2. apl. Prof. Dr. A. Weindl

Die Dissertation wurde am 30.04.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2007 angenommen.

Teile der Arbeit wurden bereits publiziert in:

- Warmuth C., Rüping M., Förschler A., Könnecke H.-C., Valdueza J.M., Kauert A., Schreiber S.J., Siekmann R., Zimmer C., Dynamic spin labeling angiography in extracranial carotid artery stenosis, *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (2005) 1035-1043.
- Rüping M., Warmuth C., Förschler A., Könnecke H.-C., Zimmer C., Qualitative and quantitative evaluation of poststenotic and postocclusive collateral flow in the circle of Willis by dynamic spin labeling angiography, *Neuroradiology* 46 Suppl.1 (2004) 65.

Dieser Arbeit wurden acht Filmsequenzen, die die Anwendung der hier vorgestellten Methode verdeutlichen sollen, beigelegt. In der Druckversion befinden sich diese Beispiele auf einer im Buchdeckel befestigten CD, in der digitalen Version im Anhang.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Definition und Epidemiologie des Schlaganfalles	10
1.2	Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalles	11
1.3	Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles auf der Grundlage einer Karotisstenose	12
1.4	Auswirkungen des poststenotischen Kollateralfusses	12
1.5	Schlaganfallprävention bei Patienten mit Karotisstenose	14
1.5.1	Medizinische Prävention	14
1.5.2	Operative und interventionelle Prävention	14
1.6	Die apparative Untersuchung der Karotiden	17
1.6.1	Ausmessung des Stenosegrades	17
1.6.2	Apparatives Spektrum	18
1.6.3	Diagnostik in der klinischen Praxis	24
2	Ziel und Fragestellung	25
3	Methodik und Patienten	26
3.1	Probanden und Patienten	26
3.1.1	Kontrollgruppen A und B	26
3.1.2	Patienten mit ACI-Stenose	26
3.1.3	Patienten mit ACI-Verschluss	27
3.2	Das Prinzip des arteriellen Spin Labelings (ASL)	28
3.3	Untersuchungsprotokoll	29
3.4	Auswertung	32
3.5	Statistik	35
4	Ergebnisse	36

4.1	DSLA	36
4.1.1	Kontrollgruppen A und B	36
4.1.2	Probandin bei 3 Tesla	39
4.1.3	Patienten mit ACI-Stenosen	40
4.1.4	Patienten mit ACI Verschlüssen	53
4.2	Darstellung des Blutflusses	53
4.3	Perfusionsmessung	57
4.3.1	Kontrollgruppen A und B	57
4.3.2	Patienten mit ACI-Stenosen	59
4.3.3	Patienten mit ACI-Verschlüssen	61
5	Diskussion	62
6	Zusammenfassung	75
7	Tabellenverzeichnis	78
8	Abbildungsverzeichnis	79
9	Literaturverzeichnis	81
10	Danksagung	90
11	Lebenslauf	91
12	Eidesstattliche Erklärung	92

Für Fried Rüping

Abkürzungsverzeichnis

A	Auslesegradient
ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACI	Arteria Carotis Interna
ACM	Arteria Cerebri Media
ACoA	Arteria Communicans Anterior
ACoP	Arteria Communicans Posterior
ACP	Arteria Cerebri Posterior
ADK	Analog-nach-digital-Konverter
ASL	Arterial spin labeling
AZD	Ankunftszeitdifferenz
CASL	Continuous arterial spin labeling, kontinuierliches arterielles Spin Labeling
CBF	Cerebral blood flow, zerebraler Blutfluss
CBV	Cerebral blood volume, zerebrales Blutvolumen
CEA	Carotid endarterectomy, Karotisendarterektomie
CE-MRA	Contrast enhanced magnetic resonance angiography, kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CPP	Cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CT	Computertomographie
CTA	Computed tomographic angiography, computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSL	Dynamische Spin Labeling Angiographie

DUS	Duplexsonographie
ECST	European Carotid Surgery Trial
EVA-3S	Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis
FAIR	Flow-sensitive alternating inversion recovery
FDA	Food and drug administration
HS	Hyperbolischer Sekans
KS	Karotissiphon
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
OEF	Oxygen extraction fraction, Sauerstoffextraktionsfraktion
PASL	Pulsed arterial spin labeling, gepulstes arterielles Spin Labeling
PC	Phase contrast, Phasenkontrast
PSV	Peak systolic velocity, systolische Spitzengeschwindigkeit
RF	Radiofrequenz
ROC	Receiver operating characteristic analysis
ROI	Region of interest, Auswerteregion
P	Phasenkodierungsgradient
PSV	Peak systolic velocity, systolische Spitzengeschwindigkeit
S	Schichtauswahlgradient
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
SD	Standard deviation, Standarabweichung
SNR	Signal-to-noise ratio, Signal-Rausch Verhältnis

SPACE	Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
sPTA	Stentgestützte perkutane transluminale Angioplastie
STAR	Signal targeting with alternating radiofrequencies
TE	Time of echo, Echozeit
TI	Time of inversion, Inversionszeit
TIA	Transitory ischaemic attack, transitorische ischämische Attacke
TCD	Transcranial Doppler, transkranieller Doppler
TOF-MRA	Time-Of-Flight magnetic resonance angiography, Einstrom-Angiographie
TR	Time of repetition, Repetitionszeit
VS-ASL	Velocity-selective arterial spin labeling, geschwindigkeitsselektives arterielles Spin Labeling

1 Einleitung

Die folgende Arbeit stellt ein neues bildgebendes Verfahren zur Diagnostik bei Patienten mit Karotisstenose oder -verschluss vor. Im Folgenden soll sowohl die Rolle der Karotisstenose im Kontext des Schlaganfalles als auch ihre Diagnostik und Behandlung in Form einer kurzen Übersicht erläutert werden. Aus diesen Grundlagen leitet sich auch die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung ab.

1.1 Definition und Epidemiologie des Schlaganfalles

Beim Schlaganfall handelt es sich um eine plötzlich auftretende, neurologische Ausfallserscheinung, die Folge einer ischämischen oder hämorrhagischen, auf das Gehirn begrenzten, Durchblutungsstörung ist. Dabei darf der Funktionsverlust nicht auf primäre Störungen der Erregbarkeit von Nervenzellen zurückzuführen sein [2].

Im weltweiten Vergleich steht der Schlaganfall in der Mortalitätsstatistik nach dem Herzinfarkt an zweiter Stelle [72]. Eine für westliche Industrienationen repräsentative Studie stuft seine Inzidenz und Mortalität sogar höher als die des Herzinfarktes ein [101]. In Deutschland beträgt seine Inzidenz 182 pro 100.000 Einwohner [67], wobei in den kommenden Dekaden – aufgrund demographischer Veränderungen – mit einem kontinuierlichen Anstieg dieses Wertes gerechnet werden muss. Diese Entwicklung wird schwerwiegende Konsequenzen haben. Schon jetzt ist der Schlaganfall die Hauptursache für lebenslange Behinderung im Erwachsenenalter [19]. Der finanzielle Aufwand allein während des ersten Jahres nach Erleiden eines Schlaganfalles beträgt momentan 18517 Euro. Hochgerechnet auf die zwischen 2006 und 2025 erwartete Inzidenz ergäbe sich ein Kostenaufwand von 108,6 Milliarden Euro [68].

Diese Daten belegen die immer bedeutender werdende Rolle des Schlaganfalles als gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Faktor. Womöglich könnte diese Entwicklung durch Einflussnahme auf die Pathogenese des Schlaganfalles noch abgebremst werden. Sie soll im folgenden Abschnitt erläutert werden.

1.2 Ätiologie und Pathogenese des Schlaganfalles

Der Schlaganfall manifestiert sich in 20 % aller Fälle als hämorrhagische Nekrose nach subarachnoidalen oder intrazerebralen Blutungen und in 80 % aller Fälle als ischämische Nekrose, wobei der ischämische Schlaganfall sich anhand der TOAST-Klassifikation [1] in folgende ätiologische Subkategorien unterteilen lässt (in Klammern ist die jeweilige altersadaptierte Inzidenz pro 100.000 Einwohner einer europäischen Population angegeben [69]):

- **Kardioembolie (30,2):** Embolie aufgrund einer kardialen Streuquelle. Hauptursachen für eine kardiale Thrombenbildung sind Vorhofflimmern, akuter Myokardinfarkt, Ersatzklappen und Endokarditiden.
- **Mikroangiopathie (25,8):** Lipohyalinose der kleinen Arteriolen im Bereich der Stammganglien und des Hirnstammes. Ursache hierfür sind langjähriger, schlecht eingestellter arterieller Hypertonus und/oder Diabetes mellitus.
- **Atherosklerose (15,3):** Gefäßverengung oder Embolie durch eine atherosklerotische Stenose der großen hirnversorgenden Gefäße, besonders der Arteria carotis interna (ACI). Risikofaktoren sind die allgemein bekannten Ursachen einer Atherosklerose wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom und Nikotinabusus.
- **Andere Ursache (2,1):** In Ausnahmefällen entsteht ein Hirninfarkt aufgrund einer anderen Ursache als den oben genannten, zum Beispiel durch eine Vaskulitis, als Begleiterscheinung von bakteriellen Entzündungen, durch bestimmte Gerinnungsstörungen oder durch eine Gefäßdissektion.
- **Undefinierter Typ (39,3):** In dieser Gruppe werden alle Hirninfarkte zusammengefasst, bei denen trotz eingehender Untersuchung keine oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden wurden.

Aufgrund der Thematik der hier vorgelegten Arbeit, soll im folgenden Abschnitt der atherosklerotische Typ weiter vertieft werden, da er sich häufig in Form der ACI-Stenose manifestiert.

1.3 Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles auf der Grundlage einer Karotisstenose

Die Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles aufgrund einer ACI-Stenose lässt sich auf zwei grundlegende Mechanismen zurückführen:

- Hämodynamisch bedingte Ischämie: Durch progressives Wachstum von Plaques und die zusätzliche Ablagerung von Thromben wird das Lumen der ACI soweit eingengt, dass es im Bereich der „letzten Wiese“, den Endstromgebieten zweier angrenzender Arterien, zu einem erniedrigten Perfusionsdruck kommt [18, 100]. Folge sind die sog. Grenzzonen- oder Wasserscheideninfarkte.
- Embolisch bedingte Ischämie: Kommt es zur Embolisation des Plaques oder des Thrombus', so folgen die Emboli der Blutflussrichtung und verschließen weiter distal gelegene zerebrale Gefäße. Folge sind die sog. Territorialinfarkte.

Eine derart strikte Trennung von Ischämiemechanismen ist jedoch kritisch zu betrachten. Es scheint vielmehr, als würden beide Mechanismen auch synergistisch wirken [110]. So kommt es bei Patienten mit verminderter Perfusionsreserve eher zu einem stagnierenden Blutfluss, der wiederum das Risiko einer arterio-arteriellen Embolie erhöht [96]. Andersherum begünstigt ein in eine Grenzzone eingeschwemmter Embolus die Entstehung eines Grenzzoneninfarktes. Die hämodynamischen Reserven und die Sauerstoffextraktion sind in dieser Situation schon weitgehend ausgeschöpft und der Embolus kann bei vermindertem Perfusionsdruck nicht ausgeschwemmt werden [23, 21]. Inwiefern die Existenz poststenotischer intrazerebraler Kollateralen auf diese Mechanismen Einfluss nimmt, soll im folgenden Abschnitt erläutert werden.

1.4 Auswirkungen des poststenotischen Kollateralflusses

Einen Ausgangspunkt für das Verständnis der Funktion des poststenotischen Kollateralflusses bildet der von Astrup eingeführte Begriff der „Penumbra“ [7]. Er beschreibt ein ischämisches Areal, das in seiner elektrischen Aktivität gestört ist, dessen Metabolismus und Elektrolytgradienten jedoch noch aufrechterhalten werden. Ob dieses Areal sich im Verlauf vollständig erholt, hängt vor allem von der zerebralen Perfusion (engl. Cerebral Blood Flow, CBF) ab. Als CBF bezeichnet man die Menge an arteriellem Blut, die einem lokalen Gewebesvolumen pro Zeiteinheit zugeführt wird. Sie wird normalerweise in ml/g*min angegeben. Der Stoffaustausch, einschließlich der

Sauerstoffversorgung eines Gewebes, ist von ihr abhängig, so dass sie als Maß zur Beurteilung der Vitalität und Funktionalität eines Gewebes genutzt wird. Ihr Verhalten lässt sich gut an folgendem Stadienmodell erklären: Solange der zerebrale Perfusionsdruck (engl. Cerebral Perfusion Pressure, CPP) nicht absinkt (Stadium 0), liegen auch CBF und Sauerstoffextraktionsfraktion (engl. Oxygen extraction fraction, OEF) im Normalbereich. Auch ein moderater Abfall des CPP (Stadium 1) wirkt sich nur geringfügig auf den CBF aus, da durch die zerebrale Autoregulation eine Vasodilatation erfolgt, die das zerebrale Blutvolumen (engl. Cerebral Blood Volume, CBV) erhöht. Erst bei einem deutlichen Abfall des CPP erschöpft sich die Kapazität zur Autoregulation. Der CBF sinkt ab und die OEF steigt kompensatorisch an [96, 45]. Es herrscht nun ein Zustand der Minderperfusion (engl. Misyery Perfusion) [9]. Bei welchen Patienten diese Situation letztendlich eintritt, scheint maßgeblich von der Existenz poststenotischer bzw. postokklusiver intrazerebraler Kollateralen abzuhängen.

So konnte anhand bildgebender Verfahren gezeigt werden, dass deren Vorhandensein bei Patienten mit Karotisstenose oder -verschluss mit einer verbesserten Hämodynamik [66, 95] und einem erniedrigten Infarktrisiko korrelierte [14, 46, 53, 54].

Dabei werden zwei Subgruppen von Kollateralen unterschieden. Die primären Kollateralen beinhalten die einzelnen Segmente des Circulus arteriosus Willisii, wobei ein interhemisphärischer Fluss über die Arteria communicans anterior (ACoA) und die Arteria communicans posterior (ACoP) Blut in Mangelgebiete führt.

Als sekundäre Kollateralen werden ein Rückfluss über die A. ophthalmica und eine retrograde Versorgung über leptomeningeale Gefäße bezeichnet. Sie scheinen erst beim Versagen der primären Kollateralen aufzutreten und werden mit dem Zustand der Minderperfusion assoziiert [57, 81]. Eine systematische Korrelation bestimmter Kollateralflussmuster mit anderen metabolischen oder hämodynamischen Parametern erbrachte bisher jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Liebeskind führt diese Tatsache vor allem auf den Mangel an geeigneten diagnostischen Methoden zurück [71]. Eine effiziente Methode würde die Erstellung von hämodynamischen Risikoprofilen ermöglichen. Unter Berücksichtigung dieser Profile könnte die Indikationsstellung zu den im folgenden Abschnitt präsentierten Therapiemöglichkeiten verfeinert werden.

1.5 Schlaganfallprävention bei Patienten mit Karotisstenose

1.5.1 Medizinische Prävention

Die medizinische Prävention ist sowohl primär bei asymptomatischen Patienten als auch sekundär bei symptomatischen Patienten nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) indiziert. Sie beinhaltet sowohl eine Änderung der Lebensweise (z.B. Nikotinkarenz, moderater Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Aktivität und antiatherogene Ernährung) als auch die medikamentöse Reduktion zerebrovaskulärer Risikofaktoren (vor allem Adipositas, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie).

Für bestimmte Medikamente konnte bei regelmäßiger Einnahme – unabhängig vom Vorliegen zerebrovaskulärer Risikofaktoren – eine Risikoreduktion nachgewiesen werden. Dies betrifft den Lipidsenker Simvastatin [51] bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten sowie die Kombination von Perindopril (Hemmstoff des Angiotensin-konvertierenden Enzyms) mit Indapamid (Schleifendiuretikum) bei symptomatischen Patienten [97]. Die Wirksamkeit einer Antikoagulation ist noch umstritten. Bei asymptomatischen Patienten erbrachte die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure keinen Vorteil [26]. Symptomatische Patienten scheinen jedoch davon zu profitieren [5]. Auch der Nutzen einer Kombination mit Clopidogrel wird diskutiert. Für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel konnte ein niedrigeres Embolierisiko bei kürzlich symptomatisch gewordenen Karotisstenosen nachgewiesen werden, als bei Behandlung mit Acetylsalicylsäure alleine [74]. Eine Studie, die diesen Vergleich bei kürzlich symptomatisch gewordenen Hochrisikopatienten anstellte, konnte diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen [34]. Weitere Studien zur Klärung dieses Sachverhaltes befinden sich in Planung.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann durch operative und möglicherweise auch interventionelle Therapie eine höhere Risikoreduktion erreicht werden als allein durch die medizinische Therapie.

1.5.2 Operative und interventionelle Prävention

In den 90er Jahren wurde durch große randomisierte Studien gezeigt, dass die Karotisendarterektomie (engl. Carotid endarterectomy, CEA) bei symptomatischen,

Karotisstenosen von 70-99 % nach NASCET (engl. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) zu einer signifikanten Senkung des Schlaganfallrisikos führt [89, 40], vorausgesetzt, die perioperative Morbidität und Mortalität beträgt weniger als 6 % [13]. Neuere Veröffentlichungen erweitern diese Indikation auch auf bestimmte Subgruppen mit 50-69 %igen Stenosen [8, 104]

Studien zum Nutzen einer CEA bei asymptomatischen Karotisstenosen zeigten eine kleine, aber doch signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz bei Patienten mit Stenosen >60 % [41, 79]. In Follow-Up-Studien und nach Analyse prospektiver Daten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Schlaganfälle bei asymptomatischen Patienten meist milde verlaufen und dass die perioperative Mortalität und Morbidität nicht immer so niedrig liegt, wie in den zugrunde liegenden Studien. Daher werden auch hier momentan selektivere Ansätze, die die Indikation auf bestimmte Patientenkollektive beschränken, bevorzugt [99].

Trotz aller Versuche zur Risikoreduktion, handelt es sich letztendlich um einen operativen Eingriff, der eine Inzision im Halsbereich – mit dem Risiko einer Nervenläsion – erfordert. Auch die oft angewandte Allgemeinanästhesie birgt Risiken, z.B. perioperative Myokardinfarkte und Lungenembolien. Aus diesem Grund wird seit einigen Jahren die stentgestützte perkutane transluminale Angioplastie (sPTA) als Alternative zur CEA diskutiert [65, 76, 80]. Da sie über einen Femoralkatheter durchgeführt wird, ist ihre Invasivität niedrig. Die Evidenz in Bezug auf diese Therapiemöglichkeit bleibt jedoch – auch nach der Veröffentlichung mehrerer, multizentrischer, randomisierter Studien – kontrovers.

Ein systematischer Review von fünf randomisierten Studien, der im Oktober 2005 erschienen ist [27], konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Komplikationsraten von sPTA und CEA feststellen. Nur in Bezug auf das Risiko einer Nervenläsion im Halsbereich schnitt die sPTA deutlich besser ab. Aufgrund zu großer Konfidenzintervalle und methodologischer Heterogenität der untersuchten Studien, ließen die Untersucher davon ab, sich für einen verstärkten Einsatz der sPTA auszusprechen. Auf diese Analyse folgten drei weitere randomisierte Studien: SAPPHIRE, SPACE und EVA-3S.

Die SAPPHIRE-Studie (engl. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) [133] schloss sowohl symptomatische als auch asymptomatische

Hochrisikopatienten ein, wobei die Stents unter Embolieprotektion eingebracht wurden. Die Inferiorität der sPTA konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Studie geriet jedoch hinsichtlich ihrer Methodologie und Statistik stark in die Kritik, besonders aufgrund der Einschlusskriterien. Als Hochrisikopatienten wurden sowohl symptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von 50 - 99 %, als auch asymptomatische Patienten mit einem Stenosegrad von 80 – 99 % und einem zusätzlichen Risikofaktor (klinisch signifikante kardiale Erkrankung, schwere pulmonale Erkrankung, kontralateraler ACI-Verschluss, rezidivierende ACI-Stenose nach CEA, vorangegangener radikaler Eingriff im Halsbereich, rezidivierende Laryngeuslähmung und Alter >80 Jahre) angesehen. 71 % der randomisierten Patienten waren asymptomatisch. Nach 30 Tagen hatten 5,8 % der mit sPTA behandelten Patienten den aus Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod bestehenden Endpunkt erreicht. In der Gruppe der chirurgisch behandelten Patienten waren es 12,6 %. Dies ist insofern kritisch zu betrachten, als dass die Gruppe, die das höchste Risiko trägt, einen Schlaganfall zu erleiden – die Gruppe der symptomatischen Patienten - unterrepräsentiert ist [82]. Ausserdem könnte das relativ hohe Ergebnis in der Gruppe der chirurgisch behandelten Patienten auf dem hohen Anteil kardial vorgeschädigter Patienten beruhen [44]. Auch das Fehlen einer rein medikamentös behandelten Kontrollgruppe wurde bemängelt [44]. Trotzdem sprach die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) kurz darauf die Empfehlung aus, symptomatische Hochrisikopatienten zukünftig unter Embolieschutz einer sPTA zu unterziehen.

Die darauffolgenden Studien SPACE (engl. Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) [111] und EVA-3S (engl. Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) [75] unterschieden sich deutlich hinsichtlich ihres Studiendesigns. Beide setzten es sich zum Ziel, die Nicht-Inferiorität der sPTA im Vergleich zur CEA an Patienten mit hochgradigen symptomatischen Karotisstenosen zu testen. Hochrisikopatienten, auf die die SAPPHIRE-Studie ein besonderes Augenmerk geworfen hatte, wurden jedoch ausgeschlossen, und der Gebrauch einer Embolieprotektion war in beiden Studien erst optional. In der EVA-3S-Studie wurde er – nach der Veröffentlichung negativer Zwischenergebnisse – nachträglich für alle Interventionen vorgeschrieben. Die SPACE-Studie konnte für die 30 Tage nach der Intervention registrierten Endpunkte Tod oder ipsilateraler ischämischer Schlaganfall keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ebenso wenig konnte jedoch die Nicht-Inferiorität der sPTA statistisch belegt werden, so dass sowohl Chirurgen als auch interventionelle

Radiologen die Ergebnisse zu ihren Gunsten auslegen können [83]. Das Ergebnis der EVA-3S-Studie scheint zunächst eindeutiger. Sie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der sPTA-Gruppe eine unerwartet hohe Zahl an Todesfällen aufgetreten war. Fairerweise muss jedoch die möglicherweise mangelnde Erfahrung der an dieser Studie teilnehmenden interventionellen Radiologen angemerkt werden. Bei der in Frankreich durchgeführten Studie wurde eine Vorerfahrung von nur fünf absolvierten sPTAs als ausreichend befunden. Da geringe Erfahrung meist mit einer höheren Komplikationsrate korreliert, könnte dieses Auswahlkriterium für das überraschende Ergebnis verantwortlich gemacht werden [43].

Wie schon an dieser kurzen Übersicht ersichtlich wird, ist eine objektive Analyse der Situation aufgrund der heterogenen methodologischen Ansätze kaum möglich und die Indikation zur sPTA bleibt vorläufig ungeklärt. Man erhofft sich neue Erkenntnisse von noch laufenden Studien. Dies betrifft vor allem die 2500 Patienten umfassende CREST-Studie (engl. Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) [56].

In jedem Fall erfordert eine adäquate Therapiezuordnung sowohl eine möglichst sensitive und spezifische Einschätzung des Grades der Karotisstenose als auch eine genaue Einschätzung der poststenotischen bzw. postokklusiven Kollateralverhältnisse. Zu diesem Zweck stehen zahlreiche apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Sie werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

1.6 Die apparative Untersuchung der Karotiden

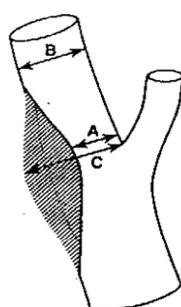
1.6.1 Ausmessung des Stenosegrades

Die Einschätzung des Stenosegrades anhand einer Angiographie jeglicher Art oder einer Duplexsonographie (DUS) wird dadurch erschwert, dass das ursprüngliche Gefäßlumen nicht darstellbar ist und durch Interpolation abgeschätzt wird. Die fehlende Darstellbarkeit der Gefäßwand hat zur Einführung zweier unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung des Stenosegrades geführt:

- Bei der Bestimmung des **distalen Stenosegrades**, der in den Studien NASCET (engl. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) und ACAS (engl. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) angewendet wurde, wird der intrastenotische minimale Restdurchmesser im Verhältnis zum unstenotierten Lumen

der distalen ACI bestimmt [90] (Abb.1). Hierbei wird der Stenosegrad um 15-25 % unterschätzt.

- Bei der Bestimmung des **lokalen Stenosegrades**, der in der ECST-Studie (engl. European Carotid Surgery Trial) verwendet wurde, wird der intrastenotische Restdurchmesser mit dem ursprünglichen Gefäßdurchmesser an dieser Stelle ins Verhältnis gebracht [40] (Abb.1). Diese Methode liefert Ergebnisse, die eher die tatsächlichen anatomischen Gegebenheiten wiedergeben. Sie bleibt aber ungenau, da die Festlegung des ursprünglichen Gefäßdurchmessers imaginär ist und stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt.



NASCET Methode: $C-A/A \times 100\%$ Stenosegrad

ECST Methode: $B-A/B \times 100\%$ Stenosegrad

Abb. 1: Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET und ECST. Diese Abbildung wurde abgewandelt nach Rothwell et al. [103]

Da die Stenosekriterien (distaler oder lokaler Stenosegrad) oft nicht einmal innerhalb einer Klinik für alle apparativen Untersuchungen einheitlich festgelegt sind, kann es leicht zu Schwierigkeiten beim Vergleich verschiedener Untersuchungsergebnisse kommen. Umrechnungstabellen [103] sind zwar vorhanden, haben sich in der Praxis jedoch noch nicht überall durchgesetzt.

1.6.2 Apparatives Spektrum

1.6.2.1 Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

1.6.2.1.1 Technik

Die DSA stellt die Gefäße unter Röntgendurchleuchtung – nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels – dar. Dabei wird das Durchleuchtungsbild vor der Injektion des Kontrastmittels mittels eines digitalen Bildprozessors subtrahiert, so dass nur das Bild des Kontrastmittels und damit der Gefäße verbleibt. Normalerweise werden zwei Serien, eine

in posterior-anteriorer Ansicht und eine in Seitenansicht aufgenommen. Spezielle Fragestellungen können weitere Projektionen erfordern.

Durch die Einführung des Katheters in kleinste arterielle Gefäßäste, kann in einzelnen Regionen eine hohe Kontrastmittelkonzentration und damit eine hochauflösende Darstellung erzielt werden (superselektive Arteriographie). Die Aufnahme einer dynamischen Bildserie während der Kontrastmittelinjektion zeigt die Blutflussdynamik und die venöse Drainage. Im Vergleich zur konventionellen Angiographie zeichnet sich die DSA durch geringere Kontrastmittelmengen, kleinere Katheter und eine kürzere Durchführungsdauer aus.

1.6.2.1.2 Vor- und Nachteile

Die DSA erlaubt die Beurteilung der gesamten ACI, auch der intrakraniellen Anteile. Tandemstenosen, zusätzliche intrakranielle Stenosen, Plaquemorphologie und Kollateralkreisläufe sind darstellbar. Die DSA verfügt über eine besonders gute Ortsauflösung. Die zeitliche Auflösung ist zwar etwas niedriger als die der konventionellen Angiographie, mit 6 bis 8 Bildern pro Sekunde aber immer noch ausgezeichnet. Bei der Kinematographie können sogar 20 Bilder pro Sekunde erreicht werden, allerdings bei höherer Strahlenbelastung.

