

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

**Detektion rupturgefährdeter atherosklerotischer Plaques  
der A. carotis interna mittels Kernspintomographie**

**Marc O. Sievers**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Medizin** genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 23.04.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
2.1	<b>Extrakranielle Gefäßprozesse als Ursache ischämischer Hirninfarkte.....</b>	<b>1</b>
2.2	<b>Bildgebende Verfahren zur Untersuchung von atherosklerotisch bedingten Stenosen der A. carotis interna .....</b>	<b>2</b>
2.2.1	Ultraschall .....	2
2.2.2	Katheterangiographie und Angioskopie .....	2
2.2.3	Computertomographie .....	3
2.2.4	Magnetresonanztomographie .....	3
2.3	<b>Atherosklerose .....</b>	<b>4</b>
2.3.1	Definition .....	4
2.3.2	Risikofaktoren .....	4
2.3.3	Atherogenese.....	5
2.3.3.1	Endotheliale Dysfunktion .....	5
2.3.3.2	„Fatty-Streak“-Läsionen.....	5
2.3.3.3	Plaqueformation .....	6
2.3.3.4	Gefahr der Plaqueruptur.....	6
2.3.4	Einteilung atherosklerotischer Plaques .....	7
2.4	<b>Fragestellung .....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Patienten, Material und Methoden .....</b>	<b>11</b>
3.1	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>11</b>
3.2	<b>Magnetresonanztomographie.....</b>	<b>14</b>
3.2.1	MRT-Protokoll .....	14
3.2.2	Das Erscheinungsbild atherosklerotischer Plaques in der Kernspintomographie .....	16
3.2.2.1	Plaque Hämorrhagien.....	17
3.2.2.2	Lipidreicher nekrotischer Kern.....	17
3.2.2.3	Kalzifikation .....	18
3.2.2.4	Fibröse Kappen .....	19
3.3	<b>Auswertung der MRT-Bilder .....</b>	<b>21</b>
3.4	<b>Histologie .....</b>	<b>22</b>
3.5	<b>Statistische Analyse.....</b>	<b>23</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
4.1	Ergebnisse der Auswertung der MRT-Bilder in der Gruppe der symptomatischen Patienten .....	27
4.2	Ergebnisse der Auswertung der MRT-Bilder in der Gruppe der asymptomatischen Patienten .....	27
4.3	Schlussfolgerung aus den Ergebnissen der MRT-Auswertung .....	28
4.4	Ergebnisse der histologischen Auswertung.....	29
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>31</b>
5.1	Plaquedarstellung in der A. carotis interna.....	31
5.2	Limitationen der Studie.....	36
5.3	Fazit und Zukunft.....	36
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>XI</b>
10.1	NIH Stroke Scale (NIHSS).....	XI
10.2	Beispiele MRT-Bilder .....	XV
10.2.1	Läsionstyp III.....	XV
10.2.2	Läsionstyp IV-V.....	XVI
10.2.3	Läsionstyp VI .....	XVII
10.2.4	Läsionstyp VII .....	XVIII
10.2.5	Läsionstyp VIII .....	XIX
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>XX</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>XXI</b>

## 1 Abkürzungsverzeichnis

3D-TOF (-Angiographie)	drei-dimensionale Time-of-flight (-Angiographie)
A.	Arteria
ACI	A. carotis interna
AHA	American Heart Association
CT	Computertomographie
DWI	diffusionsgewichtetes MRT
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	high density lipoproteins
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoproteins
Lp	Lipoprotein
M.	Musculus
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institutes of Health
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet derived growth factor
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
VLDL	very low density lipoproteins
WHO	World Health Organisation

## 2 Einleitung

### 2.1 Extrakranielle Gefäßprozesse als Ursache ischämischer Hirninfarkte

Die Inzidenz des apoplektischen Insultes in den Industrieländern beträgt im Alter von 55-64 Jahren 300/100.000/Jahr und im Alter von 65-74 Jahren sogar 800/100.000/Jahr (22). In Deutschland erleiden etwa 200.000 Menschen jährlich einen erstmaligen oder wiederholten Schlaganfall (25).

Ischämische Hirninfarkte verursachen etwa 80% aller Schlaganfälle und stehen in der Todesursachenstatistik hinter den kardiovaskulären und tumorösen Erkrankungen an dritter Stelle. Sie gehören außerdem zu den häufigsten Ursachen für Invalidität im höheren Lebensalter (22).

Einen wesentlichen ätiologischen Faktor für einen ischämischen Hirninfarkt stellen Thromboembolien auf dem Boden atherosklerotischer Prozesse v. a. der extrakraniellen Hirngefäße dar, wobei in der Mehrzahl der vordere Hirnkreislauf und damit das Stromgebiet der Arteria carotis interna betroffen ist.

Es ist daher von großem klinischen Interesse, rupturgefährdete atherosklerotische Plaques der A. carotis interna (ACI) rechtzeitig zu erkennen, bevor sie im Rahmen einer arterio-arteriellen Embolie symptomatisch werden. Zur Beurteilung des Schlaganfallrisikos durch atherosklerotisch bedingte Stenosen der ACI wird bisher in erster Linie der Stenosegrad herangezogen.

Ziel dieser Untersuchung war es, in Analogie zu histologisch etablierten Parametern, atherosklerotische Läsionen der A. carotis interna nichtinvasiv mittels Kernspintomographie anhand ihrer Plaquemorphologie und Zusammensetzung zu klassifizieren. Atherosklerotische Plaques lassen sich nämlich neben ihrer Größe bzw. dem Stenosegrad auch diesbezüglich unterscheiden. So finden sich fibrotische, lipidhaltige und kalzifizierte Anteile in unterschiedlichem Maße. Dies beeinflusst die Rupturneigung und damit die Morbidität und Mortalität der Patienten.

## **2.2 Bildgebende Verfahren zur Untersuchung von atherosklerotisch bedingten Stenosen der A. carotis interna**

Atherosklerotische Plaques lassen sich durch verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen darstellen. So unterscheiden sich die einzelnen Verfahren beispielsweise anhand ihrer Invasivität oder Strahlenbelastung. Von besonderer Bedeutung ist, ob sich neben dem Stenosegrad auch die Plaquemorphologie und Zusammensetzung darstellen lässt. Im Folgenden werden die relevanten Methoden kurz bewertet.

### **2.2.1 Ultraschall**

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, mittels Ultraschalluntersuchung unterschiedlich gefährliche Stenostypen voneinander abzugrenzen. Diese blieben jedoch insgesamt unbefriedigend. Mit Ultraschall lässt sich in entsprechend erreichbaren und ausreichend großen Gefäßen der Stenosegrad zuverlässig bestimmen und auch die Gefäßwand beurteilen. Die Auflösung ist aber begrenzt und eine Unterscheidung zwischen Intima und Media ist beispielsweise selbst in großen Gefäßen wie der A. carotis communis häufig nicht zuverlässig möglich. Die Methode ist außerdem deutlich abhängig vom jeweiligen Untersucher und Gerät.

Durch eine intravasale Ultraschalluntersuchung lässt sich eine deutlich verbesserte Auflösung erreichen. Es lassen sich fibröse, kalzifizierte und weniger zuverlässig auch lipidhaltige Anteile sowie Thromben unterscheiden. Ein großer Nachteil ist jedoch die Invasivität des Verfahrens.

### **2.2.2 Katheterangiographie und Angioskopie**

Die Katheterangiographie als primär invasives Verfahren mit perkutan eingeführtem Katheter ermöglicht die exakte Bestimmung des Stenosegrades und Beschreibung der Stenoseoberfläche durch die Darstellung des Gefäßlumens. Sie ermöglicht jedoch keine morphologische Beurteilung der eigentlichen atherosklerotischen Läsion.

Zwar zeigen nach stattgehabtem Infarkt die symptomatisch gewordenen Stenosen typische morphologische Merkmale, es ist jedoch nicht zuverlässig möglich, besonders gefährliche Stenosen zu klassifizieren, bevor sie symptomatisch werden

(29). Die Angiographie der Halsgefäße birgt außerdem das Risiko einer zerebralen Ischämie im Rahmen der Untersuchung, so werden persistierende neurologische Defizite in 1% der Untersuchungen beschrieben (20). Die Strahlenbelastung und die notwendige Gabe jodhaltiger Kontrastmittel sind weitere Nachteile.

Die Angioskopie, bei der ein flexibles Spezialendoskop in das Gefäßsystem eingeführt wird, wird aufgrund der Invasivität und des hohen Aufwandes speziellen Fragestellungen, wie der Thrombusdarstellung vor geplanten invasiven Eingriffen, vorbehalten bleiben.

### **2.2.3 Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) mit der CT-Angiographie ermöglicht eine hochauflösende Darstellung der Gefäße. Es lassen sich auch intrainitmale Verkalkungen darstellen, jedoch ist die Gewebeunterscheidbarkeit (Weichteildarstellung) schlecht. Von Nachteil sind auch hier die Strahlenbelastung und die notwendige Gabe jodhaltiger Kontrastmittel.

### **2.2.4 Magnetresonanztomographie**

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) lässt sich nicht nur der Stenosegrad anhand der Lumeneinengung zuverlässig eruieren (56), sondern es ist auch die Darstellung der Plaquezusammensetzung möglich: Bindegewebsstrukturen, Lipidkern, Kalk und Einblutungen oder thrombotisches Material lassen sich ohne Gabe von Kontrastmittel voneinander abgrenzen (63; 4; 61; 64; 7; 24; 46). Dies ermöglicht es, mögliche Hochrisiko-Läsionen anhand ihrer Zusammensetzung bzw. Plaquemorphologie zuverlässiger zu erkennen als mit anderen bildgebenden Verfahren. Auch Plaques, die noch keine Lumeneinengung verursachen, aber aufgrund entsprechender intrainitimaler oder oberflächlicher Veränderungen als gefährlich einzustufen sind, können so detektiert werden. Die Kernspintomographie ist daher besonders aussagekräftig, und zudem ein nicht invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung.

## 2.3 Atherosklerose

### 2.3.1 Definition

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der größeren und mittleren muskulären und elastischen Arterien. Die Definition der WHO lautet: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (59).

### 2.3.2 Risikofaktoren

Durch eine Vielzahl von epidemiologischen und experimentellen Untersuchungen sind die Faktoren, die die Atherosklerose begünstigen, zum großen Teil bekannt.

Die Hauptrisikofaktoren sind:

- arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- LDL-Cholesterin-Erhöhung und HDL-Cholesterin-Erniedrigung
- Lebensalter
- männliches Geschlecht
- familiäre Disposition

Zu den weiteren Risikofaktoren zählen:

- atherogene Diät
- Adipositas
- körperliche Inaktivität
- Hyperhomocysteinämie
- Hyperfibrinogenämie
- andere Lipidstoffwechselstörungen als LDL-Cholesterin-Erhöhung und HDL-Cholesterin-Erniedrigung, wie z. B. Hypertriglyceridämie oder Lp(a)-Erhöhung (22; 42)

### 2.3.3 Atherogenese

Im Folgenden wird die Pathogenese atherosklerotischer Plaques in vier Abschnitten zusammengefasst. Die Atherosklerose wird heute als chronischer inflammatorischer Prozess verstanden. Nach der „Response to Injury“-Hypothese von Russel Ross stellt die Endothelläsion den initialen Faktor atherosklerotischer Umbauvorgänge dar.

#### 2.3.3.1 Endotheliale Dysfunktion

Die oben genannten Risikofaktoren führen zu einer Schädigung der Endothelzelle, wodurch sie wichtige Aufgaben wie z. B. die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus, die Regulation von Blutplättchen- und Leukozytenadhäsion oder die Hemmung der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen nicht mehr erfüllen kann. Die Folge sind u. a. Vasokonstriktion, erhöhte Permeabilität des Endothels für Plasmabestandteile, Anheften von Monozyten und Thrombozyten, Migration und Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen sowie eine Ablagerung von Lipidpartikeln.

#### 2.3.3.2 „Fatty-Streak“-Läsionen

Es kommt zur Einlagerung von Fettpartikeln in die Intima, insbesondere von LDL-Cholesterin, welches beim Endotheldurchtritt oxidiert wird. Glatte Gefäßmuskelzellen wandern aus der Arterienmedia in die Intima ein. Durch den Endotheldefekt und/oder endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen wird außerdem die Einwanderung von Monozyten gefördert, welche sich in der Arterienintima zu Makrophagen umwandeln. Makrophagen können LDL-gebundene Cholesterinester über den sogenannten Scavenger-Rezeptor aufnehmen; sie haben außerdem einen Rezeptor für  $\beta$ -VLDL. Durch die Ablagerung von Cholesterinestern in den Makrophagen wandeln sich diese in fettbeladene sog. Schaumzellen um, welche sich in der Intima in kleinen Gruppen ansammeln und die frühen Fettstreifen darstellen („Fatty-Streak“-Läsion). Die Makrophagen, welche eine zentrale Rolle bei der Atherogenese haben, sezernieren darüber hinaus – ebenso wie die glatten Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen und Blutplättchen – eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Hormonen. Interleukine und der Tumornekrosefaktor-alpha beispielsweise führen zu einer vermehrten Adhäsion von Leukozyten an die Endothelzellen, sowie zur Aktivierung von glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Durch den Endotheldefekt werden auch die antikoagulatorischen Eigenschaften

des Endothels gestört, wodurch die Adhäsion von Thrombozyten begünstigt wird, welche einen besonderen Wachstumsfaktor, den PDGF (platelet derived growth factor) sezernieren. Der PDGF, welcher auch von Makrophagen sezerniert wird, regt – wie andere von Makrophagen und Endothelzellen gebildete Wachstumsfaktoren – die glatten Muskelzellen in der Intima zu erhöhter Proliferation an.

Es besteht zu diesem Zeitpunkt der Atherosklerose lediglich eine geringe Raumforderung in der Gefäßwand, und nur selten eine Lumeneinengung.

#### 2.3.3.3 Plaquetformation

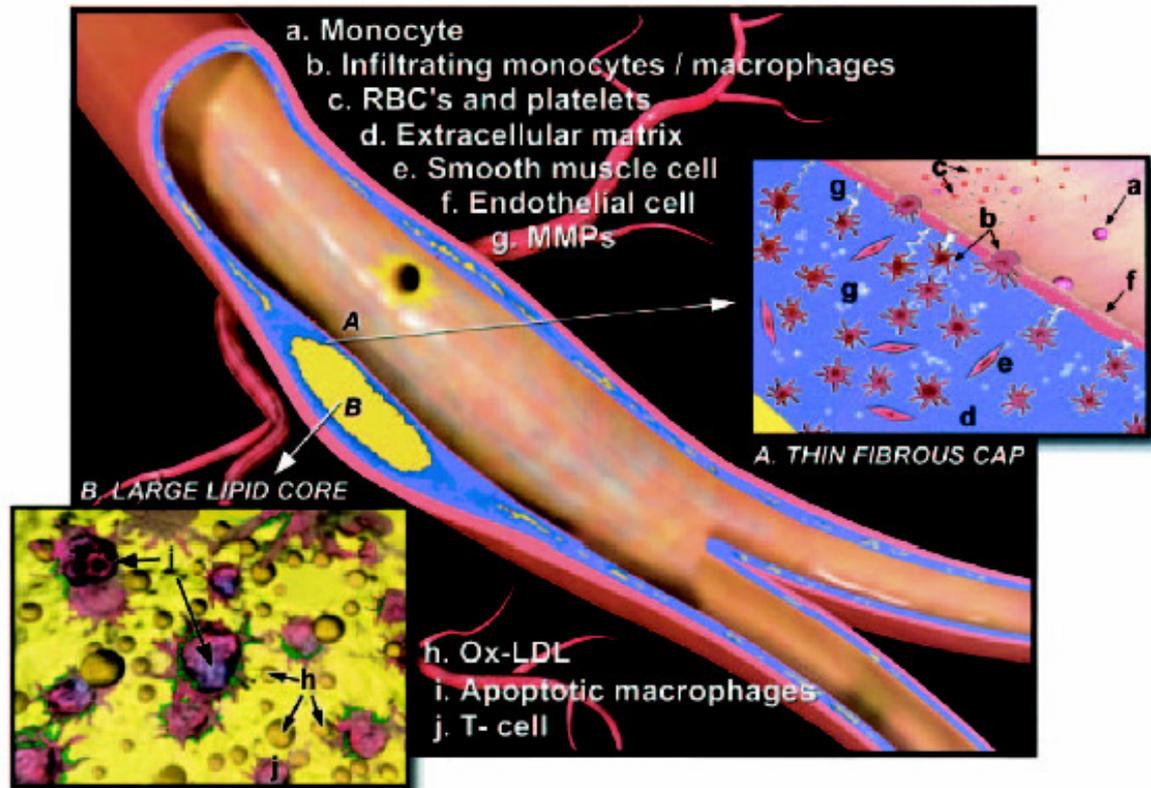
Der atherosklerotische Plaque wächst, bedingt durch verstärkte Deposition von Lipiden, Einwanderung von Makrophagen und vor allem durch weitere Einwanderung und Proliferation der glatten Muskelzellen. Diese wandeln sich sekretorisch um und bilden u. a. Kollagen, Elastin und Proteoglykane. Die Endothelzellen schwinden, es lagern sich vermehrt Thrombozyten ab, und die Läsion fibrosiert zunehmend. Schließlich bildet sich eine zentrale Nekrose mit Cholesterinablagerungen (lipidreicher nekrotischer Kern), in deren Nachbarschaft sich außerdem Kalksalze ablagern können. Es entsteht eine Raumforderung im Bereich der Gefäßwand, welche das Gefäßlumen einengt und den Blutfluss beeinträchtigt. Die glatten Gefäßmuskelzellen bilden zusammen mit der von ihnen synthetisierten extrazellulären Matrix eine fibröse Kappe, welche den atherosklerotischen Plaque vom Gefäßlumen abgrenzt. Über dieser fibrösen Kappe befindet sich die Endothelzellschicht.