Leider können nach der Durchführung einer DSA bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten embolisch verursachte neurologische Defizite auftreten. Das Risiko einer solchen Komplikation liegt in einer Standardpopulation bei ca. ca. 1 % [28, 52, 59]. Prädisponiert für solche Vorfälle sind besonders Patienten mit neurologischen Symptomen, fortgeschrittenem Alter, Diabetes mellitus, arteriellem Hypertonus, erhöhten Serumkreatininwerten und peripheren Gefäßerkrankungen [28, 50]. Die Mortalität ist mit <0,1 % als sehr niedrig zu bewerten. Die rein klinische Diagnostik von neurologischen Defiziten reicht laut Bendszus et al. [12] allerdings nicht aus, um subtilere Komplikationen zu erfassen. Ein von ihm kürzlich veröffentlichter Review zeigt, dass bei bis zu 23 % in einer Gruppe von per DSA untersuchten Patienten, die klinisch asymptomatisch waren, ischämische Läsionen anhand einer diffusionsgewichteten MRT-Sequenz nachgewiesen werden konnten. Diese Läsionen blieben „stumm“, da sie nicht in den Regionen, die als primäre Zentren für Sensorik, Motorik oder Sprache gelten, entstanden. Eine

Akkumulation solcher Läsionen kann wahrscheinlich neuropsychologische Defizite hervorrufen und eine vaskuläre Demenz verschlechtern.

Eine weitere, wenn auch meist sehr niedrige Belastung des Patienten geht von dem Einsatz des potentiell belastenden nephrotoxischen Kontrastmittels und der ionisierenden Strahlung aus.

Vom technischen Standpunkt aus betrachtet, ist vor allem der Einspritzvorgang des Kontrastmittels in die Gefäße zu bemängeln. Da dies unter hohem Druck geschieht, kann es zu Veränderungen des physiologischen Blutflusses kommen, dessen Darstellung für das Verständnis der poststenotischen bzw. postokklusiven Kollateralverhältnisse entscheidend ist.

1.6.2.2 Die Duplexsonographie (DUS)

1.6.2.2.1 Technik

Die DUS basiert auf zwei diagnostischen Prinzipien. Das sonographisch erzeugte 2-D-Bild (B-Bild) liefert Informationen über Durchmesser und Fläche der Stenose, über Plaquemorphologie sowie über Intima- und Medieverdickungen, die als frühe Marker der Arteriosklerose gelten.

Zusätzlich lässt sich mit Hilfe des Dopplers die Flussgeschwindigkeit, Flussbeschleunigung und Flussrichtung des Blutes darstellen und quantifizieren. Dazu werden häufig die Parameter systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV) und endsystolische Geschwindigkeit verwendet [61, 62]. Durch die zusätzliche Farbkodierung verbessert sich zwar die Effizienz, jedoch nicht die Genauigkeit der Untersuchung [25, 49, 113, 134].

Als unterstützendes Verfahren kann der transkranielle Doppler (engl. Transcranial Doppler, TCD) hinzugezogen werden. Transorbital oder durch die Schädelbasis hindurch können so primäre und sekundäre Kollateralen beurteilt werden. Diese Informationen können die Entscheidung in Bezug auf eine operative Therapie erleichtern [129]. Als unabhängiges Verfahren hat der TCD jedoch keinen Wert.

1.6.2.2.2 Vor-und Nachteile

Die DUS ist eine ökonomische, in der Durchführung unkomplizierte, risikofreie Untersuchung, gegen die keine Kontraindikationen existieren. Sie hat jedoch auch einige Nachteile:

- Die Sensitivität und Spezifität ist stark untersucherabhängig.
- Mit Hilfe der DUS kann nicht immer exakt zwischen einer filiformen Stenose und einem Verschluss der ACI unterschieden werden, was einen kritischen Punkt in Bezug auf die Indikation zur CEA oder PTA darstellt [30, 88].
- Eine uneingeschränkte Bewertung der Karotiden ist nur im extrakraniellen Abschnitt möglich.
- Der TCD kann zwar über den intrakraniellen Abschnitt Aufschluss geben, die Untersuchungsqualität variiert jedoch patientenabhängig.

Wardlaw et al. bewerten in einer aktuellen Metaanalyse [122] die Sensitivität und Spezifität der DUS in Bezug auf die durch NASCET etablierten Grenzwerte. Im Bereich einer Stenose von 70-99 % beträgt ihre Sensitivität und Spezifität jeweils zwischen 89 % und 84 %. Im Bereich einer Stenose von 50-69 % beträgt sie zwischen 36 % und 91 %. Für Stenosen <50 % und für die Diagnose einer Okklusion konnten Werte von 83 % und 84 % ermittelt werden. Jahromi et al. geben für den Bereich zwischen 50-69 % weit höhere Sensitivitäten und Spezifitäten an [63]. Jedoch bemängeln beide Autoren besonders für diesen Bereich eine niedrige Fallzahl und eine starke Heterogenität im Design und in der Qualität der untersuchten Studien, so dass die Ergebnisse beider Studien diesbezüglich kritisch zu betrachten sind.

1.6.2.3 Die Computertomographische Angiographie (CTA)

1.6.2.3.1 Technik

Die CTA ist eine relativ neue Methode, bei der nach intravenöser Bolusgabe eines Kontrastmittels Schnittbilder mit einem Hochgeschwindigkeits-Spiral-CT angefertigt werden. Danach wird computergestützt eine 3-D-Rekonstruktion erstellt. Abgebildet werden sowohl das Lumen der Karotis als auch angrenzende Knochenstrukturen und Weichteile.

1.6.2.3.2 Vor- und Nachteile

Die CTA hat eine hohe örtliche Auflösung, ist preisgünstiger als die DSA, bis auf die Belastung durch Röntgenstrahlen und Kontrastmittel nicht-invasiv und leicht reproduzierbar. Nach Bartlett et al. beträgt ihre Sensivität und Spezifität bei der Stenosegradbestimmung 88,2 % und 92,4 % für den Bereich der 50-69 %igen Stenosen und 75 % und 93,8 % für den Bereich der Stenosen ≥ 70 % [11]. Die Unterscheidung von Pseudookklusion und Verschluss gelingt ihr mit einer Sensitivität von 90,2–97,3 % und einer Spezifität von 84,1–89,9 % [10].

Plaque-Kalzifikationen und Bewegungen verursachen Artefakte, die die Diagnostik erschweren. Sollte sich jedoch die vermutete Korrelation zwischen dem Kalziumgehalt einer Stenose und ihrem Stenosegrad bestätigen lassen, ließe sich dieses Phänomen diagnostisch verwerten [3]. Aus diesen Gründen sehen manche Autoren in der CTA eine Methode mit großem Potential [42].

Einen kaum verbesserbaren Nachteil stellt jedoch immer noch die Belastung durch Kontrastmittel und Röntgenstrahlen dar.

1.6.2.4 Die Magnetresonanzangiographie (MRA)

1.6.2.4.1 Technik

Zur nativen Darstellung der Karotiden anhand der Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich zwei Verfahren durchgesetzt: Die meist dreidimensional akquirierte Einstromangiographie (engl. Time-of-Flight-MR Angiography, TOF-MRA) und die Phasenkontrastangiographie (engl. Phase Contrast-MR Angiography, PC-MRA). Alternativ steht die kontrastmittelgestützte (meist Gadolinium) Aufnahme (engl. contrast-enhanced MRA, CE-MRA) zur Verfügung. Das Funktionsprinzip dieser drei Methoden soll hier kurz erklärt werden.

Bei der TOF-MRA wird das Signal des Gewebes durch repetitive Anregungs- oder Sättigungspulse unterdrückt, bis es dunkel erscheint. In die Schicht einfließendes Blut trägt frische, nicht abgesättigte Markierung heran und erscheint hell. Sobald das Blut jedoch in die angeregte Schicht eingeflossen ist, beginnt die wiederholte Anregung auch die Blutspins zu sättigen. Bei senkrecht zur Schicht verlaufenden Gefäßen ist dies meist

unproblematisch. Waagrecht verlaufende Gefäße oder Gefäße mit besonders langsamem Blutfluss verlieren jedoch schnell an Signalintensität.

Das Prinzip der PC-MRA beruht auf der Phasenverschiebung der Spins durch Bewegung entlang eines bipolaren Magnetfeldgradienten. Da die Phase dieser Spins linear proportional zu ihrer Geschwindigkeit ist, kann so die Blutflussgeschwindigkeit ermittelt werden. Durch einen zweiten Gradienten mit entgegengesetzter Polarität kann diese Phasenverschiebung wieder kompensiert werden.

Bei der CE-MRA ist nach Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels die Relaxationszeit T1 des Blutes stark herabgesetzt. Bei der Verwendung T1-gewichteter Sequenzen erscheint es deutlich kontrastiert. Die Bildgebung muss jedoch zum Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelkonzentration im Blut erfolgen, da das Kontrastmittel sonst die Gefäße bereits wieder verlassen hat.

1.6.2.4.2 Vor- und Nachteile

Wie die CTA ist die MRA leicht reproduzierbar und bis auf die intravenöse Injektion bei der CE-MRA nicht-invasiv. Außerdem entsteht keine Strahlenbelastung. Der gesamte Verlauf der Karotis lässt sich gut darstellen.

Bis 1995 zeigte die MRA ähnliche Sensitivitäts- und Spezifitätswerte wie die DUS heute [15]. Diese Verhältnisse änderten sich jedoch mit dem Wechsel von der 2-D-TOF zur 3-D-TOF und der Einführung der CE-MRA.

Heute ist nach Wardlaw et al. [122] die CE-MRA der nativen MRA in Bezug auf Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen. Für die Diagnose 70-99 %iger Stenosen zeigte sie eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 93 %. Bei Stenosen zwischen 50 % und 69 % liegen Sensitivität und Spezifität bei 77 % und 97 %. Stenosen <50 % und Okklusionen können mit einer Sensitivität und Spezifität von 96 % diagnostiziert werden.

Trotz dieser doch relativ positiven Ergebnisse hat die MRA doch einige Nachteile:

- Kontraindikationen (Klaustrophobie, Herzschrittmacher, bestimmte Metallimplantate) schränken den Gebrauch der MRA ein.
- Die MRA schätzt den Stenosegrad zu hoch ein [78]. Dies trifft vor allem für die nativen Techniken zu, bei denen Turbulenzen und Dephasierungsphänomene Artefakte

verursachen. Doch auch bei der CE-MRA können durch niedrige Ortsauflösung und Flussphänomene [58, 64, 116] – vor allem bei hochgradigen Karotisstenosen – Fehlklassifikationen auftreten.

1.6.3 Diagnostik in der klinischen Praxis

Durch ihre zentrale diagnostische Rolle in den großen randomisierten Studien der 90er Jahre etablierte sich die DSA als Referenzmethode zur Diagnostik der ACI-Stenose. Besonders ihr invasiver Charakter und die technische Verbesserung alternativer bildgebender Verfahren (DUS, CTA und MRA) haben in letzter Zeit jedoch zu einer zunehmenden Abwendung von der DSA geführt. Die Kombination einer DUS mit einer MRA oder CTA hat sich in der Praxis als diagnostisch akkurate Option zur Bestimmung des Stenosegrades herausgestellt [42, 84].

Allerdings gelingt die Beurteilung der poststenotischen Kollateralisierung anhand dieser Alternativverfahren bisher nicht auf zufriedenstellende Art und Weise [71]. Mittels PC-MRA kann mittlerweile zwar die Flussrichtung, z.B. im Kollateralkreislauf des Circulus Willisi, dargestellt werden [93, 106, 108], die direkte Darstellung der Kollateralisierung eines ischämischen Gebietes aus primär nicht betroffenen Gefäßterritorien bleibt aber eher gering. Dies liegt an der mangelhaften zeitlichen Auflösung, die im Bereich von Sekunden liegt und somit nicht zur Erfassung der Blutflussdynamik ausreicht. Des Weiteren ist mit den kontrastmittelabhängigen MRA-Techniken keine selektive Angiographie einzelner Gefäße möglich, da das Kontrastmittel im Allgemeinen venös appliziert wird. Die DSA liefert diesbezüglich bisher noch bessere Ergebnisse.

2 Ziel und Fragestellung

Eine akkurate Diagnostik von Karotisstenosen ist maßgeblich bei der Schlaganfallprävention. Eine ideale diagnostische Methode sollte auf nicht-invasive Weise, ohne Strahlen- und Kontrastmittelbelastung, neben dem Stenosegrad aber auch den poststenotischen Kollateralfluss mit hoher Sensibilität und Spezifität darstellen können. Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, wird letzteres Kriterium von keiner der momentan existierenden Methoden erfüllt. In dieser Arbeit wird eine neue MRT-Methode vorgestellt, die, basierend auf dem Prinzip des arteriellen Spin Labelings, die Kombination einer zeitlich hochaufgelösten Angiographie (dynamische Spin Labeling Angiographie, DSLA) mit einer Perfusionsmessung ermöglicht. Es soll geprüft werden, ob diese Methode die Diagnostik der Karotisstenose in Bezug auf die Erfassung des Kollateralflusses komplementieren kann.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Erlaubt ein anhand der DSLA gemessener hämodynamischer Parameter - die arterielle Ankunftszeitdifferenz (AZD), - und/oder der mittels Perfusionsmessung bestimmte CBF eine möglichst sensible und spezifische Unterscheidung von Probanden und von Patienten mit mittel- (50-69 %) und mit hochgradigen (≥ 70 %) Karotisstenosen?
2. Können die DSLA und/oder die Perfusionsmessung den poststenotischen bzw. postokklusiven Kollateralfluss akkurat beschreiben?
3. Kann eine Messung der AZD und des CBFs als Erfolgskontrolle nach gefäßinterventionellen und operativen Eingriffen bei Karotisstenose dienen?
4. Besteht eine Korrelation zwischen der AZD und/oder dem CBF und der klinischen Prognose des Patienten?
5. Könnte die Anwendung dieser Methode zu einer verbesserten Einschätzung des Ischämierisikos und einer akkurateren Indikationsstellung zur Operation oder Intervention bei Karotisstenose beitragen?

3 Methodik und Patienten

3.1 Probanden und Patienten

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Probanden und Patienten wurden über die Untersuchung und den Zweck der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die Messungen aller Teilnehmer wurden im Zeitraum vom 08.01.2001 bis zum 18.11.2003 durchgeführt. Die folgenden Absätze beschreiben die Zusammensetzung und die Besonderheiten der verschiedenen Versuchsgruppen.

3.1.1 Kontrollgruppen A und B

Die Probanden wurden aus dem DUS-Labor der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Es wurde eine dem Alter der Patienten angepasste Kontrollgruppe A mit 10 Probanden im Alter von 53 bis 80 Jahren (3 m, 7 w) und eine Kontrollgruppe B mit 11 Probanden im Alter von 20 bis 25 Jahren (7 m, 4 w) untersucht. Der Altersmittelwert betrug 67 (A) bzw. 23 (B) Jahre. Bei allen Probanden waren Karotisstenosen duplexsonographisch ausgeschlossen worden. Zusätzlich wurde eine 27-jährige Probandin rekrutiert. Sie wird hier separat erwähnt, da bei ihr eine Messung mit einer Feldstärke von 3 Tesla vorgenommen wurde. Auch bei ihr wurde duplexsonographisch eine ACI-Stenose ausgeschlossen.

3.1.2 Patienten mit ACI-Stenose

Die Rekrutierung von 35 (20 m, 15 w) Patienten mit einseitigen extrazerebralen Stenosen der ACI erfolgte über die neurologischen Stationen (14 Patienten) und das DUS-Labor (9 Patienten) der Charité-Universitätsmedizin Berlin und die neurologischen Stationen des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge in Berlin (12 Patienten). Dabei waren ursprünglich 46 Patienten für eine mögliche Teilnahme identifiziert worden, von denen sich 9 nach einem persönlichen Aufklärungsgespräch gegen die Untersuchung entschieden.

Die 35 Patienten befanden sich im Alter von 50 bis 80 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 67 Jahre. Der Stenosegrad wurde bei 18 Patienten mittels DSA bestimmt, wobei die NASCET-Methode angewandt wurde [90]. Bei den restlichen 22 Patienten wurde der Stenosegrad ausschließlich duplexsonographisch durch zwei unabhängige Untersucher nach ECST-Standard-Kriterien bestimmt [24, 112]. Die Ergebnisse wurden in NASCET-Werte konvertiert [103]. Bei 4 Patienten mit niedriggradigster Stenose (<30 %) lag der Stenosegrad nach dieser Konvertierung bei einem so niedrigen Wert (<15 %), dass sie von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen wurden. Zwischen der MRT-Untersuchung und der Bestimmung des Stenosegrades lagen maximal 22 Tage. Das Durchschnittsintervall betrug 4 Tage.

Am Tag der Untersuchung fand eine Anamnese mit Schwerpunkt auf bestehende klinische Symptomatik der Karotisstenose und eine gezielte neurologische Untersuchung statt. Zusätzlich wurden die Akten der Patienten retrospektiv auf mit einer Karotisstenose in Zusammenhang stehende Symptomatiken hin untersucht, z.B. Infarkt oder TIA (transitorische ischämische Attacke) und bereits vorgenommene Eingriffe an der Karotis, (sPTA oder CEA) .

22 der in die Auswertung eingehenden Patienten waren symptomatisch, 9 asymptomatisch. 15 Patienten hatten innerhalb der letzten 4 Wochen einen manifesten Schlaganfall erlitten. Bei 5 Patienten waren TIAs innerhalb der letzten 4 Wochen aufgetreten. Bei 2 Patienten lag der Infarkt mehr als 28 Tage zurück. Das längste Intervall zwischen CEA/sPTA und DSLA betrug 11 Tage, der Durchschnitt lag bei 8 Tagen. 10 der Patienten wurden entweder nach erfolgter CEA (n = 6) bzw. nach sPTA (n = 4) erneut untersucht. Schlaganfälle durch kardiale Emboli wurden bei allen Patienten ausgeschlossen.

3.1.3 Patienten mit ACI-Verschluss

Die Rekrutierung 10 weiterer Patienten (9 m, 1 w), von denen 9 einen einseitigen und einer einen doppelseitigen Verschluss der ACI aufwies, erfolgte über das DUS-Labor der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Ursprünglich waren 11 Patienten für die Untersuchung identifiziert worden, von denen einer sich nach einem persönlichen Aufklärungsgespräch gegen die Untersuchung entschied.

Die 10 Patienten befanden sich im Alter zwischen 48 und 69 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 58 Jahre. In dieser Gruppe waren kontralaterale extrakranielle Karotisstenosen kein Ausschlusskriterium, jedoch intrakranielle. Schlaganfälle durch kardiale Emboli wurden bei allen Patienten ausgeschlossen. Der ACI-Verschluss und ein eventueller kontralateraler Stenosegrad waren bei 3 Patienten mittels DSA diagnostiziert worden, wobei die NASCET-Methode angewandt wurde [90]. Bei den restlichen 7 Patienten wurde diese Diagnostik ausschließlich duplexsonographisch durch zwei unabhängige Untersucher nach ECST-Standard-Kriterien durchgeführt [24, 112]. Die Ergebnisse wurden in NASCET-Werte konvertiert [103].

Zwischen der MRT-Untersuchung und der Diagnose des Verschlusses lagen maximal 112 Tage. Das Durchschnittsintervall betrug 25 Tage. Es wurde jedoch immer sowohl vor als auch nach der DSLA untersucht, um Veränderungen auszuschließen.

Auch bei dieser Gruppe wurden Symptomatik und vorhergehende Eingriffe durch Anamnese, Befragung und Aktenrecherche – in gleicher Weise wie bei den Patienten mit Karotisstenosen – definiert.

6 der Patienten waren symptomatisch, 4 asymptomatisch. Von den symptomatischen hatten 5 vor mehr als 28 Tagen einen Infarkt erlitten. Bei 3 Patienten waren innerhalb der letzten 28 Tage TIAs aufgetreten und 2 wiesen einen Reverschluss nach sPTA auf. Zwei Monate nach der DSLA wurden die Patienten erneut telefonisch nach ihrer momentanen klinischen Symptomatik befragt. Keiner der Patienten gab eine Änderung der Symptomatik an. Bei denselben 3 Patienten war es weiterhin zu rezidivierenden TIAs gekommen.

Zuletzt verglichen zwei unabhängige Untersucher die gemessenen DSLAs mit den bereits vorhandenen DSAs in Bezug auf die Darstellung der Kollateralisierung.

3.2 Das Prinzip des arteriellen Spin Labelings (ASL)

Beim arteriellen Spin Labeling wird anstatt eines Kontrastmittels das Blut selbst als intrinsischer Marker genutzt. Durch Inversions- oder Sättigungspulse (engl. Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL) oder ein kontinuierliches Signal (engl. Continuous Arterial Spin Labeling, CASL) wird es unterhalb der zu messenden Schicht magnetisch markiert [33]. Innerhalb der nun folgenden Inversionszeit (TI) fließt das Blut in die Messschicht ein, in der die Datenaufnahme erfolgt. Danach zerfällt die magnetische Markierung. Es folgt die

Aufnahme eines Kontrollbildes ohne vorherige magnetische Markierung. Durch Subtraktion der beiden Bilder kann das Hintergrundsignal des stationären Gewebes eliminiert werden. Die Abbildung 2 stellt dieses Prinzip in vereinfachter Art und Weise dar. In diesem Fall handelt es sich um eine Perfusionsmessung.

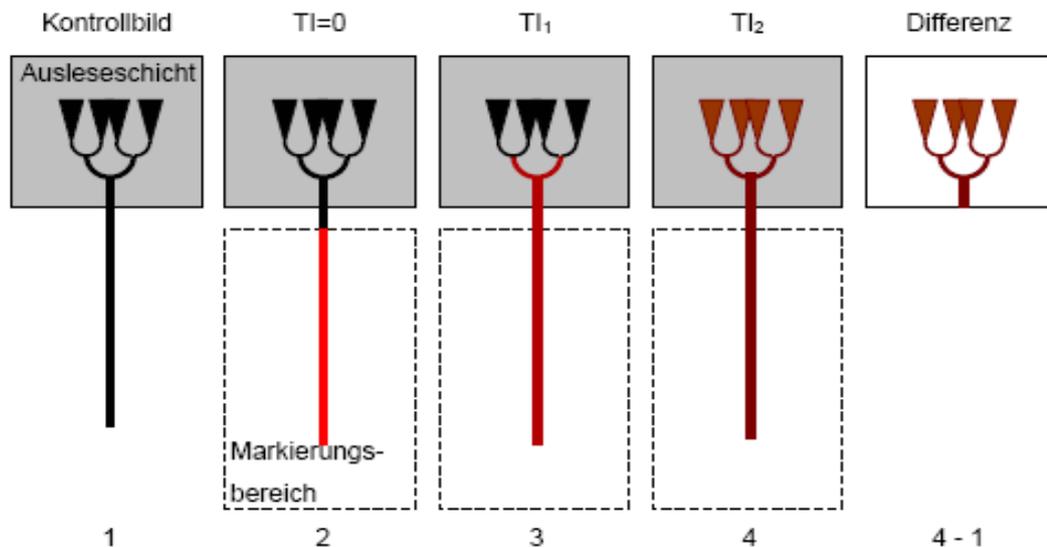


Abb. 2: Prinzip des arteriellen Spin Labelings; (1) Kontrollbild. (2) Zeitpunkt $TI=0$: Markierung und Beginn von TI. (3) Zeitpunkt TI_1 : Die Markierung erreicht die Arterien in der Messschicht und beginnt zu zerfallen. (4) Zeitpunkt TI_2 : Die Markierung hat auch das Kapillarbett erreicht und die Messung kann erfolgen. Letztes Bild: Differenz von Kontrollbild und Messung. Grafik erstellt von Warmuth [123].

Bei den in dieser Arbeit verwendeten Sequenzen, einer dynamische Angiographie und einer Perfusionsmessung, handelt es sich um eine erstmals von Warmuth beschriebene Weiterentwicklung des ASLs. Besondere Aufmerksamkeit verdient hierbei die dynamische Angiographie, bei der – durch Variation der TI zwischen Markierung und Bildgebung – mehrere Bilder aufgenommen und zu einer Filmsequenz zusammengesetzt werden können. Auf die technischen Besonderheiten dieser Sequenzen soll in dieser Arbeit allerdings nicht weiter eingegangen werden, da sie in der von Warmuth veröffentlichten Arbeit bereits ausführlich beschrieben wurden [123].

3.3 Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchungen wurden auf einem 1,5 Tesla-Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision, Siemens Erlangen, Deutschland) in der Sende-/Empfangs-Kopfspule durchgeführt.

Nur eine Probandin wurde auf einem 3 Tesla-Ganzkörpertomographen (Trio Tomograph, Siemens Erlangen, Deutschland) untersucht. Der Ablauf der Untersuchung wurde dabei jedoch nicht verändert. Der Kopf des Patienten wurde durch ein Vakuumkissen fixiert. Zur Triggerung wurde ein 3-Elektroden-Elektrokardiograph (Bruker) mit aktiver Verstärkung verwendet.

Bei allen Patienten wurden als Erstes Übersichtsaufnahmen (engl. Scout) in drei orthogonalen Orientierungen durchgeführt, auf denen die nachfolgenden Messungen positioniert wurden. Alle weiteren Messungen wurden in streng transversaler Schichtführung durchgeführt.

Als Nächstes erfolgte die Messung von Protonen und T2-gewichteten axialen Bildern des gesamten Gehirns in einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (Echozeit (TE) 22/90 ms, Turbofaktor 5) sowie eine TOF-MRA der intrakraniellen Gefäße zur Lokalisation der gesuchten Gefäße.

Es wurden zwei elektrokardiographisch getriggerte DSLA-Messungen unterschiedlicher Schichtdicke durchgeführt: Eine Messung auf Höhe des Ursprunges der Arteria cerebri media (ACM) und eine zweite auf Höhe des Karotissiphons (Abb. 3).

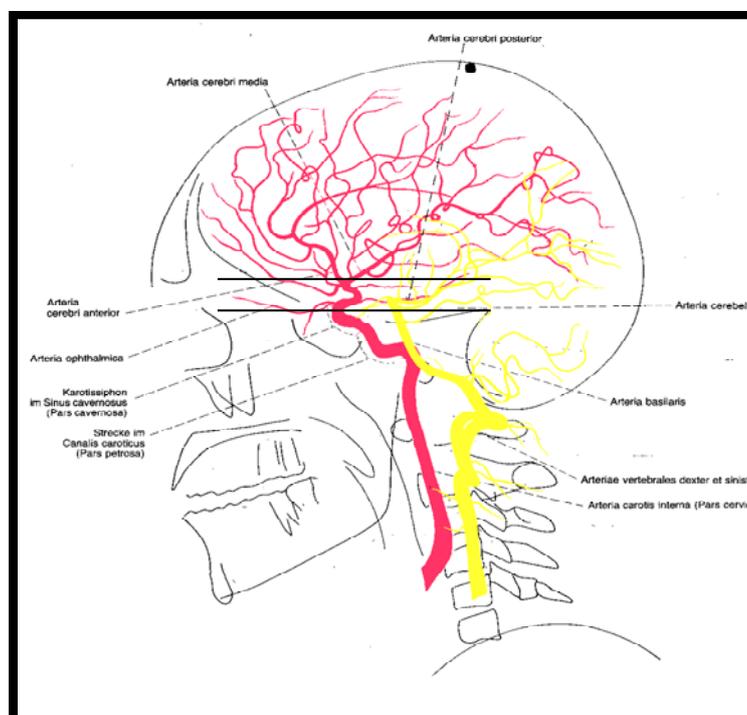


Abb. 3: Schichtpositionierung der DSLA Messungen, symbolisiert durch zwei horizontale Balken. Abbildung abgewandelt nach Wicke [128].