#### 2.3.3.4 Gefahr der Plaqueruptur

Entzündungsprozesse und programmierter Zelltod können die fibröse Kappe verdünnen, bis sie schließlich einreißt. Eine solche Ruptur führt zum Kontakt der Gefäßwand und des Plaqueinhaltes mit dem zirkulierenden Blut, was eine rasche Aktivierung der Thrombozyten mit einer nachfolgenden Thrombose bedingt. Dies kann zu einer kompletten Verlegung des betroffenen Gefäßes führen. Thromben, die sich von Plaques ablösen, können kleinere Gefäße in der Peripherie verschließen.

Finden hingegen in einem atherosklerotischen Plaque zunehmende Kalzifizierung oder ein fibrotischer Umbau statt, entwickelt sich ein stabiler Plaque mit geringer

Rupturgefahr, ohne dass es dabei zu einer Rückbildung der Lumeneinengung kommt (10; 45).



**Abbildung 1: Atherosklerotischer Plaque**

Das Schema zeigt einen typischen vulnerablen bzw. rupturgefährdeten atherosklerotischen Plaque, mit einer dünnen fibrösen Kappe (A), intensiver Einwanderung von Makrophagen (b), glatten Muskelzellen (e) sowie einen großen lipidreichen nekrotischen Kern (B) ohne signifikante Lumeneinengung. MMPs (g) = von Makrophagen sezernierte Matrix-Metalloproteinasen, welche neben einer Gefäßneubildung zu einer Schwächung der fibrösen Kappe führen (36).

### 2.3.4 Einteilung atherosklerotischer Plaques

Die American Heart Association (AHA) hat eine auf histologischen Untersuchungen basierende Klassifikation atherosklerotischer Plaques erstellt. Dabei werden die Plaques nach ihrer Morphologie und Zusammensetzung in acht unterschiedliche Läsionstypen eingeteilt (Tabelle 1) (52; 51). Cai et al. (4) haben eine geringfügig modifizierte AHA-Klassifikation vorgeschlagen, welche den Differenzierungsmöglichkeiten der Kernspintomographie angepasst ist. Die einzelnen Läsionstypen werden dabei nach Plaquemorphologie und Plaquezusammensetzung nicht histologisch, sondern mit Hilfe der Magnetresonanztomographie klassifiziert (Tabelle 1).

Cai et al. konnten an 252 untersuchten Plaqueabschnitten eine Gesamtübereinstimmung zwischen der, den Differenzierungsmöglichkeiten der

Kernspintomographie angepassten, modifizierten AHA-Klassifikation und der ursprünglichen, auf histopathologischen Kriterien basierenden, AHA-Klassifikation von 80,2% zeigen (4).

Die Reproduzierbarkeit dieser modifizierten AHA-Klassifikation konnte durch Chu et al. bewiesen werden (6).

In der folgenden Tabelle werden die ursprüngliche AHA-Klassifikation (histologische Klassifikation) und die von Cai et al. modifizierte AHA-Klassifikation (MRT-Klassifikation) gegenübergestellt.

Läsionstyp	AHA-Klassifikation (histologische Klassifikation)	Läsionstyp	Modifizierte AHA-Klassifikation (MRT-Klassifikation)
I	einzelne Makrophagen mit Lipidtröpfchen (Schaumzellen)	I-II	Nahezu normale Arterienwanddicke, keine Kalzifikation
II	Bildung multipler Schaumzellschichten, streifige Verfettung ("fatty streaks")		
III	Präatherom; einzelne extrazelluläre Fettverdichtungen vermehrt glatte Muskelzellen	III	Diffuse intimale Wandverdickung oder kleiner exzentrischer Plaque mit keiner Kalzifikation
IV	Atherom; singulärer und klar abgrenzbarer Lipidkern, ummantelt von einer proteoglykanhaltigen Schicht, die Schaumzellen und glatte Muskelzellen enthält	IV-V	Plaque mit einem nekrotischen oder lipidimatösen Kern umgeben von einer fibrotischen Kappe mit möglichen Kalzifikationen
V	Fibroatherom; fibrinhaltige Kappe und evtl. kleinere Verkalkungen		
VI	Komplexer Plaque mit möglichem Oberflächendefekt oder Einblutung oder Thrombus	VI	Komplexer Plaque mit möglichem Oberflächendefekt oder Einblutung oder Thrombus
VII	Kalzifizierter Plaque	VII	Kalzifizierter Plaque
VIII	Fibrotischer Plaque ohne Lipidkern	VIII	Fibrotischer Plaque ohne Lipidkern mit möglicher Kalzifizierung

**Tabelle 1: Gegenüberstellung der konventionellen AHA-Klassifikation mit der modifizierten AHA-Klassifikation nach Cai et. al. (52; 51; 4)**

Typ I und II der konventionellen AHA-Klassifikation wurden in der MRT-Klassifikation zusammengefasst zu Typ I-II, da es die Kernspintomographie nicht ermöglicht, zwischen einzelnen Schaumzellen (Typ I der AHA-Klassifikation) und

der multiplen Schaumzellschichten der Fettstreifen („Fatty-Streak-Läsion“; Typ II der AHA-Klassifikation) zu unterscheiden (4).

Ebenso wurden Typ IV und Typ V der konventionellen AHA-Klassifikation zusammengefasst zu Typ IV-V in der MRT-Klassifikation, weil die MRT nicht zwischen Proteoglykanen und Kollagen unterscheiden kann.

## 2.4 Fragestellung

Histologische Untersuchungen an atherosklerotischen Plaques der ACI lassen vermuten, dass Plaques mit einer fibrotischen Kappe und einem lipidreichen nekrotischen Kern (12; 5; 2) sowie Plaques mit Einblutungen oder Ulzerationen (30; 33; 57) instabile rupturgefährdete Plaques darstellen (Abbildung 1). Dies entspricht nach der modifizierten AHA-Klassifikation den Läsionstypen IV-V und VI. Insgesamt haben zahlreiche Studien ergeben, dass es möglich ist, solche Plaquemorphologien in vivo mit der Magnetresonanztomographie zu identifizieren (55; 50; 14; 21; 9; 47; 62; 63; 61; 64; 13; 32; 34; 35; 7; 24; 3; 8; 11; 27; 46; 23; 43; 54).

Dabei haben sich bisherige Studien meist nur mit einzelnen spezifischen Plaquemerkmalen, wie dem genauen Zustand der fibrotischen Kappe oder der Darstellung des lipidreichen nekrotischen Kerns, beschäftigt.

Wir haben in unserer Studie den kompletten atherosklerotischen Plaque kernspintomographisch in vivo nach der modifizierten AHA-Klassifikation (4) beurteilt bzw. klassifiziert und dabei insbesondere symptomatische Patienten (d.h. mit einer zu der ACI-Stenose passenden Klinik, im Sinne einer kontralateralen zerebralen Ischämie) mit asymptomatischen Patienten verglichen. Zudem haben wir einen Teil der kernspintomographisch untersuchten atherosklerotischen Plaques, nach Thrombendarteriektomie, auch histologisch begutachtet und nach der konventionellen AHA-Klassifikation klassifiziert.

Die Fragestellungen unserer Studie waren dabei folgende:

- Lassen sich atherosklerotische Plaques der A. carotis interna in vivo kernspintomographisch nach der modifizierten AHA-Klassifikation (MRT-Klassifikation) unabhängig und zuverlässig klassifizieren?

- Finden sich die als Hochrisikoläsionen geltenden Plaques der Klassen IV-V sowie VI signifikant häufiger bei symptomatischen als bei asymptomatischen Patienten, und eignet sich damit diese Klassifikation zur Detektion von rupturgefährdeten Plaques?
- Eignet sich die modifizierte AHA-Klassifikation dabei zur Anwendung in der klinischen Routine, sowie als ein Parameter bei der Indikationsstellung von rekanalisierenden Eingriffen an der ACI?
- Zeigen die Ergebnisse einer zusätzlichen unabhängigen histologischen Auswertung von atherosklerotischen Plaques nach Thrombendarteriektomie anhand der AHA-Klassifikation eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der präoperativen kernspintomographischen Untersuchung der entsprechenden Plaques nach der modifizierten AHA-Klassifikation?

### 3 Patienten, Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juni 2005 bis November 2006 haben wir insgesamt 85 Patienten (29 Frauen und 56 Männer) rekrutiert. Die wesentlichen Kriterien für die Aufnahme in unsere Studie waren:

- eine hochgradige Stenose der A. carotis interna (ACI), welche duplex-sonographisch diagnostiziert wurde
- keine vorausgehende Operation an der ACI im Sinne einer Thrombendarteriektomie (TEA), sowie kein vorausgehendes Stenting an der ACI
- keine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung
- unterschriebene Einverständniserklärung

Der Stenosegrad wurde bestimmt durch Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit mit Winkelkorrektur am Stenosemaximum mit Hilfe der Farbduplex-Sonographie (Tabelle 2).

Nur Patienten mit einer hochgradigen ACI-Stenose (Flussgeschwindigkeit >300 cm/s oder Flussverlangsamung, kombiniert mit deutlichen duplex-sonographischen Hinweisen für das Vorliegen einer filiformen Stenose) haben an der Studie teilgenommen.

Die Ursache der Stenose war bei allen Studienteilnehmern Atherosklerose. Mögliche andere Ursachen für eine ACI-Stenose, wie z. B. eine Dissektion, eine Vaskulitis oder eine Stenose als Folge einer Strahlenbehandlung wurden soweit möglich durch Anamnese, MR-Angiographie und Farbduplex-Sonographie der extra- und intrakraniellen Gefäße ausgeschlossen.

	I. Nicht stenosierende Plaque	II. Geringgradige Stenose	III. Mittelgradige Stenose	IV. Hochgradige Stenose	V. Höchstgradige (präokklusive) Stenose
Lokaler Stenosierungs- grad	<40%	40-50%	60-70%	~80%	>90%
Syst. Maximal- geschwindigkeit im Stenose- bereich	<120 cm/s	~120 cm/s	~200 cm/s	~300 cm/s	variabel

Tabelle 2: Stenosegrade der A. carotis interna bestimmt mit der Farbduplexsonographie (60)

Bei jedem Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erstellt. Diese beinhaltete insbesondere

- die Frage nach einer eventuell aufgetretenen spezifischen Symptomatik, wie z. B. Amaurosis fugax, aphasische Sprachstörung, kontralaterale sensomotorische Hemiparese.
- die medizinische Vorgeschichte, insbesondere mit Eruiierung von vaskulären Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus sowie
- die Frage nach vorhergegangenen Schlaganfällen, Herzklappenerkrankungen, Vorhofflimmern, PAVK, KHK und Myokardinfarkt.
- die Medikamentenanamnese.

Alle Studienteilnehmer wurden klinisch untersucht. Die klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte anhand der NIH Stroke Scale (siehe Anhang).

Bei jedem Patienten wurden die atherosklerotisch bedingten ACI-Stenosen in vivo kernspintomographisch untersucht, und dabei die Plaques nach der modifizierten AHA-Klassifikation nach Cai et al. klassifiziert.

Differenziert haben wir zwischen symptomatischen und asymptomatischen Stenosen.

Symptomatische Stenosen, im Sinne einer TIA oder eines Apoplex, hatten 35 der insgesamt 85 Patienten; die akute Symptomatik lag bei Studienaufnahme maximal zwei Tage zurück. Bei allen symptomatischen Patienten wurde zusätzlich ein diffusionsgewichtetes kraniales MRT (DWI) angefertigt. Ebenso wurden bei allen symptomatischen Patienten, um Vorhofflimmern oder einen intrakardialen Thrombus als mögliche Ursachen für eine zerebrale Ischämie auszuschließen, ein EKG sowie eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

Von den symptomatischen Patienten hatten alle eine arterio-arterielle Embolie mit Ursprung aus der A. carotis interna. Bei 33 dieser Patienten zeigten sich, gemäß den TOAST-Kriterien (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (1); Abbildung 2), keine anderen Ursachen für eine Ischämie. Bei den verbleibenden zwei symptomatischen Patienten kam zunächst neben einer arterio-arteriellen Embolie mit Ursprung aus der A. carotis interna auch Vorhofflimmern als Ursache der Ischämie in Frage. Da aber beide Patienten zum Zeitpunkt der Symptomatik

unter einer suffizienten oralen Antikoagulation standen, kein intrakardialer Thrombus in der Echokardiographie nachweisbar war, sowie ein diffusionsgewichtetes MRT keine disseminierten zerebralen Ischämien zeigte, konnte davon ausgegangen werden, dass die Ursache der Symptomatik ebenfalls eine arterio-arterielle Embolie mit Ursprung aus der A. carotis interna war.

<b>Toast-Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Makroangiopathie</li><li>▪ Kardiale Embolie</li><li>▪ Mikroangiopathie</li><li>▪ Stroke anderer Ursache</li><li>▪ Stroke mit unklarer Ätiologie</li></ul>

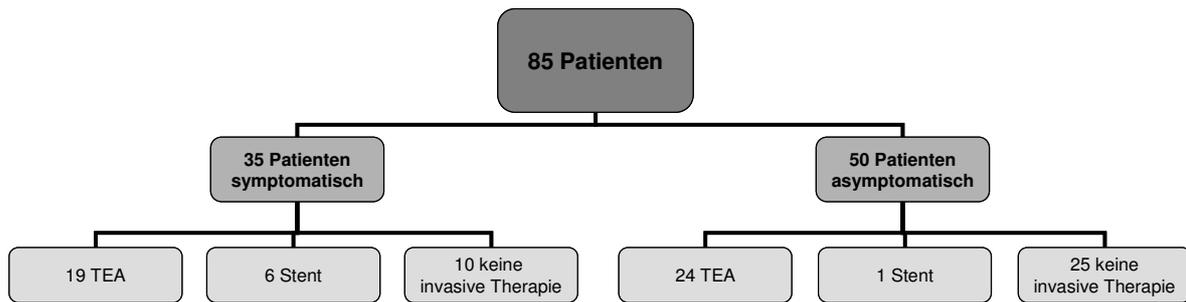
**Abbildung 2: Toast-Kriterien**

Quelle: Eigene Darstellung

Die übrigen 50 Patienten wiesen hochgradige asymptotische Stenosen auf, welche zufällig oder bei Routineuntersuchungen diagnostiziert wurden.

19 der insgesamt 35 symptomatischen, und 24 der insgesamt 50 asymptotischen Patienten haben sich zudem an der Klinik für Gefäßchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München einer Thrombendarteriektomie unterzogen. Bei weiteren sechs symptomatischen und einem weiteren asymptotischen Patienten wurde anstelle einer TEA ein Stent in die A. carotis interna eingeführt. Bei den übrigen zehn Patienten mit einer symptomatischen ACI-Stenose wurde aus folgenden Gründen keine invasive Therapie vorgenommen:

- bei zwei Patienten aufgrund einer Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren (87 und 88 Jahre alt),
- bei sechs Patienten wurde wegen schwerer zusätzlicher Erkrankungen auf einen gefäßchirurgischen Eingriff verzichtet (vier Patienten mit einem Tumorleiden und einer dadurch deutlich eingeschränkten Lebenserwartung, ein Patient mit Tumorleiden und Demenz, ein Patient mit fortgeschrittener Herzerkrankung),
- zwei weitere Patienten haben schließlich eine invasive Therapie abgelehnt.



**Abbildung 3: Übersicht invasive Therapie**

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Daten aus Anamnese und klinischer sowie bildgebender Untersuchung jedes einzelnen Patienten wurden in einem speziell für unsere Studie erstellten sogenannten CRF (Case Report Form)-Bogen notiert.

Durch das Studienzentrum der Technischen Universität München fand ein unabhängiges Monitoring / Datenmanagement der gesamten Studie statt. Alle Patienten haben vor Beginn der Untersuchungen einer Teilnahme an unserer wissenschaftlichen Studie schriftlich zugestimmt. Unsere Methoden wurden vom lokalen Ethikkomitee anerkannt. Einblick in die personenbezogenen Patientendaten bekamen ausschließlich die mit der Durchführung der Studie beauftragten Personen, welche zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet wurden.

## 3.2 Magnetresonanztomographie

### 3.2.1 MRT-Protokoll

Die ACI-Stenosen aller Patienten wurden mit einem 1,5 Tesla Kernspintomographen (Magnetom Symphony Quantum Gradient; Siemens Medical Systems, Deutschland) mit bilateralen „phased-array“ Karotis-Oberflächenspulen (PACC-SS15; Machnet BV, Niederlande; Abbildung 4) untersucht.

Zur Plaquedifferenzierung wurden bei jedem Patienten beide Karotiden mit folgenden Sequenzen untersucht:

- 3-dimensionale Time-of-Flight (3D-TOF)-Angiographie
- T1-Wichtung

- T2-Wichtung
- Protonenwichtung

Die verwendeten Sequenzparameter sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

	<b>3D- TOF- Angiographie</b>	<b>T1-Wichtung</b>	<b>T2-Wichtung</b>	<b>Protonen- wichtung</b>
<b>Field of View (FOV) [mm/%]</b>	200/75	160/100	160/100	160/100
<b>Repetition time (TR) [ms]</b>	43	700	700	700
<b>Time to echo (TE) [ms]</b>	7,15	14	100	10
<b>Number of excitations (NEX)</b>	2	2	2	2
<b>Schichtdicke [mm]</b>	1	2	2	2
<b>Dargestellte Länge der Carotis [mm]</b>	72	24	24	24
<b>Anzahl der Schichten</b>	72	12	12	12

**Tabelle 3: Bildparameter der Sequenzen**

Quelle: Eigene Darstellung

Alle Sequenzen wurden gezielt so akquiriert, dass sich die Stenose als Bildmittelpunkt darstellte. Dies entsprach zumeist der Bifurkation der A. carotis communis.

Um Artefakte durch die Pulsation der Arterienwand zu minimieren, waren alle Sequenzen EKG-getriggert. Alle Messungen erfolgten in Rückenlage, wobei der Kopf des Patienten auf ein Vakuumkissen positioniert wurde, um Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen des Patienten zu verhindern. Es wurde kein Kontrastmittel verwendet.



**Abbildung 4: Karotis-Oberflächenspule**

Quelle: Machnet BV, Niederlande

### **3.2.2 Das Erscheinungsbild atherosklerotischer Plaques in der Kernspintomographie**

Die MRT-Bilder der atherosklerotischen Plaques lassen sich, neben morphologischen Aspekten, anhand unterschiedlicher Signalintensitäten in den einzelnen Wichtungen beurteilen. Bei der Plaquebeurteilung in den Karotiden wird die Signalstärke des Musculus sternocleidomastoideus als Referenzwert verwendet. Strukturen mit einer niedrigeren Signalintensität als der M. sternocleidomastoideus werden als hypointens bezeichnet, Strukturen mit einer höheren Signalintensität als hyperintens. Strukturen mit der gleichen Signalstärke wie der M. sternocleidomastoideus werden als isointens bezeichnet.

Blut lässt sich in der Kernspintomographie mit zwei verschiedenen Techniken darstellen: In der Weiß-Blut-Technik erscheint das Blut hell, in der Schwarz-Blut-Technik dagegen dunkel.

Durch die Unterdrückung des Blutsignals in der Schwarz-Blut-Technik lässt sich die Gefäßwand vom Blut abgrenzen, so dass pathologische Veränderungen der Gefäßwand besser beurteilt werden können.

Die Schwarz-Blut-Technik wird bei der T1-, T2- sowie der Protonenwichtung eingesetzt. Die Weiß-Blut-Technik wird bei der TOF-Angiographie verwendet.

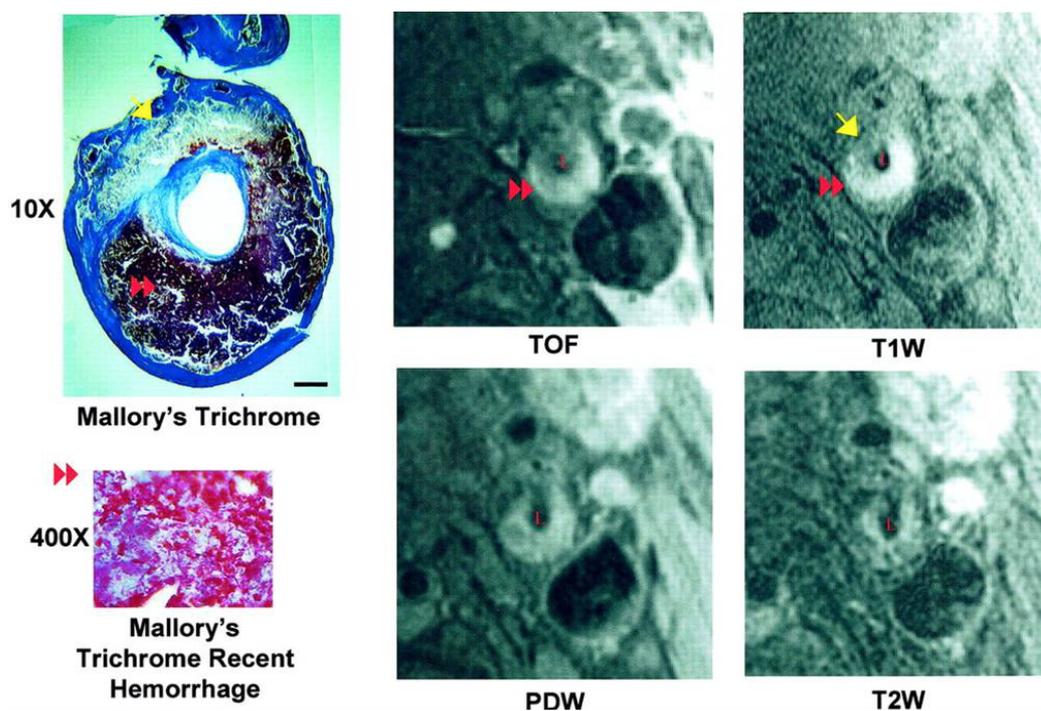
Durch die MRT mit ihren verschiedenen Wichtungen lässt sich nicht nur der Stenosegrad sowie der atherosklerotische Umbau der Gefäßwand beschreiben, sondern es lassen sich vor allem die einzelnen Bestandteile der Plaques differenzieren (55; 50; 14; 21; 9; 47; 62; 63; 61; 64; 13; 32; 34; 35; 7; 24; 3; 8; 11; 27; 46; 23; 43; 54). Es können in vivo hämorrhagische und lipidhaltige Anteile,

Kalziumablagerungen sowie bindegewebige Anteile und die fibrotische Kappe unterschieden werden.

### 3.2.2.1 Plaque Hämorrhagien

Kürzlich stattgefundene Einblutungen in den atherosklerotischen Plaque erscheinen im Vergleich zum M. sternocleidomastoideus in allen vier Sequenzen hyperintens (46).

Abbildung 5 zeigt ein Beispiel für eine solche Einblutung, welche kernspintomographisch sowie histologisch dargestellt ist. Der rote Doppelpfeilkopf markiert die Blutung, welche sich im Vergleich zum M. sternocleidomastoideus hyperintens darstellt. Der gelbe Pfeil zeigt auf den nekrotischen Kern, dieser erscheint hyperintens in der T1-Wichtung und isointens in der TOF-Angiographie. Das rote „L“ kennzeichnet das Lumen der A. carotis interna.



**Abbildung 5: Einblutungen in den atherosklerotischen Plaque**

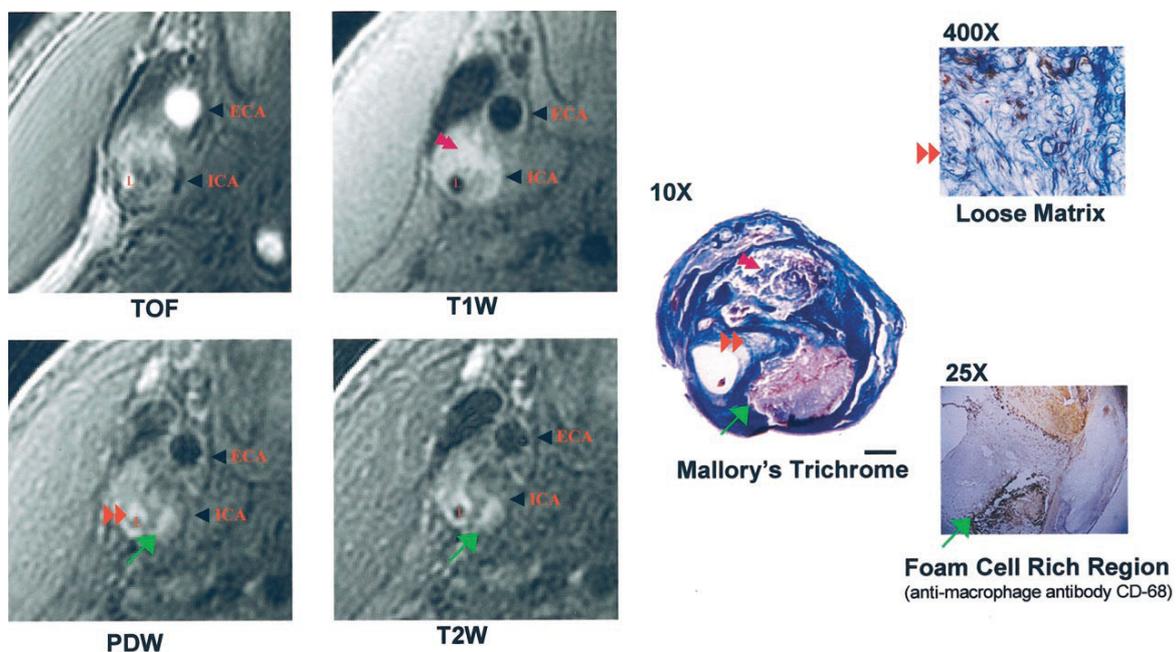
Quelle: (63)

### 3.2.2.2 Lipidreicher nekrotischer Kern

Der lipidreiche nekrotische Kern lässt sich am besten in der T1-Wichtung sowie in der TOF-Angiographie darstellen. Nach den Untersuchungen von Yuan et al. (63) erscheint dieser in der T1-Wichtung hyperintens und in der TOF-Angiographie isointens im Vergleich zum M. sternocleidomastoideus.

In der T2- sowie Protonenwichtung stellt sich der lipidreiche nekrotische Kern dagegen hypo-isointens dar (63).

Abbildung 6 zeigt eine kernspintomographische Darstellung eines lipidreichen nekrotischen Kerns im Vergleich mit dem histologischen Präparat. Das histologische Präparat wurde gefärbt mit Mallory's Trichrome und Anti-Makrophagen-Antikörper CD68. Der Lipidkern, welcher mit einem pinken Doppelpfeilkopf gekennzeichnet ist, erscheint in der T1-Wichtung hyperintens und in der TOF-Angiographie isointens. Der grüne Pfeil markiert Schaumzellansammlungen, diese stellen sich in T2- und Protonenwichtung sowie in der TOF-Angiographie hyperintens dar. Der rote Doppelpfeilkopf zeigt auf Bindegewebe, welches hyperintens in T2- und Protonenwichtung erscheint. Das rote „L“ kennzeichnet das Lumen. ECA = A. carotis externa; ICA = A. carotis interna (63).



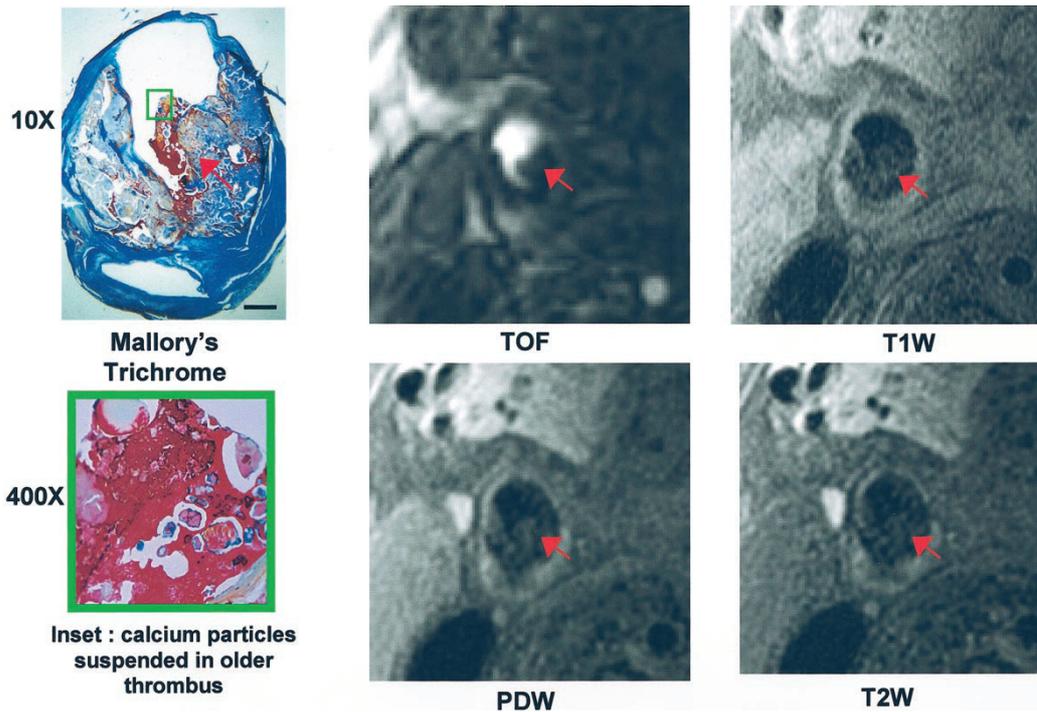
**Abbildung 6: Lipidreicher nekrotischer Kern**

Quelle: (63)

### 3.2.2.3 Kalzifikation

Abbildung 7 zeigt ein Beispiel für eine Kalzifikation, welche kernspintomographisch sowie histologisch dargestellt ist. Kalzium stellt sich in allen vier Sequenzen hypointens dar (15; 62; 63; 46).

Das Lumen erscheint in der Schwarz-Blut-Technik (T1-, T2- und Protonenwichtung) frei von Plaque, erst die TOF-Angiographie zeigt ein irreguläres Lumen mit einem kalzifiziertem Plaque.



**Abbildung 7: Kalzifikation**

Quelle: (63)

Die folgende Tabelle fasst die Signalintensitäten der drei genannten Plaquekomponenten zusammen.