In jeder der 40 bzw. 30 mm dicken Schichten wurden die Gefäße in Kopf-Fuss-Projektion abgebildet. Bei beiden Messungen wurde die FAIR-Markierung (Flow-sensitive alternating

inversion recovery) benutzt [70], bei der abwechselnd globale und schichtselektive Inversionspulse verwendet werden. FAIR hat den Vorteil, dass sämtliches Blut innerhalb der Sendespule markiert wird und keine Subtraktionsfehler durch Magnetisierungstransfer auftreten. Allerdings wird bei FAIR auch von oben in die Bildschicht einfließendes (meist venöses) Blut sichtbar. In transversaler Projektion ist diese Überlagerung jedoch kaum störend. Zur Inversion wurden hyperbolische Sekanspulse (HS) verwendet, die ein sehr gutes Schichtprofil mit steilen Flanken aufweisen (Abb. 4).

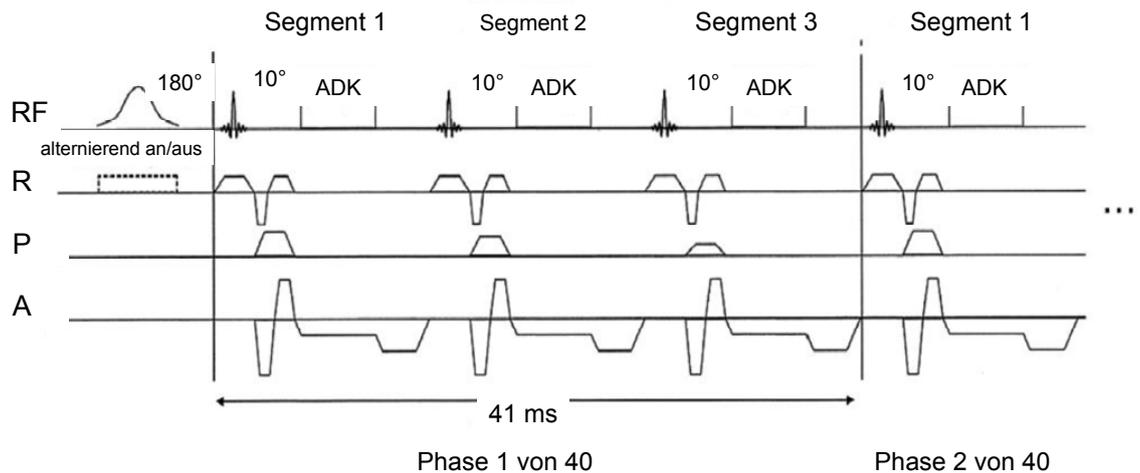


Abb. 4: Schematische Darstellung der DSLA-Sequenz; RF = Radiofrequenz, S = Schichtauswahlgradient, P = Phasenkodierungsgradient, A = Auslesegradient, ADK = analog-nach-digital-Konverter

Abschließend wurde eine Spin Labeling-Sequenz zur Quantifizierung des CBFs gemessen. Dabei wurde eine Q2TIPS-Präparation verwendet [73]. Damit sind Mehrschichtmessungen möglich. Die mittlere von drei transversalen Schichten wurde auf Höhe der Seitenventrikel positioniert. Die Parameter aller Spin Labeling-Sequenzen zeigt die Tabelle 1.

Parameter	DSLAs in der ACM	DSLAs im Karotissiphon	Q2TIPS perfusion
Datenakquisition	3-fach segmentierte FLASH	3-fach segmentierte FLASH	Single shot EPI
Schichten	1	1	3
Schichtdicke	40 mm	30 mm	8 mm
Echozeit TE	6,1 ms	6,1 ms	29 ms
Q2TIPS Boluslänge	-	-	1200 ms
TI	0 ... 1640 ms alle 41 ms (40 Bilder)	0 ... 1640 ms alle 41 ms (40 Bilder)	1300, 1430, 1560 ms (Schicht 1,2,3)
TR	2500 ms	2500 ms	3800 ms
Anregungswinkel	10°	10°	90°
FAIR-Inversionsdicke	70 mm	70 mm	35 mm
Pseudo-Inversionswinkel	2000°	2000°	2600°
Field-of-View	230 mm	230 mm	230 mm
Matrixgröße	256x192 (6/8 rFOV)	256x192 (6/8 rFOV)	128x128 interpoliert auf 256x256
Mittelungen	2	1	50
Messzeit	≥ 10 min 40s (EKG-Trigg.)	≥ 5 min 20 s (EKG-Trigg.)	6 min 05

Tab. 1: Messparameter der DSLA und der Perfusionmessung; TI = Inversionszeit, TE = Echozeit, TR = Repetitionszeit, FAIR = Flow-sensitive alternating inversion recovery

3.4 Auswertung

Die einzige Nachverarbeitung, die auf der Konsole des MRTs erfolgte, war die Rekonstruktion der T2-gewichteten Schnittbilder und der TOF-MRA. Danach wurden alle Daten auf eine Unix-PC-Workstation transferiert, wo die weitere Auswertung mit dem Programm VisTo – Visualization Toolkit, M. Günther – erfolgte. Das Programm wurde freundlicherweise von Herrn M. Günther zur Verfügung gestellt.

Zur qualitativen Analyse des zerebralen Blutflusses und der Kollateralisierung wurde bei jeder Untersuchung die Dynamik der zerebralen Anflutung als Filmsequenz dargestellt. Diese Filmsequenzen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern in Bezug auf Ankunftszeitverzögerungen des markierten Blutbolus' im Circulus Willisii und auf primäre und sekundäre Kollateralen (interhemisphärischer Fluss in der ACoA und ACoP, leptomeningealer Kollateralfluss und retrograder Fluss in der A. ophthalmica) ausgewertet.

Es wurde – sowohl bei den Probanden als auch bei jedem Patienten – im Seitenvergleich die Ankunft des magnetisierten Blutes an zwei verschiedenen Orten gemessen (Ankunftszeitdifferenz, AZD).

Im Detail wurde die Bestimmung der AZD wie folgt durchgeführt: Wie bereits erwähnt, erfolgte die Messung auf Höhe des Karotissiphons, proximal des Abganges der A. ophthalmica und auf Höhe des Circulus Willisi an der Bifurkation der ACM (Abb.3).

Die genaue Auswahl der auszuwertenden Region innerhalb der akquirierten Angiographien erfolgte anhand einer sog. Auswerteregion (engl. Region of Interest, ROI). Die mit Hilfe dieser ROI ermittelten absoluten Signalintensitäten wurden graphisch dargestellt. Dabei wurden die Ergebnisse der rechten und linken Seite im Vergleich aufgetragen (Abb. 5). Diese absoluten Werte wurden nun normiert und für beide Seiten der Zeitpunkt bestimmt, zu dem das Signal 50 % der Maximalamplitude erreicht hatte. Anschließend wurde die Differenz aus diesen zwei Werten gebildet (Abb. 6).

Abb. 5: Graphische Darstellung absoluter Signalintensitäten

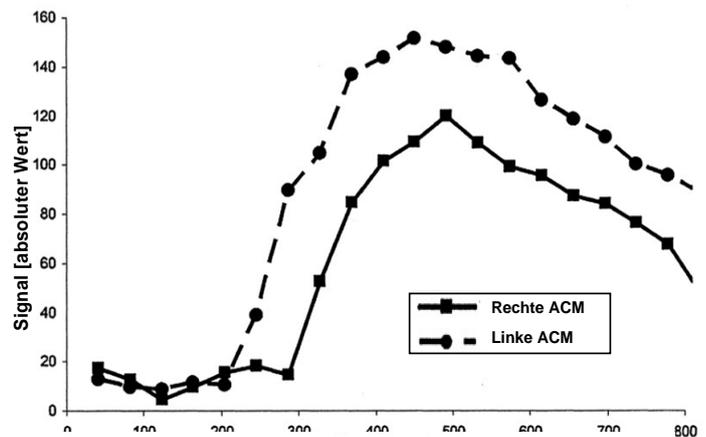
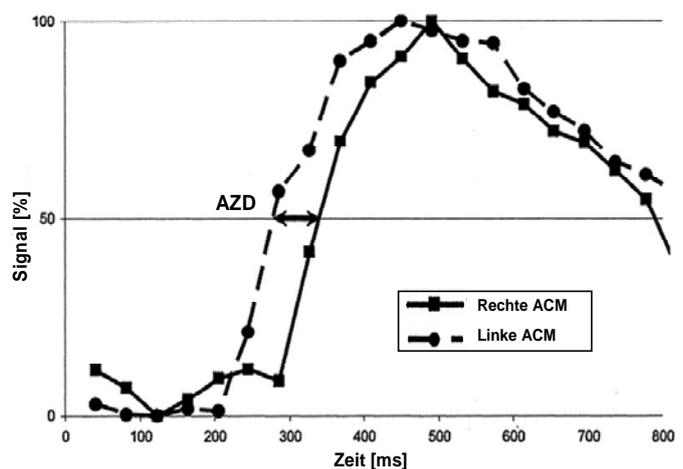


Abb. 6: Graphische Darstellung normierter Signalintensitäten



Für die Auswertung der Perfusionsmessung wurden die Messungen in den drei transversalen Ebenen, basierend auf folgender Formel von Luh [73], einzeln ausgewertet:

$$\frac{\Delta M(t)}{2 \cdot M_{0, \text{Blut}} \cdot \tau \cdot e^{-\frac{t}{T_{1, \text{Blut}}}} \cdot q(t)}$$

Dabei wurde ein Bolus mit der Länge $\tau = 1200$ ms markiert, der nach Ablauf der Zeit t die Messebene erreicht hatte. Der Faktor $q(t)$ für graue und weiße Hirnsubstanz und die verwendeten Aufnahmezeiten der Bilder lag bei circa 0,85. Für die T1-Relaxationszeit des Blutes wurden 1200 ms angenommen. Der Wert $M(0)$ bezeichnet den Grauwert eines zu 100 % mit Blut gefüllten Voxels. Da im Gehirn kein solcher Voxel existiert, wurde anhand einer ROI ein Areal in der weißen Hirnsubstanz markiert (Abb.7), um daraus den $M(0)$ -Wert abzuschätzen.

Abb. 7: Platzierung einer ROI in der weißen Hirnsubstanz im M0-Bild

Nun wurden mit einer zweiten ROI die beiden Hemisphären getrennt markiert, um den CBF zu ermitteln. Die Grenzen wurden am Innenrand des äußeren Liquorraumes gezogen und weite Sulci wurden ausgefahren, um möglichst nur Hirngewebe in die Rechnung mit einzubeziehen (Abb. 8).

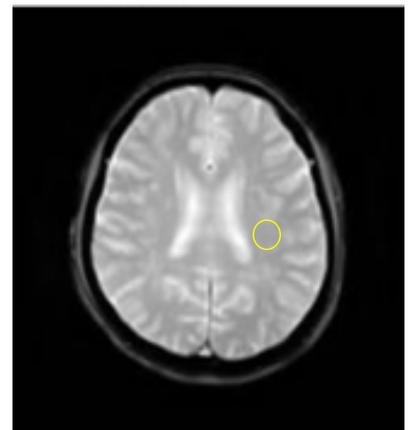
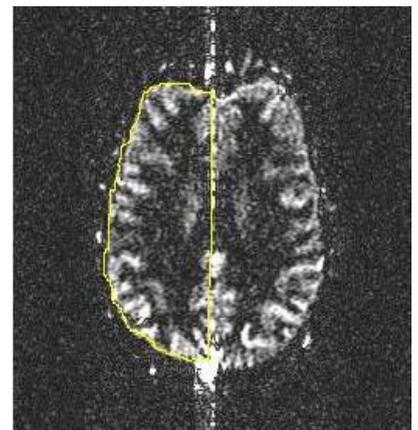


Abb. 8: Ermittlung des hemisphärischen CBFs mittels einer ROI

Für die Berechnung seitengetrennter CBF-Werte wurde aus den drei Ergebnissen jeder Hemisphäre das arithmetische Mittel gebildet. Der Mittelwert der zur Stenose kontralateral liegenden Hemisphäre, wurde nun vom Mittelwert der ipsilateral liegenden Seite subtrahiert, um die interhemisphärische Differenz zu erhalten.



3.5 Statistik

Der Stenosegrad, die AZD, die Seitendifferenz des durchschnittlichen CBFs, die aufgeschlüsselten Informationen über den Kollateralfluss und die klinische Symptomatik der Patienten wurden in einem nicht-parametrischen Test nach Kendall auf statistisch signifikante Korrelationen untersucht. Die Kontrollgruppe A, die Gruppe der Patienten mit Stenosen $<70\%$ und die Gruppe der Patienten mit Stenosen $\geq 70\%$, wurden in einem nicht-parametrischen Test (Mann-Whitney) auf statistisch signifikante Unterschiede der AZDs und der CBF-Differenzen verglichen. Bis auf einen Patienten wurde die Gruppe der Verschlüsse von diesem Test ausgenommen. Dazu wurde das Programm SPSS (SPSS Inc., Chicago) verwendet. Ein $P < 0.05$ wurde als signifikant betrachtet. Eine ROC-Analyse wurde durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität eines – auf den AZDs beruhenden und die drei Gruppen trennenden – Grenzwertes zu definieren.

4 Ergebnisse

4.1 DSLA

4.1.1 Kontrollgruppen A und B

4.1.1.1 Darstellung des Blutflusses

In den aus den Messungen generierten DSLA-Filmsequenzen wurden verschiedene Flussmuster im Circulus Willisi beobachtet. In der altersadaptierten Kontrollgruppe A konnten die Messungen aller 10 Probanden ausgewertet werden. In der Kontrollgruppe B, mit einem Altersmittelwert von 23 Jahren, wurden nur 10 der 11 gemessenen Probanden in die Auswertung miteinbezogen. Die Ergebnisse eines Probanden waren aufgrund fehlerhafter Datenakquisition nicht auswertbar. Es ließen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Blutflussmustern der beiden Gruppen beobachten. Bei 7 der 10 ausgewerteten Probanden beider Gruppen kam es zunächst zu einer Füllung der Aa. cerebri posteriores (ACP) über die A. basilaris. Kurz darauf erfolgte die seitengleiche Füllung der ACIs, über die sich zunächst die ACMs und über die ACoA dann auch die ACAs füllten (Abb. 9)

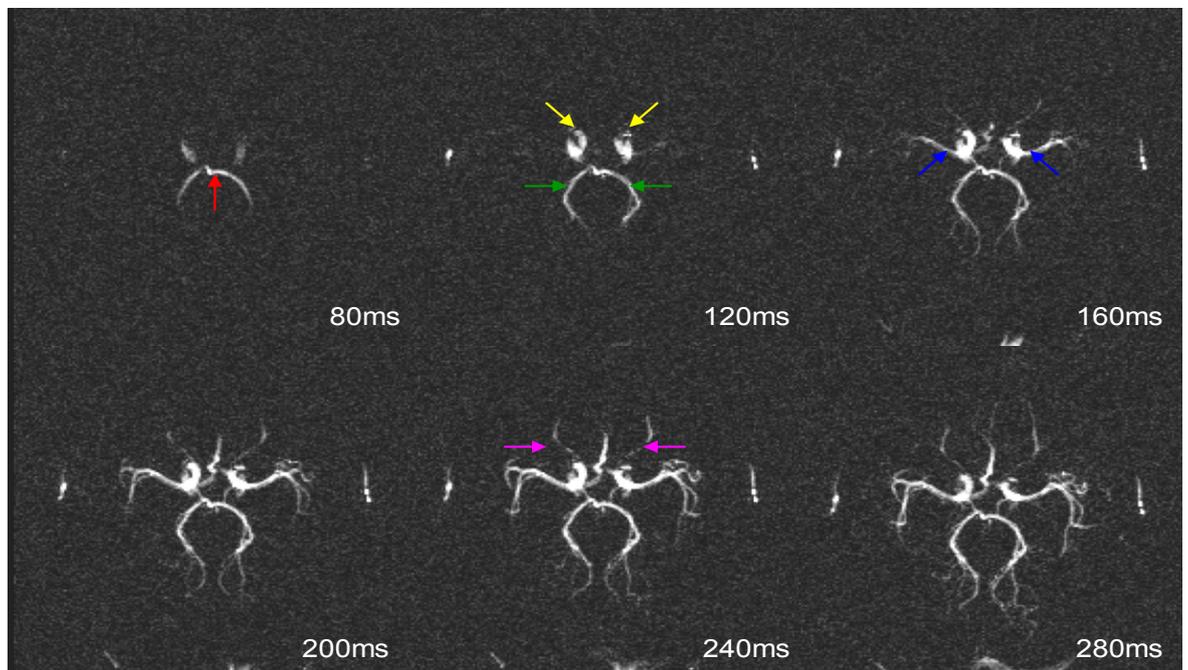


Abb. 9: DSLA des Probanden Nr. 13 der Kontrollgruppe B; 6 Phasen, 80, 120, 160, 200, 240 und 280 ms nach Markierung des Blutbolus'. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, grüne Pfeile: ACPs, gelbe Pfeile: Karotissiphons, blaue Pfeile: ACMs, violette Pfeile: Aa. ophthalmicae

Bei 3 Patienten jeder Kontrollgruppe wurden auch Abweichungen von diesem Flussmuster beobachtet. Bei Gruppe A zeigten sich folgende Varianten: Bei 2 Probanden wurde gleichzeitig mit der initialen Füllung der A. basilaris auch eine Füllung der rechten ACI beobachtet. Die linke ACI wurde erst kurz danach abgebildet. Bei einem Probanden zeigte sich zunächst eine seitengleiche Füllung der beiden ACIs. Erst kurz darauf füllte sich die A. basilaris. Kontrollgruppe B wies folgende Abweichungen auf: Bei zwei der Probanden wurde zusammen mit der initialen Füllung der A. basilaris auch eine Füllung der linken ACI beobachtet. Die rechte ACI wurde erst kurz danach abgebildet. Bei einem Probanden füllte sich zunächst die A. basilaris, dann die rechte ACI und erst dann die linke ACI.

4.1.1.2 Untersuchung der AZDs

In der altersadaptierten Kontrollgruppe A konnten die Messungen aller 10 Patienten ausgewertet werden. In der Kontrollgruppe B, mit einem Altersmittelwert von 23 Jahren, wurden nur 10 der 11 gemessenen Probanden in die Auswertung miteinbezogen. Die Ergebnisse eines Probanden waren aufgrund fehlerhafter Datenakquisition nicht auswertbar. Für Kontrollgruppe A ergab sich auf Höhe des Karotissiphons eine durchschnittliche AZD von 16 ± 11 ms. Der entsprechende Wert in der Messebene der ACM betrug 19 ± 17 ms. In Kontrollgruppe B wurden durchschnittlich im Karotissiphon 14 ± 11 ms und in der ACM 18 ± 10 ms gemessen. Die Ergebnisse jedes einzelnen Probanden sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Proband Nr.	Kontrollgruppe	AZD im KS [ms]	AZD in der ACM [ms]
1	A	30	10
2	A	10	20
3	A	20	20
4	A	10	20
5	A	30	-20
6	A	0	40
7	A	20	30
8	A	20	30
9	A	20	30
10	A	0	10
Mittelwert ± SD		16 ± 11	19 ± 17
11	B	10	0
12	B	20	20
13	B	20	20
14	B	20	0
15	B	10	20
16	B	10	0
17	B	10	20
18	B	10	20
19	B	30	10
20	B	40	30
Mittelwert ± SD		14 ± 11	18 ± 10

Tab. 2: Messergebnisse der DSLA bei den Kontrollgruppen A und B; Gemessen wurde die AZD im Karotissiphon und in der ACM. SD = Standardabweichung

4.1.2 Probandin bei 3 Tesla

4.1.2.1 Darstellung des Blutflusses

Das bei dieser Probandin beobachtete Blutflussmuster entspricht dem bereits in Abbildung 9 dargestellten. Besonders hervorzuheben sind hier jedoch die, durch die Verdoppelung der Feldstärke hervorgerufenen Veränderungen der Abbildungsqualität (Abb. 10). Das Signal stellt sich deutlich kontrastreicher dar als in der Abbildung 9. Auch kleinste Gefäßverzweigungen, die bei 1,5 Tesla nicht abgebildet werden, können bei 3 Tesla bis weit in die Peripherie verfolgt werden. Des Weiteren tritt der Zerfall der Markierung deutlich später ein. Auch bei 920 ms hat das Signal noch fast seine ursprüngliche Stärke.

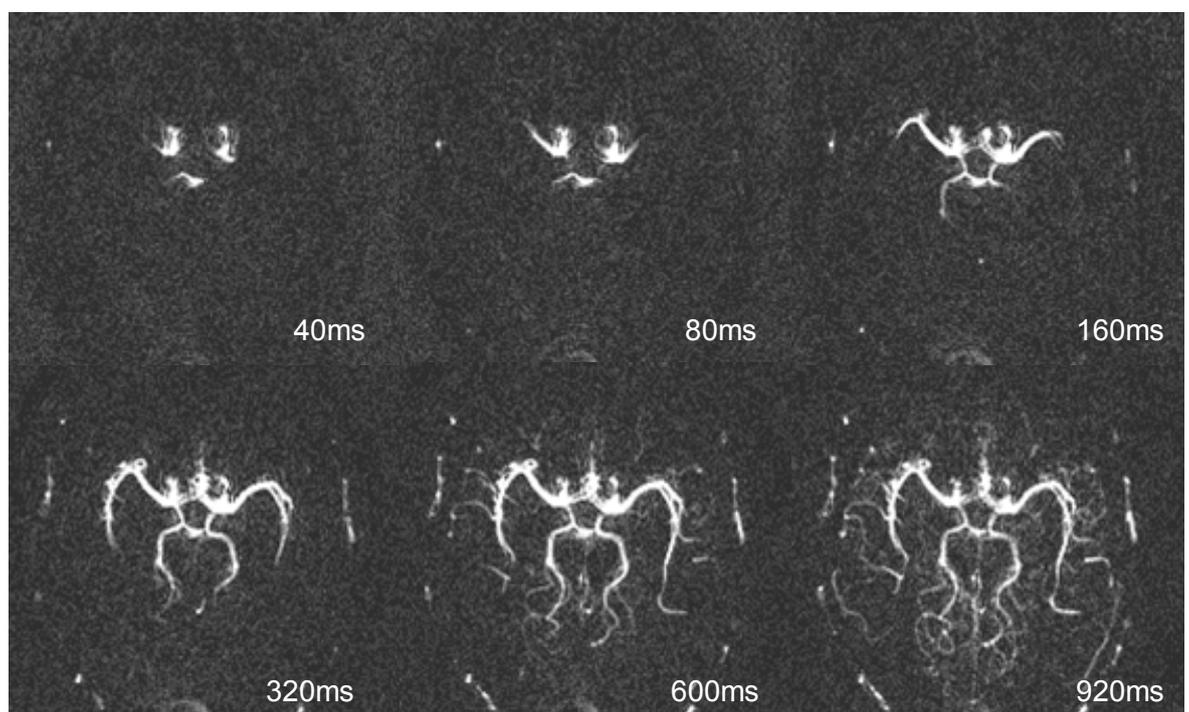


Abb. 10: DSLA einer Probandin bei 3 Tesla; 6 Phasen, 40, 80, 160, 320, 600 und 920 ms nach Markierung des Blutbolus'.

4.1.2.2 Untersuchung der AZDs

Die Werte der AZD im Karotissiphon und in der ACM lagen mit 17 ms und 21 ms innerhalb des in den Kontrollgruppe A und B bereits beobachteten Spektrums.

4.1.3 Patienten mit ACI-Stenosen

4.1.3.1 Darstellung des Blutflusses

Bei 31 Patienten mit Karotisstenosen zwischen 30 und 95 % konnten in den DSLA-Filmsequenzen verschiedene Blutflussmuster beobachtet werden. Bei 10 dieser Patienten wurde die Messung nach erfolgter Therapie (n = 6, Carotis-TEA; n = 4, Stentangioplastie) wiederholt. Ein Patient wurde von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da er in der TOF-MRA eine Gefäßschleife der ACI aufwies. Diese Schleife führte zu einer solchen Veränderung der Flussverhältnisse, dass der Patient nicht mehr direkt mit den anderen Patienten vergleichbar war. In die weitere Auswertung gingen demnach nur 30 Patienten ein.

4.1.3.1.1 Untersuchung vor Therapie

Bei 22 (73,3 %) der Patienten konnte eine verzögerte Füllung des Karotissiphons auf der stenosierten Seite beobachtet werden. Bei einem Patienten (3,3 %) füllte sich der zur Stenose kontralateral gelegene Karotissiphon sichtlich früher. Bei 7 Patienten (23,3 %) war keine Verzögerung erkennbar. Bei der Beobachtung des Kollateralflusses im Circulus Willisi wurden 4 Haupttypen unterschieden (Abb. 11)

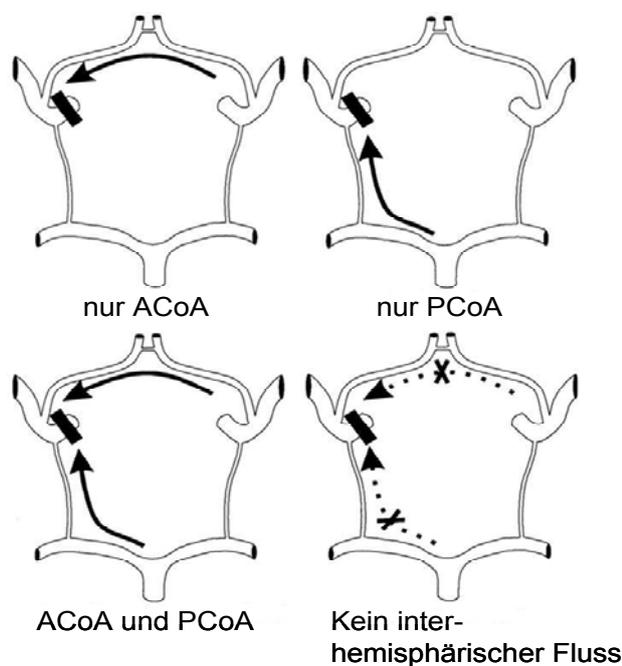


Abb. 11: Kollateralflussmuster im Circulus Willisi. Diese Abbildung wurde abgewandelt nach van Laar et al. [117]

Bei 12 (40 %) der 30 Patienten konnte ein interhemisphärischer Fluss über die ACoA, die ACoP oder beide beobachtet werden. Im Einzelnen erfolgte dieser bei 7 Patienten (23,3 %) allein über die ACoA, bei 4 Patienten (13,3 %) allein über die ACoP und bei einem Patienten (3,3 %) über die ACoA und die ACoP. Bei 53,3 % der Patienten lag kein interhemisphärischer Blutfluss vor. Bei 2 Patienten (6,7 %) kamen die Untersucher zu keiner Einigung. Welcher Patient welchem Flussmuster zuzuordnen ist, kann Tabelle 3 entnommen werden. Die Stärke des Flusses in der ACoA und ACoP wurde in 3 Stärkegrade eingeteilt: 0 = kein Kollateralfluss, 1 = niedriger Kollateralfluss, 2 = starker Kollateralfluss. Danach wurden beide Werte zum Gesamtkollateralfluss addiert. Das arithmetische Mittel der Gesamtkollateralisierung lag bei 0,4.