Plaque-komponente	3D- TOF- Angiographie	T1- Wichtung	T2- Wichtung	Protonen- wichtung
Kürzliche Blutung	hyperintens	hyperintens	hyperintens	hyperintens
Lipidreicher nekrotischer Kern	isointens	hyperintens	hypo- isointens	hypo- isointens
Intimale Kalzifikationen	hypointens	hypointens	hypointens	hypointens

**Tabelle 4: Signalintensitäten**

Quelle: Eigene Darstellung

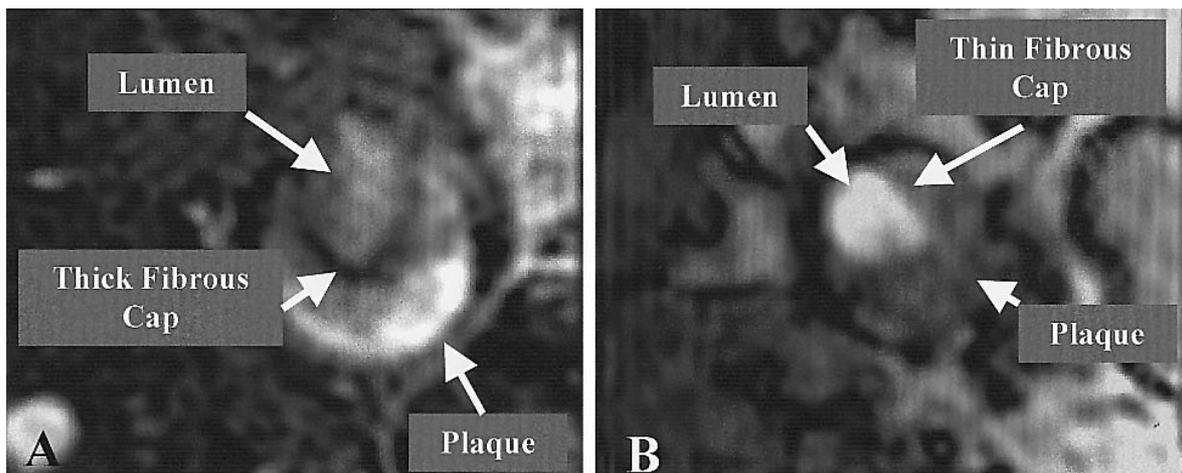
### 3.2.2.4 Fibröse Kappen

Mit der MRT ist es generell möglich, intakte dicke, intakte dünne und rupturierte fibröse Kappen voneinander zu unterscheiden (21; 64); die MRT-Klassifikation nach Cai et al. unterscheidet allerdings nur zwischen intakt und rupturiert.

Eine intakte dicke fibröse Kappe stellt sich in der TOF-Sequenz als ein gleichmäßiges, kontinuierliches dunkles Band zwischen dem hellem Lumen und

dem Plaquekern dar (Abbildung 8A). Bei einer intakten dünnen fibrösen Kappe fehlt dieses kontinuierliche dunkle Band (Abbildung 8B) (21; 64).

Kalzifikationen, welche sich ebenfalls hypointens in der TOF-Angiographie darstellen, erscheinen auch in der T1-, T2- und Protonenwichtung hypointens, wohingegen die dicke fibröse Kappe sich nur in der TOF-Angiographie hypointens darstellt (64).

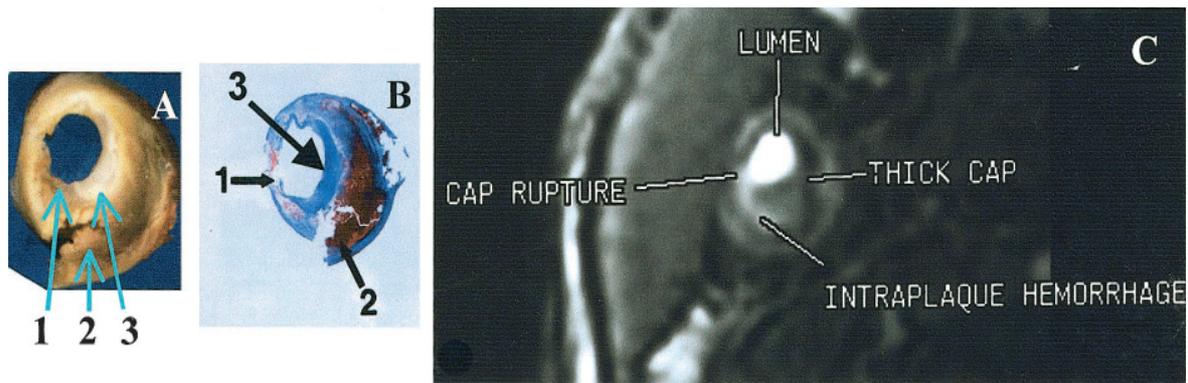


**Abbildung 8: Fibrotische Kappe**

Kernspintomographische Darstellung einer dicken fibrösen Kappe (A), welche sich als hypointenses gleichmäßiges Band darstellt, im Vergleich zu einer dünnen fibrösen Kappe (B) ohne hypointenses Band (21)

Kein oder ein unterbrochenes hypointenses Band in der TOF-Angiographie, in Kombination mit einem hellen Signal neben dem Lumen ist Zeichen für eine rupturierte fibröse Kappe. Abhängig vom Ausmaß der Plaqueruptur kann es dabei, im Gegensatz zur dicken bzw. dünnen intakten fibrösen Kappe, zu Lumenoberflächenirregularitäten in der TOF-Angiographie sowie in der T1-, T2- und Protonenwichtung kommen (21; 64).

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel einer rupturierten fibrösen Kappe in makroskopischer (A), mikroskopischer (B) sowie kernspintomographischer (C) Darstellung. An der Stelle, wo die fibröse Kappe rupturiert ist (Pfeil 1), ist kein dunkles Band vorhanden, und es zeigt sich im MRT ein helles Signal neben dem Lumen. In unmittelbarer Nähe stellt sich die fibröse Kappe dick dar (Pfeil 3). Eine frische Einblutung in den Plaquekern zeigt sich in der MRT-Aufnahme als ein hyperintenses Signal, in der makroskopischen und mikroskopischen Darstellung ist die Blutung mit Pfeil 2 gekennzeichnet.



**Abbildung 9: Rupturierte fibröse Kappe**  
in makroskopischer (A), mikroskopischer (B) und kernspintomographischer (C) Darstellung.(21)

### 3.3 Auswertung der MRT-Bilder

Die Qualität der Bilder wurde vor der Auswertung von 1-4 (1= sehr gut, 4= schlecht) bewertet, wobei eine Qualität von 4 zum Ausschluss aus der Auswertung führte.

Von jedem Patienten wurden insgesamt 108 MRT-Bilder der Karotiden erstellt (72 Schichten mit der 3D-TOF-Angiographie, sowie jeweils 12 Schichten mit der T1-, T2- und Protonenwichtung).

Die MRT-Bilder wurden von zwei unabhängigen Personen ohne Kenntnis der Klinik des jeweiligen Patienten und ohne Kenntnis eventuell vorliegender entsprechender histologischer Befunde ausgewertet. Die Bildauswertung erfolgte durch eine Neurologin sowie einen Neuroradiologen (beide vom Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München) unabhängig voneinander in separaten Sitzungen.

Um den jeweiligen Läsionstyp nach der modifizierten AHA-Klassifikation (4) zu bestimmen, wurde zunächst bei jedem Patienten der atherosklerotische Plaque in den 108 erstellten MRT-Bildern aufgesucht. Von jeder Sequenz wurden anschließend jeweils drei aufeinanderfolgende Schichten am Stenosemaximum ausgewählt.

Diese ausgewählten Schichten wurden schließlich beurteilt und einem der folgenden Läsionstypen nach der modifizierten AHA- Klassifikation zugeordnet:

- **Typ I-II** zeigt eine nahezu normale Arterienwanddicke und keine Kalzifikation,

- **Typ III** ist charakterisiert durch eine diffuse intimale Wandverdickung oder durch einen kleinen exzentrischen Plaque mit keiner Kalzifikation,
- **Typ IV-V** zeigt einen Plaque mit einem nekrotischen oder lipidimatösen Kern, welcher umgeben ist von einer fibrotischen Kappe mit möglichen Kalzifikationen,
- bei **Typ VI** handelt es sich um einen komplexen Plaque mit möglichem Oberflächendefekt oder Einblutung oder Thrombus,
- **Typ VII** zeigt einen kalzifizierenden Plaque,
- **Typ VIII** ist charakterisiert durch einen fibrotischen Plaque ohne Lipidkern mit möglicher Kalzifizierung (4).

### 3.4 Histologie

Ziel unserer Studie war es vor allem, die Stenosen symptomatischer mit denen asymptomatischer Patienten kernspintomographisch anhand der modifizierten AHA-Klassifikation (4) zu vergleichen.

Zusätzlich haben wir von den 43 sowohl symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten, welche sich einer Thrombendarteriektomie an der A. carotis interna unterzogen haben, von Januar 2006 an postoperativ insgesamt 23 Thrombendarteriektomie-Präparate, für einen direkten Vergleich mit den vor dem gefäßchirurgischen Eingriff erhaltenen MRT-Bildern, histologisch begutachtet. Dazu wurden die Präparate zuvor in Formalin fixiert, dekalzifiziert und in Paraffin eingebettet. Die Präparate wurden anschließend im Abstand von einem Millimeter mit einer Scheibendicke von 10 µm geschnitten, und mit Hämatoxylin-Eosin sowie Mallory`s Trichrome gefärbt.

Die Präparate wurden anhand der konventionellen AHA-Kriterien (52; 51) unabhängig untersucht und klassifiziert. Der Untersucher (ein erfahrener Gefäßchirurg aus der Klinik für Gefäßchirurgie am Klinikum rechts der Isar der TU München) hatte weder Kenntnis über die Klinik des Patienten noch über die Ergebnisse der MRT-Auswertung.

Bei jedem Plaque haben wir das Ergebnis der histologischen Auswertung (nach der AHA-Klassifikation) mit dem entsprechenden Ergebnis der MRT-Auswertung (nach der modifizierten AHA-Klassifikation) verglichen. Dabei wurde die Histologie als Goldstandard betrachtet.

### 3.5 Statistische Analyse

Unter Verwendung des  $\chi^2$ - Test wurden asymptotische Patienten mit symptomatischen Patienten verglichen. Entscheidend dabei war, ob sich die als instabil geltenden Läsionstypen IV-V sowie VI nach der modifizierten AHA-Klassifikation signifikant häufiger bei den symptomatischen als bei den asymptotischen Patienten finden. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert < 0,05 angenommen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Den Grad der Übereinstimmung zwischen der histologischen und der kernspintomographischen Auswertung haben wir mit Hilfe des Kappa-Koeffizienten nach Cohen ermittelt. Dabei bedeutet ein Wert > 0,75 gute Übereinstimmung und ein Wert zwischen 0,40 und 0,75 mittelmäßige Übereinstimmung.

Die Daten wurden analysiert mit SPSS Version 12.0 Software (SPSS, Chicago, IL, USA).

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 85 Patienten mit einer schweren durch Atherosklerose bedingten Stenose der A. carotis interna in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt:

- Patienten mit einer zu jedem Zeitpunkt asymptomatischen ACI-Stenose (50 Patienten) und
- Patienten mit einer symptomatischen ACI-Stenose, welche innerhalb von maximal zwei Tagen vor Studienaufnahme eine TIA oder einen Apoplex erlitten hatten, ausgelöst durch eine arterio-arterielle Embolie mit Ursprung aus der A. carotis interna (35 Patienten).

Wir haben die atherosklerotischen Läsionen kernspintomographisch dargestellt, sie den einzelnen Läsionstypen nach der MRT-Klassifikation (4) zugeordnet und symptomatische Stenosen mit asymptomatischen Stenosen verglichen.

Bezüglich Alter und Geschlecht gab es zwischen den zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Unter den asymptomatischen Patienten waren 66% männlich und hatten ein Durchschnittsalter von 75,9 Jahren, bei den symptomatischen Patienten waren 65,7% männlich und hatten ein Durchschnittsalter von 73,5 Jahren.

Die durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) lag bei den asymptomatischen Patienten bei 320 cm/sec und bei den symptomatischen Patienten bei 330 cm/sec.

Es zeigte sich sowohl bei den symptomatischen als auch bei den asymptomatischen Patienten keine Korrelation zwischen dem Stenosegrad und einzelnen bestimmten Läsionstypen nach der MRT-Klassifikation.

Bei der ausführlichen Anamnese der Patienten wurde neben der medizinischen Vorgeschichte auch die bestehende Medikation der Patienten eruiert. 100% unserer Patienten nahm regelmäßig Medikamente ein, welche Rückschlüsse auf kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren zuließen:

- Antikoagulantien / Thrombozytenaggregationshemmer  
(Dipyridamol, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Phenprocoumon)

- Antihypertonika und Antiarrhythmika (Digitalis, Nitrate, Alpha-Blocker, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, direkte Vasodilatoren und ggf. andere Antihypertonika)
- Lipidsenker (HMG-COA-Reduktasehemmer, Fibrate)
- Orale Antidiabetika und Insulin

Jeder unserer Patienten hatte einen oder mehrere Risikofaktoren für Atherosklerose bzw. Schlaganfall, am häufigsten fand sich eine arterielle Hypertonie.

Blutdruckmessungen erfolgten bei jeden Patienten. Erhöhte Blutdruckwerte (systolisch > 140 mmHg, diastolisch > 90 mmHg), eine arterielle Hypertonie in der Anamnese und/oder die Einnahme antihypertensiver Medikamente zeigten sich bei 76 Patienten (89,4%).

26 Studienteilnehmer (30,6%) waren an Diabetes mellitus erkrankt. Einbezogen wurden die Patienten in diese Risikogruppe bei positiver Anamnese und/oder bestehender Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin.

Erhöhte Cholesterinwerte, eine Hypercholesterinämie in der Anamnese und/oder die Einnahme lipidsenkender Medikamente zeigten sich bei 47 Patienten (55,3%).

Übergewicht und Adipositas steigern bekanntermaßen das Risiko für Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Übergewicht ist definiert als ein „Body mass index“ ( $BMI = \text{Gewicht}/\text{Körpergröße}^2$ ) zwischen 25 und 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ , Adipositas als ein  $BMI > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Abdominale Adipositas kann durch den Bauchumfang bestimmt werden (> 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen). Einen  $BMI > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  und/oder eine abdominale Adipositas hatten insgesamt 67 unserer Patienten (78,8%).

53 Studienteilnehmer (62,4%) waren aktive oder ehemalige Raucher.

Die genaue Verteilung der wichtigsten Risikofaktoren ist in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Risikofaktoren unterscheiden sich bei den Studienteilnehmern zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant.

Bei 21 Patienten (24,7%) war neben der Atherosklerose in der A. carotis interna auch eine KHK bekannt. Vorhofflimmern hatten zusätzlich 5 unserer Studienteilnehmer (5,9%).

Fünf Patienten mit einer symptomatischen und drei Patienten mit einer asymptomatischen Stenose mussten wegen unzureichender Bildqualität ausgeschlossen werden.

	Asymptomatische Patienten	Symptomatische Patienten
<b>Anzahl der Patienten</b>	50	35
<b>Alter in Jahren, Median (Spanne)</b>	75,9 (57-84)	73,5 (55-88)
<b>Geschlecht, Anzahl an männlichen Patienten (%)</b>	33 (66)	23 (65,7)
<b>Durchschnittliche systolische Maximalgeschwindigkeit [Vmax cm/sec]</b>	320	330
<b>Zeit zwischen Symptombeginn und MRT, Median (Spanne)</b>	-	23 (12-48)
<b>art. Hypertonie, Anzahl (%)</b>	45 (90)	31 (88,6)
<b>aktive oder ehemalige Raucher, Anzahl (%)</b>	31 (62)	22 (62,9)
<b>Hypercholesterinämie, Anzahl (%)</b>	28 (56)	19 (54,3)
<b>Übergewicht / Adipositas, Anzahl (%)</b>	39 (78)	28 (80)
<b>Diabetes mellitus Typ II, Anzahl (%)</b>	15 (30)	11 (31,4)
<b>Vorhofflimmern, Anzahl (%)</b>	3 (6)	2 (5,7)

**Tabelle 5: Risikofaktoren**

Übersicht über die Gruppe der asymptomatischen sowie der symptomatischen Patienten mit Darstellung der Risikofaktoren

Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.1 Ergebnisse der Auswertung der MRT-Bilder in der Gruppe der symptomatischen Patienten

Bei den Patienten mit einer symptomatischen ACI-Stenose ergab die Auswertung der kernspintomographischen Bilder folgende Läsionstypen nach der modifizierten AHA-Klassifikation nach Cai et al. (4):

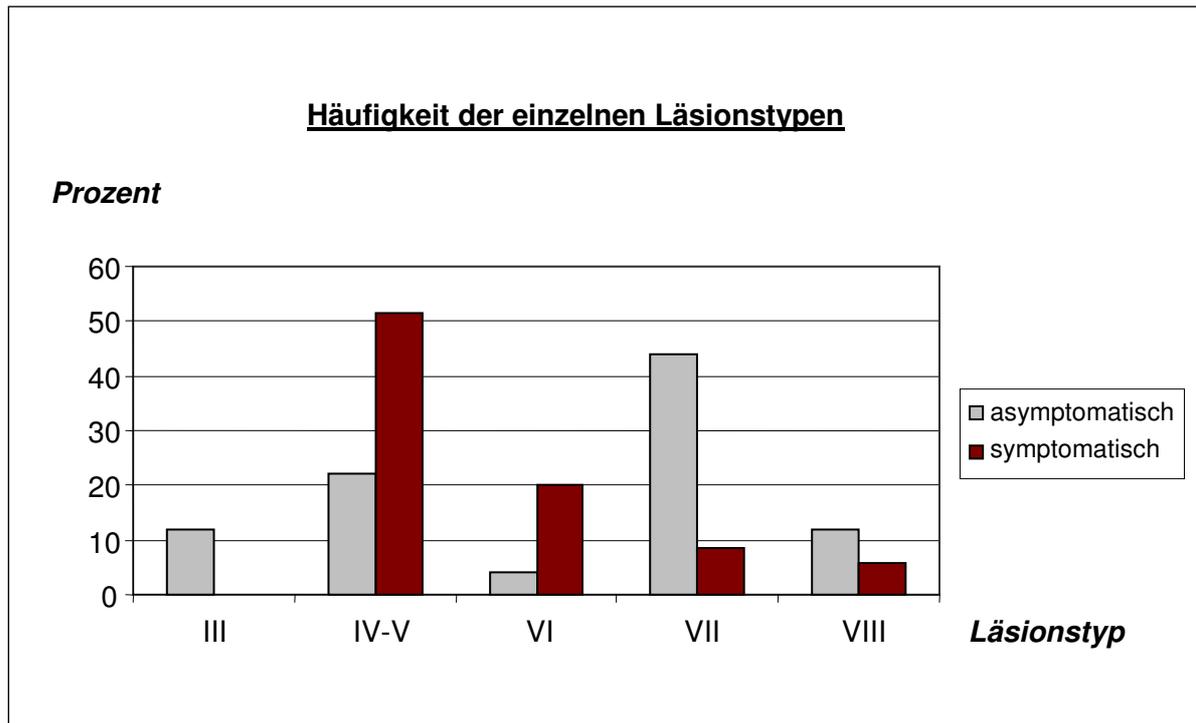
- bei 18 Patienten (51,4%), und damit mit Abstand am häufigsten, zeigte sich **Typ IV-V** (siehe Anhang, Abbildung 13),
- bei 7 Patienten (20%) stellte sich der atherosklerotische Plaque kernspintomographisch entsprechend **Typ VI** (siehe Anhang, Abbildung 14) dar,
- **Typ VII** zeigte sich bei 3 Patienten (8,6%) und
- **Typ VIII** bei 2 Patienten (5,7%).
- **Typ III** wurde bei den symptomatischen Patienten nicht gefunden.