Patient Nr.	Stenosegrad [%]	Kollat. ACoA	Kollat. PCoA	Kollat. ges.
21	30	0	0	0
22	30	0	0	0
23	30	0	0	0
24	30	0	0	0
25	30	0	0	0
26	50	0	0	0
27	50	0	1	1
28	50	0	2	2
29	50	0	0	0
30	60	0	0	0
31	70	2	0	2
32	70	0	0	0
33	70	0	0	0
34	75	0	0	0
35	80	1	0	1
36	80	0	1	1
37	80	1	1	2
38	80	0	0	0
39	85	0	2	2
40	85	unklar	unklar	unklar
41	85	0	0	0
42	85	unklar	unklar	unklar
43	90	2	0	2
44	90	1	0	1
45	90	1	0	1
46	90	0	0	0
47	90	0	0	0
48	95	0	0	0
49	95	1	0	1
50	95	2	0	2

Tab. 3: Interhemisphärischer Blutfluss im Circulus Willisi bei Patienten mit Karotisstenose; 0 = kein Kollateralfluss, 1 = niedriger Kollateralfluss, 2 = starker Kollateralfluss

Anhand einiger Beispiele soll hier genauer auf die Art und Häufigkeit der in den verschiedenen Patientensubgruppen beobachteten Blutflussphänomene eingegangen werden. Bei den niedriggradigen Stenosen $<70\%$ lag bei nur 2 Patienten ein sichtbarer Kollateralfluss vor. Bei den restlichen 8 Patienten wurde keinerlei Kollateralfluss beobachtet. Patient Nr. 30 soll hier repräsentativ für diese 8 Patienten näher beschrieben werden (Abb. 12). Bei ihm war eine 60 %ige Stenose der rechten ACI diagnostiziert worden. Wie bei den bereits gezeigten DSLAs der Probandengruppen A und B erfolgte zunächst die Füllung der A. basilaris. Die beiden Karotissiphons füllten sich jedoch, anders als bei den Probanden, nicht zeitgleich. Nach 80 ms war der linke Karotissiphon komplett gefüllt, erst nach 120 ms auch der rechte. Auch in den ACMs war diese Verzögerung zu beobachten. Nach 160 ms in der rechten ACM nur der proximale Anteil gefüllt, während in der linken ACM der Blutbolus bereits die distalere Äste erreicht hatte. Bei 480 ms hatte der markierte Blutbolus auch distalste Äste erreicht, die sich deutlich darstellen ließen (Abb. 12).

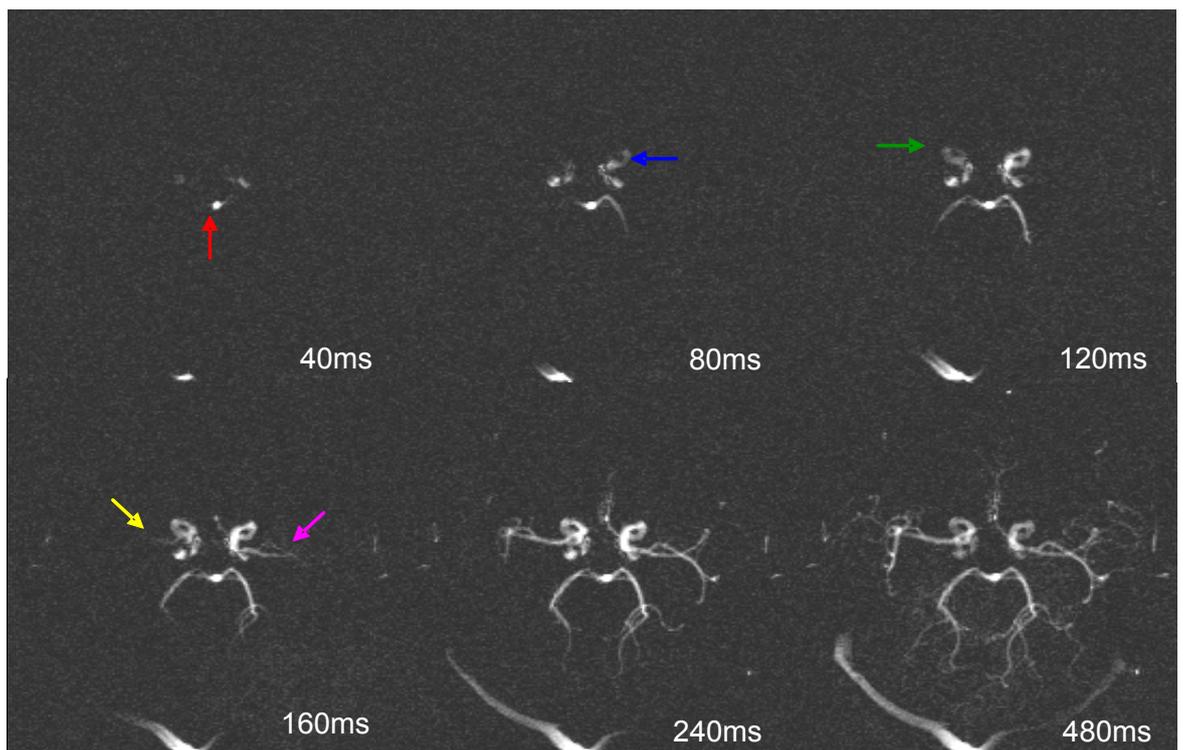


Abb. 12: DSLA des Patienten Nr. 30 mit einer 60 %igen Stenose der rechten ACI; 6 Phasen, 40, 80, 120, 160, 200, 240 und 480 ms nach Markierung des Blutbolus'. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, blauer Pfeil: linker Karotissiphon, grüner Pfeil: rechter Karotissiphon, gelber Pfeil: proximaler Abschnitt der rechten ACM, violetter Pfeil: linke ACM

In der Gruppe der 70-90 %igen Stenosen konnte bei 8 Patienten ein Kollateralfluss beobachtet werden. Auf die unterschiedlichen beobachteten Kollateralflostypen soll in den folgenden Abbildungen näher eingegangen werden. Die Abbildung 13 beschreibt den Patienten Nummer 37 mit einer 80 %igen Stenose der linken ACI. Nach 80 ms erfolgte bei diesem Patienten zunächst die Füllung der A. basilaris und des rechten Karotissiphons. Nach 120 ms begann sich ein Kollateralffluss über die linke ACoP in die linke ACM abzubilden. Auch über die A1 Segmente der ACA und über die ACoA erfolgte ab 200 ms ein interhemisphärischer Kollateralffluss in Richtung der linken ACM. Erst nach 320 ms erreichte der markierte Blutbolus den linken Karotissiphon. Nach 880 ms hatte der Großteil des markierten Blutbolus‘ den rechten Anteil des Circulus arteriosus Willisii bereits verlassen, so dass nun der linke Anteil, der vom Blutbolus erst mit Verzögerung durchflossen wurde, stärker markiert wurde.

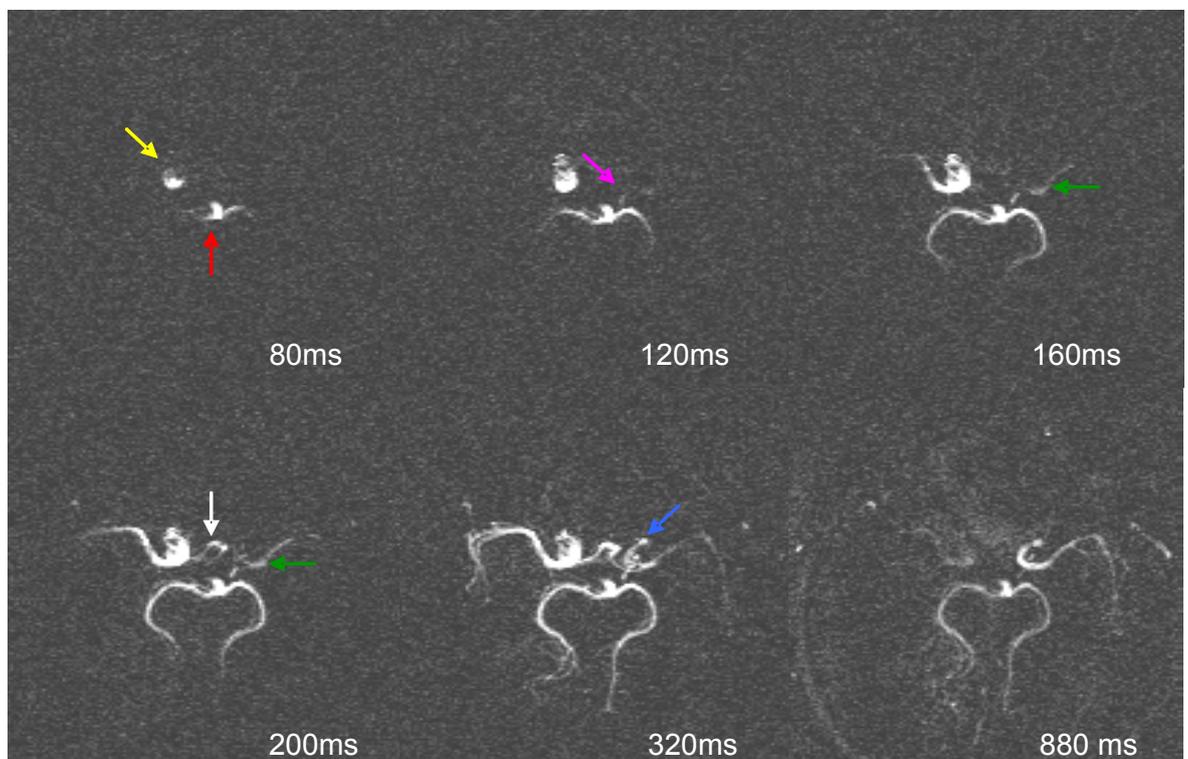


Abb. 13: DSLA des Patienten Nr. 37 mit einer 80 %igen Stenose der linken ACI; 8 Phasen, 80, 120, 160, 200, 240, und 320 ms nach Markierung des Blutbolus‘. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, gelber Pfeil: rechter Karotissiphon, violetter Pfeil: linke ACoP, grüner Pfeil: linke ACM, weißer Pfeil: ACoA, blauer Pfeil: linker Karotissiphon

Patient Nummer 39 mit einer 85 %igen Stenose der linken ACI illustriert den Fall eines interhemisphärischen Kollateralflosses allein über die ACoP (Abb. 14). Bei 40 ms war der Kopf der A. basilaris bereits deutlich gefüllt. Auch eine beginnende Füllung des P1

Segmentes der rechten ACP war bereits auszumachen. Bei 80 ms, noch vor Darstellung des Karotissiphons, erfolgte ein Kollateralfluss über die rechte ACoP in Richtung ACM, der sich im Verlauf noch verstärkte. Erst bei 120 ms begann sich der linke Karotissiphon abzubilden und bei 280 ms der rechte. Bei 880 ms hatte die Markierung auch die distalen Gefäße beidseitig erreicht.

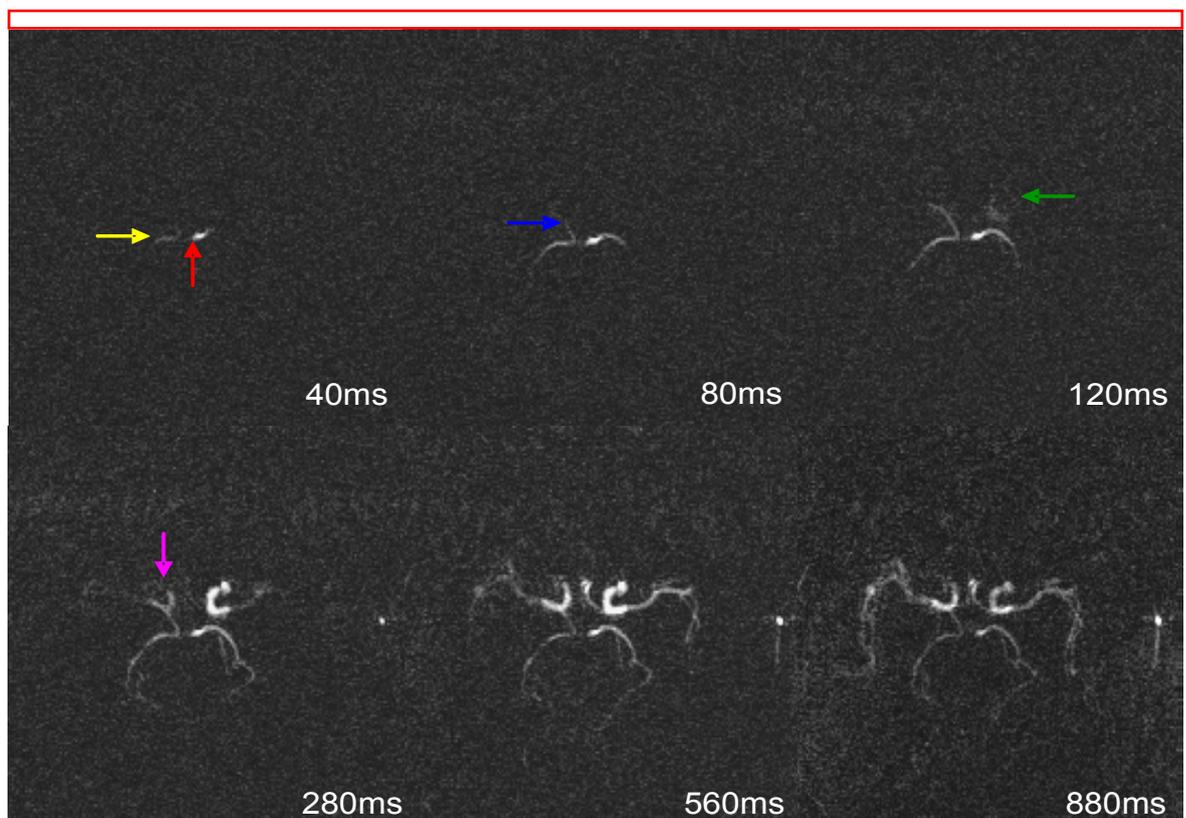


Abb. 14: DSLA des Patienten Nr. 39 mit einer 85 %igen Stenose der linken ACI. 6 Phasen, 40, 80, 120, 280, 560 und 880 ms nach Markierung des Blutbolus'. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, gelber Pfeil: P1 Segment der rechten ACP, blauer Pfeil: ACoP, grüner Pfeil: linker Karotissiphon, violetter Pfeil: rechter Karotissiphon

Zwei der Patienten mit Stenosen $>90\%$ wiesen einen sichtbaren Kollateralfluss auf. Einen davon zeigt die Abbildung 15. Bei diesem Patienten mit einer 95 %igen Stenose der rechten ACI kam es nach 80 ms auf der linken Seite zu einer Füllung der A. basilaris und des Karotissiphons. Über die A. basilaris füllten sich nun die beiden ACPs. Nach 120 ms war ein interhemisphärischer Fluss über die A1 Segmente der Arteria cerebri anterior (ACA) und die ACoA zu erkennen. Bei 160 ms erreichte der markierte Blutbolus verzögert den rechten Karotissiphon. Der Zusammenfluss des über die ACoA zuströmenden Blutes mit dem Blut aus dem rechten KS führte im selben Bild zu einer beginnenden Füllung der rechten ACM, die bis zum Ablauf von 240 ms komplett erfolgt war. Bei 320 ms war die Zirkulation beider Hemisphären gleichmäßig gefüllt (Abb. 15).

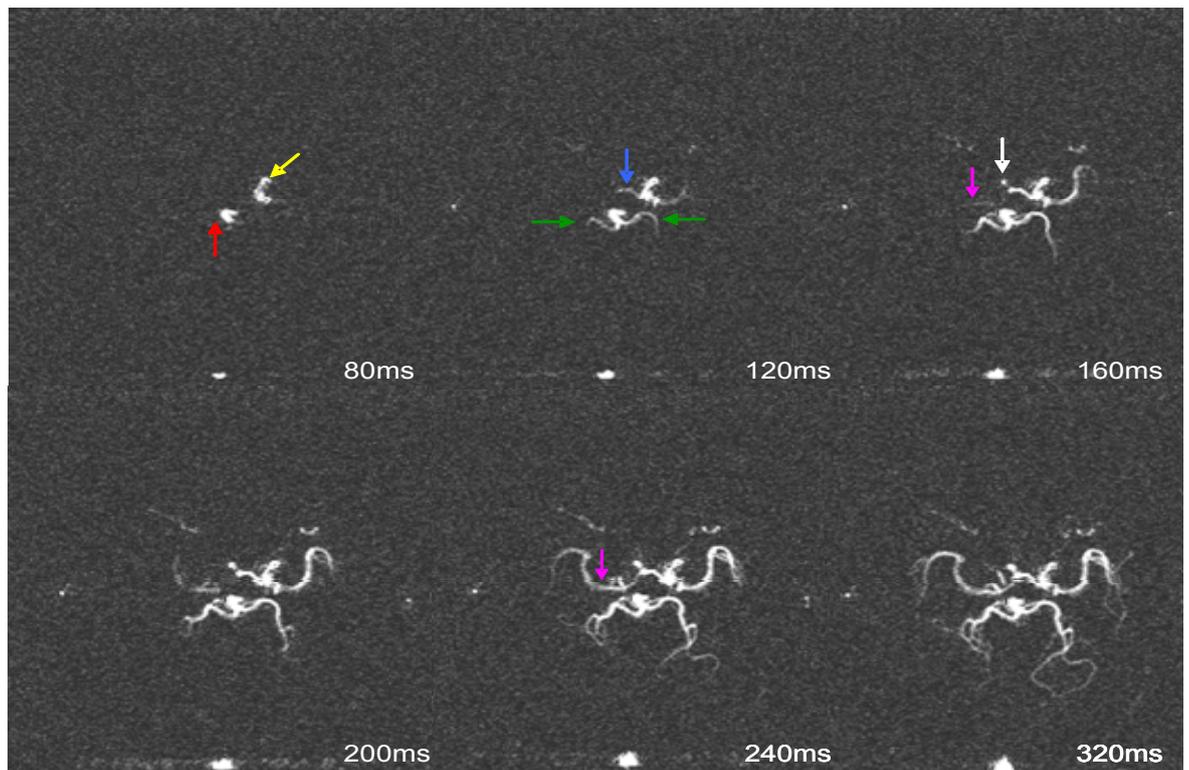


Abb. 15: DSLA des Patienten Nr. 50 mit einer 95 %igen Stenose der rechten ACI; 8 Phasen, 80, 120, 160, 200, 240 und 320 ms nach Markierung des Blutbolus'. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, gelber Pfeil: linker Karotissiphon, grüne Pfeile: ACPs, blauer Pfeil: A1 Segment der ACA und ACoA, weißer Pfeil: rechter Karotissiphon, violetter Pfeil: rechte ACM

Des Weiteren wurde der Zusammenhang der bei DSLA bestehenden klinischen Symptomatik mit der visuell bestimmten Kollateralisierung untersucht. Dabei konnten unterschiedliche Konstellationen identifiziert werden. Bei 2 der 8 ausgewerteten asymptomatischen Patienten (25 %) wurde poststenotischer Kollateralfluss nachgewiesen. Als Beispiel soll hier Patient Nr. 50 (Abb. 15) zitiert werden, der bei einem Stenosegrad von 95 % und starkem Kollateralfluss (2 Punkte) klinisch asymptomatisch geblieben war (Tab.3). Die in dieser Gruppe am häufigsten beobachtete Konstellation war jedoch die eines Stenosegrades von ≤ 70 % bei keinerlei Kollateralfluss. Dies betraf 5 der 8 asymptomatischen Patienten (62,5 %).

In der Gruppe der 22 symptomatischen Patienten konnten solche mit rezidivierenden TIAs (5 Patienten) und mit abgelaufenem Infarkt (17 Patienten) unterschieden werden. Bei 2 der 5 Patienten (40 %), die an rezidivierenden TIAs litten, konnte ein starker Kollateralfluss (2 Punkte) nachgewiesen werden. Es handelte sich hierbei um die Patienten Nr. 31 und 39 mit einem Stenosegrad von jeweils 70 % und 85 % (Tab. 3). In der Gruppe der Patienten mit

abgelaufenem Infarkt wurde ein Kollateralfluss bei 8 Patienten (47 %) nachgewiesen. Ein spezifisches Verteilungsmuster auf bestimmte Stenosegrade, ähnlich wie es in der Gruppe der asymptomatischen Patienten beobachtet wurde, lag hier nicht vor.

Abschließend wurde die bei DSLA bestehende klinische Symptomatik mit der visuell bestimmten Kollateralisierung rechnerisch korreliert. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

4.1.3.1.2 Untersuchung nach Therapie

In allen DSLA-Filmsequenzen konnte nach Therapie eine veränderte Hämodynamik beobachtet werden. So kam es bei allen Patienten zu einer sichtbaren Reduktion oder kompletten Aufhebung der verzögerten Ankunft des markierten Blutbolus' im zur Stenose ipsilateral liegenden Karotissiphon. Es kam jedoch nicht nur zu einer Veränderung der Ankunftszeit, sondern auch zu einer quantitativen Verbesserung des Blutflusses. Die Abbildung 16 verdeutlicht den Fall der Reduktion der verzögerten Ankunft des Blutbolus'. Präoperativ kam es bei diesem Patienten mit einer 80 %igen Stenose der linken ACI erst mit starker Verzögerung zu einer nur unzureichenden Füllung der linken ACI. Postoperativ kam es zum Ausgleich: die linke ACI füllte sich nun zeitgleich mit der rechten. Auch quantitativ gesehen war der Blutfluss postoperativ deutlich verbessert. Die linke ACI schien nun sogar etwas stärker als die rechte ACI durströmt zu sein.

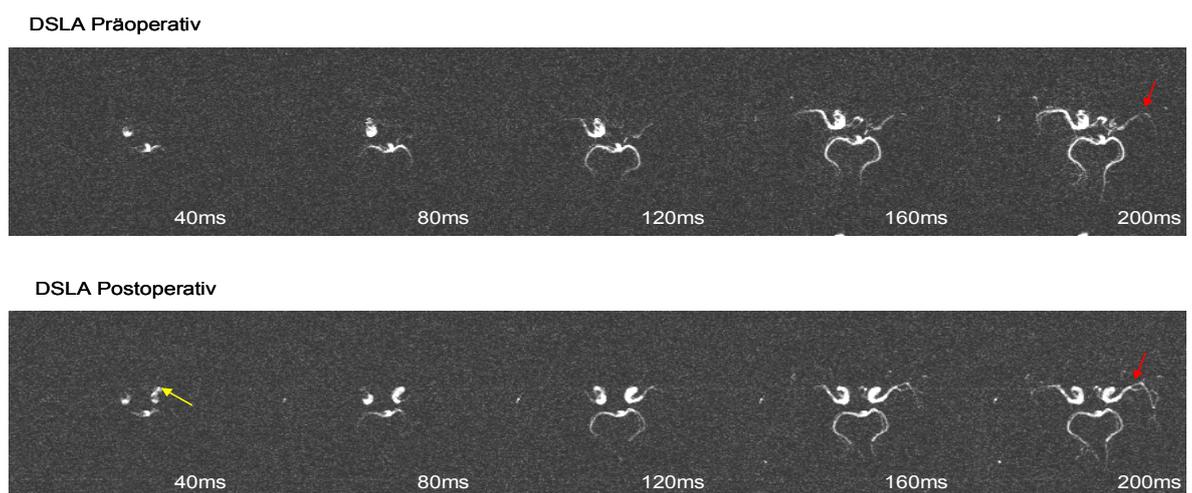
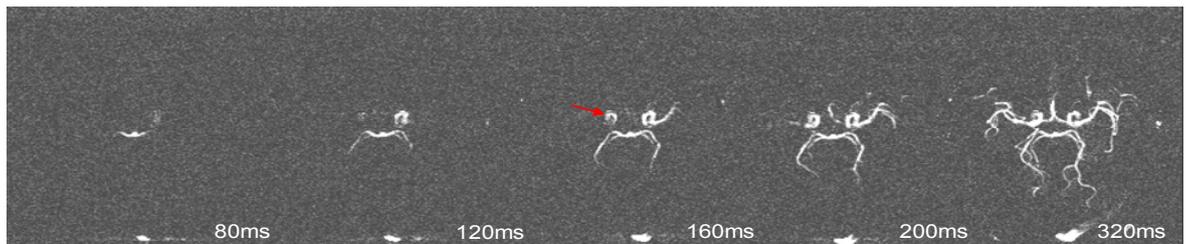


Abb. 16: DSLA des Patienten Nr. 37, präoperativ mit 80 %iger Stenose der linken ACI und postoperativ nach Endarteriektomie. 5 Phasen, 40, 80, 120, 160 und 200 ms nach Markierung des Blutbolus' im Vergleich. Gelber Pfeil: linker Karotissiphon, roter Pfeil: linke ACM

Die Abbildung 17 beschreibt den Fall der kompletten Aufhebung der verzögerten Ankunft des Blutbolus' nach Therapie. Bei diesem Patienten lag präoperativ eine 50 %ige Stenose der rechten ACI vor. Die Füllung der rechten ACI erfolgte zuerst mit leichter Verzögerung. Erst 160 ms nach Markierung des Blutbolus' war ein kräftiges Signal messbar. Postoperativ trat eine deutliche Füllung der rechten ACI zeitgleich mit der der linken ACI auf.

DSLAs Präoperativ



DSLAs Postoperativ

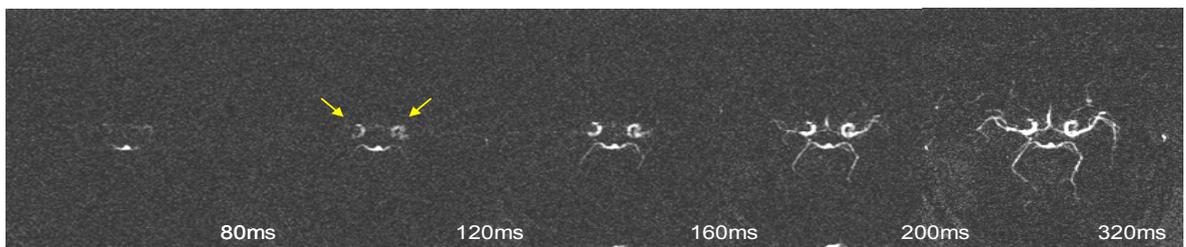


Abb. 17: DSLAs des Patienten Nr. 27 präoperativ mit einer 50 %igen Stenose der rechten ACI vor und nach Endarterektomie. 5 Phasen, 80, 120, 160, 200 und 320 ms nach Markierung des Blutbolus' im Vergleich. Roter Pfeil: rechter Karotissiphon, gelbe Pfeile: gleichzeitige Füllung des rechten und linken Karotissiphons

4.1.3.2 Untersuchung der AZDs

Bei allen 30 Patienten mit Karotisstenose wurden die AZDs auf der Messebene des Karotissiphons und des Abganges der ACM bestimmt. Bei 10 dieser Patienten wurde die Messung nach erfolgter Therapie (n = 6, CEA; n = 4 sPTA) wiederholt.

Vor Therapie ergab sich für die Gruppe der niedriggradigen Stenosen (<70 %, 10 Patienten) eine durchschnittliche AZD im Karotissiphon von 66 ± 39 ms und in der ACM von 21 ± 57 . Für die Gruppe der mittelgradigen Stenosen (70-90 %, 17 Patienten) betragen die jeweiligen Durchschnittswerte 216 ± 170 ms und 180 ± 187 ms, in der Gruppe der hochgradigen Stenosen (>90 %, 3 Patienten) 220 ± 0 ms und 93 ± 32 ms. Bei 2 der Patienten dieser letzten Gruppe konnte im Karotissiphon kein Signal gemessen werden.

Bei einigen Patienten kam es zu Ausreißern, so z.B. bei Patient Nummer 23 mit einer 30 %igen Stenose und einer AZD von über 100 ms in Karotissiphon und ACM.

Besonders hervorzuheben ist hier nochmals der Patient, der aufgrund einer ipsilateral der Stenose gelegenen Gefäßschleife von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurde. Bevor die Gefäßschleife identifiziert worden war, waren seine AZDs gemessen worden. Bei einer rechtsseitigen Stenose von 60 % wurde bei ihm im ipsilateralen Karotissiphon eine AZD von 350 ms und von 210 ms in der ACM bestimmt.

Bei den Patienten, die nach Therapie erneut gemessen wurden, betrug der Durchschnittswert für den Karotissiphon 27 ± 39 ms und $9,4 \pm 27$ ms für die ACM. Ein Patient (Nr. 32) wies nach der Therapie einen Verschluss auf. Bei ihm konnte auf Ebene des Siphons kein Signal gemessen werden. Bei den restlichen nach Therapie erneut untersuchten Patienten konnte eine Reduktion der AZD auf dieser Messebene beobachtet werden. Allerdings zeigten drei Patienten gegenüber der kontralateralen Seite noch immer eine um mehr als 60 ms verzögerte AZD. Dieser Unterschied ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant. Auf der Ebene der ACM kam es bei 9 der 10 Patienten zu einer Reduktion der AZDs.

Die genauen Messwerte für jeden einzelnen Patienten vor und nach Therapie lassen sich der Tabelle 4 entnehmen.

Patient Nr.	Stenosegrad [%]	AZD im KS [ms]	postop. AZD im KS [ms]	AZD in der ACM [ms]	postop. AZD in der ACM [ms]
21	30	40		10	
22	30	20		-100	
23	30	100		110	
24	30	40		10	
25	30	30		-30	
26	50	40		40	
27	50	80	10	30	20
28	50	140		70	
29	50	100	80	20	0
30	60	70		50	
Mittelwert ± SD		66 ± 39		21 ± 57	
31	70	100		90	
32	70	60		60	
33	70	160		50	
34	75	50		0	
35	80	300		160	
36	80	120	0	180	20
37	80	350	70	160	30
38	80	50	20	20	40
39	85	140	-40	50	-60
40	85	600	60	320	10
41	85	50		110	
42	85	380	kein Signal	320	10
43	90	200		100	
44	90	90		180	
45	90	170		280	
46	90	510		800	
47	90	350		180	
Mittelwert ± SD		216 ± 170		180 ± 187	
48	95	kein Signal		70	
49	95	kein Signal	0	130	4
50	95	220	40	80	20
Mittelwert ± SD		220		93 ± 32	

Tab 4: Messwerte für die AZD bei Patienten mit Karotisstenosen. Gemessen auf der Ebene des Karotissiphons und der ACM, vor und nach Therapie.

Wird der Stenosegrad mit der AZD in Karotissiphon und ACM korreliert (Abb. 18), so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen diesen Parametern. Die AZDs im Karotissiphon und in der ACM steigen signifikant mit dem Stenosegrad an ($P < 0.05$). Die Fehlerbalken zeigen die \pm Standardabweichung jeder Gruppe. Die Werte bei einem Stenosegrad von 60 und 75 % stellen Einzelwerte dar, die restlichen Mittelwerte.

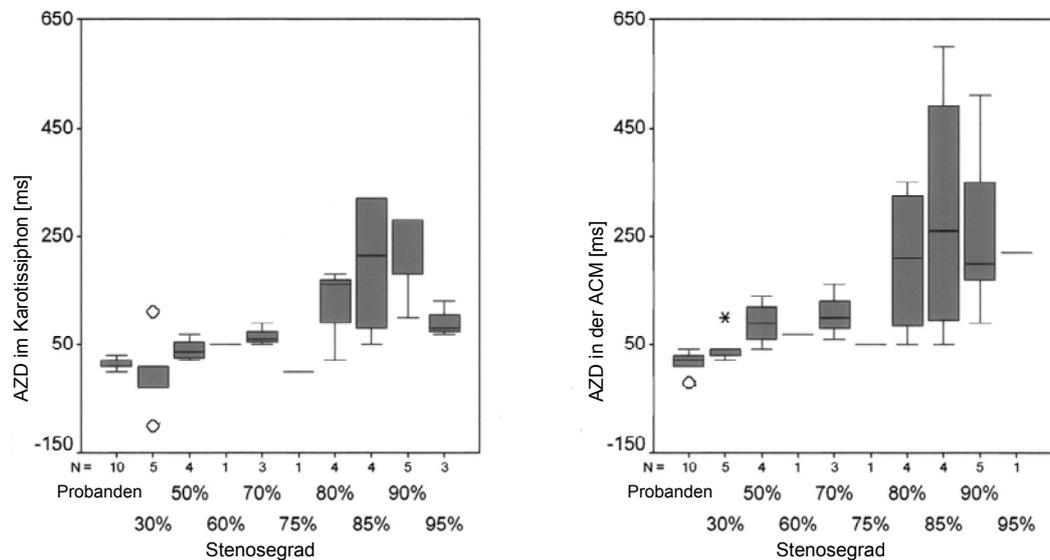


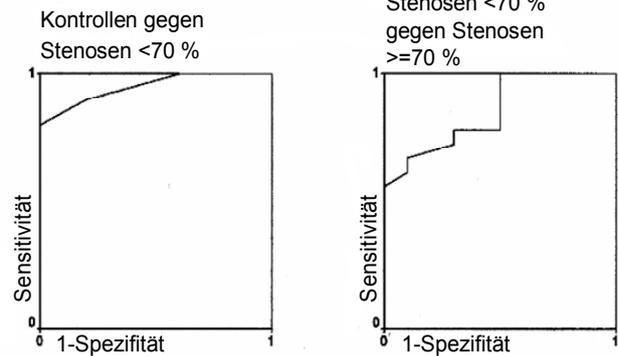
Abb. 18: Korrelation von AZDs im Karotissiphon und in der ACM mit dem Stenosegrad

Zur weiteren Auswertung wurden die Gruppe der mittel- (70-90 %) und hochgradigen (>90 %) Stenosen zusammengezogen. Diese Patienten wurden, zusammen mit der Gruppe der niedriggradigen (<70 %) Stenosen und der Kontrollgruppe A, auf statistisch signifikante Korrelationen untersucht. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die AZDs des Karotissiphons und der ACM ergab sich zwischen der Kontrollgruppe A und den Stenosen ≥ 70 %. Der einzige Faktor, der signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe A und der Gruppe der Stenosen <70 % zeigte, war die AZD im Karotissiphon.

Mit Hilfe einer ROC-Analyse (engl. Receiver operating characteristic analysis) konnten Grenzwerte ermittelt werden, die die Patientenklassifikation – mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität – in eine der drei Gruppen ermöglichten (Abb. 19).

Abb. 19: ROC-Analyse zur Trennung der Kontrollgruppe A, Stenosen <70 % und Stenosen \geq 70 %

Da die AZDs im Karotissiphon signifikanter mit dem Stenosegrad korrelierten, wurden nur diese Werte in der ROC-Analyse



verwendet. Der Wert, der die Kontrollgruppe A von den Stenosen <70 % trennte, betrug 31 ms (Sensitivität 80 %, Spezifität 100 %). Der Wert, der Stenosen <70 % von Stenosen \geq 70 % trennte, betrug 101 ms (Sensitivität 67 %, Spezifität 90 %). Betrachtet man die Kontrollgruppe A und die Gruppe der Stenosen <70 % als eine gemeinsame Gruppe, so lässt sich eine noch höhere Spezifität erreichen.

Nun wurden die im Karotissiphon und der ACM gemessenen AZDs gegeneinander aufgetragen und die einzelnen Punkte gemäß dem Grad ihres in Tabelle 3 festgelegten Kollateralfusses markiert (Abb. 20). Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit starkem Kollateralfluss sich in der Gruppe befinden, in der die AZD in der ACM kleiner als die im Karotissiphon ist.

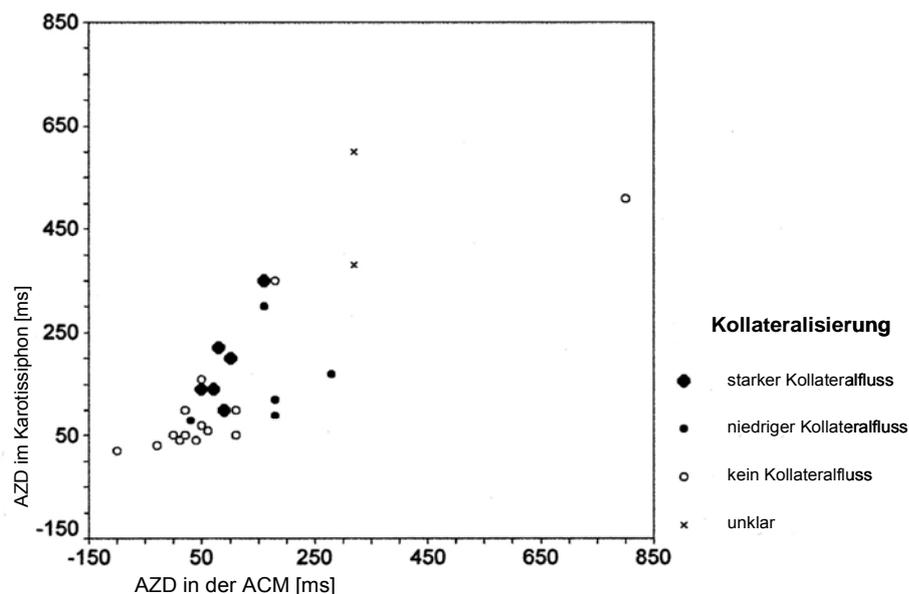


Abb. 20: Korrelation der Kollateralisierung mit den im Karotissiphon und der ACM gemessenen AZDs

Die Korrelation der bei DSLA bestehenden aufgeschlüsselten klinischen Symptomatik mit den im Karotissiphon und der ACM gemessenen AZDs ergab keine statistisch signifikante Korrelation.

4.1.4 Patienten mit ACI Verschlüssen

4.2 Darstellung des Blutflusses

Es wurden 10 Patienten, 9 mit einem einseitigen und einer mit einem doppelseitigen Verschluss der ACI, untersucht. Wie bei den Patienten mit ACI-Stenose, wurde die Kollateralisierung nach Art und Ausmaß beurteilt. Sowohl interhemisphärischer Fluss über ACoA und ACoP als auch meningealer Kollateralfluss wurden beurteilt – retrograder Fluss über die A. ophthalmica konnte nicht beobachtet werden – und je nach Stärke mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet (0 = kein Kollateralfluss, 1 = mäßiger Kollateralfluss, 2 = starker Kollateralfluss). Die Summe der einzelnen Punktwerte entspricht der Gesamtkollateralisierung (Tab.5). In dieser Patientengruppe lag das arithmetische Mittel der Gesamtkollateralisierung mit 2,4 höher als bei der Gruppe der ACI-Stenosen.

Patient Nr.	Kollat. ACoA	Kollat. PCoA	Kollat. Mening.	Kollat. gesamt
51	2	0	0	2
52	2	0	0	2
53	1	2	0	3
54	1	2	1	4
55	2	1	1	4
56	1	1	0	2
57	0	1	0	1
58	1	0	0	1
59	1	2	0	3
60	0	1	1	2

Tab. 5: Visuelle Bewertung der Kollateralisierung bei Patienten mit ACI-Verschlüssen

Insgesamt zeigten 100 % der 10 Patienten eine Kollateralisierung, bei 30 % davon allein über die ACoA, bei 10 % über die ACoP, bei 30 % über ACoA und ACoP, bei 20 % über ACoA, ACoP und meningeale Kollateralen und bei 10 % über die ACoP und meningeale Kollateralen, wobei es sich hier um den einzigen beidseitigen ACI-Verschluss handelte. Die folgenden drei Beispiele illustrieren die Anwendung der DSLA zur Darstellung der

Kollateralisierung bei Patienten mit ACI-Verschlüssen. Generell sind die Kollateralisierungsphänomene hier besser zu erkennen als bei den Patienten mit Karotisstenosen. Zur Verdeutlichung soll hier auf drei Beispiele näher eingegangen werden. Bei Patient Nummer 52 mit einem Verschluss der linken ACI kam es zuerst zu einer Füllung des rechten Karotissiphons und der A. basilaris. Über die A. basilaris füllten sich dann die beiden ACPs, wobei sich die linke etwas früher und kräftiger füllte. Bei 240 ms war ein deutlicher Kollateralfluss über die ACoA in die ACA und in die linke ACM zu erkennen (Abb. 21).

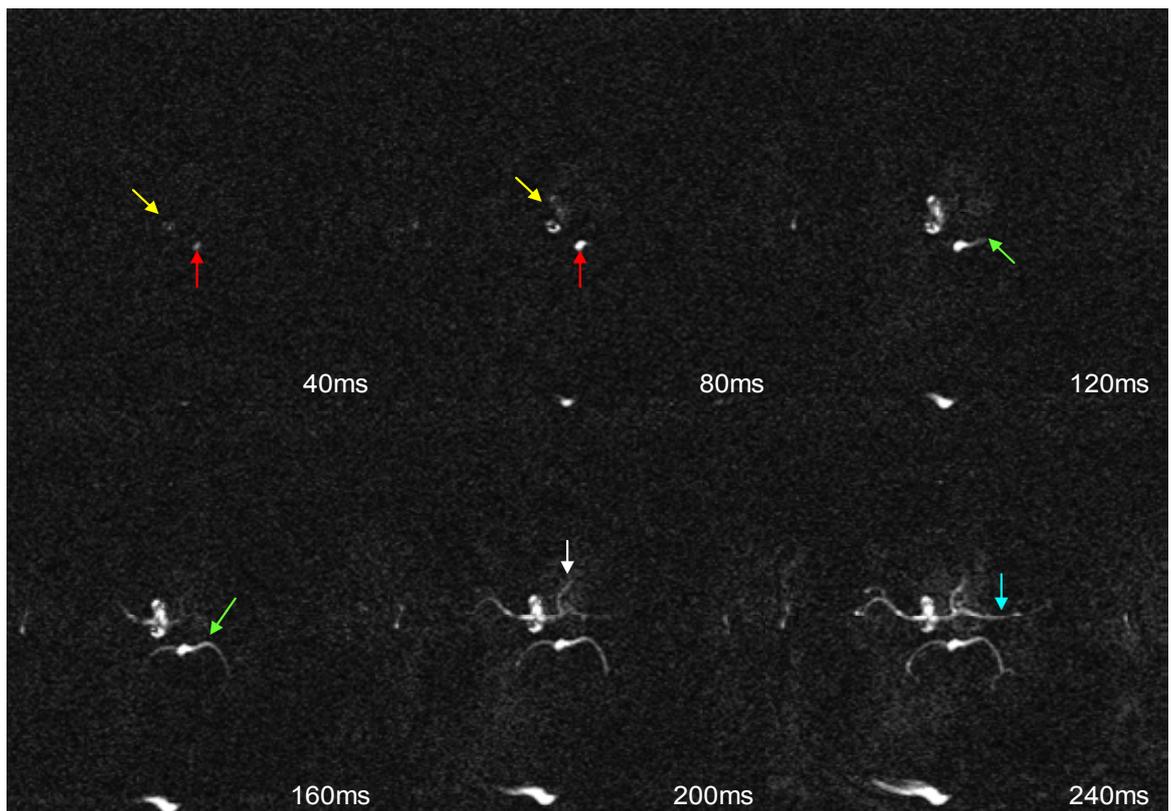


Abb. 21: DSLAs des Patienten Nr. 52 mit einem Verschluss der linken ACI; 6 Phasen, 40, 80, 120, 160, 200 und 240 ms nach Markierung des Blutbolus'. Gelber Pfeil: rechter Karotissiphon, roter Pfeil: A. basilaris, grüner Pfeil: linke ACP, weißer Pfeil: Kollateralfluss in die ACA, blauer Pfeil: linke ACM

Bei Patient Nummer 59 mit einem Verschluss der linken ACI und einer 85 %igen Stenose der rechten ACI begann bei 40 ms die Füllung des Circulus arteriosus Willisii über den Kopf der A. basilaris. Bei 80 ms erfolgte die Füllung des Karotissiphons der rechten ACI und ein deutlicher Kollateralfluss über die linke ACoP in die linke ACM, die bei 160 ms bereits deutlich abgebildet wurde (Abb. 22).

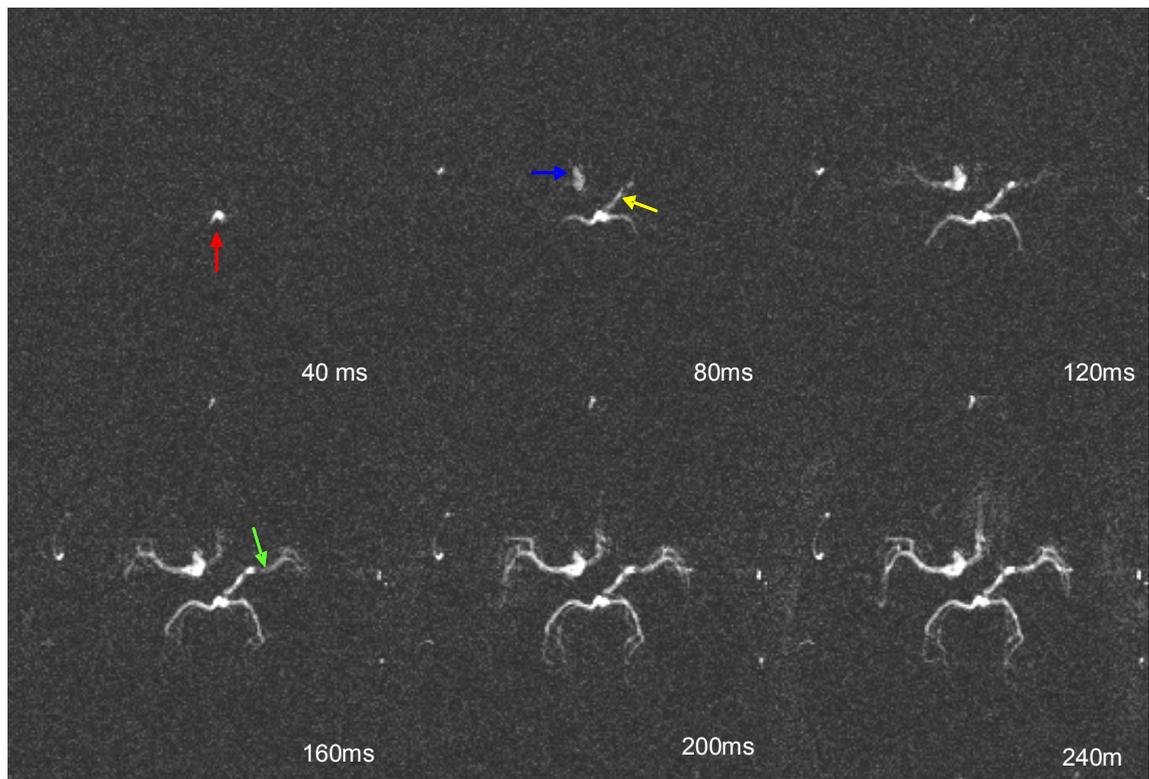


Abb. 22: DSLA des Patienten Nr. 59 mit einem Verschluss der linken ACI und einer 85 %igen Stenose der rechten ACI; 6 Phasen, 40, 80, 120, 160, 200 und 240 ms nach Markierung des Blutbolus'. Roter Pfeil: Kopf der A. basilaris, blauer Pfeil: rechte ACI, gelber Pfeil: Kollateralfluss über linke ACoP, grüner Pfeil: linke ACM

Bei Patient Nummer 60 mit einem bilateralen ACI-Verschluss begann nach 80 ms die Füllung einer meningealen Kollaterale links, die mit leichter Verzögerung auch auf der Gegenseite erfolgte. Der Anschluss der linken meningealen Kollaterale an den Circulus arteriosus Willisii war allerdings stark verzögert. Im Vergleich zu Patienten mit unilateralem Verschluss der ACI, kam es bei ihm außerdem zu einer ausgeprägten Füllung des Stromgebietes der ACPs (Abb. 23).

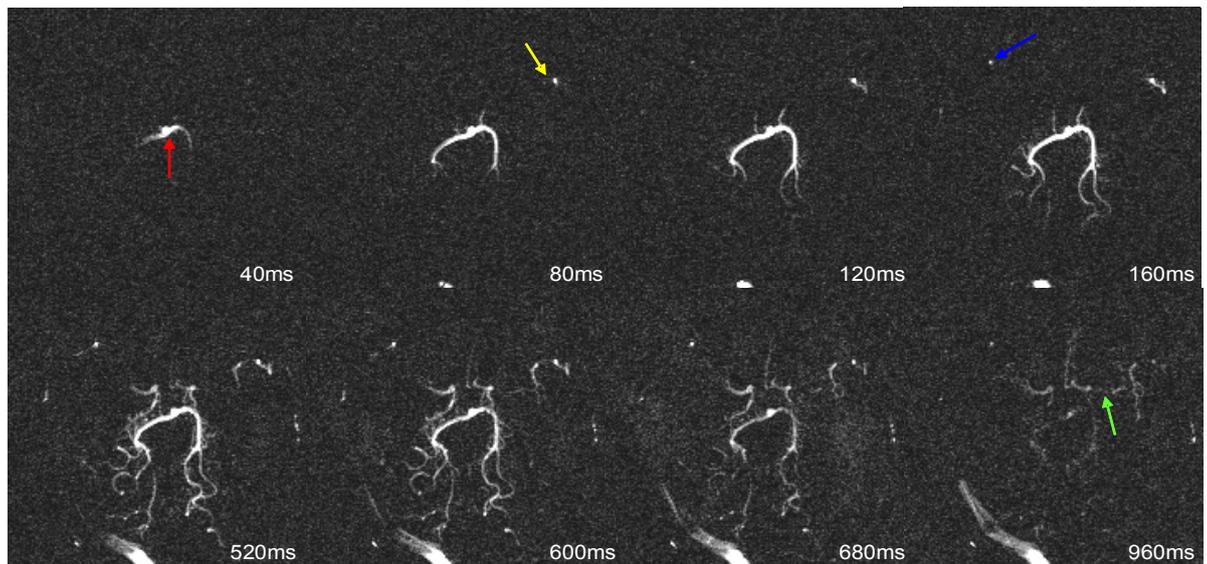


Abb. 23: DSLA des Patienten Nr. 60 mit einem bilateralen Verschluss der ACI; 8 Phasen, 40, 80, 120, 160, 520, 600, 680 und 960 ms nach Markierung des Blutbolus': Roter Pfeil: A. basilaris, gelber Pfeil: meningeale Kollaterale links, blauer Pfeil: meningeale Kollaterale rechts, grüner Pfeil: Anschluss der Kollaterale an den Circulus Willisii

Beim Vergleich der Einschätzung der Kollateralisierung durch DSA, DUS, MRA und DSLA kam es bei mehreren Patienten zu Diskrepanzen: So war z.B. in der MRA des Patient Nr. 59 die ACoP nicht darstellbar gewesen, in der DSLA wurde sie jedoch mit 2 Punkten als starke Kollaterale bewertet (Tab.5). Bei der DUS-Untersuchung von Patient Nr. 53 wurde keine Kollateralisierung gesehen, in der DSLA wurden 3 Punkte für die Gesamtkollateralisierung vergeben (Tab. 5) Patient Nr. 60 zeigt in der DSLA rechts und links meningeale Kollateralen. In der DSA wurden diese überhaupt nicht dargestellt, in der DUS nur linksseitig.

4.2.1.1 Untersuchung der AZDs

Von den 10 untersuchten Patienten wurde bei 9 Patienten die AZD auf der Höhe der ACM bestimmt. Bei Patient Nummer 60 wurde die sie nicht bestimmt, da er einen doppelseitigen Verschluss vorwies. Der Durchschnittswert für die AZD der ACM betrug für diese Gruppe 101 ± 116 ms. Besonders hohe Messergebnisse wiesen mit 205 und 370 ms die Patienten Nummer 57 und 58 auf. Bei diesen beiden Patienten wurde außerdem ein besonders niedriger Wert von einem Punkt bei der Gesamtkollateralisierung beobachtet (Tab. 5). Auch litten beide unter rezidivierenden TIAs. Die einzelnen Messergebnisse sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Patient Nr.	Seite des ACI-Verschlusses	ACI-Stenose kontralateral [%]	AZD in der ACM [ms]
51	links	<50% rechts	50
52	links		73
53	links		53
54	links		8
55	rechts	80-90% links	90
56	links	90% rechts	29
57	rechts		205
58	rechts	50% links	370
59	links		35
60	beidseits		NG
Mittelwert ± SD			101 ± 116

Tab. 6: Messergebnisse der DSLA bei Patienten mit Karotisverschlüssen

4.3 Perfusionsmessung

4.3.1 Kontrollgruppen A und B

In der Kontrollgruppe A konnten die Messungen aller 10 Probanden ausgewertet werden. In der Kontrollgruppe B wurden nur 10 der 11 gemessenen Probanden in die Auswertung miteinbezogen. Die Ergebnisse eines Probanden waren aufgrund fehlerhafter Datenakquisition nicht auswertbar. Es wurden in drei transversalen Ebenen Messungen akquiriert, von denen sich die mittlere auf der Höhe der Seitenventrikel befand. In allen drei Ebenen ließen die Messungen bei beiden Kontrollgruppen optisch keine deutlichen interhemisphärischen Perfusionsdifferenzen erkennen (Abb. 24).