Zwischen dem Beginn der Symptome und den kernspintomographischen Aufnahmen der A. carotis interna waren zwischen 12 und 48 Stunden vergangen (Median 23 Stunden).

#### 4.2 Ergebnisse der Auswertung der MRT-Bilder in der Gruppe der asymptomatischen Patienten

Bei den Patienten mit einer asymptomatischen ACI-Stenose ergab die Auswertung der kernspintomographischen Bilder folgende Läsionstypen nach der modifizierten AHA-Klassifikation nach Cai et al. (4):

- bei 22 Patienten (44%) zeigte sich **Typ VII** (siehe Anhang, Abbildung 15),
- **Typ IV-V** wurde bei 11 Patienten (22%) diagnostiziert,
- **Typ VIII** zeigte sich bei 6 Patienten (12%) (siehe Anhang, Abbildung 16), ebenso wie
- **Typ III**, welcher auch bei 6 Patienten (12%) vorkam (siehe Anhang, Abbildung 12),
- **Typ VI** zeigte sich bei 2 Patienten (4%).



**Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung.** Typ III zeigte sich mit einer Häufigkeit von 12% nur bei den asymptomatischen Patienten. Typ IV-V zeigte sich mit 51,4% und Typ VI mit 20% bei den symptomatischen deutlich häufiger als bei den asymptomatischen Patienten (22% Typ IV-V und 4% Typ VI). Bei den asymptomatischen Patienten waren hingegen Typ VII mit 44% und Typ VIII mit 12% häufiger als bei den symptomatischen Patienten (8,6% Typ VII und 5,7% Typ VIII).  
Quelle: Eigene Darstellung

### 4.3 Schlussfolgerung aus den Ergebnissen der MRT-Auswertung

Die atherosklerotischen Plaques konnten den einzelnen Läsionstypen nach der modifizierten AHA-Klassifikation zugeordnet werden. Dabei haben wir die als instabil geltenden Hochrisiko-Plaques Typ IV-V und Typ VI signifikant häufiger bei den symptomatischen als bei den asymptomatischen Patienten gefunden (Abbildung 10, Tabelle 6). Bei den symptomatischen Patienten zeigten 51,4% Typ IV-V und 20% Typ VI. Bei den asymptomatischen Patienten wurde Typ IV-V nur bei 22% und Typ VI nur bei 4% nachgewiesen. Nach der statistischen Auswertung ergibt dies einen P-Wert  $< 0,0001$ .

	Asymptomatische Patienten	Symptomatische Patienten
Gesamtanzahl der Patienten	50	35
Anzahl der Patienten mit stabilen Plaques (Typ III, VII, VIII) (%)	34 (68)	5 (14,3)
Anzahl der Patienten mit instabilen Plaques (Typ IV-V, VI) (%)	13 (26)	25 (71,4)

**Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung nach stabilen und instabilen Plaques**

Quelle: Eigene Darstellung

#### 4.4 Ergebnisse der histologischen Auswertung

Wir haben zusätzlich 23 Atherosklerose-Plaques nach Thrombendariektomie histologisch nach der konventionellen AHA-Klassifikation (52; 51) klassifiziert. Bei jedem Plaque haben wir das Ergebnis der histologischen Auswertung mit dem entsprechenden Ergebnis der präoperativen MRT-Auswertung verglichen.

Die Thrombendariektomie-Präparate von zwei Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da aufgrund zu schlechter MRT-Bildqualität ein Vergleich zwischen Histologie und MRT nicht möglich war.

Bei den verbleibenden 21 Patienten zeigte sich eine Übereinstimmung der Läsionstypen nach histologischer und MRT-Klassifikation von 81% (17/21) (Tabelle 7). Dies entspricht einem Kappa-Koeffizienten nach Cohen von 0,88.

Lediglich bei vier Patienten kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen:

- ein Patient mit einer asymptomatischen ACI-Stenose hatte nach der MRT-Klassifikation Typ VIII, die histologische Auswertung ergab jedoch einen Typ V,
- bei einem weiteren asymptomatischen Patienten ergab die MRT-Auswertung ebenfalls einen Typ VIII, nach der histologischen Klassifikation zeigte sich jedoch ein Typ VI,
- bei einem symptomatischem Patienten ergab die MRT-Auswertung einen Typ IV-V, bei der histologischen Untersuchung stellte sich der Plaque aber entsprechend Typ III dar,

- ein weiterer symptomatischer Patient hatte nach der MRT-Klassifikation einen Typ VI, die histologische Auswertung ergab jedoch einen Typ VII.

Anzahl der Patienten	Läsionstyp nach MRT-Klassifikation	Läsionstyp nach AHA-Klassifikation	Übereinstimmung
2	III	III	ja
7	IV-V	IV-V	ja
2	VI	VI	ja
6	VII	VII	ja
1	VIII	V	nein
1	VIII	VI	nein
1	IV-V	III	nein
1	VI	VII	nein

**Tabelle 7: Vergleich der Läsionstypen nach MRT-Klassifikation und AHA-Klassifikation (Histologie)**

Quelle: Eigene Darstellung

## 5 Diskussion

### 5.1 Plaquedarstellung in der A. carotis interna

Etwa 30% aller Schlaganfälle werden durch atherosklerotisch bedingte Stenosen der A. carotis interna verursacht (19). Durch eine operative Behandlung einer höhergradigen ACI-Stenose kann das Schlaganfallrisiko effektiv gesenkt werden, jedoch ist die Hauptgefahr einer solchen Behandlung wiederum ein embolischer Schlaganfall im Rahmen des Eingriffs. Die Entscheidung für oder gegen eine invasive Sanierung einer asymptomatischen ACI-Stenose basiert bisher auf dem Grad der Lumeneinengung. Zwar korreliert dieser über lange Zeit mit dem Risiko eines embolischen Schlaganfalls, jedoch ist die Gefährlichkeit einer Gefäßstenose vielmehr von der Zusammensetzung des stenosierenden atherosklerotischen Plaques abhängig. Dabei bedingen ein großer lipidhaltiger nekrotischer Kern, eine schmale fibröse Kappe, Ulzerationen oder hämorrhagische Komponenten ein hohes Rupturrisiko (30; 12; 5; 2; 33; 57). Solche Eigenschaften können histologisch eindeutig nachgewiesen und anhand der auf histologischen Kriterien basierenden Klassifikation von atherosklerotischen Plaques der American Heart Association (AHA) standardisiert klassifiziert werden (52; 51). Eine solche Klassifizierung eines atherosklerotischen Plaques nach ihrer Zusammensetzung war hingegen in vivo bisher nur mit beschränkter Aussagekraft möglich.

Bei der Beurteilung atherosklerotischer Plaques in vivo ist die Magnetresonanztomographie anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie, Sonographie sowie der Katheterangiographie bei weitem überlegen.

So wurde z. B. in einer Vielzahl von Studien die Computertomographie zur Plaquecharakterisierung eingesetzt (40; 44; 17; 58; 49; 38; 37; 48), ohne einen tatsächlichen Nutzen bzw. einen Vorteil gegenüber der MRT in der Identifizierung rupturgefährdeter Plaques nachzuweisen. Dabei wurde bislang, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen, vor allem die Darstellung und Aussagekraft von Verkalkungen im CT untersucht: Nadular et al. haben die Karotiden von 53 Patienten (davon 21 symptomatisch) mittels Mehrschicht-CT untersucht, und berichten dabei über eine höhere Gesamtsumme der Kalkvolumina sämtlicher

Plaques der A. carotis communis sowie der A. carotis interna in der symptomatischen Gruppe (37). Shaalan et al. zeigten hingegen, dass asymptomatische Plaques in der CT im Bifurkationsbereich einen zweifach höheren Verkalkungsgrad als symptomatische Plaques aufweisen (49).

Auch wenn sich intrainhimale Verkalkungen mit der CT darstellen lassen, ist die Gewebeunterscheidbarkeit (Weichteildarstellung) schlecht. Bezüglich der Beurteilung der Plaqueoberfläche wird im Vergleich zur Histologie über eine niedrige Sensitivität von 50-60% für die Detektion von ulzerierten Plaques berichtet (40; 44; 58).

Die Sonographie ist eine weit verbreitete und in vielen Studien untersuchte Methode zur Detektion rupturgefährdeter Plaques (41; 16; 28; 31; 39; 26). Schon zu Beginn der 1980er Jahre wurde versucht, atherosklerotische Plaques mit der Sonographie im Vergleich zur Histologie zu charakterisieren.

In zahlreichen Studien wurden u. a. echoarme und heterogene Plaques mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung neurologischer Ereignisse assoziiert. So untersuchten beispielsweise Polak et al. die Karotiden von insgesamt 4.886 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich etwa drei Jahren und beschrieben dabei für echoarme Plaques, im Vergleich zu echoreichen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls (41). Gronholdt et al. untersuchten ebenfalls mit Hilfe der Sonographie die Karotiden von insgesamt 246 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von etwa vier Jahren und kamen dabei zu ähnlichen Ergebnissen wie Polak et al. (18). Die Erhöhung des Risikos wurde allerdings nur bei den 135 schon zu Beginn der Studie symptomatischen Patienten beobachtet. Auch Liapis et al. berichten über einen Zusammenhang zwischen echoarmen Plaques und der Entwicklung einer TIA bzw. eines Apoplex (28).

Trotz der ähnlichen Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit zwischen den genannten Studien durch Unterschiede in der Methodik der Plaquebewertung sowie in der untersuchten Patientenpopulation limitiert ist.

Des Weiteren muss für die genannten Studien die hohe Untersucher- und Geräteabhängigkeit sowie eine erhebliche Ungenauigkeit in der Identifizierung von verschiedenen Plaquekomponenten beachtet werden. So kann die Sonographie Plaquebestandteile wie z. B. eine Hämorrhagie oder einen lipidreichen nekrotischen Kern nur sehr eingeschränkt aufzeigen.

Aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes ist die hochauflösende Kernspintomographie mithilfe spezieller Oberflächenspulen dagegen in der Lage, die unterschiedlichen Plaquebestandteile wie beispielsweise den lipidhaltigen nekrotischen Kern oder die fibrotische Kappe darzustellen. Dies wird ermöglicht durch das unterschiedliche Signalverhalten von Lipiden, Blut, Kalk etc. in den unterschiedlich gewichteten Aufnahmen (3D-Time-of-flight-Angiographie, T1-, T2- und Protonenwichtung).

Insgesamt haben zahlreiche Studien ergeben, dass es möglich ist, die einzelnen Plaquebestandteile mit der Magnetresonanztomographie zu identifizieren. Dabei haben sich bisherige Studien meistens mit einzelnen spezifischen Plaquemerkmalen beschäftigt.

So haben Yuan et al. (64) beispielsweise speziell die fibröse Kappe von atherosklerotischen Plaques bei Patienten mit ACI-Stenose mit der MRT dargestellt, und sie klassifiziert in „intakt-dick“, „intakt-dünn“ oder „rupturiert“. Von den in dieser Studie insgesamt untersuchten 53 Patienten hatten 28 eine symptomatische Stenose, im Sinne einer TIA oder eines Apoplex. Bei 70% der symptomatischen Patienten zeigte sich kernspintomographisch eine rupturierte fibröse Kappe, und nur 9% der symptomatischen Patienten hatten eine intakte dicke Kappe.

Auch Takaya et al. haben sich mit dem genauem Zustand der fibrösen Kappe beschäftigt. Sie zeigten in einer prospektiven Studie bei 154 zum Zeitpunkt der Untersuchung asymptomatischen Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer rupturierten oder dünnen fibrösen Kappe und der Entwicklung neurologischer Symptome in einem Beobachtungszeitraum von etwa 38 Monaten (54).

Neben der genauen Beurteilung der fibrösen Kappe ist der Nachweis einer Hämorrhagie bzw. eine Bestimmung des Alters einer Einblutung eine weitere Stärke der Kernspintomographie. In diversen Studien wurde gezeigt, dass mit der MRT der Nachweis einer Einblutung mit einer hohen Sensitivität von ca. 90% und einer Spezifität von ca. 80% gelingt, und diese eingebluteten Plaques sowohl mit einem symptomatischen Status zum Zeitpunkt der Untersuchung als auch mit der Entwicklung zerebrovaskulärer Ereignisse korreliert sind (63; 34; 35; 7; 24; 54).

Takaya et al. berichteten in einer weiteren Studie auch über eine signifikant raschere Progression des Plaquevolumens innerhalb eines Zeitraums von 18

Monaten bei eingebluteten Plaques im Vergleich zu atherosklerotischen Plaques ohne Nachweis von Blut (53).

Das z. B. auch der lipidreiche nekrotische Kern mit hoher Sensitivität und Spezifität mit der MRT identifiziert werden kann, haben u. a. auch Yuan et al. bewiesen (63).

Cai et al. (4) haben eine MRT-Klassifikation zur Beurteilung atherosklerotischer Plaques vorgeschlagen, welche lediglich einer geringen Modifizierung der konventionellen histopathologischen AHA-Klassifikation entspricht (Tabelle 1).

An insgesamt 252 kernspintomographisch (in vivo; die verwendeten Sequenzen waren TOF-Angiographie, T1-, T2- und Protonenwichtung) sowie histologisch (nach Thrombendarteriektomie) untersuchten und entsprechend klassifizierten Plaqueabschnitten von 52 Patienten konnten Cai et al. eine Gesamtübereinstimmung zwischen der MRT-Klassifikation und der ursprünglichen auf histopathologischen Kriterien basierenden AHA-Klassifikation von 80,2% (202/252) zeigen (4).

Wir haben in unserer Studie die atherosklerotischen Plaques der A. carotis interna von insgesamt 85 Patienten (davon 35 symptomatisch) in vivo kernspintomographisch dargestellt, und sie nach der MRT-Klassifikation von Cai et al. (4) klassifiziert.

Dabei haben wir die Ergebnisse der MRT-Klassifizierung der symptomatischen Patienten mit denen der asymptomatischen Patienten verglichen. Wir sind davon ausgegangen, dass es sich bei Läsionstyp IV-V und Läsionstyp VI um Hochrisiko-Plaques handelt, da sie aufgrund ihrer Zusammensetzung und Morphologie besonders zur Ruptur und damit zur Embolie neigen. Demzufolge haben wir zu Beginn der Studie die Hypothese aufgestellt, dass sich die Läsionstypen IV-V sowie VI signifikant häufiger bei den symptomatischen Patienten finden lassen.