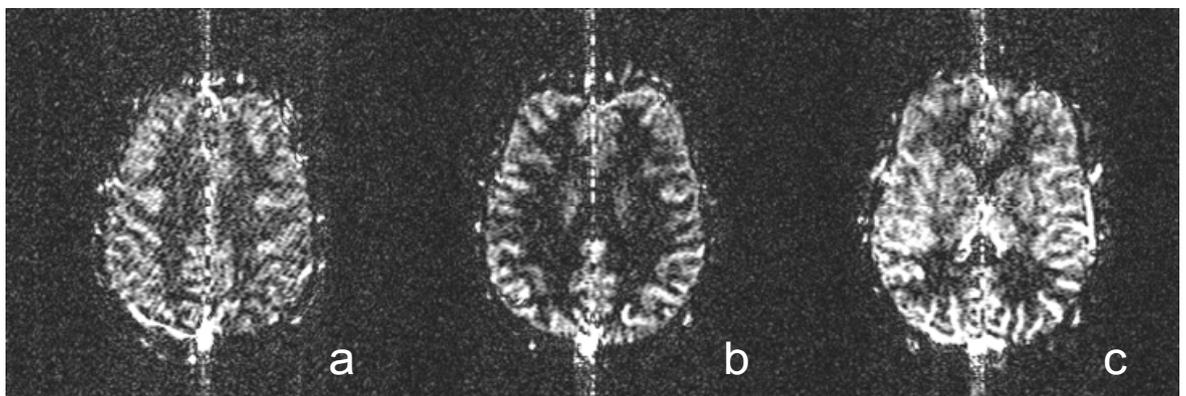


Abb. 24: Perfusionsmessung des Probanden Nr. 10 der Kontrollgruppe A

Nach rechnerischer Auswertung ergab sich für die Kontrollgruppe A eine durchschnittliche, statistisch nicht signifikante CBF-Differenz von $0,9 \pm 4,5$ ml/100g*min. Für die Kontrollgruppe B betrug dieser Wert $1,9 \pm 3,7$ ml/100g *min. Auch diese Differenz war statistisch nicht signifikant. Die genauen Messergebnisse jedes einzelnen Probanden sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Patient Nr.	Kontrollgruppe	CBF-Diff. [ml/100g *min]
1	A	-7,2
2	A	-8,4
3	A	-0,5
4	A	3,8
5	A	-1,2
6	A	5,8
7	A	-2,6
8	A	0,5
9	A	-1,7
10	A	2,6
Mittelwert ± SD		0,9 ± 4,5
11	B	2
12	B	2,5
13	B	-2,7
14	B	5
15	B	0,2
16	B	-0,6
17	B	-4,3
18	B	6,8
19	B	5,7
20	B	3,8
Mittelwert ± SD		1,9 ± 3,7

Tab. 7: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz für die Kontrollgruppen A und B

4.3.2 Patienten mit ACI-Stenosen

Bei einem der 30 Patienten (Patient Nr. 29) konnte die Messung der interhemisphärischen CBF-Differenzen aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden. Bei 9 von ihnen wurde die Messung postoperativ/interventionell (n = 6 CEA; n = 4 sPTA) wiederholt. Interhemisphärische Perfusionsdifferenzen ließen sich an dem, meist im Temporallappen einer Hemisphäre, stärker ausgeprägten Signal ausmachen. Diese Differenz war meist jedoch nicht in allen drei Messebenen zu erkennen. Bestanden Differenzen, so war das Signal meist ipsilateral zur Stenose intensiver (Abb. 25).

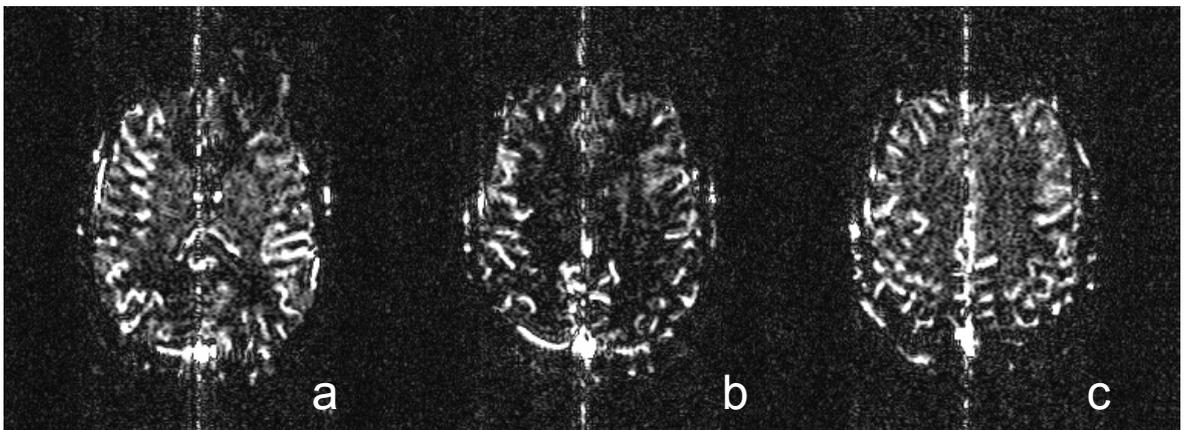


Abb. 25: Perfusionsmessung des Patienten Nr. 39 mit einer 85 %igen Stenose der rechten ACI. a) besonders intensives Signal im rechten Temporallappen b) und c) weit schwächere Ausprägung der interhemisphärischen Singnaldifferenz.

Nach rechnerischer Auswertung der Messungen ergab sich vor Therapie für die Gruppe der niedriggradigen Stenosen (<70 %, 9 Patienten) eine durchschnittliche CBF-Differenz von $0,75 \pm 5,2$ ml/100g*min. Für die Gruppe der mittelgradigen Stenosen (70-90 %, 17 Patienten) ergab sich eine durchschnittliche CBF-Differenz von -3.4 ± 6.4 ml/100g*min. In der Gruppe der hochgradigen Stenosen (>90 %, 3 Patienten) betrug die durchschnittliche CBF Differenz $-10,7 \pm 8,4$ ml/100g*min. Nach Therapie lagen bei allen Patienten veränderte CBF-Messungen vor. Bei 6 Patienten kam es zu einer Zunahme des Wertes und bei 4 Patienten zu einer Abnahme. Die durchschnittliche CBF-Differenz betrug nun $1,0 \pm 4,5$ ml/100g*min. Die Ergebnisse für jeden einzelnen Patienten zeigt die Tabelle Nummer 8.

Patient Nr.	Stenosegrad [%]	CBF-Diff. [ml/100g *min]	CBF-Diff. postop. [ml/100g *min]
21	30	0,4	
22	30	-5,5	
23	30	-2	
24	30	13,4	
25	30	1,4	
26	50	0,3	
27	50	0,8	1,7
28	50	-1,7	
29	50	NA	
30	60	-0,3	
Mittelwert ± SD		0,75 ± 5,2	1,7 ± 0
31	70	-0,7	
32	70	-6,5	
33	70	-3,2	
34	75	1,7	
35	80	-8,2	
36	80	3,9	6,3
37	80	2,3	4,1
38	80	11,2	7,3
39	85	-13,6	-2,2
40	85	-4,5	-4,6
41	85	-11,2	
42	85	-7,2	-0,9
43	90	0,6	
44	90	-2	
45	90	-9,5	
46	90	-10,9	
47	90	-0,4	
Mittelwert ± SD		-3.4 ± 6.4	1,7 ± 4,9
48	95	-18,9	
49	95	-11,1	2,4
50	95	-2,2	-4,8
Mittelwert ± SD		-10,7 ± 8,4	-1,2 ± 5,1

Tab. 8: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz bei Patienten mit ACI-Stenosen vor und nach Therapie

Die Korrelation zwischen den CBF-Differenzen und dem Stenosegrad war statistisch signifikant ($P = 0,017$), wobei jedoch bei hohen Stenosegraden in der Regel auf der betroffenen Seite ein erhöhter Blutfluss gemessen wurde.

Es bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den CBF-Differenzen und der Kollateralisierung oder der aufgeschlüsselten klinischen Symptomatik.

4.3.3 Patienten mit ACI-Verschlüssen

In der Gruppe der Patienten mit ACI-Verschlüssen wurde nur bei 8 Patienten eine CBF-Messung durchgeführt. Bei 2 Patienten war dies aus Zeitgründen nicht möglich. Perfusionsdifferenzen stellten sich in gleicher Weise wie bei den Patienten mit ACI-Stenosen dar (Abb.25). Nach der Auswertung ergab sich eine durchschnittliche CBF-Differenz von $-2,3 \pm 12,6$ ml/100g *min. Die Werte jedes einzelnen Patienten sind Tabelle Nummer 9 zu entnehmen.

Patient Nr.	CBF-Diff. [ml/100g *min]
51	12,4
52	0,3
53	-3,0
54	11,3
55	-21,0
56	3,1
57	-0,9
58	-20,2
59	NG
60	NG
Mittelwert \pm SD	-2,3 \pm 12,6

Tab. 9: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz bei Patienten mit ACI-Verschlüssen

Es bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den CBF-Differenzen und anderen erhobenen Werten wie Kollateralisierung, AZD auf Höhe der ACM oder aufgeschlüsselte klinische Symptomatik.

5 Diskussion

Der Schlaganfall stellt vor allem in den Industrieländern einen bedeutenden gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Faktor dar. In den kommenden Jahrzehnten muss aufgrund demographischer Verschiebungen mit einem deutlichen Anstieg seiner Inzidenz gerechnet werden. 80 % aller Schlaganfälle sind ischämisch bedingt. In ca. 15 % dieser Fälle ist eine ACI-Stenose über eine Verschlechterung der Hämodynamik oder embolische Ereignisse maßgeblich am Infarktgeschehen beteiligt. Auch ein synergistisches Modell dieser beiden Mechanismen wird diskutiert.

Eine primäre und sekundäre Schlaganfallprävention bei Patienten mit ACI-Stenosen ist sowohl konservativ als auch operativ bzw. interventionell möglich. Die entsprechende Indikationsstellung richtet sich bisher hauptsächlich nach der klinischen Symptomatik und dem Grad der ACI-Stenose und bedingt eine möglichst sensitive und spezifische Diagnostik. Informationen über den poststenotischen intrazerebralen Kollateralfusses haben bisher keinen Einfluss auf die Indikation. Ihr Nutzen zur Identifikation von Risikopatienten wird jedoch seit Längerem diskutiert.

Die Bewertung des Stenosegrades wird durch die Existenz unterschiedlicher Ausmessungsmodelle erschwert. Diese Differenzen lassen sich jedoch durch Umrechnungstabellen angleichen. Das Spektrum der momentan verfügbaren diagnostischen Methoden umfasst die DSA, DUS, CTA und die MRA. Alle diese Methoden haben jedoch nicht zu unterschätzende Nachteile. So wurde die DSA aufgrund ihrer hohen Zeitauflösung und ihrer suffizienten Darstellung des Kollateralfusses lange als Goldstandard angesehen und diente als diagnostische Basis großer randomisierter Studien. Aufgrund ihres invasiven Charakters wird jedoch in letzter Zeit das Ausweichen auf alternative Methoden zunehmend diskutiert und praktiziert. Doch auch diese sind nicht ohne Nachteile, obwohl mit ihnen mittlerweile eine relativ hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann: Die Ergebnisse der DUS sind stark untersucherabhängig und die CTA belastet den Patienten mit einer gewissen Strahlendosis. Die verschiedenen bisher genutzten MRA-Methoden scheinen diesbezüglich überlegen, doch ihre Zeitauflösung liegt im Bereich von Sekunden, so dass eine Darstellung des Kollateralfusses mit derselben Qualität wie bei der DSA bisher nicht gelingt. Auch das Auftreten von Artefakten schränkt die Anwendung der bisher genutzten MRAs ein [112].

In dieser Arbeit wurde eine neue MRT-Methode vorgestellt, die – basierend auf dem Prinzip des arteriellen Spin Labelings – die Kombination einer zeitlich hochaufgelösten (25 Bilder pro Sekunde) Angiographie (dynamische Spin Labeling Angiographie, DSLA) mit einer Perfusionsmessung ermöglicht.

Verschiedene Fragestellungen wurden überprüft. Zunächst wurde getestet, ob ein anhand der DSLA gemessener hämodynamischer Parameter, die AZD, und/oder der mittels Perfusionsmessung bestimmte CBF eine möglichst sensible und spezifische Unterscheidung von gesunden Probanden – Patienten mit mittel- (50-70 %) und mit hochgradigen (≥ 70 %) Karotisstenosen – erlauben. Des Weiteren wurde die Fähigkeit der DSLA und/oder der Perfusionsmessung zur akkuraten Abbildung des poststenotischen Kollateralfusses untersucht. Abschließend wurde eine Korrelation zwischen der klinischen Symptomatik und den Messergebnissen geprüft. Die so gewonnenen Ergebnisse sollten zur Klärung der Frage dienen, ob die Methode präoperativ zu einer verbesserten Einschätzung des Ischämierisikos und einer akkurateren Indikationsstellung zur CEA oder sPTA beitragen kann. Postoperativ/interventionell sollte ihr Nutzen als Kontrolluntersuchung getestet werden.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden verschiedenen Gruppen untersucht und ausgewertet. Es handelte sich um zwei Kontrollgruppen mit deutlich verschiedenen Altersdurchschnittswerten, eine Gruppe von 30 Patienten mit unilateralen ACI-Stenosen und eine Gruppe von 10 Patienten mit ACI-Verschlüssen. Bereits abgelaufene Infarkte, vorhergehende Eingriffe und aktuelle Symptomatik wurden per Aktenrecherche und Anamnese ermittelt. Bei den Verschlusspatienten wurden zusätzlich die bereits durchgeführten DSA-Messungen mit den akquirierten Aufnahmen verglichen. Bei allen Probanden und Patienten wurden sowohl zwei DSLA-Messungen - eine auf Höhe des Ursprunges der ACM und eine zweite auf Höhe des Karotissiphons - als auch eine Perfusionsmessung durchgeführt. Zur Auswertung wurden Filmsequenzen der DSLAs erstellt, anhand derer der Kollateralfluss beurteilt wurde. Danach wurden die AZD und die interhemisphärische CBF-Differenz ermittelt. Es wurden der Stenosegrad, die AZD, die CBF-Differenz und die aufgeschlüsselten Informationen über Kollateralfluss und klinische Symptomatik auf statistisch signifikante Korrelationen hin untersucht. Beruhend auf den AZDs wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um Patienten mit verschiedenen Stenosegraden mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität identifizieren zu können.

Die Auswertung erbrachte folgende Ergebnisse: Die durchschnittlichen AZDs der beiden Kontrollgruppen zeigten keine statistisch signifikanten Differenzen. In der Patientengruppe korrelierten die AZDs im Karotissiphon signifikanter mit dem Stenosegrad als die in der ACM. Der mittels ROC-Analyse ermittelte Karotissiphon-AZD-Wert, der die Kontrollgruppe A von den Stenosen <70 % trennte, betrug 31 ms (Sensitivität 80 %, Spezifität 100 %). Der Wert, der Stenosen <70 % von Stenosen ≥ 70 % trennte, betrug 101 ms (Sensitivität 67 %, Spezifität 90 %). Betrachtet man die Kontrollgruppe A und die Gruppe der Stenosen <70 % als eine gemeinsame Gruppe, so lässt sich eine noch höhere Spezifität erreichen. Eine erfolgreiche Operation oder Intervention führte zu einer weitgehenden Normalisierung der AZD und der CBF-Differenz. Bei der visuellen Beurteilung der DSLA-Filmsequenzen konnte bei 40 % der Patienten mit ACI-Stenose und bei 100 % der Patienten mit ACI-Verschluss eine Kollateralisierung beobachtet und klassifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit starkem Kollateralfluss sich in der Gruppe befinden, in der die AZD in der ACM kleiner als die im Karotissiphon ist. Eine deutliche Korrelation zwischen den Parametern klinische Symptomatik, Kollateralfluss und AZDs konnte zwar nicht gefunden werden, es ließen sich jedoch einige Patienten identifizieren, bei denen eine ungünstige klinische Symptomatik in Kombination mit einem niedrigen Kollateralfluss und besonders hohen AZDs beobachtet wurde. Die Korrelation zwischen der CBF-Differenz und dem Stenosegrad war statistisch signifikant ($P = 0,017$). Überraschenderweise wurde jedoch bei hohen Stenosegraden meist auf der betroffenen Seite ein erhöhter Blutfluss gemessen.

Inwiefern die hier angewandte Methodik präoperativ Einfluss auf die Indikationsstellung nehmen kann oder postoperativ/interventionell zu einer Kontrollmethode bei Patienten mit ACI-Stenosen genutzt werden kann, soll in der folgenden Diskussion unter Einbeziehung des aktuellen wissenschaftlichen Kontextes erörtert werden.

Van Laar et al. publizierten kürzlich eine Übersichtsarbeit zur Nutzung verschiedener MRA-Techniken zur Diagnostik von stenotischen Erkrankungen der ACI. Die Autoren teilen die zerebrale Zirkulation in drei relevante Ebenen ein: zuführende Gefäße (Ebene 1), Circulus Willisi (Ebene 2) und zerebrale Perfusion (Ebene 3). Sie sehen in der komplementären Untersuchung dieser drei Ebenen eine potentielle Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten [117]. Das momentan in der klinischen Praxis eingesetzte diagnostische Vorgehen bei ACI-Stenosen beschränkt sich hauptsächlich auf die zuführende ACI, zum Teil wird auch der Circulus arteriosus Willisi beurteilt. Eine akkurate

Abbildung dieser Gefäße lässt allerdings kaum Rückschlüsse auf deren hämodynamische Effizienz bzw. die tatsächliche Perfusion des von ihnen versorgten Gewebes zu. Die Ergänzung durch eine Perfusionsmessung könnte diese diagnostische Lücke schließen. In diesem Sinne wurden in dieser Arbeit die Ebenen 1 und 2 durch die DSLA abgedeckt. Zusätzlich wurde die Ebene 3 mit Hilfe der Perfusionsmessung evaluiert. Bisher liegen keine anderen klinischen Studien vor, die anhand von ASL-Sequenzen eine ähnlich umfassende Diagnostik anstreben. Auf die Vor- und Nachteile von dynamischer Angiographie und Perfusionsmessung soll nun genauer eingegangen werden.

Das Prinzip des ASLs wurde bereits seit Ende der 80er Jahre zur Darstellung der großen Gefäße in Form von Projektionsangiogrammen genutzt [35, 36, 107]. Bald darauf wurde auch die dynamische Darstellung, ähnlich der konventionellen DSA, eingeführt [39, 121]. Deren Anwendung in klinischen Studien wurde jedoch erst nach einer Optimierung durch Günther, Warmuth und Amann et al. möglich [4, 47, 48, 124, 125]. Die erste Studie, in der an einem noch relativ kleinen Kollektiv gezielt Pathologien der ACI und der nachgeschaltete Kollateralfluss untersucht wurden, erschien erst im Jahre 2003 [123]. Die vorliegende Arbeit und die zugehörigen Vorveröffentlichungen [105, 126] schließen direkt an diese Studie an. Die untersuchten Probanden- und Patientenzahlen sind jetzt weitaus größer und erlauben daher eine umfangreichere statistische Auswertung. Es wurden zusätzlich Patienten mit ACI-Verschlüssen untersucht und auch die systematische Beurteilung von klinischer Symptomatik und Kollateralisierung der Patienten stellt eine Erweiterung dar. In der Literatur findet sich nur eine weitere Studie in der anhand einer DSLA ein Kollektiv von Patienten mit ACI-Stenosen oder -Verschlüssen untersucht wurde. Van Osch et al. untersuchten eine ähnliche DSLA-Sequenz [118]. Das Kollektiv war jedoch auf ein Phantom, 3 Probanden und 2 Patienten mit ACI-Verschlüssen beschränkt. Bis auf die selektive Markierung der beiden ACIs wies diese Studie auch keinerlei bedeutende Abweichungen in ihrer Methodik auf und brachte daher kaum neue Erkenntnisse. Eine zweite, von Werner et al. kürzlich vorgestellte, auf dem CASL basierende Methode, scheint potentiell für die Erstellung von DSLAs geeignet zu sein. Auch hier erfolgt die Markierung der ACIs selektiv. Bisher wurde sie jedoch nur zur Darstellung von Perfusionsterritorien an einem Kollektiv von 7 Probanden getestet [127]. Die hier vorliegende Studie beschreibt somit die erste und einzige klinische Anwendung der DSLA auf ein Patientenkollektiv mit signifikanter Größe.

Ein großer Teil der DSLA-Auswertung in der vorliegenden Studie befasst sich mit der Bestimmung von AZDs. Dieses Prinzip wurde seit den 60er Jahren zunächst in konventionell angiographischen [17] und szintigraphischen [91, 115] Arbeiten beschrieben, während in späteren Studien zu diesem Thema vornehmlich CT [29], DUS [109] und Perfusions-MRT-Messungen verwendet wurden [87, 98]. Auch die bereits zitierte DSLA-Studie von van Osch et al. bediente sich dieser Methodik [118]. Dabei wird ein arterieller Blutbolus markiert und der Zeitabstand von der Markierung bis zur Passage eines definierten anatomischen Punktes gemessen. Liegt eine Stenose vor, wird von einer messbaren AZD im Seitenvergleich ausgegangen. Zwischen den Durchschnittswerten der Kontrollgruppen A und B lag keine signifikante Differenz der AZDs vor. Dies würde bedeuten, dass für die Messung an einem älteren Kollektiv keine rechnerischen Adaptationen vorgenommen werden müssen. Die Korrelation des Stenosegrades mit den AZDs war statistisch signifikant. Trotz alledem muss die Nutzung der AZDs als diagnostischer Parameter durchaus kritisch betrachtet werden.

So erfüllt z.B. ein großer Teil der Patienten mit ACI-Stenosen die Voraussetzungen für die Anwendung der AZD-Bestimmung nicht. Zum Beispiel könnte eine Gefäßvariante – im Sinne einer Gefäßschleife – durch die veränderten Flusszeiten zu groben Fehlbestimmungen der AZD und folglich des Stenosegrades führen. Ein im Rahmen dieser Studie untersuchter und von der weiteren Auswertung ausgeschlossener Patient soll hier als Beispiel dienen.

Bei einer 60 %igen ACI-Stenose und einer ipsilateral der Stenose gelegenen Gefäßschleife wurden bei ihm AZD-Werte gemessen, die weit über dem durch die ROC-Analyse bestimmten Richtwert lagen. Es ist anzunehmen, dass es hier zu einem Summationseffekt der beiden verzögernden Komponenten – Stenose und Gefäßschleife – kam.

Solche Fehlbestimmungen der AZD könnten ebenso durch das Vorliegen von bilateralen Stenosen entstehen, da dann in beiden ACIs eine Verzögerung des markierten Blutbolus' stattfinden würde. Der zur Differenzbildung notwendige Kontrollwert wäre dann nicht mehr verlässlich. Eine Vorselektion von Patienten mit streng ipsilateralen Stenosen anhand der DUS wäre daher grundsätzlich notwendig. Doch auch hier könnten – aufgrund der bei der DUS bekannten Untersucherabhängigkeit der Sensitivität und Spezifität – Stenosen übersehen werden. Dieser Nachteil ist nicht zu unterschätzen, da eine fehlerhafte Bestimmung des Stenosegrades den Patienten letztendlich dem Risiko eines unnötigen Eingriffes aussetzen würde.

Ähnliche Bedenken entstehen aufgrund der hohen Standardabweichungen. Sie entstehen vor allem durch Ausreißer, so der Patient Nummer 23 mit einer 30 %igen Stenose und einer AZD von über 100 ms in Karotissiphon und ACM. Dieser Patient zeigte in der TOF-MRA keine anatomische Auffälligkeit (z.B. Gefäßschleife). Der Zeitraum zwischen DUS und DSLA betrug bei diesem Patienten über zwei Wochen, eine weitere Verengung des Gefäßlumens in diesem Zeitraum ist jedoch, abgesehen von einem thromboembolischen Vorfall, unwahrscheinlich. Eine Indikation zu CEA oder sPTA wäre bei diesem Patienten also trotz hoher AZDs völlig ungerechtfertigt.

Des Weiteren konnte bei zwei Patienten mit 95 %iger Stenose (DSA-Messung) im Karotissiphon kein Blutsignal gemessen werden. Man könnte argumentieren, dass in diesen Fällen das Blut so spät oder nur in so geringer Menge ankam, dass dessen Signal im Rauschen nicht mehr sichtbar war. Alternativ wäre auch an einen Verschluss zu denken. Da aber der Abstand zwischen DSA und DSLA bei diesen Patienten nur 1 bzw. 3 Tage betrug ist, ähnlich wie bei Patient Nummer 23, eine so rapide Zunahme der Stenose unwahrscheinlich. Eine definitive Klärung dieses Phänomens ist anhand dieser Studie nicht möglich. Sie wäre für den klinischen Gebrauch jedoch sehr wichtig, da ein Verschluss – im Gegensatz zur Stenose – in der Regel keine Indikation zur CEA oder sPTA darstellt.

Aufgrund dieser Diskussionspunkte ist der AZD-Grenzwert als alleiniges diagnostisches Mittel kaum geeignet. Denkbar wäre jedoch seine Kombination mit einer der konventionellen MRA-Methoden, um eine erhöhte Sensitivität und Spezifität zu erreichen. Denn besonders bei hochgradigen Stenosen überschätzen diese oft den Stenosegrad [58, 64, 78, 116].

Eine postoperative/interventionelle Kontrolle von Patienten nach sPTA oder CEA wäre aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Studie allerdings denkbar. Hier spielt der absolute vor Therapie gemessene AZD Wert schließlich keine Rolle, sondern nur sein Vergleich mit dem Wert nach Therapie. Besonders vorteilhaft ist die Möglichkeit der Identifikation von Reverschlüssen. Die Tatsache, dass einige Patienten, auch nach Therapie noch eine – im Vergleich zu den Kontrollgruppen – erhöhte AZD aufwiesen, überrascht nicht. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die eine hohe Variabilität der Flussgeschwindigkeit in den zerebralen Gefäßen postoperativer Patienten nachweisen konnten [6, 16, 119]

Ein weiterer Ansatz dieser Studie war, über den Vergleich von ACM und Karotissiphon-AZD den Grad der Kollateralisierung zu beurteilen. Hier sind prinzipiell zwei Mechanismen denkbar, die den Zusammenhang von AZD und Kollateralbildung erklären würden:

- a) Findet zwischen der Messebene des Karotissiphons und der ACM eine deutliche Reduktion der AZD statt, kann dies als Ausdruck einer guten Kollateralisierung interpretiert werden. Dieses Modell würde erklären, warum Patienten mit Pseudookklusion in der Regel kaum von einer Intervention profitieren [102]. Sie hätten zwar eine deutliche AZD auf Höhe des Karotissiphons, doch bei guter Kollateralisierung würden die Flussverhältnisse im Circulus arteriosus Willisii dies wieder ausgleichen. Die komplementäre Situation lässt sich besonders gut an den Patienten mit Karotisverschluss beobachten. So wiesen die Patienten Nummer 57 und 58 sowohl hohe AZDs von 205 ms und 370 ms auf als auch eine Gesamtkollateralisierung von 1 (niedrigster Wert aller untersuchten Patienten mit ACI-Verschluss). Hier kam es demnach aufgrund des unzureichenden Kollateralflusses zu einer mangelhaften Kompensation der AZD in der ACM. Die Tendenz zu einem solchen Zusammenhang zwischen in der ACM gemessener AZD und Kollateralisierung konnte vor allem in der Gruppe der Patienten mit ACI-Stenosen gezeigt werden, eine klare statistisch signifikante Korrelation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.
- b) Eine zweite denkbare Variante wäre eine verringerte Kollateralzahl bei steigender AZD. Dies hieße, dass nur Patienten, die von Beginn an eine suffiziente Kollaterale besitzen, vor einem Infarkt geschützt wären. Eine Kollateralzunahme bei steigendem Stenosegrad wäre dann als Zeichen einer Kollateralinsuffizienz zu verstehen.