Die Ergebnisse haben unsere Annahme bestätigt: die gefährlichen instabilen Plaques Typ IV-V und VI haben wir signifikant häufiger bei den symptomatischen als bei den asymptomatischen Patienten gefunden (71,4% versus 26%;  $P < 0,0001$ ). Dabei gab es bezüglich Alter, Geschlecht sowie Risikofaktoren keine nennenswerten Unterschiede zwischen den symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Von den Patienten, welche sich einer Thrombendarteriektomie unterzogen haben, konnten wir insgesamt 23 atherosklerotische Plaques für eine zusätzliche histologische Präparation mit anschließender Einteilung nach der konventionellen AHA-Klassifikation gewinnen. Im Vergleich mit den Ergebnissen der entsprechenden MRT-Klassifikation kamen wir auf eine Gesamtübereinstimmung zwischen Histologie- und MRT-Klassifikation von 80,95% (17/21; cohens kappa: 0,88; die Thrombendarteriektomie-Präparate von zwei Patienten konnten aufgrund zu schlechter MRT-Bildqualität nicht berücksichtigt werden).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich atherosklerotische Plaques nichtinvasiv mit der MRT effektiv nach ihrer Zusammensetzung und damit nach ihrem Rupturrisiko klassifizieren lassen. Die geringfügig modifizierte AHA-Klassifikation nach Cai et al. eignet sich dabei zur Anwendung in der klinischen Praxis. Unser Vergleich symptomatischer versus asymptomatischer Patienten zeigt den klinischen Nutzen der MRT-Klassifikation. So wurden symptomatische Stenosen überwiegend durch die, bisher nur aufgrund histologischer Untersuchungen als instabil geltenden, Plaques der Klassen IV-V und VI nach der modifizierten AHA-Klassifikation verursacht.

Finden in einem atherosklerotischen Plaque zunehmende Kalzifizierung oder fibrotischer Umbau statt, entwickelt sich ein stabiler Plaque (entspricht Typ VII bzw. VIII nach der MRT-Klassifikation) ohne lipidreiche nekrotische Kernzone und mit entsprechend geringer Rupturgefahr. Da es dabei nicht zu einer Rückbildung des Stenosegrades kommt, erscheint es wenig sinnvoll, die Entscheidung für oder gegen eine invasive Sanierung asymptomatischer Stenosen nur vom Grad der Lumeneinengung abhängig zu machen.

Typ VII und VIII haben wir bei den asymptomatischen Patienten deutlich häufiger gefunden als bei den symptomatischen (56% versus 14,3%), was unsere Hypothese, dass stabile Plaques eher bei asymptomatischen Patienten zu finden sind, unterstützt.

Die hohe Übereinstimmung zwischen histologischer und kernspintomographischer Typisierung in unserer Studie bekräftigt die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der Klassifizierung und ist im Einklang mit den Ergebnissen von Cai et al. (4).

Die MRT-Klassifikation erlaubt eine nichtinvasive Unterscheidung von stabilen bzw. instabilen Plaques und ist damit von Nutzen bei der individuellen Risikostratifizierung und Therapieentscheidung – insbesondere bei der Bewertung invasiver Therapieoptionen – bei Patienten mit atherosklerotisch bedingter ACI-Stenose.

Dass sich die MRT-Klassifikation zur Anwendung in der klinischen Routine eignet, zeigt auch die geringe Anzahl der Patienten, welche aufgrund zu schlechter Bildqualität ausgeschlossen werden mussten (9,4%).

## **5.2 Limitationen der Studie**

Eine Limitation unserer Studie ist, dass die MRT-Untersuchung erst nach Beginn von etwaigen neurologischen Symptomen durchgeführt wurde. Um eindeutig zu beweisen, dass sich mit der MRT bzw. der MRT-Klassifikation instabile Plaques auch detektieren lassen, bevor sie symptomatisch werden, sind letztlich weiterführende prospektive Studien mit einer höheren Anzahl von Patienten nötig.

Die MRT-Klassifikation unterscheidet bei den fibrösen Kappen der atherosklerotischen Plaques zwischen intakt und rupturiert. Die MRT ermöglicht jedoch eine genauere Differenzierung. So können intakte dünne von intakten dicken fibrösen Kappen unterschieden werden. Da bei einer dünnen Kappe ein deutlich höheres Rupturrisiko als bei einer dicken Kappe besteht (64; 54), erscheint es sinnvoll, dies in zukünftigen Studien bei der Klassifizierung von Plaques zu berücksichtigen.

Ein weiterer Nachteil des MR-Plaqueimagings ist die derzeit noch relativ begrenzte Ortsauflösung, sowie Artefakte durch Herzschlag, Atmung und Blutfluss.

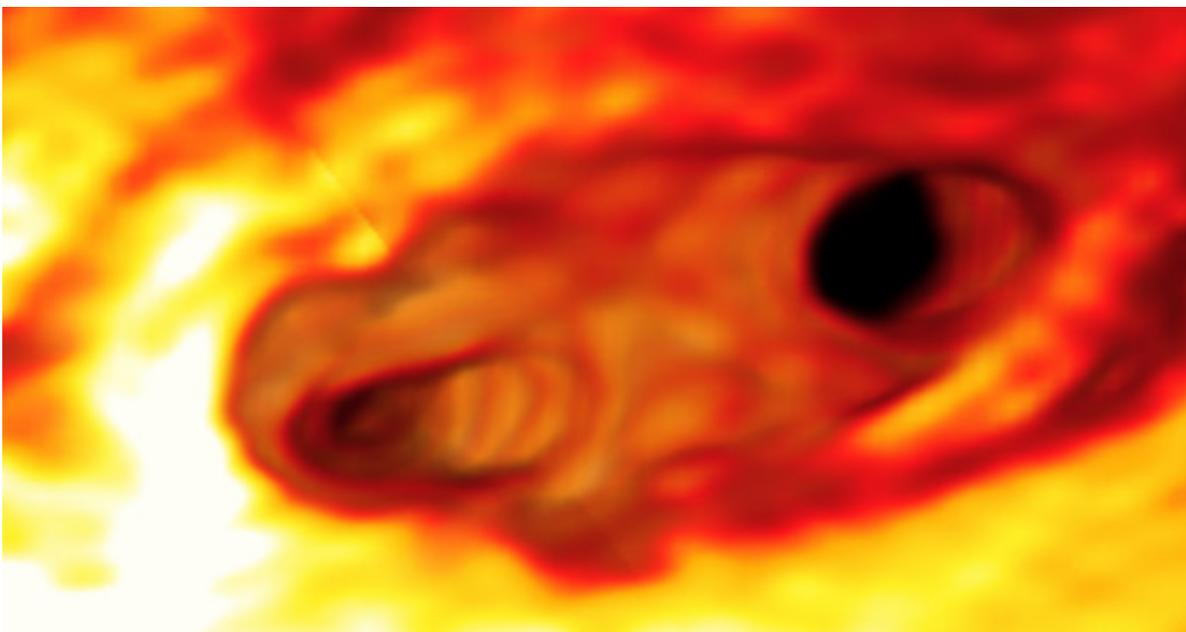
## **5.3 Fazit und Zukunft**

Wir haben gezeigt, dass sich mit der modifizierten AHA-Klassifikation (4) rupturgefährdete Plaques der A. carotis interna mittels Kernspintomographie detektieren lassen. Diese nichtinvasive Unterscheidung von stabilen bzw. instabilen Plaques ist von hoher klinischer Relevanz. Schon jetzt ist die MRT-Klassifikation ein wirkungsvolles diagnostisches Werkzeug bei der Vorbeugung eines durch Thromboembolie verursachten Schlaganfalls.

In Zukunft werden technische Fortschritte die Bedeutung und den klinischen Nutzen der MRT-Klassifikation weiter steigern. Durch die Einführung der neuen Gerätegeneration mit 3 oder mehr Tesla, lässt sich z. B. der oben genannte Nachteil der begrenzten Ortsauflösung beseitigen.

Eine verbesserte Charakterisierung von Plaques ist auch durch weiterentwickelte Kontrastmittel zu erwarten, wie z. B. eisenhaltige Kontrastmittel (USPIO), welche von Makrophagen aufgenommen werden, oder Kontrastmittel, die direkt Fibrin binden (Perfluorocarbon-Nanopartikel) (27).

Die Beurteilung von Plaques mittels Kernspintomographie erfolgt in der Regel anhand einzelner zweidimensionaler Querschnittsbilder. Wünschenswert wäre eine volumetrische Quantifizierung unterschiedlicher Plaquebestandteile und die Beurteilung zusätzlicher Risikofaktoren wie z. B. die minimale Dicke der fibrösen Kappe zwischen Gefäßlumen und nekrotischem Kern. Eine dreidimensionale MRT-basierte Oberflächenrekonstruktion einer Karotisstenose ist aufgrund der guten erreichbaren Auflösung bei lückenloser Schichtführung technisch möglich (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Dreidimensionale MRT- basierte Oberflächenrekonstruktion einer Karotisstenose**

Blick von der A. carotis communis auf die Stenose der A. carotis interna (links) und die A. carotis externa (rechts); eigene Untersuchung

Dies ist allerdings bei manueller Durchführung zu aufwendig und ungenau, um in der klinischen Routine Anwendung zu finden. In Zukunft könnten computerbasierte Auswertungen dreidimensionaler Datensätze realisiert werden, mit dem Ziel einer automatisierten, standardisierten Typisierung von Plaques der A. carotis interna in Analogie zur histologischen Klassifikation. Dies würde die Einschränkungen der manuellen Durchführung überwinden, und zudem objektive und von der Expertise des individuellen Auswerters weitgehend unabhängige Ergebnisse liefern.

## 6 Zusammenfassung

Die American Heart Association (AHA) hat eine Klassifikation atherosklerotischer Plaques erstellt, nach welcher sich die Plaques durch histologische Untersuchung nach ihrer Morphologie und Zusammensetzung in die Klassen I-VIII einteilen lassen (52; 51). Um atherosklerotische Plaques auch in vivo mit der Magnetresonanztomographie (MRT) anhand ihrer Plaquemorphologie und Zusammensetzung klassifizieren zu können, haben Cai et al. (4) die histologische AHA-Klassifikation geringfügig modifiziert, um sie den Differenzierungsmöglichkeiten der MRT anzupassen.

Histologische Untersuchungen lassen vermuten, dass es sich speziell bei atherosklerotischen Plaques der Klassen IV-VI (Plaques mit einer fibrotischen Kappe und einem lipidreichen nekrotischen Kern sowie Plaques mit Einblutungen oder Ulzerationen) um instabile und zur Ruptur neigende Hochrisiko-Plaques handelt.

Ziel unserer Studie war die Evaluation der klinischen Relevanz der modifizierten AHA-Klassifikation nach Cai et al. (MRT-Klassifikation) zur Detektion rupturgefährdeter atherosklerotischer Plaques der A. carotis interna (ACI).

Wir haben insgesamt 85 Patienten (29 Frauen) mit einer hochgradigen atherosklerotisch bedingten Stenose der A. carotis interna, welche durch eine Duplexuntersuchung diagnostiziert wurde, in unsere Studie eingeschlossen. Davon hatten 35 Patienten innerhalb von maximal zwei Tagen vor Studienaufnahme einen Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten, wobei die Ursache bei allen symptomatischen Patienten eine arterio-arterielle Embolie mit Ursprung aus der A. carotis interna war. Die übrigen 50 Patienten hatten eine asymptotische ACI-Stenose.

Die Karotiden aller Patienten wurden mit einem 1,5 Tesla Kernspintomographen mit bilateralen Karotis-Oberflächenspulen untersucht. Die verwendeten Sequenzen waren 3-dimensionale Time-of-Flight-Angiographie, T1-Wichtung, T2-Wichtung sowie Protonenwichtung.

Die Bilder wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander anhand der MRT-Klassifikation ausgewertet.

Außerdem konnten wir die atherosklerotischen Plaques von 23 sowohl symptomatischen als auch asymptotischen Patienten, welche sich einer

Thrombendarteriektomie an der A. carotis interna unterzogen haben, für eine zusätzliche histologische Untersuchung mit entsprechender Einteilung nach der konventionellen AHA-Klassifikation gewinnen.

Die MRT-Bilder der atherosklerotischen Plaques konnten den einzelnen Läsionstypen nach der modifizierten AHA-Klassifikation zugeordnet werden. Dabei haben wir die als instabil geltenden Plaques der Klassen IV-V und VI signifikant häufiger bei den symptomatischen als bei den asymptomatischen Patienten gefunden (71,4% versus 26%).

Lediglich eine geringe Anzahl von Patienten (9,4%) musste aufgrund unzureichender Bildqualität ausgeschlossen werden.

Bei der zusätzlichen histologischen Untersuchung der Thrombendarteriektomie-Präparate mit entsprechender Klassifizierung (nach der konventionellen AHA-Klassifikation) zeigte sich im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der präoperativen Auswertung der entsprechenden MRT-Bilder (nach der MRT-Klassifikation) eine Übereinstimmung von 80,95% (17/21; die Thrombendarteriektomie-Präparate von zwei Patienten konnten aufgrund zu schlechter MRT-Bildqualität nicht berücksichtigt werden).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich atherosklerotische Plaques nichtinvasiv mit der MRT effektiv nach ihrer Zusammensetzung und damit nach ihrem Rupturrisiko klassifizieren lassen. Der Vergleich symptomatischer versus asymptomatischer Patienten bestätigt die Vermutung, dass es sich bei den Läsionstypen IV-V und VI um instabile, zur Ruptur und Embolie neigende Plaques handelt, da wir diese signifikant häufiger bei den symptomatischen Patienten gefunden haben.

Die hohe Übereinstimmung zwischen histologischer und kernspintomographischer Typisierung bekräftigt die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der MRT-Klassifizierung.

Die MRT-Klassifizierung erlaubt eine nichtinvasive Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Plaques und ist damit von großem Nutzen bei der individuellen Risikostratifizierung sowie Therapieentscheidung bei Patienten mit atherosklerotisch bedingter ACI-Stenose.



## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." *Stroke* 24: 35-41.
- 2 Bassiouny, H. S., Y. Sakaguchi, S. A. Mikucki, J. F. McKinsey, G. Piano, B. L. Gewertz and S. Glagov (1997). "Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis." *J Vasc Surg* 26: 585-94.
- 3 Cai, J., T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson, W. S. Kerwin, T. Saam, B. Chu, N. Takaya, N. L. Polissar and C. Yuan (2005). "In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology." *Circulation* 112: 3437-44.
- 4 Cai, J. M., T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson, R. Small, N. L. Polissar and C. Yuan (2002). "Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging." *Circulation* 106: 1368-73.
- 5 Carr, S., A. Farb, W. H. Pearce, R. Virmani and J. S. Yao (1996). "Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis." *J Vasc Surg* 23: 755-65; discussion 765-6.
- 6 Chu, B., T. S. Hatsukami, N. L. Polissar, X. Q. Zhao, L. W. Kraiss, D. L. Parker, J. C. Waterton, J. S. Raichlen, W. Hamar and C. Yuan (2004). "Determination of carotid artery atherosclerotic lesion type and distribution in hypercholesterolemic patients with moderate carotid stenosis using noninvasive magnetic resonance imaging." *Stroke* 35: 2444-8.
- 7 Chu, B., A. Kampschulte, M. S. Ferguson, W. S. Kerwin, V. L. Yarnykh, K. D. O'Brien, N. L. Polissar, T. S. Hatsukami and C. Yuan (2004). "Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study." *Stroke* 35: 1079-84.
- 8 Chu, B., X. Q. Zhao, T. Saam, V. L. Yarnykh, W. S. Kerwin, K. D. Flemming, J. Huston, 3rd, W. Insull, Jr., J. D. Morrisett, S. D. Rand, K. J. DeMarco, N. L. Polissar, N. Balu, J. Cai, A. Kampschulte, T. S. Hatsukami and C. Yuan (2005). "Feasibility of in vivo, multicontrast-weighted MR imaging of carotid atherosclerosis for multicenter studies." *J Magn Reson Imaging* 21: 809-17.
- 9 Coombs, B. D., J. H. Rapp, P. C. Ursell, L. M. Reilly and D. Saloner (2001). "Structure of plaque at carotid bifurcation: high-resolution MRI with histological correlation." *Stroke* 32: 2516-21.
- 10 Creutzig, A. Krankheiten der Arterien. In: "Innere Medizin", Berdel, W.E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.), Urban&Fischer, München-Jena, 2004, 5. Auflage, 385-387.
- 11 Denzel, C., K. Balzer, K. M. Müller, M. Lell and W. Lang (2005). "[Imaging techniques for showing the morphology and surface structure of extracranial internal carotid artery plaques]." *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1267-72.