Auch eine Kombination beider Theorien wäre möglich, anhand unseres Versuchsaufbaus jedoch nicht überprüfbar. Ob man sich nach Analyse der hier präsentierten Ergebnisse für das Modell a) oder b) entscheiden sollte, kann nicht vollständig geklärt werden, da nur eine Tendenz in Richtung des Ansatzes a) nachgewiesen werden konnte. Eine statistisch signifikante Korrelation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Besonders interessant für die Identifikation von Hochrisikopatienten ist die Suche nach einer Korrelation zwischen Stärke der Kollateralisierung, AZD und klinischer Symptomatik. Am Beispiel der Patienten Nummer 57 und 58 lässt sich dies besonders gut diskutieren. Wie bereits erwähnt zeichnen sie sich durch eine besonders hohe AZD in der ACM von 205 ms bzw. 370 ms bei einer Gesamtkollateralisierung von 1 aus. Des Weiteren

leiden beide Patienten an rezidivierenden TIAs, was als Symptom der schlechten Kollateralisierung verstanden werden kann. Das Auftreten eines solchen Musters bei 2 Patienten kann natürlich allenfalls als eine statistisch nicht signifikante Beobachtung bezeichnet werden. Prinzipiell ist die Suche nach solchen Korrelationen jedoch wichtig, um Patienten mit erhöhtem Ischämierisiko zu identifizieren. Dazu diente auch die hier eingesetzte Follow-Up-Befragung 2 Monate nach der DSLA. Nach diesem Zeitraum war es jedoch bei keinem Patienten zu einer Veränderung der Symptomatik (z.B. rezidivierender Schlaganfall) im Sinne einer Bestätigung des Risikostatuses gekommen. In zukünftigen Studien sollte eine längere Zeit bis zur Follow-Up-Befragung einkalkuliert werden. Auch an die Auswirkung bereits abgelaufener Infarkte sollte beim Design einer Folgestudie gedacht werden. Eine bestimmte Symptomatik lässt sich nach bereits abgelaufenem Infarkt nicht mehr definitiv der aktuellen Stenose- bzw. Verschlusskonstellation zuordnen. Ein Ausschluss von Patienten mit bereits abgelaufenen Infarkten wäre als Lösung denkbar.

Ein weiteres grundlegendes Problem, das sowohl die Bewertung des Stenosegrades als auch die visuelle Bewertung der Kollateralisierung anhand der DSLA-Filmsequenzen prägt, ist der fehlende Validitätsnachweis der DSLA. Inwiefern der hier beobachtete Kollateralfluss in ACoA, ACoP und meningealen Arterien die wahren Begebenheiten abbildet, bleibt unklar. Deutlich wurde dies vor allem im direkten Vergleich von DSA, DUS, MRA und DSLA in der Gruppe der Patienten mit ACI-Verschlüssen, bei dem bei einigen Patienten deutliche Diskrepanzen auftraten. Andere Studien lösten dieses Problem, indem sie die Ergebnisse ihrer Methode mit den Ergebnissen der DSA korrelierten [63, 85]. Doch gerade bei der DSA werden die physiologischen Blutflussverhältnisse durch den Vorgang der Kontrastmittelinjektion möglicherweise verfälscht dargestellt. Es stellt sich nun die Frage, woran die Validität unserer Methode überhaupt zu messen wäre. Selbst post-mortem-Studien können die physiologischen Gegebenheiten nicht wahrheitsgetreu nachstellen, da die Situation der physiologischen Zirkulation nur noch simuliert werden kann. Eine andere Möglichkeit wäre eine, nach dem Design von NASCET und ECST entworfene Studie [40, 90], bei der zur Diagnostik anstatt der DSA die zu testende Methode genutzt werden würde. Diese Studie dürfte sich nicht auf den Stenosegrad als Standard zur operativen Indikationsstellung beschränken, sondern die Qualität des poststenotischen Kollateralfusses miteinbeziehen. Doch selbst wenn eine ASL-Methode technisch so optimiert werden könnte, dass eine solche Studie ethisch zu rechtfertigen

wäre, sind die Kenntnisse über die Ischämiepathogenese noch zu beschränkt, um Kriterien, die die genaue Interaktion von embolischen und hämodynamischen Faktoren berücksichtigen, aufstellen zu können. So mag eine hämodynamisch günstige Situation zwar Einfluss auf die Toleranz von embolischen Ereignissen haben [23, 110], aber das genaue Ausmaß dieser Interaktion ist bislang nicht bekannt. Letztendlich scheitert sowohl die Definition von Validitätskriterien, als auch die Identifikation von hämodynamischen Risikomustern an der mangelhaften Kenntnis der pathophysiologischen Grundlagen. Laut Liebeskind et al. könnte vor allem die Entwicklung einer verbesserten diagnostischen Methode maßgeblich dazu beitragen, diese Fragen zu klären [71]. Der Einsatz der DSLA liegt hier nahe, zumal ihre Qualität, besonders in Bezug auf das Signal-Rausch Verhältnis durch eine Anwendung bei 3 Tesla noch deutlich gesteigert werden könnte.

Ob die von uns genutzte Perfusionsmessung diesbezüglich zu einem Erkenntnisgewinn führen kann, soll nun diskutiert werden. Die erste auf dem ASL basierende Perfusionsmessung wurde 1992 von Detre et al. vorgestellt [32]. Darauf folgende Studien nutzten diese Technik zur Perfusionsmessung an verschiedenen Organen, wie z.B. Niere [33], Herz [94] und Gehirn [31]. Die hier genutzte Perfusionsmessung baut auf den Inhalten dieser Studien auf. Die Korrelation zwischen der CBF-Differenz und dem Stenosegrad war statistisch signifikant ($P = 0,017$), wobei jedoch bei hohen Stenosegraden in der Regel auf der betroffenen Seite ein erhöhter Blutfluss gemessen wurde. Dieses überraschende Ergebnis ist höchstwahrscheinlich auf einen systematischen Messfehler zurückzuführen, der durch die unterschiedlichen Transitzeiten der beiden Seiten erklärbar ist. Wie in Abschnitt 3.4 beschrieben, wird die CBF-Messung durch Formel 1 beschrieben, die eine Multiplikation mit dem zeitabhängigen Korrekturfaktor $q(t)$ beinhaltet. Dieser Faktor beschreibt sowohl die für den Abtransport der Markierung benötigte Transitzeit als auch die Unterschiede der T1-Relaxationszeiten von Blut und Gewebe. Die Annahme, dass $q(t)$ für alle Gewebe den gleichen Wert hat, ist unter normalen Bedingungen korrekt, da eine größere Transitzeit für gewöhnlich mit einem geringeren Blutfluss einhergeht. Bei den von uns gewählten Inversionszeiten wurde deshalb für weiße und graue Hirnsubstanz derselbe Korrekturfaktor, $q(t)$ von etwa 0,85, verwendet. Diese Konstanz des Faktors $q(t)$ für alle Gewebe kann jedoch nicht mehr angenommen werden, sobald die Blutflüsse zweier Gewebe nur wenig voneinander abweichen, ihre Transitzeiten sich jedoch deutlich unterscheiden. In diesem Fall ist das Perfusionssignal in dem Gewebe mit der längeren Transitzeit höher, obwohl der CBF in Wahrheit niedriger ist.

Im Detail sind diese Effekte von Transitzeitdifferenzen auf folgende Mechanismen zurückzuführen:

- a) Aufgrund von Transitzeitdifferenzen kann eine Kontamination durch Gefäßsignale auftreten. Enthalten zwei Voxel die gleiche Menge Blut, obwohl sie zu unterschiedlichen Geweben gehören, so wird aufgrund der Gewebespezifität der T2-Relaxationszeiten ein unterschiedliches CBF-Signal gemessen. Diese Situation liegt vor, wenn sich bei sehr kurz gewählter TI ein großer Anteil der markierten Spins bei Datenakquisition noch in arteriellen Gefäßen befindet, anstatt sich bereits mit den Gewebespins vermischt zu haben [22]. In dieser Studie wurde versucht, dieses arterielle Blutsignal gezielt durch flussensitive Gradienten, Abschneiden des Blutbolus' und Einfügen eines Post-Label-Delays zu unterdrücken [130].
- b) Die T1-Relaxationszeiten von Blut und Gewebe unterscheiden sich. Ein beschleunigter Zerfall der Markierung beginnt jedoch erst, sobald das markierte Blut das Gewebe erreicht hat. Je länger die Transitzeiten sind, desto später beginnt der longitudinale Zerfall und desto höher ist dementsprechend das gemessene CBF-Signal [22].
- c) Eine weitere Fehlerquelle ist der Abfluss markierten Blutes in die venösen Gefäße. Erreicht es das Kapillarbett bei einer kurzen Transitzeit sehr früh, so ist noch vor der Datenakquisition ein großes Volumen bereits in das venöse Gefäßbett abtransportiert worden. Das Signal wird unterschätzt. Dieser Effekt kann bei der Anwendung von PASL jedoch vernachlässigt werden [92].
- d) Selbst innerhalb eines Voxels variiert die Transitzeit der markierten Spins. Bei den meisten mathematischen Modellen wird von einer gleichzeitigen Ankunft aller markierten Spins im Voxel ausgegangen. Dies entspricht aber wahrscheinlich nicht den wahren Gegebenheiten. Es scheint eher, als würden die markierten Spins leicht verschobene Ankunftszeiten im Voxel aufweisen. Die rechnerische Anpassung von Perfusionssequenzen an diese Erkenntnis befindet sich noch in der Phase der Optimierung [60].

Geht man davon aus, dass der unter c) beschriebene venöse Abtransport als Fehlerquelle vernachlässigbar ist, bieten sich einige Korrekturvorschläge an:

Zunächst einmal ist es notwendig, die Transitzeit jedes einzelnen Voxels zu messen, um die entsprechende $q(t)$ genauer bestimmen zu können. Würde man auf das in a) beschriebene Abschneiden des Blutbolus' verzichten und stattdessen zwei Messungen mit

unterschiedlichen Inversionszeiten TI durchführen, könnte man neben dem CBF auch die Transitzeit jedes Voxels bestimmen, um die CBF-Werte entsprechend zu korrigieren [123].

Des Weiteren sollten sich die markierten Spins zum Zeitpunkt der Datenakquisition bereits so weit wie möglich mit den Gewebespins vermischt haben. Dieser Zustand könnte durch die Anwendung eines möglichst kurzen Bolus' und einer möglichst langen TI erreicht werden [123].

Und nicht zuletzt müsste die Sequenz im Sinne einer Optimierung des in d) angesprochenen Flussprofils verändert werden [60].

Alternativ zu einer rechnerischen Korrektur dieser bereits vorhandenen Sequenz, ließe sich das Problem der Transitzeitdifferenzen womöglich auch durch die Implementation technischer Neuerungen lösen. Zum Beispiel vermeidet eine kürzlich vorgestellte Technik, das geschwindigkeitsselektive ASL (engl. Velocity-selective arterial spin labeling, VS-ASL) [38, 131], das Problem der Transitzeitdifferenzen als Fehlerquelle. Bei dieser ASL-Methode wird unmittelbar unterhalb der Messebene nur das Blut markiert, dessen Flussgeschwindigkeit oberhalb eines Grenzwertes V_c liegt. Nach Ablauf der TI erfolgt die Datenakquisition geschwindigkeitsselektiv. In der Messebene werden nur die Spins erfasst, die eine Verlangsamung durchlaufen haben und sich jetzt mit einer Geschwindigkeit unterhalb des Grenzwertes V_c fortbewegen. Eine Verfälschung der Messung durch venöses Blut wird so weitgehend ausgeschlossen, da dies generell eine Beschleunigung erfährt. Die Menge des markierten Blutes, die in die Datenaufnahme miteinbezogen wird, lässt sich unter diesen Umständen als Produkt von TI und CBF ausdrücken. Doch auch diese Methode wurde noch nicht in größeren klinischen Studien erprobt und bedarf noch einiger technischer Verbesserungen [132].

Auch der Einsatz erhöhter Feldstärken wirkt sich wahrscheinlich positiv auf das Problem der Transitzeitdifferenzen aus [37, 120]. Denn mit der Feldstärke steigt auch die T1-Relaxationszeit des Blutes. Beim Übergang von 1,5 zu 3 Tesla nimmt sie von ca. 1200 auf 1700 ms zu [20]. Dies hat zur Folge, dass die magnetische Markierung bei 3 Tesla erst wesentlich später zerfällt als bei 1,5 Tesla. Unter diesen Umständen kann die TI ohne den Nachteil des vorzeitigen Signalzerfalls verlängert werden, so dass zum Zeitpunkt der Datenakquisition eine maximale Vermischung von Gewebe- und markierten Blutspins stattgefunden hat, die die Entstehung von vaskulären Artefakten vermindert und zusätzlich noch das CBF-Signal verstärkt.

Unter Berücksichtigung all dieser Lösungsansätze ließen sich die aus den Transitzeitdifferenzen entstehenden Messfehler wahrscheinlich deutlich reduzieren.

Ganz unabhängig von diesem Problem könnte die Erweiterung der CBF-Messung – um eine erst kürzlich veröffentlichte Komponente – zu einer deutlichen Verbesserung der Diagnostik führen. Eine selektive Markierung von arteriellen Gefäßen, sowohl auf Höhe der ACIs als auch auf Höhe des Circulus arteriosus Willisii, ermöglicht die Darstellung der zugehörigen Perfusionsterritorien [55, 86, 114]. Dieses Prinzip beschränkt sich nicht auf das hier angewandte PASL, sondern wurde auch im Bereich des CASLs bereits erfolgreich angewandt [127]. Diese Darstellungsmöglichkeit wäre gerade bei der Diagnostik von ACI-Stenosen von großem Nutzen. Jeder poststenotischen Kollaterale könnte ihr entsprechendes Territorium zugeordnet und so ihre Bedeutung genauer eingeschätzt werden. Ebenso könnten die bei dieser Patientengruppe dominierenden Ischämie-mechanismen genauer untersucht werden. Wie bereits diskutiert, können die bei Patienten mit ACI-Stenosen auftretenden Infarkte grob in hämodynamisch bedingte Grenzzoneninfarkte und embolisch bedingte Territorialinfarkte eingeteilt werden. Dabei erfolgt diese Klassifizierung unter anderem durch Beobachtung der Lokalisation der Infarkte: Grenzzoneninfarkte liegen im Grenzbereich zweier arterieller Versorgungsterritorien, während Territorialinfarkte meist zentral liegen. Diese Zuordnung war bisher aufgrund der hohen individuellen Variabilität von Perfusionsterritorien eher spekulativer Natur. Durch die exakte Eingrenzung der Perfusionsterritorien würde ihre Genauigkeit deutlich verbessert werden. In Kombination mit den Informationen zum Kollateralfluss könnten auch die im Abschnitt zur DSLA bemängelten Unklarheiten bezüglich der Interaktion embolischer und hämodynamischer Mechanismen bei vorgeschalteter Karotisstenose weiter aufgeklärt werden. Außerdem könnte die genaue Kenntnis der Perfusionsterritorien helfen, Emboli ihren Ursprungsläsionen zuzuordnen. Die selektive Markierung der arteriellen Gefäße, die die Grundlage dieser Technik bildet, wäre unter diesen Gesichtspunkten durchaus in Erwägung zu ziehen. Lange wurde aufgrund der vermeintlich deutlich verlängerten Messzeiten von dieser Möglichkeit abgesehen. Günther et al. präsentierten jedoch eine Sequenz, die die Messzeiten auch bei selektiver Markierung minimal hält [77]. Die Anwendung dieser Technik käme auch den DSLA-Messungen zugute, da mit ihrer Hilfe die komplexen Flussverhältnisse, besonders die Flussrichtungen im Circulus Willisii, genauer dargestellt werden könnten [123].

Es zeigt sich, wie von van Laar et al. [117] erwartet, dass die Kombination von DSLA und Perfusionsmessung aufgrund ihrer Komplementarität durchaus zu befürworten ist. Da sowohl die DSLA als auch die Perfusionsmessung auf dem Prinzip des ASLs basieren, wäre es auf lange Sicht interessant, diese Messungen in ein und derselben Sequenz unterzubringen, anstatt alle Sequenzen einzeln zu messen. Nach der Markierung eines einzigen Blutbolus' würde dies die konsekutive Datenakquisition auf allen hier diskutierten Ebenen erlauben. Eine solche Sequenz existiert bisher jedoch noch nicht, so dass alle Ebenen unter hohem Zeitaufwand getrennt gemessen werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der von uns verwendeten Kombination von DSLA und Perfusionsmessung um nicht-invasive Sequenzen – mit großem diagnostischem Potential – zur Untersuchung von stenotischen Erkrankungen der ACI handelt. Anhand der DSLA konnte ein AZD-Richtwert zur Identifikation von Patienten mit Stenosen über 70 % definiert werden, der jedoch nur als unterstützendes diagnostisches Mittel in Kombination mit einer konventionellen MRA gebraucht werden sollte. Als unabhängiges diagnostisches Mittel kann die Bestimmung der AZDs im Sinne einer Therapiekontrolle nach sPTA oder CEA eingesetzt werden. Ebenso ermöglicht die DSLA die Darstellung verschiedener poststenotischer und postokklusiver Kollateralmuster. Die Validität dieser Abbildungen konnte jedoch aufgrund eines fehlenden Standards nicht ausreichend bewertet werden. Bevor die Darstellung des Kollateralflusses in der klinischen Praxis zur Identifikation von schlecht kollateralisierenden Hochrisikopatienten genutzt werden könnte, müssten die pathophysiologischen Zusammenhänge besser erforscht und eine Validität der Methode gesichert werden.

Aus diesem Grunde sollte von der Kombination der DSLA mit einer Perfusionsmessung auch in Zukunft nicht abgewichen werden. Nach einer technischen Optimierung könnte sie wertvolle Zusatzinformationen zur Effizienz des Kollateralflusses und zu den individuellen Ischämiemechanismen liefern.

6 Zusammenfassung

Der zunehmende Stellenwert des Schlaganfalles als gesundheitlicher, sozialer und ökonomischer Faktor fordert verstärkten Einsatz im Bereich seiner Prävention. In ihrer Rolle als therapeutisch beeinflussbarer pathogenetischer Faktor bietet sich die Karotisstenose als Ansatzpunkt an. Die DSA wurde lange als Goldstandard zur Diagnostik von Karotisstenosen angesehen, da sie suffizient den Stenosegrad bestimmen und die poststenotische intrazerebrale Umverteilung (Kollateralisierung) des Blutflusses im Gehirn darstellen kann. Sie ist jedoch mit einer Komplikationsrate von ca. 1 % verbunden. Es existieren zwar alternative nicht-invasive Methoden. Sie erreichen bisher aber nicht die gleiche zeitliche Auflösung wie die DSA. In dieser Arbeit wird eine neue nicht-invasive MRT-Methode zur Diagnostik bei Patienten mit Karotisstenosen und -verschlüssen vorgestellt. Sie beruht auf dem Prinzip des arteriellen Spin Labelings und erlaubt die Kombination einer zeitlich hochaufgelösten (25 Bilder pro Sekunde) Angiographie (DSLAs) mit einer zerebralen Perfusionssmessung. Es wurde geprüft, ob diese Methode sowohl zur Bestimmung des Stenosegrades als auch zur Bewertung der Kollateralisierung geeignet ist und ob diese Informationen zur Identifikation von Patienten mit hämodynamischen Risikokonstellationen beitragen können.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden verschiedene Gruppen untersucht und ausgewertet: 21 gesunde Probanden, 30 Patienten mit ACI-Stenosen und 10 Patienten mit ACI-Verschlüssen. 10 der Patienten mit ACI-Stenosen wurden nach erfolgter operativer oder interventioneller Therapie erneut untersucht. Bei allen Patienten und Probanden wurden sowohl zwei DSLA-Messungen – eine auf Höhe des Ursprunges der ACM und eine zweite auf Höhe des Karotissiphons – als auch eine CBF-Messung (engl. Cerebral blood flow, zerebraler Blutfluss) durchgeführt. Zur Auswertung wurden Filmsequenzen der DSLAs erstellt, anhand derer der Kollateralfluss visuell beurteilt wurde. Danach wurde die Ankunftszeitdifferenz (AZD) des arteriellen Blutbolus' im Karotissiphon und in der ACM im Seitenvergleich bestimmt. Für die CBF-Messung wurde die interhemisphärische Differenz bestimmt. Der Stenosegrad, die AZD, die CBF-Differenz und die aufgeschlüsselten Informationen über Kollateralfluss und Symptomatik der Patienten wurden auf statistisch signifikante Korrelationen hin untersucht. Eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse ermittelte die AZD-Werte, anhand derer der Stenosegrad mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität bestimmt werden kann.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Stenosegrad und der AZD, wobei die im Karotissiphon gemessenen AZDs signifikanter mit dem Stenosegrad korrelierten, als die in der ACM gemessenen AZDs. Die ROC-Analyse ergab für die AZD im Karotissiphon, die die Kontrollgruppe von den Stenosen <70 % trennte, 31 ms (Sensitivität 80 %, Spezifität 100 %). Der Wert, der Stenosen <70 % von Stenosen \geq 70 % trennte, betrug 101 ms (Sensitivität 67 %, Spezifität 90 %). Bei der visuellen Beurteilung der DSLA-Filmsequenzen konnten verschiedene Kollateralflusstypen identifiziert und klassifiziert werden. Mit Hilfe der Parameter Symptomatik, AZD und Kollateralfluss konnten einige möglicherweise hämodynamisch gefährdete Patienten identifiziert werden. Nach Therapie kam es zu einer weitgehenden Normalisierung der AZD und der CBF-Differenz. Die Korrelation zwischen der CBF-Differenz und dem Stenosegrad war statistisch signifikant ($P = 0,017$), wobei jedoch bei hohen Stenosegraden in der Regel auf der betroffenen Seite ein erhöhter Blutfluss gemessen wurde.

Aufgrund ihrer statistisch signifikanten Korrelation kann theoretisch von der AZD auf den Stenosegrad geschlossen werden. Als alleiniges diagnostisches Mittel zur Bestimmung des Stenosegrades sollte die AZD aufgrund methodischer Defizite trotzdem nicht genutzt werden. Nur im Sinne einer Therapiekontrolle nach sPTA oder CEA kann sie als unabhängige Methode eingesetzt werden. Des Weiteren erlaubt sie die Bewertung der poststenotischen Kollateralisierung. So konnte ein Ausgleich der auf Höhe des Karotissiphons und der ACM gemessenen AZDs als Maß für die Kollateralisierung herangezogen werden.

Der Kollateralfluss ließ sich auch anhand der visuellen Bewertung der DSLA-Filmsequenzen darstellen und klassifizieren. Die Beobachtungen in DSA und DSLA wichen zum Teil deutlich voneinander ab. Dies kann als Zeichen dafür gewertet werden, dass die bei der DSA benötigte Kontrastmittelinjektion die hämodynamischen Verhältnisse beeinflusst, während die DSLA die physiologischen Flussverhältnisse unverfälscht darstellt. Leider konnten – trotz der Identifikation einiger in Bezug auf Symptomatik und Kollateralisierung auffälliger Patienten – keine statistisch signifikanten Korrelationen hergestellt werden, die zur Erstellung hämodynamischer Risikoprofile notwendig wären.

Das überraschende Ergebnis der CBF-Messung lässt sich durch einen systematischen Messfehler, der auf dem Auftreten von Transitzeitdifferenzen basierte, erklären. Verschiedene Lösungsansätze, die eine zukünftig effizientere Nutzung der CBF-Messung ermöglichen würden, bieten sich zur Optimierung dieser Sequenz an.

Die Kombination der DSLA mit einer CBF-Messung ist aufgrund ihrer Komplementarität zu befürworten. Sie erlaubt, als einzige nicht-invasive Methode, die Quantifizierung der hämodynamischen Auswirkungen einer extrakraniellen Karotisstenose und die Bewertung der resultierenden intrakraniellen Kollateralisation. In Folgestudien ist zu beachten, dass eine Anwendung bei 3 Tesla und eine selektive Markierung der Gefäße das diagnostische Potential dieser Kombination noch erhöhen könnten.

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Messparameter der DSLA und der Perfusionsmessung	32
Tab. 2: Messergebnisse der DSLA bei den Kontrollgruppen A und B; Gemessen wurde die AZD im Karotissiphon und in der ACM, SD = Standardabweichung	38
Tab. 3: Interhemisphärischer Blutfluss im Circulus Willisi bei Patienten mit Karotisstenose	42
Tab. 4: Messwerte für die AZD bei Patienten mit Karotisstenosen. Gemessen auf der Ebene des Karotissiphons und der ACM, vor und nach Therapie	50
Tab. 5: Visuelle Bewertung der Kollateralisierung bei Patienten mit ACI-Verschlüssen	53
Tab. 6: Messergebnisse der DSLA bei Patienten mit Karotisverschlüssen	57
Tab. 7: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz für die Kontrollgruppen A und B	58
Tab. 8: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz bei Patienten mit ACI- Stenosen vor und nach Therapie	60
Tab. 9: Messergebnisse der interhemisphärischen CBF-Differenz bei Patienten mit ACI-Verschlüssen	61

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Bestimmung des Stenosegrades nach NASCET und ECST	18
Abb. 2: Prinzip des arteriellen Spin Labelings	29
Abb. 3: Schichtpositionierung der DSLA Messungen, symbolisiert durch zwei horizontale Balken	30
Abb. 4: Schematische Darstellung der DSLA-Sequenz	31
Abb. 5: Graphische Darstellung absoluter Signalintensitäten	33
Abb. 6: Graphische Darstellung normierter Signalintensitäten	33
Abb. 7: Platzierung einer ROI in der weißen Hirnsubstanz im M0-Bild	34
Abb. 8: Ermittlung des hemisphärischen CBFs mittels einer ROI	34
Abb. 9: DSLA des Probanden Nr. 13 der Kontrollgruppe B	36
Abb. 10: DSLA einer Probandin bei 3 Tesla	39
Abb. 11: Kollateralflussmuster im Circulus Willisi	40
Abb. 12: DSLA des Patienten Nr. 30 mit einer 60 %igen Stenose der rechten ACI	43
Abb. 13: DSLA des Patienten Nr. 37 mit einer 80 %igen Stenose der linken ACI	44
Abb. 14: DSLA des Patienten Nr. 39 mit einer 85 %igen Stenose der linken ACI	45
Abb. 15: DSLA des Patienten Nr. 50 mit einer 95 %igen Stenose der rechten ACI	46
Abb. 16: DSLA des Patienten Nr. 37, präoperativ mit 80 %iger Stenose der linken ACI und postoperativ nach Endarteriektomie	47
Abb. 17: DSLA des Patienten Nr. 27 präoperativ mit einer 50 %igen Stenose der rechten ACI vor und nach Endarterektomie	49
Abb. 18: Korrelation von AZDs im Karotissiphon und in der ACM mit dem Stenosegrad	51
Abb. 19: ROC-Analyse zur Trennung der Kontrollgruppe A, Stenosen <70 % und Stenosen ≥ 70 %	52
Abb. 20: Korrelation der Kollateralisierung mit den im Karotissiphon und der ACM gemessenen AZDs	52
Abb. 21: DSLA des Patienten Nr. 52 mit einem Verschluss der linken ACI	54

Abb. 22: DSLA des Patienten Nr. 59 mit einem Verschluss der linken ACI und einer 85 %igen Stenose der rechten ACI	55
Abb. 23: DSLA des Patienten Nr. 60 mit einem bilateralen Verschluss der ACI	56
Abb. 24: Perfusionsmessung des Probanden Nr. 10 der Kontrollgruppe A	57
Abb. 25: Perfusionsmessung des Patienten Nr. 39 mit einer 85 %igen Stenose der rechten ACI	59

9 Literaturverzeichnis

- [1] Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E.D., 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 (1993) 35-41.
- [2] Adams R.D., Victor M., Ropper A.H., Part IV Major: Categories of Neurologic Disease, Chapter 33: Cerebrovascular Disease, In: Principles of Neurology, McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, 1997, 6. Auflage, 777-810.
- [3] Alexander M.M., Sean O.C., Mehmet T., Leandro T.L., Maurice S., Charles L.T., Stephen K., Carotid bifurcation calcium and correlation with percent stenosis of the internal carotid artery on CT angiography, *Neuroradiology* 47 (2005) 1-9.
- [4] Amann W., Warmuth C., Günther M., Zimmer C., Schad L.R., Dynamic spin labeling cerebral 2-D angiography: a comparison between FLASH and spiral readout., *ISMRM 2002*, Honolulu, 629.
- [5] Antithrombotic Trialists' Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *Br Med J* 324 (2002) 71-86.
- [6] Araki C.T., Babikian V.L., Cantelmo N.L., Johnson W.C., Cerebrovascular hemodynamic changes associated with carotid endarterectomy., *J Vasc Surg* 13 (1991) 854-859, discussion 859-860.
- [7] Astrup J., Siesjo B., Symon L., Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra, *Stroke* 12 (1981) 723-725.
- [8] Barnett H.J.M., Taylor D.W., Eliasziw M., Fox A.J., Ferguson G.G., Haynes R.B., Rankin R.N., Clagett G.P., Hachinski V.C., Sackett D.L., Thorpe K.E., Meldrum H.E., Spence J.D., The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis, *N Engl J Med* 339 (1998) 1415-1425.
- [9] Baron J.C., Bousser M.G., Rey A., Guillard A., Comar D., Castaigne P., Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography, *Stroke* 12 (1981) 454-459.
- [10] Bartlett E.S., Walters T.D., Symons S.P., Fox A.J., Diagnosing carotid stenosis near-occlusion by using CT angiography, *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006) 632-637.
- [11] Bartlett E.S., Walters T.D., Symons S.P., Fox A.J., Quantification of carotid stenosis on CT angiography, *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006) 13-19.
- [12] Bendszus M., Stoll G., Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures, *Lancet Neurol* 5 (2006) 364-372.
- [13] Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E., Whittemore A.D., Harbaugh R.E., Dempsey R.J., Caplan L.R., Kresowik T.F., Matchar D.B., Toole J.F., Easton J.D., Adams H.P., Jr, Brass L.M., Hobson R.W., II, Brott T.G., Sternau L., Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professions from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association, *Circulation* 97 (1998) 501-509.