- 12 Falk, E. (1992). "Why do plaques rupture?" *Circulation* 86: III30-42.
- 13 Fayad, Z. A. (2003). "MR imaging for the noninvasive assessment of atherothrombotic plaques." *Magn Reson Imaging Clin N Am* 11: 101-13.
- 14 Fayad, Z. A. and V. Fuster (2000). "Characterization of atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging." *Ann N Y Acad Sci* 902: 173-86.
- 15 Fayad, Z. A. and V. Fuster (2001). "Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque." *Circ Res* 89: 305-16.
- 16 Gronholdt, M. L. (1999). "Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2-13.
- 17 Gronholdt, M. L. (2002). "B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis." *Neuroimaging Clin N Am* 12: 421-35.
- 18 Gronholdt, M. L., B. G. Nordestgaard, T. V. Schroeder, S. Vorstrup and H. Sillesen (2001). "Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes." *Circulation* 104: 68-73.
- 19 Hacke, W., Poeck, K. Ätiologie und Pathogenese ischämischer Hirninfarkte. In: "Neurologie", Hacke, W., Poeck, K. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 12. Auflage, 177.
- 20 Hankey, G. J., C. P. Warlow and R. J. Sellar (1990). "Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease." *Stroke* 21: 209-22.
- 21 Hatsukami, T. S., R. Ross, N. L. Polissar and C. Yuan (2000). "Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging." *Circulation* 102: 959-64.
- 22 Herold, G. (2005). Arterielle Verschlusskrankheit (AVK) der Hirnarterien und Ischämischer Hirninfarkt. In: "Innere Medizin", Herold, G. (Hrsg.), Auflage 2005, 685-689.
- 23 Honda, M., N. Kitagawa, K. Tsutsumi, I. Nagata, M. Morikawa and T. Hayashi (2006). "High-resolution magnetic resonance imaging for detection of carotid plaques." *Neurosurgery* 58: 338-46; discussion 338-46.
- 24 Kampschulte, A., M. S. Ferguson, W. S. Kerwin, N. L. Polissar, B. Chu, T. Saam, T. S. Hatsukami and C. Yuan (2004). "Differentiation of intraplaque versus juxtaluminal hemorrhage/thrombus in advanced human carotid atherosclerotic lesions by in vivo magnetic resonance imaging." *Circulation* 110: 3239-44.
- 25 Kolominsky-Rabas, P. L. and P. U. Heuschmann (2002). "[Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 70: 657-62.
- 26 Lal, B. K., R. W. Hobson, 2nd, M. Hameed, P. J. Pappas, F. T. Padberg, Jr., Z. Jamil and W. N. Duran (2006). "Noninvasive identification of the unstable carotid plaque." *Ann Vasc Surg* 20: 167-74.

- 27 Leiner, T., S. Gerretsen, R. Botnar, E. Lutgens, V. Cappendijk, E. Kooi and J. van Engelshoven (2005). "Magnetic resonance imaging of atherosclerosis." *Eur Radiol* 15: 1087-99.
- 28 Liapis, C. D., J. D. Kakisis and A. G. Kostakis (2001). "Carotid stenosis: factors affecting symptomatology." *Stroke* 32: 2782-6.
- 29 Little, W. C., M. Constantinescu, R. J. Applegate, M. A. Kutcher, M. T. Burrows, F. R. Kahl and W. P. Santamore (1988). "Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?" *Circulation* 78: 1157-66.
- 30 Lusby, R. J., L. D. Ferrell, W. K. Ehrenfeld, R. J. Stoney and E. J. Wylie (1982). "Carotid plaque hemorrhage. Its role in production of cerebral ischemia." *Arch Surg* 117: 1479-88.
- 31 Mathiesen, E. B., K. H. Bonna and O. Joakimsen (2001). "Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study." *Circulation* 103: 2171-5.
- 32 Mitsumori, L. M., T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson, W. S. Kerwin, J. Cai and C. Yuan (2003). "In vivo accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques." *J Magn Reson Imaging* 17: 410-20.
- 33 Mofidi, R., T. B. Crotty, P. McCarthy, S. J. Sheehan, D. Mehigan and T. V. Keaveny (2001). "Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease." *Br J Surg* 88: 945-50.
- 34 Moody, A. R., R. E. Murphy, P. S. Morgan, A. L. Martel, G. S. Delay, S. Alder, S. T. MacSweeney, W. G. Tennant, J. Gladman, J. Lowe and B. J. Hunt (2003). "Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia." *Circulation* 107: 3047-52.
- 35 Murphy, R. E., A. R. Moody, P. S. Morgan, A. L. Martel, G. S. Delay, S. Alder, S. T. MacSweeney, W. G. Tennant, J. Gladman, J. Lowe and B. J. Hunt (2003). "Prevalence of complicated carotid atheroma as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery stenosis and previous acute cerebral ischemia." *Circulation* 107: 3053-8.
- 36 Naghavi, M., P. Libby, E. Falk, S. W. Casscells, S. Litovsky, J. Rumberger, J. J. Badimon, C. Stefanadis, P. Moreno, G. Pasterkamp, Z. Fayad, P. H. Stone, S. Waxman, P. Raggi, M. Madjid, A. Zarrabi, A. Burke, C. Yuan, P. J. Fitzgerald, D. S. Siscovick, C. L. de Korte, M. Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, G. Assmann, C. R. Becker, J. H. Chesebro, A. Farb, Z. S. Galis, C. Jackson, I. K. Jang, W. Koenig, R. A. Lodder, K. March, J. Demirovic, M. Navab, S. G. Priori, M. D. Reikhter, R. Bahr, S. M. Grundy, R. Mehran, A. Colombo, E. Boerwinkle, C. Ballantyne, W. Insull, Jr., R. S. Schwartz, R. Vogel, P. W. Serruys, G. K. Hansson, D. P. Faxon, S. Kaul, H. Drexler, P. Greenland, J. E. Muller, R. Virmani, P. M. Ridker, D. P. Zipes, P. K. Shah and J. T. Willerson (2003). "From vulnerable plaque to vulnerable patient: a

call for new definitions and risk assessment strategies: Part I." *Circulation* 108: 1664-72.

37 Nandalur, K. R., E. Baskurt, K. D. Hagspiel, M. Finch, C. D. Phillips, S. R. Bollampally and C. M. Kramer (2006). "Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk." *AJR Am J Roentgenol* 186: 547-52.

38 Nandalur, K. R., E. Baskurt, K. D. Hagspiel, C. D. Phillips and C. M. Kramer (2005). "Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT." *AJR Am J Roentgenol* 184: 295-8.

39 Nordestgaard, B. G., M. L. Gronholdt and H. Sillesen (2003). "Echolucent rupture-prone plaques." *Curr Opin Lipidol* 14: 505-12.

40 Oliver, T. B., G. A. Lammie, A. R. Wright, J. Wardlaw, S. G. Patel, R. Peek, C. V. Ruckley and D. A. Collie (1999). "Atherosclerotic plaque at the carotid bifurcation: CT angiographic appearance with histopathologic correlation." *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 897-901.

41 Polak, J. F., L. Shemanski, D. H. O'Leary, D. Lefkowitz, T. R. Price, P. J. Savage, W. E. Brant and C. Reid (1998). "Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study." *Radiology* 208: 649-54.

42 Pongratz, D., Reilich, P. Schlaganfall. In: "Innere Medizin", Berdel, W.E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.), Urban&Fischer, München-Jena, 2004, 5. Auflage, 1796-1797.

43 Puppini, G., F. Furlan, N. Cirotta, G. Veraldi, Q. Piubello, S. Montemezzi and G. Gortenuiti (2006). "Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology." *Radiol Med (Torino)* 111: 921-30.

44 Randoux, B., B. Marro, F. Koskas, M. Duyme, M. Sahel, A. Zouaoui and C. Marsault (2001). "Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography." *Radiology* 220: 179-85.

45 Roessner, A., Kirkpatrick, C.J., Schneider, J. Atherosklerose. In: "Pathologie", Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U. (Hrsg.), Urban&Fischer, München-Jena, 2001, 2. Auflage, 465-469.

46 Saam, T., M. S. Ferguson, V. L. Yarnykh, N. Takaya, D. Xu, N. L. Polissar, T. S. Hatsukami and C. Yuan (2005). "Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 234-9.

47 Serfaty, J. M., L. Chaabane, A. Tabib, J. M. Chevallier, A. Briguet and P. C. Douek (2001). "Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatial-resolution MR imaging-- an in vitro study." *Radiology* 219: 403-10.

- 48 Serfaty, J. M., M. Nonent, N. Nighoghossian, F. Rouhart, L. Derex, C. Rotaru, P. Chirossel, G. Thabut, B. Guias, J. F. Heautot, P. Gouny, A. de la Vega, C. Pachai, R. Ecochard, J. Villard and P. C. Douek (2006). "Plaque density on CT, a potential marker of ischemic stroke." *Neurology* 66: 118-20.
- 49 Shaalan, W. E., H. Cheng, B. Gewertz, J. F. McKinsey, L. B. Schwartz, D. Katz, D. Cao, T. Desai, S. Glagov and H. S. Bassiouny (2004). "Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation." *J Vasc Surg* 40: 262-9.
- 50 Shinnar, M., J. T. Fallon, S. Wehrli, M. Levin, D. Dalmacy, Z. A. Fayad, J. J. Badimon, M. Harrington, E. Harrington and V. Fuster (1999). "The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2756-61.
- 51 Stary, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner and R. W. Wissler (1995). "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Circulation* 92: 1355-74.
- 52 Stary, H. C., A. B. Chandler, S. Glagov, J. R. Guyton, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, S. A. Schaffer, C. J. Schwartz, W. D. Wagner and R. W. Wissler (1994). "A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Arterioscler Thromb* 14: 840-56.
- 53 Takaya, N., C. Yuan, B. Chu, T. Saam, N. L. Polissar, G. P. Jarvik, C. Isaac, J. McDonough, C. Natiello, R. Small, M. S. Ferguson and T. S. Hatsukami (2005). "Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study." *Circulation* 111: 2768-75.
- 54 Takaya, N., C. Yuan, B. Chu, T. Saam, H. Underhill, J. Cai, N. Tran, N. L. Polissar, C. Isaac, M. S. Ferguson, G. A. Garden, S. C. Cramer, K. R. Maravilla, B. Hashimoto and T. S. Hatsukami (2006). "Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results." *Stroke* 37: 818-23.
- 55 Toussaint, J. F., G. M. LaMuraglia, J. F. Southern, V. Fuster and H. L. Kantor (1996). "Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo." *Circulation* 94: 932-8.
- 56 van Heeswijk, H. P., J. A. Vos, E. S. Louwse, J. C. Van Den Berg, T. T. Overtom, S. M. Ernst, H. W. Mauser, F. L. Moll and R. G. Ackerstaff (2002). "New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement." *Radiology* 224: 361-5.
- 57 Virmani, R., F. D. Kolodgie, A. P. Burke, A. V. Finn, H. K. Gold, T. N. Tulenko, S. P. Wrenn and J. Narula (2005). "Atherosclerotic plaque progression

and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2054-61.

58 Walker, L. J., A. Ismail, W. McMeekin, D. Lambert, A. D. Mendelow and D. Birchall (2002). "Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens." *Stroke* 33: 977-81.

59 WHO "World Health Organisation Technical Report Series (1958): The classification of atherosclerotic lesions. Report from a study group, Rep Ser (Band 143), Seite 1-20."

60 Widder, B., G. M. von Reutern and D. Neuerburg-Heusler (1986). "[Morphologic and Doppler sonographic criteria for determining the degree of stenosis of the internal carotid artery]." *Ultraschall Med* 7: 70-5.

61 Yuan, C., W. S. Kerwin, M. S. Ferguson, N. Polissar, S. Zhang, J. Cai and T. S. Hatsukami (2002). "Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization." *J Magn Reson Imaging* 15: 62-7.

62 Yuan, C., L. M. Mitsumori, K. W. Beach and K. R. Maravilla (2001). "Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions." *Radiology* 221: 285-99.

63 Yuan, C., L. M. Mitsumori, M. S. Ferguson, N. L. Polissar, D. Echelard, G. Ortiz, R. Small, J. W. Davies, W. S. Kerwin and T. S. Hatsukami (2001). "In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques." *Circulation* 104: 2051-6.

64 Yuan, C., S. X. Zhang, N. L. Polissar, D. Echelard, G. Ortiz, J. W. Davis, E. Ellington, M. S. Ferguson and T. S. Hatsukami (2002). "Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke." *Circulation* 105: 181-5.

## 10 Anhang

### 10.1 NIH Stroke Scale (NIHSS)

nach: Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster

#### 1a. Bewusstseinslage (Vigilanz)

- (0) Wach, unmittelbar antwortend
- (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen
- (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen
- (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe

*Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.*

#### 1b. Orientierung; Frage nach Monat und Alter

- (0) beide Fragen richtig beantwortet
- (1) eine Frage richtig beantwortet
- (2) keine Frage richtig beantwortet

#### 1c. Befolgung von Aufforderungen; Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen

- (0) beide Aufforderung richtig befolgt
- (1) eine Aufforderung richtig befolgt
- (2) keine Aufforderung richtig befolgt

#### 2. Blickbewegungen (Oculomotorik)

- (0) Normal
- (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). *Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.*
- (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann

**3. Gesichtsfeld**

- (0) keine Einschränkung
- (1) partielle Hemianopsie
- (2) komplette Hemianopsie
- (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit)

*Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.*

**4. Facialispause**

- (0) normal
- (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)
- (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts)
- (3) vollständig auf einer oder beider Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts)

**5. Motorik Arme, getrennt für links und rechts**

- (0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90/45 Grad Position gehalten)
- (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90/45 Grad gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab)
- (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90/45 Grad Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)
- (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche
- (4) Keine Bewegung

*Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.*

**6. Motorik Beine, getrennt für links und rechts**

- (0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sek. in der 30 Grad Position)
- (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht)
- (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)

(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche

(4) Keine Bewegung

*Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.*

## **7. Extremitätenataxie**

(0) fehlend

1) in einer Extremität vorhanden

(2) in zwei Extremitäten vorhanden

*Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. Wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.*

## **8. Sensibilität**

(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust

(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr

(2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr

## **9. Sprache**

(0) normal; keine Aphasie

(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich

(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation

(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma)

**10. Dysarthrie**

- (0) Normal
- (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden
- (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie

*Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte*

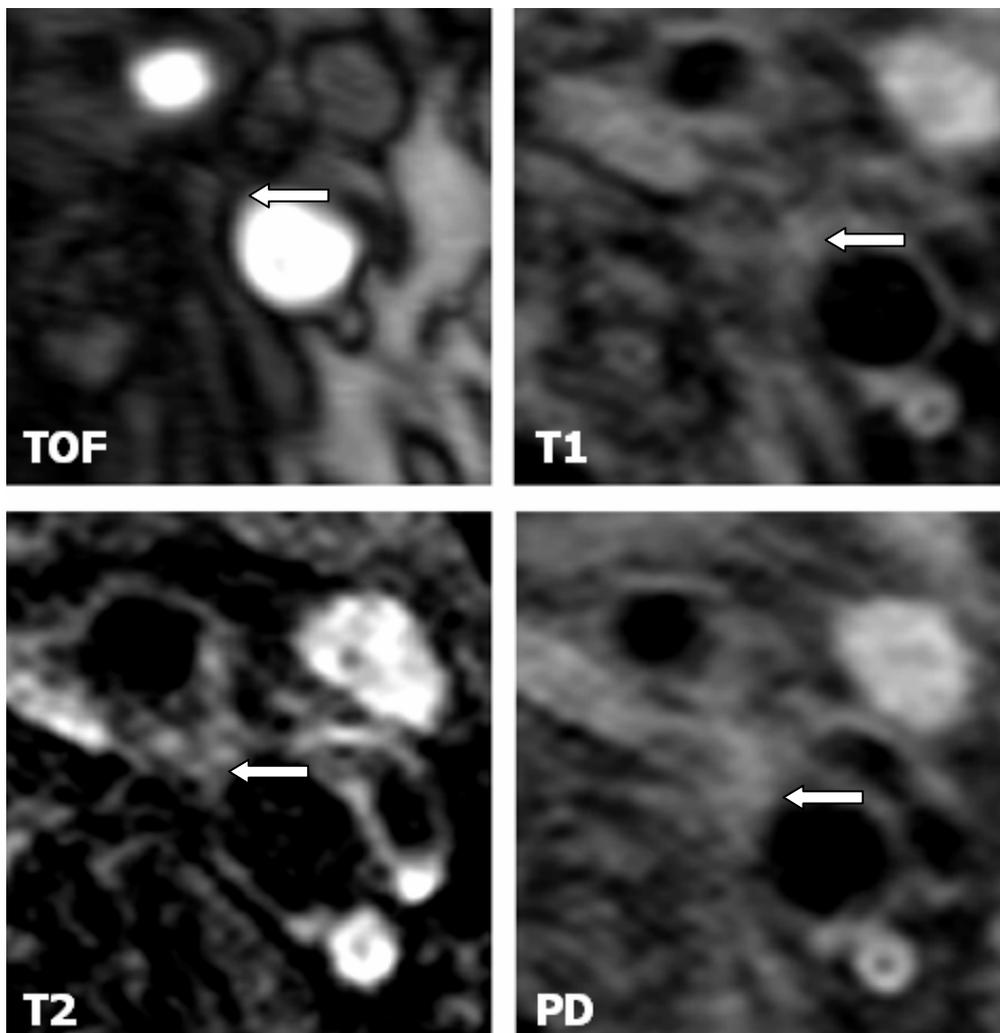
**11. Neglect**

- (0) Keine Abnormalität
- (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten
- (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes

*Anmerkung: bei fehlender fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte*

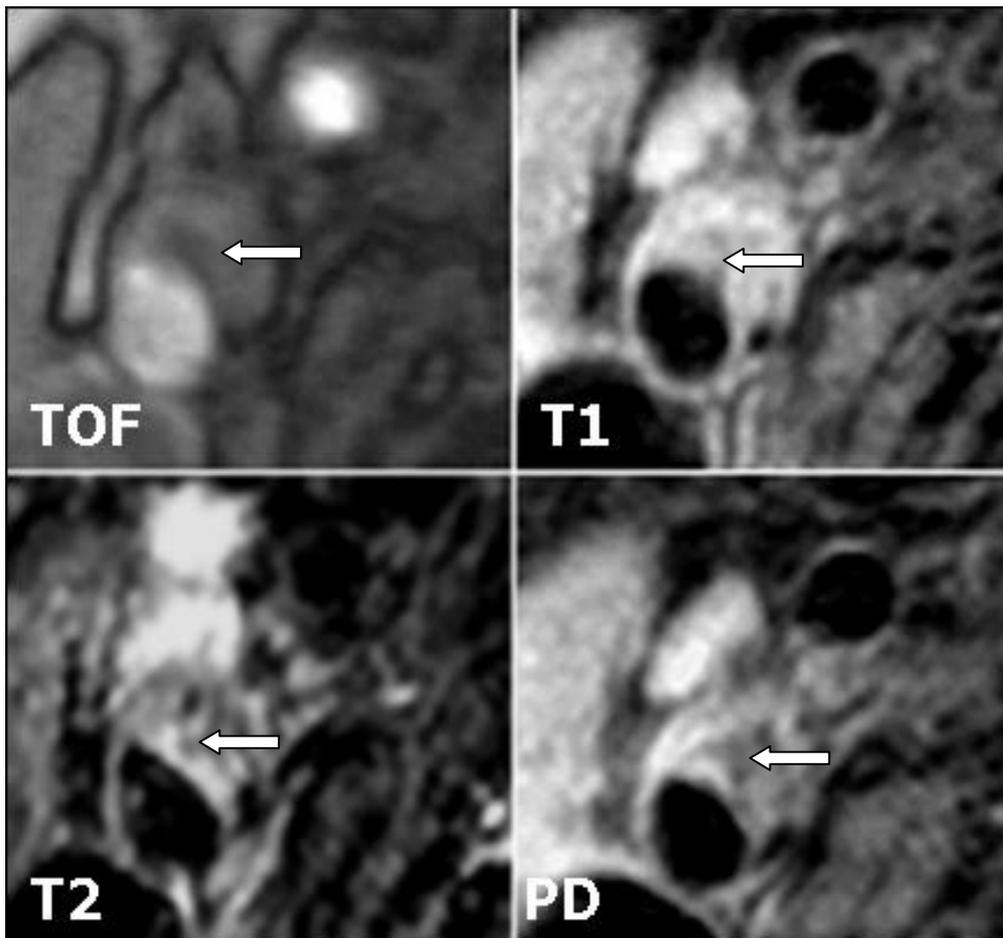
## 10.2 Beispiele MRT-Bilder

### 10.2.1 Läsionstyp III

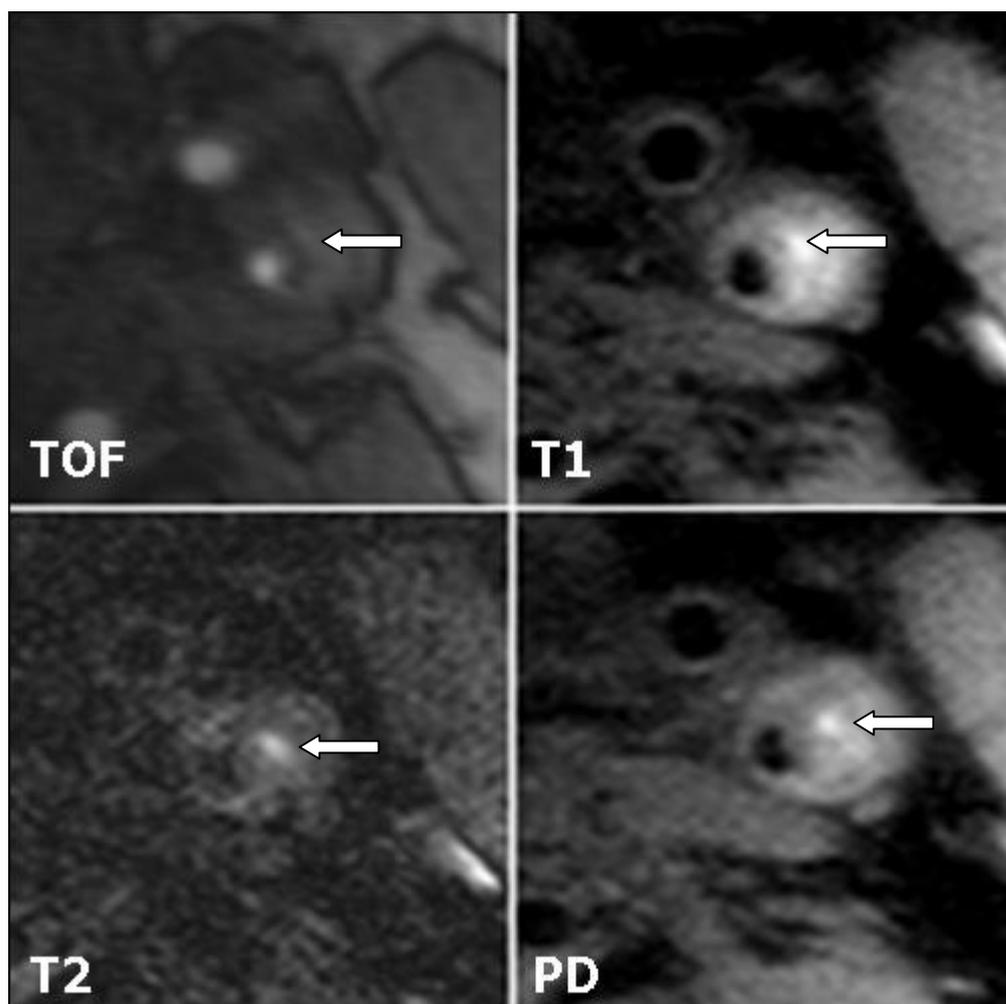


**Abbildung 12: Läsionstyp III**

Beispiel für einen Läsionstyp III der rechten A. carotis interna. Der Pfeil zeigt auf eine diffuse intimale Wandverdickung.

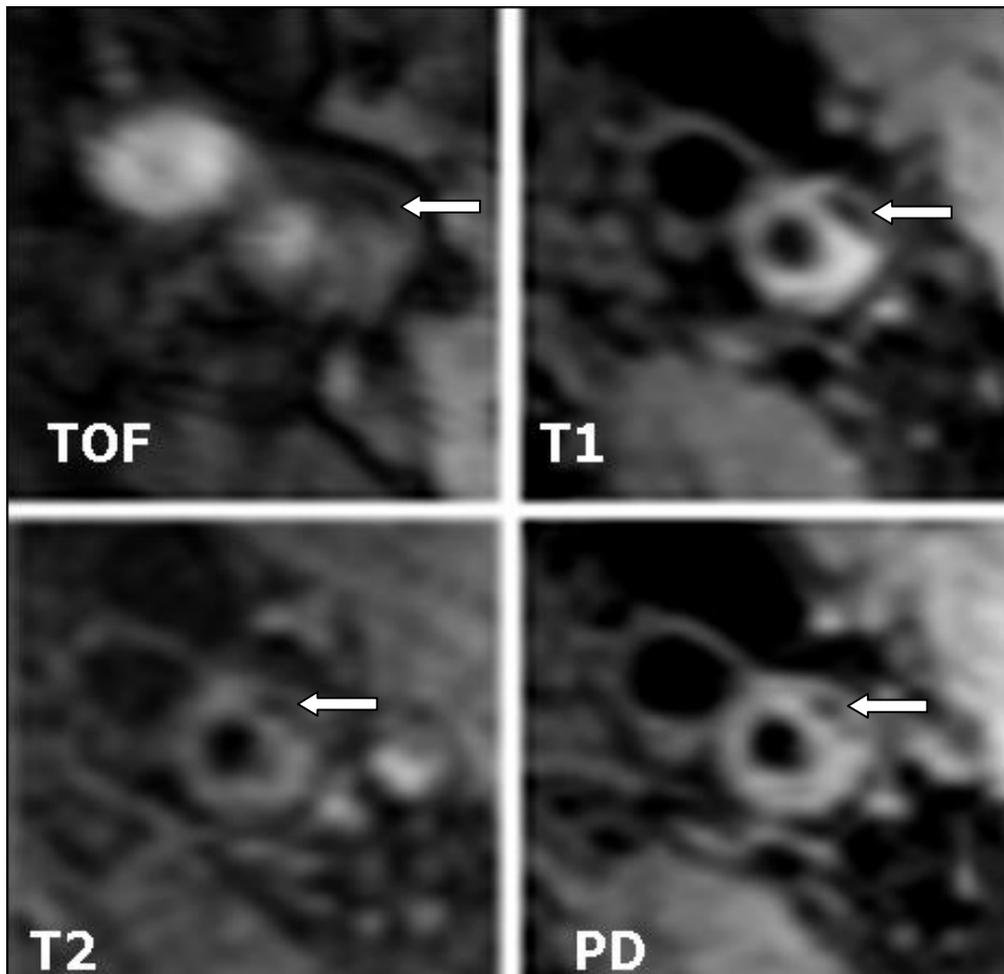
**10.2.2 Läsionstyp IV-V****Abbildung 13: Läsionstyp IV-V**

Beispiel für einen Läsionstyp IV-V der rechten A. carotis interna. Der Pfeil zeigt auf den lipidreichen nekrotischen Kern, welcher sich in der TOF-, T2- und Protonenwichtung isointens und in der T1-Wichtung hyperintens darstellt.

**10.2.3 Läsionstyp VI****Abbildung 14: Läsionstyp VI**

Beispiel für einen Läsionstyp VI der linken A. carotis interna. Der Pfeil zeigt eine frische Einblutung, welche sich in allen vier Sequenzen hyperintens darstellt.

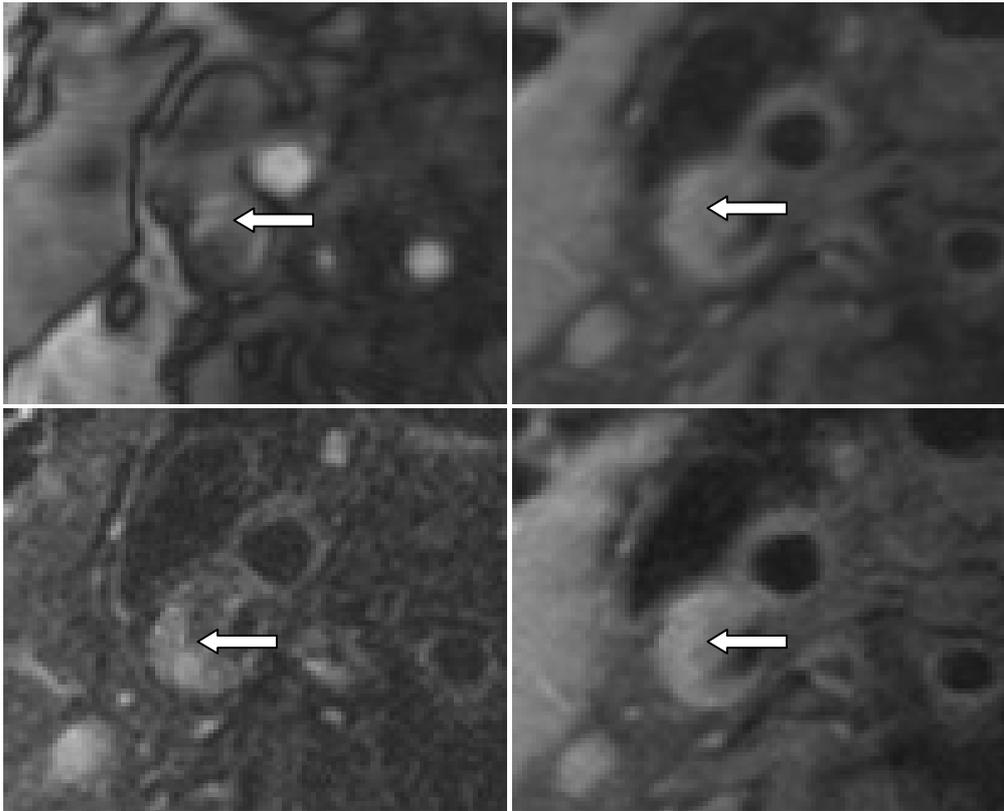
### 10.2.4 Läsionstyp VII



#### Abbildung 15: Läsionstyp VII

Beispiel für einen Läsionstyp VII der linken A. carotis interna. Die histologische Untersuchung dieses Plaques zeigte eine erhebliche Kalzifikation. Diese stellt sich im MRT-Bild in allen vier Sequenzen hypointens dar (Pfeil).

### 10.2.5 Läsionstyp VIII



**Abbildung 16: Läsionstyp VIII**

Beispiel für einen Läsionstyp VIII der rechten A. carotis interna. Der Pfeil zeigt auf einen fibrotischen Plaque ohne Lipidkern, welcher sich isointens-hyperintens darstellt.

## 11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sander für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung während der gesamten Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Holger Poppert und Dr. Lorena Esposito für ihr Engagement, die umfangreiche Unterstützung und das stets freundliche Arbeitsklima.

Vielen Dank an die MRTA Josette Höhn für ihre fachkundige und unermüdliche Mitarbeit.

Herzlichen Dank an Kristina Eberhardt für ihre umfangreiche Hilfe bei Gestaltung und Korrektur dieser Arbeit.

Ebenfalls herzlichen Dank an Claudio Marquardt für Korrektur und gute Ratschläge.

Der größte Dank gilt meiner Familie.

## 12 Lebenslauf

### Persönliche Informationen

Name: Marc Sievers  
Geburtsdatum: 30.03.1979  
Geburtsort: Altenkirchen  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung / Wehrdienst / Tätigkeiten bis Studienbeginn

08/1985-06/1989 Grundschule Hachenburg  
08/1989-06/1995 Graf-Heinrich-Realschule Hachenburg  
08/1995-06/1998 Wirtschaftsgymnasium Westerburg  
Abschluss: allgemeine Hochschulreife  
07/1998-04/1999 Wehrdienst, Sanitätsregiment Rennerod  
08/1999-07/2000 Medizinische Praktika, Krankenhaus Hachenburg;  
Studienvorbereitung, Institut für Biologie und Medizin  
des Rheinischen Bildungszentrums Köln

### Studium der Humanmedizin

10/2000-03/2003 Vorklinischer Abschnitt, Universität Rostock  
03/2003 Ärztliche Vorprüfung /  
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/2003-11/2007 Klinischer Abschnitt, Technische Universität München  
02/2006-01/2007 Praktisches Jahr (Wahlfach: Neurologie, Klinikum rechts  
der Isar der Technischen Universität München)  
11/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufspraxis

seit 03/2008 Assistenzarzt, Klinikum Freising, Abteilung für Innere  
Medizin