- [14] Bisschops R.H.C., Klijn C.J.M., Kappelle L.J., van Huffelen A.C., van der Grond J., Collateral flow and ischemic brain lesions in patients with unilateral carotid artery occlusion, *Neurology* 60 (2003) 1435-1441.
- [15] Blakely D.D., Oddone E.Z., Hasselbad V., Simel D.L., Matchar D.B., Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review, *Ann Intern Med* 122 (1995) 360-367.
- [16] Blohme L., Pagani M., Parra-Hoyos H., Olofsson P., Takolander R., Swedenborg J., Changes in middle cerebral artery flow velocity and pulsatility index after carotid endarterectomy, *Eur J Vasc Surg* 5 (1991) 659-663.
- [17] Boczko M.L., Caplan L.H., Alteration of flow dynamics in the carotid artery system of "stroke" patients. Clinical and arteriographic study, *Invest Radiol* 2 (1967) 33-40.
- [18] Bogousslavsky J., Regli F., Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications, *Ann Neurol* 20 (1986) 346-350.
- [19] Bonita R., Epidemiology of stroke, *Lancet* 339 (1992) 342-344.
- [20] Bottomley P.A., Foster T.H., Argersinger R.E., Pfeifer L.M., A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependency on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision and age, *Med Phys* 11 (1984) 425-448.
- [21] Bozzao A., Floris R., Gaudiello F., Finocchi V., Fantozzi L.M., Simonetti G., Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences, *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (2002) 1342-1345.
- [22] Buxton R., Quantifying CBF with arterial spin labeling, *J Magn Reson Imaging* 22 (2005) 723-726.
- [23] Caplan L.R., Hennerici M., Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke, *Arch Neurol* 55 (1998) 1475-1482.
- [24] Carpenter J.P., Lexa F.J., Davis J.T., Determination of duplex doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, *Stroke* 27 (1996) 695-699.
- [25] Carrol B.A., Carotid sonography, *Radiology* 178 (1991) 303-313.
- [26] Cote R., Battista R.N., Abrahamowicz M., Langlois Y., Bourque F., Mackey A., Leclerc J., McIlraith D., Wadup L., Berger L., Godin M., Lebrun L.H., Marchand L., Lewis R., Bogousslavsky J., Buchan A., Shuaib A., Esdaile K., Grover S., Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing, *Ann Intern Med* 123 (1995) 649-655.
- [27] Coward L.J., Featherstone R.L., Brown M.M., Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence, *Stroke* 36 (2005) 905-911.
- [28] Davies K.N., Humphrey P.R., Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 (1993) 967-972.
- [29] Davis S.M., Tress B.M., Hopper J.L., Kaye A.H., Rossiter S.C., Dynamic CT brain scanning in the haemodynamic evaluation of cerebral arterial occlusive disease, *Neuroradiology* 29 (1987) 259-265.
- [30] Dawson D.L., Zierler E., Strandness D.E.Jr., Clowes A.W., Kohler T.R., The role of duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: a prospective study, *J Vasc Surg* 18 (1993) 673-680.

- [31] Detre J.A., Alsop D.C., Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system, *Eur J Radiol* 30 (1999) 115-124.
- [32] Detre J.A., Leigh J.S., Williams D.S., Koretsky A.P., Perfusion imaging, *Magn Reson Med* 23 (1992) 37-45.
- [33] Detre J.A., Zhang W., Roberts D.A., Silva A.C., Williams D.S., Grandis D.J., Koretsky A.P., Leigh J.S., Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling, *NMR Biomed* 7 (1994) 75-82.
- [34] Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.-J., Match I., Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 364 (2004) 331-337.
- [35] Dixon W.T., Du L.N., Faul D.D., Gado M., Rossnick S., Projection angiograms of blood labeled by adiabatic fast passage, *Magn Reson Med* 3 (1986) 454-462.
- [36] Dixon W.T., Sardashti M., Castillo M., Stomp G.P., Multiple inversion recovery reduces static tissue signal in angiograms, *Magn Reson Med* 18 (1991) 257-268.
- [37] Donahue M.J., Lu H., Jones C.K., Pekar J.J., van Zijl P.C., An account of the discrepancy between MRI and PET cerebral blood flow measures. A high-field MRI investigation, *NMR Biomed* 19 (2006) 1043-1054.
- [38] Duhamel G., de Bazelaire C., Alsop A.C., Evaluation of systematic quantification errors in velocity-selective arterial spin labeling of the brain, *Magn Reson Med* 50 (2003) 145-153.
- [39] Edelman R.R., Siewert B., Darby D.G., Thangaraj V., Nobre A.C., Mesulam M.M., Warach S., Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency, *Radiology* 192 (1994) 513-520.
- [40] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST), *Lancet* 351 (1998) 1379-1387.
- [41] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis, *J Am Med Assoc* 273 (1995) 1421-1428.
- [42] Forsting M., CTA of the ICA bifurcation and intracranial vessels, *Eur Radiol* 15 Suppl. 4 (2005) 25-27.
- [43] Forsting M., Shortcomings and promises of recent carotid-stenting trials, *Lancet Neurol* 6 (2007) 101-102.
- [44] Furlan A.J., Carotid-artery stenting - case open or closed?, *N Engl J Med* 355 (2006) 1726-1729.
- [45] Gibbs J., Wise R., Leenders K., Jones T., Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion, *Lancet* 11 (1984) 310-314.
- [46] Grubb R.L.Jr., Derdeyn C.P., Fritsch S.M., Carpenter D.A., Yundt K.D., Videen T.O., Spitznagel E.L., Powers W.J., Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion, *J Am Med Assoc* 280 (1998) 1055-1060.
- [47] Günther M., Warmuth C., Schad L.R., Non-invasive dynamic 3D-angiography with ITS-3D-FAIR, *ISMRM 2001, Glasgow*, 1565.

- [48] Günther M., Warmuth C., Zimmer C., Sub-millimeter dynamic spin labeling cerebral 2D-angiography with 40ms temporal resolution, ISMRM 2002, Honolulu, 1100.
- [49] Hallam M.J., Reid J.M., Cooperberg P.L., Color-flow Doppler and conventional duplex scanning of the carotid bifurcation: prospective, double-blind, correlative study, *AJR Am J Roentgenol* 152 (1989) 1101-1105.
- [50] Hankey G.J., Warlow C.P., Sellar R.J., Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease, *Stroke* 21 (1990) 209-222.
- [51] Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 360 (2002) 7-22.
- [52] Heiserman J., Dean B., Hodak J., Flom R., Bird C., Drayer B., Fram E., Neurologic complications of cerebral angiography, *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1994) 1401-1407.
- [53] Henderson R.D., Eliasziw M., Fox A.J., Rothwell P.M., Barnett H.J.M., Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis, *Stroke* 31 (2000) 128-132.
- [54] Hendrikse J., Hartkamp M.J., Hillen B., Mali W., van der Grond J., Collateral ability of the Circle of Willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion: border zone infarcts and clinical symptoms, *Stroke* 32 (2001) 2768-2773.
- [55] Hendrikse J., van der Grond J., Lu H., van Zijl P.C.M., Golay X., Flow territory mapping of the cerebral arteries with regional perfusion MRI, *Stroke* 35 (2004) 882-887.
- [56] Hobson R., Howard V., Brott T., Howard G., Roubin G., Ferguson R., for the C.E.C., Organizing the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): National Institutes of Health, Health Care Financing Administration, and industry funding, *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2 (2001) 160 - 164.
- [57] Hofmeijer J., Klijn C.J.M., Kappelle L.J., van Huffelen A.C., van Gijn J., Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion, *Cerebrovasc Dis* 14 (2002) 22-26.
- [58] Hoogeveen R.M., Bakker C.J., Viergever M.A., Limits to the accuracy of vessel diameter measurement in MR angiography, *J Magn Reson Imaging* 8 (1998) 1228-1235.
- [59] Horowitz M.B., Dutton K., Purdy P.D., Assessment of complication types and rates related to diagnostic angiography and interventional neuroradiologic procedures. A four year review (1993-1996), *Interventional Neuroradiology* 4 (1998) 27-37.
- [60] Hrabe J., Lewis D.P., Two analytical solutions for a model of pulsed arterial spin labeling with randomized blood arrival times, *J Magn Reson Imaging* 167 (2004) 49-55.
- [61] Hunink M.G.M., Polak J.F., Barlan M.M., O'Leary D.H., Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various doppler velocity parameters, *AJR Am J Roentgenol* 160 (1992) 619-625.
- [62] Huston Jr., James E.M., Brown R.D.J., Lefsrud R.D., Ilstrup D.M., Robertson E.F., Meyer F.B., Hallett J.W., Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis, *Mayo Clin Proc* 75 (2000) 1133-1140.
- [63] Jahromi A.S., Cina C.S., Liu Y., Clase C.M., Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis, *J Vasc Surg* 41 (2005) 962-972.
- [64] Johnston D.C.C., Eastwood J.D., Nguyen T., Goldstein L.B., Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of carotid arteries: utility in routine clinical practice, *Stroke* 33 (2002) 2834-2838.

- [65] Kerber C.W., Cromwell L.D., Loehden O.L., Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy, *AJNR Am J Neuroradiology* 1 (1980) 348-349.
- [66] Kluytmans M., van der Grond J., van Everdingen K.J., Klijn C.J.M., Kappelle L.J., Viergever M.A., Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow, *Stroke* 30 (1999) 1432-1439.
- [67] Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls, *Fortschr Neurol Psychiatr* 70 (2002) 657-662.
- [68] Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., Marschall D., Emmert M., Baltzer N., Neundorfer B., Schoffski O., Krobot K.J., Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: The Erlangen Stroke Project, *Stroke* 37 (2006) 1179-1183.
- [69] Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundorfer B., Heuschmann P.U., 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 (2001) 2735-2740.
- [70] Kwong K.K., Chesler D.A., Weisskoff R.M., Donahue K.M., Davis T.L., Ostergaard L., Campbell T.A., Rosen B.R., MR Perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging, *Magn Reson Med* 34 (1995) 878-887.
- [71] Liebeskind D.S., Collateral circulation, *Stroke* 34 (2003) 2279-2284.
- [72] Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L., Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data, *Lancet* 367 (2006) 1747-1757.
- [73] Luh W.M., Wong E.C., Bandettini P.A., Hyde J.S., QUIPSS II with thin-slice T1I periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling, *Magn Reson Med* 41 (1999) 1246-1254.
- [74] Markus H.S., Droste D.W., Kaps M., Larrue V., Lees K.R., Siebler M., Ringelstein E.B., Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial, *Circulation* 111 (2005) 2233-2240.
- [75] Mas J.-L., Chatellier G., Beyssen B., Branchereau A., Moulin T., Becquemin J.-P., Larrue V., Lievre M., Leys D., Bonneville J.-F., Watelet J., Pruvo J.-P., Albucher J.-F., Viguier A., Piquet P., Garnier P., Viader F., Touze E., Giroud M., Hosseini H., Pillet J.-C., Favrole P., Neau J.-P., Ducrocq X., the E.V.A.S. Investigators, Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis, *N Engl J Med* 355 (2006) 1660-1671.
- [76] Mathias K., A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses, *Fortschr Med* 95 (1977) 1007-1011.
- [77] Matthias G., Efficient visualization of vascular territories in the human brain by cycled arterial spin labeling MRI, *Magn Reson Med* 56 (2006) 671-675.
- [78] Michaely H.J., Herrmann K.A., Kramer H., Laub G., Reiser M.F., Schoenberg S.O., Stellenwert der MR-Angiographie zur Diagnose bei Karotisstenosen, *Radiologe* 44 (2004) 975-984.
- [79] MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group, Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial, *Lancet* 363 (2004) 1491-1502.

- [80] Mullan S., Duda E.E., Patronas N.J., Some examples of balloon technology in neurosurgery., *J Neurosurg* 52 (1980) 321-329.
- [81] Muller M., Schimrigk K., Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease, *Stroke* 27 (1996) 296-299.
- [82] Naylor A.R., Golledge J., High risk plaque, high risk patient or high risk procedure?, *Eur Vasc Endovasc Surg* 32 (2006) 557-560.
- [83] Naylor A.R., SPACE: not the final frontier, *Lancet* 368 (2006) 1215-1216.
- [84] Nederkoorn P.J., Mali W.P.T.M., Eikelboom B.C., Elgersma O.E.H., Buskens E., Hunink M.G.M., Kappelle L.J., Buijs P.C., Wust A.F.J., van der Lugt A., van der Graaf Y., Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing, *Stroke* 33 (2002) 2003-2008.
- [85] Nederkoorn P.J., van der Graaf Y., Hunink M.G.M., Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review, *Stroke* 34 (2003) 1324-1331.
- [86] Nigel P., Davies P.J., Selective arterial spin labeling (SASL): perfusion territory mapping of selected feeding arteries tagged using two-dimensional radiofrequency pulses, *Magn Reson Med* 49 (2003) 1133-1142.
- [87] Nighoghossian N., Berthezene Y., Philippon B., Adeleine P., Froment J.C., Trouillas P., Hemodynamic parameter assessment with dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in unilateral symptomatic internal carotid artery occlusion, *Stroke* 27 (1996) 474-479.
- [88] Norris J.W., Morriello F., Rowed D.W., Maggisano R., Vascular imaging before carotid endarterectomy, *Stroke* 34 (2003) 16.
- [89] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis, *N Engl J Med* 325 (1991) 445-453.
- [90] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Investigators, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress, *Stroke* 22 (1991) 711-720.
- [91] Oldendorf W.H., Crandall P.H., Nordyke R.A., Rose A.S., A comparison of the arrival in the cerebral hemispheres of intravenously injected radioisotope. A preliminary report, *Neurology* 10 (1960) 223-227.
- [92] Parkes L.M., Tofts P.S., Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling: accounting for capillary water permeability, *Magn Reson Med* 48 (2002) 27-41.
- [93] Pernicone J.R., Siebert J.E., Laird T.A., Rosenbaum T.L., Potchen E.J., Determination of blood flow direction using velocity-phase image display with 3-D phase-contrast MR angiography, *AJNR Am J Neuroradiol* 13 (1992) 1435-1438.
- [94] Poncelet B.P., Koelling T.M., Schmidt C.J., Kwong K.K., Reese T.G., Ledden P., Kantor H.L., Brady T.J., Weisskoff R.M., Measurement of human myocardial perfusion by double-gated flow alternating inversion recovery EPI, *Magn Reson Med* 41 (1999) 510-519.
- [95] Powers W., Press G., Grubb R.J., Gado M., Raichle M., The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation, *Ann Intern Med* 106 (1987) 27-34.
- [96] Powers W.J., Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease, *Ann Neurol* 29 (1991) 231-240.

- [97] Progress Collaborative Group, Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, *Lancet* 358 (2001) 1033-1041.
- [98] Reith W., Heiland S., Erb G., Benner T., Forsting M., Sartor K., Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MRI in patients with cerebrovascular disease, *Neuroradiology* 39 (1997) 250-257.
- [99] Rijbroek A., Wisselink W., Vriens E.M., Barkhof F., Lammertsma A.A., Rauwerda J.A., Asymptomatic carotid artery stenosis: past, present and future, *Europ Neurol* 56 (2006) 139-154.
- [100] Ringelstein E.B., Zeumer H., Angelou D., The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion. Diagnostic and therapeutical implications, *Stroke* 14 (1983) 867-875.
- [101] Rothwell P., Coull A., Silver L., Fairhead J., Giles M., Lovelock C., Redgrave J., Bull L., Welch S., Cuthbertson F.U., Binney L.E., Gutnikov S.A., Anslow P., Banning A.P., Mant D., Mehta Z., Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study), *Lancet* 366 (2005) 1773-1783.
- [102] Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A., Fox A.J., Taylor D.W., Mayberg M.R., Warlow C.P., Barnett H.J., Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration, Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis, *Lancet* 361 (2003) 107-116.
- [103] Rothwell P.M., Gibson R.J., Slattery J., Sellar R.J., Warlow C.P., Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms, European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, *Stroke* 25 (1994) 2435-2439.
- [104] Rothwell P.M., Mehta Z., Howard S.C., Gutnikov S.A., Warlow C.P., From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy, *Lancet* 365 (2005) 256-265.
- [105] Rüping M., Warmuth C., Förschler A., Könnecke H.-C., Zimmer C., Qualitative and quantitative evaluation of poststenotic and postocclusive collateral flow in the circle of Willis by dynamic spin labeling angiography, *Neuroradiology* 46 Suppl.1 (2004) 65.
- [106] Rutgers D.R., Klijn C.J., Kappelle L.J., van Huffelen A.C., van der Grond J., A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion., *Stroke* 31 (2000) 1913-1920.
- [107] Sardashti M., Schwartzberg D.G., Stomp G.P., Dixon W.T., Spin-labeling angiography of the carotids by presaturation and simplified adiabatic inversion, *Magn Reson Med* 15 (1990) 192-200.
- [108] Schomer D.F., Marks M.P., Steinberg G.K., Johnstone I.M., Boothroyd D.B., Ross M.R., Pelc N.J., Enzmann D.R., The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction, *N Engl J Med* 330 (1994) 1565-1570.
- [109] Schreiber S., Weih M., Hofmann O., Rückert R., Einhäupl K.M., Valdueza J.M., Delayed transcranial echo-contrast bolus arrival in carotid artery disease, 4th meeting of the ESNCH, Venice, 1999, 48.
- [110] Schwartz A., Gass A., Hennerici M.G., Is there a need to reclassify acute stroke patients?, *Cerebrovasc Dis* 8 (1998) 9-16.

- [111] Space Collaborative Group, 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial, *Lancet* 368 (2006) 1239-1247.
- [112] Staikov I.N., Arnold M., Mattle H.P., Remonda L., Sturzenegger M., Baumgartner R.W., Schroth G., Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis, *J Neurol* 247 (2000) 681-686.
- [113] Steinke W., Kloetzsch C., Hennerici M., Carotid artery disease assessed by color doppler flow imaging: correlation with standard doppler sonography and angiography, *AJR Am Roentgenol* 154 (1990) 1061-1068.
- [114] Taoka T., Iwasaki S., Nakagawa H., Fukusumi A., Hirohashi S., Sakamoto M., Kichikawa K., Murata K., Distinguishing between anterior cerebral artery and middle cerebral artery perfusion by color-coded perfusion direction mapping with arterial spin labeling, *25 AJNR Am J Neuroradiol* (2004) 248-251.
- [115] Tolonen U., Quantitative ^{99m}Techetium cerebral circulation time in brain infarction. Its relation to clinical findings, electroencephalograms and conventional radionuclide studies, *Acta Neurol Scand* 5 (1981) 337-352.
- [116] Townsend T.C., Saloner D., Pan X.M., Rapp J.H., Contrast material-enhanced MRA overestimates severity of carotid stenosis, compared with 3D time-of-flight MRA, *J Vasc Surg* 38 (2003) 36-40.
- [117] van Laar P.J., van der Grond J., Mali W.P.T.M., Hendrikse J., Magnetic resonance evaluation of the cerebral circulation in obstructive arterial disease, *Cerebrovasc Dis* 21 (2006) 297-306.
- [118] van Osch M.J.P., Hendrikse J., Golay X., Bakker C.J.G., van der Grond J., Non-invasive visualization of collateral blood flow patterns of the circle of Willis by dynamic MR angiography, *Med Image Anal* 10 (2006) 59-70.
- [119] Vriens E.M., Wieneke G.H., Hillen B., Eikelboom B.C., Van Huffelen A.C., Visser G.H., Flow redistribution in the major cerebral arteries after carotid endarterectomy: a study with transcranial doppler scan, *J Vasc Surg* 33 (2001) 139-147.
- [120] Wang J., Alsop D.C., Li L., Listerud J., Gonzalez-At J.B., Schnall M.D., Detre J.A., Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla, *Magn Reson Med* 48 (2002) 242-254.
- [121] Wang S.J., Nishimura D.G., Macovski A., Multiple-readout selective inversion recovery angiography, *Magn Reson Med* 17 (1991) 244-251.
- [122] Wardlaw J., Chappell F., Best J., Wartolowska K., Berry E., NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group, Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis, *Lancet* 367 (2006) 1503-1512.
- [123] Warmuth C., Nichtinvasive Magnetresonanz-Perfusionsmessung des Gehirns mittels Magnetischer Blutbolusmarkierung (Spin-Labeling), Medizinische Fakultät Charité, Humboldt-Universität, Berlin, 2003, 126-156.
- [124] Warmuth C., Günther M., Dynamic spin labeling angiography in a reduced FOV, *ISMRM 2001*, Glasgow, 1559.
- [125] Warmuth C., Günther M., Zimmer C., Methodik der dynamischen MR-Angiographie mittels Spin-Labeling, *Klinische Neuroradiologie* 11 (2001) 147.
- [126] Warmuth C., Rüping M., Förchler A., Koennecke H.-C., Valdueza J.M., Kauert A., Schreiber S.J., Siekmann R., Zimmer C., Dynamic spin labeling angiography in extracranial carotid artery stenosis, *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (2005) 1035-1043.

- [127] Werner R., Norris D.G., Alfke K., Mehdorn H.M., Jansen O., Continuous artery-selective spin labeling (CASSL), *Magn Reson Med* 53 (2005) 1006-1012.
- [128] Wicke L., In: *Atlas der Röntgenanatomie*, Urban & Schwarzenberg, München, 1985, 3. Auflage, 1985, 158.
- [129] Wilterdink J.L., Furie K.L., Benavides J., Combined transcranial and carotid duplex ultrasound optimizes screening for carotid artery stenosis, *Can J Neurol Sci* 20 (1993) 205.
- [130] Wong E.C., Buxton R.B., Frank L.R., Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II), *Magn Reson Med* 39 (1998) 702-708.
- [131] Wong E.C., Cronin M., Wu W.C., Inglis B., Frank L.R., Liu T.T., Velocity selective arterial spin labeling, *Magn Reson Med* 55 (2006) 1334-1441.
- [132] Wu W.-C., Wong E.C., Intravascular effect in velocity-selective arterial spin labeling: the choice of inflow time and cutoff velocity, *Neuroimage* 32 (2006) 122-128.
- [133] Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J., Bajwa T.K., Whitlow P., Strickman N.E., Jaff M.R., Popma J.J., Snead D.B., Cutlip D.E., Firth B.G., Ouriel K., The Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators, Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients, *N Engl J Med* 351 (2004) 1493-1501.
- [134] Zwiebel W.J., Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications., *AJR Am J Roentgenol* 158 (1992) 29-36.

10 Danksagung

Zuerst möchte ich allen Probanden und Patienten danken, ohne deren Teilnahme die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Claus Zimmer für die Überlassung der interessanten Themenstellung, die Möglichkeit der Ergebnispräsentation auf einem internationalen Kongress und die fachliche Betreuung, die trotz mehrerer Umzüge nicht zu kurz kam.

Herrn Dr. Carsten Warmuth danke ich für die angenehme Zusammenarbeit und die grenzenlose Geduld mit der er mich in die Methodik eingeführt und stets alle meine Fragen beantwortet hat.

Frau Annette Förschler danke ich für ihre Hilfe bei den ersten Messungen, bei der Organisation der Messzeiten und für zahlreiche große und kleine Gefallen, die ich hier nicht alle auflisten kann.

Herrn PD Dr. Hans-Christian Könnecke danke ich für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und der Korrektur des Artikels.

Bei Herrn PD Dr. Jose Valdueza und Herrn Dr. Stefan Schreiber möchte ich mich besonders für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die Möglichkeit der Patientenrekrutierung im Ultraschalllabor der Klinik für Neurologie der Charité bedanken.

Ich danke allen MTRAs des Institutes für Radiologie der Charité, deren Tipps mir bei der Bedienung des MRTs eine große Hilfe waren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter, meiner Großmutter, meinem Bruder und meinen Freunden, die mich bei diesem Projekt immer unterstützt haben.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Maria Johanna Gobertina Tetuanui Rüping

Geboren am: 28.12.1979

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1986-1990 Grundschule Winterhuder Weg, Hamburg

1990-1996 Wilhelm Gymnasium, Hamburg

1996-1997 Choate Rosemary Hall, Wallingford, Connecticut, USA

1997-1999 Albert Schweitzer Gymnasium, Hamburg

Abiturnote: 1,0

Hochschulausbildung

09/1999-01/2000 New York University, New York, USA

Bachelor Studiengang mit Schwerpunkt Psychologie

04/2000-11/2006 Humboldt Universität Berlin

Studium der Humanmedizin

11/2006 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote 1,16)

2004-2005 Studienjahr an der Universität Nice-Antipolis, Frankreich

Praktisches Jahr

10/2005-02/2006 Universitätsklinikum der Universidade Federal de Minas Gerais,

Belo Horizonte, Brasilien (Innere Medizin)

02/2006-09/2006 Universitätsklinikum der Universidade de São Paulo,

São Paulo, Brasilien (Chirurgie und Pädiatrie)

Sonstiges

2002-2006 Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes

12 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hiermit vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

„Arterielles Spin Labeling zur nicht-invasiven Diagnostik von Karotisstenosen und –
verschlüssen“

von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. an keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Arbeit gelangten bereits im Rahmen von folgenden Publikationen zur Veröffentlichung:

- Warmuth C., Rüping M., Förschler A, Könnecke H.-C., Valdueza J.M., Kauert A., Schreiber S.J., Siekmann R., Zimmer C., Dynamic spin labeling angiography in extracranial carotid artery stenosis, AJNR Am J Neuroradiol 26 (2005) 1035-1043.
- Rüping M., Warmuth C., Förschler A., Könnecke H.-C., Zimmer C., Qualitative and quantitative evaluation of poststenotic and postocclusive collateral flow in the circle of Willis by dynamic spin labeling angiography, Neuroradiology 46 Suppl.1 (2004) 65.